

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина
Российской академии наук**

На правах рукописи

Макринский Кирилл Игоревич

**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ НАНЕСЕНИЯ И IN VIVO
КОНТРОЛЯ БИОАКТИВНЫХ ПОКРЫТИЙ НА
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЯХ**

Специальность: 1.4.6. Электрохимия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук**

Москва – 2026

Работа выполнена в лаборатории биоэлектрохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина Российской академии наук

Научный руководитель:	Батищев Олег Вячеславович доктор физико-математических наук, доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией биоэлектрохимии ФГБУН Института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина Российской академии наук
Официальные оппоненты:	Сенатов Федор Святославович доктор физико-математических наук, доцент, Директор Института Биомедицинской инженерии НИТУ МИСИС
	Кузнецов Виталий Владимирович Доктор химических наук, профессор кафедры технологии неорганических веществ и электрохимических процессов РХТУ
Ведущая организация:	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

Защита состоится «27» октября 2026 года на заседании диссертационного совета 24.1.141.02 при ФГБУН Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН по адресу: 119071 г. Москва, Ленинский проспект, 31 корп. 5 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химической литературы ИФХЭ РАН по адресу г. Москва, Ленинский проспект, 31 корп. 4 и на сайте <http://phyche.ac.ru>

Отзывы на автореферат можно отправлять ученому секретарю диссертационного совета 24.1.141.02 по адресу Natalianek@yandex.ru

Автореферат разослан « » 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н.

Некрасова Н. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современная медицина требует создания не просто биоактивных поверхностей, а полимерных покрытий-носителей, способных доставлять и контролируемо высвобождать терапевтические агенты непосредственно в зоне имплантации. Электрохимическое осаждение хитозана признано одним из наиболее разработанных методов формирования таких матриц, благодаря технологическому удобству, pH-управляемости процесса и, что критически важно, возможности включения высокомолекулярных терапевтических белков без их денатурации. Общим для всех подобных медицинских изделий является то, что и само нанесение покрытий-носителей, и последующий мониторинг их состояния в организме базируются на единых электрохимических принципах.

Настоящая работа направлена на создание серии экспериментальных моделей, описывающих жизненный цикл хитозановых покрытий-носителей. Целевая система (Ti/Chit-HAp-VEGF) выступает в роли прототипа лекарственного биоактивного покрытия на титановом сплаве, где хитозан является модельной полимерной матрицей, а VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) служит модельным высокомолекулярным терапевтическим белком. Валидационная *in vivo* модель (Mg/хитозан) представляет собой инструментальную систему на основе биорезорбируемого магниевого сплава, обеспечивающую быструю кинетику деградации *in vivo*. Данная модель используется для оперативной отработки методов электрохимического мониторинга, которые в дальнейшем могут быть применимы к лекарственным покрытиям с медленной деградацией. Скрининговая *in vitro* модель (Al/Zn в бактериальной среде) служит в качестве ускоренной экспериментальной системы для отработки способов регистрации спонтанных электрохимических флуктуаций и оценки барьерных свойств покрытий-носителей в условиях микробной агрессии.

Реализация единого электрохимического подхода сталкивается с необходимостью создания комплексной методологии, охватывающей три взаимосвязанных компонента.

Первый компонент — систематизация параметров синтеза. Выбор оптимальных параметров электроосаждения полимерных матриц-носителей из массива данных, представленных в сотнях разрозненных публикаций, невозможен вручную, что требует применения больших языковых моделей (БЯМ) для извлечения искомой информации в структурированном виде.

Второй компонент — направленное формирование матрицы с заданными функциями. Электроосаждение композитных покрытий-носителей сопряжено с конкурирующими процессами (экранирование катода добавками, локальное изменение pH), оптимизация которых критична для сохранения структуры матрицы и активности модельного белка.

Третий компонент — контроль деградации *in vivo* в реальном времени. Большинство существующих методов (микро-КТ, анализ ионов) не являются

непрерывными и пассивными. При этом активные электрохимические методы не применимы в условиях *in vivo* деградации из-за риска необратимого повреждения. Единственной альтернативой становится пассивный мониторинг электрохимических шумов (в частности, СЭШ Чебышёва в конфигурации ZRA), однако он требует предиктивного вычислительного моделирования порогов обнаружения дефектов матриц до начала экспериментов на животных.

Заполнение пробела между выбором параметров с помощью БЯМ, направленным электроосаждением и пассивным *in vivo* мониторингом деградации с помощью единой сквозной электрохимической методологии определяет актуальность настоящей диссертационной работы.

Цель и задачи

Целью настоящей работы является разработка электрохимических методов нанесения биоактивных покрытий на медицинские изделия и методов *in vivo* контроля их состояния с применением вычислительных подходов для оптимизации параметров.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

1. Разработать и применить алгоритм на основе больших языковых моделей (БЯМ) для извлечения и систематизации параметров электроосаждения хитозана из более чем 500 научных публикаций, и на основе полученных данных определить оптимальные параметры электроосаждения композитного покрытия для титановых подложек.
2. На основе данных БЯМ-анализа разработать метод электроосаждения композитного биоактивного покрытия Chit/HAp/VEGF на лазерно-обработанном сплаве Ti6Al4V, и подтвердить биоактивность покрытия по независимым показателям *in vitro*.
3. Разработать ускоренный *in vitro* метод биокоррозионных испытаний алюминиевых сплавов в бактериальной среде на основе регистрации флуктуаций тока между идентичными электродами, доказав принципиальную возможность обнаружения биокоррозии с помощью данной методики.
4. Разработать вычислительную модель для предиктивного проектирования *in vivo* электрохимических измерений, включающую анатомический фантом, модель коррозионного шума, биоэлектрические помехи и метод Монте-Карло для оценки порогов обнаружения дефектов покрытий.
5. Адаптировать метод спектроскопии электрохимических шумов Чебышёва для *in vivo* мониторинга биодеградации хитозанового покрытия на магниевых имплантатах в условиях подкожной имплантации на мышинной модели и верифицировать предсказания вычислительной модели реальными экспериментальными данными

Научная новизна

Все результаты, представленные в настоящей работе, являются новыми. В частности:

1. Впервые разработан и применён алгоритм на основе больших языковых моделей (БЯМ) для систематизации параметров электроосаждения хитозана из массива научных публикаций. Показано, что стандартные метрики информационного поиска (F1-мера) не отражают фактологическую точность извлечения контекстных ассоциаций параметров, что обосновывает необходимость применения двухуровневой валидации с использованием метода «БЯМ-судья» для создания достоверных баз знаний в электрохимии.

2. Впервые метод спектроскопии электрохимических шумов на основе дискретного преобразования Чебышёва адаптирован для пассивного *in vivo* мониторинга биodeградации покрытий на магниевых имплантатах. Установлено, что динамика парциальной дисперсии спектра позволяет в реальном времени оценивать интегральную кинетику изменения барьерных свойств поверхности (тенденцию к пассивации или деградации покрытия), при этом пассивный характер измерений позволяет избежать искажений, неизбежных при использовании активных электрохимических методов из-за эффекта отрицательной разности.

3. Впервые создана вычислительная модель (*BioElectroSynth*) электрохимических ZRA-измерений *in vivo*, включающая анатомический фантом для генерации биоэлектрических помех, двухзонную импедансную модель покрытия и факториальный дизайн Монте-Карло. Показано, что данная модель позволяет количественно спрогнозировать пороги статистического обнаружения дефектов покрытия (вплоть до 2% площади при высоком сопротивлении покрытия) на фоне кардиальных и миографических артефактов, что обосновывает выбор оптимальной конфигурации датчиков до начала экспериментов на животных.

4. Впервые реализована ступенчатая валидация электрохимического шумового мониторинга покрытий с нарастающей сложностью среды (*in vitro* → вычислительное моделирование → *in vivo*). Установлено, что интегральные метрики интенсивности шума (среднеквадратичное отклонение и парциальная дисперсия) сохраняют высокую информативность для оценки кинетики деградации полимерных матриц-носителей, что обосновывает возможность переноса метода от ускоренных скрининговых испытаний в бактериальной среде к условиям подкожной имплантации.

Научно-практическая значимость

Практическая значимость полученных результатов заключается в создании сквозной электрохимической методологии, охватывающей полный жизненный цикл полимерных покрытий-носителей: от предиктивного выбора параметров их синтеза с помощью больших языковых моделей до пассивного *in vivo*

мониторинга биодegradации. Данный подход способствует более глубокому пониманию функционирования матриц в биологической среде и открывает перспективы для разработки имплантатов с программируемым высвобождением терапевтических агентов, что необходимо для повышения эффективности регенеративной медицины.

Фундаментальное исследование процессов на межфазной границе «имплантат–биосреда» позволило создать вычислительную модель BioElectroSynth и прототип биоактивного покрытия (Chit/HAp/VEGF). Предложенная модель обеспечивает предиктивный дизайн *in vivo* экспериментов, позволяя отбраковывать статистически необеспеченные конфигурации датчиков до испытаний на животных. Разработанный ускоренный *in vitro* метод и пассивный шумовой мониторинг предполагают новый способ контроля целостности матриц без внешнего возмущения системы. В результате могут быть созданы новые протоколы оценки имплантатов и медицинские изделия, механизм действия которых основан на контролируемой локальной стимуляции васкуляризации и остеоинтеграции.

Кроме того, примененный в работе подход к рассмотрению биорезорбируемых сплавов с позиций пассивной шумовой спектроскопии и вычислительного анализа может быть распространен на широкий класс медицинских материалов (цинковые, железные сплавы) и полимерных матриц. Интерпретация данных на основе метрик, свободных от артефактов эффекта отрицательной разности, позволяет взглянуть на проблему биокоррозии с новой методологической позиции и разрешить противоречия, неизбежно возникающие при экстраполяции результатов классических активных методов *in vitro* на реальную кинетику деградации *in vivo*.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения диссертационной работы, включая постановку задач и планирование экспериментов, а также проведение исследований, обработку и интерпретацию полученных результатов, а также подготовку материалов для публикаций. Разработка алгоритма применения БЯМ, вычислительной модели BioElectroSynth, а также математический анализ электрохимических шумов и проведение *in vivo* исследований выполнены автором лично.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для извлечения параметров электроосаждения хитозана из научной литературы стандартной количественной оценки качества больших языковых моделей по F1-мере недостаточно, поскольку она не выявляет ошибки контекстной связи между подложкой, составом раствора, режимом осаждения и результатом. Двухуровневая валидация, сочетающая F1-меры и проверку

фактологических утверждений методом большой языковой модели-судьи, обеспечивает корректное формирование базы параметров электроосаждения.

2. Гальваностатическое электроосаждение при плотности тока 1 мА/см² из раствора хитозана с гидроксиапатитом при pH 5 на лазерно-текстурированную поверхность Ti6Al4V обеспечивает формирование композитного покрытия Chit/HAp/VEGF, обладающего выраженной биоактивностью *in vitro* по показателям адгезии мезенхимальных стволовых клеток, активности щелочной фосфатазы и экспрессии VEGFR.

3. Вычислительная модель BioElectroSynth, включающая анатомический фантом, биоэлектрические помехи, двухзонную импедансную модель покрытия и факториальный дизайн Монте-Карло, позволяет до эксперимента *in vivo* количественно оценивать рабочее окно пассивной регистрации токовых шумов и минимально обнаружимую долю дефекта покрытия в заданной конфигурации электродов.

4. Пассивная регистрация спонтанных токовых флуктуаций между электродами позволяет пассивно оценивать изменение коррозионной активности систем «металл — покрытие — биосреда»: *in vitro* она выявляет снижение активности биорезорбции алюминиевого сплава с защитным покрытием, а *in vivo* расчёт парциальной дисперсии спектра Чебышёва позволяет отслеживать разнонаправленную динамику шумовой активности непокрытых и покрытых хитозаном электродов из магниевого сплава AZ91 без наложения внешней поляризации.

Степень достоверности и апробация

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается использованием комплекса современных электрохимических, физико-химических и микроскопических методов, а также совпадением экспериментальных данных *in vitro* и *in vivo* с предсказаниями вычислительных моделей.

Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих российских и международных научных конференциях:

1. XIX Конференция молодых учёных, аспирантов и студентов «ФИЗИКОХИМИЯ — 2025» (Москва, Россия), 2025
2. XVIII Всероссийская научно-практическая конференция им. А.Ю. Барышникова «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» (Москва, Россия), 2025
3. Международная конференция «Биоматериалы: от исследований к практике» (Москва, Россия), 2025
4. IX Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, Россия)
5. XX Конференция молодых учёных, аспирантов и студентов «ФИЗИКОХИМИЯ — 2026» (Москва, Россия), 2026.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами Scopus, Web of Science и RSCI, а также получено 2 патента РФ на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 105 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 87 наименований. Работа содержит 23 рисунка и 1 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, научно-практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, а также приведены сведения об апробации, публикациях, личном вкладе автора, объеме и структуре работы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Раздел 1.1 посвящён обзору медицинских изделий с покрытиями и постановке электрохимического вызова. Рассмотрены три класса изделий: биоинертные титановые имплантаты, биорезорбируемые магниевые сплавы и наружные конструкции из алюминиевых сплавов. Для всех трёх классов обоснована необходимость создания биополимерных покрытий-носителей на основе хитозана, способных осуществлять локальную доставку терапевтических агентов и управлять коррозионной активностью.

Раздел 1.2 посвящён механизмам электроосаждения хитозановых покрытий. Обобщена модель катодного гелеобразования: электролиз воды генерирует OH^- , локальный pH превышает $\text{pK}_a \approx 6,3$ хитозана, что вызывает депротонирование аминогрупп и самосборку нерастворимого гидрогеля. Систематизированы два механизма массопереноса — диффузионная электрокоагуляция и электрофоретическая миграция, а также влияние материала подложки, режима осаждения и добавок (HAp) на морфологию покрытия.

Раздел 1.3 посвящён электрохимии коррозии биорезорбируемых сплавов и пассивным методам её мониторинга. Проанализирован механизм микрогальванической коррозии Mg-сплавов (фаза $\beta\text{-Mg}_{17}\text{Al}_{12}$ как локальный катод), эффект отрицательной разности (NDE) и его последствия для неприменимости активных электрохимических методов *in vivo*. Обоснован выбор

ZRA-конфигурации как единственного пассивного метода, свободного от артефактов NDE.

Раздел 1.4 посвящён спектроскопии электрохимических шумов Чебышёва (СЭШ) как альтернативе классическим методам анализа. Рассмотрены ограничения FFT (спектральная утечка на коротких записях) и преимущества чебышёвского разложения: автоматическое отделение тренда, отсутствие оконных функций, робастность к биоэлектрическим помехам. Сформулирована нерешённая проблема — СЭШ Чебышёва никогда не применялась для *in vivo* мониторинга и не подвергалась вычислительному моделированию порогов обнаружимости.

Раздел 1.5 посвящён проблеме систематизации параметрического пространства электроосаждения с помощью больших языковых моделей. Проанализирован опыт применения БЯМ в смежных областях электрохимии (электрокатализ, аккумуляторные материалы). Выявлен принципиальный пробел: ни одна БЯМ-система не применялась к электроосаждению биополимерных покрытий. Обоснована необходимость двухуровневой валидации (F1-мера + «БЯМ-судья») для обеспечения фактологической достоверности извлекаемых ассоциаций параметров.

Раздел 1.6 формулирует научную проблему диссертации как разработку сквозной электрохимической методологии полного жизненного цикла биоактивного покрытия-носителя: от автоматизированного выбора параметров электроосаждения на основе БЯМ-систематизации литературных данных до направленного нанесения покрытия и мониторинга *in vivo* его деградации с помощью СЭШ Чебышёва. Решение достигается за счёт иерархии экспериментальных моделей — целевой (Ti/Chit-HAp-VEGF), валидационной *in vivo* (Mg/хитозан) и скрининговой *in vitro* (Al/Zn).

ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В разделе 2.1 описана алгоритмическая цепочка на основе БЯМ для извлечения структурированных данных о параметрах электроосаждения хитозана из более чем 500 научных публикаций. Архитектура включает: загрузку PDF, мультимодальную конвертацию в Markdown моделью Gemini-3-flash, извлечение параметров тремя БЯМ (Qwen3.5-4B, GPT-OSS-120b, Gemini-3-Pro), двухуровневую валидацию (F1-мера + «БЯМ-судья») и импорт в базу данных MongoDB с естественно-языковым интерфейсом запросов.

В разделе 2.2 описана методика электроосаждения композитных покрытий Chit/HAp/VEGF на лазерно-гравированные диски Ti6Al4V. Подготовка поверхности включает шлифование (SiC 220–1200), лазерную гравировку (канавки 0,1×0,15 мм, шаг 0,20–0,29 мм) и очистку. Электроосаждение проводили в гальваностатическом режиме (0,1; 1; 10 мА/см², 5 мин) из раствора 1% хитозана + 1% HAp (pH 5) с последующей дегидратацией в изопропанол, адсорбцией VEGF и оценкой биоактивности по адгезии hMSC, остеоиндуктивности (щелочная фосфатаза, 21 сут) и проангиогенному эффекту (VEGFR(+), 10 сут).

В разделе 2.3 описан универсальный протокол регистрации и обработки электрохимических шумов методом СЭШ Чебышёва. Регистрация токовых флуктуаций между двумя идентичными электродами (ZRA) выполнялась с помощью 24-битного АЦП AD7176-2 (шунт 10 Ом, частота 10 Гц, 4096 точек, 409,6 с). Обработка: разбиение на 256 сегментов по $N = 16$ отсчётов, дискретное преобразование Чебышёва, усреднение спектров, расчёт парциальной дисперсии σ^2 по линиям $k = 2-15$.

В разделе 2.4 описана методика биокоррозионных испытаний алюминиевых сплавов *in vitro* в бактериальной среде *E. coli*. Пара идентичных электродов площадью 25 мм² инкубировалась при 37°C в течение 3 суток. Регистрация флуктуаций тока — не менее 5 раз в сутки; обработка — выделение флуктуаций вычитанием скользящего среднего и расчёт медианы СКО.

В разделе 2.5 описан цифровой симулятор BioElectroSynth для предиктивного проектирования экспериментов *in vivo*. Модель генерирует суммарный ZRA-сигнал как суперпозицию коррозионного шума (метастабильный питтинг, дробовой шум, тренд деградации), биоэлектрических помех (ЭКГ через анатомический фантом мыши из 9 эллипсоидов, ЭМГ), инструментального шума и квантования АЦП. Двухзонная импедансная модель покрытия с факториальным дизайном Монте-Карло (3300 реализаций) вычисляет пороги обнаружения дефектов.

В разделе 2.6 описана методика подкожной имплантации Mg-электродов (сплав AZ91) с хитозановым покрытием мышам и мониторинга биodeградации *in vivo* методом СЭШ Чебышёва. Электроды диаметром 1 мм (рабочая поверхность $\approx 2,5$ мм²) с капельно-нанесённым покрытием (2 мас.% хитозан, pH 5) имплантировали в область холки белых мышей-самцов (22–25 г). Измерения проводили 3–5 раз в день в течение 4 суток с регистрацией токовых шумов по протоколу раздела 2.3.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ: ВЫБОР ПАРАМЕТРОВ И НАНЕСЕНИЕ ПОКРЫТИЙ

В главе 3 на основе БЯМ-анализа осуществлён обоснованный выбор параметров и синтезировано композитное покрытие Chit/HAp/VEGF, биоактивность которого подтверждена по трём независимым показателям *in vitro*.

В разделе 3.1 проведён БЯМ-анализ параметров электроосаждения хитозана по базе из 982 научных публикаций (720 групп с верифицированным электроосаждением). По результатам количественной валидации модель Gemini 3-Pro продемонстрировала наилучшее среднее значение F1-меры — 0,95; модель Qwen3-4B достигла $F1 = 0,90$, GPT-OSS-120b — $F1 = 0,93$.

Таблица 1. Результаты оценки качества определения именованных сущностей несколькими БЯМ.

Определяемая сущность	Метрика	Gemini 3-Pro	Qwen3.5-4b	GPT-OSS-120b
Экспериментальная группа	точность	0,93	0,86	0,85
	полнота	1,00	0,82	0,93
	F1	1,00	0,93	0,89
Состав раствора	точность	1,00	1,00	0,93
	полнота	1,00	1,00	1,00
	F1	1,00	1,00	1,00
Материал электрода	точность	0,80	0,78	0,70
	полнота	0,85	0,80	0,70
	F1	0,82	0,79	0,70
Режим осаждения	точность	1,00	1,00	1,00
	полнота	1,00	1,00	1,00
	F1	1,00	1,00	1,00

Однако качественная валидация методом «БЯМ-судьи» выявила существенное расхождение между F1-мерой и фактологической корректностью: Qwen3.5-4B при $F1 = 0,9$ продемонстрировала лишь 48% смысловой точности, тогда как Gemini 3-Pro и GPT-OSS-120b показали 87% и 74% соответственно. Данный результат подтверждает, что стандартные токен-уровневые метрики не отражают контекстуальную точность извлечения научных данных, и для создания достоверной базы знаний необходим качественный валидационный слой.

В разделе установлено, что медиана плотности тока $|j|$ для Ti-подложек составляет 1,7 мА/см² (межквартильный диапазон 0,8–3,2 мА/см²), что статистически значимо превышает значение для золотых электродов — 0,45 мА/см² ($U = 836,5$, $p = 5,1 \times 10^{-5}$). Для Ti-подложек выявлена отрицательная зависимость $\log|j|$ от pH ($R^2 = 0,21$, $p < 0,05$). Наиболее часто используемые концентрации хитозана — 0,5–2 мас.%, молекулярная масса — 50–300 кДа; НАр присутствует в 30–40% публикаций. Совокупность полученных результатов послужила количественной основой для выбора параметров электроосаждения в разделе 3.2: плотность тока 1 мА/см², pH 5, концентрация хитозана 10 г/л (≈ 1 мас.%), добавка 1 мас.% НАр.

Раздел 3.2 посвящён электроосаждению композитного покрытия Chit/НАр/VEGF на лазерно-обработанном сплаве Ti6Al4V. Лазерная гравировка формирует регулярные канавки глубиной 0,1 мм, шириной 0,15 мм (шаг 0,20–0,29 мм), что приводит увеличению эффективной площади поверхности (Рис. 1).

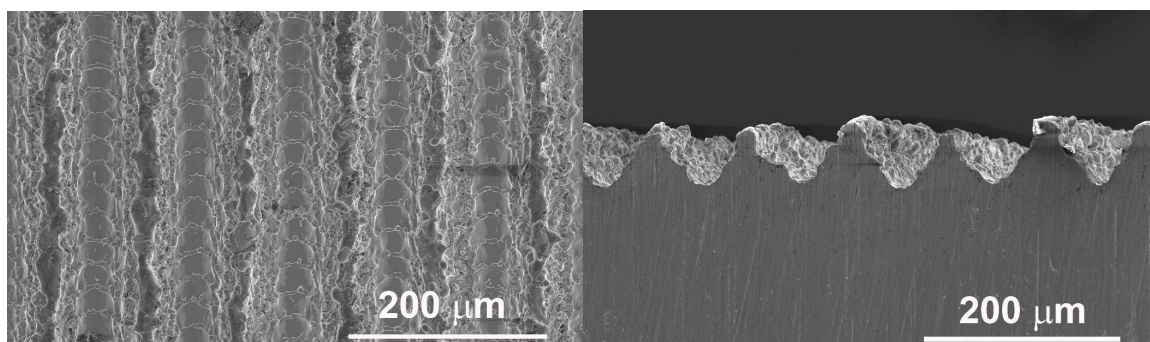


Рис. 1. СЭМ-изображения поверхности дисков $Ti6Al4V$ после лазерной обработки: регулярные канавки глубиной 0,1 мм, шириной 0,15 мм, шаг 0,20–0,29 мм.

Поляризационные кривые в растворах 1% хитозана и 1% хитозана + 1% НАр показали ПРЦ = -710 ± 10 мВ (отн. Ag/AgCl) (Рис. 2). В интервале от ПРЦ до $-1,4$ В плотность тока в растворе без НАр выше, что связано с экранирующим воздействием частиц НАр; при потенциалах ниже $-1,7$ В доминирует электролиз воды с интенсивным газовыделением. Электроосаждение проводили при трёх плотностях тока (0,1; 1 и 10 мА/см², 5 мин). При 0,1 мА/см² покрытие самопроизвольно отслаивалось, при 10 мА/см² формировались макродефекты от газовыделения. Оптимальной признана плотность тока 1 мА/см² — покрытие без крупных пузырей, прочно адгезированное к подложке.

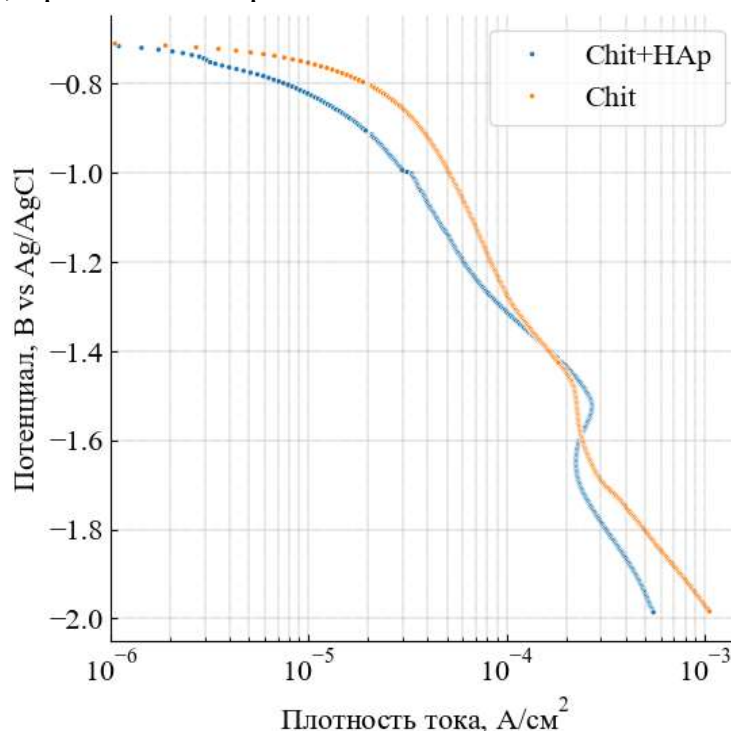


Рис. 2. Типичные поляризационные кривые для дисков $Ti6Al4V$ с микрорельефом в растворах 1% хитозана (Chit) и 1% хитозана + 1% НАр.

В разделе 3.3 исследованы биологические свойства композитного покрытия *in vitro* по трём независимым показателям. Адгезия hMSC (Рис. 3): интенсивность флуоресценции от клеток на дисках с покрытием Chit/НАр/VEGF и лазерным микрорельефом в 1,5 раза выше, чем на дисках без покрытия, и более чем в 10 раз

выше, чем на гладких дисках ($p < 0,05$). Остеоиндуктивность (Рис. 4): после 21 суток активность щелочной фосфатазы на дисках с покрытием в 3–5 раз выше контроля ($p < 0,001$). Проангиогенный эффект (Рис. 5): после 10 суток доля VEGFR(+)-клеток на дисках с покрытием в 8,7–17,6 раза выше контроля. Совокупность данных свидетельствует, что композитное покрытие Chit/HAp/VEGF проявляет одновременно остеоиндуктивные и проангиогенные свойства, а параметры электроосаждения, выбранные на основе БЯМ-анализа, обеспечивают формирование функционального покрытия с заданными биологическими свойствами.

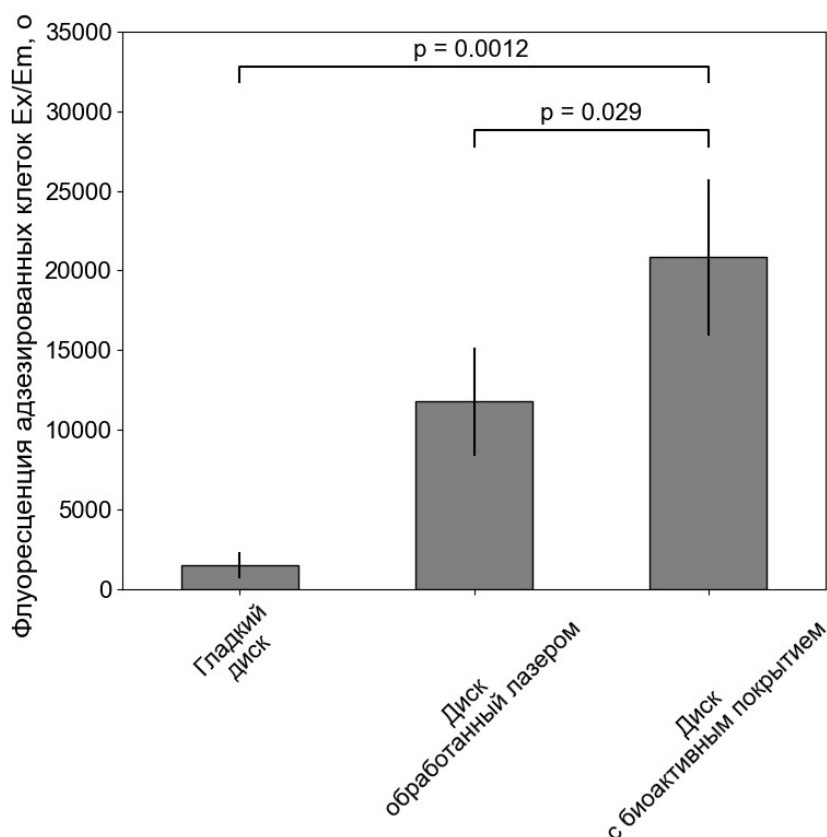


Рис. 3. Адгезия клеток МСК на дисках $Ti6Al4V$: флуоресценция адгезированных клеток.

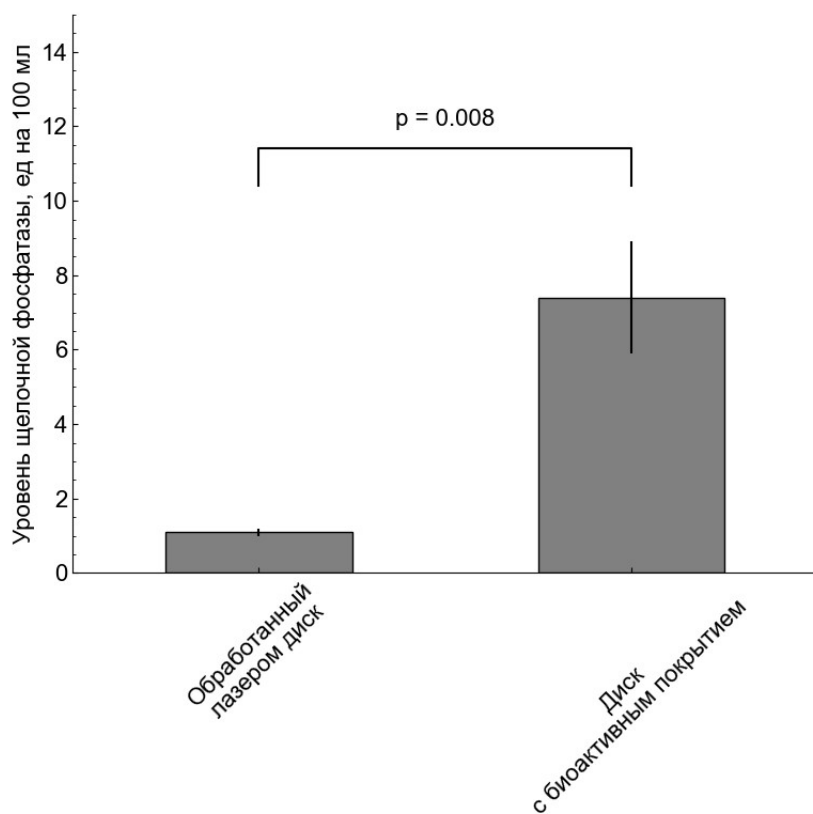


Рис. 4.
Остеоиндуктивные эффекты (активность щелочной фосфатазы) на дисках Ti6Al4V с различной обработкой поверхности.

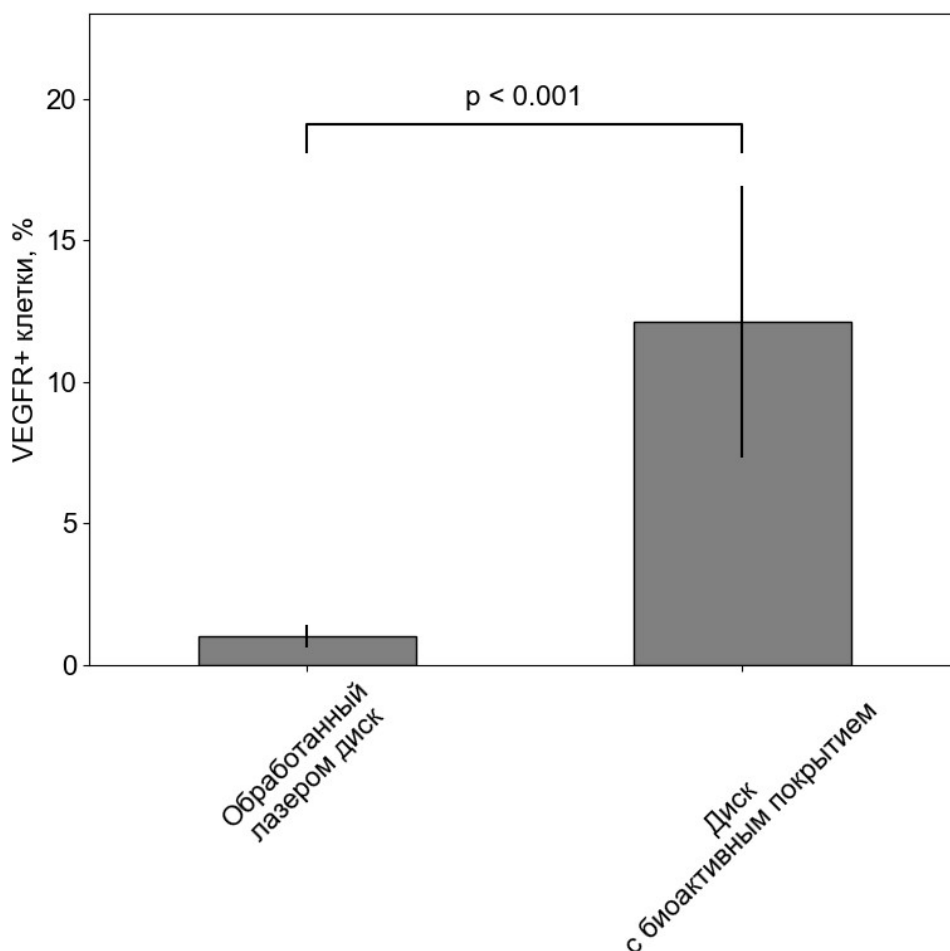


Рис. 5.
Проангиогенные эффекты (доля VEGFR(+) клеток) на дисках Ti6Al4V с различной обработкой поверхности.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ: ВАЛИДАЦИЯ МОНИТОРИНГА ПОКРЫТИЙ

В главе 4 методом пошаговой валидации (*in vitro* → *in silico* → *in vivo*) доказана универсальность подхода СЭШ Чебышёва для пассивного мониторинга состояния полимерных покрытий-носителей в реальном времени.

Раздел 4.1 посвящён валидации метода *in vitro* на алюминиевом сплаве Al-6%Mg в среде *E. coli* ($1,5 \times 10^6$ клеток/мл, pH 7,3, 37°C, 3 суток). Два идентичных электрода площадью 25 мм² погружали в бактериальную среду; флуктуации тока регистрировали не менее 5 раз в сутки. Динамика СКО флуктуаций тока представлена на Рис. 6. Медиана СКО для непокрытых образцов составила $1,8 \times 10^{-7}$ А (1-е сутки), $1,2 \times 10^{-7}$ А (2-е), 7×10^{-8} А (3-и), демонстрируя монотонное снижение за счёт формирования пассивирующего слоя. Для электродов с защитным Zn/Fe-покрытием (98% Zn, 2% Fe, 15 мкм) медиана СКО снизилась на 66,7% (1-е сутки), 54,2% (2-е) и 28,6% (3-и) относительно контроля; уменьшение разницы во времени свидетельствует о постепенной деградации покрытия. Разработанный метод сокращает площадь образца в 200 раз и длительность испытаний до 3 суток по сравнению с ГОСТ 9.908-85.

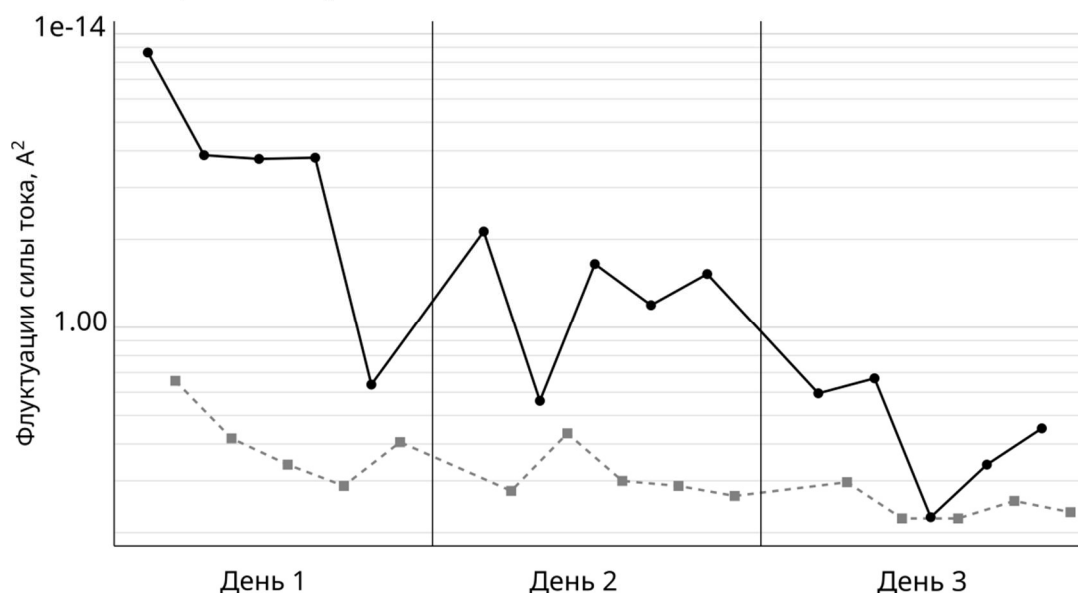


Рис. 6. Динамика среднеквадратичных отклонений флуктуаций тока для непокрытых (сплошная линия) и покрытых Zn/Fe (пунктир) электродов из алюминиевого сплава в бактериальной среде.

Раздел 4.2 посвящён предиктивному вычислительному моделированию электрохимических ZRA-измерений *in vivo* — цифровому симулятору BioElectroSynth. Необходимость моделирования продиктована тем, что в живом организме коррозионный сигнал сосуществует с мощными биоэлектрическими помехами (ЭКГ с амплитудой ~1,5 мВ на поверхности тела, миографические артефакты от движения животного), и без количественной оценки их вклада невозможно определить, будет ли метод СЭШ Чебышёва работоспособен *in vivo*

до проведения эксперимента на животных. Модель реализована на языке Python с использованием библиотек NumPy, SciPy, NeuroKit2 и PyQt6 (Рис. 7).

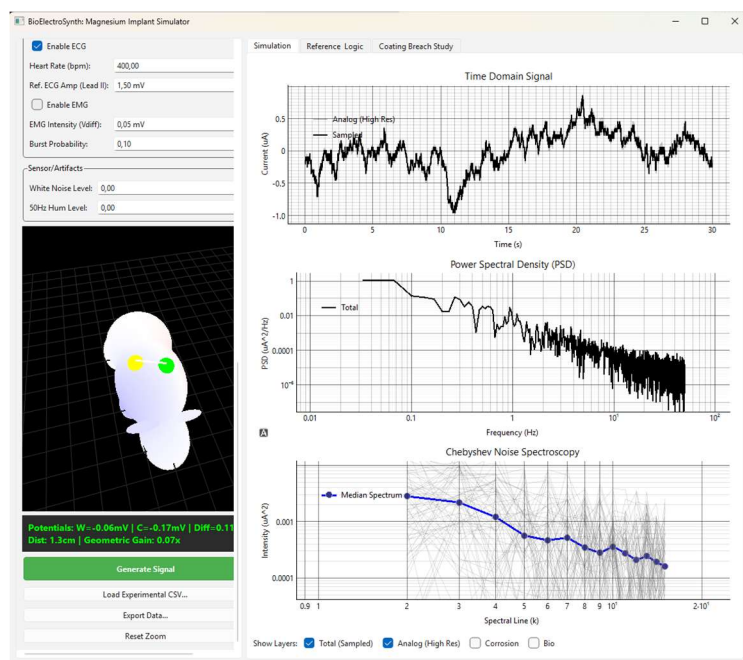


Рис. 7. Интерфейс симулятора BioElectroSynth с 3D-анатомическим фантомом мыши для размещения электродов, генерацией сигнала в реальном времени и спектроскопией Чебышёва.

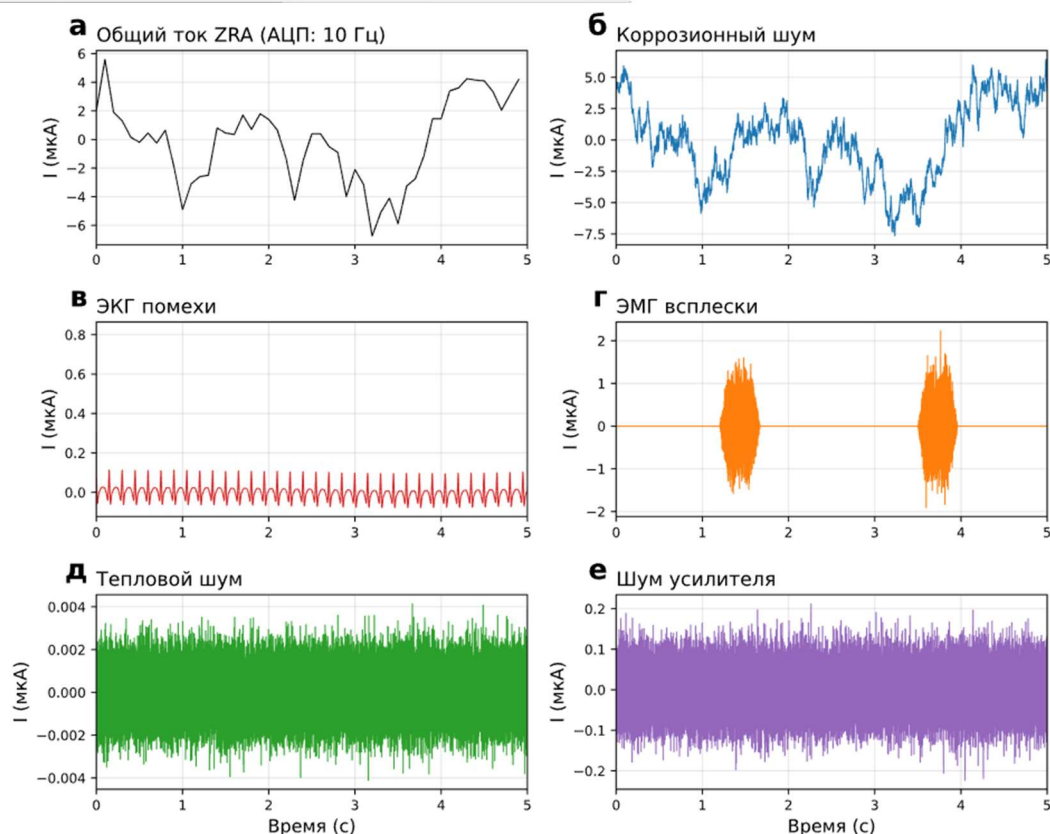


Рис. 8. Декомпозиция синтетического ZRA-сигнала на шесть компонент: (а) суммарный ток после оцифровки; (б) коррозионный шум; (в) ЭКГ-помеха; (г) ЭМГ-помеха; (д) тепловой шум Джонсона–Найквиста; (е) шум усилителя

Измеряемый ZRA-ток формируется как суперпозиция шести независимо генерируемых составляющих (Рис. 8). Коррозионный шум включает флуктуации

метастабильного питтинга (спектральная плотность типа $1/f^2$), дробовой шум пузырьков водорода и тренд деградации покрытия; базовый коррозионный ток рассчитывается по уравнению Штерна–Гири на основе EIS-параметров сплава AZ91. Биоэлектрические помехи моделируются двумя источниками: ЭКГ — через анатомический фантом мыши из девяти ориентированных эллипсоидов с сердечным ритмом 300–600 уд/мин, и ЭМГ — как случайные широкополосные импульсы. Инструментальные шумы включают тепловой шум Джонсона–Найквиста, шум усилителя и квантование АЦП. Все составляющие фильтруются через частотно-зависимый импеданс измерительного контура, реализующий двухзонную модель покрытия (Рис.9): покрытая зона ($R_f = 100 \text{ Ом}\cdot\text{см}^2$) и оголённая зона ($R_{ct} = 300 \text{ Ом}\cdot\text{см}^2$) соединены параллельно, базовые токи коррозии масштабируются пропорционально площади согласно соотношению Штерна–Гири

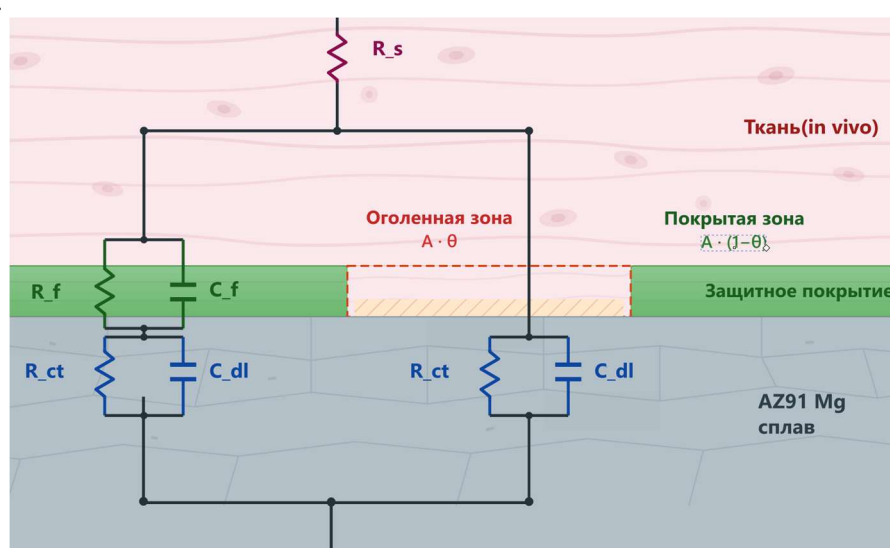


Рис. 9. Двухзонная модель нарушения целостности покрытия: физическое сечение электрода с покрытой/оголённой зонами и эквивалентная электрическая схема.

Оптимизация площади электрода с точки зрения принципиального качества обнаружения сигнала на фоне биоэлектрических и приборных помех выявила двустороннее ограничение (Рис. 10). Снизу по площади электрода и сверху по сопротивлению покрытия задаются пороги качественного измерения электрохимического сигнала на фоне биологических помех и шумов прибора. Для покрытых электродов построена SNR-фазовая диаграмма в координатах «сопротивление покрытия R_f — площадь электрода A »: область $\text{SNR} > 1$ образует клин, сужающийся с ростом R_f , поскольку покрытие подавляет коррозионный ток, тогда как ЭКГ-фон остаётся. Это определяет ключевой компромисс: высокobarьерные покрытия требуют больших электродов для превышения шумового порога усилителя, но меньших — для нахождения ниже порога доминирования биологических помех. Для реальных клинических устройств (например, компрессионные винты MAGNEZIX® с площадью 0,5–5 см^2) большинство конфигураций попадают в рабочую область.

Убедившись в принципиальной возможности регистрации коррозионного сигнала на фоне помех, был поставлен следующий вопрос: можно ли в принципе обнаружить дефект покрытия заданного размера по изменению шумовых

характеристик? Для ответа на него выполнен факториальный дизайн Монте-Карло на выборке из 3300 реализаций (5 значений площади $\times 11$ значений доли дефекта от 0 до $100\% \times 2$ частоты дискретизации 10 и 100 Гц $\times 30$ независимых запусков по 30 с). Для каждой конфигурации проведена МНК-регрессия метрики обнаружения по доле дефекта θ (Рис. 11). Для конфигурации $A = 0,5 \text{ см}^2$, $f_s = 10$ Гц получено отношение шума к чувствительности $\text{NSR} = 0,228$. В такой конфигурации дефект размером в 20% от общей площади статистически различим после 11 записей (6 мин суммарного времени), 10% — после 42 записей (21 мин), 5% — после 168 записей (84 мин). Метрика остаточного СКЗ (после вычитания скользящего среднего за 1 с) обеспечивает наименьший порог обнаружения — $7\text{--}23\%$ при $A \geq 0,1 \text{ см}^2$; значение NSR варьируется от $0,14$ ($A = 1,0 \text{ см}^2$, 100 Гц) до $0,55$ ($A = 0,05 \text{ см}^2$, 10 Гц).

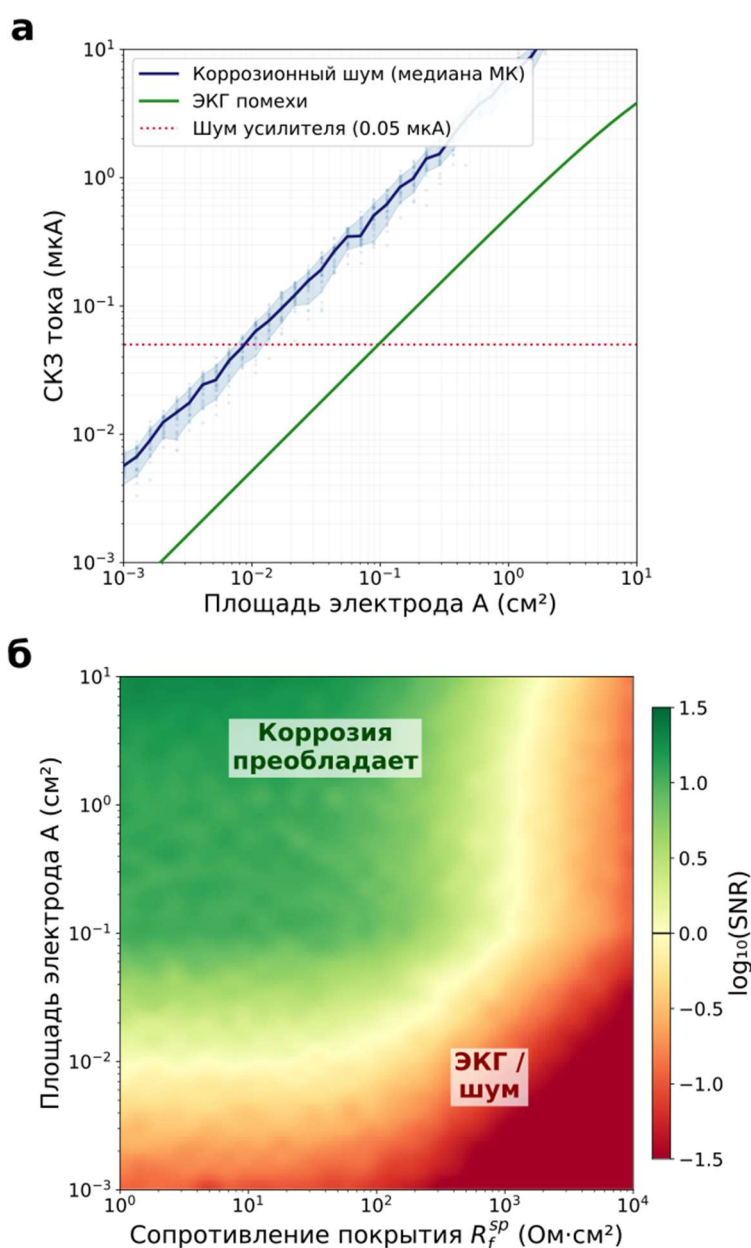


Рис. 10. Оптимизация площади электрода методом Монте-Карло: (а) базовый металл — коррозионный шум, ЭКГ-помеха и порог усилителя; (б) SNR-фазовая диаграмма как функция R_f и A

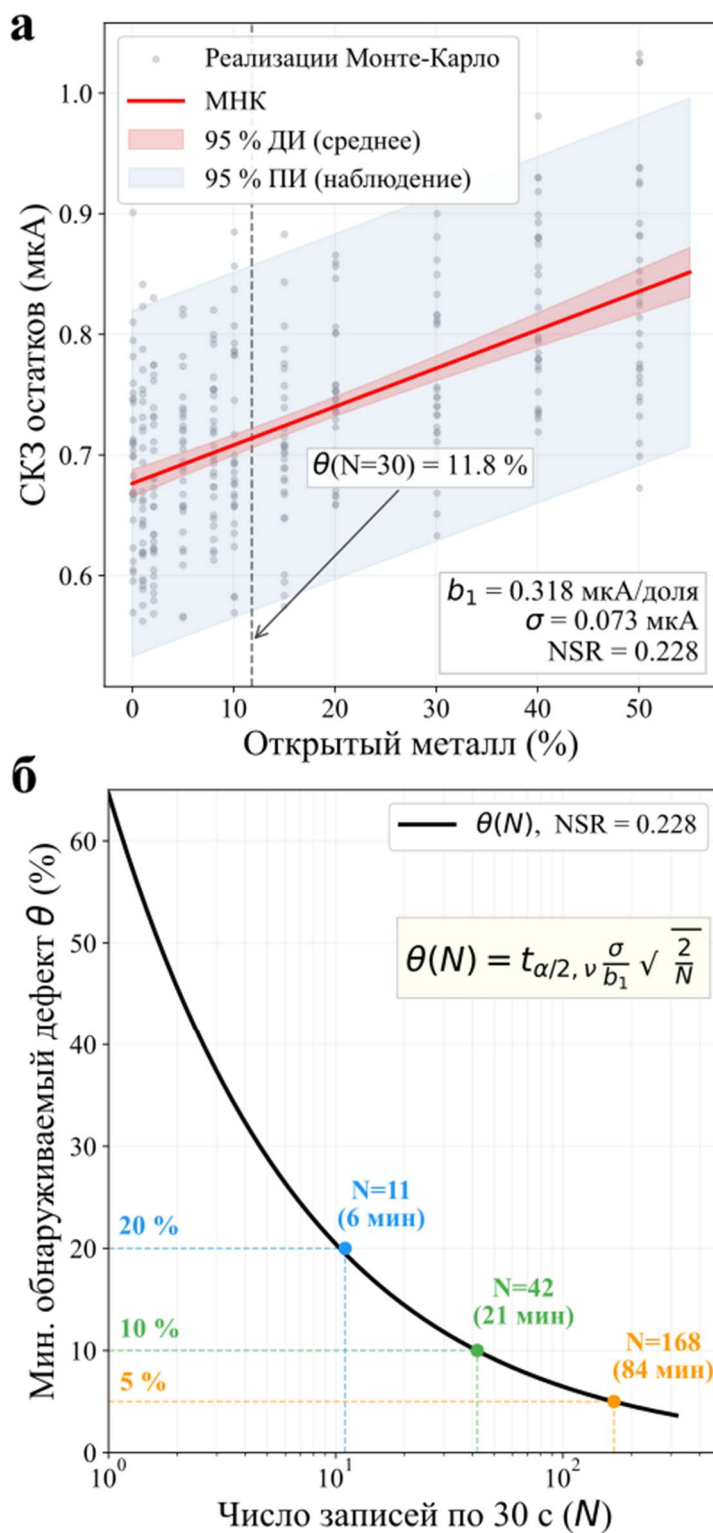


Рис. 11. Обнаружение дефектов покрытия методом Монте-Карло (3300 реализаций, 30 с): (а) МНК-регрессия метрики против доли пробы; (б) кривая порога обнаружения.

Далее было исследовано, как пороги обнаружения дефектов зависят от свойств покрытия, в первую очередь — от его сопротивления R_f . Минимальная обнаруживаемая доля дефекта как функция площади электрода для различных сопротивлений покрытия представлена на Рис. 12. Принципиально важный результат получен для высококачественных покрытий: при $R_f > 1000 \text{ Ом} \cdot \text{см}^2$ импедансный контраст между покрытой и обнажённой зонами настолько велик, что дефект размером 2–4% от площади электрода статистически достоверно

обнаруживается уже при $A = 0,05 \text{ см}^2$. При площади электрода $1,0 \text{ см}^2$ и $R_f = 1200 \text{ Ом} \cdot \text{см}^2$ для обнаружения дефекта площадью менее 2% требуется порядка 10 минут записи. Достигнутая чувствительность соответствует масштабу, на котором локальный питтинг начинает определять остаточную механическую прочность имплантата: потеря 2–5% несущего сечения Mg-винта означает переход от безопасной эксплуатации к риску механического разрушения. Напротив, при низком сопротивлении покрытия ($R_f = 35 \text{ Ом} \cdot \text{см}^2$, характерном для гидрогелевых плёнок) и площади менее $0,05 \text{ см}^2$ наличие дефекта не может быть определено в принципе. Таким образом, модель BioElectroSynth не только даёт количественные пороги для конкретной конфигурации датчика, но и определяет границы применимости метода в координатах «качество покрытия — площадь электрода», позволяя отбраковывать статистически необеспеченные конфигурации до начала экспериментов на животных.

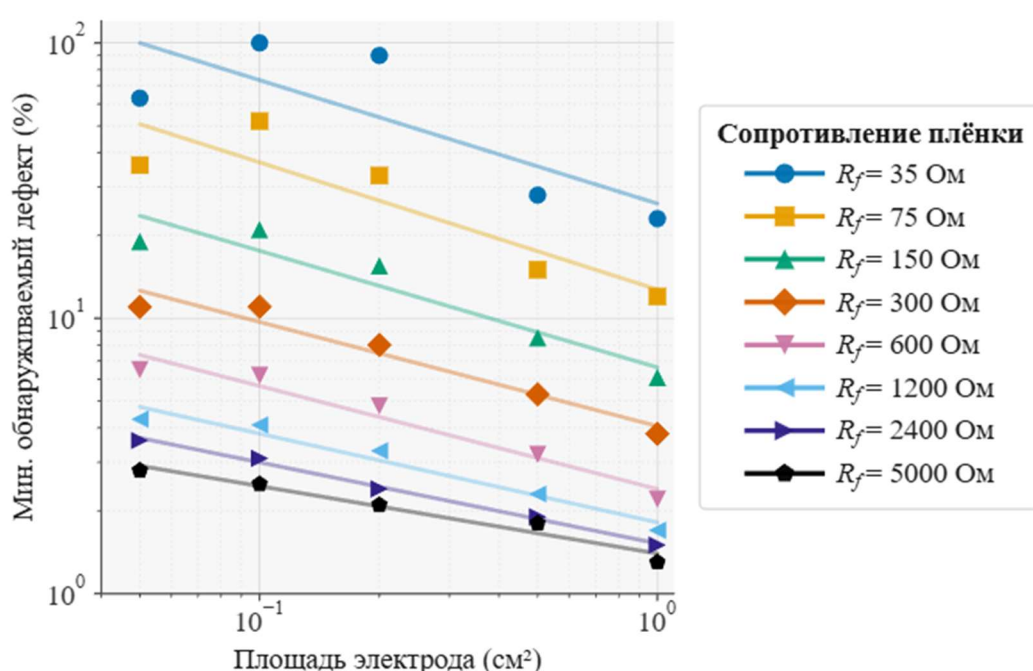


Рис. 12. Минимальная обнаруживаемая доля дефекта покрытия (%) как функция площади электрода для различных сопротивлений покрытия.

Раздел 4.3 содержит результаты валидации *in vivo* на мышинной модели — завершающего этапа доказательства работоспособности метода СЭШ Чебышёва в реальном организме. Проведена подкожная имплантация пар идентичных электродов из сплава AZ91 (рабочая поверхность $\approx 2,5 \text{ мм}^2$) двум белым мышам-самцам массой 22–25 г. Контрольные (непокрытые) и покрытые хитозаном (2 мас.%, pH 5) электроды размещали в симметричных подкожных карманах области холки; подкожные выводы объединяли в гибкий двухжильный кабель. Площадь электродов и протокол измерений (3–5 записей в день, 4 суток) определены по результатам моделирования BioElectroSynth (раздел 4.2). Внешний вид животного в процессе измерения и общий вид с имплантированными электродами показаны на Рис. 13.

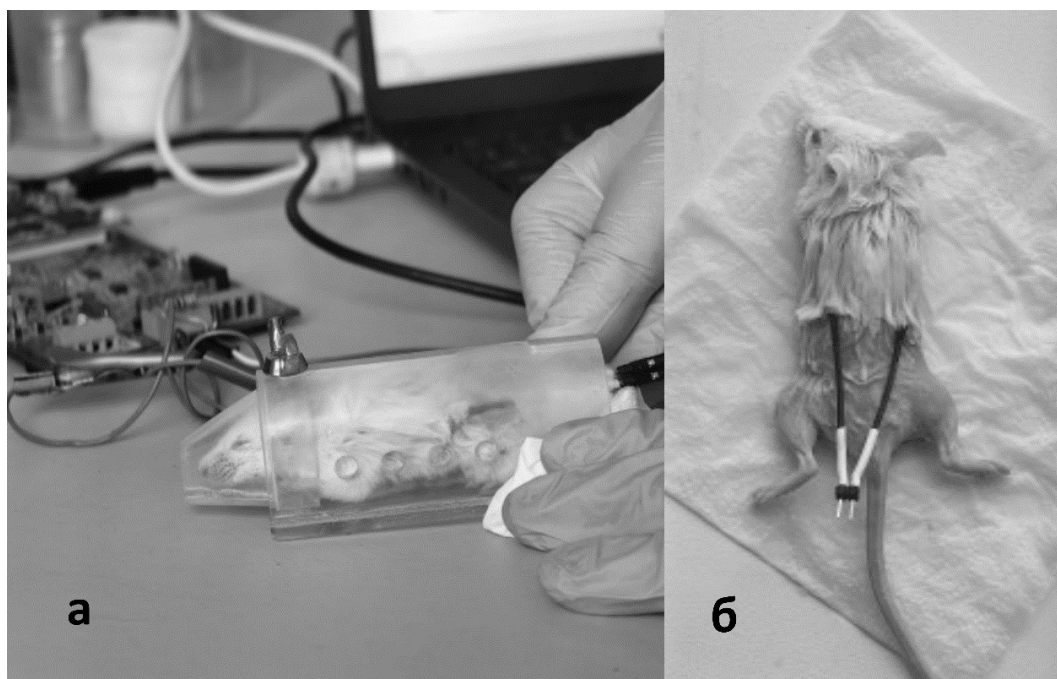


Рис. 13. Фотография мыши, помещённой в рестрейнер (а) в процессе измерения, и (б) общий вид с имплантированными электродами.

Регистрация токовых шумов осуществлялась с помощью АЦП AD7176-2 (шунт 10 Ом, частота дискретизации 10 Гц, длительность записи 4096 точек — 409,6 с). Обработка данных выполнена методом СЭШ Чебышёва: разбиение записи на 256 сегментов по $N = 16$ отсчётов, дискретное преобразование Чебышёва, усреднение спектров, расчёт парциальной дисперсии σ^2 по спектральным линиям $k = 2-15$. Контрольные измерения фонового шума на прецизионном резисторе 10 Ом показали, что СКЗ фонового шума измерительного тракта на порядок ниже сигналов от имплантированных электродов, что исключает вклад инструментальных шумов. На начальном этапе эксперимента интенсивность токового шума для непокрытых электродов практически на порядок превышала интенсивность шума для электродов с хитозановым покрытием, что обусловлено снижением эффективной площади контакта металла с тканевой жидкостью под полимерной плёнкой. Наблюдаемое различие качественно подтверждается визуально: у непокрытых электродов под кожей образуются газовые мешки вследствие интенсивного выделения водорода, тогда как у покрытых этот эффект минимален.

Примеры зарегистрированных токовых транзиентов и соответствующих им спектров Чебышёва для первого и последнего дней мониторинга приведены на Рис. 15. В первый день амплитуда флуктуаций тока для непокрытого электрода многократно превышает таковую для покрытого; к четвёртому дню амплитуды сближаются, а форма спектров становится практически идентичной. Спектры Чебышёва демонстрируют устойчивый наклон в двойных логарифмических координатах на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на сохранение природы электрохимических реакций, характерной для сплава AZ91: коррозия протекает по механизму микрогальванического взаимодействия фаз β -

Mg₁₇Al₁₂ (катод) и α -Mg (анод) с селективным растворением магниевой матрицы; хитозановое покрытие модифицирует кинетику этого процесса, но не его фундаментальный механизм.

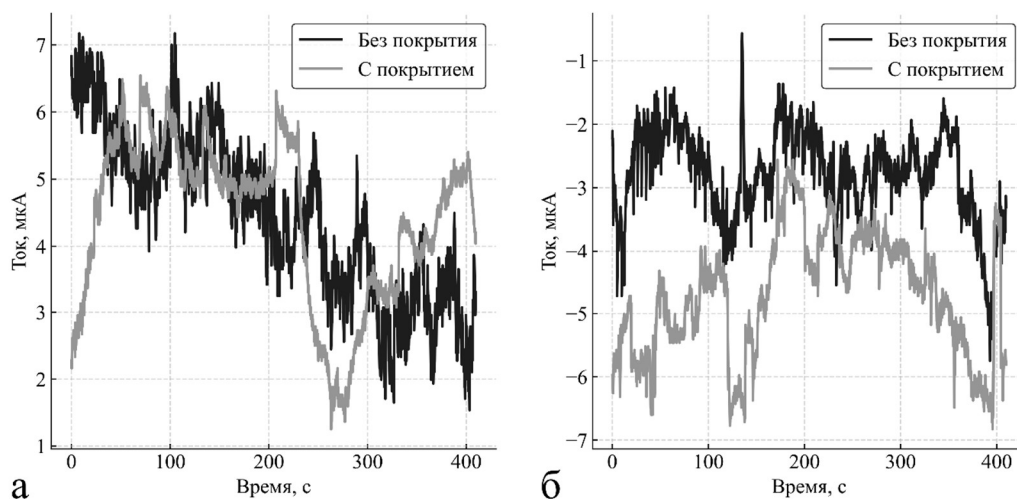


Рис. 15.

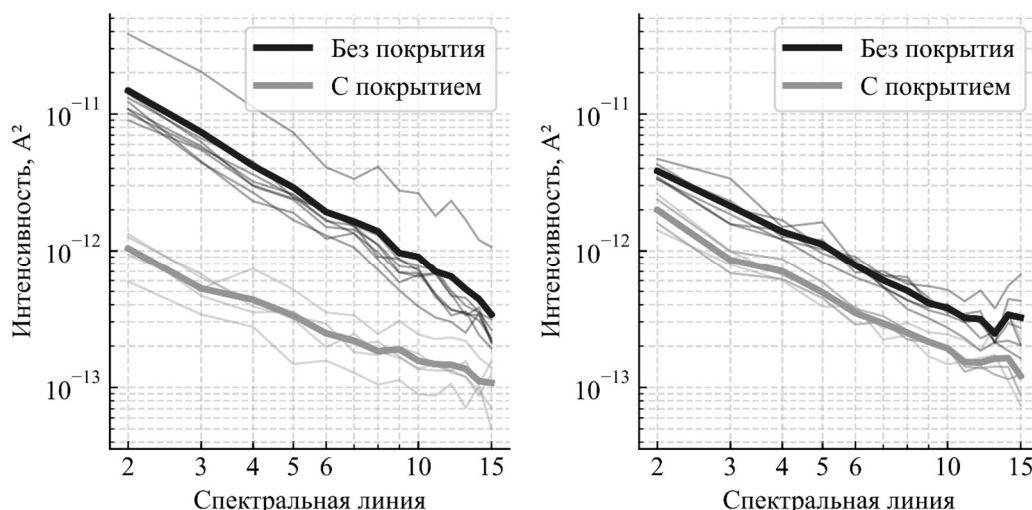


Рис. 15. Примеры зарегистрированных токовых транзиев в (а) первый и (б) последний дни мониторинга (вверху) и спектры Чебышёва для первого (в) и последнего (г) дней (внизу).

Интегральная динамика процесса деградации за 4 суток наблюдения, выраженная через парциальную дисперсию σ^2 , представлена на Рис. 16. Обнаружены два конкурирующих процесса с противоположной направленностью. Для непокрытых электродов σ^2 монотонно снижается, что отражает формирование пассивирующего слоя из продуктов коррозии на поверхности сплава — эффект, хорошо известный для магниевых сплавов в физиологических средах. Для покрытых электродов, напротив, наблюдается монотонный рост σ^2 , представляющий собой прямое измерение кинетики деградации хитозановой плёнки *in vivo*: постепенное растворение или нарушение целостности покрытия приводит к увеличению эффективной площади контакта металла с биологической средой. К 4-м суткам значения σ^2 для покрытых и непокрытых электродов совпадают: покрытие перестаёт выполнять барьерную

функцию, и покрытый электрод ведёт себя аналогично непокрытому — у непокрытых образцов интенсивность снижается за счёт пассивации, у покрытых одновременно протекают биодеградация хитозана и пассивация в порах покрытия. Полученные результаты подтверждают предсказания модели BioElectroSynth по трём позициям: коррозионный сигнал доминирует над биоэлектрическими помехами при использованной площади электрода; хитозановое покрытие обнаружимо по снижению σ^2 на порядок, что существенно превышает минимальный предсказанный порог; динамика деградации наблюдаема в реальном времени, открывая возможность хронологической фиксации момента нарушения целостности покрытия.

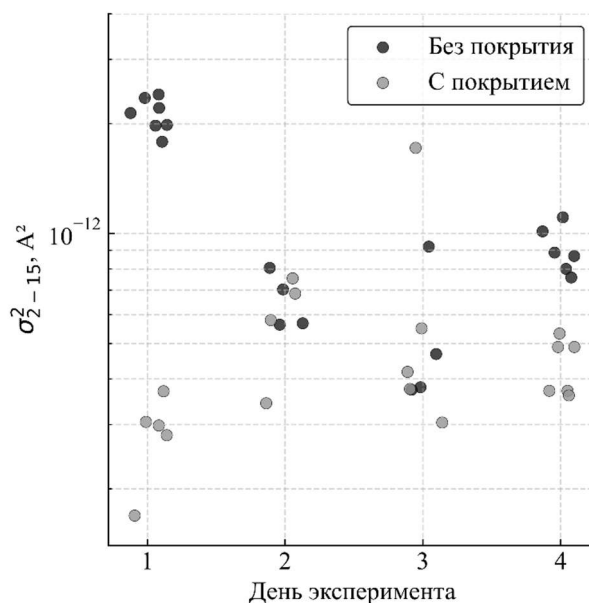


Рис. 16. Изменения парциальной дисперсии шума σ^2 в течение периода имплантации для непокрытых и покрытых хитозаном электродов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная диссертационная работа посвящена созданию сквозной электрохимической методологии, охватывающей полный жизненный цикл полимерных покрытий-носителей биоактивных и лекарственных соединений — от предиктивного выбора параметров их нанесения до пассивного мониторинга их биодеградации *in vivo*. В главе 1 был проведен литературный обзор, продемонстрировавший фундаментальные ограничения классических методов электрохимического контроля *in vivo* для биорезорбируемых магниевых сплавов (в частности, эффект отрицательной разности) и обосновавший необходимость применения пассивных методов, таких как спектроскопия электрохимических шумов Чебышёва.

Значимо, что результаты мониторинга *in vivo* предназначены для итеративного улучшения покрытий в последующих разработках, что придаёт разработанной методологии циклический характер на уровне научно-исследовательских разработок. В частности, результаты мониторинга *in vivo*,

полученные на Mg-модели, непосредственно применимы к контролю деградации целевых лекарственных покрытий на основе хитозана.

В главе 2 были описаны разработанные и адаптированные методы исследования, включая алгоритмы БЯМ для извлечения данных, протоколы электроосаждения хитозан-гидроксиапатитовых покрытий, а также алгоритмы обработки электрохимических шумов и вычислительную модель BioElectroSynth. В главе 3 представлены результаты вычислительного анализа более 500 научных публикаций, позволившие систематизировать параметрическое пространство и обосновать выбор параметров электроосаждения. На основе этих данных было успешно синтезировано композитное покрытие Chit/HAp/VEGF на лазерно-текстурированном титановом сплаве, продемонстрировавшее высокую биоактивность *in vitro*.

В главе 4 проведена последовательная валидация метода электрохимического мониторинга покрытий. Работоспособность подхода доказана *in vitro* на алюминиевых сплавах в бактериальной среде. Затем с помощью предиктивного моделирования *in silico* (BioElectroSynth) были определены пороги обнаружения дефектов на фоне сильных биоэлектрических помех организма. Наконец, эксперимент *in vivo* на мышинной модели с имплантированными магниевыми электродами подтвердил, что спектроскопия электрохимических шумов Чебышёва позволяет в реальном времени отслеживать деградацию хитозанового покрытия.

В результате выполненной работы решена крупная научная задача по интеграции методов вычислительного анализа литературы, электрохимического материаловедения и цифрового моделирования биоэлектрических сигналов в единую сквозную методологию проектирования и контроля медицинских покрытий.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и валидирован алгоритм на базе БЯМ для систематизации параметров электроосаждения хитозана по базе научных публикаций. Аналитический алгоритм реализует цепочку переходов между форматами файлов PDF → Markdown → JSON. Количественная валидация определения в тексте параметров электроосаждения показала для всех протестированных моделей среднюю F1-меру близкую к 1. Однако качественная валидация методом «БЯМ-судьи» выявила критическое несоответствие между метриками на уровне отдельных сущностей и фактологической точностью у компактных моделей. На основе проанализированной базы научных публикаций установлен оптимальный диапазон плотностей тока 0,5-2 мА/см² для титановых подложек при pH в диапазоне от 4 до 5.

2. На основе данных БЯМ-анализа разработано композитное покрытие Chit/HAp/VEGF на лазерно-обработанном Ti₆Al₄V. Установлено, что оптимальная плотность тока –1 мА/см² обеспечивает формирование однородного покрытия. Лазерный микрорельеф увеличивает эффективную площадь в 2 раза и

механически защищает покрытие. Биологические испытания *in vitro* подтвердили выраженную биологическую активность: адгезия hMSC увеличена более чем в 10 раз по сравнению с гладким титаном, активность щелочной фосфатазы — в 3-5 раз, доля VEGFR(+)-клеток — в 8,7-17,6 раза.

3. Разработан ускоренный метод биокоррозионных испытаний *in vitro* алюминиевых сплавов в бактериальной среде. Метод основан на регистрации флуктуаций тока и позволяет сократить площадь образца в 200 раз (до 25 мм²) и длительность испытаний до 3 суток, обеспечивая мониторинг динамики коррозионного процесса в реальном времени.

4. Создана вычислительная модель электрохимических измерений *in vivo* (BioElectroSynth), включающая анатомический фантом мыши, двухзонную импедансную модель покрытия и факториальный дизайн Монте-Карло. Модель позволяет предиктивно определять пороги обнаружения дефектов на фоне помех от работы сердца и сокращения мышц: дефекты площадью от 2% площади покрытия могут быть статистически достоверно обнаружены при достаточном сопротивлении исходного покрытия ($R_f > 1000 \text{ Ом} \cdot \text{см}^2$).

5. Впервые метод спектроскопии электрохимических шумов Чебышёва применён для мониторинга *in vivo* биodeградации покрытий на магниевых имплантатах (AZ91). Эксперимент на мышинной модели доказал, что парциальная дисперсия спектра Чебышёва позволяет в реальном времени отслеживать и различать процессы пассивации обнажённого металла и постепенной деградации хитозанового покрытия.

Благодарности

Автор выражает благодарность своему научному руководителю Батищеву Олегу Вячеславовичу за предоставленную свободу научного поиска и поддержку исследовательских идей.

Автор выражает благодарность Ключеву Алексею Леонидовичу за помощь в проведении электрохимических измерений и обработке полученных результатов.

Автор благодарит коллектив лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Блохина, а в частности Анисимову Наталью Юрьевну, за помощь в проведении испытаний на клеточных и мышинных моделях.

физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина за помощь в экспериментах, а также за личную поддержку.

Автор благодарит свою жену и членов семьи, близких друзей за моральную поддержку на пути работы над диссертационным исследованием.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в зарубежных рецензируемых журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ:

1. **Makrinskiy K. I.** et al. Composite Chitosan-Based Coating for the Enhancement of Osteoinductivity and Osteoconductivity of Titanium Alloys // J. Surf. Investig. 2025. Т. 19, № S1. С. S41–S50.
2. **Makrinsky K.** et al. LLM-Based Pipeline for Structured Knowledge Extraction from Scientific Literature on Heavy Metal Hyperaccumulation // MAKE. 2025. Т. 7, № 4. С. 152.
3. **Makrinsky K.**, Klyuev A., Batishchev O. Modeling of In Vivo Electrochemical Noise: A Computational Framework to Optimize the Corrosion Monitoring of Biodegradable Magnesium Implants // JFB. 2026. Т. 17, № 5. С. 218.
4. **Макринский К. И.** Мониторинг коррозионных процессов in vivo с помощью электрохимической шумовой спектроскопии Чебышёва / К. И. Макринский, А. Л. Ключев, Н. Ю. Анисимова [и др.] // Электрохимия. — 2026. — Т. 62, № 2. — С. 86–96.

Патенты РФ на изобретения:

1. Биоактивный титановый имплантат для остеопластики. Авторы: Страумал Борис Борисович, Горнакова Алена Сергеевна, Когтенкова Ольга Александровна, **Макринский Кирилл Игоревич**, Ключев Алексей Леонидович, Анисимова Наталья Юрьевна, Киселевский Михаил Валентинович, Кульбацкий Евгений Борисович. № 2846155 от 01.09.2025
2. Способ исследования динамики биodeградации алюминиевых сплавов. Страумал Борис Борисович, **Макринский Кирилл Игоревич**, Ключев Алексей Леонидович, Анисимова Наталья Юрьевна, Киселевский Михаил Валентинович, Горнакова Алена Сергеевна, Когтенкова Ольга Александровна. № 2858007 от 11.03.2026