

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ****SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS**

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-346-377

УДК 577.3



Обзорная статья

**БИОСОВМЕСТИМЫЕ  
БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРНЫЕ  
СТРУКТУРЫ С АКТИВНЫМ ОТКЛИКОМ  
В ИМПЛАНТОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ  
МЕДИЦИНЕ  
ЧАСТЬ I. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ  
БИОСОВМЕСТИМОСТИ АКТИВНЫХ  
ИМПЛАНТАТОВ**

*О.В. Градов, М.А. Градова, В.В. Кочервинский*

*Рассматривается проблема физико-химических критериев биосовместимости активных полимерных имплантатов и реагирующих на стимулы скаффолдов. С позиций физики поверхности и управляемого смачивания рассматриваются возможности динамического управления биосовместимостью и адаптивного изменения свойств имплантатов под действием отклика окружающих тканей. Резюмируются базовые свойства активных биосовместимых и биомиметических имплантируемых материалов, отличающие их от пассивных имплантатов ранних поколений. В числе последних указываются: электрофизическая и электрофизиологическая мембранная биосовместимость (вплоть до аналогии с биомембранами – «мембраномиметики» Фендлера); возбудимость, то есть способность переходить в качественно иное состояние, реагируя на внешний стимул; совместимость параметров согласования и импедансов биомембран и активных имплантируемых материалов; наличие всех релевантных типов сопряжения, то есть конвертирования энергии, свойственных биомембранам (хемиосмотического, электрохимического, электромеханического и т.д.); спо-*

*способность к согласованному с параметрами клеточной среды и регулируемому её состоянию пропусканию и высвобождению фармпрепаратов. Вследствие качественного изменения биомедицинского значения подобных имплантатов (от замещения естественной функции к её восстановлению и поддержанию), рассматривается возможность реализации на данных материалах различных новых биорелевантных функций, таких как способность к сенсингу и актуации, основанным на реактивности и преобразовании сигнала / энергии в данных системах. Особенный интерес представляет адаптивная реализация этих функций в растущем и развивающемся организме в механизмах онтогенеза.*

**Ключевые слова:** биосовместимость; активные имплантаты; биомиметические полимерные структуры; скаффолды; адаптивные биоматериалы; адресная доставка фармпрепаратов; мембраномиметики

**Для цитирования.** Градов О.В., Градова М.А., Кочервинский В.В. Биосовместимые биомиметические полимерные структуры с активным откликом в имплантологии и регенеративной медицине. Часть I. Основные принципы биосовместимости активных имплантатов // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №1. С. 346-377. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-346-377

Scientific review

## **BIOCOMPATIBLE BIOMIMETIC POLYMER STRUCTURES WITH AN ACTIVE RESPONSE FOR IMPLANTOLOGY AND REGENERATIVE MEDICINE PART I: BASIC PRINCIPLES OF THE ACTIVE IMPLANT'S BIOCOMPATIBILITY**

***O.V. Gradov, M.A. Gradova, V.V. Kochervinskii***

*Physical and chemical criteria of biocompatibility of the active polymer implants and stimuli-responsive scaffolds are considered. From the standpoint of the surface physics and controlled wetting, the possibilities of dynamic control of biocompatibility and adaptive changes in the implant properties in response to the signal from the surrounding tissues are considered. The basic properties of the active biocompatible and biomimetic implantable materials, which distinguish them from the passive implants, are summarized. The latter include: electrophysical and electrophysiological membrane biocompatibility (up to the analogy with*

*biomembranes – the so-called Fendler’s “membrane mimetics”); excitability, that is, the ability to qualitatively change their state in response to the external stimulus; compatibility of the matching parameters and impedances of biomembranes and active implantable materials; the presence of the main types of the energy conversion characteristic of biomembranes (chemiosmotic, electrochemical, electromechanical, etc.); the ability to transport and release pharmaceuticals consistent with the parameters of the cellular microenvironment and regulated by its state. Due to the qualitative change in the biomedical aim of such implants (from replacing the natural function to its regeneration and maintenance), there is a possibility of implementing various new biologically relevant functions using these materials, such as the ability to sensing and actuation, based on their reactivity and signal / energy conversion capacity. Of particular interest is the adaptive realization of the above functions in a growing and developing organism during its ontogenesis.*

**Keywords:** *biocompatibility; active implants; biomimetic polymer structures; soft mater implants; scaffolds; adaptive biomaterials; targeted drug delivery; membrane mimetics*

**For citation.** *Gradov O.V., Gradova M.A., Kochervinskii V.V. Biocompatible biomimetic polymer structures with an active response for implantology and regenerative medicine. Part I: Basic principles of the active implant’s biocompatibility. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 346-377. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-346-377*

## **1. Эволюция представлений о критериях биосовместимости материалов**

Для любых приложений синтетических материалов, вводимых в человеческое тело, как постоянно (имплантация), так и временно для регистрации внутренних параметров (например, сенсоры, интроскопия) или для поддержания функций (например, катетеры, зонды), необходима биосовместимость материала, соприкасающегося с поверхностью ткани. Для экспонирования материала в течение длительного периода в контакте с поверхностью человеческого тела, как правило, требуется гипоаллергенность, являющаяся частным случаем биосовместимости. Как следствие этого, анализ биомедицинских приложений полимеров с активным откликом следует начать с установления и физической трактовки критериев биосовместимости, вне зависимости от характера введения / контакта с поверхностью биологической ткани (внутреннего или наружного).

Критерии биосовместимости материалов могут быть разделены на две не работающие в отдельности группы: физические и химические или био-

химические. По совокупности данных критериев, обеспечивающих ту или иную реакцию ткани, материалы группируются в четыре класса: токсичные, особенно цитотоксичные (убивают окружающие ткани); инертные (как правило, имплантируемые материалы, вокруг которых формируется волокнистая ткань); биоактивные (слабо инкапсулирующиеся, но с межповерхностной связью материала и ткани); биорезорбируемые (замещаемые тканью организма хозяина без образования цитотоксичных / гистотоксичных продуктов). Наивные представления 1970-х–1980-х гг. о детерминированности биологического поведения материала исключительно химическими факторами к настоящему времени представляют интерес только в историческом контексте. Согласно представлениям и техническим нормативам тех лет, биосовместимость трактовалась как химическая инертность / биохимическая интактность материала: нетоксичность, неаллергенность, нетромбогенность, неканцерогенность, и пр. Поэтому выбирались сплавы металлов на основе титана и платины, полимерные матрицы на основе полиэтилена и силикона. Однако, в действительности, как то неоднократно демонстрировалось с 1990-х гг. [31,83,107,128], казавшиеся инертными сплавы нередко обладают высокой цитотоксичностью в силу их биокаталитической активности, в частности, редокс-каталитической активности (это может быть хорошо с точки зрения бактерицидного действия [182], однако, опасно и для нормальных тканей, вплоть до окисления липидов мембран и подавления митохондриальной активности [66,163,177]).

В рамках металломики и биоэлементомики [97,111,147,174], существует достаточно репрезентативный выбор специфических путей утилизации ионов металлов организмом, позволяющих им встраиваться в различные метаболические цепи (или, корректнее, сети, в том числе каталитические сети Кауффмана [133,173]), нарушая их работу. По этой причине, любые сплавы биомедицинского назначения в настоящее время проходят перед внедрением, как минимум, *in vitro* тестирование на цитотоксичность [129], в котором выявляют не только биоактивность отдельных компонентов сплава, но и их взаимодействие в клетке, усиливающее (в частности, кооперативное) или ослабляющее (в частности, конкурентное) их раздельный биохимический эффект [175]. Комплексные биологические эффекты металломики, как правило, можно свести к более простым химическим механизмам, таким, как окисление-восстановление, редокс-катализ [13], в частности, фотохимический / фотоэлектрохимический катализ, перенос электронов / носителей заряда по цепям [26,59] (неспецифиче-

ский, проявляющийся и в искусственных металлосодержащих системах [19]). Неудивительно, что с тех же «зарядовых», то есть электрофизических и электрохимических позиций, рассматривается конкуренция или кооперативное взаимодействие в биохимических (и биомиметических) системах, содержащих более одного металла, регулирующих биохимический «редокс-статус» компартментов клетки [27]. Отсюда следует, с одной стороны, что чисто химическая интерпретация, игнорирующая в корне электрофизику активных интерфейсов между клеткой и имплантатом, неприемлема. Но, с другой стороны, сведение реактивности к элементарным рядам Гофмейстера не является продуктивным для системы, синхронно гомеостатируемой (регулируемой) по многим ионным концентрациям. В силу этого, возможен переход от простых критериев электрохимической нейтральности при биосовместимости материалов, использовавшихся в период превалирования металлических и биоинертных электрохимически-инертных металлокерамических биосовместимых изделий, к более высокому уровню абстрагирования – электрофизическому / электрофизиологическому, объединяющему критерию или индикаторы биосовместимости металлических, полимерных и иных материалов на единой шкале признаков (дескрипторов).

Этот переход подталкивается не только развитием фундаментальных представлений, но и качественным изменением принципа действия материала, взаимодействующего с тканью, в силу перехода от инструментов с пассивной поверхностью и пассивных протезов к активным. И если с медицинскими инструментами проблема не встаёт так остро, в связи с малой длительностью их экспонирования в контакте с телом в ходе медицинских манипуляций, то для протезирующих материалов свойства активной поверхности становятся критическим фактором. И, если в 1970-х гг., на ранних этапах развития медицинского материаловедения, активность вводимых в контакт с тканью полимерных поверхностей определялась исключительно биохимическим критерием – замедленным высвобождением лекарственного вещества из полимеров [46,88], то сейчас даже этот критерий не рассматривается в отрыве от электрохимических свойств среды организма. В различных тканях организма неэквивалентно действует редокс-сигналинг (или, что равноправно, redox coding [79]), что определяет электрохимическую специфику высвобождения фармакологических препаратов из любых носителей, вводимых в данные ткани. Одни из наиболее ярких примеров, иллюстрирующих данную концепцию, находятся в области онкологии, где редокс-сигналинг создаёт своеобразный

биохимический фон (микроокружение [28]), без учёта которого прогноз развития опухолей и перспектив их лечения зачастую не представляется возможным [91]. Исходя же из редокс-характеристик клеток (intracellular redox status) и клеточного микроокружения, представляется возможным прогноз развития опухоли и определение оптимальных путей доставки к ней фармакохимических средств, преодолевающих её «барьер резистентности», в частности, за счёт использования принципов редокс-опосредованной доставки лекарственных препаратов (redox-responsive drug delivery) [55,127]. В общем случае, не ограниченном пределами онкотерапии, в пределы концепции редокс-контролируемого высвобождения лекарственных средств из высокомолекулярных носителей в тканях организма можно ввести практически все известные способы доставки на основе микрогетерогенных супрамолекулярных [53,82,126] и частично упорядоченных сред (soft matter). В числе последних можно указать, в частности, пористые проводящие полимеры [101,102], обеспечивающие электрохимически-контролируемое высвобождение лекарственных средств (electrochemically controlled drug release или же field-driven electrically controlled drug release), лиотропные жидкие кристаллы [115], редокс-гели (redox gels) с электрохимически и термодимически управляемыми фазовыми переходами [159], электрохимически реактивные пены [4] и коллоидные дисперсные структуры (к числу которых относятся также структуры на базе проводящих полимеров, используемых в целях потенциал-зависимого высвобождения лекарственных средств – potential-induced *in-situ* drug release [142]).

## **2. От электрохимических критериев биосовместимости к активным имплантатам**

Возможно заключить, что, исключая мезопористые неорганические полимеры (также используемые в целях доставки лекарственных препаратов [116]), практически все основные гетерогенные средства доставки, управляемые электрохимическими и электрофизическими путями, относятся к органическим частично упорядоченным средам, преимущественно к полимерам и гидрогелям. Такие системы объединяются в класс электрореактивных полимеров. Данному понятию в зарубежной литературе соответствует существенно более дифференцированная номенклатура (частично перекрывающихся по смыслу) терминов: «electric current sensitive polymers» [87], «electro-responsive [electrical responsive] polymers» / «electro-responsive [electrical responsive] hydrogels» [85,113], «(electric) stimuli-responsive polymers» [178], «electric-field-responsive polymers or

polymer nanoparticles» [51], etc.

Понятно, что, в силу идентичности материаловедческих критериев для биосовместимых материалов подобного рода, аналогичные принципы действуют в полимерных имплантируемых / вводимых в зону регенерации ткани материалах, например, биомиметических проводящих полимерных скаффолдах [60]. Принципы биомиметической электрохимии едины для всех систем этого типа (полимеров, soft matter, в зависимости от критерия объединения), поэтому неудивительно, что одна и та же биомиметическая электрохимия, на основе проводящих полимеров используется в активных полимерных скаффолдах, системах доставки лекарств, активных сенсорных и актуаторных мембранах, искусственных мускулах и нейромышечных интерфейсах, а также интерфейсах «мозг / компьютер» или «нервная ткань / генератор сигналов» [122]. Таким образом, оказывается, что биомиметический характер соответствующих структур и обеспечение критериев их активной биосовместимости (в корне отличной от биоинертности) взаимосвязаны, и связь эта лежит в области электрохимии и электрофизики соответствующих материалов. Однако, если рассматривать проблему с позиций действия электрохимических и электрофизических факторов во всех возможных дискурсах, то оказывается, что свойства отклика многих релевантных для биомедицинского применения полимерных материалов и частично упорядоченных сред в изменяемых зарядовых условиях не ограничиваются контролируемой десорбцией веществ с поверхности, но приводят к неизбежности интегративного рассмотрения электрохимического и электромеханического сопряжения в таких полимерных материалах и частично упорядоченных средах в заданной ионной и редокс-электрохимической обстановке [69,86].

Иными словами, происходит концептуальный переход от биохимически активных материалов и покрытий (в том числе биомиметических [160]) к новому классу активных материалов биомедицинского назначения и, одновременно, к новому классу биомиметических материалов с расширенной номенклатурой критериев биоподобия - биомиметических «умных материалов» (smart materials) с электрофизически-индуцируемой или электрохимически-индуцируемой активностью на интерфейсе с тканью [156].

Таким образом, и само понятие протеза или имплантата как чисто биосовместимого / бионейтрального объекта смещается в сторону имитирующего биологическую функцию динамически-реагирующего (реактивного биомиметического) инструмента обеспечения естественной физиологической функциональности соответствующего органа или ткани. Активный

протез / имплантат, по определению, не только «не мешает жить организму», но и имитирует «жизнь» утраченной им электрофизиологически активной области. В связи с этим, логичной представляется разработка функционально активных протезов посредством молекулярной инженерии биомиметических полимерных материалов с реактивностью (соответствующих дефиниции сенсоров и актуаторов) и способностью вырабатывать или конвертировать энергию [75,103,172,176] (как и в случае живого организма [8,80,124], поскольку, в общем случае, в нелинейной физике активным откликом могут обладать только энергетически накачиваемые среды [52]). Концептуально очевидны несколько вариантов реализации такой инженерии:

1. биофункционализация электропроводящих (небиологических и не производных по отношению к биополимерам организма; не метаболизируемых, а, следовательно, не биорезорбируемых) полимеров и композитов [168];
2. разработка активных имплантатов и имплантируемых скаффолдов на базе электроактивных биокompозитов [38,184];
3. разработка биосовместимых биомиметических электрохимических систем на основе проводящих полимеров [81,121], в том числе, создание биомиметических мембран [54].

Такие системы могут быть имплементированы как в форме объёмных изделий, так и в форме покрытий обычных имплантатов, обеспечивающих их биосовместимость. Если в начале 2000-х термин «биомиметическое покрытие имплантата» относился преимущественно к минеральным кристаллическим оболочкам, которые покрывают дентальные протезы и костные имплантаты [40,56], то сейчас акцент его сдвигается в область полимерных покрытий с вышеуказанными свойствами. При этом, даже первый случай (biomimetic coating / biomimetic deposition) становится совместим с электрохимическим способом (с которым лишь сравнивался ранее [180]), подразумевая электрохимическую активацию биоподобных покрытий кальций-фосфатных имплантов [179]. Адгезивы, как своего рода покрытия тканей, образующие контакт между ними или между ними и скаффолдом, также могут рассматриваться и функционализироваться как активные имплантаты [108]. Многие из них (являясь компонентами для изготовления скаффолдов, либо, неизбежно, входя в непосредственный контакт с ними [16,18,43,76,104,105]) хорошо подходят как под пункт 1 («биофункционализация полимеров и композитов...»), так и под пункт 2 («разработка активных имплантатов и имплантируемых скаффолдов...»).



Поэтому, проблема любых гомогенных активных имплантатов, строго говоря, может быть сведена к проблеме активных интерфейсов, на которых происходит взаимодействие имплантата с тканью и средой.

### **3. Физика поверхности как основа биосовместимости активных имплантатов**

Действительно, все критерии биосовместимости любых материалов – как имплантируемых (например, ангиологического [141], остеологического или хондрологического назначения [146,149]), так и экстракорпорального применения (например, мембраны для гемодиализа [29,64,155]), имеют в основе физические и химические свойства поверхности - интерфейса взаимодействия с тканью. В связи с этим, для определения критериев выбора наиболее оптимальных материалов для активных имплантатов логично воспользоваться перечислением этих критериев биосовместимости. По очевидной причине, в основе списка лежит поверхностная энергия и связанные с ней поверхностные явления. Согласно уравнению Дюпре, работа адгезии между имплантатом и тканями, либо между адгезивным скаффолдом и тканями, равна сумме их удельных поверхностных энергий, за вычетом удельной поверхностной энергии на границе раздела между ними. Согласно уравнению Дюпре-Юнга, можно связать работу адгезии и краевой угол смачивания, который является мерой гидрофильности / гидрофобности (в общем случае, лиофильности / лиофобности) поверхности.

Действительно, известен вклад гидрофильности / гидрофобности в обеспечение биосовместимости полимерных материалов [62,166], что связывается с явлениями поверхностной адсорбции (например, в совместимости полимерных мембранных покрытий с кровью [157]), смачиваемостью поверхности, определяющей возможность распластывания и распространения псевдоподий и филоподий клеток (выростов или отростков клеток) на ней [3,37], оптимальностью для иммобилизации антибактериальных средств [110], и т.д. Однако, подобные эмпирические представления, несмотря на их корректность, не обладают полнотой и предсказательной силой, так как интегральной теории, учитывающей все аспекты вклада поверхностных механизмов в биосовместимость, на данный момент не существует. В действительности, исходя из первых принципов (*ab initio*), рассмотрев приращение энергии Гиббса через алгебраическую сумму приращений других видов энергии, мы можем вывести более общую трактовку, учитывающую в математическом аппарате также термический фактор, химическую, механическую и электрическую энергию. Отсюда, с одной

стороны, можно вывести все оставшиеся физико-химические критерии биосовместимости (исключая спецификацию биохимических факторов), а, с другой стороны, можно вывести критерии активности имплантатов, согласно которым, активные имплантаты могут реализовывать на поверхности электрохимическое, электромеханическое (и обратное ему), тейнохимическое, термоэлектрическое, термохимическое и др. формы преобразования, в зависимости от подведенной энергии.

Эти предложения соответствуют практике, поскольку более глубокое изучение тех же эмпирических результатов в области смачивания и, эквивалентно, гидрофильности / гидрофобности, как правило, приводит к заключению о неразделимости факторов среды или невозможности абстрагированного рассмотрения отдельной формы утилизации и конвертирования различных форм энергии в каждом конкретном случае. Например, анализ материалов имплантатов кардиохирургического назначения приводит к выводу о целесообразности учёта редокс-обстановки и электрохимической коррозии, влияющих на биосовместимость [132]. Или, как альтернативный пример, корреляция биосовместимости электроформованных волокон со смачиваемостью, в действительности, также коррелирует с их механическими свойствами [33], а в случае электроактивных волокон, также и с электромеханическими свойствами (например, в случае ферроэлектрических полимеров). Если выйти за рамки представлений о смачиваемости, с целью валидации границ применимости рассматриваемой физико-химической экстраполяции, окажется, что везде, где действует аддитивно-трактуемая поверхностная энергия, *sensu lato*, можно установить границы взаимного влияния различных составляющих этой энергии, *sensu stricto*, на поверхности имплантата. Так как общеизвестно, что переходы поверхностной энергии в любой из данных видов, *sensu stricto*, соответствуют поверхностным явлениям, можно параллельно рассматривать смачивание и адгезию в рамках одного подхода, интегрируя его, при необходимости, с анализом электрических явлений на поверхности, адсорбции и капиллярно-химических явлений (включая изменения реакционной способности). Действительно, оказывается, что на биосовместимость полимерных и композитных матриц имплантатов одновременно влияют гидрофобность / гидрофильность, адгезия, электрохимические и ионно-транспортные или ионообменные их свойства [22].

Все методы обработки поверхности с целью изменения конкретных показателей биосовместимости затрагивают и другие интегрально связанные с ними через поверхностную энергию параметры. Например, лазерная

обработка приводит также к изменению удельной поверхности, а следовательно, и поверхностной энергии, за счёт появления микрошероховатости [10], а микрошероховатость влияет на механические свойства, адгезию, сорбцию и электромагнитную совместимость имплантируемых биоматериалов [2]. Из этого следует, что электрофизические и электрохимические характеристики процессов на данных поверхностях будут различаться, в зависимости от изменения полного комплекса свойств, изменение которого возможно инициировать воздействием на конкретный дескриптор (например, шероховатость, адгезию или смачиваемость) при физической / химической обработке материала. Отсюда следует, что, в общем случае, включающем использование данных критериев для создания активных имплантатов, было бы целесообразно рассматривать не только смачиваемость, но также электросмачивание в естественном поле электроактивных клеток организма, не только «феноменологические» химические критерии, но и действие физико-химических условий среды на их проявление.

К слову сказать, все эти качества сходятся в «сингулярной точке» низкоразмерных ультраструктур и надмолекулярных полимерных наноструктур, в частности, доменного характера. Если в 1980-х гг. шла речь о детерминировании биосовместимости (трактовавшейся как биоинертность) шероховатостью [68], то сейчас, в результате перехода исследований на масштаб субшероховатости (от 1 до 100 нм по амплитуде и от 10 нм по скважности), на котором текстура поверхности определяется процессами взаимодействия поверхности с окружающей средой (например: окислением, адсорбцией) и отражающими это взаимодействие (в том числе, имевшее место в ходе формирования материала) дефектами, становится возможным управление биосовместимостью полимеров, а также других материалов, используемых при изготовлении имплантатов или скаффолдов, посредством физико-химического управления химизмом, сказывающегося и на их субшероховатости, в силу зависимости последней от процессов окисления, сорбции и т.п.

Ответ на вопросы о природе зависимости свойств полимерных имплантатов от условий обработки, факторов среды и пр. [65,171] является одной из базовых предпосылок перехода от бионейтральных к биофункциональным (активным) имплантатам, так как закономерности протекания поверхностных явлений, в частности, индуцируемого структурообразования, служат теоретической основой получения биомедицинских материалов с заданными свойствами. Аналогично, в случае гидрофильности либо гидрофобности материалов, роль которых в определении биосовме-

стимости известна с 1980-х гг. [123], возникает возможность не (био-)химического управления стационарной гидрофильностью, а физического (в частности, полевого) управления нестационарной смачиваемостью. Иными словами, вместо статической шероховатости, в активных имплантатах можно использовать ее аналог с регулируемой средой амплитудно-частотными распределениями – динамическую субшероховатость (dynamic subroughness), а вместо статической смачиваемости динамическую смачиваемость (dynamic wettability), которая, в общем случае, связана и с шероховатостью (в том числе, в имплантологии [138], где она коррелирует с адгезией клеток к поверхности имплантата [89]), и с другими параметрами поверхности (капиллярностью и формой пор [96], образованием дефектов при ферментативной обработке [58], наличием поверхностно-активных веществ на поверхности [6]) или интерфейса (например, газообмен и ионный обмен, в частности, протонный обмен на мембранах [77,131]) и среды (редокс-характеристики [7], вязкость [25], температура [169], объёмная диссипация [100]), и может управляться электрическим полем [92,145]. В общем случае, всё вышеизложенное удовлетворительно объясняется поверхностной энергией или свободной энергией Гиббса [170].

Это качественно меняет идеологию использования критериев смачиваемости, адгезии и тому подобных свойств биомедицинских и биосовместимых материалов в медицинских целях. В качестве примера можно привести офтальмологию, где на смену искусственным хрусталикам и контактными линзам с постоянными диоптриями и фокусным расстоянием [57] приходят явления динамической смачиваемости [84] и электросмачивания, несущие за собой возможность реализации имплантируемой или контактной оптики с варьируемыми диоптриями и переменным фокусным расстоянием [61,94]. (включая оптофлюидные системы [95], возможно, в перспективе, с использованием собственных биожидкостей организма, в том числе, в формате имплантатов – микрофлюидных чипов [24] изменяемой формы). При этом происходит переход к адаптивной оптике. Аналогично, имплантаты с электросмачиваемой поверхностью, электросмачиваемые имплантаты стационарной формы (например, дентальные [137]) уступают место электросмачиваемым имплантатам изменяемой формы и варьируемой функциональности (в зависимости от того, какая из поверхностных сил или какой из поверхностных механизмов является объектом управления, а какой – управляющим или регулирующим звеном обратной связи). Этому соответствует спуск на клеточный уровень исследования и инженерии.

#### **4. Переход на клеточный уровень обеспечения биосовместимости: от физики мягкой материи (soft matter) к биохимии**

В настоящее время сосуществуют два тренда. Первый – создание мульти-микрофлюидных сеток, решеток, ячеек, матриц для тканевых конструкций с внедренными стволовыми клетками и факторами роста [183]. Такие структуры могут быть жесткими, ригидными и не имплантируемыми в организм, за исключением исследовательских версий, аналогичных имплантируемым камерам Иоганнсена для изучения процессов внутри организма, включая микроскопию фрагментов ткани, как это делается уже более полувека [70]). Второй тренд – это создание электросмачиваемых наноструктурированных скаффолдов [36], в том числе, биорезорбируемых, на основе мягких биомиметических материалов (soft matter biomimetic materials – как правило, мягкие, эластичные, пригодные к имплантации и биофункционализации внутри организма объекты). Таким образом, вопрос заключается только в подборе электросмачиваемого гибкого и адаптивно-управляемого материала, на основе которого можно достигнуть максимальной номенклатуры релевантных для биомедицинского приложения критериев. Например, в аспекте интеграции свойств динамической смачиваемости, мембранных свойств, электроактуации и пр. одним из наиболее подходящих материалов (если не наиболее эффективным) является поливинилиденфторид (ПВДФ) [67], о котором речь пойдет во второй части данного обзора, и на примере которого будут демонстрироваться многие из постулированных выше характеристик, ключевых для материаловедения активных материалов биомедицинского назначения в XXI веке.

В заключение первой части обзора, раскрывающей основные физико-химические механизмы и критерии биосовместимости и других биорелевантных свойств материалов, необходимо сказать несколько слов о химическом и биохимическом аспекте проблематики, который слабо связан с активностью полимерных имплантатов, и поэтому был рассмотрен поверхностно. Биохимическим критериям биосовместимости посвящено избыточное количество литературы со второй половины XX века по настоящее время [72,90,143], по причине чего мы на них останавливаться не будем. Однако, как показывает анализ литературы, к биохимическим критериям, начиная с последней четверти XX века, в силу молекулярно-биологической моды, часто относили и факторы клеточного отклика, не всегда сводимые к биохимии [150]. К числу этих факторов относится диффузия, в том числе, облегченная диффузия, и прочие специфические её формы.

Стандартными технологиями анализа биосовместимости *in vivo* и *in situ* являются агарозные тесты [135,148], то есть тесты с использованием пассивных биоинертных полимеров. Соответственно, экстраполировать результат подобного подхода на активный полимер, характеристики которого изменяются во времени, нецелесообразно. Аналогично обстоит дело с альгинатными, желатиновыми и гибридными тестами, в особенности, с учётом их пористой структуры / скаффолдной микротекстуры [151], которая у активных полимеров, в отличие от них, не является постоянной. Создание теории токсичности, а также теории диффузионной эффективности активных – реактивных и активируемых – полимеров на границе с биологической средой представляет собой особую задачу, включающую в себя, по определению, не только непринудительную диффузию или вымывание токсиканта или фармакологического агента из полимерного носителя стационарным потоком, но и индуцированное или активированное полем или параметрами среды высвобождение и элюирование соответствующих агентов, а следовательно, диффузию (в т.ч. электродиффузию) в поле с данными параметрами. В случае *in vitro*, например, в классических энзиматических сенсорах / электродах с диффузионным лимитированием [63], эта проблема стоит менее остро, однако при зависимости параметров отклика сенсора от параметров среды или внешних полей, меняется не только смысл измерения, но и класс измерений. Например, вместо хроматографии возникает электрохроматография или, в случае возникновения дополнительного градиента, метод биоанализа становится возможным интерпретировать как «градиентную гель-фильтрацию». Поскольку в организме, в силу критериев его компартиментализации, играют роль не аддитивные количества тех или иных биохимических конститuentов, а их удельные содержания и эффективности переноса в компартаментах или клетках, локализованных в заданной области, рационально анализировать любую биохимическую функцию, исходя из её диффузионной (и депонирующей) в веществе в компарimente, например, в случае обеспечивающем дальнейшую кумуляцию фармакологического или токсикологического эффекта) эффективности. С этой точки зрения, и биохимические аспекты использования перспективных активных полимеров в биомедицине можно свести, абстрагируясь от молекулярно-биологического аспекта проблематики, к диффузионным и реакционно-диффузионным механизмам (то есть, в конечном итоге, интегрировать, тем самым, проблему имплантации функционализируемых полимерных матриц [1] с проблемой гистогенеза / морфогенеза на контакте с ними, по Тьюрингу).

## 5. Комплексные критерии активных биосовместимых биомиметических имплантатов

Итак, резюмируя все изложенное выше, перечислим какими свойствами, отличающими его от пассивных биомедицинских материалов, должен обладать активный биосовместимый и биомиметический материал:

I. динамическая мембранная (электрофизическая => редокс-электрохимическая => электрофизиологическая) совместимость, в идеале стремящаяся к мембраномиметическому характеру умного материала, по Фендлеру [44], то есть, в пределе, близость эквивалентных схем мембран и мембраномиметических систем [9,23,32,45,117,120,158,164];

II. возбудимость (в биологических системах проявляющаяся в транспорте ионов [11,15,39,161] и переносе заряда [35,71,152,154]), следовательно, реактивность по отношению к внешним стимулам *sensu lato*;

III. совместимость параметров согласования и импедансов [17,21,30,42,47,50,106,112,114,118,125,136,144,153,162,181] в эквивалентных схемах мембраномиметического материала и контактирующих с ним биомембран;

IV. наличие всех релевантных типов сопряжения, то есть способов энергетического конвертирования, свойственных мембранам: электрохимического, электромеханического, [34,73,49,74,134] и др.;

V. способность к согласованному с параметрами клеточной среды и регулируемому ею / клетками пропусканию и высвобождению фармирепаратов (электродиффузии, электроосмосу) и варьируемой гидрофильностью / гидрофобностью (смачиваемостью), как это свойственно биологическим объектам [12,48,109,139,165];

Из данных фундаментальных свойств вытекает возможность реализации следующих свойств, значимых для биомедицинской техники и имплантологии активных имплантатов:

VI. способность к актуации, то есть к (электро)механической активности (пп. IV, V), как на уровне конформационной динамики ультрамикроструктуры и пор, «каналомиметиков» [5,14,20,99,130,140], так и на уровне материала или покрытия как интегрального целого [41,78,98,167], адекватно параметрам согласования (п. III), работающим в передаточной функции возбудимой среды (п. II), а значит, в её эквивалентной схеме;

VII. способность к сенсингу, основанному на реактивности (п. II) и преобразовании сигнала / энергии (согласно п. IV).

Итак, как было показано в предыдущей части, биосовместимость полимерных медицинских сред, входящих в контакт с тканями организма, должна обеспечиваться и контролироваться не только по химическим, но

и по физическим свойствам (таким, как: импедансные характеристики в диапазоне длин волн возбуждения; параметры двойного электрического слоя, входящие в описание конденсатора в эквивалентной схеме; эффективность преобразования форм сигнала в разных направлениях, в зависимости от того, в каком режиме и на каких принципах, преимущественно, работает «умный материал»). Несомненно, идеальным изоморфизмом по параметрам согласования и эквивалентным схемам к биологической ткани обладает сама биологическая ткань (что в теории подобия является автоморфизмом). Однако, если не претендовать на создание систем «wet artificial life», можно подобрать такие материалы, которые, не обладая функциональной полнотой воспроизведения биологической активности, будут адекватны биологическому прототипу по репрезентативному спектру функций, критериев подобия, дескрипторов, и, в силу этого набора свойств, совместимы с биологической тканью.

Деление на классы функционального подобия, а не на отдельные химические группы веществ, подчеркивает тот факт, что, при соблюдении «необходимого и достаточного» количества биомиметических свойств / критериев, можно брать в качестве реализации или иллюстрации данного принципа любой конкретный химический пример реализации этих свойств / критериев (чем больше можно их соблюсти – тем лучше). Этот тот же принцип, что срабатывает и в системотехническом определении strong artificial life, которая, согласно [119] (см. также критический анализ [93]), независима от субстрата реализации. С этих позиций в следующих частях данной статьи мы будем рассматривать различные примеры материалов, используемых в качестве сред для создания активных имплантатов.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №20-12-50344).

### *Список литературы / References*

1. Alexandre E., Schmitt B., Boudjema K., Merrill E.W., Lutz P.J. Hydrogel networks of poly(ethylene oxide) star-molecules supported by expanded polytetrafluoroethylene membranes: characterization, biocompatibility evaluation and glucose diffusion characteristics. *Macromolecular Bioscience*, 2004, vol. 4, no. 7, pp. 639-648.
2. Allenstein U., Ma Y., Arabi-Hashemi A., Zink M., Mayr S.G. Fe–Pd based ferromagnetic shape memory actuators for medical applications: Biocompatibility, effect of surface roughness and protein coatings. *Acta Biomaterialia*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 5845-5853.



3. Altankov G., Grinnell F., Groth T. Studies on the biocompatibility of materials: Fibroblast reorganization of substratum-bound fibronectin on surfaces varying in wettability. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*, 1996, vol. 30, no. 3, pp. 385-391.
4. Anderson A., McConville A., Davis J. Electrochemical bubble rip: A new approach to controlled drug release. *Electrochemistry Communications*, 2015, vol. 60, pp. 88-91.
5. Araya M.K., Brownell W.E. Facilitation of rapid temporal processing by ion channel cooperativity suggests coordination through membrane electromechanics. *Biophysical Journal*, 2016, vol. 110, no. 3, p. 108a.
6. Aspler J.S., Davis S., Lyne M.B. The dynamic wettability of paper. I: The effect of surfactants, alum, and pH on self-sizing. *Tappi Journal*, 1984, vol. 67, no. 9, pp. 128-131.
7. Aspler J.S., Davis S., Lyne M.B. The dynamic wettability of paper. I: The effect of surfactants, alum, and pH on self-sizing. *Tappi Journal*, 1984, vol. 67, no. 9, pp. 128-131.
8. Astumian R.D. Stochastic conformational pumping: A mechanism for free-energy transduction by molecules. *Annual Review of Biophysics*, 2011, vol. 40, pp. 289-313.
9. Atlam O., Kolhe M. Equivalent electrical model for a proton exchange membrane (PEM) electrolyser. *Energy Conversion and Management*, 2011, vol. 52, no. 8-9, pp. 2952-2957.
10. Ayobian-Markazi N., Karimi M., Safar-Hajhosseini A. Effects of Er: YAG laser irradiation on wettability, surface roughness, and biocompatibility of SLA titanium surfaces: An *in vitro* study. *Lasers in Medical Science*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 561-566.
11. Barnes S. Neuronal excitability: Membrane ion channels. In: *Handbook of Neuroprosthetic Methods*. Eds. Finn W.E., LoPresti P.G. Boca Raton: CRC Press, 2002, pp. 28-44.
12. Barrick D.M. Bacterial detachment from membranes: Effect of cell type, cell phase, membrane material, and membrane hydrophobicity. *Doct. Diss.* Lexington, 1994.
13. Bertini I., Cavallaro G. Metals in the “omics” world: Copper homeostasis and cytochrome *c* oxidase assembly in a new light. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2008, vol. 13, no. 1, pp. 3-14.
14. Beyder A., Sachs F. Combined voltage-clamp and atomic force microscope for the study of membrane electromechanics. *Scanning Probe Microscopy of Functional Materials*. New York: Springer, 2010, pp. 461-489.

15. Blaustein M.P. Phospholipids as ion exchangers: Implications for a possible role in biological membrane excitability and anesthesia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1967, vol. 135, no. 4, pp. 653-668.
16. Bona M.D., Arthur B.W. Cyanoacrylate tissue adhesive on a polyglactin scaffold in strabismus surgery: A laboratory study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 21-25.
17. Bordi F., Cametti C., Gliozzi A. Impedance measurements of self-assembled lipid bilayer membranes on the tip of an electrode. *Bioelectrochemistry*, 2002, vol. 57, no. 1, pp. 39-46.
18. Boyadzhieva S., Sorg K., Danner M., Fischer S.C., Hensel R., Schick B., Wenzel G., Arzt E., Kruttwig K. A self-adhesive elastomeric wound scaffold for sensitive adhesion to tissue. *Polymers*, 2019, vol. 11, no. 6, p. 942.
19. Brinkert K., Le Formal F., Li X., Durrant J., Rutherford A.W., Fantuzzi A. Photocurrents from photosystem II in a metal oxide hybrid system: Electron transfer pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 2016, vol. 1857, no. 9, pp. 1497-1505.
20. Brownell W.E., Farrell B., Raphael R.M. Membrane electromechanics at hair-cell synapses. *Biophysics of the Cochlea: From Molecules to Models*, 2003, pp. 169-176.
21. Buck R.P. Diffusion-migration impedances for finite, one-dimensional transport in thin layer and membrane cells: An analysis of derived electrical quantities and equivalent circuits. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, 1986, vol. 210, no. 1, pp. 1-19.
22. Cha G.S., Liu D., Meyerhoff M.E., Cantor H.C., Midgley A.R., Goldberg H.D., Brown R.B. Electrochemical performance, biocompatibility, and adhesion of new polymer matrixes for solid-state ion sensors. *Analytical Chemistry*, 1991, vol. 63, no. 17, pp. 1666-1672.
23. Chang W.Y. Estimating equivalent circuit parameters of proton exchange membrane fuel cell using the current change method. *International Journal of Electrical Power & Energy Systems*, 2013, vol. 53, pp. 584-591.
24. Chen J.H. Investigation of electrowetting dynamic contact angle in capillary flow and application of electrowetting to biochips and lens fabrication. Diss., 2006, (China ref.).
25. Chen L., Bonaccorso E. Effects of surface wettability and liquid viscosity on the dynamic wetting of individual drops. *Physical Review E*, 2014, vol. 90, no. 2, p. 022401.
26. Chen X., Fung Y.M.E., Chan W.Y.K., Wong P.S., Yeung H.S., Chan T.W.D. Transition metal ions: charge carriers that mediate the electron capture dissociation

- pathways of peptides. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2011, vol. 22, no. 12, pp. 2232-2245.
27. Collman J.P., Boulatov R. When two metals are better than one: Biomimetic studies of dioxygen reduction at the bimetallic site of cytochrome oxidase. In *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 2002, vol. 224, p. 683.
  28. Cook J.A., Gius D., Wink D.A., Krishna M.C., Russo A., Mitchell J.B. Oxidative stress, redox, and the tumor microenvironment. *Seminars in Radiation Oncology*, 2004, vol. 14, no. 3, pp. 259-266.
  29. Cordonnier D.J., Forêt M. Biocompatibility criteria in hemodialysis. *Present-Day Concepts in the Treatment of Chronic Renal Failure*, 1989, vol. 71, pp. 30-35.
  30. Coster H.G.L., Chilcott T.C., Coster A.C.F. Impedance spectroscopy of interfaces, membranes and ultrastructures. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1996, vol. 40, no. 2, pp. 79-98.
  31. Craig R.G., Hanks C.T. Cytotoxicity of experimental casting alloys evaluated by cell culture tests. *Journal of Dental Research*, 1990, vol. 69, no. 8, pp. 1539-1542.
  32. Demoz A., Verpoorte E.M.J., Harrison D.J. An equivalent circuit model of ion-selective membrane|insulator|semiconductor interfaces used for chemical sensors. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 1995, vol. 389, no. 1-2, pp. 71-78.
  33. Deng L., Li Y., Feng F., Zhang H. Study on wettability, mechanical property and biocompatibility of electrospun gelatin/zein nanofibers cross-linked by glucose. *Food Hydrocolloids*, 2019, vol. 87, pp. 1-10.
  34. Deng P., Lee Y.K., Zhang T.Y. A nonlinear electromechanical coupling model for electropore expansion in cell electroporation. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2014, vol. 47, no. 44, p. 445401.
  35. Dermol-Černe, J., Miklavčič, D., Reberšek, M., Mekuč, P., Bardet, S.M., Burke R., Arnaud-Cormos D., Leveque P., O'Connor R. Plasma membrane depolarization and permeabilization due to electric pulses in cell lines of different excitability. *Bioelectrochemistry*, 2018, vol. 122, pp. 103-114.
  36. Dhindsa M.S. Reversible electrowetting on nanostructured scaffolds. *Doct. Diss. Cincinnati*, 2006, X p.
  37. Djordjevic I., Szili E.J., Choudhury N.R., Dutta N., Steele D.A., Kumar S. Osteoblast biocompatibility on poly (octanediol citrate)/sebacate elastomers with controlled wettability. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2010, vol. 21, no. 8-9, pp. 1039-1050.
  38. Dubey A.K., Balani K., Basu B. 18. Electrically active biocomposites as smart scaffolds for bone tissue engineering. In *Woodhead Publishing Series in Bio-*

- materials, Nanomedicine*. Webster T.J. (Ed.). Woodhead Publishing, 2012, pp. 537-570.
39. Duclouhier H., Spach G. Artificial membrane excitability revisited and implications for the gating of voltage-dependent ion channels. *General Physiology and Biophysics*, 2001, vol. 20, no. 4, pp. 361-374.
  40. Eisenbarth E., Velten D., Breme J. Biomimetic implant coatings. *Biomolecular Engineering*, 2007, vol. 24, no. 1, pp. 27-32.
  41. Eisenberg S.R. Time and space periodic collagen membrane electromechanics. *Diss.* Cambridge, 1977.
  42. Ervin E.N., White H.S., Baker L.A. Alternating current impedance imaging of membrane pores using scanning electrochemical microscopy. *Analytical Chemistry*, 2005, vol. 77, no. 17, pp. 5564-5569.
  43. Feldman D.S., Osborne S. Fibrin as a tissue adhesive and scaffold with an angiogenic agent (FGF-1) to enhance burn graft healing *in vivo* and clinically. *Journal of Functional Biomaterials*, 2018, vol. 9, no. 4, p. 68.
  44. Fendler J.H. Potential of membrane-mimetic polymers in membrane technology. *Journal of Membrane Science*, 1987, vol. 30, no. 3, pp. 323-346.
  45. Finkelstein A., Mauro A. Equivalent circuits as related to ionic systems. *Biophysical Journal*, 1963, vol. 3, no. 3, pp. 215-237.
  46. Folkman J. Controlled drug release from polymers. *Hospital Practice*, 1978, vol. 13, no. 3, pp. 127-33.
  47. Freger V. Diffusion impedance and equivalent circuit of a multilayer film. *Electrochemistry Communications*, 2005, vol. 7, no. 9, pp. 957-961.
  48. Fritzsche G., Rumrich G., Ullrich K. J. Anion transport through the contraluminal cell membrane of renal proximal tubule. The influence of hydrophobicity and molecular charge distribution on the inhibitory activity of organic anions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1989, vol. 978, no. 2, pp. 249-256.
  49. Gallagher P.M., Athayde A.L., Ivory C.F. Electrochemical coupling in carrier-mediated membrane transport. *Journal of Membrane Science*, 1986, vol. 29, no. 1, pp. 49-67.
  50. Gao Y., Li W., Lay W.C., Coster H.G., Fane A.G., Tang C.Y. Characterization of forward osmosis membranes by electrochemical impedance spectroscopy. *Desalination*, 2013, vol. 312, pp. 45-51.
  51. Ge J., Neofytou E., Cahill III T.J., Beygui R.E., Zare R.N. Drug release from electric-field-responsive nanoparticles. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 227-233.
  52. Gourdon E., Lamarque C.H. Energy pumping with various nonlinear structures: Numerical evidences. *Nonlinear Dynamics*, 2005, vol. 40, no. 3, pp. 281-307.

53. Gu H., Mu S., Qiu G., Liu X., Zhang L., Yuan Y., Astruc D. Redox-stimuli-responsive drug delivery systems with supramolecular ferrocenyl-containing polymers for controlled release. *Coordination Chemistry Reviews*, 2018, vol. 364, pp. 51-85.
54. Guidelli R., Becucci L. Electrochemistry of Biomimetic Membranes. In *Applications of Electrochemistry and Nanotechnology in Biology and Medicine II*. Boston, MA: Springer, 2012, pp. 147-266.
55. Guo X., Cheng Y., Zhao X., Luo Y., Chen J., Yuan W.E. Advances in redox-responsive drug delivery systems of tumor microenvironment. *Journal of Nanobiotechnology*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 1-10.
56. Habibovic P., Barrere F., Van Blitterswijk C.A., de Groot K., Layrolle P. Biomimetic hydroxyapatite coating on metal implants. *Journal of the American Ceramic Society*, 2002, vol. 85, no. 3, pp. 517-22.
57. Haldar R.S., Chauhan R., Kapoor K., Niyogi U.K. Development of a hydrophobic polymer composition with improved biocompatibility for making foldable intraocular lenses. *Optical Materials*, 2014, vol. 36, no. 7, pp. 1165-1176.
58. Han S., Zhou Z., Jiang H., Zhang Y. Enzyme pretreatments and dynamic wettability of a poplar surface. *Journal of Zhejiang Forestry College*, 2009, vol. 26, no. 6, pp. 774-777.
59. Hanson L.K., Chang C.K., Davis M.S., Fajer J. Electron pathways in catalase and peroxidase enzymic catalysis. Metal and macrocycle oxidations of iron porphyrins and chlorins. *Journal of the American Chemical Society*, 1981, vol. 103, no. 3, pp. 663-70.
60. Hardy J.G., Lee J.Y., Schmidt C.E. Biomimetic conducting polymer-based tissue scaffolds. *Current Opinion in Biotechnology*, 2013, vol. 24, no. 5, pp. 847-854.
61. Hendriks B.H.W., Kuiper S., As M.V., Renders C.A., Tukker T.W. Electrowetting-based variable-focus lens for miniature systems. *Optical Review*, 2005, vol. 12, no. 3, pp. 255-259.
62. Hezi-Yamit A., Sullivan C., Wong J., David L., Chen M., Cheng P., Shumaker D., Wilcox J.N. Udipi K. Impact of polymer hydrophilicity on biocompatibility: Implication for DES polymer design. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, vol. 90, no. 1, pp. 133-141.
63. Higson S.P.J., Vadgama P.M. Diamond like carbon coated films for enzyme electrodes; characterization of biocompatibility and substrate diffusion limiting properties. *Analytica Chimica Acta*, 1995, vol. 300, no. 1-3, pp. 77-83.
64. Holmes C.J. Criteria for biocompatibility testing of peritoneal dialysis solutions. *Quality Assurance in Dialysis*. Dordrecht: Springer, 1999, pp. 257-265.
65. Hossain M.M., Gao W. How is the surface treatments influence on the roughness of biocompatibility? *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 2009, vol. 22, no. 3, pp. 140-154.

66. Hosseini M.J., Shaki F., Ghazi-Khansari M., Pourahmad J. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: a new mechanistic approach. *Metallomics*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 152–166.
67. Huang F.L., Wang Q.Q., Wei Q.F., Gao W.D., Shou H.Y., Jiang S. Dynamic wettability and contact angles of poly (vinylidene fluoride) nanofiber membranes grafted with acrylic acid. *Express Polymer Letters*, 2010, vol. 4, no. 9, pp. 551–558.
68. Imai Y., Watanabe A., Masuhara E. Effect of roughness of materials on biocompatibility. *Artificial Organs*, 1981, vol. 5, no. 3, pp. 309–309.
69. Inganäs O. Electroactive polymers in redox devices—from printed electrochemical hybrid systems to soft matter actuators and electrical biointerfaces. In: International Electrochemical Society. 2006, p. ID57714.
70. Iogannsen M.G. *Microscopy of living tissues in implantable chambers*. Ed. Pliss G.B. Leningrad: Nauka [Science], 1980, 144 p.
71. Isaev D., Isaeva O., Khazipov R., Holmes G. Neuroaminidase via regulation of surface charge controls neuronal and network excitability in the rat hippocampus. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, pp. 192–193.
72. Işıkver Y., Saraydın D., Aydın H. *In vitro* swelling studies in simulated physiological solutions and biocompatibility of NIPAM-based hydrogels with some biochemical parameters of human sera. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 2017, vol. 54, no. 7, pp. 452–457.
73. Iwasa K.H. Electromechanical coupling in the outer hair cell: A statistical thermodynamic examination. *Biophysical Journal*, 1998, vol. 74, no. 2, pp. A86–A86.
74. Iwasa K.H. Negative membrane capacitance of outer hair cells: Electromechanical coupling near resonance. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–8.
75. Jadhav O.S., Yuan C.D., Rudnyi E., Hohlfeld D., Bechtold T. Nonlinear model order reduction of thermoelectric generator for electrically active implants. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 2018, vol. 20, pp. 5–7.
76. Jeon I.D., Park K.M., Choi E.P., Park J.Y., Park Y.D., Shin H. Development of scaffold-free tissue constructs with anisotropic cellular assembly using micro-patterned cell-adhesive hydrogels. *Korean Polymer Society Research Paper*, 2011, vol. 36, no. 1, p. 11.
77. Jiao K., Li X. Effect of surface dynamic wettability in proton exchange membrane fuel cells. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2010, vol. 35, no. 17, pp. 9095–9103.
78. Joe K.L.C. Electromechanics: An analytic solution for graded biological cell under inhomogeneous field. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2007, no. 149, p. 75.

79. Jones D.P., Sies H. The redox code. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2015, vol. 23, no. 9, pp. 734-746.
80. Jun I.K., Hess H. A Biomimetic, Self-Pumping Membrane. *Advanced Materials*, 2010, vol. 22, no. 43, pp. 4823-4825.
81. Justin G., Finley S., Rahman A.R.A., Guiseppi-Elie A. Biomimetic hydrogels for biosensor implant biocompatibility: electrochemical characterization using micro-disc electrode arrays (MDEAs). *Biomedical Microdevices*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 103-115.
82. Kang Y., Ju X., Ding L.S., Zhang S., Li B.J. Reactive oxygen species and glutathione dual redox-responsive supramolecular assemblies with controllable release capability. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 4475-4484.
83. Kansu G., Aydin A.K. Evaluation of the biocompatibility of various dental alloys: Part I-Toxic potentials. *European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, 1996, vol. 4, no. 3, pp. 129-136.
84. Ketelson H.A., Meadows D.L., Stone R.P. Dynamic wettability properties of a soft contact lens hydrogel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2005, vol. 40, no. 1, pp. 1-9.
85. Kim S.Y., Lee Y.M. Drug release behavior of electrical responsive poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) IPN hydrogels under an electric stimulus. *Journal of Applied Polymer Science*, 1999, vol. 74, no. 7, pp. 1752-1761.
86. Kusoglu A., Weber A.Z. Electrochemical/mechanical coupling in ion-conducting soft matter. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2015, vol. 6, no. 22, pp. 4547-4552.
87. Kwon I.C., Bae Y.H., Okano T., Kim S.W. Drug release from electric current sensitive polymers. *Journal of Controlled Release*, 1991, vol. 17, no. 2, pp. 149-156.
88. Langer R., Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature*, 1976, vol. 263, no. 5580, pp. 797-800.
89. Lee M.H., Oh N.S., Lee S.W., Kang J.H., Lee S.C., Leesungbok R. Enhancement of dynamic wettability, cell adhesion, and alkaline phosphatase activity of primary cells on titanium substrata with combined surface topographies of microgrooves and acid-etched roughness. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2010, vol. 7, no. 5, pp. 501-512.
90. Lee Y.J., Son H.S., Jung G.B., Kim J.H., Choi S., Lee G.J., Park H.K. Enhanced biocompatibility and wound healing properties of biodegradable polymer-modified allyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, vol. 51, pp. 43-50.
91. Lennicke C., Rahn J., Lichtenfels R., Wessjohann L.A., Seliger B. Hydrogen peroxide—production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Communication and Signaling*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 1-19.



92. Leung K.C.F., Xuan S., Lo C.M. Reversible switching between hydrophilic and hydrophobic superparamagnetic iron oxide microspheres via one-step supra-molecular dynamic dendronization: Exploration of dynamic wettability. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2009, vol. 1, no. 9, pp. 2005-2012.
93. Li J. On the possibility of strong artificial life. *Open Journal of Philosophy*, 2018, vol. 8, no. 5, pp. 495-505.
94. Li L., Liu C., Ren H., Wang Q.H. Optical switchable electrowetting lens. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2016, vol. 28, no. 14, pp. 1505-1508.
95. Li L., Wang J.H., Wang Q.H., Wu S.T. Displaceable and focus-tunable electrowetting optofluidic lens. *Optics Express*, 2018, vol. 26, no. 20, pp. 25839-25848.
96. Li X., Fan X., Askounis A., Wu K., Sefiane K., Koutsos V. An experimental study on dynamic pore wettability. *Chemical Engineering Science*, 2013, vol. 104, pp. 988-997.
97. Li Y.F., Chen C., Qu Y., Gao Y., Li B., Zhao Y., Chai Z. Metallomics, elementomics, and analytical techniques. *Pure and Applied Chemistry*, 2008, vol. 80, no. 12, pp. 2577-2594.
98. Lipchinsky A. Electromechanics of polarized cell growth. *Biosystems*, 2018, no. 173, pp. 114-132.
99. Loubet B., Hansen P.L., Lomholt M.A. Electromechanics of a membrane with spatially distributed fixed charges: Flexoelectricity and elastic parameters. *Physical Review E*, 2013, vol. 88, no. 6, p. 062715.
100. Lu G. Bulk dissipation in nanofluid dynamic wetting: Wettability-related parameters. *Dynamic Wetting by Nanofluids*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016, pp. 59-76.
101. Luo X., Cui X.T. Electrochemically controlled release based on nanoporous conducting polymers. *Electrochemistry Communications*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 402-404.
102. Luo X., Cui X.T. Sponge-like nanostructured conducting polymers for electrically controlled drug release. *Electrochemistry Communications*, 2009, vol. 11, no. 10, pp. 1956-1959.
103. Machts R., Reuter T., Prokop P.V., Schewtschenko O., Stubenrauch M., Schilling C., Witte H. Energy harvesting for active implants: powering a ruminal pH-monitoring system. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 18-21.
104. Massoumi B., Abbasian M., Jahanban-Esfahlan R., Mohammad-Rezaei R., Khalilzadeh B., Samadian H., Rezaei A., Derakhshankhah H., Jaymand M. A novel bio-inspired conductive, biocompatible, and adhesive terpolymer based on polyaniline, polydopamine, and polylactide as scaffolding biomaterial for



- tissue engineering application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 147, pp. 1174-1184.
105. Masuda R., Mochizuki M., Hozumi K., Takeda A., Uchinuma E., Yamashina S., Nomizu M., Kadoya Y. A novel cell-adhesive scaffold material for delivering keratinocytes reduces granulation tissue in dermal wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2009, vol. 17, no. 1, pp. 127-135.
  106. McAdams E.T., Jossinet J. Tissue impedance: a historical overview. *Physiological Measurement*, 1995, vol. 16, no. 3A, p. A1.
  107. Messer, R. L., Lucas, L.C. Cytotoxicity of nickel–chromium alloys: Bulk alloys compared to multiple ion salt solutions. *Dental Materials*, 2000, vol. 16, no. 3, pp. 207-212.
  108. Mizrahi B., Weldon C., Kohane D.S. Tissue adhesives as active implants. In *Active implants and scaffolds for tissue regeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010, pp. 39-56.
  109. Moghaddam M.S., Heiny M., Shastri V.P. Enhanced cellular uptake of nanoparticles by increasing the hydrophobicity of poly (lactic acid) through copolymerization with cell-membrane-lipid components. *Chemical Communications*, 2015, vol. 51, no. 78, pp. 14605-14608.
  110. Morro A., Abrusci C., Pablos J.L., Marin I., Garcia F.C., Garcia J.M. Inherent antibacterial activity and *in vitro* biocompatibility of hydrophilic polymer film containing chemically anchored sulfadiazine moieties. *European Polymer Journal*, 2017, vol. 91, pp. 274-282.
  111. Mounicou S., Szpunar J., Lobinski R. Metallomics: The concept and methodology. *Chemical Society Reviews*, 2009, vol. 38, no. 4, pp. 1119-1138.
  112. Moya A.A. Electric circuits modelling the low-frequency impedance of ideal ion-exchange membrane systems. *Electrochimica Acta*, 2012, vol. 62, pp. 296-304.
  113. Murdan S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 2003, vol. 92, no. 1-2, pp. 1-17.
  114. Naumowicz M., Kotynska J., Petelska A., Figaszewski Z. Impedance analysis of phosphatidylcholine membranes modified with valinomycin. *European Biophysics Journal*, 2006, vol. 35, no. 3, pp. 239-246.
  115. Nazaruk E., Majkowska-Pilip A., Godlewska M., Salamończyk M., Gawel D. Electrochemical and biological characterization of lyotropic liquid crystalline phases—retardation of drug release from hexagonal mesophases. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2018, vol. 813, pp. 208-215.
  116. Nieto A., Colilla M., Balas F., Vallet-Regi M. Surface electrochemistry of mesoporous silicas as a key factor in the design of tailored delivery devices. *Langmuir*, 2010, vol. 26, no. 7, pp. 5038-5049.

117. Nikonenko V.V., Kozmai A.E. Electrical equivalent circuit of an ion-exchange membrane system. *Electrochimica Acta*, 2011, vol. 56, no. 3, pp. 1262-1269.
118. Niya S.M.R., Hoorfar M. Study of proton exchange membrane fuel cells using electrochemical impedance spectroscopy technique. A review. *Journal of Power Sources*, 2013, vol. 240, pp. 281-293.
119. Olson E.T. The ontological basis of strong artificial life. *Artificial Life*, 1997, vol. 3, no. 1, pp. 29-39.
120. Omura Y., Herter F.P., Albert C., Nisteruk C. Electrocardiograms obtained from an equivalent circuit of the cardiac cell membrane by supplying artificially composed membrane action potentials. *ASAIO Journal*, 1964, vol. 10, no. 1, pp. 302-310.
121. Otero T.F., Alfaro M., Martinez V., Perez M.A., Martinez J.G. Biomimetic structural electrochemistry from conducting polymers: Processes, charges, and energies. Coulovoltammetric results from films on metals revisited. *Advanced Functional Materials*, 2013, vol. 23, no. 31, pp. 3929-3940.
122. Otero T.F., Martinez J.G., Arias-Pardilla J. Biomimetic electrochemistry from conducting polymers. A review: artificial muscles, smart membranes, smart drug delivery and computer/neuron interfaces. *Electrochimica Acta*, 2012, vol. 84, pp. 112-128.
123. Ottolini G. Definition and control of the biocompatibility of a new hydrophilic polymer. *Ophthalmic Optics*, 1986, vol. 601, pp. 148-154.
124. Owicki J.C., Parce J.W. Biosensors based on the energy metabolism of living cells: The physical chemistry and cell biology of extracellular acidification. *Biosensors and Bioelectronics*, 1992, vol. 7, no. 4, pp. 255-272.
125. Park J.S., Choi J.H., Yeon K.H., Moon S.H. An approach to fouling characterization of an ion-exchange membrane using current–voltage relation and electrical impedance spectroscopy. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2006, vol. 294, no. 1, pp. 129-138.
126. Peng L., Feng A., Huo M., Yuan J. Ferrocene-based supramolecular structures and their applications in electrochemical responsive systems. *Chemical Communications*, 2014, vol. 50, no. 86, pp. 13005-13014.
127. Pervaiz S., Clement M.V. Tumor intracellular redox status and drug resistance-serendipity or a causal relationship? *Current Pharmaceutical Design*, 2004, vol. 10, no. 16, pp. 1969-1977.
128. Pommer A., Köller M., Hahn M.P., Muhr G. Effect of different processing modalities on cytotoxicity and biocompatibility of shape memory alloys. *European Surgical Research*, 1999, vol. 31, no. 1, pp. 169.
129. Pypen C., Leenders H., Gomes P.M., Dekkers R., Helsen J., Plenck J.H., De Bruijn J.D. *In-vitro* cytotoxicity and bone biocompatibility of powder metal-

- lurgically produced cp. Nb and Nb-Mo alloys. *Proc. 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials. Publ. Society for Biomaterials*, 1999, p. 588.
130. Qian F., Ermilov S., Murdock D., Brownell W.E., Anvari B. Combining optical tweezers and patch clamp for studies of cell membrane electromechanics. *Review of Scientific Instruments*, 2004, vol. 75, no. 9, pp. 2937-2942.
  131. Qin Y., Li X., Yin Y. Modeling of liquid water transport in a proton exchange membrane fuel cell gas flow channel with dynamic wettability. *International Journal of Energy Research*, 2018, vol. 42, no. 10, pp. 3315-3327.
  132. Rahimpour S., Salahinejad E., Sharifi E., Nosrati H., Tayebi L. Structure, wettability, corrosion and biocompatibility of nitinol treated by alkaline hydrothermal and hydrophobic functionalization for cardiovascular applications. *Applied Surface Science*, 2020, vol. 506, p. 144657.
  133. Raine D.J., Norris V. Network structure of metabolic pathways. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2011, vol. 1, pp. 89-94.
  134. Reinecke H., MacDonald G.H., Hauschka S.D., Murry C.E. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle: Implications for infarct repair. *The Journal of cell biology*, 2000, vol. 149, no. 3, pp. 731-740.
  135. Rickert D., Lendlein A., Kelch S., Fuhrmann R., Franke R.P. Detailed evaluation of the agarose diffusion test as a standard biocompatibility procedure using an image analysis system. Influence of plasma sterilization on the biocompatibility of a recently developed photoset-polymer. *Biomedizinische Technik*, 2002, vol. 47, no. 11, pp. 285-289.
  136. Römer W., Steinem C. Impedance analysis and single-channel recordings on nano-black lipid membranes based on porous alumina. *Biophysical Journal*, 2004, vol. 86, no. 2, pp. 955-965.
  137. Rosen P.S., Sahlin H., Seemann R., Rosen A.S. A 1–7 year retrospective follow-up on consecutively placed 7-mm-long dental implants with an electrowetted surface. *International Journal of Implant Dentistry*, 2018, vol. 4, no. 1, pp. 1-6.
  138. Rupp F., Scheideler L., Rehbein D., Axmann D., Geis-Gerstorfer J. Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications. *Biomaterials*, 2004, vol. 25, no. 7-8, pp. 1429-1438.
  139. Ryu Y.S., Kim M.H. Model membrane-mediated cell alignment through surface hydrophobicity. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 2016, vol. 636, no. 1, pp. 149-154.
  140. Sachs F., Brownell W.E., Petrov A.G. Membrane electromechanics in biology, with a focus on hearing. *MRS Bulletin*, 2009, vol. 34, no. 9, pp. 665-670.
  141. San Roman J. Polymeric biomaterials in vascular surgery. I. Structure and morphology of the cardiovascular system, criteria of biocompatibility and

- behaviour of implants in contact with blood. *Revista de Plasticos Modernos*, 1994, vol. 67, no. 451, pp. 33-51.
142. Sankoh S., Vagin M.Y., Sekretaryova A.N., Thavarungkul P., Kanatharana P., Mak W.C. Colloid electrochemistry of conducting polymer: towards potential-induced in-situ drug release. *Electrochimica Acta*, 2017, vol. 228, pp. 407-412.
  143. Saraydin D., Karadag B., Cetinkaya S., Güven O. Preparation of acrylamide/ma-leic acid hydrogels and their biocompatibility with some biochemical parameters of human serum. *Physics and Chemistry*, 1995, vol. 46, no. 4-6, pp. 1049-1052.
  144. Schmitt E.K., Weichbrodt C., Steinem C. Impedance analysis of gramicidin D in pore-suspending membranes. *Soft Matter*, 2009, vol. 5, no. 17, pp. 3347-3353.
  145. Schneemilch M., Welters W.J., Hayes R.A., Ralston J. Electrically induced changes in dynamic wettability. *Langmuir*, 2000, vol. 16, no. 6, pp. 2924-2927.
  146. Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Frank G.A., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A., Popov A.A. Criteria of biocompatibility of materials for bone defect repair. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, vol. 157, no. 5, pp. 689-694.
  147. Shi W., Chance M.R. Metallomics and metalloproteomics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, vol. 65, no. 19, pp. 3040-3048.
  148. Shivasiddaramaiah A.G., Mallik U.S., Mahato R., Shashishekar C., Shivaramu L., Prashantha S. Evaluation of biocompatibility of Cu-Al-Be-Mn quaternary shape memory alloys using antibacterial test by agarwell diffusion method. *Materials Today: Proceedings*, 2019, vol. 17, pp. 61-69.
  149. Sittinger M., Reitzel D., Dauner M., Hierlemann H., Hammer C., Kastenbauer E., Planck H., Burmester G.R., Bujia J. Resorbable polyesters in cartilage engineering: Affinity and biocompatibility of polymer fiber structures to chondrocytes. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*, 1996, vol. 33, no. 2, pp. 57-63.
  150. Solomons C.C., Handrich E.M. Platelet biochemistry and function. Possible use in evaluating biocompatibility. *Polymer Science Technology*, 1975, vol. 7, pp. 9-16.
  151. Song K., Li L., Li R., Lim M., Liu P., Liu T. Preparation, mass diffusion, and biocompatibility analysis of porous-channel controlled calcium-alginate-gelatin hybrid microbeads for *in vitro* culture of NSCs. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2014, vol. 173, no. 3, pp. 838-850.
  152. Sperlakis N., Kallour B. Effect of variation in membrane excitability on propagation velocity of simulated action potentials for cardiac muscle and smooth muscle in the electric field model for cell-to-cell transmission of excitation. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 2004, vol. 51, no. 12, pp. 2216-2219.
  153. Steinem C., Janshoff A., Ulrich W.P., Sieber M., Galla H.J. Impedance analysis of supported lipid bilayer membranes: A scrutiny of different preparation

- techniques. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1996, vol. 1279, no. 2, pp. 169-180.
154. Stevens C.F. Interactions between intrinsic membrane protein and electric field. An approach to studying nerve excitability. *Biophysical Journal*, 1978, vol. 22, no. 2, pp. 295-306.
155. Stratta P., Canavese C., Segoloni G.P., Dogliani M., Racca M., Coppo R., Vercellone A. Criteria of the biocompatibility of the membranes used in dialysis. *Minerva Nefrologica*, 1981, vol. 28, no. 2, pp. 109-111.
156. Sun T., Qing G. Biomimetic smart interface materials for biological applications. *Advanced Materials*, 2011, vol. 23, no. 12, pp. 57-77.
157. Tagaya M., Okano S., Murataka T., Handa H., Ichikawa S., Takahashi S. Biocompatibility of a polymer-coated membrane possessing a hydrophilic blood-contacting layer: Adsorption-related assessment. *The International Journal of Artificial Organs*, 2020, vol. 43, no. 6, pp. 405-410.
158. Tarr M., Trank J. Equivalent circuit of frog atrial tissue as determined by voltage clamp-unclamp experiments. *The Journal of General Physiology*. 1971, vol. 58, no. 5, pp. 511-522.
159. Tatsuma T., Takada K., Matsui H., Oyama N. Electrochemically controllable phase transition and thermally controllable electrochemistry. *Macromolecules*, 1994, vol. 27, no. 22, pp. 6687-6689.
160. Tejero R., Anitua E., Orive G. Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on titanium-based implants for bone regeneration. *Progress in Polymer Science*, 2014, vol. 39, no. 7, pp. 1406-1447.
161. Terakawa S. Excitability of squid axon membrane in the absence of ion-concentration gradient across the membrane. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 1980, vol. 85, no. 3, pp. 217-224.
162. Terrettaz S., Stora T., Duschl C., Vogel H. Protein binding to supported lipid membranes: investigation of the cholera toxin-ganglioside interaction by simultaneous impedance spectroscopy and surface plasmon resonance *Langmuir*, 1993, vol. 9, no. 5, pp. 1361-1369.
163. Thanonkaew A., Benjakul S., Visessanguan W., Decker E.A. The effect of metal ions on lipid oxidation, colour and physicochemical properties of cuttlefish (*Sepia pharaonis*) subjected to multiple freeze-thaw cycles. *Food Chemistry*, 2006, vol. 95, no. 4, pp. 591-599.
164. Tomioka Y., Takashima S., Moriya M., Shimada H., Hirose F., Hirano-Iwata A., Mizugaki Y. Equivalent circuit model modified for free-standing bilayer lipid membranes beyond 1 TΩ. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2019, vol. 58, no. SD, p. SDDK02.

165. Tsubata T., Tezuka T., Kurane R. Change of cell membrane hydrophobicity in a bacterium tolerant to toxic alcohols. *Canadian Journal of Microbiology*, 1997, vol. 43, no. 3, pp. 295-299.
166. Udipi K., Hezi-Yamit A., Chen M., Cheng P., Wong J., Sullivan C., Wilcox J.N. Importance of polymer hydrophilicity/hydrophobicity on biocompatibility of DES coatings. *American Journal of Cardiology*, 2007, vol. 100, no. 8 A, pp. 162L-162L.
167. Usyk T.P., Belik M.E., Michailova A., McCulloch A.D. Three-dimensional model of cardiac electromechanics: Cell to organ // Proceedings of the Second Joint 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society, 2002, pp. 1220-1221.
168. Vallejo-Giraldo C., Kelly A., Biggs M.J.P. Biofunctionalisation of electrically conducting polymers. *Drug Discovery Today*, 2014, vol. 19, no. 1, pp. 88-94.
169. Wang G., Yu Y.L., Yu W.J. Effects of temperature on the dynamic adhesive wettability of PF resin on bamboo surface. *Journal of Beijing Forestry University*, 2007, vol. 29, no. 3, pp. 149-153.
170. Wang X., Wang F., Yu Z., Zhang Y., Qi C., Du L. Surface free energy and dynamic wettability of wood simultaneously treated with acidic dye and flame retardant. *Journal of Wood Science*, 2017, vol. 63, no. 3, pp. 271-280.
171. Wei C., Pan W.J., Hung M.S. The effects of substrate roughness and associated surface properties on the biocompatibility of diamond-like carbon films. *Surface and Coatings Technology*, 2013, vol. 224, pp. 8-17.
172. Wojtczyk H., Graf H., Martirosian P., Ballweg V., Kraiger M., Pintaske J., Schick F. Quantification of direct current in electrically active implants using MRI methods. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2011, vol. 21, no. 2, pp. 135-146.
173. Xavier J.C., Hordijk W., Kauffman S., Steel M., Martin W.F. Autocatalytic chemical networks at the origin of metabolism. *Proceedings of the Royal Society B*, 2020, vol. 287, no. 1922, p. 2019237.
174. Xiong Y., Ouyang L., Liu Y., Xie Q., Wang J. One of the most important parts for bio-elementomics: specific correlation study of bio-elements in a given tissue. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2006, vol. 27, pp. 35-36.
175. Ye Q., Park J.E., Gughani K., Betharia S., Pino-Figueroa A., Kim J. Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. *Metallomics*, 2017, vol. 9, pp. 1028-1046.
176. Yuan C., Krefß S., Sadashivaiah G., Rudnyi E.B., Hohlfeld D., Bechtold T. Towards efficient design optimization of a miniaturized thermoelectric generator for electrically active implants via model order reduction and submodeling technique. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2020, vol. 36, no. 4, p. e3311.

177. Yuan Q., Zhu X., Sayre L.M. Chemical nature of stochastic generation of protein-based carbonyls: Metal-catalyzed oxidation versus modification by products of lipid oxidation. *Chemical Research in Toxicology*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 129-139.
178. Zhang A., Jung K., Li A., Liu J., Boyer C. Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release. *Progress in Polymer Science*, 2019, vol. 99, p. 101164.
179. Zhang Q., Leng Y. Electrochemical activation of titanium for biomimetic coating of calcium phosphate. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no. 18, pp. 3853-3859.
180. Zhang Q., Leng Y., Xin R. A comparative study of electrochemical deposition and biomimetic deposition of calcium phosphate on porous titanium. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no. 16, pp. 2857-2865.
181. Zhang W., Ma J., Wang P., Wang Z., Shi F., Liu H. Investigations on the interfacial capacitance and the diffusion boundary layer thickness of ion exchange membrane using electrochemical impedance spectroscopy. *Journal of Membrane Science*, 2016, vol. 502, pp. 37-47.
182. Zhang W., Tan N.G., Fu B., Li S.F. Metallomics and NMR-based metabolomics of *Chlorella sp.* reveal the synergistic role of copper and cadmium in multi-metal toxicity and oxidative stress. *Metallomics*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 426-438.
183. Zhou J., Lu L., Byrapogu K., Wootton D.M., Lelkes P.I., Fair R. Electrowetting based multi-microfluidics array printing of high resolution tissue construct with embedded cells and growth factors. *Virtual and Rapid Manufacturing*. CRC Press, 2007, pp. 265-274.
184. Zilberman M. (Ed.). *Active implants and scaffolds for tissue regeneration*. Berlin: Springer, 2011, pp. 1-24.

#### ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Градов Олег Валерьевич**, старший научный сотрудник

*Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН); IEEE EMBS Technical Committee on Bionanotechnology & BioMEMS; IEEE EMBS Technical Committee on Neuroengineering; IEEE Biometrics Council*  
ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119991, Российская Федерация  
o.v.gradov@gmail.com

**Градова Маргарита Алексеевна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник

*Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН)*



ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119991, Российская Федерация  
m.a.gradova@gmail.com

**Кочервинский Валентин Валентинович**, доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник  
Ведущий научно-исследовательский институт химической технологии Госкорпорации «Росатом» (АО «ВНИИХТ»); Филиал научно-исследовательского физико-химического института имени Л.Я. Карпова (Филиал АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»)  
Каширское ш., 33, г. Москва, 115409, Российская Федерация; ул. Воронцово Поле, 10, г. Москва, 105064, Российская Федерация  
kochval@mail.ru

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Oleg V. Gradov**, Senior Researcher

*Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences; IEEE EMBS Technical Committee on Bionanotechnology & BioMEMS; IEEE EMBS Technical Committee on Neuroengineering; IEEE Biometrics Council*  
4, Kosygin Str., Moscow, 119991, Russian Federation  
o.v.gradov@gmail.com

**Margarita A. Gradova**, Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher

*Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences*  
4, Kosygin Str., Moscow, 119991, Russian Federation  
m.a.gradova@gmail.com

**Valentin V. Kochervinskii**, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Chief Researcher

*Leading Scientific Research Institute of Chemical Technology; Karpov Scientific Research Institute of Physics and Chemistry*  
33, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115409, Russian Federation; 10, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation  
kochval@mail.ru

Поступила 31.10.2021

После рецензирования 20.11.2021, 19.08.2022

Принята 30.08.2022

Received 31.10.2021

Revised 20.11.2021, 19.08.2022

Accepted 30.08.2022