

УДК 546.82-034.24:576.343:544.032.65
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-101-114>

Метаболическая реакция клеток на изменение физико-химического состояния поверхности никелида титана, индуцированное ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 266 нм

Хлусов И.А.^{1,2}, Кокорев О.В.¹, Горохова А.В.^{1,2}, Насибов Т.Ф.^{1,2}, Кривошеков С.В.¹, Чебодаева В.В.^{2,3}, Бразовский К.С.¹, Хлусова М.Ю.¹, Саблина Т.Ю.², Кандаурова М.Ю.², Зятиков И.А.², Панченко Ю.Н.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук (ИСЭ СО РАН)
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/3

³ Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН)
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка с помощью 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) клеточной реакции *in vitro* на изменение физико-химического состояния (дзета-потенциала, смачиваемости, топографии) поверхности сплава на основе никелида титана (нитинола) после обработки ультрафиолетовым лазерным излучением (УФ-ЛИ) с длиной волны 266 нм.

Материалы и методы. Клеточную культуру MCF-7 инкубировали в течение 24 ч с пластинами из сплава на основе никелида титана, до и после обработки УФ-ЛИ (плотность энергии 0,1 Дж/см²). На образцах измеряли индекс шероховатости *Ra* (ГОСТ 2789-73) и контактный угол смачивания поверхности водой. Дзета-потенциалы поверхности подложек из нитинола и MCF-7 клеток определяли с использованием анализаторов для плоских образцов (SurPASS 3) и частиц (Litesizer DLS 500) соответственно. Метаболическую активность клеточной культуры определяли с помощью МТТ-теста, рекомендуемого ГОСТ ISO 10993-5-2023 для оценки *in vitro* цитотоксичности медицинских материалов и изделий. Биоинформатический *in silico* анализ внутриклеточных сигнальных и метаболических путей осуществляли в базе данных Wiki Pathways.

Результаты. Модификация поверхности УФ-ЛИ статистически значимо снижала токсический отклик (падение метаболической активности) MCF-7 клеток на контакт с подложкой из нитинола. Обработка УФ-ЛИ не влияла на величину дзета-потенциала, но существенно уменьшала контактный угол смачивания водой (с 75 до 8,7°), а также повышала *Ra* поверхности образцов (с 71,5 до 93,9 нм). Анализ *in silico* с позиций механотрансдукции показал, что шероховатость и гидрофильность (гидрофобность) нитинола могут индуцировать экспрессию генов в MCF-7 клетках независимо друг от друга, а также через перекрестные молекулярные механизмы. При этом некоторые сигнальные пути (WP5504, WP3680, WP5477, WP3941, WP5046, WP2435) близки к системам, участвующим в редукции МТТ-реагента как маркера программы клеточной смерти, индуцированной метаболическим дисбалансом MCF-7 клеток.

Заключение. Обработка УФ-ЛИ способствует увеличению гидрофильности и (или) наношероховатости, но не дзета-потенциала поверхности подложек из нитинола. Это может инициировать каскад молекулярных механизмов, регулирующих клеточно-тканевые реакции на имплантируемые материалы, включая индукцию воспаления, активацию гемостаза, ангиоспазм и регенерацию кровеносного русла, а также метаболическую активность клеток-мишеней.

✉ Хлусов Игорь Альбертович, khlusov63@mail.ru

Ключевые слова: MCF-7 клетки, МТТ-тест, *in vitro*, подложки для стентов, дзета-потенциал, смачиваемость, шероховатость, *in silico* моделирование

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-79-31008.

Для цитирования: Хлусов И.А., Кокорев О.В., Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Кривошеков С.В., Чебодаева В.В., Бразовский К.С., Хлусова М.Ю., Саблина Т.Ю., Кандаурова М.Ю., Зятиков И.А., Панченко Ю.Н. Метаболическая реакция клеток на изменение физико-химического состояния поверхности никелида титана, индуцированное ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 266 нм. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):101–114. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-101-114>.

Metabolic reaction of cells to changes in the physical and chemical state of the nitinol surface induced by ultraviolet laser radiation with a wavelength of 266 nm

Khlosov I.A.^{1,2}, Kokorev O.V.¹, Gorokhova A.V.^{1,2}, Nasibov T.F.^{1,2}, Krivoshchekov S.V.¹, Chebodaeva V.V.^{2,3}, Brazovsky K.S.¹, Khlusova M.Yu.¹, Sablina T.Yu.², Kandaurova M.Yu.², Zyatikov I.A.², Panchenko Yu.N.²

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² Institute of High Current Electronics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IHCE SB RAS)

2/3 Akademicheskoy Ave., 634055 Tomsk, Russian Federation

³ Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ISPMS SB RAS)

2/4 Akademicheskoy Ave., 634055 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. MTT (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide) viability assessment of the *in vitro* cellular response to changes in the physicochemical properties (zeta potential, wettability, topography) of the nitinol surface after treatment with ultraviolet (UV) laser radiation (UV-LR) with a wavelength of 266 nm.

Materials and methods. The MCF-7 cell culture was incubated with nitinol-based alloy plates for 24 hours, before and after exposure to UV light (wavelength 266 nm, energy density 0.1 J/cm²) with a Q-smart 850 pulsed Nd:YAG laser. The samples were then analyzed for roughness (*Ra*) (GOST 2789-73) and surface contact angle with water. Zeta (ζ) potentials were also measured for both nitinol-based alloy substrates (SurPASS 3) and MCF-7 cells (Litesizer DLS 500). Metabolic activity of the cells was assessed using the MTT test, as recommended by GOST ISO 10993-5-2023 for the *in vitro* assessment of the cytotoxicity of medical materials and devices. Bioinformatics *in silico* analysis of intracellular signaling and metabolic pathways was conducted using the WikiPathways database.

Results. Surface modification caused by UV-LR significantly reduced the toxic response (decrease in metabolic activity) of MCF-7 cells to the nitinol-based alloy substrate. UV-LR did not affect the zeta potential (± 10 mV from the isoelectric point), but it significantly decreased the water contact angle (from 75 to 8.7°) and increased the *Ra* index of surface roughness (from 71.5 nm to 93.9 nm). *In silico* mechanotransduction analysis revealed that the roughness and hydrophilicity/hydrophobicity of nitinol can independently induce gene expression in MCF-7 cells, as well as through cross-talking molecular mechanisms. At the same time, several signaling pathways (WP5504, WP3680, WP5477, WP3941, WP5046, and WP2435) were found to be close to those involved in the reduction of the MTT reagent, which is used as a marker for the cell death program induced by metabolic imbalance in MCF-7 cells.

Conclusion. UV-LR promotes an increase in hydrophilicity and/or nanoroughness of the nitinol-based alloy surface, but it does not affect the zeta potential. This may initiate a cascade of molecular mechanisms regulating cellular and tissue responses to implanted materials. These events can include inflammation, hemostasis activation, angiospasm, vessel regeneration, and metabolic activity of target cells.

Keywords: MCF-7 cells, MTT test, *in vitro*, stent substrates, zeta-potential, wettability, roughness, *in silico* modeling

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out with support from the Russian Science Foundation grant No. №25-79-31008.

For citation: Khlusov I.A., Kokorev O.V., Gorokhova A.V., Nasibov T.F., Krivoshchekov S.V., Chebodaeva V.V., Brazovsky K.S., Khlusova M.Yu., Sablina T.Yu., Kandaurova M.Yu., Zyatikov I.A., Panchenko Yu.N. Metabolic reaction of cells to changes in the physical and chemical state of the nitinol surface induced by ultraviolet laser radiation with a wavelength of 266 nm. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):101–114. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-101-114>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания системы кровообращения (сердечно-сосудистой системы) являются основной причиной смертности населения во всем мире [1]. Ведущим методом малоинвазивной ургентной терапии ишемической болезни сердца, одной из самых распространенных патологий системы кровообращения, является стентирование артерий, пораженных атеросклерозом и артериальной гипертензией. В настоящее время существуют более 400 типов стентов, отличающихся составом материала, размерами, дизайном, покрытием поверхности, контактирующей с кровью, системой доставки в кровеносный сосуд и т.д.

Некоторое время считалось, что основные проблемы стентирования (тромбообразование и рестеноз артерий) будут решены с помощью изделий с композитными покрытиями, выделяющими лекарственные средства (DES). Однако вследствие высокого риска поздних (через 6 мес после установки) тромбозов в случае применения DES-стентов [2] металлические стенты имеют прочную клиническую нишу [3]. Никелид титана (нитинол) привлекает внимание исследователей и клиницистов сверхэластичным поведением, что позволяет имплантатам конгруэнтно деформироваться вместе со стенками кровеносных сосудов в течение длительного времени, а также выдерживать пороговое значение циклостойкости для кардиоваскулярных изделий, составляющее при механических испытаниях 15 млн циклов [4].

Вместе с тем высокая (до 57 мас. %) концентрация никеля (Ni) в составе нитинола обуславливает угрозу выхода в кровоток и проникновения в сосудистую стенку вследствие коррозии стентов. Ni имеет выраженную токсичность (1–2-й класс опасности; ГОСТ 32419-2022), аллергенность и канцерогенность [5]. Для улучшения коррозионной стойкости нитинола предлагаются различные методы модификации поверхности, в том числе с помощью

ионно-плазменных технологий [5] и концентрированных потоков энергии (электронный пучок, лазерное излучение).

В последнее время внимание исследователей привлекла лазерная обработка сплавов на основе нитинола как метода, позволяющего в широких пределах изменять физико-химические свойства поверхностного слоя, не ухудшая полезные потребительские свойства медицинского изделия [6, 7]. Коллектив сотрудников лаборатории газовых лазеров ИСЭ СО РАН развивает лазерную модификацию поверхности нитинола посредством ультрафиолетового лазерного излучения ($\lambda < 400$ нм) [8, 9], которая требует изучения биосовместимости модифицированных изделий.

В связи с этим целью исследования являлась оценка с помощью 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) клеточной реакции *in vitro* на изменение физико-химического состояния (дзета-потенциала, смачиваемости, топографии) поверхности нитинола после обработки ультрафиолетовым лазерным излучением (УФ-ЛИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали пластины $10 \times 10 \times 1$ мм³ (длина $\times$ ширина $\times$ толщина) из сплава на основе нитинола. Материал был разработан в Научно-исследовательском институте медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск). Предварительную подготовку поверхности образцов (шлифовка, полировка и промывка в ультразвуковой ванне), измерение контактного угла смачивания и топографии поверхности образцов проводили как описано в работе [8]. Индекс шероховатости поверхности Ra измеряли в соответствии с ГОСТ 2789-73.

При обработке УФ-ЛИ диаметр лазерного пучка составлял $d = 5$ мм, шаг между линиями сканирования $-h_y = 0,25$ см, плотность энергии $-j = 0,1$ Дж/см², а скорость сканирования $-V_x = 375$ мкм/с (рис. 1).

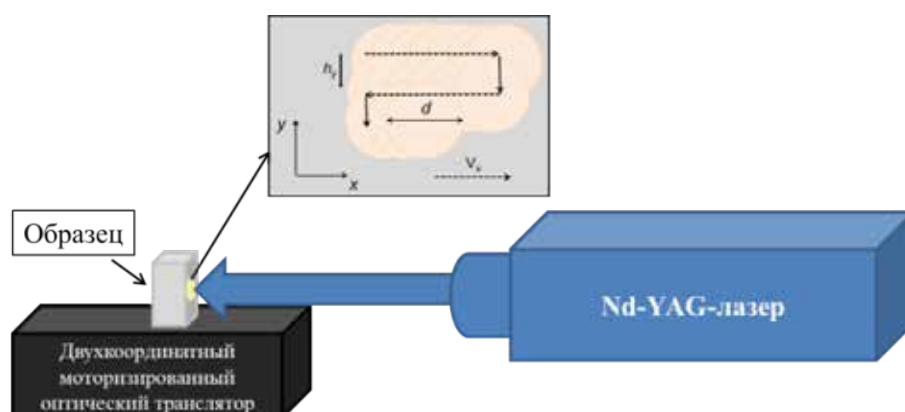


Рис. 1. Схема обработки УФ-ЛИИ поверхности образцов и принцип сканирования лазером

Дзета-потенциал поверхности образцов нитинола до и после обработки УФ-ЛИИ определяли с использованием электрокинетического анализатора SurPASS 3 для плоских образцов (Anton Paar GmbH, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя оборудования. Образцы попарно (напротив друг друга) крепили к измерительной ячейке с регулируемым зазором до 100 мкм (в текущем эксперименте 98 мкм). В качестве базового электролита использовался раствор KCl с концентрацией 0,001 М и pH ~7. Водородный показатель электролита варьировал в пределах 3–8,5 единиц посредством добавления 0,05 М KOH или HCl к базовому электролиту. Программное обеспечение SurPASS 3

рассчитывало дзета-потенциалы, используя уравнение Гельмгольца – Смолуховского, как описано ранее [10].

Использовали Litesizer DLS 500 (Anton Paar GmbH, Австрия) со встроенным программным обеспечением в соответствии с инструкцией производителя оборудования. Клеточную взвесь в концентрации 50×10^4 в 1 мл среды RPMI-1640 с низким содержанием кальция при pH = 7,0–7,2 помещали в измерительную ячейку прибора. Цикл автоматического измерения показателя относительно эталонного электролита (фосфатно-солевой буфер) составлял 100–1000 клеток для достижения нормального распределения признака (рис. 2).

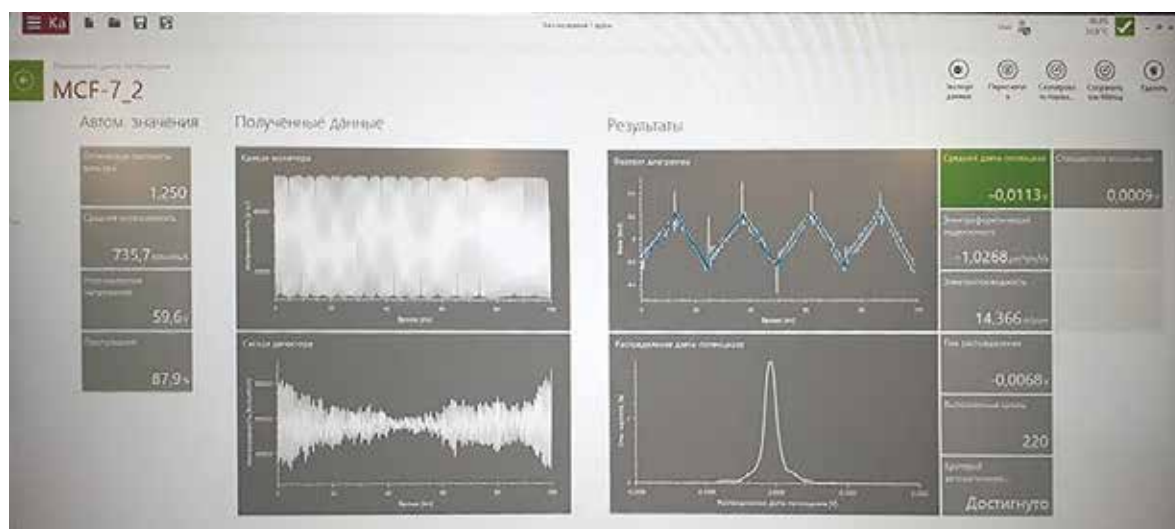


Рис. 2. Интерфейс программного обеспечения анализатора частиц при измерении дзета-потенциала клеток линии MCF-7

Для определения клеточной реакции на контакт с образцами нитинола (пластины размером $10 \times 10 \times 1$ мм³), предварительно простерилизованным сухим жаром при 180 °C в течение 60 мин, использовали линию MCF-7 клеток аденокарциномы

протоков молочной железы человека (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург).

Клетки сокультивировали с объектами исследования в течение 24 ч в 24-луночных плоскодонных планшетах (Orange Scientific, Braine-l'Alleud, Бель-

гия) в концентрации 50×10^4 живых в 1 мл питательной среды следующего состава: 90% модифицированной по способу Дульбекко среды Игла (DMEM) (Servicebio, Китай), 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Technozero, Россия), антибиотики 100 ед/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (Capricorn Scientific, Германия) и 2 mM L-глутамина (ООО «ПанЭко», Россия).

За 4 ч до окончания культивирования клеточные культуры были сняты с пластиковой поверхности культуральных планшетов. Индекс *in vitro* цитотоксичности (ИЦ) в контроле (клеточная культура без нитиноловых подложек) и в опыте (клетки + образцы из нитинола) определяли, как описано в источнике [11], при помощи 0,5%-го раствора МТТ (NeoFroxx, Германия), рекомендуемого ГОСТ ISO 10993-5-2023.

Биоинформатический *in silico* анализ сигнальных и метаболических путей, а также связанных с ними генов, способных экспрессироваться в клетках MCF-7 при воздействии раздражителей (ключевые слова: surface roughness, surface wettability), осуществляли в открытой базе GeneCards. Далее для каждого списка полученных генов проводили анализ избыточной репрезентативности (over representative analysis, ORA) согласно алгоритму, описанному в работах [12, 13]. Затем искали общие метаболические пути, релевантные тематике исследования.

Статистический анализ данных выполнялся на языке программирования R (version 4.5.1) с использованием пакетов MVN [14], PMCMRplus [15], brunnermunzel [16]. Проверка количественных признаков на соответствие нормальному закону распределения выполнялась тестом Шапиро – Уилка с поправкой Ройстона [17]. Описание количественных нормально распределенных признаков приводится в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; количественных признаков, не соответствующих нормальному распределению и порядковых признаков, – в виде медианы, первого и третьего квартилей $Me [Q_1; Q_3]$ [18–20]. Для сравнения средних двух выборок с нормальным распределением использовали *t*-критерий Уэлча [21–23] как более мощный критерий, не требующий равенства дисперсий, в отличие от классического *t*-критерия Стьюдента [24–26].

Для сравнения двух независимых выборок, не согласующихся с нормальным законом распределения, применяли критерий Бруннера – Мюнцеля [27, 28] как более надежный и универсальный по сравнению с *U*-критерием Манна – Уитни, поскольку он не требует допущений о равенстве распределений и (или) отклонений [29, 30]. Для множественного

сравнения групп с нормальным распределением, но неравными дисперсиями, был применен дисперсионный анализ Уэлча (ANOVA), который не требует предварительной проверки равенства дисперсий [31, 32] и контролирует ошибку первого рода [32–35]. Для последующего попарного сравнения использовали тест Геймса – Хоувела ввиду его устойчивости к нарушению условия гомоскедастичности и высокой мощности [36, 37].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клетки линии MCF-7 адгезируют к пластику, имеют вариабельные размеры (до 50 мкм) и изменчивую морфологию (округлую или фибробластоподобную) (рис. 3).

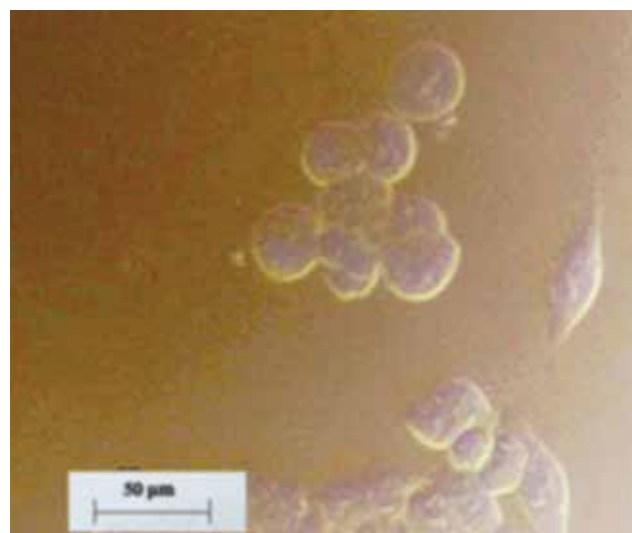


Рис. 3. Морфология адгезирующих MCF-7 клеток через 24 ч культивирования: нативный препарат, темнопольная микроскопия, шкала 50 мкм

МТТ-тест показал (рис. 4), что при краткосрочном *in vitro* контакте клеточной взвеси с исследуемыми нитиноловыми подложками, имитирующими состояние поверхности сосудистых стентов, наблюдается снижение метаболической активности клеток, фиксируемое по уменьшению (по отношению к контрольной культуре) формирования окрашенного метаболита (формазана) из МТТ-реактанта. Подобный результат трактуется как маркер гибели клеток на уровне медианного: ИЦ = 33%. Это значение несколько превышает предельный (30%) уровень, рекомендуемый ГОСТ ISO 10993-5-2023 как условно безопасный при определении *in vitro* цитотоксичности медицинских материалов и изделий.

Физико-химическая модификация поверхности УФ-ЛПИ статистически значимо ($p < 0,001$) снижала токсический отклик клеток на контакт с тестируемым

изделием до 30%, рекомендуемых нормативным документом (см. рис. 4). Это говорит о менее значительном торможении метаболической активности MCF-7 клеток при контакте с модифицированной металлической подложкой.

С точки зрения фундаментальных позиций, интересным является вопрос о вероятных причинно-следственных связях описанного феномена.

Для расшифровки физико-химических изменений состояния поверхности, индуцированных УФ лазерным излучением, был исследован дзета-потенциал образцов (рис. 5). Экспериментальные электрокинетические кривые (рис. 5, а) показали, что в широком диапазоне значений pH для обоих видов поверхности нитинола (исходной и обработанной лазером) измеряемая амплитуда потенциала варьирует в основном в пределах ± 10 мВ от изо-

электрической точки. Для статистической оценки влияния лазерной модификации поверхности был выбран диапазон 6–8 единиц pH по следующим обстоятельствам: 1) в этой области ионной силы электролитов имели место максимальные overshootы дзета-потенциалов с противоположным знаком заряда (рис. 5, а); 2) согласно ГОСТ Р 52770—2016, допустимое изменение pH растворителя после контакта с тестируемым изделием не должно превышать ± 1 единицу от физиологического уровня $\sim 7,4$ pH.

Медианные значения не показали статистически значимого влияния УФ лазерного облучения на амплитуду электрокинетического потенциала образцов (рис. 5, б). При этом MCF-7 клетки несут отрицательный поверхностный заряд с амплитудой потенциала 11,3–11,6 мВ (рис. 6).

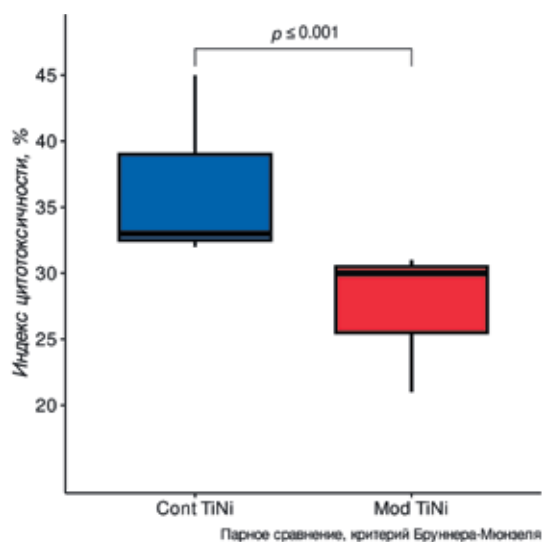


Рис. 4. Результаты МТТ-теста при 24-часовом культивировании клеток линии MCF-7 на необработанных (контроль, Cont nitinol) и модифицированных УФ-ЛИ (Mod nitinol) нитиновых подложках: ось ОХ – названия групп, ось ОУ – ИЦ, %; $Me [Q_1; Q_3]$, парное сравнение, критерий Бруннера – Мюнцеля, $p < 0,001$

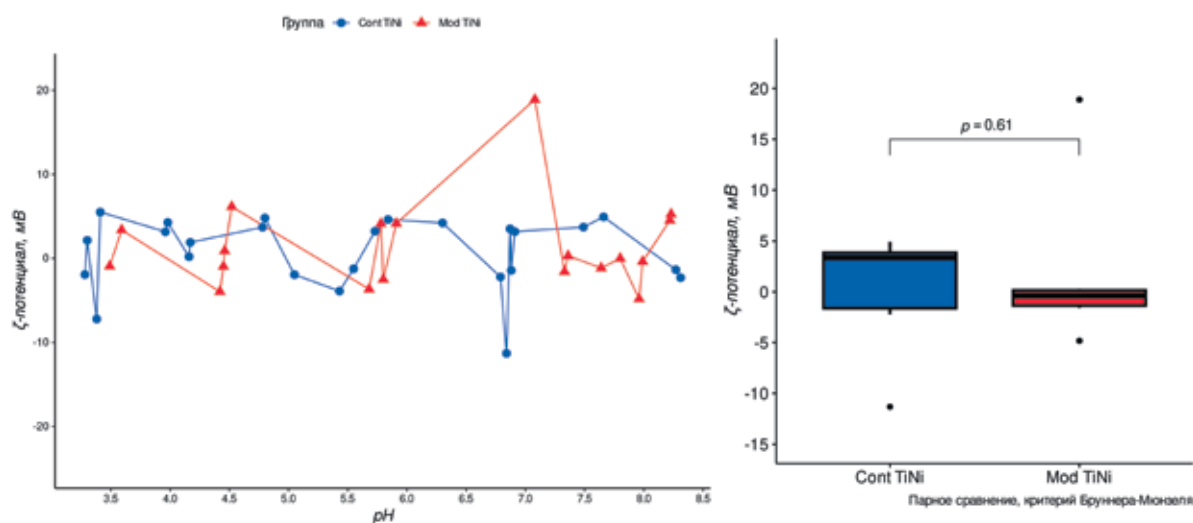


Рис. 5. Зависимость амплитуды и знака заряда электрокинетического потенциала на тестируемых образцах нитинола от pH растворов: а – pH = 3–8,5 (ось ОХ – pH, ось ОУ – дзета-потенциал, мВ), круглый маркер – исходные металлические подложки, треугольный маркер – подложки после обработки УФ-ЛИ; б – pH = 6–8 (ось ОХ – названия групп, ось ОУ – дзета-потенциал, мВ), $Me [Q_1; Q_3]$, парное сравнение, критерий Бруннера – Мюнцеля, $p = 0,61$

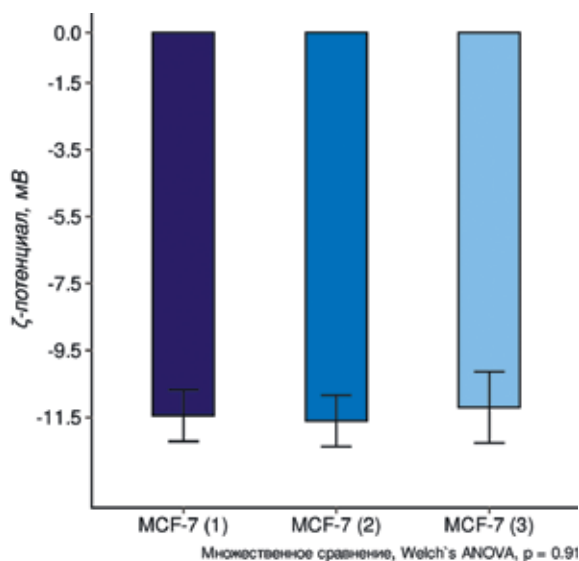


Рис. 6. Амплитуда и знак заряда электрокинетического потенциала клеток линии MCF-7 в диапазоне pH 6–8: ось OX – название клеточной линии и номера проб, ось OY – дзета-потенциал, мВ; $M \pm SD$, множественное сравнение, однофакторный дисперсионный анализ Уэлча, $p = 0,91$

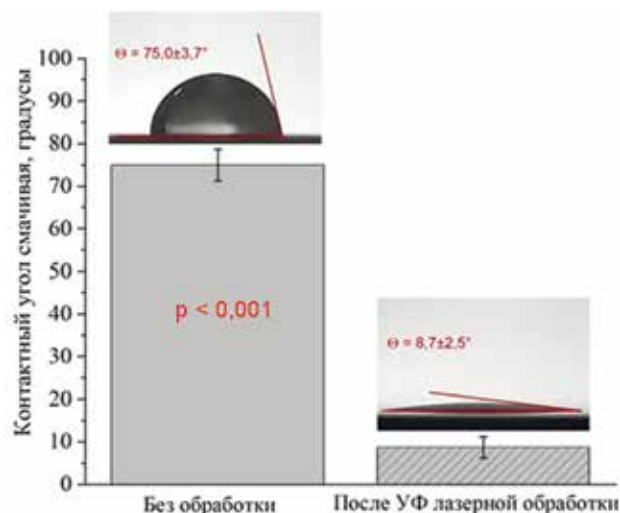
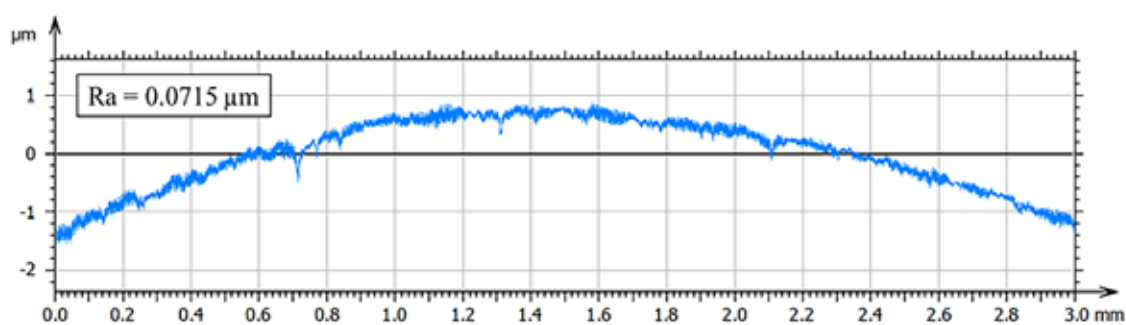
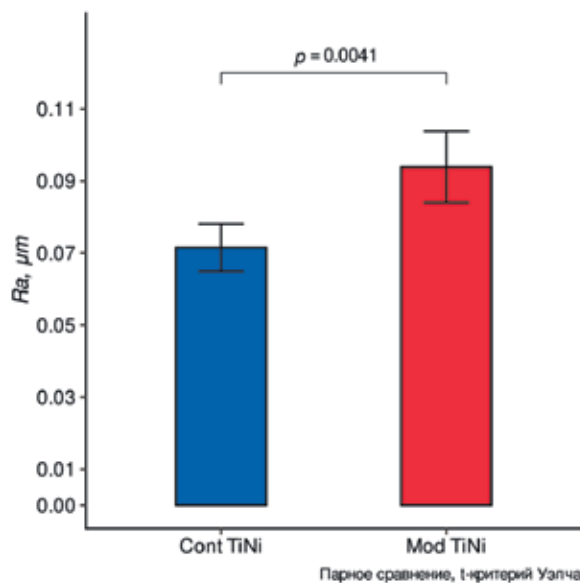


Рис. 7. Контактный угол смачивания и характерные изображения каплей воды на поверхности образцов титанола до и после модификации поверхности: ось OX – названия групп, ось OY – угол смачиваемости, °; $M \pm SD$, пять измерений для каждой группы, парное сравнение, t -критерий Уэлча, $p < 0,001$



a



b

Рис. 8. Профилограмма поверхности тестируемых образцов титанола (a): ось OX – длина профиля, мм, ось OY – отклонение профиля по высоте, нм; b – Ra до и после обработки УФ-ЛИ: ось OX – названия групп, ось OY – Ra , нм; $M \pm SD$, пять измерений для каждой группы, парное сравнение, t -критерий Уэлча, $p < 0,0041$

В связи с полученным результатом было сделано предположение, что изменение метаболической активности MCF-7 клеток (см. рис. 4) не связано с дзета-потенциалом в выбранном режиме УФ-ЛИ. Нитинол в обеих группах исследования сохраняет электрически нейтральную поверхность при нахождении в потоке модельного электролита. МТТ-молекула несет положительный заряд [38], поэтому может проникать через цитоплазматическую мембрану MCF-7 клеток, несущих негативный поверхностный заряд, по электростатическому механизму [39]. Одинаковый заряд и амплитуда дзета-потенциала поверхности исходного и модифицированного образцов нитинола, по-видимому, не влияет на взаимодействие реагента и клеточной популяции.

На рис. 7 представлена столбчатая диаграмма изменения контактного угла смачивания поверхности образцов нитинола до и после обработки УФ-ЛИ. Лазерная модификация приводила к резкому увеличению гидрофильности образцов; при этом контактный угол уменьшался до $8,7^\circ$, что в 8,5 раз меньше ($p < 0,001$) исходного значения. Это соответствует супергидрофильному состоянию поверхности, когда контактный угол смачивания водой стремится к 0° [40].

На смачиваемость поверхности влияют ее фазовый и элементный состав, а также ее топография (текстура и шероховатость) [41–43]. Среднее значение Ra для образца в исходном состоянии составило $71,5 \pm 6,3$ нм (11-й класс шероховатости поверхности по ГОСТ 2789-73) (рис. 8). После лазерной обработки (при плотности энергии $j = 0,1$ Дж/см²) профиль поверхности не менялся (рис. 8, а). Однако она становилась более рельефной, среднее значение Ra увеличилось до $93,9 \pm 9,6$ нм ($p = 0,0041$), что соответствует диапазону неровностей поверхности 10-го класса (рис. 8, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Линия клеток MCF-7 активно используется для определения *in vitro* цитотоксичности субстанций, скаффолдов, различных медицинских материалов и изделий [11, 44–48], включая стенты для сердечно-сосудистой хирургии [49]. При этом метаболизм и сигнальные пути MCF-7 клеток изучены достаточно подробно. На запрос *mcf-7 cell metabolism* поисковая машина Pubmed выдала 33360 результатов, начиная с 1975 г.

МТТ-тест рассматривается как золотой стандарт для оценки цитотоксичности [50] на основе метаболической активности тестируемых клеток, который рекомендуется ГОСТ ISO 10993-5 для применения с этой целью. Редукция МТТ-реагента в гранулы формазана визуализируется в различных компартментах

клетки (митохондрии, цитоплазма, ядро, цитоплазматическая мембрана, микросомы) и опосредована различными ферментными системами, включая гликолиз и дыхательную цепь митохондрий [38].

Современная теория механотрансдукции постулирует трансляцию разнообразных стрессоров (биофизических и биохимических сил (сигналов) макро- и микроокружения) в клеточное ядро через цитоскелет и внутриклеточные сигнальные пути [51–53]. Разнообразные физико-химические сигналы, поступающие от внешних раздражителей, преобразуются в варианты клеточного ответа посредством механизмов обратной связи, регулирующих экспрессию тех или иных групп генов [53].

Интимные молекулярные (метаболические) процессы функционирования системы механотрансдукции («стрессор – путь – экспрессия генов – клеточный ответ») во многом не расшифрованы. Тем не менее уже известны в той или иной степени свойства природного и синтетического (скаффолды) внеклеточного матрикса (ВКМ), который способен запускать сигнальную трансдукцию и регулировать поведение клеток. Их можно условно разделить на биофизические (знак заряда и амплитуда дзета-потенциала, размерность рельефа), биомеханические (упругость/жесткость, эластичность) и биохимические (смачиваемость (гидрофильность или гидрофобность), свободная энергия, химический состав, способность к растворению) стимулы [54–56]. Они актуальны в приложении к сердечно-сосудистой системе [57–59], для электрокинетического потенциала [60], поскольку большинство клеток организма несут отрицательный поверхностный заряд [61], включая клетки крови [62], эндотелий кровеносных сосудов [62, 63] и мезенхимальные стволовые клетки [64].

Так, величина дзета-потенциала на эндотелиоцитах пупочной вены человека (HUVEC) $-17,1 \pm 1,7$ мВ [65]. Измеренные нами амплитуды для MCF-7 клеток варьировали от $-11,3$ до $-11,6$ мВ (см. рис. 6), что, согласно результатам [65], близко к значениям для другой линии опухолевых клеток ($-13,2 \pm 1,2$ мВ, клетки Hela). В этом плане MCF-7 линия аденокарциномы, выделенная из протоков грудных желез человека, может быть адекватным инструментом для моделирования взаимодействия клеток с поверхностью материалов, разрабатываемых для сердечно-сосудистых стентов.

Подобные исследования полезны в том плане, что воспаление сосудистой стенки, неизбежно возникающее в области стента [66], может способствовать хемотаксису и тканевой инвазии опухолевых клеток, циркулирующих в крови. Еще один возможный сценарий – эмиграция злокачественных клеток из опу-

холи в кровь, индуцированная имплантированным изделием. В связи с этим изучение механизмов адгезии опухолевых клеток к сосудистым имплантатам имеет значение для развития не только сердечно-сосудистой хирургии, но и онкологии.

Искусственные поверхности с колебаниями дзета-потенциала от -10 до 10 мВ считаются электрически нейтральными. Такие материалы будут биоинертными по отношению к циркулирующей крови в том случае, если они обладают высокой гидрофильностью [67]. Модификация УФ-ЛИ не влияла на нейтральные значения дзета-потенциала. Однако клетки (например, фибробласты L-929) могут усиленно прилипать как к гидрофильным (после воздействия УФ-ЛИ) [69], так и гидрофобным поверхностям [70] биоматериалов.

Топография ВКМ, несомненно, также влияет на поведение различных клеток (эндотелиальные клетки, гладкие миоциты, тромбоциты) [71]. Однако в каждом конкретном случае результаты исследований неоднозначны. С одной стороны, MCF-7 клетки лучше адгезируют и наращивают клеточную массу на более шероховатой биоинертной золотой поверхности электродов [72]. С другой стороны, согласно сообщению [73], усиление значений индекса Ra нанорельефа полимерной поверхности (полиэтилентерефталат, ПЭТ) с $3,5$ до 19 нм, напротив, стимулирует апоптоз клеток MCF-7. Химия поверхности, смачиваемость золота и ПЭТ сильно различаются. Наши результаты на нитиноле позволяют говорить об улучшении жизнеспособности (метаболической активности) MCF-7

на более шероховатой гидрофильной поверхности, индуцированной УФ-ЛИ (см. рис. 7, 8).

Далее был использован биоинформатический подход (таблица) для прогноза возможных внутриклеточных посредников, способных трансформировать действие физико-химических раздражителей в экспрессию генов и соответствующий клеточный ответ. Для клеток MCF-7 в ходе ORA обнаружено 358 целевых путей по запросу surface roughness («шероховатость поверхности») и 39 – по ключевому словосочетанию surface wettability («смачиваемость поверхности»), что не кажется удивительным вследствие большей публикационной активности по влиянию топографии на поведение клеток.

Мы условно разбили найденные метаболические пути на группы, которые могут иметь отношение к клеточно-тканевым реакциям системы крови на имплантируемые материалы (см. таблицу): индукцию воспаления, активацию гемостаза, ангиоспазм и регенерацию кровеносного русла, метаболическую активность. С одной стороны, шероховатость и смачиваемость нитинола могут индуцировать реакцию MCF-7 клеток по своим сигнальным путям. С другой стороны, поисковая машина спрогнозировала несколько перекрестных для обоих стрессоров молекулярных механизмов (WP453, WP5088, WP98, WP5036 и WP5158), что можно интерпретировать как потенциальный синергизм или антагонизм шероховатости и смачиваемости (гидрофильности или гидрофобности) в отношении конечной реакции MCF-7 клеток.

Таблица

Целевые внутриклеточные метаболические пути MCF-7 клеток для факторов механотрансдукции внеклеточного матрикса (шероховатость, смачиваемость) согласно <i>in silico</i> моделированию с использованием базы данных поисковой машины WikiPathways					
ID номер в базе	Название пути	Число целевых генов	Значения <i>q</i> -value < 0,05 для стрессоров		Общие пути стрессоров
			Смачиваемость	Шероховатость	
Воспаление					
WP453	Inflammatory response	2/3	0,0033	0,0026	+
WP5088	Prostaglandin signaling	8	–	<0,001	
WP98	Prostaglandin synthesis and regulation	3	–	0,0072	
WP4493	Cells and molecules involved in local acute inflammatory response	4	–	<0,001	–
WP5473	Cytokine cytokine receptor interaction	14	–	<0,001	–
WP530	Cytokines and inflammatory response	5	–	<0,001	–
WP75	Toll like receptor signaling	7	–	<0,001	–
WP4542	Leukocyte intrinsic Hippo pathway functions	2	–	0,0334	–
Гемостаз					
WP2806	Complement system	2	0,0135	–	–
WP272	Blood clotting cascade	1	0,018	–	–
WP558	Complement and coagulation cascades	1	0,0278	–	–
WP4462	Platelet mediated interactions with vascular and circulating cells	4	–	<0,001	–

Окончание таблицы

ID номер в базе	Название пути	Число целевых генов	Значения q -value < 0,05 для стрессоров		Общие пути стрессоров
			Смачиваемость	Шероховатость	
Кровеносная система					
WP5036	Angiotensin II receptor type 1 pathway	1/2	0,0184	0,023	+
WP5158	Urotensin II mediated signaling	1/7	0,0278	<0,001	+
WP560	TGF beta receptor signaling	5	–	<0,001	–
WP3888	VEGFA VEGFR2 signaling	8	–	0,0155	–
WP4331	Neovascularization processes	2	–	0,0361	
Метаболическая активность и поведение клетки (пролиферация, дифференцировка, апоптоз)					
WP5156	Glyoxylate metabolism	1	0,0167	–	–
WP4172	PI3K Akt signaling	2	0,0206	–	–
WP5504	Disorders of mitochondrial homeostatis dynamics protein import and quality control	1	0,0277	–	–
WP3680	Physicochemical features and toxicity associated pathways	1	0,0278	–	–
WP4534	Mechanoregulation and pathology of YAP/TAZ via Hippo and non Hippo mechanisms	4	–	<0,001	–
WP5477	Molecular pathway for oxidative stress	4	–	<0,001	–
WP3941	Oxidative damage response	3	–	0,0051	–
WP5046	NAD metabolism in oncogene induced senescence and mitochondrial dysfunction associated senescence	3	–	0,0012	–
WP2435	Quercetin and Nf kB AP 1 induced apoptosis	2	–	0,009	–
WP2911	miRNA targets in ECM and membrane receptors	2	–	0,0377	–

Также в таблице интересна группа путей «Метаболическая активность и поведение клетки», в которой данные позиции (WP5504, WP3680, WP5477, WP3941, WP5046, WP2435) близки к сигнальным и ферментным внутриклеточным системам, участвующим в редукции МТТ-реагента [39] как маркера программы клеточной смерти [74], обусловленной метаболическим дисбалансом MCF-7 клеток.

В плане дискуссии следует подчеркнуть, что как гидрофильность, так и гидрофобность считаются полезными биомедицинскими (потребительскими) свойствами медицинских изделий, контактирующих с кровью [75, 76]. Это неудивительно, поскольку кровь является сложной средой, способной смачивать практически любые искусственные поверхности.

Соответственно, *ex vivo* модификация смачиваемости кардиоваскулярных изделий может не выполнить полезную практическую роль, на которую рассчитывают материаловеды. В то же время технологическая минимизация рельефа поверхности является более однозначной задачей при изготовлении кардиоваскулярных изделий [77]. Как следствие, следует определить режим обработки УФ-ЛИ, улучшающей или не влияющей на наношероховатость подложек для стентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Металлические стенты, в том числе выполненные из нитинола, являются современным средством выбора кардиохирургов для малоинвазивного лечения сте-

ноза артерий в различных отделах кровеносного русла. В свою очередь, лазерная обработка поверхности позволяет нивелировать негативные физико-химические свойства (коррозионную активность нитинола) и улучшить био- и гемосовместимость кардиоваскулярных изделий. В этом плане модификация поверхности нитинола УФ-ЛИ (при плотности энергии 0,1 Дж/см²) снижает метаболический дисбаланс клеток, адгезирующих к образцам в культуре *in vitro*, что улучшает результаты их выживаемости по данным МТТ-теста.

С точки зрения экспериментальной модели и биоинформатического прогноза причинно-следственных связей полученного эффекта, увеличение гидрофильности и наношероховатости, но не дзета-потенциала поверхности нитиноловых подложек, модифицированных УФ-ЛИ, может лежать в основе индукции каскада внутриклеточных сигнальных и метаболических путей. Последние участвуют в экспрессии и транскрипции генов, регулирующих клеточно-тканевые реакции системы крови на имплантируемые материалы, включая индукцию воспаления, активацию гемостаза, ангиоспазм и регенерацию кровеносного русла, а также метаболическую активность клеток-мишеней. В дальнейшем необходима экспериментальная проверка реальной экспрессии целевых генов и реакции клеток-мишеней (эндотелиоцитов, клеток крови, мезенхимных стволовых клеток, гладкомышечных клеток) на физико-химическую модификацию поверхности подложек из нитинола.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):159–165. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165.
2. Camici G.G. What is an optimal stent? Biological requirements of drug eluting stents. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008;11(1):22–25.
3. Mani G., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Coronary stents: a materials perspective. *Biomaterials*. 2007;28(9):1689–1710. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.042.
4. U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Technical considerations for non-clinical assessment of medical devices containing Nitinol [draft guidance]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2021 Jul 15 [updated 2021 Jul 15; cited 2024 Aug 10]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145294/download>
5. Fukushima O., Yoneyama T., Doi H., Hanawa T. Corrosion resistance and surface characterization of electrolyzed Ti-Ni alloy. *Dental Materials Journal*. 2006;25(1):151–60. DOI: 10.4012/dmj.25.151.
6. Pequegnat A., Michael A., Wang J., Lian K., Zhou Y., Khan M.I. Surface characterizations of laser modified biomedical grade NiTi shape memory alloys. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;50:367–378. DOI: 10.1016/j.msec.2015.01.085.
7. Chenrayan V., Vaishnav V., Shahapurkar K., Dhanabal P., Kalayarasan M., Raghunath S. et al. The effect of fs-laser micromachining parameters on surface roughness, bio-corrosion and biocompatibility of nitinol. *Optics & Laser Technology*. 2024;170:110200. DOI: 10.1016/j.optlastec.2023.110200.
8. Саблина Т.Ю., Панченко М.Ю., Зятиков И.А., Пучикин А.В., Коновалов И.Н., Панченко Ю.Н. Исследование гидрофильности поверхности металлических материалов, модифицированных ультрафиолетовым лазерным излучением. *Обработка металлов (технология, оборудование, инструменты)*. 2024;26(4):218–233. DOI: 10.17212/1994-6309-2024-26.4-218-233.
9. Panchenko M.Yu., Sablina T.Yu., Zyatikov I.A., Puchikin A.V., Panchenko Yu.N. Effect of UV laser treatment on wetting properties of TiNi alloy. *Russian Physics Journal*. 2024;67(10):1575–1582. DOI: 10.1007/s11182-024-03284-0.
10. Grenadyorov A.S., Chebodaeva V.V., Khlusov I.A., Semin V.O., Madzhara N.E., Solovyev A.A. Effect of a-C:H-SiOx coating thickness on corrosion resistance and zeta potential level of Ti-6Al-4V. *Journal of Vacuum Science & Technology A*. 2025;43(2):023401. DOI: 10.1116/6.0004085.
11. Evtushenko D.N., Fateev A.V., Khainovsky M.A., Polishchuk J., Kokorev O.V., Nasibov T.F. et al. Intermolecular interactions, regioselectivity, and biological activity of L-ascorbic acid, nicotinic acid and their cocrystal. *CrystEngComm*. 2024;26(46):6650–6666. DOI: 10.1039/d4ce00770k.
12. Nasibov T., Gorokhova A., Porokhova E., Shupletsova V., Yurova K., Avdeeva E. et al. A hypothesis of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation mediated by chelidonic acid through the calcium import: original research and computer simulation. *Histochemistry and Cell Biology*. 2025;163(1):14. DOI: 10.1007/s00418-024-02342-5.
13. Nasibov T.F., Gorokhova A.V., Brazovsky K.S., Porokhova E.D., Avdeeva E.Yu., Belousov M.V. et al. The pipeline for in silico prediction of target genes and target metabolic pathways for small molecules, using chelidonic acid as an example. *Advanced targets in Biomedicine*. 2025;1(1):6–19. DOI: 10.5922/ATB-2025-1-1-1.
14. Korkmaz S., Goksuluk D., Zararsiz G. MVN: An R package for assessing multivariate normality. *The R Journal*. 2014;6(2):151–162.
15. PMCMRplus (version 1.9.12). Rdocumentation [Internet]. URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/PMCMRplus/versions/1.9.12>.
16. brunnermunzel (version 2.0). Rdocumentation [Internet]. [cited 2024 Jul 21]. URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/brunnermunzel/versions/2.0>
17. Royston P. Remark AS R94: A remark on algorithm AS 181: the W-test for normality. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*. 1995;44(4):547–551. DOI: 10.2307/2986146.
18. Moser B.K., Stevens G.R. Homogeneity of variance in the two-sample means test. *The American Statistician*. 1992;46(1):19–21. DOI: 10.1080/00031305.1992.10475839.
19. Coombs W.T., Algina J., Oltman D.O. Univariate and multivariate omnibus hypothesis tests selected to control type I error rates when population variances are not necessarily equal. *Review of Educational Research*. 1996;66(2):137–179. DOI: 10.3102/00346543066002137.
20. Markowski C.A., Markowski E.P. Conditions for the effectiveness of a preliminary test of variance. *The American Statistician*. 1990;44(4):322–326. DOI: 10.1080/00031305.1990.10475752
21. Smith H.F., The problem of comparing the results of two experiments with unequal errors. *Journal of the Council for Scientific and Industrial Research*. 1936;9:211–212.
22. Satterthwaite F.E. An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin*. 1946;2(6):110–114. DOI: 10.2307/3002019.
23. Welch B.L. The significance of the difference between two means when the population variances are unequal. *Biometrika*. 1938;29(3/4):350–362. DOI: 10.2307/2332010.
24. Moser B.K., Stevens G.R., Watts C.L. The two-sample *t* test versus Satterthwaite's approximate *F* test. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 1989;18(11):3963–3975. DOI: 10.1080/03610928908830135.
25. Zimmerman D.W., Zumbo B.D. Rank transformations and the power of the Student *t* test and Welch *t* test for non-normal populations with unequal variances. *Canadian Journal of Experimental Psychology / Revue canadienne de psychologie expérimentale*. 1993;47(3):523. DOI: 10.1037/h0078850.
26. Ruxton G.D. The unequal variance *t*-test is an underused alternative to Student's *t*-test and the Mann – Whitney *U*-test. *Behavioral Ecology*. 2006;17(4):688–690. DOI: 10.1093/beheco/ark016.
27. Munzel U., Brunner E. Nonparametric tests in the unbalanced multivariate one-way design. *Biometrical Journal*. 2000;42(7):837–854. DOI: 10.1002/1521-4036(200011)42:7<837::AID-BIMJ837>3.0.CO;2-S.

28. Brunner E., Munzel U. The nonparametric Behrens – Fisher problem: asymptotic theory and a small-sample approximation. *Biometrical Journal*. 2000;42(1):17–25. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4036(200001)42:1<17::AID-BIM-J17>3.0.CO;2-U.
29. Karch J.D. Psychologists should use Brunner – Munzel’s instead of Mann – Whitney’s *U*- test as the default nonparametric procedure. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2021;4(2): 2515245921999602. DOI: 10.1177/2515245921999602.
30. Noguchi K., Konietschke F., Marmolejo-Ramos F., Pauly M. Permutation tests are robust and powerful at 0.5% and 5% significance levels. *Behavior Research Methods*. 2021;53(6):2712–2724. DOI: 10.3758/s13428-021-01595-5.
31. Celik N. Welch’s ANOVA: Heteroskedastic skew-t error terms. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 2022;51(9):3065–3076. DOI:10.1080/03610926.2020.1788084.
32. Delacre M., Lakens D., Leys C. Why psychologists should by default use Welch’s *t*-test instead of Student’s *t*-test. *International Review of Social Psychology*. 2017;30(1):92–101. DOI: 10.5334/irsp.82.
33. Tomarken A.J., Serlin R.C. Comparison of ANOVA alternatives under variance heterogeneity and specific noncentrality structures. *Psychological Bulletin*. 1986;99(1):90. DOI: 10.1037/0033-2909.99.1.90.
34. Levy K.J. An empirical comparison of the ANOVA *F*-test with alternatives which are more robust against heterogeneity of variance. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 1978;8(1):49–57. DOI: 10.1080/00949657808810247.
35. Lix L.M., Keselman J.C., Keselman H.J. Consequences of assumption violations revisited: A quantitative review of alternatives to the one-way analysis of variance *F* test. *Review of Educational Research*. 1996;66(4):579–619. DOI: 10.3102/00346543066004579.
36. Tamhane A.C. A comparison of procedures for multiple comparisons of means with unequal variances. *Journal of the American Statistical Association*. 1979;74(366a):471–480. DOI: 10.1080/01621459.1979.10482541.
37. Shingala M.C., Rajyaguru A. Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering*. 2015;2(5):22–33.
38. Berridge M.V., Herst P.M., Tan A.S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnology Annual Review*. 2005;11:127–152. DOI: 10.1016/S1387-2656(05)11004-7.
39. Ghasemi M., Turnbull T., Sebastian S., Kempson I. The MTT Assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12827. DOI: 10.3390/ijms222312827.
40. Ren Q., Zhu X., Li W., Wu M., Cui S., Ling Y. et al. Fabrication of super-hydrophilic and highly open-porous poly (lactic acid) scaffolds using supercritical carbon dioxide foaming. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;205:740–748. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.03.107.
41. Long J., Zhong M., Zhang H., Fan P. Superhydrophilicity to superhydrophobicity transition of picosecond laser microstructured aluminum in ambient air. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2015;441:1–9. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.11.015.
42. Razi S., Mollabashi M., Madanipour K. Improving the hydrophilicity of metallic surfaces by nanosecond pulsed laser surface modification. *Journal of Laser Applications*. 2015;27(4):042006-1–042006-9. DOI: 10.2351/1.4928290.
43. Zhu H.Z., Zhang H.C., Ni X.W., Shen Z.H., Lu J. Fabrication of superhydrophilic surface on metallic nickel by sub-nanosecond laser-induced ablation. *AIP Advances*. 2019;9(8):085308. DOI: 10.1063/1.5111069.
44. Ganash M.A. Anticancer potential of ascorbic acid and inorganic selenium on human breast cancer cell line MCF-7 and colon carcinoma HCT-116. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2021;17(1):122–129. DOI: 10.4103/jert.JCRT_989_17.
45. Mobasher M.A. Apoptotic activity and cytotoxic effect of convolvulus spicatus on human breast cancer cell line (MCF-7). *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2021;24(6):646–655. DOI: 10.3923/pjbs.2021.646.655.
46. Gambardella G., Viscido G., Tumaini B., Isacchi A., Bosotti R., di Bernardo D. A single-cell analysis of breast cancer cell lines to study tumour heterogeneity and drug response. *Nature Communications*. 2022;13(1):1714. DOI: 10.1038/s41467-022-29358-6.
47. Fayyad R.J., Ali A.N.M., Saeed N.A.A.A.H., Hamzah I.H., Dwaish A.S. Phycosynthesis of silver nanoparticles using *Cladophora glomerata* and evaluation of their ability to inhibit the proliferation of MCF-7 and L20B cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2022;23(10):3563–3569. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3563.
48. Komarova E.G., Akimova E.B., Kondranova A.M., Porokhova E.D., Nasibov T.F., Syrovkashin M.M. et al. Laser interference microscopy study of the morphometric features of MCF-7 cancer cells contacted with 5-Fluorouracil-loaded calcium phosphate coatings on titanium implants. *Materials Chemistry and Physics*. 2025;333:130299. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2024.130299.
49. Zohrabi T., Habibi N., Zarrabi A., Fanaei M., Lee L.Y. Diphenylalanine peptide nanotubes self-assembled on functionalized metal surfaces for potential application in drug-eluting stent. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2016;104(9):2280–2290. DOI: 10.1002/jbm.a.35764.
50. Pintor A.V.B., Queiroz L.D., Barcelos R., Primo L.S.G., Maia L.C., Alves G.G. MTT versus other cell viability assays to evaluate the biocompatibility of root canal filling materials: a systematic review. *International Endodontic Journal*. 2020;53(10):1348–1373. DOI: 10.1111/iej.13353.
51. Ohashi K., Fujiwara S., Mizuno K. Roles of the cytoskeleton, cell adhesion and rho signalling in mechanosensing and mechanotransduction. *The Journal of Biochemistry*. 2017;161(3):245–254. DOI: 10.1093/jb/mvw082.
52. Burrridge K., Monaghan-Benson E., Graham D.M. Mechanotransduction: from the cell surface to the nucleus via RhoA. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2019;374(1779):20180229. DOI: 10.1098/rstb.2018.0229.
53. Janota C.S., Calero-Cuenca F.J., Gomes E.R. The role of the cell nucleus in mechanotransduction. *Current Opinion in Cell Biology*. 2020;63:204–211. DOI: 10.1016/j.ceb.2020.03.001.
54. Khlusov I.A., Litvinova L.S., Yurova K.A., Khlusova M.Y. Precise tissue bioengineering and niches of mesenchy-

- mal stem cells: their size and hierarchy matter. *Biocell*. 2022;46(6):1365–1373. DOI: 10.32604/biocell.2022.018917.
55. Khlusov I.A., Khlusova M.Yu., Litvinova L.S. Native cell domains as stem cell regulatory microterritories for precise tissue engineering. *Next Materials*. 2023;1(3):100021. DOI: 10.1016/j.nxmte.2023.100021.
 56. Spriano S., Sarath Chandra V., Cochis A., Uberti F., Rimondini L., Bertone E. How do wettability, zeta potential and hydroxylation degree affect the biological response of biomaterials? *Materials Science and Engineering: C*. 2017;74:542–555. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.107.
 57. Song J., Gerecht S. Hydrogels to recapture extracellular matrix cues that regulate vascularization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023;43(8):e291–e302. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318235.
 58. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A. et al. Endothelial cell behavior and nitric oxide production on a-C:H:SiO_x-coated Ti-6Al-4V substrate. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6675. DOI: 10.3390/ijms24076675.
 59. Zhang M., Zhao F., Zhu Y., Brouwer L.A., Van der Veen H., Burgess J.K. et al. Physical properties and biochemical composition of extracellular matrix-derived hydrogels dictate vascularization potential in an organ-dependent fashion. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2024;16(23):29930–29945. DOI: 10.1021/acsami.4c05864.
 60. Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Oskomov K.V., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A. et al. Morphofunctional reaction of leukocytes and platelets in vitro contact with a-C:H:SiO_x-coated Ti-6Al-4V substrate. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2023;111(3):309–321. DOI: 10.1002/jbm.a.37470.
 61. Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V., Agafonov A.V., Penkov N.V., Samartsev V.N., Lemasters J.J. et al. Effect of surface-potential modulators on the opening of lipid pores in liposomal and mitochondrial inner membranes induced by palmitate and calcium ions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2015;1848(10):2200–2205. DOI: 10.1016/j.bbame.2015.05.013.
 62. Oberleithner H. Quantifying salt sensitivity. *Biological Chemistry*. 2021;402(12):1597–1602. DOI: 10.1515/hsz-2021-0206.
 63. Ghitescu L., Fixman A. Surface charge distribution on the endothelial cell of liver sinusoids. *The Journal of Cell Biology*. 1984;99(2):639–647. DOI: 10.1083/jcb.99.2.639.
 64. Lee K.S., Lee J., Kim H.K., Yeom S.H., Woo C.H., Jung Y.J. et al. Extracellular vesicles from adipose tissue-derived stem cells alleviate osteoporosis through osteoprotegerin and miR-21-5p. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2021;10(12):e12152. DOI: 10.1002/jev2.12152.
 65. Ouyang L., Shaik R., Xu R., Zhang G., Zhe J. Mapping surface charge distribution of single-cell via charged nanoparticle. *Cells*. 2021;10(6):1519. DOI: 10.3390/cells10061519.
 66. Mao A.W., Jiang T.H., Sun X.J., Peng J. Application of chemokine receptor antagonist with stents reduces local inflammation and suppresses cancer growth. *Tumor Biology*. 2015;36(11):8637–8643. DOI: 10.1007/s13277-015-3557-1.
 67. Venault A., Hsu K.J., Yeh L.C., Chinnathambi A., Ho H.T., Chang Y. Surface charge-bias impact of amine-contained pseudozwitterionic biointerfaces on the human blood compatibility. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;151:372–383. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.12.040.
 68. Choi S.Y., Habimana O., Flood P., Reynaud E.G., Rodriguez B.J., Zhang N. et al. Material- and feature-dependent effects on cell adhesion to micro injection moulded medical polymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;145:46–54. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.032.
 69. Mirzadeh H., Moghadam E.V., Mivehchi H. Laser-modified nanostructures of PET films and cell behavior. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2011;98(1):63–71. DOI: 10.1002/jbm.a.33097.
 70. Anderson C.R., Gambinossi F., DiLillo K.M., Laschewsky A., Wischerhoff E., Ferri J.K. et al. Tuning reversible cell adhesion to methacrylate-based thermoresponsive polymers: effects of composition on substrate hydrophobicity and cellular responses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(9):2416–2428. DOI: 10.1002/jbm.a.36100.
 71. Lamichhane S., Anderson J.A., Remund T., Sun H., Larson M.K., Kelly P. et al. Responses of endothelial cells, smooth muscle cells, and platelets dependent on the surface topography of polytetrafluoroethylene. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2016;104(9):2291–304. DOI: 10.1002/jbm.a.35763.
 72. Tan L., Xie Q., Jia X., Guo M., Zhang Y., Tang H. et al. Dynamic measurement of the surface stress induced by the attachment and growth of cells on Au electrode with a quartz crystal microbalance. *Biosensors and Bioelectronics*. 2009;24(6):1603–1609. DOI: 10.1016/j.bios.2008.08.021.
 73. Xie Y., Sproule T., Li Y., Powell H., Lannutti J.J., Kniss D.A. Nanoscale modifications of PET polymer surfaces via oxygen-plasma discharge yield minimal changes in attachment and growth of mammalian epithelial and mesenchymal cells *in vitro*. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2002;61(2):234–245. DOI: 10.1002/jbm.10141.
 74. Khorsandi L., Orazizadeh M., Niazvand F., Abbaspour M.R., Mansouri E., Khodadadi A. Quercetin induces apoptosis and necroptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2017;118(2):123–128. DOI: 10.4149/BLL_2017_025.
 75. Zhu T., Wu J., Zhao N., Cai C., Qian Z., Si F. et al. Superhydrophobic / superhydrophilic Janus fabrics reducing blood loss. *Advanced Healthcare Materials*. 2018;7(7):e1701086. DOI: 10.1002/adhm.201701086.
 76. Wu X.H., Liew Y.K., Mai C.W., Then Y.Y. Potential of superhydrophobic surface for blood-contacting medical devices. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3341. DOI: 10.3390/ijms22073341.
 77. Li H., Wang Y., Wu X., Zhou L., Liu L., Fang Y. Blood pump surface roughness: hemocompatibility and machining optimization. *ASAI O Journal*. 2025;10.1097. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002501.

Вклад авторов

Хлусов И.А. – сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование статьи, координация выполнения исследования. Кокорев О.В. – постановка модели и проведение сокультивирования клеток с образцами из нитинола, выполнение МТТ-теста. Горохова А.В. – морфометрическая обработка и интерпретация экспериментальных данных, написание и редактирование статьи. Насибов Т.Ф. – проведение биоинформатического и статистического анализа, интерпретация и визуализация данных. Кривошеков С.В. – измерение дзета-потенциала клеток. Чебодаева В.В. – измерение дзета-потенциала плоской поверхности образцов из нитинола. Бразовский К.С. – разработка алгоритма *in silico* моделирования внутриклеточных сигнальных и метаболических путей. Хлусова М.Ю. – сбор и анализ литературных источников по биологии тестируемых клеток, участие в редактировании статьи. Саблина Т.Ю. – сбор и анализ литературных источников, проведение исследований после лазерной модификации поверхности, интерпретация и визуализация экспериментальных данных, написание раздела статьи. Кандаурова М.Ю. – сбор и анализ литературных источников, проведение обработки УФ-ЛИ экспериментальных образцов и физических исследований после лазерной модификации поверхности, интерпретация и визуализация экспериментальных данных, написание раздела статьи. Зятиков И.А. – проведение обработки УФ-ЛИ экспериментальных образцов и исследований после лазерной модификации поверхности, интерпретация и визуализация экспериментальных данных. Панченко Ю.Н. – координация выполнения исследований по лазерной модификации поверхности экспериментальных образцов, написание и редактирование статьи.

Информация об авторах

Хлусов Игорь Альбертович – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии, зав. лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ; ст. науч. сотрудник, ИСЭ СО РАН, г. Томск, khlusov63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

Кокорев Олег Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

Горохова Анна Владимировна – лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; инженер, ИСЭ СО РАН, г. Томск, a.gorokhova3062@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>

Насибов Темур Фиррудин оглы – лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; инженер ИСЭ СО РАН, г. Томск, temur.nsbv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8056-3967>

Кривошеков Сергей Владимирович – канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, krivoshchekov.sv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>

Чебодаева Валентина Вадимовна – канд. тех. наук, науч. сотрудник, ИФПМ СО РАН; мл. науч. сотрудник, ИСЭ СО РАН, г. Томск, vtina5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1980-3941>

Бразовский Константин Станиславович – д-р тех. наук, профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, brazovsky.ks@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4779-9820>

Хлусова Марина Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, Томск, hlusova.my@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9583-5358>

Саблина Татьяна Юрьевна – канд. тех. наук, науч. сотрудник, лаборатория газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г.Томск, sty@lg1.hcei.tsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5941-5732>

Кандаурова Марина Юрьевна – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник, лаборатория газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г. Томск, ranchenko.marina4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0236-2227>

Зятиков Илья Александрович – мл. науч. сотрудник, лаборатория газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г. Томск, zyatikov@lg1.hcei.tsc.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3219-9299>

Панченко Юрий Николаевич – д-р физ.-мат. наук, гл. науч. сотрудник, зав. лабораторией газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г. Томск, yu.n.panchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8017-7268>

(✉) **Хлусов Игорь Альбертович**, khlusov63@mail.ru

Поступила в редакцию 05.09.2025;
одобрена после рецензирования 19.09.2025;
принята к публикации 25.09.2025