



Наношероховатость и микрошероховатость имплантатов: аспекты химической и биологической безопасности

Е. Л. Бурьянская^{1,2}, О. В. Градов^{3✉}, М. А. Градова³, И. А. Маклакова³

¹Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана,
Москва, Россия

²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный
исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук,
Москва, Россия, e-mail: o.v.gradov@gmail.com

Поступила в редакцию: 16.12.2025 г.; после доработки: 23.02.2026 г.; принята в печать: 03.03.2026 г.

Аннотация – В обзоре впервые рассмотрены параметры нано- и микрошероховатости поверхности имплантируемых материалов, конструкций и устройств с точки зрения химической безопасности. Обсуждаются проблемы, возникающие при использовании материалов, химически опасных для организма (например, цитотоксичных, генотоксичных, аллергенных, тератогенных, мутагенных), и легко эродируемых текстур имплантируемых материалов с высокой шероховатостью. Указывается на риск включения элементов имплантируемых материалов в реакционно-диффузионные схемы гистогенеза / морфогенеза регенерируемой ткани или органа. Дается представление о различии цитозлектрохимического отклика на металлические и полупроводниковые структуры имплантата. Приводятся сведения о нарушениях в процессе гистогенеза и регенерации при использовании неоптимальных технологий и протоколов обработки поверхности имплантатов, таких, в частности, как пескоструйная, абразивная обработка и некоторые типы травления (в том числе, плазменное травление). Кратко излагаются биомиметические методы повышения биосовместимости имплантатов. Особое внимание уделяется оптимизации шероховатости поверхности имплантата. Это включает как классические параметры (R_a , R_q , R_z , R_t , R_{sk}), так и текстурные характеристики (S_m). Также изучается влияние состава имплантата, в частности, использование биогенных и биоподобных покрытий.

Ключевые слова: микрошероховатость; наношероховатость; биосовместимость; АСМ; ПВДФ; бионические критерии подобия; порометрия.

Nanoscale objects and nanomaterials

Nanoroughness and Microroughness of the Implant Materials from the Standpoint of Chemical and Biological Safety

Evgeniya L. Buryanskaya^{1,2}, Oleg V. Gradov^{3✉}, Margarita A. Gradova³, and

Received: December 16, 2025; Revised: February 23, 2026; Accepted: March 3, 2026

Abstract – This review paper is the first to consider parameters of micro / nanoroughness in the implant materials, implantable structures, and devices within the framework of chemical safety. It addresses not only avoiding chemically hazardous materials (cytotoxic, genotoxic, allergenic, teratogenic, mutagenic ones, etc.) but also easily erodible textures of the implantable materials with high roughness. The risk of incorporating elements from these materials into reaction-diffusion schemes during histogenesis / morphogenesis of regenerated tissues or organs is highlighted. The known results on the influence of the surface nanoroughness and microroughness on the expression of critically important proteins, transmembrane heterodimer receptors interacting with extracellular matrix and transmitting intercellular signals, thus ensuring cell signaling connectivity within regenerating tissues are considered. A distinction between cytoelectrochemical responses of the cells to metallic and semiconductor implantable structures is provided. Information about the risks associated with non-optimal technologies and protocols for the implant surface processing, such as sandblasting, abrasive treatment, and certain types of etching (including plasma etching) is given. Biomimetic approaches to achieving biocompatibility at both the roughness level (conventional parameters, such as R_a , R_q , R_z , R_t , R_{sk} , texture parameter S_m , etc.) and at the chemical level (via bioinspired coatings) are annotated.

Keywords: microroughness; nanoroughness; biocompatibility; AFM; PVDF; biomimetic similarity criteria; porometry.

ВВЕДЕНИЕ

С 1970–1980-х гг. ученые уделяют особое внимание структурированности биосовместимых материалов для имплантации [1–4]. Этот интерес сохраняется и сегодня [5–7].

Поскольку в те годы основные работы в этой области были сосредоточены на металлических имплантатах (от нержавеющей стали до тантала и ниобия), характеризовались, преимущественно, шероховатость и целенаправленно формируемые структуры на поверхности металлов. В 1990-е гг. эти данные неоднократно обобщались и анализировались [8–10], в результате чего представления о микрошероховатости были распространены также и на стеклянные, керамические и иные имплантаты.

Критическая важность микрошероховатости пористых биоактивных стекол для их биологической функции в составе имплантатов была окончательно доказана в работах по остеоимплантации в начале 2000-х гг., когда были продемонстрированы феномены и механизмы отклика остеобластов на шероховатость поверхности [11, 12]. В настоящее время тесты на биосовместимость стеклянных материалов для создания имплантатов, как правило, дополняются измерениями их микрошероховатости [13]. Для большинства материалов, используемых в биомедицине, доказана критическая роль наноструктуры и микроструктуры поверхности в управлении не только

ростом и пролиферацией клеток, но также и дифференциацией клеток и морфогенезом тканей, что особо важно в целях регенеративной медицины [14]. На имплантируемых металлах (в частности, на титане) доказано, что сверхвысокая шероховатость обеспечивает качественно отличный эффект относительно обычной плотной поверхности титанового покрытия [15]. Распластывание любых типов клеток эффективно при определенной микрошероховатости поверхности и не может осуществляться на абсолютно «метрологически гладкой» поверхности, в силу наличия у клеток псевдоподий¹, которые цепляются за такие микронеоднородности поверхности при распастиывании и распределении по поверхности в процессе гистогенеза.

Важность микроструктурного подхода легче всего продемонстрировать на примере кости и адекватных биоматериалов для ее замещения, для которых доказан на десятках примеров вклад микро топографии в остеорегенерацию [16] и остеоинтеграцию [17, 18]. Как и ранее по тексту, можно начать иллюстрацию этого принципа на примере металлических поверхностей. Так, хорошо известно воздействие микрошероховатости (которая коррелирует с гидрофобностью в силу различия поверхностных состояний Венцеля и Касси²) на поведение человеческих остеобластов на поверхности металла [19–22]. Известно, что микро топография и нанотопография поверхности (в суперпозиции поверхностных и субповерхностных структур разного масштаба) регулируют не только форму клетки, но и ее биохимию и профили экспрессии в ходе ее специализации и дифференциации, ведущей к функциональному встраиванию в состав регенерируемой ткани. Например, в случае сплавов титан-алюминий-ванадий, суперпозиция нано- и микрошероховатости поверхности приводит к существенному изменению профилей экспрессии интегринов в остеобластах [23]. Различная микро топография поверхности способна запускать разные гистогенетические и морфогенетические процессы в механике развития (англ. - developmental mechanics; нем. Entwicklungsmechanik) регенерируемой ткани, реализуя отбор клеточных популяций по критериям геометрической / топографической совместимости с поверхностью. То есть, процессы с участием различных форм поверхностной микро топографии могут быть специфичными по отношению к отдельным типам клеток, предопределяя их развитие из стволовых клеток-предшественников или отбор (подавляя одни типы клеток и индуцируя другие). Так, в работе [24] микро топография титанового имплантата подавляла дифференциацию остеобластов, но усиливала дифференциацию хондробластов из клеток, выделенных из периоста.

¹ Выросты клетки нитевидной формы, известных как филоподии, и ламеллярной формы, известных как ламеллоподии, возникающих за счёт перестроек актинового цитоскелета клетки и полимеризации актиновых структур в микрофиламентах, в ходе полимеризации / роста обеспечивающих растяжение мембраны клетки и формирование выростов, протрузий.

² Состояния Венцеля и Касси описывают поведение капель на шероховатых микротекстурированных поверхностях, отличаясь характером контакта жидкости с поверхностью. В состоянии Венцеля капля полностью смачивает все неровности поверхности, заполняя все поры и углубления. В состоянии Касси капля остается на верхних выступах, а между ней и поверхностью остаются изолированные воздушные полости.

Данный подход работает не только в лабораторном эксперименте *in vitro*, но и *in vivo / in situ*, причем при выходе на уровень наношероховатости, принимая во внимание еще специфически действующие размерные эффекты, мы сталкиваемся с качественно отличным набором биологических феноменов и путей регуляции биологических систем и процессов. Форма управления биофизическими эффектами посредством «модуляции» профиля поверхности, внедрения неоднородностей / шероховатостей разного масштаба является верной на всей линейке нано- и микрошероховатостей – от единиц нанометров до десятков микрон, позволяя селективно регулировать процессы дифференциации или специализации и пролиферации клеток на твердых подложках [25, 26].

Однако, при выходе за грань металлофизики и физики поверхности твердого тела, оставляя те же остеобласты в качестве объекта исследования, мы сталкиваемся с гетерогенной выборкой цитологических и гистологических феноменов, выходящей за рамки метрологии шероховатостей. Так, например, начинают играть существенную роль эффекты адгезии клеток к полимерам, сказывающиеся начиная с наноструктурной (или ультраструктурной, в терминах цитофизиологии) организации на интерфейсах клетка-поверхность. Например, экзотические формы распластывания остеобластов, элонгации и выравнивания на наноструктурированной поверхности фиксируют в исследовании на рифленной поверхности полистирола, текстурированного с использованием методики Ленгмюра-Блоджетт [27] (которая, как известно, позволяет работать с системами типа мономолекулярных пленок в ходе осаждения наночастиц на таких пленках). В случае интеграции представлений физики полимеров / композитных полимерных материалов с представлениями о механике и шероховатости, свойственной металлическим имплантатам, получают достаточно экзотические структуры с крайне интересными для фабрикация имплантатов и скаффолдов³ свойствами (типа известного эффекта памяти формы). Так, например, было показано, что изменения микрошероховатости поверхности за счет полимерных сетей с памятью формы усиливает дифференциацию остеобластов [28].

Отметим, что, если говорить об остеобластах, то они неоднократно исследованы не только на микрошероховатых, но также и на наношероховатых поверхностях, в том числе в сопоставлении биологических эффектов для разных масштабов шероховатостей [29, 30], причем не только на поверхности чистых металлов (таких, как титан), но и на их окисных пленках (TiO_2 [31]), обладающих полупроводниковыми свойствами. Поэтому, теоретически, можно одновременно управлять микроструктурными / наноструктурными и зарядовыми электрическими свойствами поверхности, в том числе, манипулируя истоками и стоками заряда, управляющими гальванотаксисом клеток, при реконфигурировании топографических особенностей поверхности (по которой данные клетки распластываются), обладающих различными

³ Скаффолд — трёхмерная структура из биосовместимых материалов (как правило, полимеров), которая служит каркасом для роста клеток и тканей; клеточные матрицы для регенеративной медицины.

электрофизическими свойствами, в том числе, возникающими при обработке поверхности или развитии клеток или тканей на ней (например, окисление, приводящее к созданию полупроводниковых поверхностей, и восстановление металла при электрохимических реакциях). Таким образом, помимо собственно топографии поверхности, ключевую роль в процессе взаимодействия с клетками играет суперпозиция различных свойств поверхности [32] на разных уровнях организации, начиная с ультраструктурного (от ангстрем до нанометров и десятков-сотен нанометров) и заканчивая микронными и декамикронными / мезоскопическими (от единиц до десятков, а иногда и сотен микрон).

Надо отметить, что на предмет воздействия микротопографии или нанотопографии поверхности на адгезию к ней изучались не только типичные клетки костной ткани, но и их предшественники / прогениторы⁴ (например, стромальные клетки костного мозга [33] либо мезенхимальные стволовые клетки, дифференцирующиеся в остеобласты [34, 35]), и стволовые клетки, не относящиеся напрямую к остеогенезу [36]. Хорошо изучены эффекты воздействия топографии поверхности имплантатов различного состава на клетки самого различного уровня организации: от макрофагов (чья активация нарушалась в результате изменений топографии и смачиваемости поверхности [37]) до клеток крови (так, известно действие щелочной обработки микрошероховатой поверхности металлов на адгезию макрофагов или моноцитов и активацию тромбоцитов и образование сгустка крови [38]) и нервных клеток [39].

Для разных клеток и тканей критерии оптимума микрошероховатости могут быть различными. В случае нервных клеток, например, действует также «эффект острия», который приводит к специфическому распределению полей напряженности профилей поверхности и созданию областей максимальной напряженности поля, особо активно действующих на нейрональные и иные электроактивируемые клетки. Для остеобластов также важны электрические свойства профиля поверхности, так как кость, как известно, производит пьезоэлектричество при приложенном механическом напряжении, образуя электрические диполи, которые стимулируют развитие остеобластов (которые, в силу этого откладывают кальций и другие минеральные компоненты в части кости, которая подвергается механическому воздействию). Этим активно пользуются материаловеды при создании ферроэлектрических / пьезоэлектрических имплантатов, интегрирующих механические способы стимуляции гистогенеза с электрофизиологическими в едином материале [40].

Для пассивных в аспекте генерации потенциала тканей (типа крови, являющейся жидкой соединительной тканью, включающей суспензию клеток форменных элементов в растворе белков плазмы) и для диссоциированных клеточных культур работает любая микрошероховаость сама по себе – как

⁴ Прогениторные клетки — стволовые клетки, детерминированные на дифференцировку в определённый тип клеток, обладающие пониженной способностью к пролиферации и, в отличие от плюрипотентных стволовых клеток (способных дифференцироваться во все типы клеток, кроме клеток внезародышевых органов), имеющие биомаркеры, позволяющие отличить их от клеток других типов.

механический барьер или центр агрегации либо коагуляции. Так, для клеток крови микрошероховатости поверхности, на которых могут фиксироваться клетки и образовывать тромб / тромбоцитарный агрегат, являются сами по себе достаточным условием для биообрастания, независимо от электромеханических свойств их подложки. При этом геометрия поверхности имеет большое значение во всех этих случаях, предопределяя оптимальность тех или иных методов ее обработки. При неоптимальной геометрии неоднородностей соответствие нанощероховатостей / микрошероховатостей в линейных размерах биологически-оптимальным прототипам не имеет значения.

МЕТОДЫ ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ ОПТИМАЛЬНОЙ ШЕРОХОВАТОСТИ

В связи с изложенным выше, возникает вполне очевидный вопрос о способах механической обработки поверхности для создания форм микротопографии и нанотопографии, оптимальных для формирования целевых клеточных или тканевых структур с заданной физиологической функциональностью. В рамках бионического / биомиметического подхода очевидно, что это должно в ряде случаев коррелировать с механическими структурами организма, прижизненно поддерживающими соответствующие формы гистогенеза. Так, например, для задач, связанных с остеогенезом и биомеханикой прорастания клеток в минеральный матрикс, целесообразно воспроизводить пористость и формировать поры с достаточной степенью связности (то есть, не закрытые поры в виде отграниченных от биологической ткани компартментов, а связанные в форме цепочек и сетей структуры), чтобы в них могли проникать филоподии клеток. Если для дентальных имплантатов достаточно твердотельных методов управления микрошероховатостью (типа развития микрошероховатости пористой поверхности имплантата методом анодирования [41]), то для гибких скаффолдов, выполняемых на основе полимерных композиций, необходимы иные методы управления пористостью, в частности, на основе нетоксичных порогенов и методов выщелачивания порогена для изготовления полимерных пористых матриц с микромасштабной шероховатостью поверхностей [42]. То есть, при переходе от псевдопланарных поверхностей с нанощероховатостью / микрошероховатостью к объемным микроструктурам, взаимодействующим с клетками, изменяется как размерность самих структур, так и процессы обработки поверхности и критерии биологической оптимальности. Двумерные и псевдопланарные жесткие имплантаты оптимальны, когда речь идет о восстановлении механических тканей. Полимерные же «мягкие» имплантаты или полимерные скаффолды оптимальны для регенерации соединительной ткани, мышечной ткани, нервной ткани и других тканей, не несущих статическую нагрузку.

При этом критерии оптимальности травления поверхности полимерных и жестких механических имплантатов заведомо не совпадают. Так, в работе [43] исследовалась обработка дентальных имплантов (не требующих прорастания клеток внутрь или васкуляризации для достижения гистофизиологических критериев биосовместимости). В цитированной работе образцы исследовались с помощью сканирующего электронного микроскопа, а в целях определения

шероховатости использовался контактный профилометр, дававший возможность вычисления параметров R_a , R_q , R_z , R_t , R_{sk} , текстурного параметра S_m и «гибридного» параметра R_{Deltaq} [43]. При этом анализ показал, что каждая система имплантатов имеет отчетливую топографию поверхности, которую невозможно спутать («фингерпринт» / «футпринт»), но при использовании грубых протоколов обработки поверхности, когда пескоструйная обработка предваряет травление, профилометрия регистрировала неизгладимый вклад жестких механических методов обработки в результаты структуризации, полученные с использованием более тонкой пост-обработки.

При исследовании полимерных и композитных имплантатов и скаффолдов задача оптимизации процесса травления ставится иначе, с большим акцентом на биологически-важных свойствах, связанных с васкуляризацией и прорастанием клеток в структуре материала имплантата. Так, в работе [44] исследовали пористый полиэтилен для краниофациальной реконструктивной хирургии после его плазменного травления. Микрошероховатости / наношероховатости измеряли посредством сканирующей электронной микроскопии. Ее результаты показали, что повышение энергии плазменного травления увеличивает не только содержание кислорода на поверхности, но и шероховатость поверхности, но это не повлияло на лейкоцитарную реакцию на имплантаты. В то же время, часть образцов показала нарушенную васкуляризацию, что было связано с уменьшением образования богатой коллагеном грануляционной ткани в месте имплантации; эксперименты *in vitro* показали уменьшение прикрепления клеток на материалах, подвергнутых плазменному травлению (пористый полиэтилен).

Таким образом, биосовместимость является функцией как микротопографии поверхности или механической шероховатости, так и сопряженного и локализованного с ней «химизма поверхностных явлений», сопровождающих гистогенез или регенерацию ткани на этом интерфейсе. Биоподобие свойств имплантатов, определяется на микро- и наноструктурном уровне микротопографией, шероховатостью и размерностью соответствующих структур поверхности. В связи с этим, во-первых, необходимо обеспечивать корреляцию в параметрах шероховатости (в объемном случае – микропористости) имплантатов и взаимодействующих с ними или замещаемых ими биологических структур. Эта задача сравнительно просто решается на наноструктурном уровне путем нанесения биогенных и биомиметических покрытий [45–47], но на микроструктурном уровне создание полностью биомиметических систем и структур существенно затруднено отличиями механизмов формирования их в живых реакционно-диффузионных биологических процессах и технического формирования в любых произвольных методиках, способных варьировать физико-химические свойства поверхности (от смачиваемости, определяющей возможность обрастания поверхностей клетками [48–50], до стимулирующих рост клеток (био)химическим путем результатов (био)химической обработки, таких, как фосфорилирование [51]).

Утверждение о функции наношероховатости и микрошероховатости в обеспечении противообрастательных свойств материалов является на данный момент тривиальным [52], а обеспечение допустимых для большинства металлов и сплавов величин микро- и нано- шероховатости для противодействия биообрастанию достигается общедоступными методами обработки (типа пескоструйной [53]). Тем не менее, морфология поверхности, несомненно, определяет порядок величины обрастания / необрастания и в этих случаях. Поэтому ведется активный поиск бионических систем, способных обеспечить эффект при достижении указанных целей инжиниринга материалов [54, 55]. Однако, как правило, для этих задач используют твердотельные структуры, а упомянутые выше гибкие и эластичные противообрастающие среды с программируемыми свойствами стали рассматриваться и входить в «научную моду» лишь в последнее десятилетие [56].

МЕТРОЛОГИЯ ШЕРОХОВАТОСТИ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ

Из невозможности точного воспроизведения биологических структур поверхности (преодолеваемой, как правило, только обращением к модификации существующих биологических / биогенных структур, например, в случае скаффолдов на базе вещества кораллов после поверхностной обработки [39]) следует невозможность сопоставления биогенных и абиогенных / инжиниринговых форм поверхности по одним критериям. Отсюда следует, что целесообразно найти такие формы компаративного картирования структуры поверхности имплантатов, их биологических прототипов и контактирующих с ними биологических тканей, которые будут не только физически репрезентативны, но и биологически информативны. Иными словами, необходимо скоррелировать структурные дескрипторы поверхности в целом, а не морфологию индивидуальных фрагментов поверхности, которая флуктуирует и зависит от множества случайных и нередко неконтролируемых факторов как физической (при получении материалов и при изготовлении имплантата из них), так и биологической (при инкорпорации в состав тела, например, в ходе остеointеграции *in vivo* [17, 18, 51]) природы.

Очевидно, что технология оценивания текстуры поверхности имплантатов должна базироваться на анализе микрошероховатости по изображениям данной поверхности. Анализ изображений интерфейса между остеобластами и микрошероховатой поверхностью был неоднократно использован как метод в оценивании биосовместимости имплантатов [57]. Как показывает практика, в качестве источника исходных изображений поверхности возможно применять любые формы микроскопии: от стереомикроскопии на стандартных (в том числе, интраоперационных) бинокулярах до электронной микроскопии, в том числе, с применением методов элементного анализа или анализа EBIC (картирование заряда поверхности) [58, 59]. Также возможно применение АСМ, СТМ и других методов зондовой микроскопии, активно используемых, наряду с анализом смачиваемости поверхности [60], для анализа цитосовместимости и тканевой биосовместимости (гистосовместимости) имплантатов, в том числе, на основе

металлов (как известно, для большинства внедряемых в практику методов электронной микроскопии, рентгеновского микроанализа и вторично-ионных техник изначально основным объектом анализа являлись, как правило, твердые имплантаты). Более того, как ни странно, гистологические методы, на основе которых комплексно делается вывод о биосовместимости, также более развиты не для полимерных, а для металлических имплантатов [61].

Поэтому для большинства текстур в морфологии биосовместимых полимеров, являющихся прямым и успешно управляемым результатом методов получения данных материалов, методы распознавания образов (зачастую менее четких, чем в случае металлографии) в микроскопии сравнительно слабо развиты. Аналогичное верно и для корреляционного анализа в целях экстраполяции и прогнозирования того или иного отклика на материал со стороны тканей организма, то есть, для прогноза биосовместимости материала имплантатов в широком смысле слова. О фрактальном или мультифрактальном подходе к анализу микрошероховатостей поверхностей речь также в большинстве прикладных работ не идет (несмотря на то, что этот метод активно применяется в регенеративной медицине [62–65]).

В то же время, работа с дизайном поверхности имплантатов, в силу отсутствия путей обратной связи, обеспечивающих оптимизацию морфологии их поверхности (по данным компаративной морфометрии оптимальных и неоптимальных, по биологическим критериям, вариантов морфологий), базируется на использовании самых технологически простых текстур (от стохастических текстур абразивных и пескоструйных методов до ортогональных ячеек и параллелепипедов, формы которых реализуются путем штамповки или проращивания по матрице) [66] с неочевидными или отсутствующими биологическими преимуществами. По этой причине, проблема организации количественного анализа характеристик / дескрипторов поверхности стоит в имплантологии крайне остро, являясь не только фундаментальной задачей биоматериаловедения, но и квалиметрией и метрологической аттестацией продуктов материаловедения и протоколов использования биоматериалов.

Результаты анализа шероховатости поверхности пленок различных сополимеров винилиденфторида

В этом разделе рассматриваются полученные ранее авторами обзора данные по шероховатости поверхности пленок различных сополимеров винилиденфторида (ВДФ), широко используемых в биологии и медицине [67, 68]. А именно: сополимеров ВДФ с трифторэтиленом (ВДФ-ТрФЭ), тетрафторэтиленом (ВДФ-ТФЭ) и гексафторпропиленом (ВДФ-ГФП). Пленки данных сополимеров были получены методом полива из органического растворителя (указанного в таблице 1). Морфологию поверхности пленок исследовали методом атомно-силовой микроскопии. Результаты измерений / расчетов приведены в таблице 1, а исходные изображения АСМ показаны на рисунке 1.

Таблица 1. Среднеквадратичная шероховатость поливных пленок сополимеров ВДФ.

Table 1. Root-mean-square roughness of VDF copolymer films obtained from solutions.

Сополимер	ВДФ / ТФЭ		ПВДФ		ВДФ-ТрФЭ		ВДФ-ГФП	
Растворитель	ДМФА		н-метил-пирролидон		метилэтилкетон		ацетон	
Сторона	воздух	стекло	воздух	стекло	воздух	стекло	воздух	стекло
R _q , нм	220	18	160	23	82	8	170	59
R _a , нм	166	14	130	14	64	6	130	38
R _t , мкм	1,84	0,18	1,31	0,50	0,72	0,09	1,75	0,97
R _{sk}	-0,81	0,71	-0,29	1,11	-0,82	0,33	0,26	-1,94

Как можно видеть из приведенных данных, «наружная» сторона пленок, которая в процессе получения методом полива из раствора контактировала с атмосферным воздухом, характеризуется значительно более высокой степенью шероховатости по сравнению со «внутренней» стороной тех же пленок, прилегавшей к стеклу чашки Петри. Данные различия объясняются разными условиями кристаллизации полимера. На поверхности раствора, с которой происходит интенсивное испарение органического растворителя и где масса кристаллизующегося полимера контактирует с атмосферной влагой, происходит быстрый и слабо упорядоченный процесс кристаллизации с высокой долей аморфной фазы и преобладанием неполярной кристаллической альфа-фазы в конформации полимерной цепи. Также повышенная шероховатость наружной стороны пленки может быть обусловлена вытеснением дефектов кристаллической структуры на поверхность. Аналогичные эффекты наблюдались авторами обзора ранее при исследовании поливных пленок сополимеров ВДФ [69].

Следует отметить, что морфология, в частности, микрошероховатость поверхности и электрофизические свойства поливных пленок на основе сополимеров ВДФ также существенно зависят от природы растворителя, использованного при получении пленки. Так, пленки ПВДФ, полученные методом полива из ДМФА, обладают более развитой морфологией поверхности по сравнению с пленками аналогичного состава, полученными методом полива из этилацетата. Эти различия обусловлены разными размерами кристаллитов, степенью кристалличности материала и преобладающей конформацией полимерных цепей, определяющими тип кристаллической фазы, электрофизические свойства материала и параметры его биосовместимости / электрофизиологической и электробиофизической активности [69, 70]. Таким образом, описанные различия в структуре и морфологии пленок, в частности, в параметрах шероховатости их поверхности, непосредственно связанные с условиями их формирования, непременно следует учитывать при получении пленок сегнетоэлектрических полимеров биомедицинского назначения.

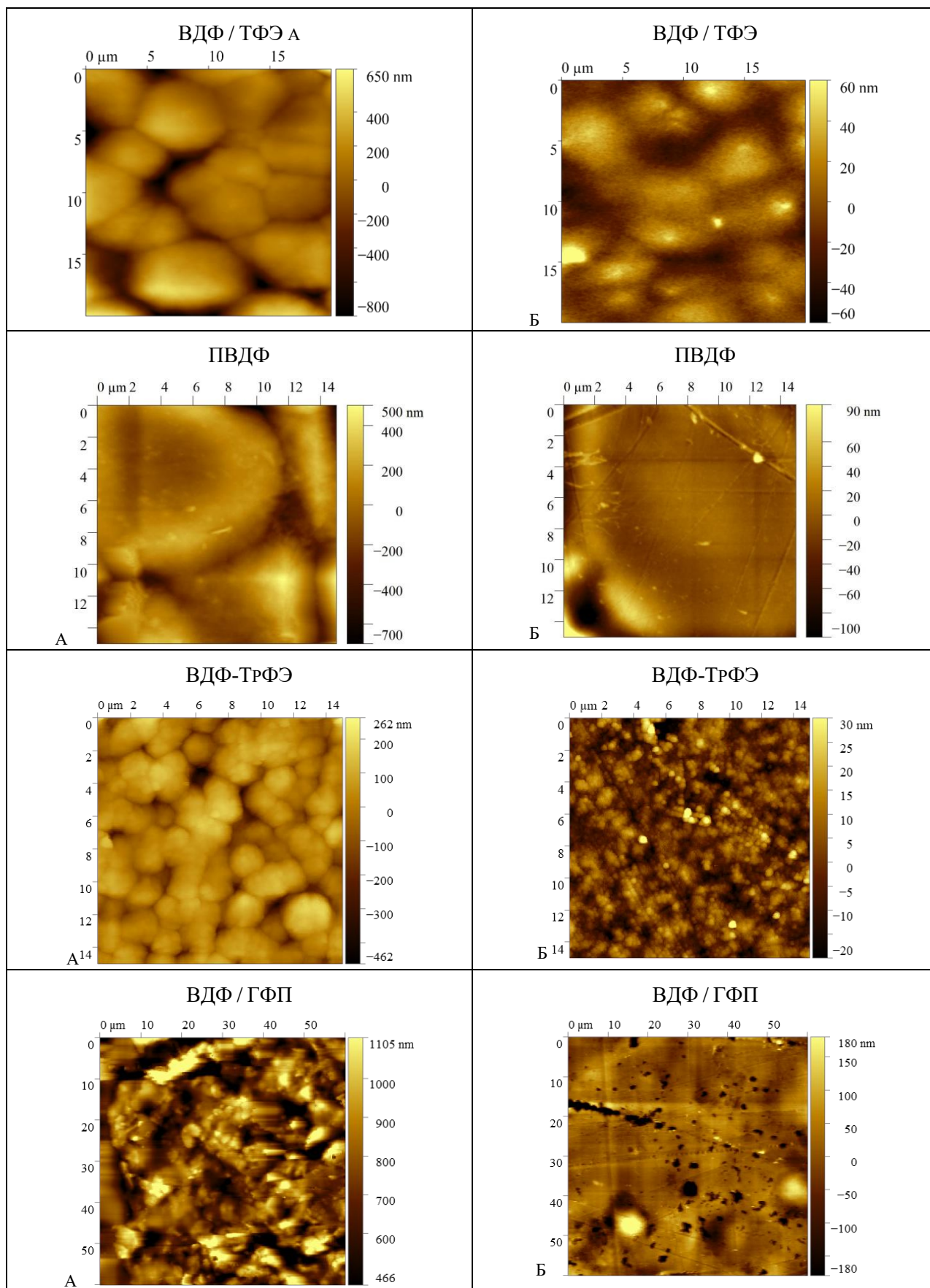


Рис. 1. Топография поверхности пленок сополимеров ВДФ, полученных методом полива, где а – внешняя сторона пленки, б – внутренняя сторона пленки.

Fig. 1. Surface topography of VDF copolymer films obtained from solutions: a – extrinsic surface, b – intrinsic surface.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ШЕРОХОВАТОСТИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ БИООБРАСТАНИЯ И ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЕНОК

Исследование шероховатости крайне важно не только для изучения механизмов взаимодействия тканей реципиента с поверхностью имплантатов, но и для геометрического предотвращения (или обеспечения) взаимодействия этой поверхности с клетками микроорганизмов (в соответствии с их размерами - единицы микрон и менее, если речь идет об ультраструктуре поверхности клеточной стенки, ресничках, жгутиках и т.д.). Поэтому анализ шероховатости поверхности для микробиологических приложений следует начинать с нанометрового либо ультраструктурного уровня разрешения [71, 72]. Давний вопрос о возможности отбора и элиминации отдельных типов бактерий на отдельных типах поверхностей имеет, скорее, положительный ответ [73]. В ряде случаев, которые имеют электрохимическое обоснование (пример: пленка рутила с полупроводниковыми свойствами в случае титановых имплантатов [74]), либо же простое физическое обоснование (пример: электрофизически заряженные поверхности в случае антимикробной керамики [75]), для объяснения эффекта анализа топографии поверхности обычно не требуется. Но эта упрощенная трактовка, по крайней мере, частично, ошибочна. Микрообласти с поверхностной кристаллизацией обуславливают образование микрошероховатости, которая ограничивает образование биопленки. Таким образом, в антибактериальный эффект, обусловленный электрофизическими и электрохимическими факторами, микроструктура кристаллизованной подложки / ее шероховатость также вносит существенный вклад. При этом можно учесть намного большее число факторов, таких, как пористость, кристалличность, периодичность текстуры, редокс-коррозиметрические характеристики⁵ (например, в случае с титановыми имплантатами [76]), но поверхностная шероховатость всегда будет коррелятом-индикатором реализации любых подобных свойств в образце. Учет всего комплекса факторов влияния поверхностной нанотопографии от химии или биохимии до реологии и микромеханики поверхности на прикрепление и рост бактерий [77] является необходимым / неизбежным для комплексного анализа антибактериальных свойств поверхностей материалов.

Следует отметить, что данные критерии не являются специфичными для имплантатов [78–81], так как обеспечение оптимальной шероховатости / оптимальной текстуры поверхности важно также для контроля биообрастания в инженерии и строительстве в разных естественных средах (как эдафологических⁶, лимнологических⁷ или тельматологических⁸, так и морских или океанических [82–87]). Однако в биологии и медицине оно приобретает

⁵ Имеется в виду связь между редокс-характеристиками и склонностью материала к коррозии. Для определения потенциала коррозии как окислительно-восстановительного потенциала в электрохимии обычно используются милливольтметры с высоким входным сопротивлением и стандартные электроды сравнения, что отличается от протоколов определения показателя питтинговой коррозии с использованием методов амперометрии нулевого сопротивления (в современных инструментах - с применением цифрового микроамперметра).

⁶ Эдафология – наука о почве как среде обитания живых организмов.

⁷ Лимнология – изучает физические, химические и биологические свойства озёр и других пресных водоёмов.

⁸ Тельматология – наука о болотах.

особенный уровень важности, причем это важно не только для обеспечения качества имплантатов, но и для биоаналитики. Контроль оптимальной шероховатости / оптимальной текстуры поверхности важен для прикладного анализа на мишенях в ряде методов химического анализа биологических образцов – от химических электродных методов до матрично-активированной лазерной десорбции / ионизации на титановых мишенях [88, 89], где адгезия патогенных бактерий к титановой мишени, как правило, определяет результат биотайпинга на данных мишенях и “anchor-чипах” [90, 91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подведем итоги экспресс-обзора, выделив ключевые моменты. Их можно разделить на две категории: биологическую и физическую / метрологическую. Эти аспекты касаются исследований шероховатости биологически активных материалов и имплантируемых конструкций.

I. Биологическая значимость микрошероховатости.

- Микрошероховатость пористых биоактивных конструкций критична для их биологической функции - как в остеоимплантации, где используются жесткие импланты, так и в случае мягких (soft matter - частично упорядоченные среды в русскоязычной терминологии) полимерных и нанокompозитных скаффолдов в регенеративной медицине.
- Показана критическая роль наноструктуры и микроструктуры поверхности в управлении не только ростом и пролиферацией, но также и дифференциацией клеток и морфогенезом тканей.
- Микрошероховатость поверхности имплантатов физически / физико-химически регулирует уоддингтоновские ландшафты морфогенеза в ходе остеорегенерации. Подобные процессы могут рассматриваться на уровне эпигенетической регуляции, так как модель Уоддингтона показывает, как внешние факторы могут влиять на экспрессию генов, детерминируя возможность развития клеток по определенным путям.
- Распластывание (blasting) любых типов клеток эффективно при определенной микрошероховатости поверхности и не может осуществляться на абсолютно «метрологически гладкой» поверхности, в силу наличия у клеток псевдоподий, филоподий, которые цепляются за такие микронеоднородности поверхности при распастьвании и распределении по поверхности при гистогенезе.
- Роль шероховатости в распастьвании клеток коррелирует с гидрофобностью / смачиваемостью в силу различия поверхностных состояний Вентцеля и Касси.
- Можно одновременно управлять микроструктурными / наноструктурными и электрическими свойствами поверхности, в том числе, манипулируя истоками и стоками заряда, управляющими гальванотаксисом клеток, варьируя методы обработки поверхности. Особо интересной представляется модификация этих свойств для поверхностей, содержащих биосовместимые полупроводниковые, электреты, сегнетоэлектрические или

пьезоэлектрические структуры, особо активно стимулирующие электрофизиологические и метаболические процессы на интерфейсе (границе раздела между биологической тканью и имплантатом).

- Биосовместимость и биоподобие биоактивной поверхности является функцией как микротопографии поверхности или механической шероховатости, так и сопряженного и колокализованного с ней «химизма поверхностных явлений», сопровождающих гистогенез или регенерацию ткани на этом интерфейсе.
- Целесообразно использование бионического / биомиметического подхода к разработке микрошероховатых поверхностей для регенерации биологических тканей, при котором морфология подложки, эквивалентная биологическому прототипу, управляет регенерацией ткани, адекватно исходному гистогенезу на реальной биологической поверхности-прототипе.
- Отдельным перспективным направлением биологических измерений с учетом шероховатости является микробиология и антимикробная терапия. Учет всего комплекса факторов влияния поверхностной нанотопографии от биохимии до реологии и микромеханики поверхности на прикрепление и рост бактерий, как показывает практика, является необходимым для комплексного анализа антибактериальных свойств поверхностей материалов имплантатов, на которых не должны вырастать микробные биопленки. Аналогичное верно для контроля поверхностей биомедицинских чипов с активными интерфейсами в биоаналитике, в том числе в методах масс-спектрометрического картирования, а также для аналогичных задач в экологической микробиологии.

2. Метрологическое обеспечение анализа микро- / нано-шероховатости и обеспечение биологически оптимальной шероховатости в технологических процессах обработки материалов.

- Для более точной оценки шероховатости рекомендуется использовать несколько дескрипторов. Это могут быть R_a , R_q , R_z , R_t , R_{sk} , текстурный параметр S_m и гибридный параметр R_{Deltaq} .
- Можно рассмотреть множество методов анализа шероховатости поверхностей для биологического применения – от оптической сканирующей микроскопии в области микрошероховатости (например, объективные растровые измерительные микроскопы осуществляют измерения шероховатости поверхности диапазона R_z от 600 нм до десятков микрон) до Y-модулированного детектирования для СЭМ, атомно-силовой микроскопии и иных видов сканирующей микроскопии.
- При использовании множества типов сканирующих зондов и колокализуемых параметров на одной установке целесообразно совмещать простые измерения шероховатости с исследованием пространственных распределений физических и химических факторов, которые могут быть причиной или следствием данной шероховатости и вместе с ней определять биологическую активность текстуры поверхности. Например, для

совместимых с атомно-силовой микроскопией и интерференционными исследованиями нанощероховатости методов измерений возможны совмещения с:

- химической силовой микроскопией
 - атомной силовой микроскопией проводимости особо важной для анализа полупроводников в составе физиологически активных конструкций;
 - электростатической силовой микроскопией, важной для электретных и сегнетоэлектрических имплантируемых конструкций; методом Кельвин-зонда, особо важным в анализе поверхностей, склонных к биокоррозии и проявлению недокументированных каталитических функций;
 - пьезоэлектрической силовой микроскопией / силовой микроскопией пьезоотклика, целесообразной в работе с пьезоэлектрическими сегнетоэлектрическими имплантатами и композитными тканеинженерными конструкциями, в том числе полимерными и полимерно-композитными с пьезоактивными наполнителями;
 - зондовой фототермической микроспектроскопией, обеспечивающей комбинацию инфракрасной спектроскопии и атомно-силовой микроскопии, приводя к возможности колокализации химических и конформационных свойств полимерных имплантатов с параметрами рельефа и шероховатости поверхности.
- В сканирующей электронной микроскопии такой подход возможно реализовать, исследуя колокализацию данных, полученных с разных детекторов. Так, например, при анализе поверхностной микротопографии имплантатов можно колокализовать следующие типы карт поверхности:
- изображения топографического контраста (SE-детектор – детектор вторичных электронов Эверхарта-Торнли) и композиционного контраста (детектор обратно отраженных электронов, доля которых определяется коэффициентом обратного рассеяния, являясь функцией атомных номеров элементов);
 - изображения, полученные во вторичных ионах (SITD-детекторы для двухлучевых сканирующих электронных микроскопов);
 - изображения, полученные с использованием широкодиапазонных детекторов катодолюминесценции от коротковолнового ультрафиолетового диапазона до ближнего инфракрасного диапазона, в том числе с установлением скоростей затухания катодолюминесценции при использовании стробоскопического (или обтюраторного) прерывателя-бланкера;
 - регистрограммы тока, индуцированного электронным пучком, для анализа полупроводников и диэлектриков в составе имплантатов и тканеинженерных конструкций (Electron-Beam-Induced Currents – EBIC; для картирования в режиме вторично-электронной эмиссии – Secondary Electron Emission Electron-Beam-Induced Currents – SEEBIC).
- Возможно установление полуколичественных корреляций и прогностических отношений (немногим менее точных, чем оценочные дескрипторы в QSAR или QSPR) между физическими и химическими

свойствами, наношероховатостью / микрошероховатостью поверхности и типами ее биологической активности. В рамках этого подхода возможен прогностический подбор методов обработки и финиширования поверхности для придания ей биологических свойств. Данный подход, вероятно, войдет в широкую практику в ближайшие годы в результате развития машинного обучения на литературных данных и диалоговых систем типа «чатов» искусственного интеллекта, обеспечивающих получение ответов о методах обработки при формулировке требующихся свойств поверхности на обычном языке.

- Множество методов обработки биологически активной поверхности изменяют одновременно не только ее шероховатость, но и химические характеристики, в том числе редокс-характеристики, содержание кислорода на поверхности, ряд сорбционных характеристик (не только физисорбции⁹, но и хемисорбции).
- Критерии оптимальности обработки поверхности для полимерных и жестких механических имплантатов заведомо не совпадают.
- В качестве примера показано различие шероховатости поверхности пленок для биомедицинского использования из разных сополимеров винилиденфторида, в частности, сополимеров винилиденфторида с трифтор- и тетрафторэтиленом и гексафторпропиленом. Вместе с тем, показана возможность установления всех основных параметров шероховатости для пленок указанного состава методами атомно-силовой микроскопии.

Авторы выражают глубокую признательность профессору Кочервинскому В.В. за плодотворные дискуссии при обсуждении полученных результатов и научное руководство работой коллектива в данном направлении.

Работа выполнена в рамках Государственного Задания Министерства Образования и Науки Российской Федерации (FFZE-2022-0009 «Полимеры и композиционные материалы нового поколения с заданными комплексами механических и функциональных свойств: синтез, структура и свойства, теория и моделирование»)

ACKNOWLEDGMENT

The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (FFZE-2022-0009 «Polymers and composite materials of a new generation with specified sets of mechanical and functional properties: synthesis, structure and properties, theory and modeling»)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

⁹ Физисорбция — это вид физической адсорбции, при котором молекулы газа или жидкости притягиваются к поверхности адсорбента за счет слабых межмолекулярных сил Ван-дер-Ваальса, без образования химических связей.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы / References:

1. Pfluger, G., Bohler, N., Grundschober, F., Plenck, H., & Schider, S. (1980). Bone attachment of porous or surface structured tantalum implants for joint replacement. *European Surgical Research*, 12, 112.
2. Pilliar, R. M., & Bratina, W. J. (1980). Micromechanical bonding at a porous surface structured implant interface-the effect on implant stressing. *Journal of Biomedical Engineering*, 2(1), 49–53. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(80\)90092-8](https://doi.org/10.1016/0141-5425(80)90092-8).
3. Pilliar, R. M., Cameron, H. U., Welsh, R. P., & Binnington, A. G. (1981). Radiographic and morphologic studies of load-bearing porous-surfaced structured implants. *Clinical orthopaedics and related research*, (156), 249–257.
4. Pfluger, G., Plenck, H., Bohler, N., Grundschober, F., & Schider, S. (1982). Bone tissue reaction to porous and surface-structured implants made from stainless-steel, tantalum and niobium. *Acta Medica Austriaca*, 9(3), 28.
5. Xia, L., Feng, B., Wang, P., Ding, S., Liu, Z., Zhou, J., & Yu, R. (2012). In vitro and in vivo studies of surface-structured implants for bone formation. *International journal of nanomedicine*, 7, 4873. <https://doi.org/10.2147%2FIJN.S29496>.
6. Rupp, F., Liang, L., Geis-Gerstorfer, J., Scheideler, L., & Hüttig, F. (2018). Surface characteristics of dental implants: A review. *Dental materials*, 34(1), 40–57. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.09.007>.
7. Tsai, Y. Y., & Chang, S. W. (2023). Pullout Strength of Triply Periodic Minimal Surface-Structured Bone Implants. *International Journal of Mechanical Sciences*, 237, 107795. <https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2022.107795>.
8. Wen, X., Wang, X., and Zhang, N. (1996). Microrough surface of metallic biomaterials: a literature review. *Bio-medical materials and engineering*, 6(3):173–89. <https://doi.org/10.3233/BME-1996-6305>.
9. Wen, X., and Wang, X. (1997). [Microrough surface and its bio-effects of metallic biomaterials (I)-Microrough surface of metallic biomaterials]. *Sheng wu yi xue Gong Cheng xue za zhi = Journal of Biomedical Engineering = Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi*, 14(1), 77–80.
10. Wen, X. (1997). Microrough surface and its bio-effects of metallic biomaterials (II)--Bio-effects of microrough surface of metallic biomaterials. *Sheng wu yi xue Gong Cheng xue za zhi = Journal of Biomedical Engineering = Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi*, 14(2):164–169.
11. Itälä, A., Koort, J., Ylänen, H. O., Hupa, M., & Aro, H. T. (2003). Biologic significance of surface microroughing in bone incorporation of porous bioactive glass implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: 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*, 67(2), 496–503. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10501>.
12. Itälä, A., Ylänen, H. O., Yrjans, J., Heino, T., Hentunen, T., Hupa, M., & Aro, H. T. (2002). Characterization of microrough bioactive glass surface: surface reactions and osteoblast responses 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*, 62(3), 404–411. <https://doi.org/10.1002/jbm.10273>.
13. da Cruz, A. C. C., Pochapski, M. T., Tramonti, R., da Silva, J. C. Z., Antunes, A. C., Pilatti, G. L., & Santos, F. A. (2008). Evaluation of physical–chemical properties and biocompatibility of a microrough and smooth bioactive glass particles. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(8), 2809–2817. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3407-4>.

14. Richert, L., Vetrone, F., Yi, J. H., Zalzal, S. F., Wuest, J. D., Rosei, F., & Nanci, A. (2008). Surface nanopatterning to control cell growth. *Advanced Materials*, 20(8), 1488–1492. <https://doi.org/10.1002/adma.200701428>.
15. Borsari, V., Giavaresi, G., Fini, M., Torricelli, P., Tschon, M., Chiesa, R., Chiusoli, L., Salito, A., Volpert, A. and Giardino, R., 2005. Comparative in vitro study on a ultra-high roughness and dense titanium coating. *Biomaterials*, 26(24), pp.4948–4955. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.010>.
16. Lambert, F., Bacevic, M., Layrolle, P., Schüpbach, P., Drion, P., & Rompen, E. (2017). Impact of biomaterial microtopography on bone regeneration: comparison of three hydroxyapatites. *Clinical Oral Implants Research*, 28(10), e201–e207. <https://doi.org/10.1111/clr.12986>.
17. Raines, A. L., Olivares-Navarrete, R., Wieland, M., Cochran, D. L., Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (2010). Regulation of angiogenesis during osseointegration by titanium surface microstructure and energy. *Biomaterials*, 31(18), 4909–4917. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.02.071>.
18. Martin, A., König, M., Scheerer, H., Andersohn, G., & Oechsner, M. (2018). Creation and description of sand blasted stamp created micro roughness on polyetheretherketone with subsequent physical vapor deposition coating for promotion of osseointegration [Erzeugung und Beschreibung von Mikrorauheit auf Polyetheretherketon mit anschließender Beschichtung mittels physikalischer Gasphasenabscheidung zur Förderung der Osseointegration]. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 49(11), 1301–1313. <https://doi.org/10.1002/mawe.201700181>.
19. Kim, M. J., Kim, C. W., Lim, Y. J., & Heo, S. J. (2006). Microrough titanium surface affects biologic response in MG63 osteoblast-like cells. *Journal of biomedical materials research Part A*, 79(4), 1023–1032. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31040>.
20. Park, J. W., Kim, Y. J., Park, C. H., Lee, D. H., Ko, Y. G., Jang, J. H., & Lee, C. S. (2009). Enhanced osteoblast response to an equal channel angular pressing-processed pure titanium substrate with microrough surface topography. *Acta biomaterialia*, 5(8), 3272–3280. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.04.038>.
21. Vlacic-Zischke, J., Hamlet, S. M., Friis, T., Tonetti, M. S., & Ivanovski, S. (2011). The influence of surface microroughness and hydrophilicity of titanium on the up-regulation of TGFβ/BMP signalling in osteoblasts. *Biomaterials*, 32(3), 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.025>.
22. Zizzari, V.L., Marconi, G.D., De Colli, M., Zara, S., Zavan, B., Salini, V., Fontana, A., Cataldi, A. and Piattelli, A. (2015). In vitro behavior of primary human osteoblasts onto microrough titanium surface. *Implant Dentistry*, 24(4), 377–383. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000268>.
23. Gittens, R. A., Olivares-Navarrete, R., Hyzy, S. L., Sandhage, K. H., Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (2014). Superposition of nanostructures on microrough titanium–aluminum–vanadium alloy surfaces results in an altered integrin expression profile in osteoblasts. *Connective tissue research*, 55(Suppl.1), 164–168. <https://doi.org/10.3109/03008207.2014.923881>.
24. Kubo, K., Att, W., Yamada, M., Ohmi, K., Tsukimura, N., Suzuki, T., Maeda, H. and Ogawa, T., 2008. Microtopography of titanium suppresses osteoblastic differentiation but enhances chondroblastic differentiation of rat femoral periosteum-derived cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: 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*, 87(2), 380–391. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31791>.
25. Melin, S.L. (2011). *On the importance of nanometer structures for implant incorporation in bone tissue* (PhD dissertation, Department of Biomaterials Institute of Clinical Sciences, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg). Gothenburg: The Sahlgrenska Academy, ISBN: 978-91-7104-384-9 (print).

26. Gittens, R.A., McLachlan, T., Olivares-Navarrete, R., Cai, Y., Berner, S., Tannenbaum, R., Schwartz, Z., Sandhage, K.H. and Boyan, B.D., 2011. The effects of combined micron-/submicron-scale surface roughness and nanoscale features on cell proliferation and differentiation. *Biomaterials*, 32(13), 3395–3403. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.029>.
27. Lenhert, S., Meier, M. B., Meyer, U., Chi, L., & Wiesmann, H. P. (2005). Osteoblast alignment, elongation and migration on grooved polystyrene surfaces patterned by Langmuir–Blodgett lithography. *Biomaterials*, 26(5), 563–570. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.02.068>.
28. Lee, E. M., Smith, K., Gall, K., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2016). Change in surface roughness by dynamic shape-memory acrylate networks enhances osteoblast differentiation. *Biomaterials*, 110, 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.08.004>.
29. Rabel, K., Kohal, R.J., Steinberg, T., Tomakidi, P., Rolauffs, B., Adolfsson, E., Palmero, P., Fürderer, T. and Altmann, B., 2020. Controlling osteoblast morphology and proliferation via surface micro-topographies of implant biomaterials. *Scientific reports*, 10(1), 12810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69685-6>.
30. Andrukhov, O., Huber, R., Shi, B., Berner, S., Rausch-Fan, X., Moritz, A., Spencer, N.D. and Schedle, A., 2016. Proliferation, behavior, and differentiation of osteoblasts on surfaces of different microroughness. *Dental materials*, 32(11), 1374–1384. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2016.08.217>.
31. Rønold, H. J., & Ellingsen, J. E. (2002). Effect of micro-roughness produced by TiO₂ blasting—tensile testing of bone attachment by using coin-shaped implants. *Biomaterials*, 23(21), 4211–4219. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00167-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00167-9).
32. Gradov, O.V., & Jablovkov, A.G. (2016). Novel morphometrics-on-a-chip: Ccd- or cmos-lab-on-a-chip based on discrete converters of different physical and chemical parameters of histological samples into the optical signals with positional sensitivity for morphometry of non-optical patterns. *Journal of Biomedical Technologies*, 2016(2), 1–29. <http://dx.doi.org/10.15393/j6.art.2016.3642>.
33. Park, J. W., Kim, Y. J., Jang, J. H., & Suh, J. Y. (2012). Surface characteristics and primary bone marrow stromal cell response of a nanostructured strontium-containing oxide layer produced on a microrough titanium surface. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100(6), 1477–1487. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34085>.
34. Olivares-Navarrete, R., Hyzy, S. L., Hutton, D. L., Erdman, C. P., Wieland, M., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2010). Direct and indirect effects of microstructured titanium substrates on the induction of mesenchymal stem cell differentiation towards the osteoblast lineage. *Biomaterials*, 31(10), 2728–2735. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.12.029>.
35. Broz, A., Baresova, V., Kromka, A., Rezek, B., & Kalbacova, M. (2009). Strong influence of hierarchically structured diamond nanotopography on adhesion of human osteoblasts and mesenchymal cells. *physica status solidi (a)*, 206(9), 2038–2041. <https://doi.org/10.1002/pssa.200982203>.
36. Wan, X., Liu, Z., & Li, L. (2021). Manipulation of stem cells fates: the master and multifaceted roles of biophysical cues of biomaterials. *Advanced Functional Materials*, 31(23), 2010626. <https://doi.org/10.1002/adfm.202010626>.
37. Hotchkiss, K. M., Reddy, G. B., Hyzy, S. L., Schwartz, Z., Boyan, B. D., & Olivares-Navarrete, R. (2016). Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation. *Acta biomaterialia*, 31, 425–434. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.12.003>.
38. Milleret, V., Tugulu, S., Schlottig, F., & Hall, H. (2011). Alkali treatment of microrough titanium surfaces affects macrophage/monocyte adhesion, platelet activation and architecture of blood clot formation. *Eur Cell Mater*, 21, 430–444. <http://dx.doi.org/10.22203/ecm.v021a32>.
39. Weiss, O.E., Hendler, R.M., Canji, E.A., Morad, T., Foox, M., Francis, Y., Dubinski, Z., Merfeld, I., Hammer, L. and Baranes, D. (2018). Modulation of scar tissue formation in injured nervous tissue cultivated on surface-engineered coralline scaffolds. *Journal of Biomedical*

Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 106(6), 2295–2306.

<https://doi.org/10.1002/jbm.b.34037>.

40. Gradov, O. V., Gradova, M. A., and Kochervinskij, V. V. (2021). *Biomimetic biocompatible ferroelectric polymer materials with an active response for implantology and regenerative medicine*. In: *Organic Ferroelectric Materials and Applications (WP Series in Electronic and Optical Materials)*. Elsevier, 571–619, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-821551-7.00012-9>.
41. Yoon, T. H., & Song, K. Y. (2006). Study on the enhancing micro-roughness of porous surfaced dental implant through anodization. *The Journal of Korean Academy of Prosthodontics*, 44(5), 617–627.
42. Pan, Z., Qu, Z. H., Zhang, Z., Peng, R., Yan, C., & Ding, J. D. (2013). Particle-collision and porogen-leaching technique to fabricate polymeric porous scaffolds with microscale roughness of interior surfaces. *Chinese Journal of Polymer Science*, 31(5), 737–747. <https://doi.org/10.1007/s10118-013-1264-1>.
43. Szmukler-Moncler, S., Testori, T., & Bernard, J. P. (2004). Etched implants: a comparative surface analysis of four implant systems. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 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*, 69(1), 46–57. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.20021>.
44. Laschke, M.W., Augustin, V.A., Sahin, F., Anschütz, D., Metzger, W., Scheuer, C., Bischoff, M., Aktas, C. and Menger, M.D., 2016. Surface modification by plasma etching impairs early vascularization and tissue incorporation of porous polyethylene (Medpor®) implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(8), 1738–1748. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33528>.
45. Niazi, S., Sadaghiani, A. K., Gharib, G., Kaya, V. O., Çelik, S., Kutlu, Ö., & Koşar, A. (2021). Bio-coated surfaces with micro-roughness and micro-porosity: Next generation coatings for enhanced energy efficiency. *Energy*, 222, 119959. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2021.119959>.
46. Jo, Y. K., Choi, B. H., Kim, C. S., & Cha, H. J. (2017). Diatom-inspired silica nanostructure coatings with controllable microroughness using an engineered mussel protein glue to accelerate bone growth on titanium-based implants. *Advanced Materials*, 29(46), 1704906. <https://doi.org/10.1002/adma.201704906>.
47. Rahman, M., Dutta, N. K., & Choudhury, N. R. (2021). Microroughness induced biomimetic coating for biodegradation control of magnesium. *Materials Science and Engineering: C*, 121, 111811. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111811>.
48. Shin, H. S., Kim, Y. S., & Shin, S. W. (2006). Effects of various surface treatments for titanium on surface micro roughness, static wettability, fibronectin adsorption. *The Journal of Korean Academy of Prosthodontics*, 44(4), 443–454.
49. Hryniewicz, T., Rokicki, R., & Rokosz, K. (2008). Surface characterization of AISI 316L biomaterials obtained by electropolishing in a magnetic field. *Surface and Coatings Technology*, 202(9), 1668–1673. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2007.07.067>.
50. Tugulu, S., Löwe, K., Scharnweber, D., & Schlottig, F. (2010). Preparation of superhydrophilic microrough titanium implant surfaces by alkali treatment. *Journal of materials science: Materials in medicine*, 21(10), 2751–2763. <https://doi.org/10.1007/s10856-010-4138-x>.
51. Fukuda, N., Kanazawa, M., Tsuru, K., Tsuchiya, A., Toita, R., Mori, Y., Nakashima, Y. and Ishikawa, K., 2018. Synergistic effect of surface phosphorylation and micro-roughness on enhanced osseointegration ability of poly (ether ether ketone) in the rabbit tibia. *Scientific reports*, 8(1), 16887. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35313-7>.
52. Scardino, A. J., Zhang, H., Cookson, D. J., Lamb, R. N., & Nys, R. D. (2009). The role of nano-roughness in antifouling. *Biofouling*, 25(8), 757–767. <https://doi.org/10.1080/08927010903165936>.

53. Vanithakumari, S. C., Yadavalli, P., George, R. P., & Mallika, C. (2018). Development of hydrophobic cupronickel surface with biofouling resistance by sandblasting. *Surface and Coatings Technology*, 345, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2018.04.019>.
54. Pu, X., Li, G., & Huang, H. (2016). Preparation, anti-biofouling and drag-reduction properties of a biomimetic shark skin surface. *Biology open*, 5(4), 389–396. doi: <https://doi.org/10.1242/bio.016899>.
55. Finlay, J.A., Bennett, S.M., Brewer, L.H., Sokolova, A., Clay, G., Gunari, N., Meyer, A.E., Walker, G.C., Wendt, D.E., Callow, M.E. and Callow, J.A., 2010. Barnacle settlement and the adhesion of protein and diatom microfouling to xerogel films with varying surface energy and water wettability. *Biofouling*, 26(6), 657–666. <https://doi.org/10.1080/08927014.2010.506242>.
56. Woolnough, C. A., Charlton, T., Yee, L. H., Sarris, M., & Foster, L. J. R. (2008). Surface changes in polyhydroxyalkanoate films during biodegradation and biofouling. *Polymer International*, 57(9), 1042–1051. <https://doi.org/10.1002/pi.2444>.
57. Cheng, A., Chen, H., Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (2018). Imaging analysis of the interface between osteoblasts and microrough surfaces of laser-sintered titanium alloy constructs. *Journal of microscopy*, 270(1), 41–52. <https://doi.org/10.1111/jmi.12648>.
58. Mangano, C., Raspanti, M., Traini, T., Piattelli, A., & Sammons, R. (2009). Stereo imaging and cytocompatibility of a model dental implant surface formed by direct laser fabrication. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: 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*, 88(3), 823–831. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32033>.
59. Gaggli, A., Schultes, G., Müller, W. D., & Kärcher, H. (2000). Scanning electron microscopical analysis of laser-treated titanium implant surfaces—a comparative study. *Biomaterials*, 21(10), 1067–1073. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00002-8).
60. Mendez-Vilas, A., Donoso, M. G., González-Carrasco, J. L., & Gonzalez-Martin, M. L. (2006). Looking at the micro-topography of polished and blasted Ti-based biomaterials using atomic force microscopy and contact angle goniometry. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 52(2), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2006.05.002>.
61. Germanier, Y., Tosatti, S., Brogini, N., Textor, M., & Buser, D. (2006). Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in miniature pigs. *Clinical oral implants research*, 17(3), 251–257. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01222.x>.
62. Buryanskaya, E.L., Gradov, O.V., Gradova, M.A., Kochervinskii, V.V., Maklakova, I.A. (2023). Time-resolved multifractal analysis of electron beam induced piezoelectric polymer fiber dynamics: towards multiscale thread-based microfluidics or acoustofluidics. *Advanced Structured Materials*, 195, 35–58. https://doi.org/10.1007/978-3-031-28744-2_3.
63. Burianskaya, E. L., Gradov, O. V., Gradova, M. A., Iordanskii, A. L., Maklakova, I. A., and Olkhov, A. A. (2024). Multifractal approach for engineering of piezoelectric and multiferroic bioresorbable scaffolds: Information extracted by D(q) and f(α) in box counting methods. *Advances in Transdisciplinary Engineering*, 61, 543–549. <http://dx.doi.org/10.3233/atde240803>.
64. Burianskaya, E., Gradov, O., Gradova, M., Iordanskii, A., Maklakova, I., Olkhov, A. Time-resolved multifractal analysis of bioresorbable scaffolds based on piezoelectric fiber materials. In: *2024 International Conference on Applied Mathematics, Modeling and Computer Simulation (AMMCS 2024)*, 10785. <https://doi.org/10.54985/peeref.2411p3978150>.
65. Burianskaya, E. L., Gradov, O. V., Gradova, M. A., Iordanskii, A. L., Kochervinskii, V. V., Maklakova, I. A., Olkhov, A. A., and Ratnovskaya, A. V. (2025). Time-resolved estimation of multifractal spectra of ferroelectric/piezoelectric polymer dynamics and neuromimetic fiber orientation: Towards electric-field- and electron-beam-controllable scaffolds and tissue-engineering constructs with dynamic beads. *Advanced Structured Materials*, 221, 97–119. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-031-75626-9_6.

66. Zink, C., Hall, H., Brunette, D. M., & Spencer, N. D. (2012). Orthogonal nanometer-micrometer roughness gradients probe morphological influences on cell behavior. *Biomaterials*, 33(32), 8055–8061. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.07.037>.
67. Kochervinskii, V. V., Gradov, O. V., & Gradova, M. A. (2022). Fluorine-containing ferroelectric polymers: applications in engineering and biomedicine. *Uspekhi Khimii*, 91(11), RCR5037. <https://doi.org/10.57634/RCR5037>.
68. Kochervinskii, V. V., Gradov, O. V., & Gradova, M. A. (2021). Biomedical Applications of Ferroelectric Polymers. In: *Applications of Ferroelectric Polymers in Technics and Medicine*, Chişinău: PAP, P. 84–127. ISBN: 978-620-2-39569-4.
69. Kochervinskii, V.V., Gradova, M.A., Gradov, O.V., Sergeev, A.I., Lobanov, A.V., Buryanskaya, E.L., Ilina, T.S., Kiselev, D.A., Malyshkina, I.A. and Kirakosyan, G.A. (2023). Optical and Electrophysical Properties of Vinylidene Fluoride/Hexafluoropropylene Ferroelectric Copolymer Films: Effect of Doping with Porphyrin Derivatives. *Nanomaterials*, 13(3), 564. <http://dx.doi.org/10.3390/nano13030564>.
70. Kochervinskii, V.V., Buryanskaya, E.L., Makeev, M.O., Mikhalev, P.A., Kiselev, D.A., Ilina, T.S., Lokshin, B.V., Zvyagina, A.I. and Kirakosyan, G.A., 2023. Effect of composition and surface microstructure in self-polarized ferroelectric polymer films on the magnitude of the surface potential. *Nanomaterials*, 13(21), 2851. <http://dx.doi.org/10.3390/nano13212851>.
71. Díaz, C., Cortizo, M. C., Schilardi, P. L., Saravia, S. G. G. D., & Mele, M. A. F. L. D. (2007). Influence of the nano-micro structure of the surface on bacterial adhesion. *Materials Research*, 10, 11–14. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392007000100004>.
72. Verran, J., & Boyd, R. D. (2001). The relationship between substratum surface roughness and microbiological and organic soiling: a review. *Biofouling*, 17(1), 59–71. <https://doi.org/10.1080/08927010109378465>.
73. Bazaka, K., Crawford, R. J., & Ivanova, E. P. (2011). Do bacteria differentiate between degrees of nanoscale surface roughness?. *Biotechnology Journal*, 6(9), 1103–1114. <https://doi.org/10.1002/biot.201100027>.
74. Gopal, J., Chun, S., & Doble, M. (2016). Attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy towards disclosing mechanism of bacterial adhesion on thermally stabilized titanium nano-interfaces. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 27(8), 135. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5739-9>.
75. Reinoso, J. J., Rojo, M. M., Del Campo, A., Martin-Gonzalez, M., & Fernández, J. F. (2019). Highly efficient antimicrobial ceramics based on electrically charged interfaces. *ACS applied materials & interfaces*, 11(42), 39254–39262. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b10690>.
76. Williamson, R. S., Disegi, J., Janorkar, A. V., Griggs, J. A., & Roach, M. D. (2015). Effect of duty cycle on the crystallinity, pore size, surface roughness and corrosion resistance of the anodized surface on titanium. *Surface and Coatings Technology*, 277, 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.07.020>.
77. Pegalajar-Jurado, A., Easton, C. D., Crawford, R. J., & McArthur, S. L. (2015). Fabrication of a platform to isolate the influences of surface nanotopography from chemistry on bacterial attachment and growth. *Biointerphases*, 10(1), 011002. <https://doi.org/10.1116/1.4913377>
78. Boyan, B. D., Lotz, E. M., & Schwartz, Z. (2017). Roughness and hydrophilicity as osteogenic biomimetic surface properties. *Tissue Engineering Part A*, 23(23-24), 1479–1489. <http://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0048>.
79. Gopal, J., Tata, B. V. R., George, R. P., Muraleedharan, P., & Dayal, R. K. (2008). Biofouling control of titanium by microroughness reduction. *Surface engineering*, 24(6), 447–451. <https://doi.org/10.1179/174329408X326344>.
80. Athanassiou, A., Fragouli, D., Bayer, I., Netti, P., Rizzello, L., Pompa, P.P. (2014). *Soft Matter Composites Interfacing with Biomolecules, Cells, and Tissues*. In: Cingolani, R. (eds) *Bioinspired Approaches for Human-Centric Technologies*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04924-3_2.

81. Etxeberria, M., Escuin, T., Vinas, M., & Ascaso, C. (2015). Useful surface parameters for biomaterial discrimination. *Scanning*, 37(6), 429–437. <https://doi.org/10.1002/sca.21232>.
82. Hunt, A. P., & Parry, J. D. (1998). The effect of substratum roughness and river flow rate on the development of a freshwater biofilm community. *Biofouling*, 12(4), 287–303. <https://doi.org/10.1080/08927019809378361>.
83. Teoh, G. H., Ooi, B. S., Jawad, Z. A., & Low, S. C. (2021). Impacts of PVDF polymorphism and surface printing micro-roughness on superhydrophobic membrane to desalinate high saline water. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 105418. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105418>.
84. Yang, W. J., Neoh, K. G., Kang, E. T., Teo, S. L. M., & Rittschof, D. (2014). Polymer brush coatings for combating marine biofouling. *Progress in Polymer Science*, 39(5), 1017–1042. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.02.002>.
85. Gradov, O. V., Gradova, M. A., Maklakova, I. A., Popov, A. A., and Varian, I. (2024). Applications of composite microfluidic systems and micro total analysis systems (μ TAS) for monitoring the state of natural soils, swamps or wetlands: Biodegradable polymers of the μ TAS chip moldings as sensor layers for weathering estimations. *Hydraulic and Civil Engineering Technology IX*, 62, 1439–1448. <http://dx.doi.org/10.3233/ATDE241145>.
86. Gradov, O. V. (2025). Soil plastisphere species and infectious diseases. In: European Congress on Infectious Diseases and Microbiology (April 14-15, 2025; Rome, Italy). Rome, Italy: C2P Rome, p. 49. <http://dx.doi.org/10.54985/peeref.2505a1467782>.
87. Gradov, O. V. (2022). Towards comprehensive environmental studies of the physiology and biochemistry of microorganisms based on mass spectrometric decoding of coupled interspecific and populational processes in the frameworks of the geochemical ecology on a chip. In: *3rd International Webinar on Mass Spectrometry & Analytical Techniques (April 18 - 19, 2022 | Virtual Event)*, Greenville, USA: CRG, p. 14–15. <http://dx.doi.org/10.54985/peeref.2505a2345806>.
88. Hasan, N., Gopal, J., & Wu, H. F. (2014). Surface pretreatment effects on titanium chips for the adhesion of pathogenic bacteria in the MALDI-TOF MS. *Applied surface science*, 314, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.06.045>.
89. Orekhov, F. and Gradov, O. (2022). Automated soil microbiology using lensless and LDI MS imaging with buried slides. *Smart Innovation, Systems and Technologies*, 247, 471–479. https://doi.org/10.1007/978-981-16-3844-2_43.
90. Orekhov, T. K. and Gradov, O. V. (2023). From desolvation-induced self-organization on the MALDI anchor target chip surfaces to laser-induced self-organization in MALDI techniques: correlation-spectral analysis and complex wavelet analysis of tsiographic spots on the anchor chips. *Materials Technology Reports*, 1(1), 124–134. <https://doi.org/10.59400/mtr.v1i1.124>.
91. Orekhov, F. K. and Gradov, O. V. (2023). Target chip based single-cell biotyping and telemetric bioluminescence lensless microscopy of the buried sandwich-slides as a novel way for measurement, mapping and molecular imaging of biodegradation / biofouling of plastic surfaces in real soils. *Advances in Transdisciplinary Engineering*, 38, 417–425. <http://dx.doi.org/10.3233/ATDE230317>.