

**Резюме проекта, выполняемого**

**в рамках ФЦП**

**«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2021 годы»**

по этапу № 3/итоговый

Номер Соглашения Электронного бюджета: 075-11-2018-173, Внутренний номер соглашения 14.579.21.0157

Тема: «Разработка высокоэффективной комплексной сквозной кластерно-пучковой технологии модификации поверхностей различных материалов для практических применений в биомедицине.»

Приоритетное направление: Науки о жизни (НЖ)

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 31.05.2018 - 30.11.2020

Плановое финансирование проекта: 250.00 млн. руб.

Бюджетные средства 150.00 млн. руб.,

Внебюджетные средства 100.00 млн. руб.

Получатель: Акционерное общество "Государственный научный центр Российской Федерации - Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского"

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "МедИнж-Пироуглерод"

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "Конмет"

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "Специальное конструкторское бюро медицинской тематики"

Ключевые слова: биомедицинские изделия, кластерные пучки, кластерно-пучковые технологии, модификация поверхности, смачиваемость, биосовместимость, костный имплант, титан, титановый сплав, шероховатость поверхности, остеointеграция, кардиоимплант, пиролитический углерод, полировка, тромборезистентность

## **1. Цель проекта**

1. Создание и развитие имеющихся научных заделов в области модификации физико- химических характеристик поверхности различных типов материалов кластерными пучками для получения научно-технических результатов и технологий, необходимых для создания новых типов востребованной рынком продукции, в том числе путем проведения исследований, объединяющих различные области науки и техники.

2. Выполнение комплекса мультидисциплинарных прикладных научных исследований, включающего теоретические и экспериментальные разработки, опытно-технологические работы в области модификации поверхностей биоматериалов кластерно-пучковым воздействием, направленные на создание и внедрение высокоэффективной комплексной сквозной кластерно-пучковой модификации поверхностей медицинских изделий для улучшения их функциональных свойств и снижения себестоимости.

## **2. Основные результаты проекта**

В рамках выполнения I-го этапа работ были выполнены следующие работы:

За счет средств бюджета:

Проведен анализ современной научно-технической, нормативной, методической литературы, затрагивающей научно-техническую проблему по созданию высокоэффективной комплексной кластерной пучковой технологии модификации поверхностей различных материалов для широкого круга практических применений в биомедицине.

Осуществлен выбор и обоснование направлений исследований, в том числе:

- проведен поиск патентной документации по тематике проекта в соответствии с ГОСТ Р 15.011-96;
- проведена сравнительной оценки эффективности возможных направлений ис-следований и составлен план проведения экспериментальных и теоретических иссле-дований.

Выполнены выбор и обоснование целей и метода компьютерного моделирования процессов:

- взаимодействия кластерных пучков с поверхностью металлов и сплавов медицинского назначения;
- взаимодействия кластерных пучков с поверхностью углеродных материалов медицинского назначения.

Выбраны и обоснованы физические и математические модели для молекулярно-динамического описания процессов:

- взаимодействия кластерных пучков с поверхностью металлов и сплавов меди-цинского назначения;
- взаимодействия кластерных пучков с поверхностью углеродных материалов медицинского назначения.

Разработана программа экспериментального исследования воздействия кластерно-пучковой обработки на физико-химические характеристики, биосовместимость и биологическую активность образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов. Разработана программа и методики экспериментального исследования воздействия режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов.

Разработана программа и методики экспериментальных исследований по отработке процессов кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов.

Разработана программа и методики экспериментального исследования физико-химических характеристик поверхности (микроструктура, топология, химический состав и смачиваемость) поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов.

Разработана программа и методики экспериментального исследования воздействия кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов на биологическую активность клеток в условиях *in vitro*. Разработана программа и методики хирургического вмешательства при проведении испытаний биосовместимости и остеointегративных характеристик костных имплантатов.

Разработана программа и методики экспериментального исследования воздействия кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов на биологическую активность в условиях *in vivo* и *ex vivo*.

Разработаны методики экспериментального исследования микроструктуры поверхности образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)).

Разработаны методики экспериментального исследования химического состава образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС)).

Разработаны методики экспериментального исследования топологии поверхности образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов (атомная силовая микроскопия (АСМ)).

Разработаны методики экспериментального исследования химического состава поверхности образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов (ИК-спектроскопия).

Разработаны методики экспериментального исследования смачиваемости обработанными кластерными пучками поверхности образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов.

Разработана программа и методики предварительной подготовки поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов к кластерно-пучковой обработке.

Проведены экспериментальные исследования химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов до и после предварительной обработки поверхности (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС)).

Проведены экспериментальные исследования химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС)).

Проведены экспериментальные исследования микроструктуры поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов до и после предварительной обработки (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)).

Проведены экспериментальные исследования микроструктуры поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)).

Проведены экспериментальные исследования топологии поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов до и после предварительной обработки (атомная силовая микроскопия (АСМ)).

Проведены экспериментальные исследования топологии поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (атомная силовая микроскопия (АСМ)).

Проведены экспериментальные исследования химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов до и после предварительной обработки поверхности (ИК-спектроскопия).

Проведены экспериментальные исследования химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (ИК-спектроскопия).

Проведены экспериментальные исследования смачиваемости поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов до и после предварительной обработки поверхности.

Проведены экспериментальные исследования смачиваемости поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Разработаны методики экспериментального исследования жизнеспособности и роста клеток на обработанной кластерными пучками поверхности образцов изделий (дисков) в условиях *in vitro*.

Разработана программа и методики выделения и характеризации первичных культур мезенхимальных стromальных (стволовых) клеток.

Выполнено выделение и характеристизация первичных культур мезенхимальных стромальных (стволовых) клеток. Проведены экспериментальные исследования жизнеспособности и роста клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов в условиях *in vitro* до и после предварительной обработки и при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности. Проведены экспериментальные исследования профиля экспрессии генов при культивировании клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при различных типах обработки поверхности. Разработаны методики хирургического вмешательства при имплантации образцов изделий (кардиоимплантатов) в нижнюю полую вену подопытного животного. Разработаны методики количественной оценки адгезии тромбоцитов из нативной крови на поверхности образцов изделий (пластин) из металлических (титан BT1-0, сплав BT-6) и углеродных (УСБ) материалов. Разработаны методики чрескостной имплантации образцов изделий (костных имплантатов) в костную ткань экспериментальных животных. Разработаны методики интрамедуллярной имплантации образцов изделий (костных имплантатов) в костную ткань экспериментальных животных. Разработаны методики исследования степени остеointеграции образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) и углеродных (ОУН) материалов с кластерно-пучковой обработкой поверхности (томографическое исследование). Разработаны методики экспериментального исследования степени остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) с кластерно-пучковой обработкой поверхности (механическое исследование). Разработаны методики экспериментального исследования степени остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) с кластерно-пучковой обработкой поверхности (гистологическое исследование); Разработана и изготовлена оснастка для механических испытаний остеоинтегративных характеристик образцов изделий (костных имплантатов). Разработан и изготовлен испытательный стенд для определения смачиваемости поверхностей образцов изделий. Разработан эскизный проект модернизированной кластерно-пучковой установки. Проведено обобщение и оценка результатов ПНИЭР.

Работы Индустриальных партнеров:

Спроектирована и изготовлена оснастка для подготовки поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке. Отработаны технологические режимы и изготовлены образцы изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с полированной поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке. Разработаны методики исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с полированной поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке. Исследованы влияние режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с полированной поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке. Разработаны методики исследования параметров поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов. Исследованы параметры поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН) материалов.

В рамках выполнения 2-го этапа работ были выполнены следующие работы:

За счет средств бюджета:

Разработана и проведена отладка компьютерной программы для молекулярно-динамического моделирования процессов взаимодействия кластерных пучков с поверхностью металлов и сплавов медицинского назначения. Разработана и проведена отладка компьютерной программы для молекулярно-динамического моделирования процессов взаимодействия кластерных пучков с поверхностью углеродных материалов медицинского назначения. Выполнено компьютерное моделирование процессов:

- взаимодействия кластерных пучков с поверхностью металлов и сплавов медицинского назначения;
- взаимодействия кластерных пучков с поверхностью углеродных материалов медицинского назначения.

Разработана программа и методики кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов. Осуществлен ввод в эксплуатацию модернизированной кластерно-пучковой установки.

Разработана эксплуатационная документация на модернизированную кластерно-пучковую установку.

Проведено экспериментальное исследование по отработке процессов кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов.

Изготовлены образцы изделий из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов с направленно модифицированной поверхностью при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Проведено экспериментальное исследование микроструктуры образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)).

Проведено экспериментальное исследование химического состава поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС)).

Проведено экспериментальное исследование топологии поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (атомная силовая микроскопия (АСМ)).

Проведено экспериментальное исследование химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из металлических

(титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (ИК-спектроскопия).

Проведено экспериментальное исследование смачиваемости поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Разработаны методики экспериментального исследования дифференцировочной активности клеток, культивируемых на обработанной кластерными пучками поверхности образцов изделий (дисков) в условиях *in vitro*.

Проведено экспериментальное исследование жизнеспособности и роста клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Проведено экспериментальное исследование дифференцировочной активности клеток, культивируемых на поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов в условиях *in vitro* при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Проведено экспериментальные исследования профиля экспрессии генов при культивировании клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Проведено экспериментальное исследование влияния качества поверхности опытных образцов изделий (кардиоимплантатов) из металлических (титан BT1-0, сплав BT-6) материалов на их тромборезистентность при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Разработаны методики комплексной оценки тромборезистентности поверхности образцов изделий (кардиоимплантатов), помещенных в кровоток.

Проведено экспериментальное *in vivo* исследование тромборезистентности поверхности образцов изделий (пластин) из металлических (титан BT1-0, сплав BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Проведено экспериментальное гистологическое исследование воздействия выбранных режимов кластерно-пучковой обработки поверхности на биосовместимость образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов при подкожной имплантации экспериментальным животным.

Проведено экспериментальное гистологическое исследование остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности при интрамедуллярной и чрескостной имплантации экспериментальным животным.

Проведено экспериментальное томографическое исследование остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности при интрамедуллярной и чрескостной имплантации экспериментальным животным.

Проведено экспериментальное механическое исследование остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности при интрамедуллярной имплантации экспериментальным животным.

Проведено обобщение результатов исследований выбранных режимов кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) и углеродных (ОУН) материалов.

Разработана программа и методики исследования воздействия модельных биологических жидкостей на микроструктуру и химический состав обработанной кластерными пучками поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов.

Исследовано воздействие модельных биологических жидкостей на микроструктуру и химический состав обработанной кластерными пучками поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)).

Исследовано воздействие модельных биологических жидкостей на топологию поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (атомная силовая микроскопия (АСМ)).

Исследовано воздействие модельных биологических жидкостей на химический состав поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС), ИК-спектроскопия).

Проведено экспериментальное исследование воздействия модельных биологических жидкостей на смачиваемость поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

Выполнено обобщение результатов исследований воздействия модельных биологических жидкостей на физико-химические характеристики поверхности образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплавы Ti6Al7Nb и BT-6) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности.

За счет внебюджетных источников:

Работы Получателя субсидии:

За счет внебюджетных источников Индустримального партнера проекта силами Получателя субсидии выполнены следующие работы.

Разработаны и изготовлены испытательные устройства и оснастка для проведения экспериментальных исследований на животных;

Разработан и изготовлен испытательный стенд для проведения тромбоцитарного теста.

Работы Индустримальных партнеров:

Разработан эскизный проект технологического комплекса подготовки поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке.

Создана первая очередь технологического комплекса подготовки поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке (в части установки создания микрорельефа).

Создана вторая очередь технологического комплекса подготовки поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке (в части финишной

очистки поверхности перед модификацией).

Разработана эксплуатационная документация на технологический комплекс подготовки поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке.

Спроектирована и изготовлена оснастка для подготовки поверхностей образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке.

Отработаны технологические режимы и изготовление образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке.

Разработаны методики исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке.

Исследовано влияние режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке.

Изготовлены образцы изделий (дисков и костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов.

Разработан и создан технологический стенд подготовки поверхностей образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов.

Спроектирована и изготовлена оснастка для подготовки поверхностей образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов к кластерно-пучковой обработке.

Отработаны технологические режимы и изготовлены образцы изделий (дисков и костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов с поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке.

Разработаны методики исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности опытных образцов углеродных материалов и изделий (ОУН).

Исследованы влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов.

В рамках выполнения 3-го этапа работ были выполнены следующие работы:

За счет средств бюджета:

Выполнено сравнение результатов компьютерного моделирования с экспериментальными данными для подтверждения правильности выбранных моделей;

Проведена коррекция моделей исследуемых процессов, проведение корректирующих и дополняющих расчетов;

Проведено обобщение и сделаны выводы по результатам компьютерного моделирования.

Разработаны программы и методики кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов;

Проведены экспериментальные исследования по отработке процессов кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий из углеродных (ОУН, УСБ) материалов, выбор режимов модификации поверхности образцов;

Изготовлены образцы изделий из углеродных (ОУН, УСБ) материалов с направленно модифицированной поверхностью при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное исследование микроструктуры поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ));

Проведено экспериментальное исследование воздействия модельных биологических жидкостей на микроструктуру поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ));

Проведено экспериментальное исследование химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС));

Проведено экспериментальное исследование воздействия модельных биологических жидкостей на химический состав поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС));

Проведено экспериментальное исследование смачиваемости поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное исследование воздействия модельных биологических жидкостей на смачиваемость поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное исследование топологии поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (атомная силовая микроскопия (АСМ));

Проведено экспериментальное исследование воздействия модельных биологических жидкостей на топологию поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (атомная силовая микроскопия (АСМ));

Проведено экспериментальное исследование воздействия модельных биологических жидкостей на химический состав поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (ИК-спектроскопия);

Проведено экспериментальное исследование химического состава поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности (ИК-спектроскопия);

Выполнено обобщение результатов исследований воздействия модельных биологических жидкостей на физико-химические характеристики образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и BT1-0, сплав Ti6Al7Nb и BT-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное исследование жизнеспособности и роста клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН) материалов до и после предварительной обработки и при тестовых режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное исследование жизнеспособности и роста клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное исследование дифференцировочной активности клеток, культивируемых на поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальные исследования профиля экспрессии генов при культивировании клеток на поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное гистологическое исследование воздействия выбранных режимов кластерно-пучковой обработки поверхности на биосовместимость образцов изделий (дисков) из углеродных (ОУН, УСБ) материалов при подкожной имплантации экспериментальным животным;

Проведено экспериментальное гистологическое исследование остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности при интрамедулярной и чрескостной имплантации экспериментальным животным;

Проведено экспериментальное томографическое исследование остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности при интрамедулярной и чрескостной имплантации экспериментальным животным;

Проведено экспериментальное механическое исследование остеоинтеграции образцов изделий (костных имплантатов) из металлических углеродных (ОУН) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности при интрамедулярной имплантации экспериментальным животным;

Проведено экспериментальное *ex vivo* исследование тромборезистентности поверхности образцов изделий (пластины) из углеродных (УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведено экспериментальное *in vivo* исследование влияния качества поверхности опытных образцов изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов на их тромборезистентность при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Проведена комплексная оценка тромборезистентности поверхности образцов изделий (пластины) из углеродных (УСБ) материалов помещенных в кровоток, при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки поверхности;

Выполнено обобщение результатов исследований воздействия выбранных режимов кластерно-пучковой обработки на физико-химические характеристики образцов изделий (дисков) из металлических (титан Grade 4 и ВТ1-0, сплав Ti6Al7Nb и ВТ-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов;

Выполнено обобщение результатов исследования влияния физико-химических характеристик поверхности образцов изделий из металлических (титан Grade 4 и ВТ1-0, сплав Ti6Al7Nb и ВТ-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки на их биологическую активность в условиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*;

Разработаны лабораторные технологические регламенты кластерно-пучковой обработки поверхности образцов изделий (дисков, пластины, кардиоимплантатов и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4 и ВТ1-0, сплав Ti6Al7Nb и ВТ-6) и углеродных (ОУН, УСБ) материалов;

Разработан проект технического задания на проведение ОТР «Разработка универсальной сквозной промышленной технологии кластерно-пучковой модификации поверхности биомедицинских изделий»;

Подготовлены рекомендации по применению кластерно-пучковой модификации поверхности для изделий биомедицинской промышленности (костных имплантатов, кардиоклапанов)

Выполнено обобщение и сделаны выводы по результатам ПНИЭР, в том числе:

- проверка соответствия результатов ПНИЭР требованиям ТЗ;
- оценка полноты решения задачи и достижения поставленных целей ПНИЭР;
- проведение технико-экономической оценки полученных результатов;
- проведение сравнительной оценки научно-технического уровня полученных результатов исследований и разработок с современным научно-техническим уровнем аналогичных исследований.

За счет внебюджетных источников:

Работы Получателя субсидии:

Проведена отработка технологических режимов и изготовление образцов изделий (дисков, пластины) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов с поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;

Разработаны программы и методика исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков, пластины) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов;

Проведены исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (дисков, пластины) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов;

Разработана методика контроля и измерений параметров поверхности образцов изделий (дисков, пластины) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов;

Осуществлен контроль и измерение параметров поверхности образцов изделий (дисков, пластины) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов;

Разработан лабораторный регламент изготовления образцов изделий (кардиоимплантатов) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов для проведения тестов на тромборезистентность *in vivo*;

Отработаны технологические режимы и изготовлены образцы изделий (кардиоимплантатов) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов с поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;

Исследованы параметры поверхности образцов изделий (кардиоимплантатов) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) материалов;

Отработаны технологические режимы и изготовлены образцы изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов с поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;

Разработаны методики исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов;

Исследовано влияние режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов;

Разработаны методики оптико-механического определения качества поверхности образцов изделий из металлических и

углеродных материалов;  
Проведено оптико-механическое определение качества поверхности образцов изделий из металлических и углеродных материалов  
Разработан лабораторный регламент изготовления образцов изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов для проведения тестов на тромбогенезистентность *in vivo*;  
Отработан технологический режим и изготовлены образцы изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов с поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;  
Осуществлен контроль и измерение параметров поверхности образцов изделий (кардиоимплантатов) из углеродных (УСБ) материалов;  
Разработана опытная технология изготовления деталей эндопротезов для последующей кластерно-пучковой обработки поверхностей;  
Отработаны технологические режимы и изготовлены экспериментальные образцы деталей эндопротезов для кластерно-пучковой модификации;

#### Работы Индустриальных партнеров:

Изготовлены опытные образцы изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;  
Доукомплектован технологический комплекс подготовки поверхности образцов изделий (дисков и костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов к кластерно-пучковой обработке;  
Разработаны методики исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;  
Исследовано влияние режимов и способов обработки на параметры поверхности опытных образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;  
Разработана опытная технология изготовления образцов изделий (костных имплантатов) из металлических (титан Grade 4, сплав Ti6Al7Nb) материалов с шероховатой поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;  
Создан технологический стенд для изготовления образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов;  
Создан стенд контроля и измерений параметров образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов;  
Отработаны технологические режимы и изготовлены образцы изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов с поверхностью, подготовленной к кластерно-пучковой обработке;  
Проведены работы по проектированию и изготовлена оснастка для подготовки поверхностей образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов к кластерно-пучковой обработке;  
Разработаны методики подготовки поверхности образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов под кластерно-пучковую обработку;  
Разработана опытная технология изготовления образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов для последующей кластерно-пучковой обработки поверхностей;  
Проведено доукомплектование технологического стенд для изготовления образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов прецизионным оборудованием;  
Разработаны методики исследования влияния режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов;  
Исследовано влияние режимов и способов обработки на параметры поверхности образцов изделий (костных имплантатов) из углеродных (ОУН) материалов.  
Для разрабатываемых материалов с кластерно-пучковой обработкой выбранных режимах значения угла смачивания полностью удовлетворяют требованиям следующих пунктов Технического задания:  
- п. 4.2.3.1 ТЗ: для титана Grade 4, сплава Ti6Al7Nb, ОУН (снижение краевого угла смачивания не менее чем на 10 градусов);  
- п. 4.2.3.2 ТЗ: для титана ВТ1-0, сплава ВТ-6, УСБ (угол смачивания для воды не менее 100 градусов).  
Активация поверхности металлических (титан Grade 4 и ВТ1-0, сплав Ti6Al7Nb и ВТ-6) и углеродных (УСБ, ОУН) материалов кластерными пучками является перспективной технологией, которая может найти широкое применение на быстро растущем рынке производства имплантантов для ортопедии и травматологии.  
Развитие технологии обработки углеродных (УСБ, ОУН) материалов позволит избежать проблем, связанных с применением металлов в изделиях медицинского назначения (имплантантах). Например, необходимость проведения повторных операций, которые вызваны аллергической реакцией организма на металл (от 2 % случаев).  
Также использование технологии обработки поверхности металлических и углеродных материалов кластерными пучками позволяет сократить срок вживляемости имплантантов в организм больного и, соответственно, сроки пребывания на стационарном лечении.

### 3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки

Изобретение заявка от 27.11.2020 № 2020138997 "Устройство для бесшовной фиксации образца кардиоимплантата"  
Изобретение заявка от 27.11.2020 № 2020138996 "Устройство для модификации кластерным пучком поверхности трубчатого имплантируемого изделия"  
Изобретение заявка от 27.11.2020 № 2020138995 "Способ обработки поверхности медицинского металлического имплантата"  
Изобретение заявка от 27.11.2020 № 2020138994 "Устройство для доставки цилиндрического образца кардиоимплантата"  
Изобретение патент от 12.02.2020 № 2729180 "Устройство для исследования тромборезистентных свойств материалов"  
Изобретение патент от 12.02.2020 № 2728513 "Устройство для ионизации кластерных ионов"  
Программа для ЭВМ от 24.11.2020 № 2020665260 "Молекулярно - динамическое моделирование процессов взаимодействия кластерных пучков с поверхностью металлов и сплавов медицинского назначения"  
Программа для ЭВМ от 24.11.2020 № 2020665259 "Молекулярно - динамическое моделирование процессов взаимодействия кластерных пучков с поверхностью углеродных материалов медицинского назначения"

#### **4. Назначение и область применения результатов проекта**

В соответствии с пунктом 5.3 договоров с индустриальными партнерами Получатель субсидии и Индустриальные партнёры обязуются заключить лицензионные договоры на полученные и зарегистрированные результаты исследований, в течение трех месяцев с даты регистрации всех результатов исследований. Результаты проекта будут использованы индустриальными партнерами для выпуска следующей инновационной продукции мирового и превышающего мировой уровня качества:

**ООО «КОНМЕТ»:**

- имплантаты из титана и титановых сплавов для:
- черепно-челюстно-лицевой хирургии,
- хирургии позвоночника,
- дентальной имплантологии,
- нейрохирургии,
- ортопедии и травматологии.

**ООО «СКБ МТ»:**

- механические протезы клапанов для операций на сердце «Карбоникс».

**ООО «МедИнж-Пироуглерод»:**

- имплантаты из углеродных материалов,
- элементы эндопротезов.

#### **5. Эффекты от внедрения результатов проекта**

В результате выполнения ПНИЭР создана кластерно-пучковой технологии модификации поверхности для улучшения качества и функциональных свойств медицинских изделий (имплантатов и изделий кардиохирургии).

Модификация поверхности позволила получить следующие эффекты:

- для имплантатов для увеличения ее биоактивности и, как следствие, быстрой интеграции имплантата в организм человека и его скорейшего возвращения к активной жизни;
- для деталей искусственных клапанов сердца для увеличения их тромборезистивности и, как следствие, предотвращение образования тромбов.

#### **6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта**

Коммерциализацию результатов, проведенных ПНИЭР должны обеспечить индустриальные партнеры проекта.

#### **7. Наличие соисполнителей**

Для реализации проекта создан Консорциум участников: АО «ГНЦ РФ – ФЭИ», ФГБУ «НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ ТО имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Физический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, ИАТЭ НИЯУ МИФИ, ФГБУ «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН. Кроме того для выполнения 3-го этапа были привлечены следующие организации ООО «ИФК «Техноинвестпроект» (работы за счет бюджета), ООО «Линк Ист» (работы за счет бюджета) и ООО «Кировполимерхим» (работы за счет средств индустриального партнера ООО "СКБ МТ").

С участниками консорциума на период 2018 – 2020 гг. заключены договора на выполнение следующих работ:

- проведение медико-биологических испытаний, направленных на выявление эффекта воздействия кластерной обработки поверхностей металлических и углеродных изделий применяемых в сердечно-сосудистой хирургии на их биологическую активность в условиях *in vivo* и *ex vivo* – ФГБУ «НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, договор от «13 » декабря 2018 г. № 0000000007518PTQ0002/5-2018/6920;
- проведение медико-биологических испытаний, направленных на выявление эффекта воздействия кластерной обработки поверхностей металлов и сплавов медицинского назначения на их биологическую активность (биосовместимость и остеointегративные свойства) в условиях *in vivo* – ФГБУ «НМИЦ ТО имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, договор от «13 » декабря 2018 г. № 0000000007518PTQ0002/1-2018/6920;
- проведение теоретических и экспериментальных исследований и технических разработок, направленных на оптимизацию технологии формирования кластерных пучков и модификацию поверхностей различных материалов – Физический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, договор от «13 » декабря 2018 г. № 0000000007518PTQ0002/3-2018/6920;
- проведение теоретических и экспериментальных исследований и разработок, направленных на определение оптимальных режимов модификации поверхностей биоматериалов и обеспечение проведения физических исследований – ИАТЭ НИЯУ МИФИ, договор от «13 » декабря 2018 г. № 0000000007518PTQ0002/4-2018/6920;
- экспериментальные исследования влияния различных режимов пучково-кластерной обработки на биосовместимость и адгезивные свойства поверхности материалов биомедицинского назначения в условиях *in vitro* и *in vivo* – ФГБУ «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, договор от «13 » декабря 2018 г. № 0000000007518PTQ0002/2-2018/6920;
- проведение исследований топологии поверхности образцов изделий (дисков) из углеродных материалов (ОУН и УСБ) медицинского назначения - ООО «ИФК «Техноинвестпроект», договор от 05.08.2020 № 0000000007518PTQ0002/224/15222-Д;
- исследования микроструктуры поверхности и химического состава образцов изделий (дисков) из углеродных материалов (ОУН и УСБ) медицинского назначения - ООО "Линк Ист", договор от 08.07.2020 № 0000000007518PTQ0002/224/14737-Д/0000446194;
- Разработка, изготовление и испытание образцов изделий (дисков, пластин, кардиоимплантатов) из металлических (титан ВТ1-0, сплав ВТ-6) и углеродных (УСБ) материалов - ООО "Кировполимерхим", договор от 06.08.2020 № 224/14256-Д.

Акционерное общество "Государственный научный центр Российской Федерации - Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского"

Исполнительный директор  
(должность)



Лебезов А.А.

(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

начальник лаборатории  
(должность)

М.П.



Григоров В.В.

(фамилия, имя, отчество)