

## СВЕДЕНИЯ О ХОДЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРОГРАММЫ

### Этап 2022 года

#### 1. Перечень использованных источников синхротронного и нейтронного излучения

Для реализации Программы исследований используется Курчатовский специализированный источник синхротронного излучения ("КИСИ - Курчатов"). Данный комплекс является по сути центром коллективного пользования, который оснащен самым современным и уникальным научным оборудованием.

На 2 этапе проекта с использованием "КИСИ - Курчатов" проведены следующие работы и получены результаты:

- проведена отработка процессов рентгеновских исследований митохондрий;
- выполнены рентгеноструктурные исследования нетканых материалов спидроинов 1F9 и 2E12. Из малоугловых дифрактограмм в двойных логарифмических координатах вычислена фрактальная размерность, которая составила 4 для нетканых образцов, что указывает на изрезанную структуру агрегатов в образце. Радиус инерции  $R_g$  составил примерно 50 нм во всех случаях. Кривые большеугловой дифракции подтверждают отсутствие кристаллической структуры в нетканых образцах;
- получены данные о структуре катализаторов, на основе которых будет осуществляться их дальнейшая доработка. В частности, выбран диоксида титана (IO-mesoTiO<sub>2</sub>), структурные свойства которого в наибольшей степени подходят для совместной работе с ФСИ в системах искусственного фотосинтеза;
- для восстановления распределения поглощающей способности в образцах и изучения границ разделов между матриксом и имплантатами выполнены рентгеновские микротомографические исследования трубчатых и губчатых костей с инсталлированными полимерными композитными крепежными изделиями различного состава на синхронной станции K1.6 РТ-МТ;
- получены трехмерные модели с разрешением 50 микрометров, указывающие на равномерность распределения наполнителя по всему объему имплантата. Было установлено, что при степени наполнения композитных медицинских изделий из поли(L-лактида) с 20 вес.% гидроксиапатита граница между имплантатом и костью отчетливо видна. В то же время изменение наполнителя на сульфат бария понижает контрастность изделий (пинов) по сравнению с матрицей. Полученные данные важны для методологии использования биоразлагаемых медицинских крепежных и шовных материалов в травматологии и ортопедии.
- разработан макет реоскопической ячейки для проведения *in situ* рентгеноструктурных исследований на просвет жидких образцов под действием сдвиговых напряжений. Проведен поиск и отбор подходящих материалов для конструкционных решений. Ячейка представляет собой держатель капилляра из политетрафторэтилена (тефлона) и ABS-пластика;
- проведено исследование структурообразования электропроводящего полимера полианилина и его олигомерного структурно-химического аналога электропроводящего тетраанилина в формах эмеральдиновых основания и соли в ленточных слоях;
- разработана методика для визуализации мозга мыши с использованием синхронной станции K1.6 РТ-МТ, предназначенной для рентгено-топографических и микротомографических экспериментов. Для достижения контраста в рентгеновской области ткани мозга фиксировали в параформальдегиде путем транскардиальной перфузии и контрастировали 2,5% водным раствором Люголя и 2,5% водным раствором ацетата свинца.

## 2. Достигнутые результаты исследовательской программы (проекта) и оценка их востребованности

Разработаны ячейки ферментных биотопливных элементов на основе материалов, рассмотренных в ходе первого этапа проекта. В частности созданы ячейки с хитозановой губкой, содержащей технический углерод, и гидрогелем на основе полиэтилендиоксифена полистирен сульфоната (ПЭДОТ:ПСС) и поливинилового спирта (ПВС).

Разработана ячейка микробного биотопливного элемента на основе электропроводящего гидрогеля с ПЭДОТ:ПСС и поливинилового спирта. Для получения анода, на гидрогель на основе ПЭДОТ:ПСС и ПВС, разработанный в первый год выполнения проекта, наносилась суспензия биомассы бактерий *Glukonobacter oxydans* (штамм ВКМ-1280). В качестве катода выступал графитовый электрод. Были проведены измерения вольт-амперных характеристик как циклических, так и хроно, а также была рассчитана электрическая мощность, которая составила 25 мкВт. После 28 дней работы мощность падала до 5 мкВт. На основе полученных результатов исследований для дальнейшей работы выбран материал на основе хитозана с техническим углеродом. С его использованием был создан и испытан лабораторный образец электрода ферментного биотопливного элемента. По результатам испытаний были подтверждены полученные ранее характеристики, электрическая мощность порядка 42 мкВт и стабильная работа в течении месяца. Были проведены измерения данной ячейки по двух и по трехэлектродным схемам, показано, что максимальная электрическая мощность ячейки составляет 42 мкВт, при физиологических концентрациях глюкозы. Также следует отметить, что ячейка проработала в течении 32 дней, без потерь электрической мощности. Создан электрод ферментного биотопливного элемента (акт изготовления № 2.9 – 2022 от 25.04.2022 г).

На среде имитирующей сточные воды (состав: 1000 мг/л глюкозы, 95,5 мг/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 56,3 мг/л мочевины, 22,6 мг/л  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 12,6 мг/л  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 309 мг/л  $\text{NaHCO}_3$  и 35 мг/л дрожжевого экстракта) была достигнута электрическая мощность в 75 мкВт. Были проведены эксперименты по оценке длительности работы такой ячейки и показано, что через тридцать дней работы электрическая мощность снижалась до 32 мкВт.

На основе хитозановой губки, содержащей технический углерод, был получен электрод и собрана измерительная электрохимическая ячейка. Для получения анода также использовали суспензию биомассы бактерий *Glukonobacter oxydans*. В роли катода выступала графитированная ткань. На имитирующей сточные воды среде полученная ячейка стабильно генерировала электрическую мощность равную 92 мкВт. В течении тридцати дней электрическая мощность практически не снижалась и по завершению эксперимента составила 86 мкВт. Как и в случае ферментного биотопливного элемента, на основе полученных результатов исследований для дальнейшей работы был выбран материал на основе хитозана с техническим углеродом. С его использованием был создан и испытан лабораторный образец электрода микробного биотопливного элемента. В ходе продолжавшихся 30 дней испытаний, ячейка с данным образцом, демонстрировала стабильную электрогенерацию, при электрической мощности от 82 до 93 мкВт. Создан электрод микробного биотопливного элемента (акт приемки №2.10 -2022 от 18.05.2022 г).

Разработаны макропористые структуры из наночастиц диоксида титана с применением различных микросфер из полиметилметакрилата (ПММА), выращенные с различными параметрами. Данные пористые структур были отсняты на сканирующем электронном микроскопе (SEM). Данные SEM показали наличие упорядоченной структуры с размером пор 1 мкм. Исследованы системы с различными типами переноса электронов: прямой, с использованием растворимых медиаторов 2,6-дихлор-р-бензохинона (DCBQ), 2,6-диметил-р- бензохинона и с помощью проводящего полимера поли(3,4-этилендиоксифен)/поли(стирол сульфоновая кислота) (PEDOT/PSS). Наличие положительных фототоков при потенциале 0,4 В vs SHE демонстрирует возможность использования данного фотоанода для продукции водорода без внешнего напряжения. Следующим шагом для

создания систем гибридного фотосинтеза без внешнего напряжения является подбор подходящего аналога ФС I, для фотопереноса электрона от ФСII ( $\sim 0$  В vs SHE, pH 8.5) на катод (необходимый потенциал для продукции водорода при в нейтральных средах более 0,3 В vs SHE). В качестве такого аналога использовался сенсibilизированный диоксида титана. Для увеличения доли поглощенного света спектр сенсibilизатора должен дополнять спектр ФС II. В качестве сенсibilизаторов нами выбраны антоцианы. Далее помощью сфер из полиметилметакрилата получены макропористые инвертированные опалоподобные структуры из диоксида титана (IO-mesoTiO<sub>2</sub>). Сенсibilизация позволило получить аналог фотосистемы I (ФС I), что необходимо для продукции водорода без внешнего напряжения. На сенсibilизированные IO-mesoTiO<sub>2</sub> электроды был иммобилизован препарат ФСII. Полученный фотоанод показывал стабильные фототоки при потенциалах, необходимых для продукции водорода. Создан лабораторный образец фотосинтетической гибридной системы (акт изготовления №2.11-2022 от 13.05.2022).

Получены данные о структуре синтетических и природных полимеров, на основе которых будет осуществляться их дальнейшая доработка. Выполнены рентгеноструктурные исследования нетканых материалов спидроинов 1F9 и 2E12. Из малоугловых дифрактограмм в двойных логарифмических координатах вычислена фрактальная размерность, которая составила 4 для нетканых образцов, что указывает на изрезанную структуру агрегатов в образце. Радиус инерции Rg составил примерно 50 нм во всех случаях. Кривые большеугловой дифракции подтверждают отсутствие кристаллической структуры в нетканых образцах.

Проведен анализ трех разновидностей диоксида титана методом рентгеновской дифракции. Получены данные о структуре катализаторов, на основе которых будет осуществляться их дальнейшая доработка. В частности выбран диоксида титана (IO-mesoTiO<sub>2</sub>), структурные свойства которого в наибольшей степени подходят для совместной работе с ФСII в системах искусственного фотосинтеза. Показана возможность взаимодействия выбранного диоксида титана с фотосистемой два, проведены работы по совместной иммобилизации на электрод с сохранением структуры обоих компонентов.

Получены нетканые волоконные материалы на основе полиакрилонитрила методом электроформования. Подобраны оптимальные условия формования, позволяющие регулировать функциональные характеристики материалов. Проведены исследования температурно-временных режимов окислительной термостабилизации и высокотемпературной обработки ПАН- волоконного материала. Подобран режим термической обработки на воздухе, обеспечивающий получение углеродных волоконных материалов с низкой степенью дефектности.

Полученные материалы обладают высокой удельной поверхностью, достаточной для использования в качестве анода микробных биотопливных элементов. Измерение электропроводящих свойств углеродных материалов, полученных в зависимости от температуры обработки, показало, что графитированные (2300-2500°C) волоконные материалы имеют сопротивление в 3 раза меньше, чем карбонизованные материалы (1500°C). Удельное сопротивление изготовленных образцов составило порядка 100 мкОм\*м, что с учетом пористости соответствует пиролитическому углероду.

Разработаны методики получения гидрогелей на основе ранее синтезированных тройных блок-сополимеров PLA-PEG-PLA, в основе которых лежит принцип замены «хорошего» для гидрофобного блока растворителя на воду. Изучены физико-механические свойства гидрогелей, а также структура физической сетки материалов методами рентгеновского рассеяния. Разработанные методики получения гидрогелей позволили сформировать материалы из сополимеров с различной молекулярной массой и соотношением блоков. Полученные гидрогелевые материалы отличаются высокими прочностными характеристиками для подобных систем. Структура гидрогелей представляет собой трехмерный полимерный каркас с узлами из гидрофобных полилактидных

агрегатов и проходными цепями полиэтиленгликоля. Установлено, что в зависимости от длины, соотношения блоков и способа получения материалов направленно изменяются межплоскостные расстояния, что находит свое отражение в физико-механических свойствах системы. Кроме того, изменением кинетики замены растворителя, можно управлять процессами кристаллизации полилактидных блоков, что будет сказываться на свойствах биоразложения гидрогелей.

Исследованы подходы получения гидрогелей на основе сополимеров лактида и этиленгликоля, исследование процессов структурообразования в таких системах.

Отработаны подходы к получению электропроводящих композиционных ориентированных волокнистых и губчатых матриц на основе биосовместимых полимеров и композитов из списка приводных полимеров: хитозан, диацетат целлюлозы. Получены результаты исследования процессов ориентации волокон и надмолекулярного упорядочения в таких материалах. Изготовлены высокопористые образцы на основе хитозана с восстановленным оксидом графена и трикальций фосфатом, в качестве электропроводящего филлера. Определены оптимальные концентрации наполнителей и изучены проводящие и физико-механические характеристики. Получены высокопористые и нетканые волоконные материалы на основе ацетата целлюлозы с техническим углеродом, в качестве электропроводящего филлера. Исследованы их электропроводящие свойства. Разработана динамометрическая ячейка для анализа механического поведения полученных материалов *in situ* в рентгеновском пучке. На основании полученных зависимостей модуля Юнга и электропроводности от содержания трикальций фосфата и восстановленного оксида графена установлено, что введение филлера приводит к упрочнению материала до 4,5 раз и повышению электропроводности до  $5,7 \cdot 10^{-11}$  в высокопористых материалах на основе хитозана. Введение технического углерода не существенно сказывается на удельной площади поверхности и размере пор материала. Удельная площадь композита варьируется в пределах  $5,1 \pm 2,2$  м<sup>2</sup>/г. Диаметр пор не превышает 90 мкм. Электропроводность композиционных материалов на основе диацетат целлюлозы составляет 2,6 мкм См/см. Для высокопористых ненаправленных губчатых материалов проводимость в 2 раза выше. Создан макет динамометрической ячейки для анализа механического поведения полученных материалов *in situ* в рентгеновском пучке (акт изготовления № 2.12 – 2022 от 11.04.2022 г).

Для восстановления распределения поглощающей способности в образцах и изучения границ разделов между матрицой и имплантатами выполнены рентгеновские микрофотографические исследования трубчатых и губчатых костей с инсталлированными полимерными композитными крепежными изделиями различного состава на синхронной станции K1.6 РТ-МТ. Получены трехмерные модели с разрешением 50 микрон, указывающие на равномерность распределения наполнителя по всему объему имплантата. Было установлено, что при степени наполнения композитных медицинских изделий из поли(L-лактида) с 20 вес.% гидроксиапатита граница между имплантатом и костью отчетливо видна. В то же время изменение наполнителя на сульфат бария понижает контрастность изделий (пинов) по сравнению с матрицей. Полученные данные важны для методологии использования биоразлагаемых медицинских крепежных и шовных материалов в травматологии и ортопедии.

Проведены исследования кинетики восстановления ионов серебра и формирования наночастиц в растворах хитозана с различными молекулярными характеристиками. Произведена наработка хитозанов с различными молекулярными массами с применением методики перекисного гидролиза. Исследована зависимость скорости восстановления ионов серебра в растворах хитозана от молекулярной массы полимера. Рассчитана эффективная энергия активации реакции восстановления. С применением методики гидролиза были получены хитозаны с молекулярной массой от 22 до 602 кДа с одинаковой степенью деацетилирования. В ходе работы впервые было показано, что восстановление ионов серебра в растворах хитозана определяется концентрацией концевых групп полисахарида. Также показано, что скорость восстановления наночастиц серебра

обратно пропорциональна молекулярной массе хитозана. Определено, что в растворах образуются наночастицы серебра сферической формы порядка 2 — 10 нм. Так же образуются агрегаты порядка 25 — 200 нм. Анализ скорости восстановления наночастиц серебра при температурах от 20 °С до 70 °С позволил определить эффективную энергию активации реакции восстановления. Установлено, что энергия активации значительно ниже для низкомолекулярного хитозана.

Разработан макет реоскопической ячейки для проведения *in situ* рентгеноструктурных исследований на просвет жидких образцов под действием сдвиговых напряжений. Проведен поиск и отбор подходящих материалов для конструкционных решений. Ячейка представляет собой держатель капилляра из политетрафторэтилена (тефлона) и ABS-пластика. Элементы из политетрафторэтилена получены на микрофрезерном станке Roland MDX-40 с ЧПУ-программированием в программе Modela Player 4. Верхняя быстросъемная крышка, в которой закрепляется проточный капилляр, изготовлена с использованием аддитивных технологий на 3D-принтере Picaso Designer PRO 250. Предложенное технологическое решение позволяет быстро менять образцы в процессе измерений. Дополнительно ячейка оснащена двумя медными электродами с регулируемым зазором. Рабочий электрический потенциал ячейки до 20 кВ, расстояние между электродами до 4 мм и диапазон углов  $2\theta$ -дифракции до 40°. Потенциал подается дистанционно от высоковольтного источника. Эффективное сечение капилляра составляет 1 мм, диапазон скоростей сдвига от 1 до 200 с<sup>-1</sup>. Создан макет реоскопической ячейки для исследования процесса с применением синхротронного излучения (акт изготовления № 2.13 – 2022 от 12.05.2022 г).

Проведено исследование структурообразования электропроводящего полимера полианилина и его олигомерного структурно-химического аналога электропроводящего тетраанилина в формах эмеральдиновых основания и соли в ленгмюровских слоях. Исследование проведено комплексом методов измерения поверхностного давления, поверхностного потенциала, брестерской микроскопии, рентгеновской дифракции под скользящим углом с использованием источника синхротронного излучения. В результате исследования выявлено, что параметры коллапса ленгмюровских слоев как поли-, так и тетраанилина сильно зависят от протонирования соляной или камфорсульфоновой кислотами, обуславливающего кислотно-основной переход между формами эмеральдиновых основания и соли. Упругость и морфология ленгмюровских слоев поли- и тетраанилина позволяют предположить их формирование и деформацию в двумерном конденсированном состоянии независимо от формы эмеральдиновых оснований или солей. При одинаковом поверхностном давлении 15 мН/м эмеральдиновое основание полианилина формирует аморфный тонкий слой с частичным соответствием решетке EB-II в области низкоинтенсивного рефлекса, тогда как тетраанилин – кристаллический, с четырьмя разделенными рефлексами в области высокоинтенсивного рефлекса решетки EB-II. Обратная картина наблюдается в результате исследования протонированных форм эмеральдиновых солей при поверхностном давлении 15 мН/м: полианилин формирует кристаллическую тонкую пленку с одним высокоинтенсивным рефлексом при  $1.75\text{Å}^{-1}$ , которая соответствует параметру решетки  $3.6\text{Å}$ , тогда как тетраанилин – аморфный ленгмюровский слой.

Получены результаты исследования структуры наночастиц металлов, полупроводников, халькогенидов и оксидов металлов в тонких пленках на основе поли-пара-ксилилена.

Выполнено описание режимов получения пленочных образцов активных областей органических и неорганических мемристоров для синхротронных исследований. Изготовлены и протестированы образцы активных областей мемристоров (на основе нанокмозитов типа  $\text{CoFe-LiNbO}_3$  и органической матрицы с включенными в нее наночастицами ( $\text{Ag}$ ,  $\text{MoO}_3$ )).

Получены результаты структурных исследований тонкопленочных органических и неорганических нанокомпозитных мемристивных образцов и их активных областей при помощи синхротронных методов

Получены результаты сравнительные исследований структурных и мемристивных свойств тонкопленочных органических и неорганических мемристоров с точки зрения достижения необходимых для нейроморфных приложений элетрофизических характеристик. Получены результаты исследования процессов структурообразования мономолекулярных и тонких слоев материалов с применением методики GIXD.

Проведена отработка условий визуализации мозга мышей с использованием источников синхротронного излучения, анализ мозга мышей с ранней клинической и доклинической моделями болезни Паркинсона, вызванной введением нейротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). Разработана методика измерений, обеспечивающая визуализацию мозга мышей с помощью синхротронного излучения.

За счет софинансирования из внебюджетных источников осуществлено материально-техническое обеспечение работ: закуплены материалы для проведения исследований Созданы экспериментальные образцы композиционных материалов на основе алифатических полиэфиров с различным содержанием наполнителя.

Проведено клонирование в клетках *E. coli* генов, кодирующих укороченные формы рекомбинантных спидроинов (РС), различающиеся по молекулярной массе и содержанию поли-Ала блоков (гибридные белки (ГБ), содержащие укороченные формы РС), и получены штаммы–продуценты этих белков. Разработан метод выделения и очистки ГБ и наработаны их экспериментальные образцы для проведения синхротронных исследований. Изготовлены растворы РС и ГБ для исследования влияния реологических параметров и условий электроформования прядильных растворов этих белков и их смесей на степень упорядоченности и ориентацию в них структурных элементов в больших и малых углах с применением синхротронного излучения. Нарботаны экспериментальные образцы высокоочищенных ГБ, содержащих мономер РС и несколько вариантов биологически активных пептидов (БАП), для приготовления гидрогеля и нетканых материалов для клеточных исследований и исследования методами рентгеновского рассеяния в больших и малых углах с применением синхротронного излучения. Нарботаны экспериментальные образцы одно- и двухкомпонентных матриц из РС на основе РС и их смесей с ГБ с укороченными формами и БАП для инкапсуляции ИПСК и нейрональных предшественников человека. Разработан способ стерилизации 2D и 3D матриц на основе РС. Проведена наработка экспериментальных образцов гидрогелей и нетканых материалов на основе РС и их смесей с ГБ с укороченными формами РС и ГБ с БАП, исследованы технические и физико-химические свойства этих экспериментальных образцов и показано, что присутствие укороченных форм в составе ГГ не влияет на его физико-химические свойства. В результате проведенной работы по изучению влияния вариантов 2D и 3D матриц на основе РС и их смесей с ГБ на дифференцировку ИПСК в нейрональном направлении было установлено, что наиболее перспективным для дальнейшей работы являются 3D матрицы в виде микрогеля, состоящие из полноразмерных РС и их смесей с ГБ, содержащими гепарин связывающий пептид и последовательность RGDS, которая узнается интегринными большинством клеток. Эти МГ обеспечивают дифференцировку нейронов из ИПСК человека и являются перспективным скаффолдом для дальнейших экспериментов *in vivo* при трансплантации его в мозг экспериментальных животных.

Продемонстрирована принципиальная возможность гибкого управления контрастом оптических свойств фазоизменяемых материалов и возможности многоуровневого циклического переключения (кодирование-перекодирование) фазового состояния при импульсном лазерном воздействии. Использование фемтосекундных импульсов для сверхбыстрых фазовых переходов

открывает путь к созданию высокоскоростных элементов полностью оптической системы нейроморфных вычислений.

Были разработаны способы химической модификации гиалуроновой кислоты метакрилатными производными.

Показано, что ключевым параметром при модификации гиалуроновой кислоты с использованием полимераналогичной реакции с глицидилметакрилатом является концентрация введенных винильных групп (степень замещения), которая зависит от параметров реакции, определяет свойства исходной фотокомпозиции и влияет на реакции внутри- и межмолекулярной фотосшивки модифицированной гиалуроновой кислоты. Разработан количественный экспресс-метод определения винильных групп в молекулах различных полимеров на основе реакции с перманганатом калия, результаты которой подтверждаются спектрофотометрически.

Разработана методика формирования полых трубчатых скаффолдов с включёнными клетками при экструзии раствора метакрирированной гиалуроновой кислоты в ванну с раствором фотоинициаторов. Показана возможность маркирования клеток в составе матриц цисплатином для их контрастирования при проведении исследований с применением синхротронных технологий.

Произведена отработка режимов формирования MOM-материалов на подложках, модифицированных ПЭО методами PVD, CVD, ХТО. Изготовлен лабораторный стенд и построены требуемые тестовые модели образцов на основе дозированной обработки образцов плазмохимическими методами и микродуговым оксидированием. Изготовлена серия из 37 тестовых образцов. Разработан подход к металлизации и формированию контактных дорожек на поверхности тестовых образцов с системой масочного магнетронного напыления и ионным ассистированием. Проведены исследования поверхности и подповерхностных слоев образцов. Анализ характеристик формируемых поверхностей в результате плазменно-электролитной обработке позволяет создавать структуры с «мемристорным» эффектом. Обнаружено формирование «мемристоров» с инвертированной характеристикой. Отработаны основные методы ПЭО, поверхностной диагностики и исследования переключаемых свойств MOM мемристорных структур на основе плазменно-электролитной обработке.

Разработана архитектура нейронной сети для решения задач распознавания образов и принятия решения в задачах интеллектуального управления антропоморфным 6-и координатным манипулятором. Проведено машинное моделирование и разработана модель искусственного нейрона на основе логических блоков программируемых интегральных схем с использованием САПР. Определены тактовые зависимости и временные диапазоны обработки данных для различных форм входных сигналов. Проведен анализ видов активационных функций, используемых в искусственном нейроне в качестве критерия разделения данных. Показано, что применение в качестве активационной функции сформированных тестовых образцов MOM структур, обладают аналогичными свойствами, близки по значениям и позволяют создание нейронных сетей. Предложен подход к формированию адаптивной активационной функции, показывающий возможность создания составных моделей. Проведено исследование по формированию нейронной сети используемой при решении задачи управления роботизированными комплексами и многозвенными манипуляторами для прогнозирования возможных или утраченных значений точек перемещения. На сформированных примерах пакетного управления показана применимость предложенного подхода с использованием в качестве активационной функции полученные зависимости формируемые MOM структурами тестовых образцов.

Проведены исследования *in vitro* и *in vivo*, а также доказана биосовместимость и биобезопасность объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка» для замещения остаточных

полостей. На основании морфологических исследований изучена биодegradация *in vivo* объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка» для замещения остаточных полостей. На основании серии рентгенологических исследований (КТ, МРТ, КТ с внутривенным контрастным усилением) изучена динамика изменений объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка» на разных имплантационных периодах. Проведены исследования местных реакций тканей на интра- и экстраплевральную имплантацию *in vivo* объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка».

Разработана медицинская технология коррекции объёма плевральной полости при комбинированных резекциях легкого с применением подходов регенеративной медицины на основе высокопористых биорезорбируемых материалов типа «ядро-оболочка».

Сравнительный анализ дифференцировки клеток нейробластомы человека SH-SY5Y на различных матриксах показал, что наиболее эффективно дифференцировка протекает на матриксе из смеси рекомбинантных аналогов белков паутины спидроина 1 и 2 и гибридных белков на основе мономеров спидроина 1, модифицированных пептидной последовательностью RGDS и пептидной последовательностью гепарин связывающего пептида. Этот же матрикс оказался оптимален и для культивирования клеток нейрональных предшественников, и незрелых дифференцирующихся нейронов, тогда как матриксы на основе водных растворов спидроинов (SP1-5) и электропроводящего гидрогеля не являются оптимальными для культивирования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека и их производных. При использовании матрикса из смеси рекомбинантных аналогов белков паутины спидроинов 1 и 2, а также гибридных белков для получения нетканых материалов и микрогелей было показано, что культивирование нейрональных предшественников на обеих формах матриксов приводит к получению гетерогенных популяций клеток, содержащих нейроны разной эргичности с выраженным синаптогенезом.

Дифференцированные на иммобилизованном микрогеле нейроны формируют 3D структуры, проявляют спонтанную активность и экспрессируют потенциал-чувствительные каналы, что свидетельствует в пользу их функциональной зрелости. Действие матрикса на основе рекомбинантных спидроинов на дифференцировку нейронов в дофаминэргическом направлении усиливается биоактивными пептидами нейротрофическим фактором мозга BDNF и фактором роста глиальных клеток GDNF.

Разработана методика для визуализации мозга мыши с использованием синхронной станции K1.6 РТ-МТ, предназначенной для рентгено-топографических и микротомографических экспериментов. Для достижения контраста в рентгеновской области ткани мозга фиксировали в параформальдегиде путем транскардиальной перфузии и контрастировали 2,5% водным раствором Люголя и 2,5% водным раствором ацетата свинца.

Впервые показана активация экспрессии гена белка Anxa2, принимающего участие в везикулярном транспорте, на ранних стадиях развития процессов нейродегенерации. Такая активация может быть связана с развитием компенсаторных механизмов через усиление везикулярного транспорта.

### 3. Создание конкурентоспособного на мировом уровне научного коллектива

К выполнению работ по проекту привлечено 125 научных сотрудников и преподавателей из пяти научных и образовательных организаций. Среди работающих по проекту ученые с мировым именем, 2 академика и 3 члена-корреспондента РАН, 20 докторов и 67 кандидатов наук. Это позволило сформировать конкурентоспособный на мировом уровне научный коллектив, обладающий широким кругом взаимодополняющих компетенций в различных областях физики, химии, молекулярной биологии, техники и медицины. Уникальное сочетание компетенций

коллектива исполнителей позволяет рассчитывать на получение прорывных научных результатов на стыках наук. К выполнению работ активно привлекаются перспективные молодые специалисты.

В настоящее время в проекте участвуют 52 молодых ученых в возрасте до 39 лет. Трое из них являются руководителями работ по отдельным мероприятиям проекта, связанным с разработкой систем интеллектуального управления антропоморфными манипуляторами, получением и очисткой рекомбинантных спидроинов, анализом цитотоксичности разрабатываемых биоразлагаемых соединений. К участию в проекте привлекаются аспиранты, а также студенты ведущих российских вузов: МГУ им. М.В. Ломоносова, МФТИ, Российского технологического университета, МГТУ "СТАНКИН", Московского института электронной техники, Московского государственного университета пищевых производств.

#### 4. Подготовка кадров и развитие кадрового потенциала

Разработана и утверждена семестровая программа дисциплины на 90 академических часов, из них 45 академических часов самостоятельной работы и 45 академических часов аудиторных занятий. Дисциплина включена в учебные планы основных образовательных программ по направлению «Прикладные математика и физика». В рамках данных образовательных программ обучению и аттестацию прошел 41 обучающийся.

Разработана и утверждена программа дополнительного профессионального образования (повышения квалификации), востребованность которой подлежит оценке в следующем отчетном периоде.

Проведена молодежная научная школа по синхротронным и нейтронным методам в исследовании гибридных и полимерных материалов, участниками которой стали более 90 молодых ученых, в том числе студентов, аспирантов и молодых научных сотрудников до 39 лет.

#### 5. Создание сетевой синхротронной и нейтронной научно- исследовательской инфраструктуры на территории Российской Федерации

В Институте молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт» создана Лаборатория клеточной дифференцировки, главной задачей которой является изучение влияния охарактеризованных с использованием синхротронного излучения биоразлагаемых матриц разной природы (губчатые, нетканые волокнистые, гидрогелевые, пленочные) с комплексом заданных свойств на дифференцировку индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в нейрональном и глиальном направлениях, выявление скаффолдов, оптимальных с точки зрения получения пригодных для трансплантации нейрональных клеток, и получение и характеристика 3D-нейрональной культуры, выращенной на оптимальном варианте скаффолда. Такие скаффолды со смешанными глиально-нейрональными культурами с нейронами разной эргичности могут быть использованы для клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний.