

# СВЕДЕНИЯ О ХОДЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРОГРАММЫ

## Этап 2023 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 ЦКП, оснащенный самым современным научным и уникальным научным оборудованием.

На 3 этапе проекта с использованием Курчатовского специализированного источника синхротронного излучения проведены следующие работы и получены результаты:

- проведены испытания созданных гибридных систем с иммобилизованными фототрофными микроорганизмами и их компонентами;
- проведены исследования процессов структурообразования мономолекулярных и тонких слоев материалов на основе электропроводящих полимеров и макромолекулярных соединений в режиме полного внешнего отражения синхротронного излучения (метод GIXD);
- изучены возможности использования специально сконструированного макета ячейки-держателя образца в рабочей камере станции КИСИ и его использования in-situ экспериментах;
- проведены исследования изменения атомарной структуры и/или химического состава активного слоя мемристора в зависимости от его резистивного состояния (до и после резистивного переключения структуры);
- определены механизмы резистивного переключения тонкопленочных органических и неорганических, гибридных, гетерогенных композитных мемристивных структур;
- изучена возможность оптимизации технологических параметров синтеза мемристивных структур (циклическая и пространственная воспроизводимость, выход годного);
- выполнено тестирование структуры МОМ-материалов, проведены исследования возможных перколяционных эффектов, выявлены наличия/отсутствия мемристивных свойств с предоставлением оборудования НИЦ «Курчатовский институт».

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

Создан лабораторный образец биотопливного элемента. Анод на основе карбонизированного фенолформальдегида был получен тем же методом, что был представлен в отчете за второй этап данного исследования. Сконцентрированную и отмытую NC-раствором суспензию биомассы смешивали с

поли(этилен)диглицидиловым эфиром, в одинаковых объемах по 600 мкл и далее наносили на материал электрода. Далее электрод помещался в термостат с температурой 40 °C на два часа для удаления влаги. В качестве катода была выбрана графитированная ткань. Держатели для электродов были напечатаны на 3D принтере. Сам лабораторный образец микробного биотопливного элемента работал в безмембранном режиме, имитируя работу в реальных условиях. В качестве рабочей среды использовался раствор, имитирующий хозяйственно-бытовые сточные воды, со следующим составом: 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. Испытания лабораторного образца микробного биотопливного элемента проводились в течении 30 суток. Как и при исследовании данного электрода на прошлом этапе проекта, в первые сутки мощность была низкой, однако в дальнейшем выросла и оставалась постоянной до конца эксперимента. К завершению эксперимента мощность превысила 400 мВт/м<sup>2</sup>, что достаточно для энергоснабжения различных распределенных сенсорных устройств, осуществляющих связь через низкоомные варианты Blue-Tooth. Также такие значения мощности позволяют рассматривать разработанный электрод для применения на очистных сооружениях для генерации электричества, проводя очистку хозяйственно бытовых сточных вод. Немаловажным является то, что разработанный материал позволяет создавать электроды практически любого размера, что серьезно расширяет возможность их практического применения.

Получены результаты испытаний созданных гибридных систем с иммобилизованными фототрофными микроорганизмами и их компонентами с учетом результатов рентгеновских исследований. На данном этапе исследований получены данные, подтверждающие эффективное использование гидрогеля на основе каррагинана, поливинилового спирта и наночастиц диоксида титана и адаптивного освещения для увеличения продуктивности микроводоросли *S. vulgaris*, которую удалось повысить более чем на 50% по сравнению с контролем.

Присутствие наночастиц диоксида титана в гидрогеле в количестве 0.25% не оказывает влияние на его плавучесть. Использование гидрогеля при культивировании создает более подходящий гидродинамический режим в фотобиореакторе. Состав жирных кислот биомассы, полученной как при выращивании с гидрогелем, так и без него, отличается незначительно. Присутствие наночастиц диоксида титана в гидрогеле было подтверждено с помощью специализированного источника синхротронного излучения.

В результате проведенных исследований с использованием синхротронных методов, для анализа структуры материалов, были получены следующие ключевые результаты. Разработан ряд электропроводящих материалов для анода ферментного биотопливного элемента. Проведены их сравнительные исследования, отобран наиболее подходящий и показана его работа, как с обычным анодом, так и с голометаллическим стентом в качестве анода. Разработан ряд электропроводящих материалов для анода микробного биотопливного элемента. Проведены сравнительные исследования полученных материалов и выбран наиболее подходящий для длительной работы в течении тридцати дней. Созданы лабораторные образцы биотопливных элементов с материалами, полученными в ходе проекта. Разработаны биогибридные системы как для сбора биомассы фототрофных микроорганизмов, так и для повышения эффективности их

культивирования. Использование синхротронных методов позволило создать более приспособленные к условиям работы в биогибридных системах материалы. Устройства, созданные с использованием этих материалов, отличаются повышенной эффективностью по сравнению с аналогами, и в тоже время ожидается, что их стоимость будет ниже. Таким образом, можно говорить о широких перспективах практического внедрения, разработанных при выполнении проекта биогибридных систем.

В результате анализа применимости созданных систем по направлениям и проведенной подготовки мероприятий по трансферу результатов исследований был разработан соответствующий Перечень мероприятий. Для каждой из разработанных систем существуют рыночные сегменты, в которых они могут найти широкое применение. При этом спектр задач различается, от медицинской техники в случае ферментных биотопливных элементов, до энергоснабжения сенсорных систем, биотехнологических производств и решения экологических проблем. Для каждой из систем, за исключением губок для сбора биомассы, необходимо проведение ОКР в качестве следующей стадии продвижения результатов. Однако, для биогибридных систем, повышающих эффективность культивирования фототрофных микроорганизмов, ОКР должны быть реализованы для фотобиореактора, использующего разработанные системы.

Разработаны рекомендации по выводу результатов исследований на рынок. Для разработки рекомендаций по выводу результатов исследований на рынок, необходимо для каждой из разработок провести анализ сильных и слабых сторон и возможностей и угроз (SWOT-анализ).

Согласно проведенному SWOT – анализу для микробных биотопливных элементов были предложены следующие рекомендации по выводу полученных в области микробных биотопливных элементов результатов на рынок:

- 1) Разделить работы по областям применения, то есть отдельно выводить на рынок устройства для энергоснабжения распределенных сенсорных сетей и для очистных сооружений. Цикл от разработки до внедрения миниатюрного биотопливного элемента гораздо короче и требует меньше согласований, чем крупное оборудования для очистных сооружений;
- 2) Выстроить взаимодействие с компаниями производителями сенсорных систем, чтобы биотопливный элемент и связанные с ними системы можно было адаптировать под любые типы сенсоров в рассматриваемом диапазоне электрических мощностей;
- 3) Создать демонстрационный парк, в котором бы размещались микробные биотопливные элементы для энергоснабжения различных устройств (сенсоры или можно даже отдельные светодиоды), с целью демонстрации стабильной круглогодичной работы.

Согласно проведенному SWOT – анализу для ферментных биотопливных элементов были предложены следующие рекомендации по выводу полученных в области ферментных биотопливных элементов результатов на рынок:

- 1) Критически важными являются углубленные доклинические исследования на различных лабораторных животных, от крыс до приматов. Именно детальная

доскональная доклиника может обеспечить успешность последующих клинических испытаний;

2) Вывод на рынок устройства должен вестись в связке с разрабатываемыми и используемыми медицинскими устройствами;

3) Основной акцент при выводе ферментных биотопливных элементов на рынок должен делаться на то, что данная технология позволит исключить зависимость от электросети или потребность повторных операций для замены аккумуляторов.

Опираясь на SWOT – анализ для хитозановых губок для сбора биомассы фототрофных микроорганизмов при эвтрофикации были предложены следующие рекомендации по выводу полученных для хитозановых губок для сбора биомассы фототрофных микроорганизмов при эвтрофикации результатов на рынок:

1) Необходимо реализовать пилотный проект по сбору биомассы с определенного водоема, страдающего от эвтрофикации;

2) Необходимо провести анализ ранка хитозана и оценить перспективы наращивания его производства в России;

3) Собрать достоверные данные об эвтрофикации на территории России за предшествующие годы, чтобы оценить потенциальный объем рынка.

Согласно проведенному SWOT – анализу для биогибридных систем для культивирования фототрофных микроорганизмов были предложены следующие рекомендации по выводу биогибридных систем для культивирования фототрофных микроорганизмов на рынок:

1) Выстроить взаимодействие с крупными отечественными производителями биомассы фототрофных микроорганизмов;

2) Разработать ряд моделей фотобиореакторов, основанных на использовании созданных в ходе проекта материалов;

3) Реализовать демонстрационный проект, возможно совместно с кем-то из производителей биомассы, с целью демонстрации эффективности биогибридных систем при длительной эксплуатации.

Таким образом, для каждой из предложенных в проекте систем есть пути вывода на рынок, как самостоятельного продукта, так и в привязке к быстрорастущим сегментам. В SWOT- анализе представлены результаты анализа сильных и слабых сторон и возможностей и угроз для разработанных в ходе проекта ферментных и микробных биотопливных элементов, хитозановых губок для борьбы с эвтрофикацией и биогибридных систем для интенсификации культивирования фототрофных микроорганизмов. Представленные по результатам анализа рекомендации для вывода на рынок должны обеспечить в перспективе доведения данных разработок до практического применения с минимизацией рисков.

Разработан проект технического задания (ТЗ) на ОКР по микробным биотопливным элементам. При разработке проекта ТЗ на ОКР учитывались как результаты проведенных исследований, так и рекомендации по выводу на рынок, представленные в предыдущем разделе. В связи с чем в качестве области применения микробных биотопливных элементов было выбрано их использование в качестве источника энергии для распределенных сенсорных сетей городского или сельскохозяйственного интернета вещей. Данная область применения и

определила основные технические требования:

- электрическая мощность не менее 5 мВт требуется для того, чтобы обеспечить сенсорной системе возможность беспроводной передаче данных с частотой раз в 5 мин в пиковые периоды и раз в 30-60 минут в обычные;
- напряжение на контактах равное  $3\pm 0,1$  В является стандартным для устройств интернета вещей, следовательно в системе энергоснабжения помимо самого микробного биотопливного элемента должны быть: конвертор постоянного тока, блок управления выдачей электрической мощности и аккумулятор для балансирования выдачи электрической мощности;
- в связи с тем, что система должна располагаться либо в почве, либо в приемнике дождевой воды были введены ограничения по размерам, не более 30 см в любом из измерений;
- также области применения предъявляют повышенные требования к пылевлагозащищенности, для размещения в почве требуется IP67 а для дождеприемных систем IP68.

Концепция распределенных сенсорных сетей подразумевает использование большого количества сенсоров, следовательно, они должны быть недороги и не требовать частого обслуживания. Те же самые требования предъявляются и их источникам энергии, исходя из чего, была выбрана наработка на отказ не менее 15 000 часов.

Таким образом, в результате проведения ОКР согласно предложенному проекту технического задания должен быть создан полностью функциональный прототип, способный работать в реальных условиях и готовый к запуску в серийное производство.

Разработан проект ТЗ на ОКР по ферментным биотопливным элементам. При разработке проекта технического задания на ОКР учитывались как результаты проведенных исследований, так и рекомендации по выводу на рынок. Ключевой особенностью для данного типа устройств является необходимость клинических исследований после завершения ОКР. Сами же ОКР могут быть начаты только после детальных доклинических исследований всех имплантируемых компонентов системы. Исходя из этих предпосылок, были определены основные технические требования в проекте ТЗ:

- максимальная электрическая мощность – не менее 40 мкВт; обусловлена требованиями по мощности, которые необходимо обеспечить для наиболее распространенных медицинских имплантируемых устройств;
- напряжение на контактах равное  $3\pm 0,1$  В является стандартным для имплантируемых устройств, следовательно в системе энергоснабжения помимо самого ферментного биотопливного элемента должны быть: конвертор постоянного тока, блок управления выдачей электрической мощности и аккумулятор для балансирования выдачи электрической мощности;
- габаритные размеры в каждом из измерений не должны превышать 4 см, с целью сделать устройство максимально компактным для имплантации;
- также предъявляются требования к биосовместимости и работоспособности в условиях физиологических сред при имплантации.

В связи с тем, что ферментный биотопливный элемент должен длительное время работать внутри организма, а желательно пожизненно, ресурс до списания должен составлять не менее 100 000 часов.

Таким образом, в результате проведения ОКР согласно предложенному проекту технического задания должен быть создан полностью функциональный прототип, способный работать в реальных условиях и готовый к запуску в серийное производство.

Разработан отчет о дополнительных патентных исследованиях в соответствии с ГОСТ Р 15.011-96. Проведены патентные исследования с целью определения уровня техники и тенденций развития для технических решений, описывающих способ получения композиционных пористых полимерных частиц. Поиск проведен по патентной и научно-технической документации наиболее развитых в данной области стран – РФ, Канады, США, Германии, Франции, Японии, Великобритании, Китая, Кореи и др. на глубину 10 лет - для выявления технических решений наиболее высокого уровня в данной области, для определения охранных возможностей разрабатываемых технических решений. Ретроспективность поиска составляет 10 лет.

Проведена разработка полимерных материалов с памятью формы для актуаторов. Исследованы процессы структурообразования и их влияния на свойства таких материалов. Получены данные о влиянии процессов структурообразования на свойства полимерных материалов с памятью формы для актуаторов.

Исследованы взаимосвязи структуры и физико-механических свойств гидрогелей на основе сополимеров лактида и этиленгликоля. В результате исследований установлены зависимости влияния структуры на физико-механические свойства гидрогелей на основе сополимеров лактида и этиленгликоля.

Получены электропроводящие ориентированные волокнистые и губчатые матрицы на основе биосовместимых полимеров и композитов для матриц нейрональных культур.

Проведены исследование эволюции структуры и прочностных объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка», импрегнированных биоактивными соединениями или лекарствами в объем пористого материала. В результате исследований установлена взаимосвязь структуры и прочностных объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка», импрегнированных биоактивными соединениями или лекарствами в объем пористого материала

Проведена разработка биосенсоров на основе наночастиц серебра, иммобилизованных в хитозановом трехмерном материале. В результате созданы биосенсоры на основе наночастиц серебра, иммобилизованных в хитозановом трехмерном материале.

Проведено исследование процессов структурообразования мономолекулярных и тонких слоев материалов на основе электропроводящих полимеров и макромолекулярных соединений в режиме полного внешнего отражения синхротронного излучения (метод GIXD). В результате выполненных исследований получены экспериментальные данные метода GIXD структурообразования мономолекулярных и тонких слоев материалов на основе электропроводящих полимеров и макромолекулярных соединений.

Проведена разработка сенсоров на основе полупроводников, халькогенидов и оксидов металлов в тонких пленках на основе поли-пара-ксилилена. В результате получены сенсоры на основе полупроводников, халькогенидов и оксидов металлов в тонких пленках на основе поли-пара-ксилилена и разработана лабораторная методика изготовления сенсорных элементов.

Изучены возможности использования специально сконструированного макета ячейки-держателя образца в рабочей камере станции КИСИ «Курчатов» и его использования in-situ экспериментах. В результате создан макет ячейки-держателя образца в рабочей камере станции КИСИ.

Проведены исследования изменения атомарной структуры и/или химического состава активного слоя мемристора в зависимости от его резистивного состояния (до и после резистивного переключения структуры). Получено описание атомарной структуры и/или химического состава активного слоя мемристора в зависимости от его резистивного состояния

Определены механизмы резистивного переключения тонкопленочных органических и неорганических, гибридных, гетерогенных композитных мемристивных структур. Выполнен анализ связи резистивных состояний и структуры полученных органических и неорганических мемристивных образцов. Проведено изучение возможности оптимизации технологических параметров синтеза мемристивных структур (циклическая и пространственная воспроизводимость, выход годного). Получены описания механизмов резистивного переключения и мемристивных свойств образцов и оптимальных параметров синтеза мемристивных структур.

Проведено тестирование структуры МОМ-материалов, проведены исследования возможных перколяционных эффектов, выявлены наличия/отсутствия мемристивных свойств с предоставлением оборудования НИЦ «Курчатовский институт». Разработана методика измерения процентного содержания и степени окисления элементов МОМ-материалов с использованием синхротронного излучения. Выработаны итоговые рекомендации. Разработана методика измерения процентного содержания и степени окисления элементов МОМ-материалов с использованием синхротронного излучения.

Получены экспериментальные образцы композиционных материалов на основе полилактонов и неорганических наполнителей с различным их содержанием.

Созданы принципиально новые технологии получения функционально активных зрелых нервных клеток человека, с помощью их направленной дифференцировки из 1) индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека и 2) клеток нейробластомы (НБ) человека на рекомбинантных спидроинах (РС). Для этой цели были использованы 2D и 3D матриксы, содержащие РС и пептиды клеточной адгезии. Оптимальным вариантом для всех вариантов исходных клеток оказались подложки из нетканого материала и микрогели (МКГ), состоящие из смеси РС rS1/9 и rS2/12, и гибридных белков (ГБ) на основе мономера РС rS1/9, слитого с пептидами RGDS (лиганд интегринов) и НВР (лиганд ростовых факторов и синдеканов). Нейроны, посеянные на МКГ, формировали 3D нейрональные органоиды и экспрессировали полноценный паттерн ключевых нейронспецифичных генов и белков. При этом происходило значительное усиление экспрессии генов ответственных за синаптогенез и ключевого нейротрофического фактора BDNF. Активность ионных каналов в нейронах приводила к генерации и распространению потенциала действия, необходимого для передачи возбуждающих и тормозных импульсов. В процессе культивирования нейроны способны мигрировать внутрь 3D матрикса. Таким образом, полученные с использованием новой технологии нейрональные структуры, могут служить адекватной моделью для исследований пролиферации, дифференцировки, функциональной активности и дегенерации нейронов мозга человека как *in vitro*, так и *in vivo* при пересадке в мозг модельных животных, а также для изучения молекулярных механизмов функционирования клеток в норме и при различных патологиях (например, при болезни Паркинсона). Технологии могут быть использованы в тканевой инженерии, направленной на создание клеточных конструкторов, содержащих матриксы, клетки и биологически активные макромолекулы, которые могут служить биологическими заменителями, способными восстанавливать, поддерживать и улучшать функции поврежденной ткани.

Иммуноморфометрический и синхротронный анализ показали, что стереотаксическое введение в область черной субстанции нейрональных клеток, культивированных *in vitro* на биodeградируемом матриксе на основе РК, приводит к снижению токсического поражения области черной субстанции при МФТП индуцируемой гибели дофаминергических нейронов и стимулирует увеличение числа нейронов этого типа. Также при введении в мозг мышей культивируемых на матриксе нейрональных клеток наблюдается повышение двигательной активности мышей через 2 недели после проведения операции.

Проведен анализ результатов, полученных методами синхротронного и нейтронного излучения, для установления связи между условиями получения, строением и свойствами материалов на основе РС. Произведена наработка экспериментальных образцов высокоочищенных РС и отобранных на основании экспериментов 2-го этапа укороченных форм РС для приготовления 2D и 3D матриксов. Нарботаны экспериментальные образцы оптимальных вариантов 2D и 3D матриксов для пересадки в мозг экспериментальным животным. В качестве 2D матриксов используются пленки, получаемые методом налива из растворов РС и вариантов гибридных белков с укороченными формами РС - ГБ(B10) и ГБ(B10-A4).



В качестве 3D матриц изготовлены 2 варианта нетканых материалов, получаемых методом электроспиннинга: на основе полноразмерных РС, взятых в соотношении 3:1 (rS1/9 : rS2/12) и на основе полноразмерных РС, взятых в соотношении 3:1, с добавлением до 10% гибридных белков ГБ(B10) и ГБ(B10-A4) в равной пропорции для изучения устойчивости к деградации в фосфатном буфере и в реактиве Фентона. Также в качестве 3D матриц изготовлены образцы микрогеля, состоящие из полноразмерных РС и их смесей с ГБ, содержащими гепарин связывающий пептид и последовательность RGDS, которая узнается интегринами большинства клеток, то есть вариант, который по результатам 2-го этапа был признан оптимальным для дальнейшей работы с нейрональными клетками. Эти образцы были использованы для дифференцировки нейрональных предшественников и получения клеточных конструкторов для трансплантации в мозг лабораторным животным с моделью болезни Паркинсона. Было проведено сравнительное исследование деградации образцов 2D и 3D структур на основе РС и их смесей с укороченными формами в фосфатном буфере и реактиве Фентона. Установлена устойчивость образцов матриц к воздействию фосфатного буфера на всем протяжении опыта и практическая потеря механических свойств в реактиве Фентона уже к 14-му дню. Электрофоретический анализ образцов, изъятых на разных этапах эксперимента, продемонстрировал сохранность целостности молекул как РС, так и гибридных белков, в фосфатном буфере, в то время как реактив Фентона приводил к деградации молекул матриц уже начиная с 14-го дня эксперимента, что надо учитывать при планировании экспериментов по трансплантации матриц из РС в организм животного. Был также разработан универсальный подход для получения функционализированных матриц белковой природы различной морфологии для культивирования различных типов клеток, основанный на использовании комбинации РС с различной степенью кристалличности (жесткостью), а также панели мономеров спидроинов, слитых с биологически активными пептидами. Подход может быть использован для формирования клеточных 3D конструкторов (как с нейрональными клетками, так и с клетками других типов) для работ *in situ* и при трансплантации в организм животных для целей регенерации поврежденного органа и в качестве депо для доставки лекарств.

Проведены комплексные исследования тонких пленок и наночастиц фазоизменяемых материалов (ФИМ), что дало большее понимание процессов фазового перехода и особенностей взаимодействия лазерного излучения с материалами. Результаты показывают возможность эффективной технологической интеграции этих материалов в оптические интегральные схемы. Разработка предсказательной модели, комплексное экспериментальное исследование оптических и структурных свойств материалов, включающее спектрометрию и электронную микроскопию, рентгеноструктурный анализ и ВКР-измерения подтвердили возможность послойно управлять фазовым состоянием пленок ФИМ, что является необходимым условием для создания реконфигурируемой оптики (метаповерхности и интегральные оптические схемы), а также блоков для реализации систем оптической памяти и вычислений.

Нанокластеры и созданные на их основе наноматериалы обладают рядом особенностей, приводящих к изменению их оптических и электропроводящих

свойств. Переход от объемного материала к низкоразмерным структурам сопровождается появлением новых оптических переходов и изменения их энергии, изменением таких свойств, как время люминесценции и флуоресценции. Большое влияние оказывает и фактор среды или матрицы нахождения кластеров, например, усиление различного рода нелинейности в оптических свойствах. Управляемые элементы и метаповерхности, сформированные из элементов на основе наночастиц и нанокластеров ФИМ будут по своим свойствам отличаться от аналогичных тонкопленочных структур, все свойства которых и динамика их изменения под действием лазерного излучения хорошо изучены. Исследования вышеуказанных элементов на основе наночастиц и нанокластеров ФИМ ранее не проводились. Разработанная в рамках проекта методика формирования и характеристика элементов метаповерхностей из наночастиц с произвольно заданными свойствами и методы интеграции структур из наночастиц в элементы интегральной фотоники. Показаны, что известный метод прямого лазерного переноса (LIFT) может эффективно применяться для формирования поверхностей и управляемых элементов фотоники из наночастиц и нанокластеров ФИМ. Продемонстрирована модуляция оптического излучения кластеров наночастиц в матрице полимера SU-8.

Изучение наночастиц позволяет перейти на более энергоэффективные устройства фотоники для модуляции, обработки и хранения информации, а также получать стабильные перестраиваемые метаповерхности. Конечно, существует ряд ограничений, которые снижают работоспособность и надёжность устройств на базе ФИМ, но их решение лежит в области совершенствования и оптимизации технологического процесса создания и эффективной интеграции элементов ФИМ.

Для получения производных гиалуроновой кислоты (ГК), способных к фотоиндуцируемым реакциям кросс-сшивания, были разработаны способы химической модификации ГК 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. Продемонстрировано, что в зависимости от степени замещения, состава фотокомпозиции, дозы и времени облучения фотоиндуцируемая реакция сшивки модифицированной гиалуроновой кислоты в присутствии эндогенного фотоинициатора флавинмононуклеотида, позволяет получать скаффолды различной архитектуры при использовании фотонных технологий. Для реализации комбинированного метода печати, в котором послойное нанесение полимерной композиции сочетается с одновременным отверждением за счёт активации фотоинициатора при облучении, был сконструирован 3D принтер. С его использованием выполнена трёхмерная печать объектов сложной формы. В качестве исходных данных для трёхмерных цифровых моделей были использованы два набора томографических срезов в формате DICOM, полученных при

медицинских обследованиях реальных пациентов. Первый набор представлял собой срезы гортани взрослого мужчины, которые были использованы для создания физического объекта, моделирующего эластичные ткани. Второй набор был получен при компьютерной томографии кисти руки взрослого мужчины и был использован для создания физического объекта, моделирующего костную ткань. Разработана методика формирования полых трубчатых скаффолдов с включенными клетками при экструзии раствора метакрилизованной гиалуроновой кислоты (МГК) в ванну с раствором фотоинициаторов. Исследовано влияния биоактивных компонентов на физико-механические характеристики гидрогелей, включая остеогенные компоненты, нейротрофические и ангиогенные факторы, а также фотолюминесцентные наночастицы. Проведен анализ кинетики высвобождения ангиогенных и нейротрофических факторов роста из многокомпонентных ФПК в модельные среды. Исследована зависимость модуля Юнга формируемых гидрогелей на основе МГК. Результаты измерений показали, что использование МГК совместно с биоактивными компонентами позволяет управлять модулем Юнга гидрогеля в диапазоне 0.3-3 МПа. Исследована возможность ферментативной деградации матриц на основе гиалуроновой кислоты, предложены подходы для ее ускорения. Показана возможность маркирования клеток в составе матриц цисплатином для их контрастирования при проведении исследований с применением синхротронных технологий.

Продемонстрирована возможность фотолюминесцентной визуализация функционализированных матриц на основе МГК в модели подкожной имплантации. Проведено *in vivo* исследование остеопластических свойств биоактивных матриц на основе МГК, содержащих ангиогенные и нейротрофические факторы роста, изготовленных в точном соответствии с размерами и формой объемного дефекта. Экспериментально продемонстрирована возможности устранения костных дефектов критического размера у лабораторных животных с помощью персонализированных матриц на основе разработанных фотополимеризуемых композиций.

Получены и описаны вольтамперные характеристики процесса микродугового окисления образцов из титанового сплава установочной партии при обработке в режиме пачек полупериодов и в стандартном режиме. Для всех серий образцов выявлены схожее поведение ВАХ в зависимости от времени обработки (количества поступивших периодов).

Показано наличие перколяционных эффектов и наличия мемристорных свойств. Представлены результаты тестирования МОМ-материалов. Предложена методика исследования и определения процентного содержания и степени окисления функциональных элементов МОМ-структуры с использованием синхротронного излучения. Описана методика и алгоритмы анализа кристаллических особенностей поверхностных структур (размер кристаллитов, степень кристалличности покрытия) на основе рентгеноструктурных данных.

Представлено описание построения системы управления антропоморфным 6-и координатным манипулятором с развитой сенсорной системой на основе нейроморфных устройств и мемристорных структур. Приведены структурные схемы системы управления. Представлены результаты моделирования искусственного

нейрона, показывающие возможность аппаратной реализации на базе программируемой интегральной схемы с множеством логических вентилях. Произведены расчёты требуемых вычислительных затрат и описан способ оптимизации построения искусственного нейрона с точки зрения производительности или ресурсной ёмкости. При использовании МОМ структур в качестве элементов хранения активационной функции и коэффициентов весовых функций, требуемый объём логических вентилях сокращается и составляет 35% и 21%, соответственно. Следует отметить, что для формирования таких элементов на основе МОМ материалов, требует внесения регистров первичного слоя получения данных от внешнего блока, что повышает ресурсные требования к устройству. При возможности реализации искусственного нейрона на одном кристалле, возможно сокращение количества логических вентилях до 10%. На примере реализации блока прогнозирования положения объекта или перемещения звена при управлении антропоморфным 6-и координатным манипулятором показана применимость нейроморфных устройств на основе МОМ материалов. Показано, что предложенная модель, построенная на основе мемристорных структур, реализует задачу прогнозирования перемещения используемой при решении прямых и обратных задач кинематики. Показано, что скорость сходимости формируемой нейронной сети, достаточно высокая, а скорость решения задачи достаточная, для участия в качестве элементов блока контроллера управления.

Проведены исследования *in vitro* и *in vivo*, а также доказана биосовместимость и биобезопасность объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка» для замещения остаточных полостей (плевральной/экстраплевральной), импрегнированных биоактивными соединениями или лекарствами в объем пористого материала. Исследованы биodeградация *in vivo* и местная реакция тканей на интра- и экстраплевральную имплантацию объемных пористых композиционных каркасов, типа «ядро-оболочка», импрегнированных биоактивными соединениями или лекарствами в объем пористого материала. Проведены исследования по изучению бактерицидного действия объемных пористых композиционных каркасов типа

«ядро-оболочка», импрегнированных биоактивными соединениями или лекарствами в объем пористого материала. На основании серии рентгенологических исследований (МСКТ) изучена динамика изменений объемных пористых композиционных каркасов типа «ядро-оболочка», импрегнированных биоактивными соединениями или лекарствами в объем пористого материала на разных имплантационных периодах.

Разработана медицинская технология хирургического лечения с применением экстраплевральной имплантации на основе материалов с пролонгированным постимплантационным выделением лекарств.

Разработанные материалы и подходы могут быть использованных для решения задач создания новых систем, устройств и комплексов, построенных на применении новых поколений гибридных материалов с биологическим компонентом, сильного искусственного интеллекта и автоматизации принятия решений.

Возможными областями применения полученных при выполнении первого этапа проекта результатов также являются:

- медицина (при анализе трофических процессов, воспалительных процессов, функционирования нервных клеток, разработке биосовместимых импрегнированных клеточными популяциями материалов для протезирования);
- энергетика (при разработке новых типов топливных элементов);
- материаловедение (при создании новых гибридных материалов);
- химия и металлургия (при анализе протекания химических реакций и процессов плавки металлов);
- микроэлектроника (при анализе работы электронных плат и микросхем);
- автоматизированном управлении (при построении систем управления БПЛА, автомобилей и др.).

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

К выполнению работ по проекту привлечен 121 человек, среди которых научные сотрудники и преподаватели из пяти научных и образовательных организаций. Среди работающих по проекту ученые с мировым именем, 2 академика и 3 члена-корреспондента РАН, 23 доктора 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 участвует 51 молодой ученый 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

По разработанной в рамках проекта программе дисциплины «Методы синхротронных и нейтронных исследований гибридных и полимерных материалов» проведено обучение 33 студентов, обучающихся по модернизированным основным образовательным программам бакалавриата и магистратуры по направлениям 03.03.01 и 03.04.01 «Прикладные математика и физика».

По разработанной в рамках проекта программе дополнительного профессионального образования (повышения квалификации) «Методы синхротронных и нейтронных исследований гибридных и полимерных материалов» проведено обучение 15 слушателей.