Лаборатория «ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ»

Лаборатория создана в 1979 г. по предложению академика Ю.А. Овчинникова. С момента создания и по настоящее время лабораторией руководит д.х.н. проф. В.П. Зубов.

Публикации за 2016 г.: 19 статей, 22 тезиса докладов, 2 патента

I. БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ

***Капустин Д.В**., с.н.с. к.х.н., Ягудаева Е.Ю., с.н.с. к.х.н., Простякова А.И., н.с., к.х.н., 1 аспирант, 4 студента.*

1. Полимерсодержащие композиционные сорбенты ***как инструмент молекулярной биотехнологии:*** разработка и применение при выделении и очистке нуклеиновых кислот, белков и пептидов.
2. Исследование механизмов сорбции биополимеров на полученных материалах.
3. Носители для твердофазного синтеза олигнуклеотидов.
4. Носители для проведения биоанализа – масс-спектрометрия в формате SELDI-TOF MS.
5. Покрытия на основе синтетических и природных полимеров для имплантатов (полимерные биорезорбируемые лекарственные покрытия, в частности, с противоопухолевыми препаратами, антикоагулянтами, рентгеноконтрастными агентами).

II. МИКРО- И НАНОЧАСТИЦЫ: ОТ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДО ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

***Генералова А.Н.**, с.н.с, к.х.н., 2 студента.*

III. МАТЕРИАЛЫ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

***Вихров А.А**., н.с., к.х.н., Решетов П.Д., в.н.с., к.х.н., 4 студента.*

1. Разработка методик получения материалов медико-биологического назначения на основе природных полисахаридов (таких как хитозан и его производные).
2. Исследование процессов на границе раздела твердая поверхность/жидкость методом спектрально-фазовой интерференции с использованием установки PicoscopTM (ИОФ РАН), позволяющей в режиме реального времени изучать взаимодействия полимер-полимер, антиген-антитело, фермент-субстрат, сорбент-сорбат и т.д.

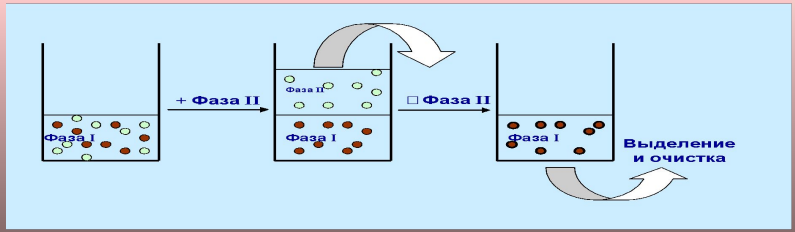
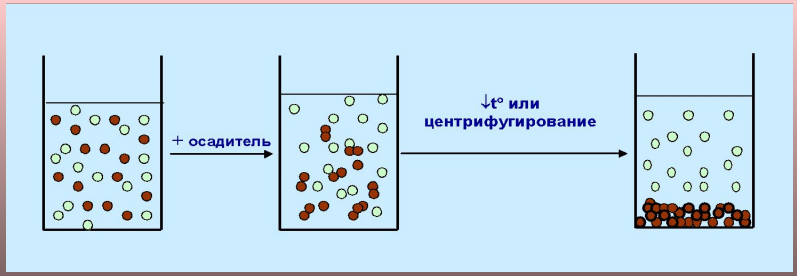
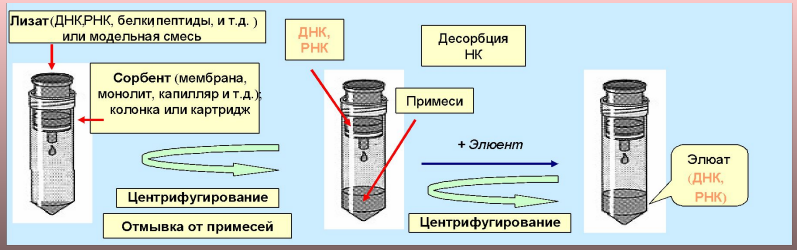
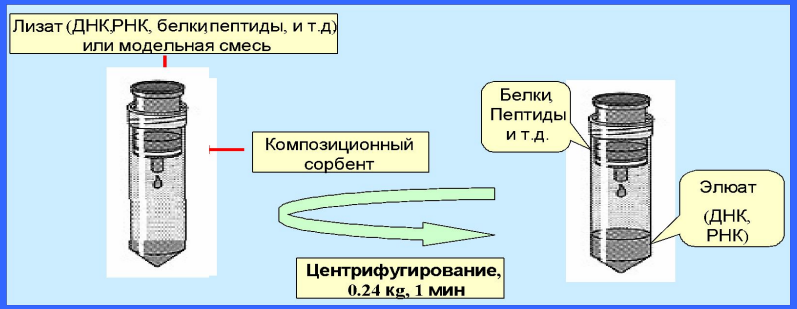
IV. ФЕРМЕНТЫ КАК ОСНОВА ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СОЦИАЛЬНО-ОПАСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

***Жигис Л.С.**, н.с., к.х.н., Зуева В.С., н.с., к.б.н., Разгуляева О.А., инж-иссл.*

V. БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ И НОСИТЕЛИ ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ЛЕКАРСТВ

***Марквичева Е.А**., в.н.с., д.х.н., Селина О.Е., н.с., к.х.н., Дроздова М.Г., м.н.с., Акасов Р.А., м.н.с., PhD, 2 аспиранта, 6 студентов*

Наиболее распространенные методы выделения нуклеиновых кислот

	процесс	ключевые стадии	ссылки
Многостадийные процессы выделения	ЭКСТРАКЦИЯ		Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // *Anal. Biochem – 1986 – 162. p. 156–159*
	ОСАЖДЕНИЕ		Carr S.M., Griffiths O.M. Preparative density-gradient ultracentrifugation of DNA // *Biochem Genet – 1987 – 25. p.385-390.* Zeugin JA, Hartley JL. Ethanol Precipitation of DNA // *Focus – 1985 - 7(4).p.1–2.*
	АДСОРБЦИЯ ЦЕЛЕВОГО КОМПОНЕНТА например, НК из смеси		Lehmann U. et al. Droplet-based DNA purification in a magnetic lab-on-a-chip. // *Angew. Chem.– 2006 – Int. Edn 45. p. 3062–3067* Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. // *J. Clin. Microbiol. – 1990 – 28(3). p. 495-503*
Одностадийное выделение	**АДСОРБЦИЯ ПРИМЕСЕЙ ИЗ СМЕСИ** с высвобождением целевого компонента, например, НК		**Zubov V.P.**, Plobner L., **Kapustin D.V.**, Balayan H., Muydinov M., Brem G., Leiser R.-M. Sorbent material having a covalently attached perfluorinated surface with functional groups. US 2006243658, 02.11.2006. **Kapustin D.V.**, Zavada L.L., Barsamjan G.B., Ponomarev N.N., **Zubov V.P.**, Leiser R.-M., Plobner L., Yarochevskaia E.M. New hydrophobic polymer comprising fluorine moieties. US 20080015341A1, 01.17.2008.

I. БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ

Разработка технологий получения полимерных нанопокрытий на основе синтетических полимеров при синтезе универсальных сорбентов и способов их эффективного применения

Полимерные модификаторы и процессы, используемые при получении нанотолщинных (2-10 нм) полимерных слоев в адсорбционных слоях носителя

ФТОРПОЛИМЕРЫ

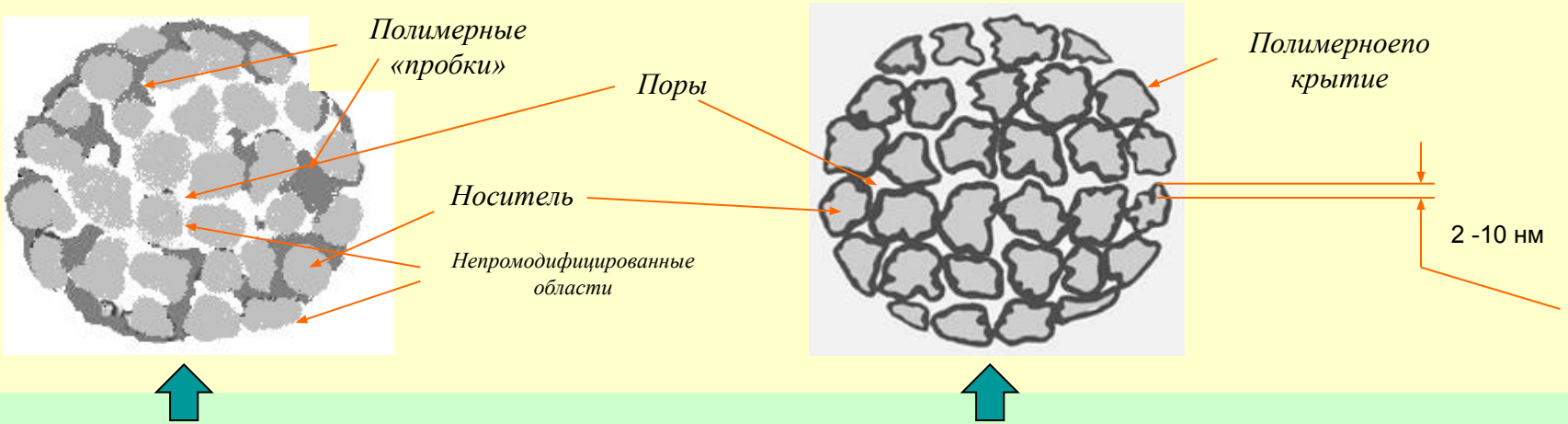
А

$$-(CF_2-CF_2)_n-$$

Б

$$-(CF_2-CF_2)_n-(CH_2-CH)_m-$$
$$\quad\quad\quad

ПРЯМОЙ СИНТЕЗ КОМПОЗИЦИОННЫХ СОРБЕНТОВ
– путь к получению морфологически совершенных композитов



Синтез в присутствии неактивного носителя - неоднородное покрытие:

- низкая селективность,

- низкая химическая стабильность,

-низкая сорбционная емкость

Непокрытая поверхность – нежелательная неспецифическая сорбция

Прямой синтез на активированной матрице - однородное покрытие:

- низкая неспецифическая сорбция,

- высокая селективность,

- высокая химическая стабильность

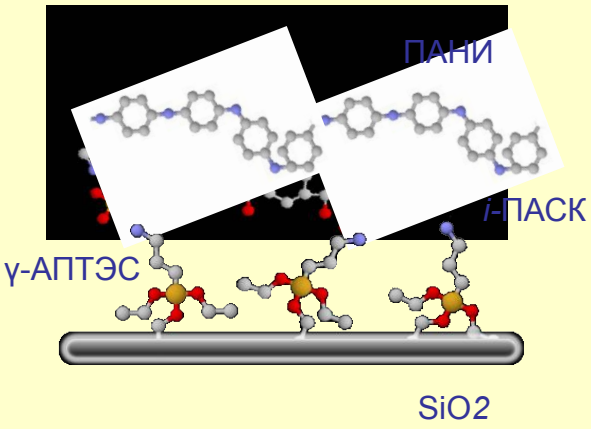
Сохранение исходной пористости носителя:

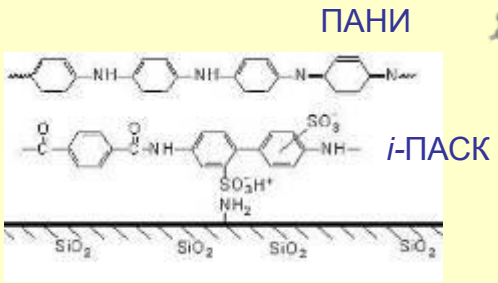
- высокая удельная площадь поверхности,
- однородное распределение функциональных групп по поверхности,
-интенсификация химических и сорбционных процессов

Некоторые оригинальные работы:

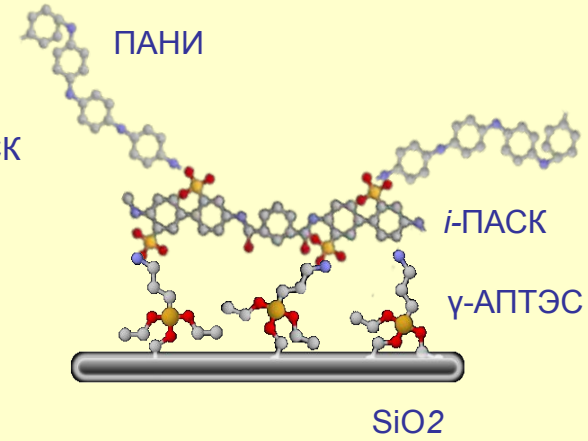
[1] - **Kapustin DV**, Yagudaeva EY, Zubov VP, et al. “New Polymer-Coated Materials for One-Step Separation of Nucleic Acids”. In: ***Frontiers in DNA Research***. Woods CR (Ed), Nova Science Publishers, USA, 113 -136 (2006).
[2] - Zubov VP, **Kapustin DV**, Generalova AN, et al. Modification of Solids with Polymer Nanolayers as a Process for Manufacture of Novel Biomaterials. ***Polymer Science Series A***. 49 (12), 1247-1264, (2007).
[3] - Yagudaeva EYu, Muydinov MR, **Kapustin DV** and Zubov VP. Oxidative polymerization of aniline on the surface of insoluble solid poly (sulfonic acids) as a method for the preparation of efficient bioadsorbents. ***Rus. Chem. Bulletin Int. Ed.*** 56 (6), 1166–1173, (2007).
[4] - **Kapustin DV**, Prostyakova AI, Ryazantcev DYu, Zubov VP. Novel composite matrices modified with nanolayers of fluoropolymers as perspective materials for bioseparation and bioanalysis. ***Nanomedicine***, 6, No 2, 241-255 (2011).

СУЩНОСТЬ МЕТОДА	МОДИФИКАТОР	ПРИМЕНЕНИЕ	ССЫЛКИ
МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ НА ПРЕДВАРИТЕЛЬНО АКТИВИРОВАННОЙ (ФУНКЦИОНАЛИЗОВАННОЙ) ПОВЕРХНОСТИ НОСИТЕЛЯ			
«Матричная» полимеризация анилина на полисульфокислотах (ПСК) в присутствии силаминированного носителя	**ПСК-ПАНИ** Полимеризация в приповерхностном слое носителя, выступающего **в качестве *«гетерогенного источника протонов».***	**Одностадийное выделение ДНК** из сложных смесей (бактериальные лизаты, выделение ДНК из растений и т.д.)	E.Yu. Yagudaeva, Ya.A. Bukina, A.I. Prostyakova, V.P. Zubov, V.A. Tverskoy, and **D.V. Kapustin**. ***Polymer Science, Ser. A***, 2009, Vol. 51, No. 6, pp. 675 – 682.





Интраполимерный комплекс *i*-ПАСК-ПАНИ



I ВАРИАНТ:
Матричная полимеризация в растворе в отсутствие носителя с образованием поликомплекса ПСК-ПАНИ с последующей сорбцией поликолмплекса на активированной поверхности носителя

II ВАРИАНТ:
иммобилизация полисульфокислоты на активированном носителе

Получение композитов для выделения/очистки биополимеров

СУЩНОСТЬ МЕТОДА	МОДИФИКАТОР	ПРИМЕНЕНИЕ	ССЫЛКИ

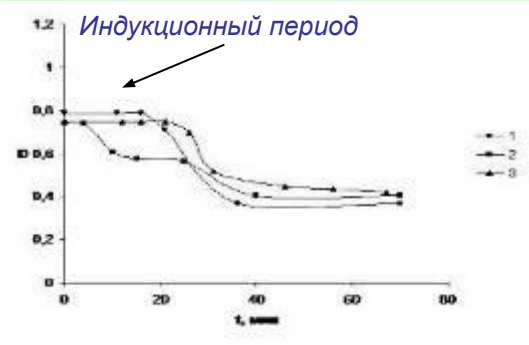
МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ НА ПРЕДВАРИТЕЛЬНО АКТИВИРОВАННОЙ (ФУНКЦИОНАЛИЗОВАННОЙ) ПОВЕРХНОСТИ НОСИТЕЛЯ

Матричная полимеризация анилина на гидрофобизованной (фторированной) поверхности носителя

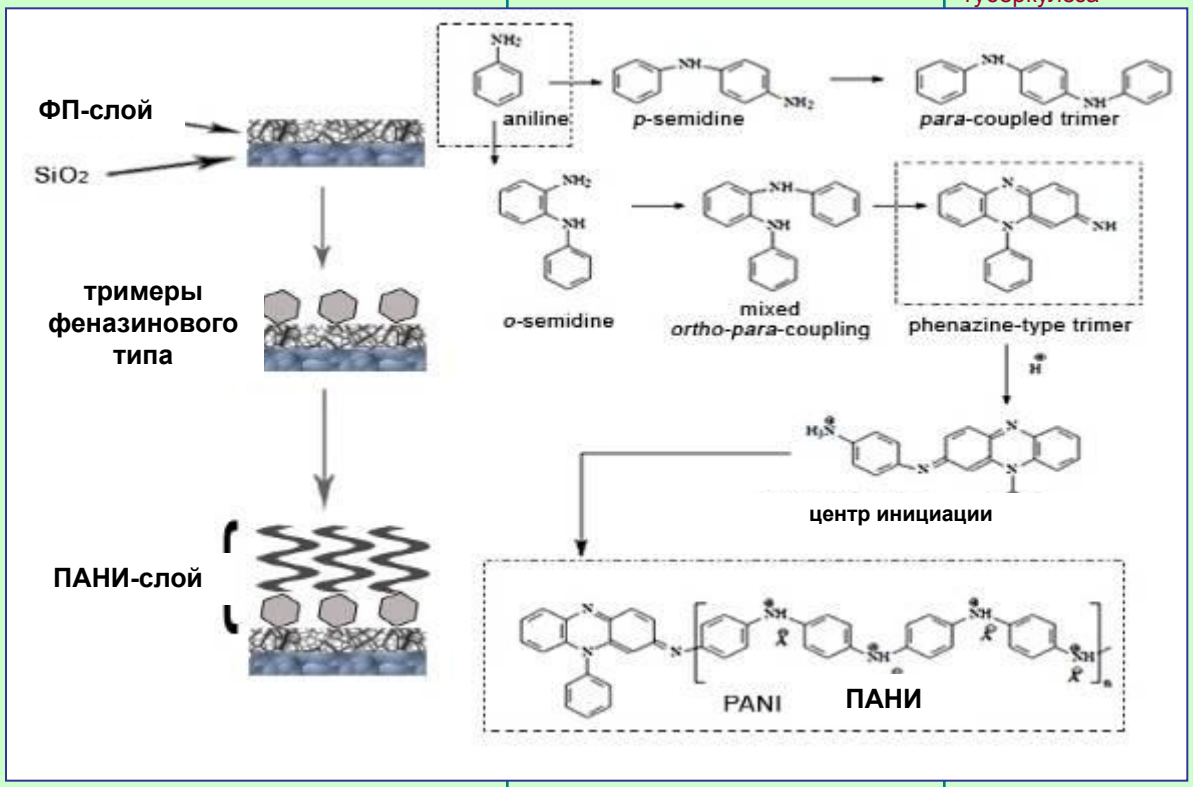
ФП-ПАНИ

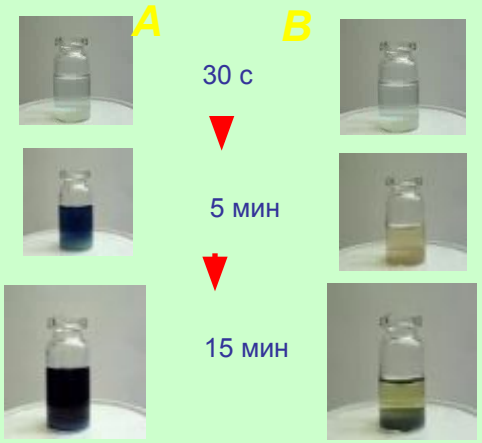
Иммобилизация фторполимера на поверхности носителя (кастинг) Полимеризация анилина в приповерхностном слое носителя, выступающего ***в качестве «гидрофобной матрицы»***

Одностадийное выделение ДНК из сложных смесей (бактериальные лизаты, выделение ДНК из растений, из крови и т.д.). Определдение возбудителей урогенитальных инфекций и туберкулеза



Кинетические кривые расхода мономера при полимеризации анилина





Д.В. Капустин, В.П. Зубов. // **Вестник МИТХТ (Юбилейное издание)** (2011). Т. 6 № 5, с.с. 21 -46.

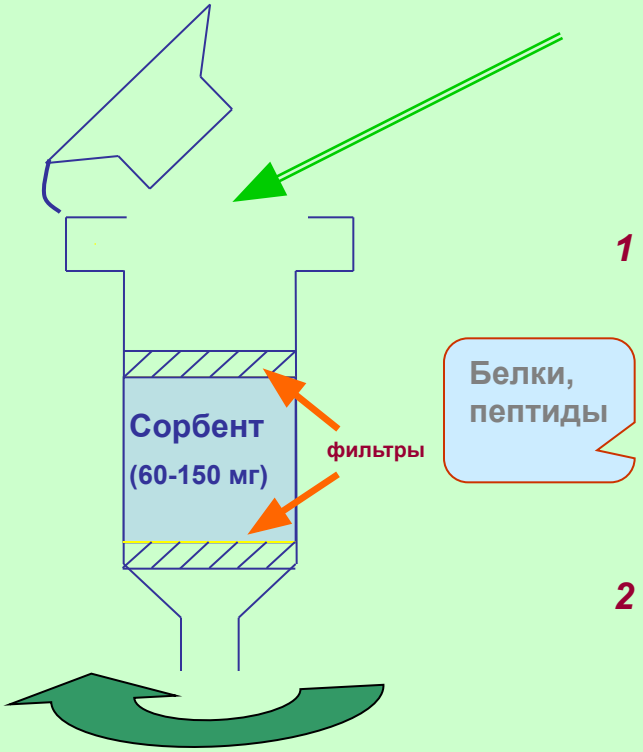
Получение композитов для выделения/очистки биополимеров

СУЩНОСТЬ МЕТОДА	МОДИФИКАТОР	ПРИМЕНЕНИЕ	ССЫЛКИ
МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ НА ПРЕДВАРИТЕЛЬНО АКТИВИРОВАННОЙ (ФУНКЦИОНАЛИЗОВАННОЙ) ПОВЕРХНОСТИ НОСИТЕЛЯ			
«Озон-индуцированная» радикальная (со)полимеризация фтормономеров и/или виниловых мономеров Активация поверхности носителя (обработка озоном) «Озон-индуцированная» окислительная полимеризация анилина	**ПТФЭ, ПТФЭ-АА, ПТФЭ-АС** Полимеризация ТФЭ и введенных сомономеров (в газообразной среде) в приповерхностном слое носителя, выступающего ***в качестве гетерогенного инициатора.*** ***ПРИДАНИЕ ТРЕБУЕМОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ ПОВЕРХНОСТИ СОРБЕНТА*** **ПАНИ** Полимеризация (в жидкой среде) в приповерхностном слое носителя, выступающего ***в качестве гетерогенного***	**Одностадийное выделение ДНК** из сложных смесей	D.V. Kapustin, A.I. Prostyakova, D.Yu. Ryazantcev, V.P. Zubov. and bioanalysis. **Nanomedicine.** Vol. 6(2), (2011). P. 241-255. A.I. Prostyakova, D.V. Kapustin. // **Вестник КазНУ**. Серия химическая (Хабарши вестник. Химия сериясы). №4(60). 2010. С. 187–189.

Озонированный кремнезем как гетерогенный инициатор полимеризации

Экспресс-разделение нуклеиновых кислот и белков

Клеточный лизат (ДНК, РНК, белки, пептиды, полисахариды, низкомолеклярные компоненты и пр.) или модельная смесь



Центрифугирование, продавливание или элюция самотеком

1

Белки, пептиды

2

ДНК (РНК)

3

Белки

Сорбент

1

ДНК (РНК)

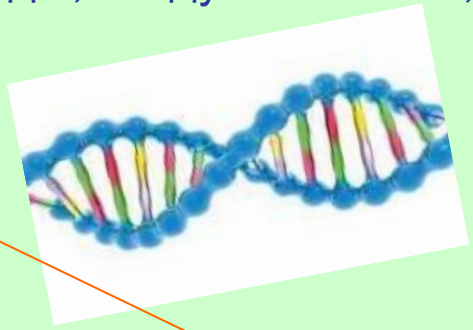
2

Белки, пептиды

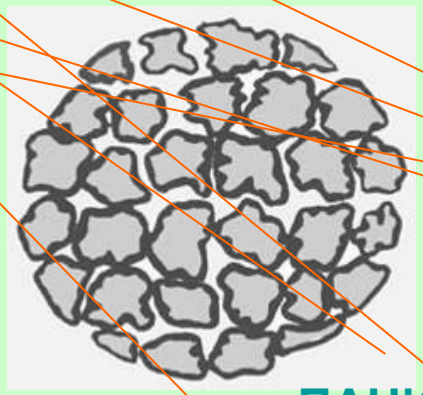
Элюент (например, водно-органическая смесь)

ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ НК:
биологические жидкости (кровь, плазма, сыворотка, слюна, мокрота, урогентиальные мазки и пр.), лизаты биологических тканей, пищевых продуктов, пробы воды, воздуха и почвы, и др.

ОБЪЕКТЫ:
вирусы,
клетки прокариот,
грибы,
растения,
животные
человек.



НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ (типы и виды):
днДНК,
онДНК,
плазмиды,
цвДНК,
РНК и пр.



ПФБД-сорбент

ФП-ПАНИ-сорбент

ПАНИ-сорбент

ПАНИ-сорбент (озон)

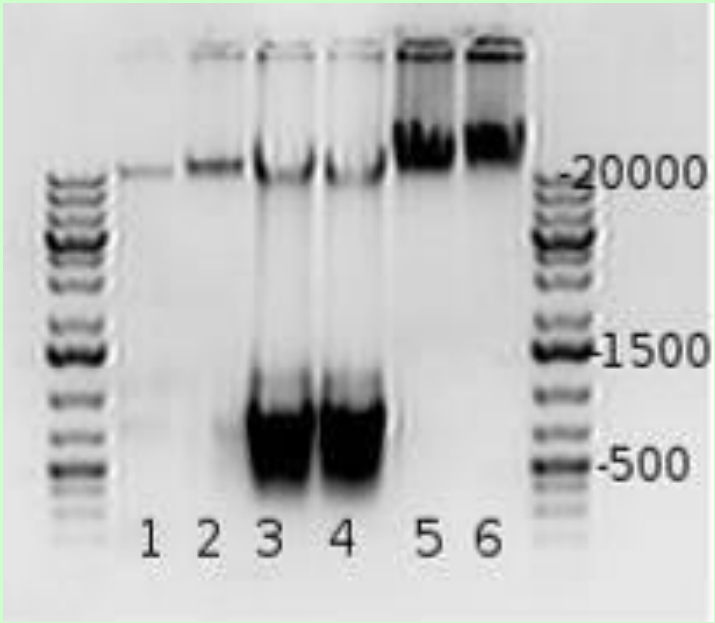
ПСК-ПАНИ-сорбент

Выделение бактериальной ДНК на ФП-ПАНИ-сорбенте

(совсестно с группой Молекулярной диагностики ИБХ РАН, руководитель – чл.-корр.РАН С.К. Завриев)

Материал	Продолжительность хранения выделенной ДНК, дни	
	0	***31***
МПС-*i*-ПАСК-ПАНИ	100	0.05 ± 0.006
ФП-ПАНИ-сорбент	100	98 ± 2

Разработан ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ № ЛР-02072010 НА ОПЫТНО-ЛАБОРАТОРНОЕ ПРОИЗВОДСТВО КОМПОЗИЦИОННОГО СОРБЕНТА Si-500-ФП-ПАНИ



Выделение бактериальной ДНК (10^9 клеток/образец) различными методами:

1 - 2: “Fermentas Ltd” DNA extraction kit;

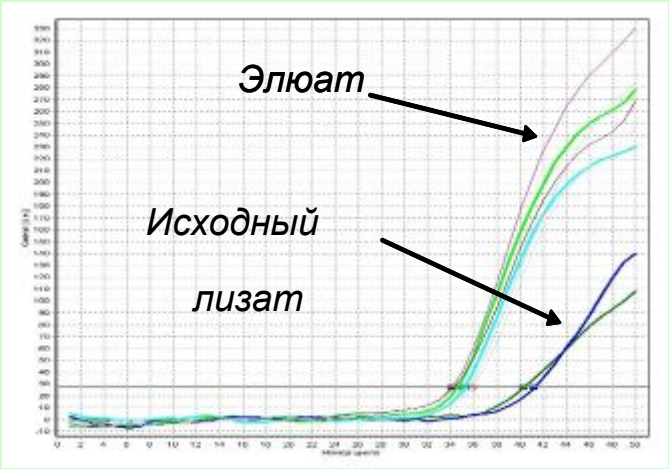
3 – 4: “ДНК-Технология”, набор «Проба-ГС» (без добавления РНКазы);

5 – 6: Картриджи, упакованные ФП-ПАНИ сорбентом.

Проект 6-ой рамочной программы Евросоюза DIAGNOSIS («Разработка новых и рентабельных методов неинвазивной диагностики патогенных микроорганизмов человека», LSHB-CT-2006-037212: **2007 – 2009** г.г.)

Одностадийное выделение ДНК из *Mycobacterium tuberculosis complex* для ПЦР-диагностики на ФП-ПАНИ-сорбенте

Результаты ПЦР в реальном времени с использованием микобактериальной ДНК, выделенной с помощью ФП-ПАНИ-сорбента из лизатов модельных образцов мокроты, содержащих 600 КОЕ/мл.



Образец	Количество ДНК, копий /объем		
	Картридж, 10 мкл	Автоматическое выделение, 25 мкл	Автоматическое выделение, после разбавления
1	4579	3254	325
2	65	не определено	не определено
3	5006	3572	357
4	не определено	не определено	не определено
5	733220	23693	2369
6	98	3	< 1
7	12	2	< 1
8	178	32	3

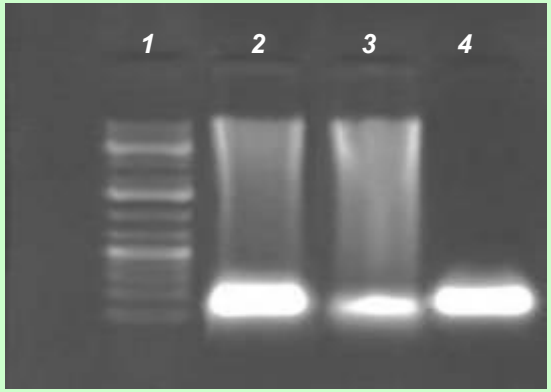
Количество ПЦР-фрагментов микобактериальной ДНК при картриджном и автоматическом выделении ДНК:

Заключение ЗАО «НПФ Синтол»: *эффективность автоматического многостадийного выделения составила от 0.3 до 7% по сравнению с выделением с использованием ФП-ПАНИ сорбента.*

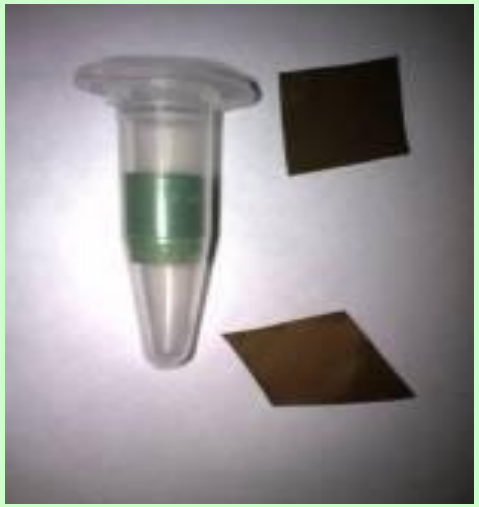
СОРБЕНТЫ НА НЕКРЕМНЕЗЕМНЫХ НОСИТЕЛЯХ

Модифицирование мультикапиллярных систем (МК) и синтетических мембран нанослоями полимеров для экстракции/очистки ДНК

Совместно с ООО НПП «Наноструктурная технология стекла» (г. Саратов) и ООО «ТестГен» (г. Димитровград)



1 – ДНК-маркер;
2 – Исходная смесь ДНК-белок;
3 – Элюат из носика без инкубирования;
4 – Элюат из носика после промывания и инкубации (3 мин).
Электрофорез проводили в 0.8% агарозном геле.



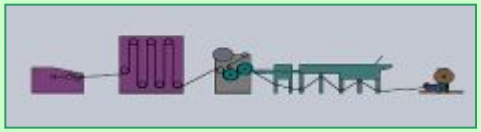
Совместно НПП «Технофильтр» (г. Владимир)

Лабораторная установка (15 МК/ч)

Преимущества:

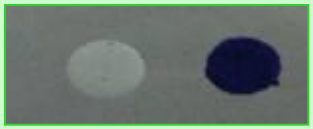
- сокращение числа стадий при выделении /очистке ДНК;

- существенная экономия реактивов и времени на выделение/очистку



Промышленная технологическая линия (15 м²/ч)

Примеры ПАНИ-модифицированных полимерных пористых монолитов



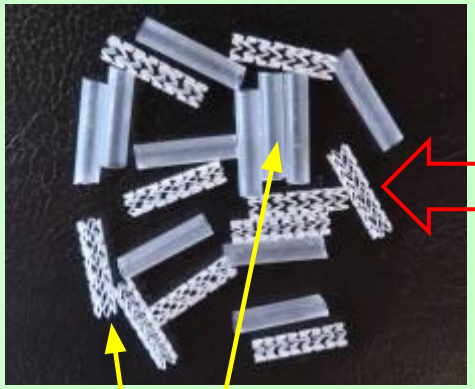
Разработка покрытий биодеградируемых коронарных стентов, содержащих лекарственные средства и рентгенконтрастные агенты.

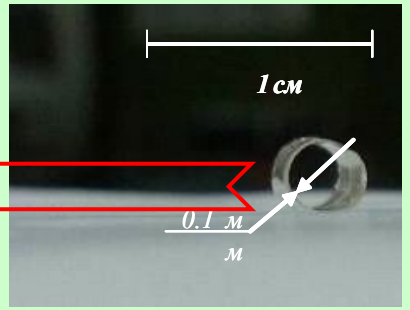
Во исполнение Соглашения о предоставлении гранта фонда «СКОЛКОВО» № 18 от 28 июня 2011 г. в рамках реализации инновационного проекта «Разработка универсальных эндоваскулярных имплантатов (стентов) со свойствами биодеградации».

1. В условиях in vitro образцы, отличающиеся содержанием хитозана, характеризуются различными профилями деградации. При этом потеря массы прутка пропорциональна содержанию хитозана в композиции, добавление лизоцима в инкубационную среду приводит к повышению скорости деградации, в среднем, в 1.5 – 2 раза.

2. Показано, что введение хитозана или сульфохитозана в культуру клеток HaCaT, не вызывает заметного цитотоксического эффекта, в отличие, например, от введения Na-соли сополимера акриловой и малеиновой кислот.

3. В экспериментах in vivo показано, что композиции на основе ПЛГ, содержащие немодифицированный хитозан, и особенно хитозан, сшитый генипином, являются биосовместимыми и не вызывают острой воспалительной реакции у лабораторных мышей в первые 48 ч после имплантации, а также не приводят к развитию хронического воспаления, по крайней мере, в течение 3 нед.

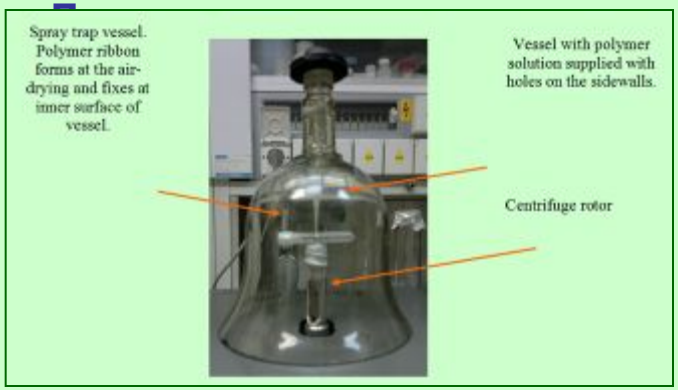


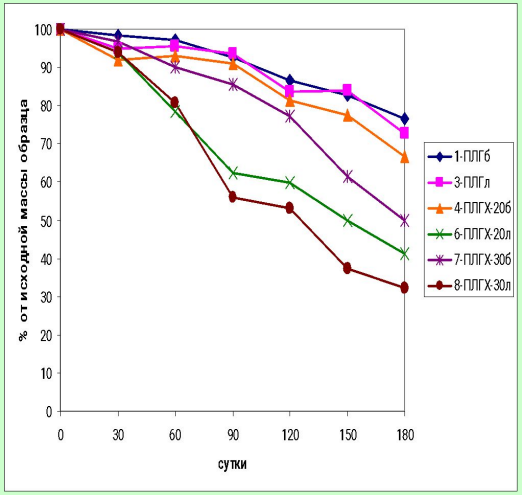


Стенты, резаные лазером

Стенты, полученные экструзионным методом

Исследования на биосовместимость (совсестно с лабораторией Клеточных взаимодействий ИБХ РАН)



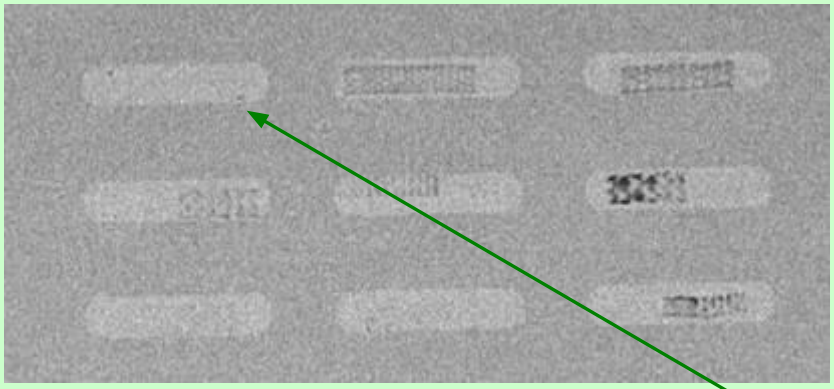


Исследование профиля биодеградации

Капустин Д.В., Генералова А.Н., Простякова А.И. **Биоразлагаемая полимерная нить и способ ее получения**. **Евразийский патент**. № заявки 201300280 от **26.03.2013**.

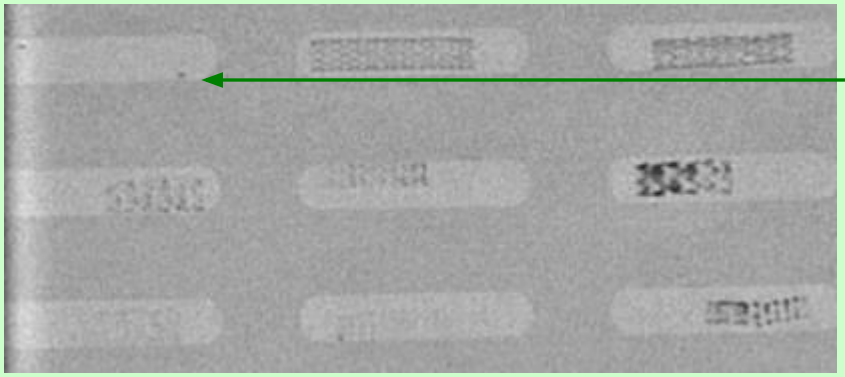
Результаты нанесения рентгеноконтрастного полимерного покрытия на поверхность стентов

Режим №1 – 55 кВА



Режим №2 – 75 кВА

Режим №3 – 90 кВА (максимальное усиление с одновременным увеличением размера изображения на С-дуге)



Расположение образцов на планшете

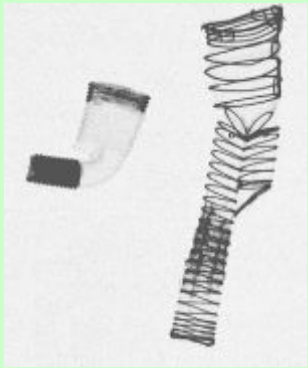
BVS Absorb (металл. метки)	DES (металл.)	BMS (металл.)
Биостэн1	Биостэн2	Биостэн3
Биостэн4	Биостэн5	Биостэн6

Договор № 01/12/11 на проведение НИОКР от 09 декабря 2011 г. по теме: «Разработка биодеградируемого композиционного полимерного материала на основе хитозана и методики его получения. Разработка методики получения модельных прототипов стентов из вышеуказанного материала, пригодных для непосредственной обработки физико-механическими способами с целью изготовления на его основе интраваскулярных стентов », Шифр «Биостэн 1»

Договор № 01/08/2014 на проведение НИОКР от 28.08.2014 г. по теме: «Создание биодеградируемого композиционного полимерного материала со свойством ускоренной биодеградации. Разработка методов рентгеноконтрастного и лекарственного покрытия экспериментальных серийных образцов биодеградируемых эндоваскулярных имплантантов (стентов) и прототипов плетеных скаффолдов».

Генералова А.Н., Простякова А.И., *Пашкин И.И.,* ***Зубов В.П., Капустин Д.В.***
Композиционный материал для рентгеноконтрастной визуализации нерентгеноконтрастных имплантатов. **Патент РФ**, Рег. № 2599510 от 15.09.**2016** г.

Dmitry Kapustin*, Tatyana Dmitrieva, Alexander Rashkovskiy.* Complex application of instrumental analytical methods for detection and characteristics of polymer coating defects in drug-eluting stents. ***Interv. Cardiol.*** (2017) 9(3), 089–105.



МЕЖДУНАРОДНЫЕ ГРАНТЫ		
	3. Проект 6-ой рамочной программы Евросоюза NACBO («Новые и усовершенствованные наноматералы, химические методы и оборудование для нанобиотехнологии», NMP4-CT-2004-500804: **2004 – 2009** г.г.) – **€154000**.	NMP4-CT-2004-500804
	4. Проект 6-ой рамочной программы Евросоюза DIAGNOSIS («Разработка новых и рентабельных методов неинвазивной диагностики патогенных микроорганизмов человека», LSHB-CT-2006-037212: **2007 – 2009** г.г.) – **€319000**.	LSHB-CT-2006-037212

ПАТЕНТЫ за 2010 – 2017 г.г.

1	*Leiser R.-M.,* ***Kapustin D.V., Zubov V.P****., Balayan H., Plobner L., Brem G.* A composite polymer-coated sorbent with a bidisperse pore size distribution for the simultaneous separation and desalting of biopolymers. **US 7,772,152 B2**, **08.10.2010**.	
2	*Vaczine-Shlosser G., Ribbing C., Bachman P.K., Zubov V.P.,* ***Kapustin D.V.*** Surface coating for laser desorbtion ionization mass spectrometry of molecules. **2011**. Patent **WO 2011004308 (A1).**	
3	*Скибина Ю.С., Белоглазов В.И., Тучин В.В.,* ***Капустин Д.В., Простякова А.И.*** Многоканальный наконечник для экстракции нуклеиновых кислот, белков и пептидов. **Патент РФ**, Рег. № 2013143783 от 27.09.**2013**.	
4	***Капустин Д.В****., Генералова А.Н., Простякова А.И.*** Биоразлагаемая полимерная нить и способ ее получения. **Евразийский патент**. № заявки 201300280 от **26.03.2013**.	
5	***Капустин Д.В., Простякова А.И****., Федотов Ю.А., Тарасов А.В.* Мембранный биосепарирующий элемент для экстракции нуклеиновых кислот. **Патент РФ**. Подача заявки. Патентный поверенный: Плотникова М.Н. **2016** г.	
6	***Генералова А.Н., Простякова А.И.,*** *Пашкин И.И.,* ***Зубов В.П., Капустин Д.В.*** Композиционный материал для рентгеноконтрастной визуализации нерентгеноконтрастных имплантатов. Патент РФ, Рег. № 2599510 от 15.09.**2016** г.	

ДОГОВОРЫ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 лет

1. Договор № 01/12/11 на проведение НИОКР от 09 декабря 2011 г. по теме: «Разработка биодеградируемого композиционного полимерного материала на основе хитозана и методики его получения. Разработка методики получения модельных прототипов стентов из вышеуказанного материала, пригодных для непосредственной обработки физико-механическими способами с целью изготовления на его основе интраваскулярных стентов », Шифр «Биостэн 1». Во исполнение Соглашения с фондом «СКОЛКОВО» о предоставлении гранта № 18 от 28 июня 2011 года, заключенного в рамках реализации Инновационного проекта «Разработка универсальных эндоваскулярных имплантантов (стентов) со свойствами биодеградации». **8 500 000 руб.**	декабрь 2013 г. – март 2015 г.
2. Договор № 55 на проведение НИР по теме: «Разработка набора для выделения внеклеточной циркулирующей ДНК из плазмы крови человека с использованием модифицированных полимерами стеклянных мультикапиллярных наконечников» от 12 декабря 2013 г.: **2013 - 2014** г.г. **530 000 руб**.	декабрь 2013 г. – март 2014 г.
3. Договор на проведение НИОКР по теме: «Создание биодеградируемого композиционного полимерного материала со свойством ускоренной биодеградации. Разработка методов рентгеноконтрастного и лекарственного покрытия экспериментальных серийных образцов биодеградируемых эндоваскулярных имплантантов (стентов) и прототипов плетеных скаффолдов». Во исполнение Соглашения с фондом «СКОЛКОВО» о предоставлении гранта № 18 от 28 июня 2011 года, заключенного в рамках реализации Инновационного проекта «Разработка универсальных эндоваскулярных имплантантов (стентов) со свойствами биодеградации». **4 500 000 руб.**	август 2014 г. – февраль 2015 г.
4. Договор № 01/10/2016_ИБХ РАН на проведение НИР по теме: «Исследование морфологии и механических свойств поверхности коронарных стентов с лекарственным покрытием методами сканирующей зондовой микроскопии, инструментального (измерительного) индентирования и скрэтч-тестирования. Оценка зависимости морфологии поверхности и устойчивости покрытия стента при симуляции использования (раскрытие) от механических свойств покрытия, в том числе с использованием предоставляемых Заказчиком данных растровой электронной микроскопии»ю **500 000 руб.**	октябрь – ноябрь 2016 г.

УЧАСТИЕ В СОВМЕСТНЫХ РАБОТАХ:

ФГБУН ИБХ РАН: Лаборатория «Полимеры для биологии»,Группа «Молекулярной диагностики», Учебно-научный центр ИБХ РАН, Филиал ИБХ РАН, г. Пущино	Д.б.н. проф. чл.-корр. РАН С.К. Завриев, к.х.н. В.В. Сабуров, к. х.н. Е.Ю. Ягудаева, к.б.н. Л.Л. Завада, д.б.н., к.б.н. Л.С. Жигис, к.б.н. Е.М. Раппопорт, к.б.н. Д.Ю. Рязанцев, к.х.н. А.Н. Генералова, к.х.н. А.А. Вихров, к.х.н. С.В. Сизова
Московский технологический университет (МИТХТ: кафедра ВМС, кафедра аналитики)	Д.х.н. проф. Тверской В.Б., д.х.н., проф. Ищенко А.А.
Национальный исследовательский центр **«Курчатовский институт»**	Н.Н. Пономарев
Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка)	Д.х.н. М.Р. Муйдинов
ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт животноводства (ГНУ ВИЖ), г. Подольск	Д.б.н., чл.-корр. РАН Н.А. Зиновьева
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина РАН, г. Пущино	Д.б.н. А.С. Солонин, к.б.н. М.В. Захарова, к.б.н. Т.В. Юркова
НИИ «Химтех», г. Ереван, Армения	† Д.х.н. Г. Балаян
ООО НПП «Технофильтр», г. Владимир	К.х.н., чл.-корр. РАЕН А.В. Тарасов, к.х.н.,чл.-корр. РАЕН Ю.А. Федотов
ООО «Амбер», г. С.-Петербург	К.х.н. В.А. Старцев
ООО «НПФ Генлаб», г. Москва	К.б.н. Н.И. Воронцова
ООО НПП «Наноструктурная технология стекла», г. Саратов	† Д.х.н. В.И. Белоглазов, к.х.н. Ю.С. Скибина
СОТРУДНИЧЕСТВО С МЕЖДУНАРОДНЫМИ КОЛЛЕКТИВАМИ	
National Taiwan University of Science and Technology, Taipei, **Taiwan**	Dr. Prof. D.-J. Liaw
Nanobiotechnology Research Group, School of Biosciences, **University of Kent**, Canterbury, Kent, **UK**	Dr. Prof. I. Bruce
Agrobiogen GmbH, **Germany**	Dr. Prof. G. Brem, Dr. Lutz Plobner, Dr. Prof. R.-M. Leiser
Proligo Biochemie GmbH, Hamburg, **Germany**	Dr. A. Walter, Dr. M. Lueck
Philips Research Aachen, **Germany**	Dr. P. Bachmann, Dr. C. Ribbing

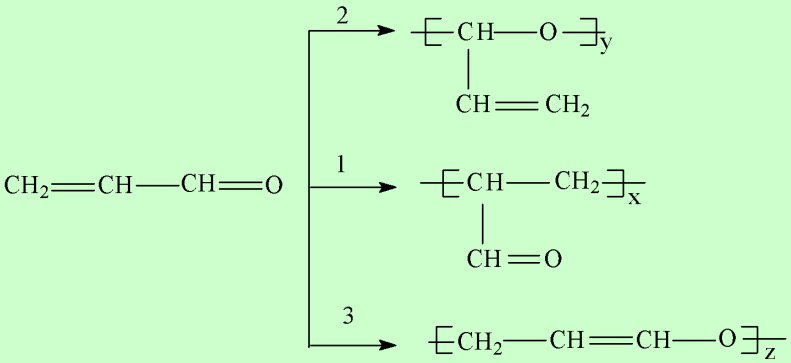
ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ :

1. Разработка технологии получения ПАНИ-модифицированного мембранного носителя с целью повышения технологичности синтеза и удешевления процесса сборки биосепарирующих элементов (БЭ).
2. Разработка эффективных протоколов для неинвазивной диагностики (определение ccfDNA в пробах увеличенного объема) с помощью БЭ, одновременно выполняющих функции концентрирования пробы и одностадийного выделения ДНК.
3. Разработка протоколов экспресс-выделения ДНК из образцов растительной ткани и почвы для ПЦР-диагностики.
4. Исследование общего содержания и кинетики высвобождения лекарственного средства в зависимости от морфологии, текстуры и состава полимерного лекарственного покрытия стентов (закачзик исследования – ОО «БИОСТЭН», 2017 г.).
5. Разработка легкочных эндопротезов на основе поливинилформаля (совместно с ФГБНУ ЦНИИ Туберкулеза РАН).
6. Разработка антитромбогенного покрытия тканых сосудистых протезов на основе коллагена с био- и гемосовместимыми свойствами (заказчик – АО «МЕДТЕХНОПРОЕКТ», 2017 г.).

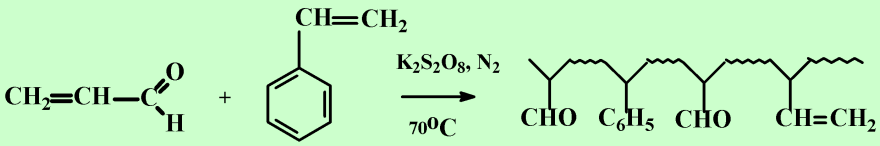
от диагностических тестов до тераностических агентов

Дисперсии полимерных микрочастиц

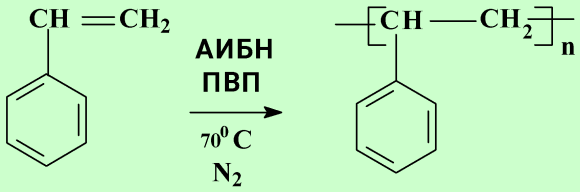
осадительная полимеризация акролеина



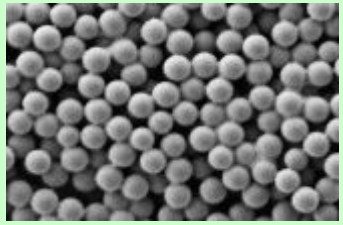
радикальная сополимеризация акролеина со стиролом



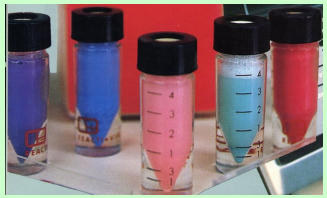
дисперсионная полимеризация стирола

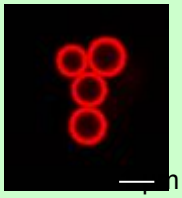


Диаметр
0.1-2 мкм



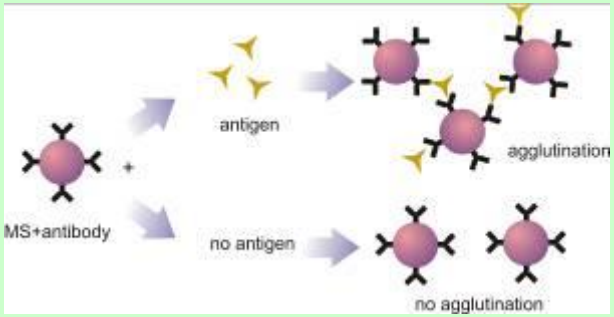
Красители





Конъюгаты

Реакция латексной агглютинации

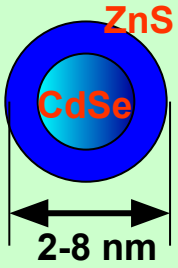


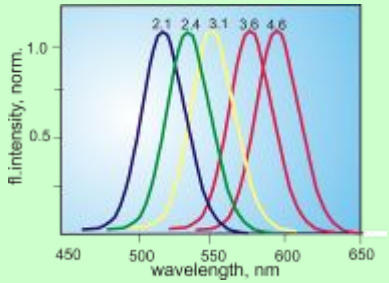
дифтерийный токсин, гербициды, тиреоглобулин, ферритин Ат к tuberculosis, липополисахаридам условно-патогенных бактерий и др.

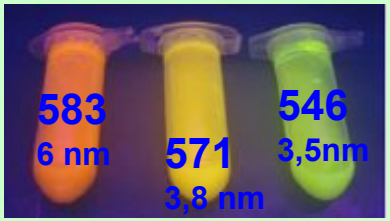
Lukin Yu.V., Pavlova I.S., Generalova A.N., Zubov V.P., et al., J. of Molecular Recognition, 1998, 11, 185, IF 2.1.

Гибридные микрочастицы

Квантовые точки



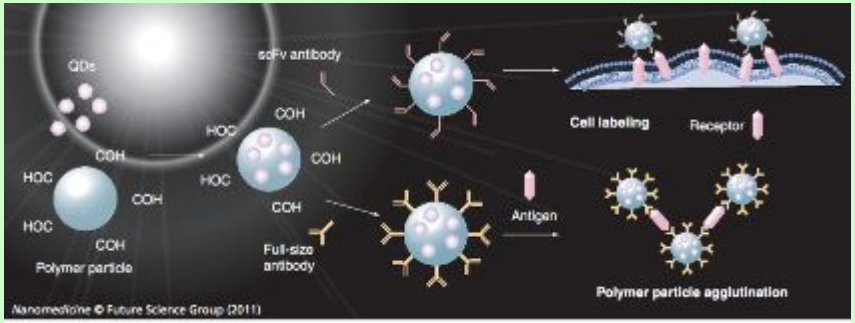


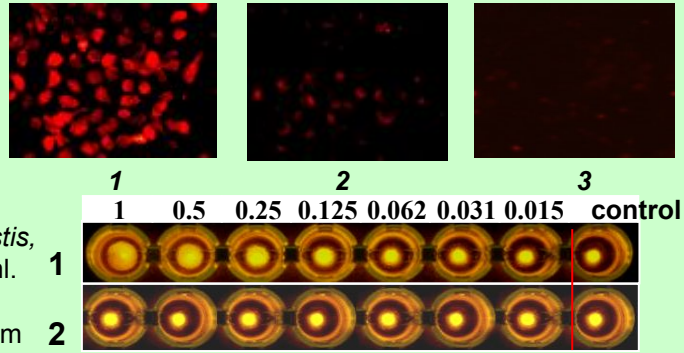


Совместно с лаб. ИБХ:

- молекулярной биофизики
- молекулярной иммунологии

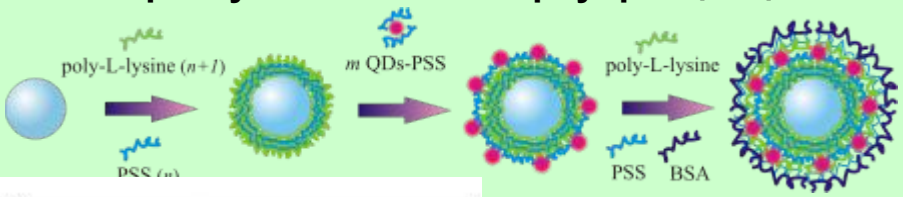
Fluorescence images of cell line SKOV-3 labeled by MS + mini-antibody 4D5 to receptor HER2/neu: 1- 8.5 μg/ml; 2 - 1.75 μg/ml; 3- negative

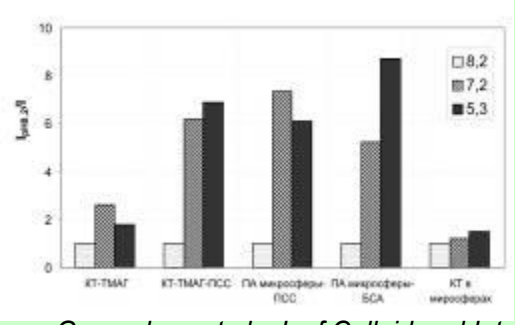


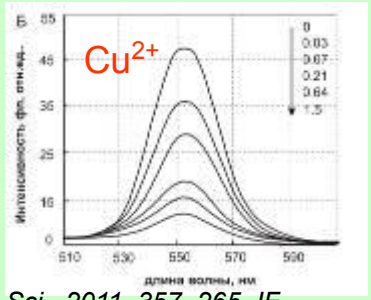


Generalova et al.,Nanomedicine, 2011, 6, 195, IF 4.9.

с pH-чувствительной флуоресценцией

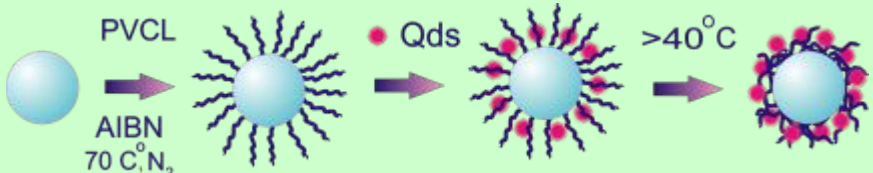


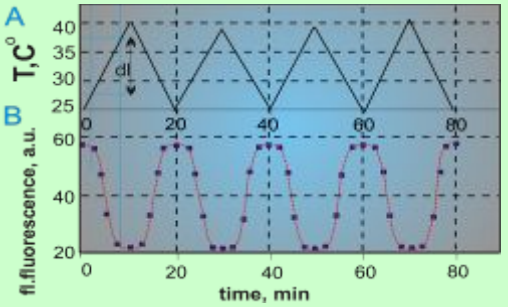




Generalova et al., J. of Colloid and Interface Sci., 2011, 357, 265, IF

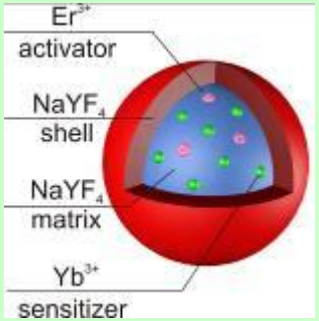
с термочувствительной флуоресценцией

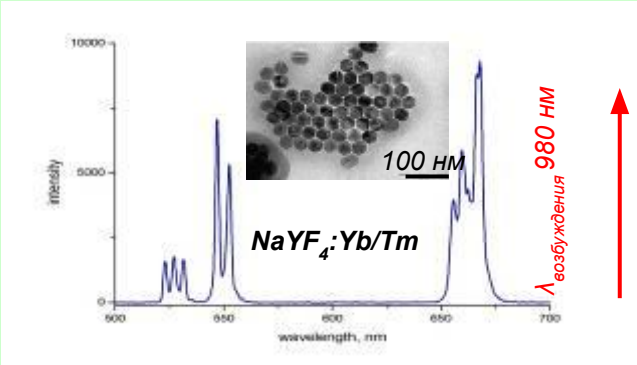


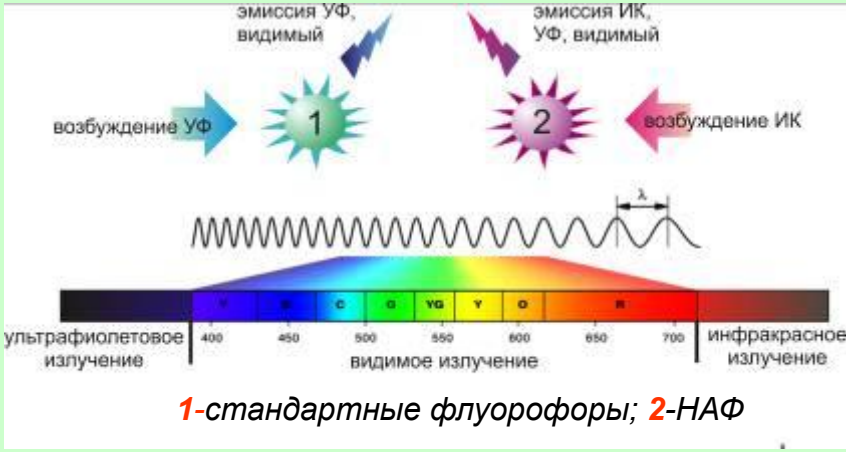


Generalova et al., Biosensor&Bioelectronics, 2013, 39, 187, IF

Апконвертирующие нанофосфоры, НАФ (UCNPs)







1-стандартные флуорофоры; 2-НАФ

- *люминесценция в окне прозрачности биотканей (650-1300 нм)*
- *глубокое проникновение ИК-излучения в биоткани*

ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» ***Лаб.молекулярной иммунологии ИБХ***

РОНЦ им. Н.Н. Блохина ***Macquarie University, Sydney, Australia***

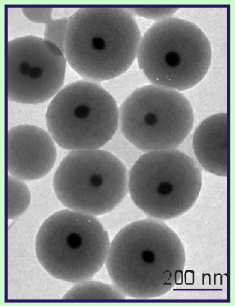
МИТХТ им. М.В. Ломоносова ***Laser Zentrum, Hannover, Germany***

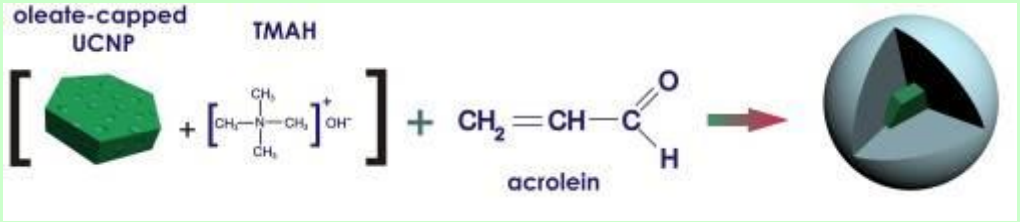
МГМУ им. И.М.Сеченова ***ННГУ им.Н.И. Лобачевского***

МФТИ

Generalova et al., Advances in Colloid & Interface Sci., 2017, DOI: 10.1016/j.cis.2017.05.006, IF 8.0

осадительная полимеризация акролеина при участии гидроксида тетраметиламмония (ТМАН)

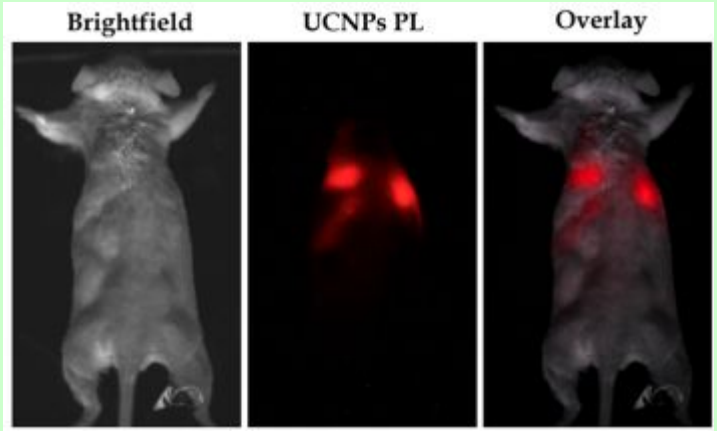




в качестве:
1. гидрофилизующего агента
2. инициатора

Диаметр 0.25 мкм

реагент для исследования биораспределения частиц по органам.



In vivo photoluminescence imaging of a live mouse, past 1-hour intravenous injection of PA-UCNPs (0.5 mg PA-UCNPs in 0.1 ml PBS)

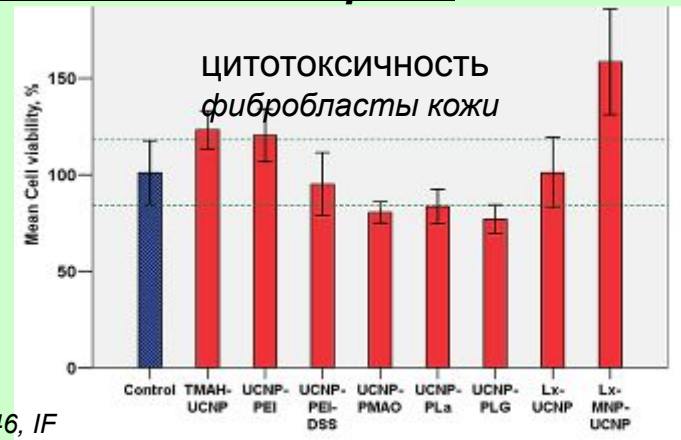
Generalova et al.,Nanoscale, 2015, 7, 1709, IF 7.8

Дисперсии наночастиц

Модификация природными и синтетическими полимерами

•Полиэтиленимин, •сополимер малеинового ангидрида и октадецена, •полилактид, •сополимер лактида с гликолидом, •хитозан, •сульфохитозан, •декстран, •Na-соль сульфат декстрана, •включение в латексные частицы и • др.

Диаметр
70 - 180 нм



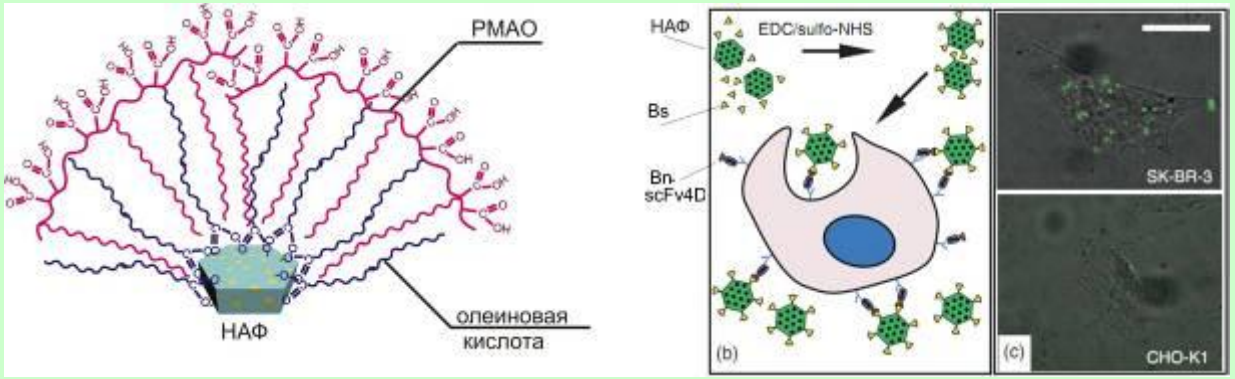
Guller et al., Nano Research, 2015, 8, 1546, IF 8.9

таргетные нанокомплексы для мечения онкомаркера HER2/neu

с использованием модуля барназа-барстар и мини-антител scFv4D5

Модификация НАФ амфифильным сополимером малеинового ангидрида и октадецена (PMAO)

Диаметр
120±20 нм
ζ= - 41мВ

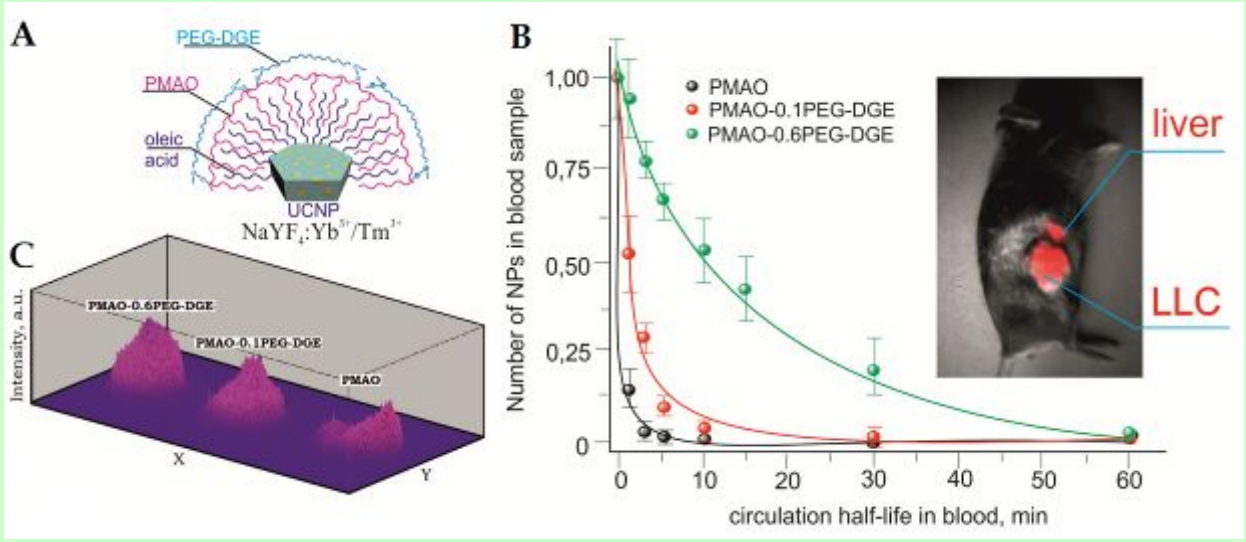


Grebenik et al., J.of Biomedical Optics, 2013, 18, 076004, IF 2.6

доставка НАФ в опухоль *in vivo*

Создание ПЭГ-«короны» на поверхности НАФ при использовании ПЭГ-диглицидилового эфира (PEG-DGE)

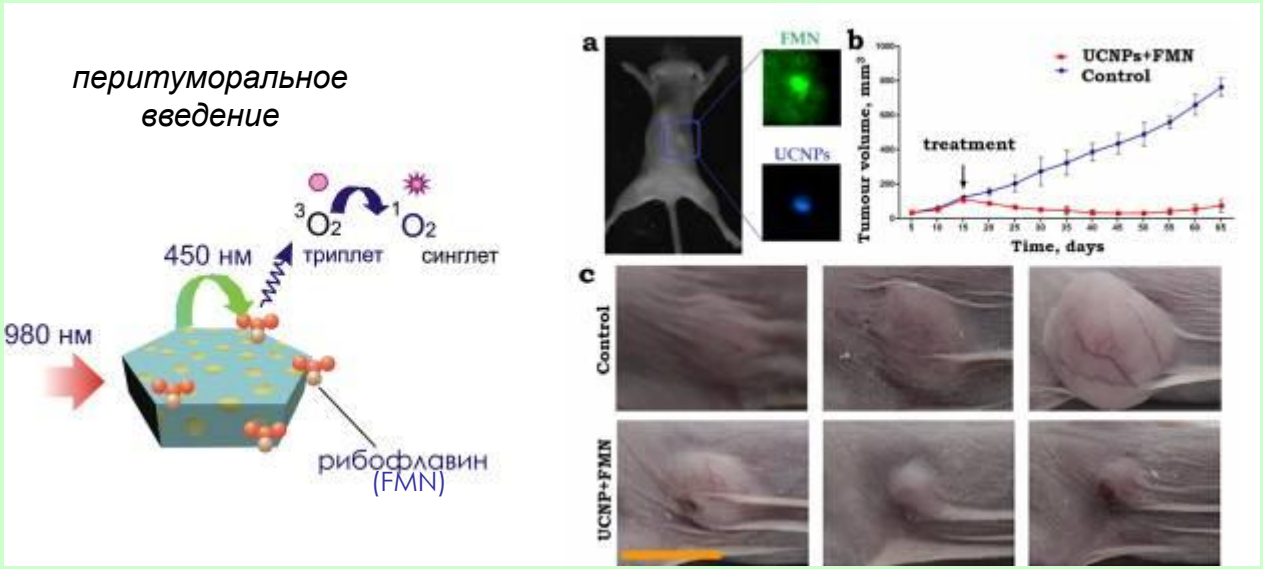
Внутривенное введение, время циркуляции 1час



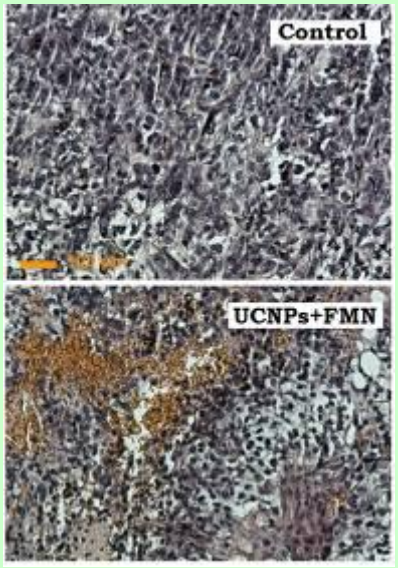
Generalova et al., RSC Advances. 2016, 6, 30089, IF 3.3

фотодинамическая терапия (ФДТ) опухолей ближним ИК-излучением

с использованием нанокомплексов НАФ-рибофлавин, способных генерировать активные формы кислорода под действием ИК излучения за счет реализации FRET эффекта.



гистология



Khaydukov et al., Sci. Rep. 2016, 6, 35103, IF 5.2

Планы

1. Создание нанокомплексов для фототермической терапии (ФТТ).
2. Получение нанокомплексов НАФ с увеличенным временем циркуляции в кровотоке с использованием коломиновой кислоты.
3. Создание нанокомплексов НАФ-рибофлавин на основе ковалентной связи для ФДТ с внутривенном введением реагентов.
4. Фотополимеризация под действием ИК-света в присутствии НАФ.
5. Получение мультимодальных нанокомплексов на основе НАФ, сочетающих таргетную доставку, свойства агентов для ФДТ и ФТТ, а также содержащие противоопухолевые лекарства.

Гранты

РНФ № 14-14-00747 «Термооптогенетические технологии стимуляции нервной системы, сопряженные с визуализацией молекулярных событий in vivo» (исп. Генералова А.Н.)

РНФ №14-13-01421 «Апконвертирующие наноконструкции для визуализации и фотодинамической терапии рака ИК излучением» (В Центре «Кристаллографии и фотоники» РАН) (отв.исп. Генералова А.Н.)

РФФИ №15-29-01193 офи_м «Полимер-белковые функциональные структуры для био- и наногибридных материалов» (исп. Генералова А.Н.)

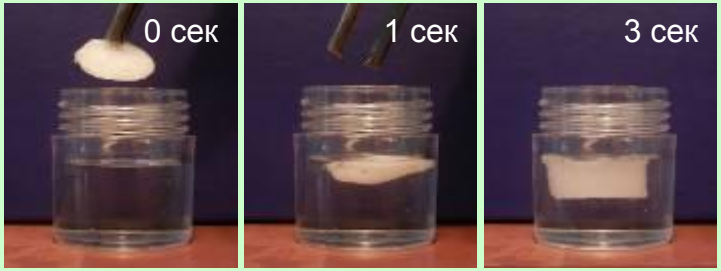
15-59-32401 РТ-оми «Новые мультифункциональные наноструктурированные полимерные материалы»

17-03-01033 Биосовместимые нанокомплексы на основе апконвертирующих нанокристаллов для решения задач визуализации и терапии рака (рук. Генералова А.Н.)

III. МАТЕРИАЛЫ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Материалы на основе хитозана

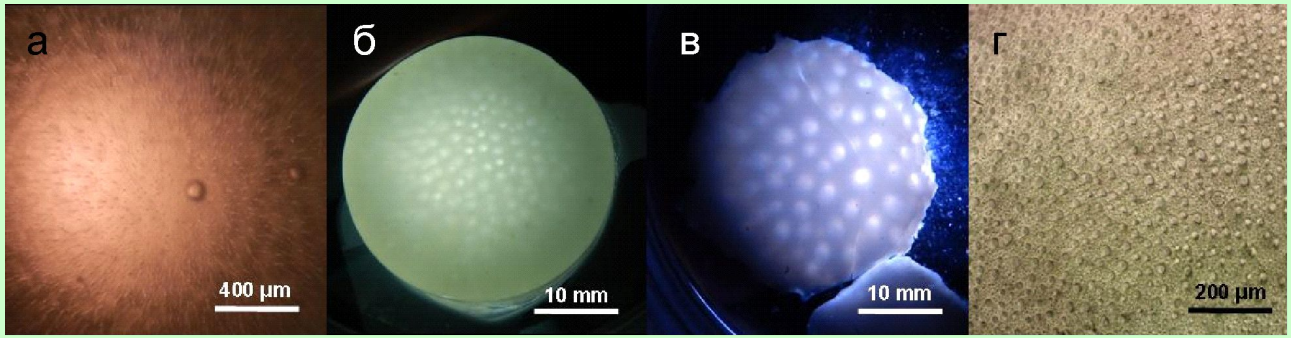
1. Быстровпитывающие губки



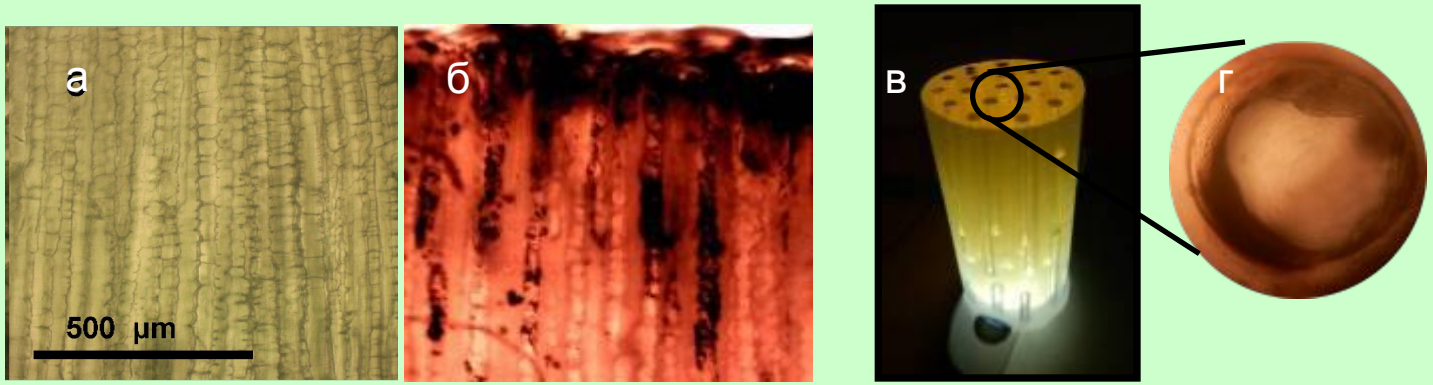
2. Микро-, мезопористые гидрогели

Прототипы имплантатов: а) мениски; б) фаланги большого пальца; в) трахея; г) ушная раковина; д) трубки и капилляры.

3. Гидрогели с системой направленных каналов



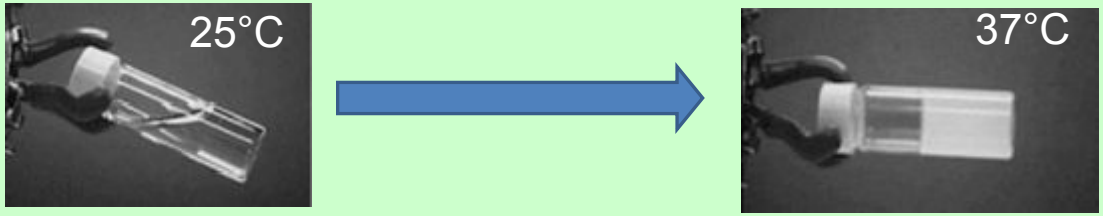
Гели из композиций хитозана (2%) с различными присадками (2,5%): а) KCl, б) NaH_2PO_4, в) глицерофосфат натрия, г) поливиниловый спирт



Рост глиомы С6 внутри каналов (б, г) микропористого гидрогеля (а) и мезопористого гидрогеля с каналами в микрометровом диапазоне

Области интересов

1. Инжектируемые и/или in situ гидрогели

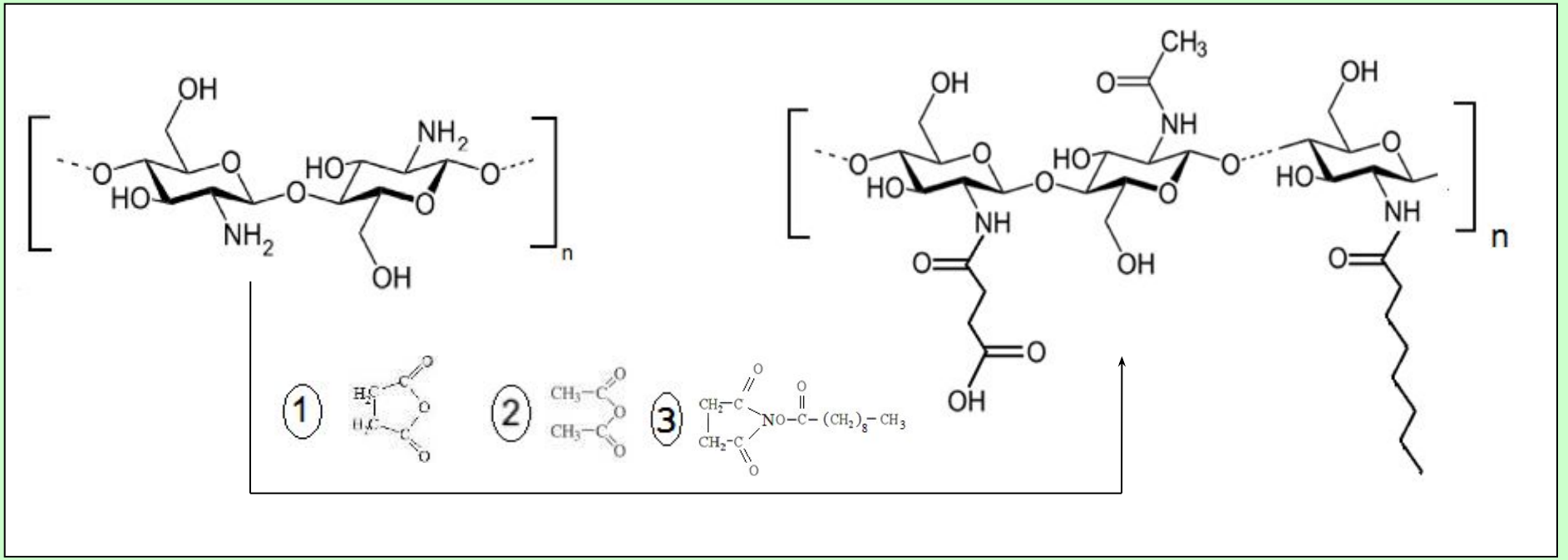


2. Композитные материалы

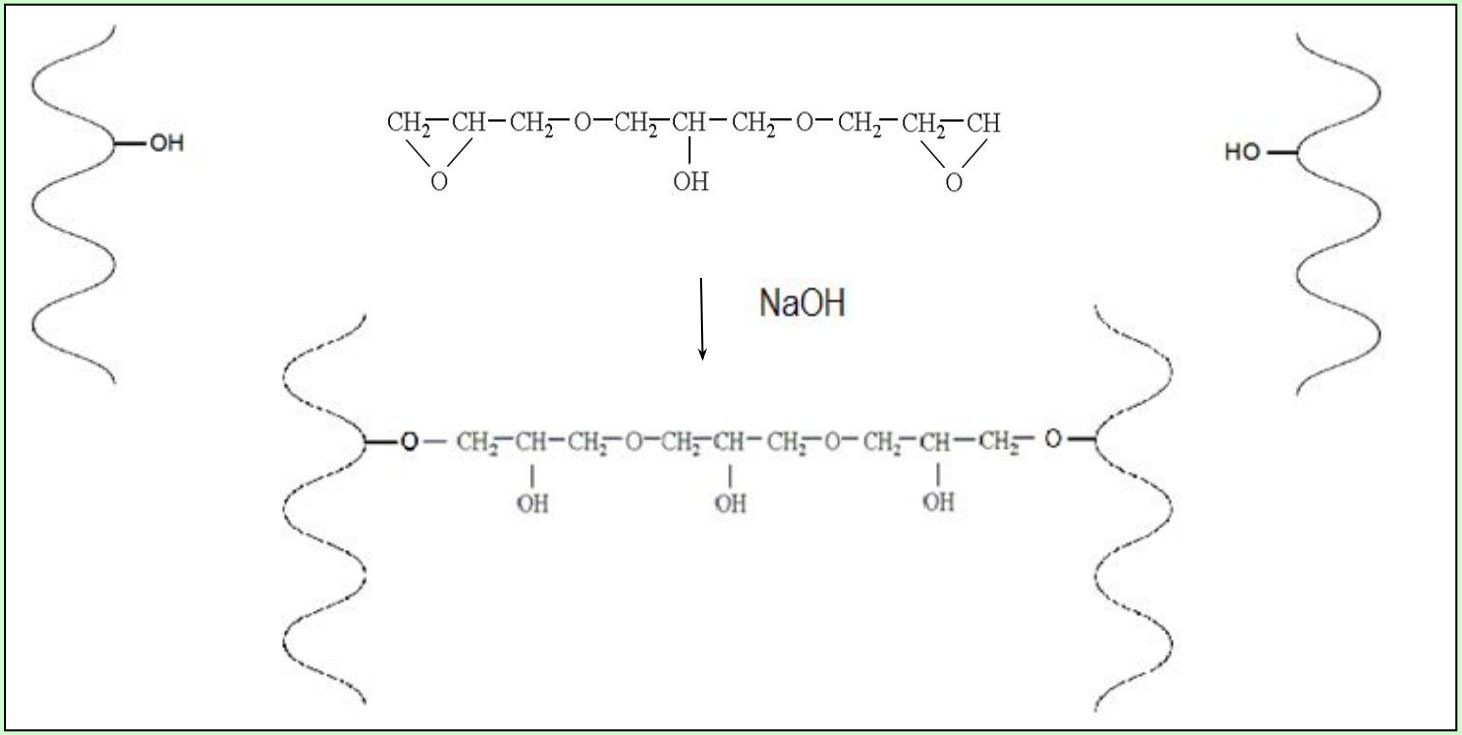
Высушенная титановая сетка + гидрогель

Титановая сетка + набухший гидрогель

Синтез аналогов гиалуроновой кислоты на основе хитозана



Контролируемое сшивание полученных полимеров с целью получения вязкопластичного геля



- Плёнки, содержащие АГК , были стабильны в брюшной полости мышей в течении 14 суток, что доказывает их биосовместимость (по данным ст.н.с., к.б.н Е.В. Свирщевской). При испытании in vivo (в организме кролика) импланты, содержащие АГК, были стабильны в течении 10 суток (по данным профессора Ю.В. Андреева, ЦКБ РАН).
- Предположительно, синтезированные АГК могут найти применение в медицине в качестве противоспаечных барьеров и композиций для внутрисуставных инъекций.

IV. ФЕРМЕНТЫ КАК ОСНОВА ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СОЦИАЛЬНО-ОПАСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Разработка поливакцины на основе IgA1 протеазы *N.meningitidis* для профилактики бактериальных менингитов

(совместно с Лабораторией химии протеолитических ферментов и Лабораторией биотехнологии)

ПРОТЕКТИВНОСТЬ

- **Уровень бактериемии (Число КОЕ)**

ИММУНОГЕННОСТЬ

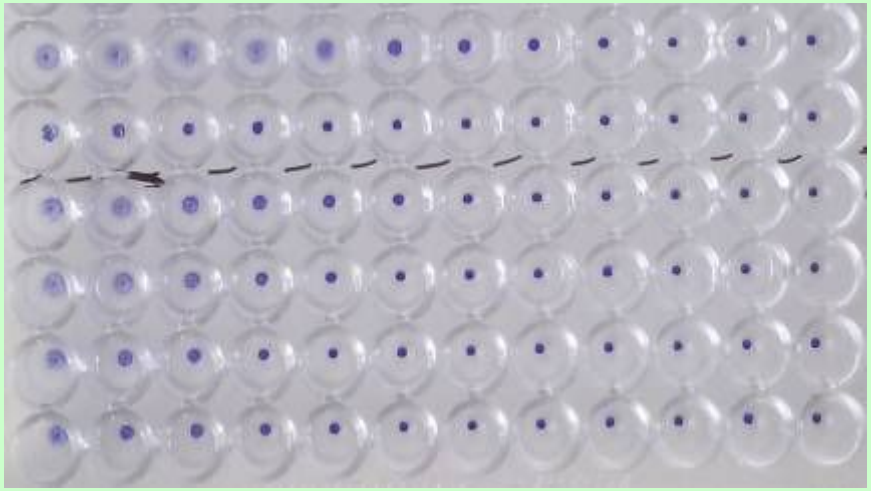
- **ИФА**
  - **с полноразмерной IgA1протеазой**
  - **с фрагментами IgA1протеазы**

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

- **Адаптивный перенос иммунных лимфоцитов**
- **Пассивная защита антителами**

Латекс-агглютинация - как экспресс-диагностика для обнаружения специфических антител к различным фрагментам **IgA1 протеазы** менингококка в сыворотках крови людей и экспериментальных животных

К 1 2 3 К- К+



На рисунках:

1, 2, 3 – номера образцов сывороток мышей, иммунизированных фрагментом IgA1 протеазы в дозах 10, 20 и 40 мкг соответственно (каждый из образцов - пул сывороток от 5-ти животных).

К –сыворотка неиммунизированных мышей

К- и **К+** - референс-сыворотки: отрицательная и положительная

Преимущества :

простота, скорость получения результатов, экономичность по сравнению с ИФА

Необходимые компоненты:

1.Разведения исследуемой сыворотки.

2. Латексный диагностикум с адсорбированными на нем антигеном.

3. 96-луночные полистироловые планшеты

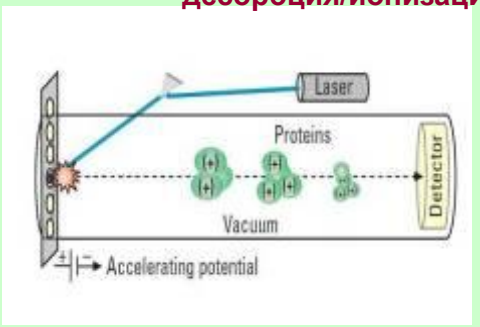
Реакция высокочувствительная и специфичная

Получение анилинсодержащих композитов для биоаналитики

Модификация кремниевых чипов сополимерами анилина с *м*-аминобензойной кислотой (*м*-АБК) обеспечивает эффективную пробоподготовку для SELDI-TOF-MS анализа белков и пептидов

Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI) и активированная поверхностью лазерная десорбция/ионизация(SELDI)

MALDI: «матрицу» добавляют к пробе



SELDI: каплю пробы наносят на пластину, модифицированную слоем «матрицы»

Примеры МАЛДИ матриц

Название	Английское название	Растворители для матрицы	Типы исследуемых веществ
2,5-Дигидроксибензойная кислота	2,5-Dihydroxybenzoic Acid(DHB)	Вода, этанол, метанол, ацетон, ацетонитрил, хлороформ, тетрагидрофуран	Пептиды, олигонулеотиды, полисахариды, синтетические полимеры
2-(4-Гидроксифенилазо)-бензойная кислота	2-(4-Hydroxyphenyazo)-benzoic acid (HABA)	Диоксан, ацетон, тетрагидрофуран, диметилформамид	Пептиды, белки, синтетические полимеры
α-Циано-4-Гидроксикоричная кислота	α-Cyano-4-hydroxycinnamic acid	Ацетон, водн. ацетонитрил, ТГФ, ДМФА, этанол	Пептиды, синтетические полимеры

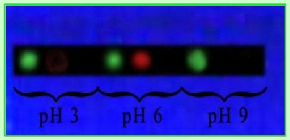
Адсорбция различных белков на кремниевых пластинах, модифицированных ПАНИ-*м*-АБК

Белок	pI	Цвет
Цитохром С	10.3	Зеленый
Миоглобин	6.9	Красный
Пепсин	2.8	Желтый

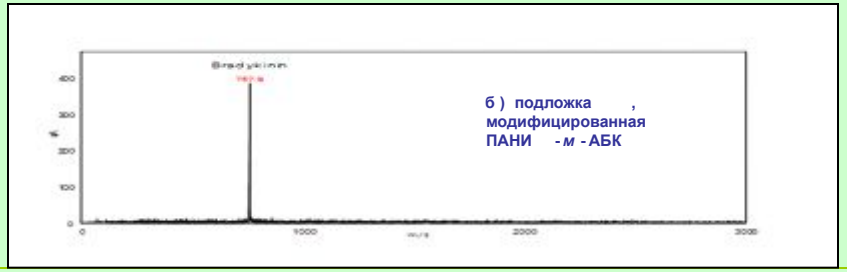
возбуждение: 480 нм

эмиссия: 546 610 581 нм

	Цитохром С	Миоглобин	Пепсин
Перед отмывкой	+	+	+
pH 3	+	+/-	-
pH 6	+	+	-
pH 9	+	-	-



Определение брадикинина методом SELDI-TOF MS на кремниевых пластинах, модифицированных ПАНИ-*м*-АБК



ПАТЕНТ: Vaczine-Shlosser G., Ribbing C., Bachman P.K., Zubov V.P., **Kapustin D.V**. Surface coating for laser desorbtion ionization mass spectrometry of molecules. **2011**. Patent WO 2011004308 (A1).

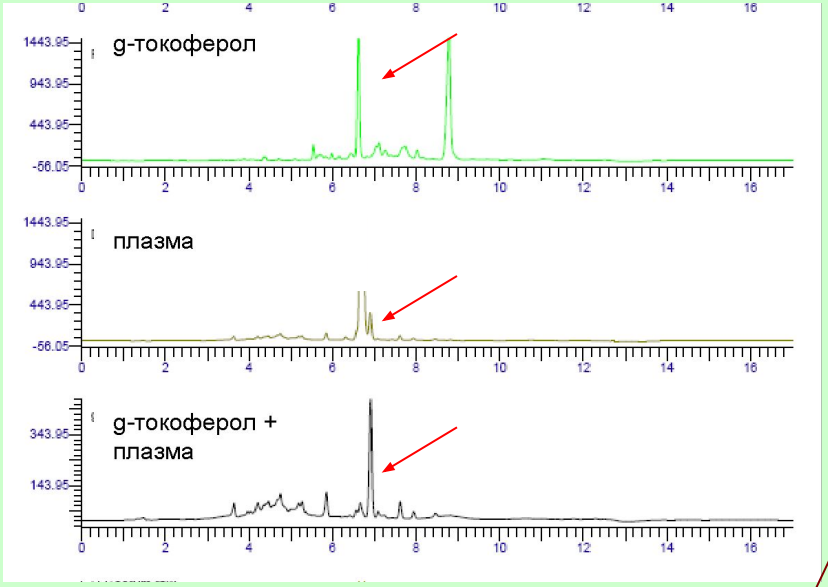
Nanocomposites and Polymers with Analytical Methods, ISBN: 978-953-307-352-1. **Dmitry Kapustin**, Anna Prostyakova, Yana Bryk, Elena Yagudaeva and Vitaly Zubov. Chapter 4. New Composite Materials Modified with Nano-Layers of Functionalized Polymers for Bioanalysis and Medical Diagnostics.

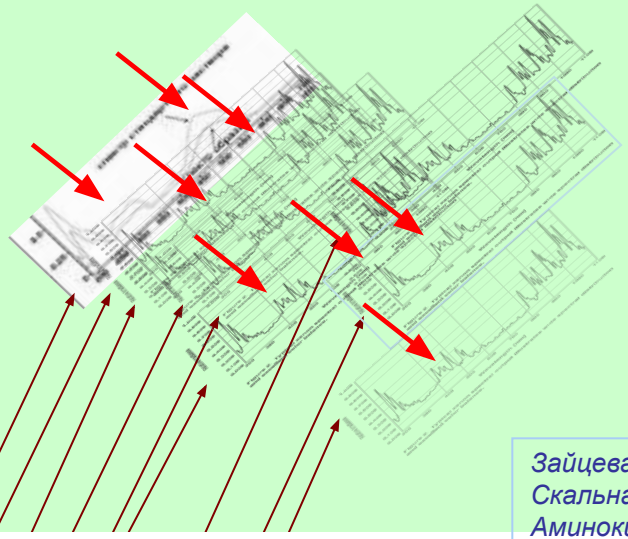
Проект 6-ой рамочной программы Евросоюза NACBO («Новые и усовершенствованные наноматералы, химические методы и оборудование для нанобиотехнологии», NMP4-CT-2004-500804: **2004 – 2010** г.г.)

Витамины, выделяемые из сыворотки крови с помощью ФП-сорбента

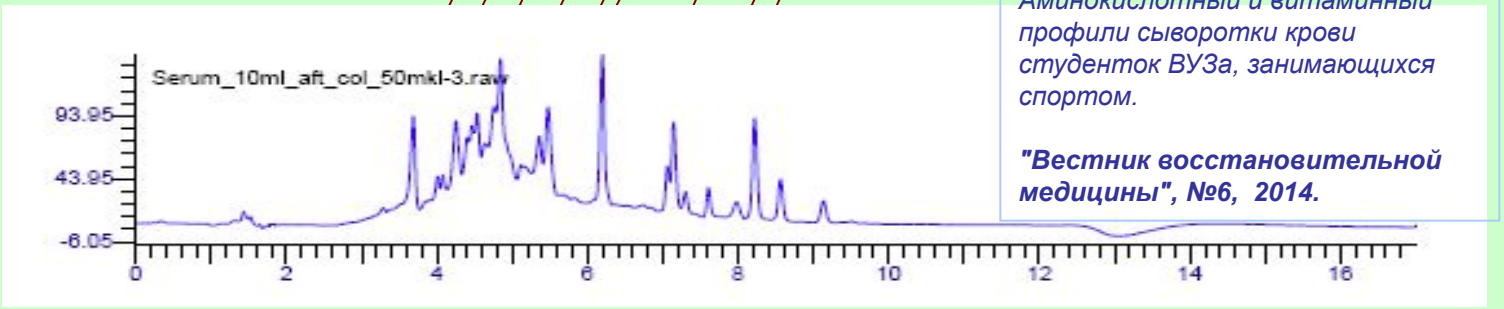
Калибровка **по времени удерживания** определяемых компонентов с использованием различных стандартов на примере жирорастворимых витаминов

Водорастворимые витамины			Жирорастворимые витамины		
	Время, мин	ПО, мкг/мл		Время, мин	ПО, мкг/мл
C	1.708	1	A	7.93	0.01
B_1	9.88	0.1	D_3	9.05	0.001
B_5	10.54	0.1	E	9.43	0.1
B_6	9.23	0.01	K	10.47	0.01
B_{12}	18.05	0.01			





Каждому пику на хроматограмме (пики различаются по времени удерживания кеомпонента смеси) соответствует характеристический пик в спектре поглощения



Зайцева И.П., Серебрянский Е.П., Скальная М.Г., ***Капустин Д.В.*** *Аминокислотный и витаминный профили сыворотки крови студенток ВУЗа, занимающихся спортом.*

"Вестник восстановительной медицины", №6, 2014.

Публикации Генераловой А.Н. с соавт. и Капустина Д.В. с соавт. за 2015 – 2016 г.г.

1. S. Sizova, A. Generalova, M.Tretyak, K. Mochalov, P.Samokhvalov, I. Nabiev, and V. Oleinikov, Submicron QDs-containing particles as nano-thermosensors, Materials Today: Proceedings, 2016, V. 3 (2), 617-621
2. А.Н. Генералова, В.П. Зубов, Дисперсии многофункциональных микросфер на основе полиакролеина для создания биоаналитических и визуализирующих реагентов, Высокомол. соединения, 2016, т.58, №4, 277-305, IF 0.737
3. Generalova A.N., Rocheva V.V., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Sholina N.V., Semchishen V.A., Zubov V.P., Koroleva A.V., Chichkov B.N., Khaydukov E.V. PEG-modified upconversion nanoparticles for in vivo optical imaging of tumors, RSC Advances, 2016, 6, 30089-97, DOI: 10.1039/C5RA25304G, IF 3.289
4. Vedunova M.V.; Mishchenko T.A.; Mitroshin, E.V.; Ponomareva N.V.; Yudintsev A.V.; Generalova A.N.; Deyev S.M.; Mukhina I.V.; Semyanov A.V.; Zvyagin, AV Cytotoxic effects of upconversion nanoparticles in primary hippocampal cultures, RSC Advances, 2016 V. 6, № 40, p: 33656-33665, DOI: 10.1039/c6ra01272h, IF 3.289
5. Рочева В.В., Шолина Н.В., Деревяшкин С.П., Генералова А.Н., Нечаев А.В., Хоченков Д.А., Семчишен В.А., Хайдуков Е. В., Степанова Е.В., Панченко В.Я. Люминесцентная диагностика опухолей с применением апконвертирующих наночастиц, Альманах клинической медицины, 2016; 44 (2), 12-18.
6. Рочева В.В., Хоченков Д.А., Генералова А.Н., Нечаев А.В., Семчишен В.А., Степанова Е.В., Соколов В.И., Хайдуков Е.В., Панченко В.Я. Апконвертирующие наноконструкции для прямой визуализации опухоли с использованием ближнего инфракрасного излучения, Известия РАН, Сер. физическая, Т. 80, № 4, г. 2016, с. 513-517. IF 0.34
7. E.V. Khaydukov, K. E. Mironova, V.A. Semchishen, A. N. Generalova, A. V. Nechaev, D. A. Khochenkov, E.V. Stepanova, O.I. Lebedev, A. V. Zvyagin, S.M. Deyev & V.Ya. Panchenko, Riboflavin Photoactivation By Upconversion Nanoparticles For Cancer Treatment. Scientific Reports. 6, 35103; Doi: 10.1038/Srep35103 (2016). IF 5.23
8. Генералова А.Н., Зубов В.П., Хайдуков Е.В.. Наокристаллы с антистоксовой флуоресценцией на пути в медицину, Природа, 2016, №11, стр.24-32.
9. Der-Jang Liaw, Elena Yagudaeva, Anna Prostyakova, Michael Lazov, Dmitry Zybin, Anatoly Ischenko, Vitaly Zubov, Cheng-Hung Chang, Ying-Chi Huang, Dmitry Kapustin. Sorption behavior of polyaramides in relation to isolation of nucleic acids and proteins. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 145
10. A.E. Guller, A.N. Generalova, E.V. Petersen, A.V. Nechaev, I.A. Trusova, N.N. Landyshev, A. Nadort, E.A. Grebenik, S.M. Deyev, A.B. Shekhter and A.V. Zvyagin, Cytotoxicity and non-specific cellular uptake of bare and surface-modified upconversion nanoparticles in human skin cells, Nano Research, 2015, 8, Issue 5, 1546-1562, IF 7.01.мегагрант 14.Z50.31.0022, РФФИ 12-04-01258-а
11. A.N. Generalova, I.K. Kochneva, E.V. Khaydukov, V.A. Semchishen, A.E. Guller, A.V. Nechaev, A.B. Shekhter, V.P. Zubov, A.V. Zvyagin and S.M. Deyev, Submicron polyacrolein particles in situ embedded with upconversion nanoparticles for bioassay, Nanoscale, 2015, 7, 1709-1717, IF 7.39 РНФ 14-13-01421, мегагрант 14.Z50.31.0022, РФФИ 13-04-40228-Н
12. А.Н. Генералова, В.П. Зубов, Дисперсии многофункциональных микросфер на основе полиакролеина для создания биоаналитических и визуализирующих реагентов, Высокомол. соединения, 2015, принята к печати. РНФ 14-13-01421
13. Е.В. Хайдуков, В.В. Рочева, К.Е. Миронова, А.Н. Генералова, А.В. Нечаев, В.А. Семчишен, В.Я. Панченко, Биосовместимые апконвертирующие чернила для скрытой антиконтрафактной защиты, Российские нанотехнологии, 2015, принята к печати. РНФ 14-13-01421, РФФИ 14-29-07241
14. S. Sizova, A. Generalova, M.Tretyak, K. Mochalov, P.Samokhvalov, I. Nabiev, and V. Oleinikov, Submicron QDs-containing particles as nano-thermosensors, Materials Today: Proceedings, в печати 2015 РФФИ 14-50-00131, мегагрант 11.G34.31.0050.

Публикации Жигис Л.С. с соавт. за 2013-2016 г.г.

1. О.В.Котельникова, А.П.Аллилуев, Е.Ю.Дрожжина, И.С.Королева, Е.А.Ситникова, А.А.Зинченко, Е.А.Гордеева, Т.Д. Мелихова, Е.А.Нокель, Л.С.Жигис, В.С.Зуева, О.А.Разгуляева, О.В.Серова, Е.Ю.Ягудаева, Л.Д Румш (2013) Протективные свойства IgA1 протеазы менингококков. Биомедицинская химия // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B, Vol.7, No 4, pp 305-310.

2. О.В.Котельникова, А.А.Зинченко, Е.А.Гордеева, Т.Д.Мелихова, Е.А.Нокель, Л.С.Жигис, В.С.Зуева, Е.Ю.Дрожжина, О. В.Серова, Л.Д.Румш (2015)
Перспективное использование секретируемых микробных протеаз для профилактики менингококковых менингитов. Клиническая медицина-2015, 28-29 сентября 2015, стр. 17-26.

3. Zhigis L.S., Kotel'nikova O.V., Vikhrov A.A., Zinchenko A.A., Serova O.V., Zueva V.S., Razgulyaeva O.A., Gordeeva E.A., Melikhova T.D., Nokel E.A., Alliluev A.P., Drozhzhina E.Yu. and Rumsh L.D. A new methodological approach to estimation of the IgA1 и IgA2 content in serum using recombinant IgA1 protease from meningococcus, (2015)
Biotechnology Letters, v.37, pp 2289-2293

4. Kotelnikova O.V., Zinchenko A.A., Vikhrov A.A., Alliluev A.P., Serova O.V., Gordeeva E.A., Zhigis L.S., Zueva V.S., Razgulyaeva O.A., Melikhova T.D., Nokel E.A., Drozhzhina E.Y., Rumsh L.D. Serological Analysis of Immunogenic Properties of Recombinant Meningococcus IgA1 Protease-Based Proteins. (2016). //Bulletin of Experimental Biology and Medicine, т. 161. № 3. с. 391-394

5. А.П.Аллилуев, О.В.Котельникова, А.А.Зинченко, О.В.Серова, Е.А.Гордеева, Л.С.Жигис, О.А. Разгуляева, Т.Д. Мелихова, Е.А.Нокель, Е.Ю. Дрожжина, Л.Д.Румш
Потенциальная поливакцина на основе микробной IgA1 протеазы в качестве поливакцины для профилактики бактериальных менингитов. (2016). //Эпидемиология и вакцинопрофилактика, декабрь 2016, № 6 (90), стр.88-93.

6. A.A. Zinchenko, A.P. Alliluev, O.P. Serova, E.A. Gordeeva, L.S. Zhigis, V.S. Zueva, O.A. Razgulyaeva, T.D. Melikhova, E.A. Nokel, E.Yu. Drozhzhina, O.V. Kotelnikova, L.D. Rumsh, Immunogenicand protective properties recombinant proteins based on meningococcal IgA1 protease, J. of Meningitidis. (2015), v.1, pp 1-5.

7. Е.И. Каширина, П.Д. Решетов, Л.Г. Алексеева, С.В. Хлгатян, Д.Ю. Рязанцев, С.В. Гурьянова, В.П. Зубов, Е.В. Свирщевская Капсулирование аллергенов клещей домашней пыли в наночастицы на основе хитозана и альгината // Российские нанотехнологии, 2015, ТОМ 10, № 7– 8, стр 98-104.

8. Каширина Е.И., Савина А.А., Щербинина Т.С. Характеристика имунного ответа на противоалергенную капсулированную вакцину // Российский иммунологический журнал (статья в печати).

9. E. Kashirina, P. Reshetov, L. Alekseeva, V. Berzhets, D. Ryazantsev, V. Zubov, D. Chudakov, and E. Svirshchevskaya. Encapsulation of Allergens into Chitosan-Alginate Nanoparticles Prevents IgE Binding // Jacobs Journal of Vaccines and Vaccination, 2015, 1(3), 1-8.

Публикации Решетова П.Д. с соавт. за 2015 г.

1. Е.И. Каширина, П.Д. Решетов, Л.Г. Алексеева, С.В. Хлгатян, Д.Ю. Рязанцев, С.В. Гурьянова, В.П. Зубов, Е.В. Свирщевская Капсулирование аллергенов клещей домашней пыли в наночастицы на основе хитозана и альгината // Российские нанотехнологии, 2015, ТОМ 10, № 7– 8, стр 98-104.
2. Каширина Е.И., Савина А.А., Щербинина Т.С. Характеристика имунного ответа на противоалергенную капсулированную вакцину // Российский иммунологический журнал (статья в печати).
3. E. Kashirina, P. Reshetov, L. Alekseeva, V. Berzhets, D. Ryazantsev, V. Zubov, D. Chudakov, and E. Svirshchevskaya. Encapsulation of Allergens into Chitosan-Alginate Nanoparticles Prevents IgE Binding // Jacobs Journal of Vaccines and Vaccination, 2015, 1(3), 1-8.