

Министерство образования и науки Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**



Институт физики высоких технологий
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология
 Кафедра биотехнологии и органической химии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Исследование биологической активности фенолгликозидов
УДК 547.918:579.001.5

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д21	Михайлова Дарья Юрьевна	<i>Михайлова</i>	07.06.16

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент каф. БИОХ	Белянин М.Л.	к.х.н., доцент	<i>Белянин</i>	07.06.16

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
кандидат экономических наук	Верховская М.В.	к.э.н.	<i>Верховская</i>	30.05.2016г.

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ассистент каф. ЭБЖ	Немцова О.А.		<i>Немцова</i>	31.05.16.

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. каф. БИОХ	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор	<i>Краснокутская</i>	10.06.16

Томск – 2016 г.

*Планируемые результаты обучения
по ООП 19.03.01 «Биотехнология» (бакалавр)
профиль «Биотехнология»*

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Общекультурные компетенции</i>	
Р1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
Р2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
Р3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
<i>Профессиональные компетенции</i>	
Р4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
Р5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
Р6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
Р7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»



Институт физики высоких технологий
Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология
Кафедра биотехнологии и органической химии

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой БИОХ

 Краснокутская Е.А.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Бакалаврской работы

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
4Д21	Михайловой Дарье Юрьевне

Тема работы:

Исследование биологической активности фенолгликозидов

Утверждена приказом директора (дата, номер)

21.04.2016, №3084/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

07.06.2016

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе

(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).

Объектом исследования являются фенолгликозиды полученные на кафедре БиОХ НИ ТПУ. Вещества найдены в природном сырье и являются безопасными для человека и окружающей среды. Фенолгликозиды еще не были изучены на противогрибковую активность, что делает данное исследование актуальным и новым.

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Литературный обзор показал, что в настоящее время не изучено воздействие фенолгликозидов, найденных в природном сырье, на микроорганизмы рода Candida. Вследствие чего была поставлена задача исследовать биологическую активность фенолгликозидов, подобрать подходящий штамм Candida, питательную среду, методику определения активности вещества и провести скрининг. Был проведен экономический анализ исследования и анализ вредных факторов, возникающих в процессе проведения работ.</p>
<p>Перечень графического материала</p>	
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p> <p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Консультант</p> <p>Кандидат экономических наук Верховская Марина Витальевна</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Ассистент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Немцова Ольга Александровна</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках: отсутствуют</p>	

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	<p>10.02.2016</p>
--	-------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент каф. БИОХ	Белянин М.Л.	к.х.н., доцент		10.02.16

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д21	Михайлова Дарья Юрьевна		10.02.16

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4Д21	Михайлова Дарья Юрьевна

Институт	физики высоких технологий	Кафедра	биотехнологии и органической химии
Уровень образования	бакалавр	Направление	19.03.01 Биотехнология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	1. Общий бюджет НИ составил 67,5 тыс. руб., из них материально-технических затрат – 32,5 тыс. руб., человеческих – 35 тыс. руб. 2. Норматив расходования ресурсов для разработанного продукта установлен не был вследствие новизны разработки. 3. При выполнении раздела использовалась упрощенная налоговая система РФ, отражены обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС).
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	1. Коммерческий потенциал НИ является высоким, так как в настоящее время на рынке наблюдается полное отсутствие продуктов, подобных разработанному в НИР. 2. В бюджете НИ были отражены затраты на зарплату исследователей, амортизацию оборудования и отчислений во внебюджетные фонды. Сырьё было принято как вновь купленное по текущим ценам.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

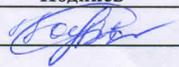
1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Альтернативы проведения НИ
3. График проведения и бюджет НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
кандидат экономических наук	Верховская Марина Витальевна	кандидат экономических наук		23.03.2016г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д21	Михайлова Дарья Юрьевна		23.03.2016

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4Д21	Михайлова Дарья Юрьевна

Институт	физики высоких технологий	Кафедра	биотехнологии и органической химии
Уровень образования	бакалавр	Направление	19.03.01 Биотехнология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<i>Объектом исследования является фенолгликозиды, полученные на кафедре БиОХ НИ ТПУ. фенолгликозиды исследуются на биологическую активность, а именно способность подавлять рост микроскопических грибов рода Candida. Фенолгликозиды экологически безопасны и не оказывают пагубного воздействия на организм.</i>
--	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

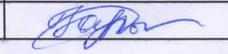
<p>1. Производственная безопасность</p> <p>1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения</p> <p>1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения</p> <p>1.3. Отклонение показателей микроклимата в помещении</p>	<p><i>Вредные факторы производственной среды:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - вредные вещества: изопропиловый спирт; - условно-патогенные микроорганизмы: <i>Candida albicans</i>; - недостаточная освещенность, повышенный уровень шума; - Опасные проявления факторов производственной среды: - Повышенная температура поверхностей оборудования; - оборудование, работающее под давлением; - пожаробезопасность; - электробезопасность <p><i>Параметры микроклимата в лаборатории характеризуются допустимыми показателями температуры, относительной влажности воздуха и скорости движения воздуха в рабочей зоне производственных помещений с учетом периода года.</i></p>
<p>2. Экологическая безопасность</p>	<p><i>Возможны следующие воздействия на окружающую природную среду в процессе выполнения работы и направления утилизации отходов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Контаминация воздушной среды микроорганизмами. Необходимо работать в ламинарном шкафу при включенной вентиляции и бактерицидной лампе, утилизация отработанного материала непосредственно после опыта; - Биологическое загрязнение водотоков в результате попадания в хозяйственно бытовую канализацию спор микроорганизмов. В связи с этим проводится стерилизация микроорганизмов и их спор
<p>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях</p>	<p><i>Возникновение пожара на рабочем месте. В</i></p>

2.1 Пожарная и взрывная безопасность	случае возникновения ЧС предусмотрены первичные средства пожаротушения: огнетушители ОУ и ОУ-5 для тушения электрооборудования.
4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: 4.1 специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;	
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности	Немцова Ольга Александровна			04.04.16

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д21	Михайлова Дарья Юрьевна		04.04.16

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 70 с., 3 рис., 21 табл., 31 источник, 1 прил.

Ключевые слова: фенолгликозиды, *Candida albicans*, противогрибковая активность, биологическая активность, кандидоз, кора осины.

Объектом исследования являются фенолгликозиды, выделенные из коры осины или синтезированные на кафедре БиОХ НИ ТПУ общими химическими методами.

Цель работы – исследовать биологическую (противогрибковую) активность фенолгликозидов.

В процессе исследования проводилось осуществление фармакопейного метода определения антигрибковой активности препарата.

В результате исследования были получены данные о воздействии тестируемых фенолгликозидов по отношению к *C. Albicans*.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: тестируемые фенолгликозиды хранятся в форме белого кристаллического порошка, стабильны, растворимы в спирте и воде, нетоксичны.

Степень внедрения: скрининг биологической (противогрибковой) активности фенолгликозидов, является начальным этапом исследований.

Область применения: конечные результаты работы могут применяться в медицине, как средство для лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами рода *Candida*.

Экономическая эффективность/значимость работы: фенолгликозиды никогда ранее не испытывались на воздействие по отношению к микроскопическим грибам, что обеспечивает данную работу научной новизной и актуальностью. К тому же тестируемые вещества найдены в растительном сырье, заведомо не токсичны и рекомендованы к применению при различных нарушениях в организме человека.

В будущем планируется установление оптимальной подавляющей концентрации, направленная модификация структуры фенолгликозидов.

Обозначения и сокращения

СПИД - синдром приобретённого иммунодефицита -

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

C.alb. - *Candida albicans*

Candida spp - род *Candida*

Оглавление

Введение	12
1. Литературный обзор	14
2. Объекты и методы исследования	25
2.1. Список использованных веществ и оборудования.	25
2.2. Методика определения противогрибковой активности	29
3. Результаты исследования	31
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	33
4.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	33
4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования	33
4.1.2. Анализ конкурентных технических решений	34
4.1.3. Технология QuaD	36
4.2. Планирование научно-исследовательских работ	37
4.2.1. Структура работ в рамках научного исследования	37
4.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ	39
4.2.3. Разработка графика проведения научного исследования	40
4.3. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	43
4.3.1. Расчет материальных затрат НТИ	43
4.3.2. Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	44
4.3.3. Основная заработная плата исполнителей темы	46
4.3.4. Дополнительная заработная плата исполнителей темы	48
4.3.5. Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	48
4.3.6. Накладные расходы	49

4.3.7. Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	50
5. Социальная ответственность	51
5.1. Анализ вредных факторов	52
5.1.1 Вредные вещества	52
5.1.2. Отклонение показателей микроклимата в помещении	54
5.1.3 Недостаточная освещенность	54
5.1.4 Уровень шума	56
5.2 Анализ опасных факторов, возможных при выполнении работ, и меры безопасности.	56
5.2.1 Электробезопасность	57
5.2.2 Пожарная безопасность	59
5.2.3 Повышенная температура поверхностей и повышенное давление	60
5.3. Экологическая безопасность	61
5.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	62
5.5. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	63
Заключение	65
Список публикаций студента	66
Список использованных источников	67
Приложение А	70

Введение

В настоящее время существует необходимость создания нового вида препаратов предназначенных для лечения заболеваний вызванных микроорганизмами рода *Candida*.

Все больше видов микроорганизмов обретает резистентность к существующим видам антибиотиков. Также отрицательным фактором является негативное воздействие антибиотиков на микрофлору человека. Что само по себе может повлечь возникновение кандидоза.[1]

Объектом исследования является фенолгликозиды.

Предмет исследования – противогрибковая активность фенолгликозидов.

Изучение противогрибковой активности *in vitro* основана на угнетении роста культуры тестируемых микроорганизмов *Candida albicans*. Эти микроорганизмы являются условно патогенными. [1]

Противогрибковая активность фенолгликозидов, на данный момент, мало изучена. Исходя из этого, данная работа обладает научной и практической новизной.

Несмотря на развитие синтетических методов в органической химии, в настоящее время в литературе не было найдено общих методов синтеза эфиров фенолгликозидов коры осины. Все тестируемые соединения, были выделены (тремулацин) или синтезированы на кафедре Биотехнологии и органической химии НИ ТПУ.

Начальной целью, поставленной перед нами был качественный анализ воздействия фенолгликозидов на микроорганизмы рода *Candida Albicans*. Для этого нами был выбран один из методов диффузии в агар, приведенный в Государственной фармакопее №10.

Практической значимостью исследования является возможность применения дальнейших разработок в фармацевтической промышленности и медицинских учреждениях.

Литературный обзор

Candida albicans —форма дрожжеподобных грибов, является возбудителем оппортунистических инфекций. Инфекции передаются через гениталии и рот. Нередкими причинами заболеваний и летального исхода являются систематические грибковые инфекции (фунгемии) у пациентов с иммунодефицитом. Кроме того грибок возбуждает инфекции передающиеся в больницах, а также общественных местах[1].

Микроорганизмы рода *Candida*– это одноклеточные дрожжеподобные грибы, имеющие размеры от 6до10 мкм. Эти микромицеты являются диморфными: в зависимости от условий они могут образовывать либо псевдомицелий (нити удлинённых клеток), либо бластомицеты (клетки – почки). Микроскопические грибы рода *Candida* распространены в окружающей среде повсеместно, являются крайне жизнеспособными.

Клетки *Candida spp.* могут быть обнаружены в питьевой воде, пищевых продуктах, почве, на слизистых оболочках и кожном покрове человека и животных[2].

Кандидоз – крайне распространенное заболевание. Это одна из наиболее учащенных причин обращения за медицинской помощью среди населения, а по большей части женского пола. За последнее десятилетие частота установления признаков кандидоза у пациентов увеличилась практически в два раза. Такое значительное учащение случаев возникновения кандидозов, обусловлено воздействием ряда предрасполагающих факторов, таких как: длительный и бесконтрольный прием кортикостероидов, антибиотиков, оральных контрацептивов, цитостатиков, нарушения эндокринной системы, лучевая терапия, иммунодефицитные состояния, тяжелые инфекционные заболевания и др. При назначении терапии антибиотиков широкого спектра действия крайне необходимо учитывать, способность подавления не только патогенных микроорганизмов, но и лактобацилл, являющихся физиологическими антагонистами

дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Кроме того, *Candida* обладает специфической особенностью использовать антибиотики в качестве источников питания. Таким образом некоторые препараты напротив создают благоприятные условия для существования и активного размножения *Candida*[2].

Большинство случаев орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода вызваны *C.albicans*, либо как единственный выявленный возбудитель, либо в составе микст-инфекции[3].

Рецидивирующая кандидозная инфекция типична для больных с иммунодефицитом, особенно для больных СПИД. Для предотвращения рецидивов орофарингеального кандидоза долгосрочная поддерживающая терапия флуконазолом достаточно эффективна. Долгосрочная поддерживающая терапия флуконазолом прошла сравнение по эффективности с эпизодическим применением флуконазола в ответ на рецидив заболевания. Продолжительная поддерживающая терапия предотвращает рецидивы кандидоза более эффективно, чем периодическая терапия, но ассоциирована с большим риском развития резистентности возбудителя. В то же время было показано, что для предотвращения рецидивов орофарингеального кандидоза пероральная терапия амфотерицином В, нистатином и капсулами итраконазола менее эффективна. В целом успех лечения кандидоза слизистых оболочек зависит не только от адекватной антифунгальной терапии, но и от успеха коррекции фонового заболевания [3].

Низкая эффективность смешанной терапии антибиотиками против ряда микроорганизмов рода *Candida* и подавление микрофлоры кишечника были экспериментально подтверждены учеными Michael J. Kennedy. Paul A. Volz. Эксперимент проводился на лабораторных мышах зараженных *Candida albicans*. Терапия включала в себя следующий ряд антибиотиков: пенициллин, клиндамицин, ванкомицин, эритромицин и гентамицин. Препараты вводили в организм мышей орально, а по истечении трех дней

фиксируют результат воздействия антибиотиков. Данное исследование показало, что все антибиотики позволяли *C.albicans* размножаться в кишечнике и далее распространяться по желудочно-кишечному тракту мышей, а затем в висцеральные органы. Кроме того, терапия вызвала нарушение кишечной микрофлоры, являвшейся защитным барьером против *C.albicans*[4].

Устойчивость рода *Candida* к ряду препаратов, также была подтверждена группой ученых William R. Kirkpatrick, Joseph D. Zimmerman и др. Организмы *C. Albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. Paгoca* и *C. dubliniensis* были обследованы на наличие лекарственной чувствительности. Был проведен скрининг устойчивости к новым препаратам анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, позаконазола и вориконазол. Результаты исследования показали устойчивость большей части микроскопических грибов, в том числе *C.albicans*, к тестируемым препаратам[5].

Широкое применение в медицине имеет ряд препаратов на основе флуконазола(структурная схема рис.1): Микомакс (ZENTIVA A.S., Чешская республика), Форкан (CIPLA LTD, Индия), Флюкостат (ФАРМСТАНДАРТ ООО, Россия), Флуконоорм (RUSAN PHARMA LTD, Индия), Микосист (GEDEON RICHTER, Венгрия), Микофлюкан (DR.REDDY'S LABORATORIES LTD, Индия) и др.

Механизм действия флуконазола заключается в угнетении 14 α -деметилазы цитохрома P450 грибковой клетки. Аналогично действуют противогрибковые препараты класса имидазола и триазола. У млекопитающих активность деметилазы к флуконазолу менее чувствительна, по сравнению с грибковой деметилазой. Данное торможение предотвращает переход ланостерина в эргостерол (важный составляющий компонент цитоплазматической мембраны гриба) и последующее за ним накопление 14 α -метил стероидов. Основным свойством Флуконазола является фунгистатичность, однако, с увеличением дозы препарат может проявлять

фунгицидное воздействие против некоторых микроорганизмов, например, *Cryptococcus*. Флуконазол имеет активность по отношению к *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp. (за исключением *C. glabrata* и *C. krusei*), *Epidermophyton* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Trichophyton* spp. Резистентность микроорганизмов к лекарственным средствам азольного класса имеет тенденцию постепенного развития в процессе медикаментозного лечения, вызывая клиническую недостаточность у пациентов с иммунодефицитом (у больных с продвинутой стадией ВИЧ, проходящих лечение кандидоза либо инфекции пищевода, вызванной микроорганизмом рода *Candida*). *C. Albicans* резистентна к флуконазолу за счет мутаций в гене ERG11, кодирующем 14 α -деметилазу. Благодаря таким мутациям предотвращается привязка азольного препарата, хотя допускается связывание природного субстрата фермента, ланостерина. Таким образом, увеличение устойчивости к одному азолу, будет обеспечивать резистентность ко всем противотуберкулезным препаратам в азольном классе. Существует другой механизм сопротивления *C. Albicans*, и *C. Glabrata*. В ходе его осуществления увеличивается скорость оттока препарата из клетки при помощи АТФ-связывающей кассеты и переносчиков суперсемейства основных посредников. Другие генные мутации, как известно, способствуют развитию устойчивости [6].

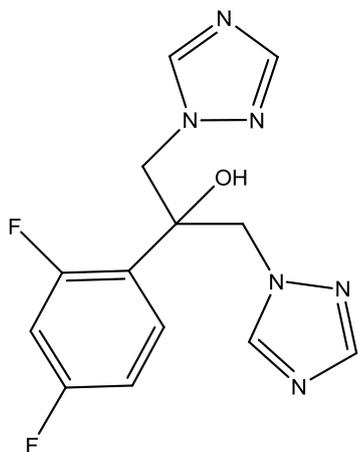


Рис.1. Структурная формула флуконазола

Осиновая кора широко применяется в качестве лекарственного средства вследствие ее уникального химического состава. В коре осины

содержится ряд углеводов (фруктоза, сахароза и глюкоза), фенолгликозиды, дубильные вещества, высшие жирные кислоты (бегеновая, лауриновая, каприновая, арахидоновая) ароматические кислоты, горькие гликозиды (популин, салицин) [7].

Для сухого экстракта из листьев осины выявлена высокая активность по отношению к процессам свободнорадикального окисления (в опытах *in vitro*), что, вероятно, связано с большим содержанием различных групп фенольных соединений, как фенолгликозиды, флавоноиды, фенолокислоты, а также дубильные вещества. Исследуемый экстракт показал как прооксидантную, так и антиоксидантную активность, к тому же антиоксидантная активность была выражена в большей степени. Вследствие того, что сухой экстракт листьев осины имеет высокие показатели общей антиоксидантной активности ($67,0 \pm 1,12 \%$), вовсе не исключено, что он способен улавливать свободные радикалы и в связи с этим подавлять процессы перекисидации, самостоятельно выступая в роли прямого антиоксиданта [8].

В настоящее время разработана таблетированная форма уросептического средства растительного происхождения, имеющего условное название «Фитоуросепт». Данный препарат получают из экстрактов коры осины, брусники, травы горца птичьего, толокнянки, цветков календулы и крапивы. Основными действующими компонентами «Фитоуросепта» выступают флавоноиды и фенолгликозиды [9].

Экспериментальным путем было доказано антибактериальное действие «Фитоуросепта» на все исследованные условно-патогенные микроорганизмы. Кроме того, наиболее выраженное угнетающее воздействие было выявлено по отношению к штаммам *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, а так же по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*. Чуть менее выраженный антибактериальный эффект «фитоуросепт» проявляет по отношению к указанным штаммам в

концентрациях 2,5 и 5,0 мг/мл соответственно. Доказано, что препарат обладает выраженным противовоспалительным действием[10].

С каждым годом более значимое место в лечении и профилактике различных заболеваний в клинической медицине занимает применение лекарственных растений и препараты изготовленные из них. Огромное множество видов растений является потенциальным источником для получения новых лекарственных средств. А также биологически активных добавок. Широкий спектр активности растительных лекарственных обусловлен комплексом биологически активных веществ, оказывающих многостороннее действие на различные части всего патологического процесса[11].

Доказаны антиоксидантные и противовоспалительные свойства растений, имеющих в своем составе фенольные соединения, полифенолы, фенолгликозиды [12].

Существует и широко применяется множество биологически активных добавок на основе коры осины. Например, Популин (компания «Биолит») в своем составе имеет фенолгликозиды коры осины (салицин, популин, тремулоидин, тремулацин, саликортин), дубильные вещества, органические кислоты (бензойная, яблочная, аскорбиновая). Биосинол, Экорсол и другие БАДы также содержат экстракт коры осины, что подтверждает ее безопасность и нетоксичность для человека[13].

Для выявления действия фенолгликозидов на микроорганизмы могут быть использованы различные методики.

В государственной фармакопее представлены следующие методы определения антимикробной активности:

1. Метод определения антимикробной активности препаратов с использованием трехдозного варианта диффузии в агар. Метод заключается в приготовлении питательной среды, соответствующей выбранному микроорганизму и внесении в нее тестируемого вещества. Препараты

готовятся в растворах различной концентрации. Последовательность внесения растворов испытуемого и стандартного образцов в лунки или цилиндры каждой чашки должна быть такой: в начале вносится раствор с минимальной концентрацией стандартного образца (C_1) и соответствующий ему раствор испытуемого образца (I_1). Далее вносятся растворы со средней концентрацией (C_2 и I_2), в конце следует вносить растворы с максимальными концентрациями (C_3 и I_3). Количество чашек, используемых в опытах, должно быть достаточным для обеспечения статистической достоверности. Дисперсионный анализ и расчет активности при использовании данного метода диффузии в агар проводится в соответствии со статьей ОФС «Статистическая обработка ОФС результатов определения» [14].

Метод диффузии основан на способности антибиотических веществ диффундировать в толщу агара и вызывать задержку, торможение или подавление роста тест-микроба. Скорость диффузии растворов антибиотика в агар зависит от химической природы препарата, состава среды и ее рН. Определенное значение имеет рН буфера, в котором готовят рабочие растворы антибиотиков [14].

В настоящее время разработаны и применяются разнообразные методы испытания антибиотиков при помощи диффузии в агар. К ним относятся: методы лунок, канавки, цилиндриков, блочков, дисков, таблеток и др [14].

1.1 Метод цилиндриков. Используют алюминиевые цилиндрики диаметром около 5 мм, длиной около 10 мм, либо стеклянные, нарезанные из трубки и опаянные на пламени с обоих концов. Цилиндрики по трафарету устанавливают на застывшей поверхности агара, засеянного в чашки Петри изучаемыми микробами. Затем наливают в них различные антибиотики или разведения одного антибиотика. После инкубации в термостате определяют диаметры зон отсутствия роста тест-организма [14].

Метод цилиндриков можно использовать еще и в такой модификации: в чашку Петри наливают вначале 20 мл агара. После того как агар остынет, на его поверхность наливают еще 5 мл агара, содержащие споры или вегетативные клетки тест- микроба, и легким покачиванием распределяют его равномерно по всей поверхности первого слоя. Через час на поверхность застывшего агара расставляют по трафарету стерильные цилиндрически, а затем вносят в них точно дозированное количество антибиотика [14].

1.2. Метод канавки. В стерильные чашки Петри наливают агар и дают ему застыть. Из застывшего агара по диаметру чашки вырезают полоску шириной 1 см. В образовавшуюся канавку наливают расплавленный агар, содержащий определенный процент препарата. Когда агар в канавке застывает, чашки Петри ставят в термостат на 3–4 час, чтобы произошла диффузия препарата из канавки в окружающую среду. Культуру бактерий высевают на поверхность агара штрихами, перпендикулярными к канавке и пересекающими всю чашку от края до края (включая канавки). Затем чашки Петри помещают в термостат для развития бактерий при оптимальной температуре на 20–24 час. Результаты учитывают по интенсивности роста. Устойчивые штаммы растут до самой канавки и даже по ее поверхности. Рост чувствительных к препарату культур задерживается или прекращается на разных расстояниях от канавки в зависимости от степени чувствительности. Это расстояние можно измерить миллиметровой линейкой [14].

1.3. Метод лунок. Агар в чашке Петри засевают испытуемым микробом. При помощи прокаленного сверла для пробок в агаре вырезают несколько лунок, в которые наливают одну-две капли расплавленного и остуженного до 45° С агара для образования дна. Затем в получившиеся углубления помещают различные разведения антибиотика. Чашки ставят в термостат на 20–24 час. Степень чувствительности испытуемого микроба к антибиотику определяют по ширине зоны задержки роста, выражаемой в

миллиметрах или по концентрации вещества в том последнем разведении, которое еще в состоянии задерживать рост исследуемых микробов [14].

1.4. Метод агарового блочка. Этот метод, предложенный Егоровым (1957), применяется главным образом для изучения антагонистических взаимоотношений между микробами и заключается в следующем. В чашку Петри наливают 20–25 мл расплавленного питательного агара, пригодного для культивирования антагониста. Когда агар застынет, стерильным пробочным сверлом (20–22 мм) вырезают из него блочки, которые переносят при помощи стерильного скальпеля в центр других чашек по одному на каждую чашку. Затем заливают чашки с блочками питательной средой, оптимальной для выращивания тест микробов, с таким расчетом, чтобы блочек возвышался над уровнем среды на 1–1,5 мм. Когда агар застынет, чашки необходимо подсушить, чтобы удалить конденсационную воду. Затем поверхность агарового блочка засевают культурой антагониста. Через двое-трое или более суток инкубации в чашки подсевают штрихами тест-организмы по радиусам агаровой пластинки. После соответствующей инкубации в течение 18–20 час чашки просматривают. Для определения антибиотической активности актиномицетов рекомендуется несколько видоизмененный способ агаровых блочков, заключающийся в том, что актиномицет сразу высевает сплошным «газоном» на поверхность среды, подходящей для его развития и образования антибиотического вещества. Затем из среды, на которой хорошо развился актиномицет, вырезают агаровые блочки и переносят в стерильные чашки Петри, после чего заливают их охлажденной до 65–75° С агаровой средой, благоприятной для роста тест-микробов. Когда агар застынет, чашки помещают на сутки в термостат, чтобы антибиотическое вещество, образуемое актиномицетом, успело продиффундировать в окружающую среду, а затем подсевают радиальными штрихами тест-микробы [14].

2. Метод таблеток. Уайтхауз (1961) предложил метод определения антибактериальных свойств антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов при помощи таблеток, состоящих на 90% из окислов одного или нескольких металлов: титана, циркония, гафния, тория или церия и на 10% – из целлюлозы. Для связывания вводят немного агар-агара. В таблетки при их изготовлении, добавляют антибиотик или химиотерапевтический агент. Для определения их активности таблетки накладывают на газоны тест-бактерии. Бене и др. (1962) применяли метод прессования препаратов в таблетки для определения антибактериальной активности малорастворимых веществ. Такие вещества прессуются с тальком в разных соотношениях. Полученные таблетки накладывают на поверхность агара, засеянную тест-бактериями. После инкубации на месте наложения таблеток появляются стерильные, небольшие по размерам зоны, различающиеся по содержанию вещества в таблетке [14].

3. Применение двухслойного агара для испытания антибактериальной активности антибиотиков. В чашку Петри наливают 20 мл агара (3%) картофельного, капустного или какого-либо другого, на котором хорошо растет испытуемый микроб. Это первый слой. Затем, когда агар застынет, на него наливают 5 мл другого агара (1,5%-ный), в который добавлена суспензия бактерий из расчета на 100 мл среды 1 мл бактериальной взвеси, содержащей 1 млрд. бактериальных клеток (второй слой). После того, как застынет второй слой, делают пробойником колодцы, в которые наливают каплями антибиотик [14].

4. Метод определения бактериостатического действия комбинаций антибиотиков. Для изучения чувствительности бактерий к комбинациям антибиотиков пользуются методом диффузии в агар. С этой целью применялись бумажные полосы, пропитанные антибиотиками и размещенные на поверхности агара под углом друг к другу. Полученные результаты изображают графически при помощи кривых, определенные типы

которых выражают синергическое, суммарное или антагонистическое действие двух антибиотиков [14].

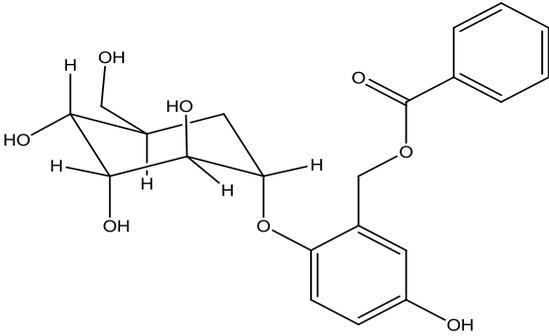
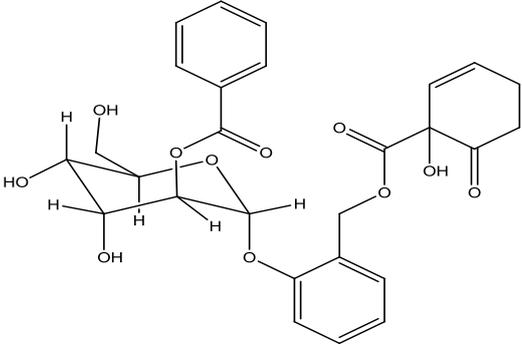
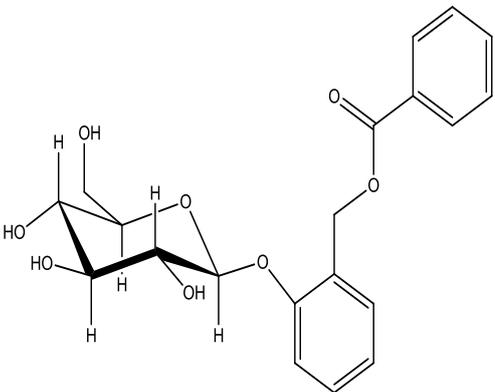
5. Определение чувствительности бактерий к антибиотикам при помощи фазоконтрастного микроскопа. В основе метода быстрого определения чувствительности бактерий к антибиотикам лежит принцип наблюдения живых бактерий в фазоконтрастном микроскопе. Испытуемую культуру бактерий наносят в чашку Петри с 3%-ным асцит-агаром. На поверхность среды раскладывают четыре-пять кружочков фильтровальной бумаги, смоченной различными антибиотиками. Через 3–5 час при помощи фазоконтрастного микроскопа можно определить зону подавления роста бактерий. В зоне подавления роста обнаруживаются только отдельные бактерии, в то время как за пределами ее наблюдается образование типичных микроколоний [14].

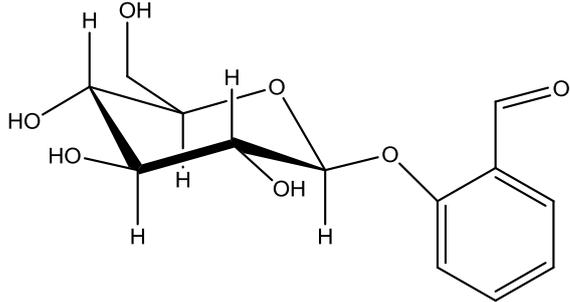
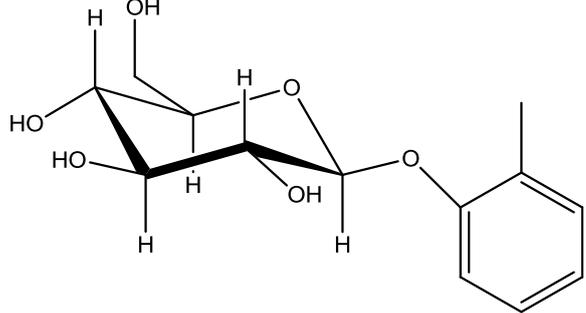
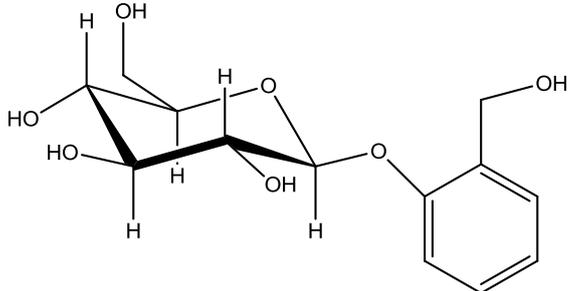
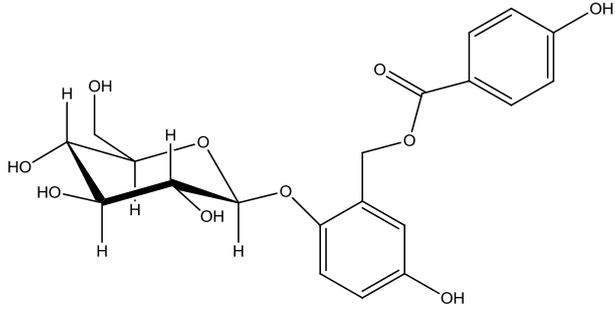
2. Объекты и методы исследования.

2.1 Список использованных веществ и оборудования.

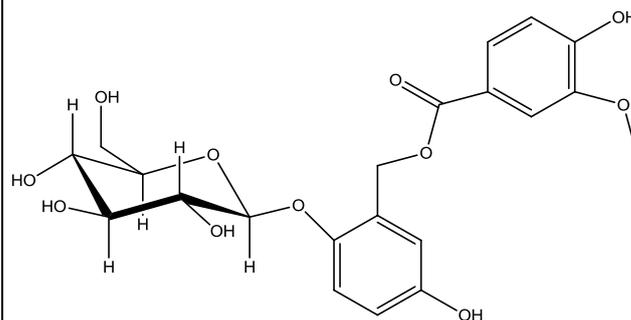
В ходе исследовательской работы на противогрибковую активность *in vitro* нами были протестированы 14 фенолгликозидов.

Таблица 2.1

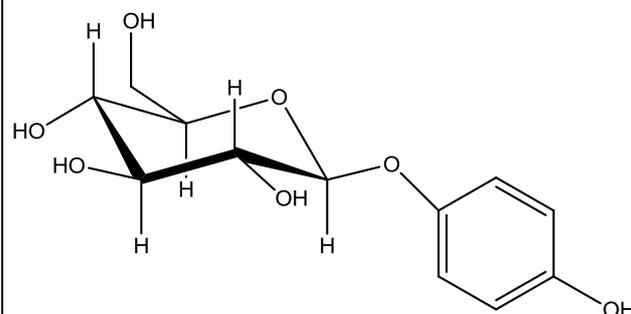
Название	Структурная формула
Дезоксисалирепозид	
Салирепозид	
Тремулацин	

<p>Гелицин</p>	
<p>Крезилглюкозид</p>	
<p>Салицин</p>	
<p>4-гидроксибензоилсалирепин</p>	

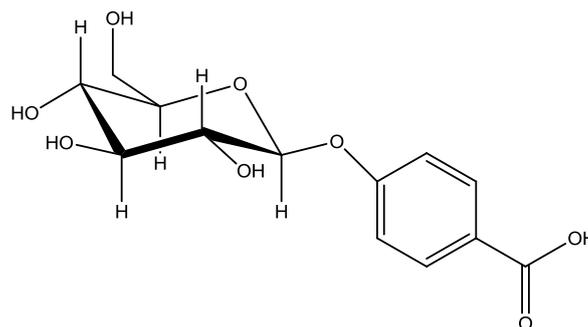
Ваниллоил-салирепин



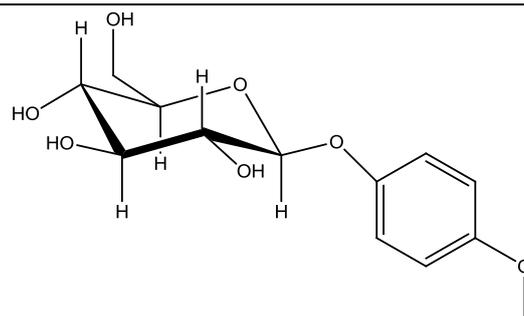
Арбутин

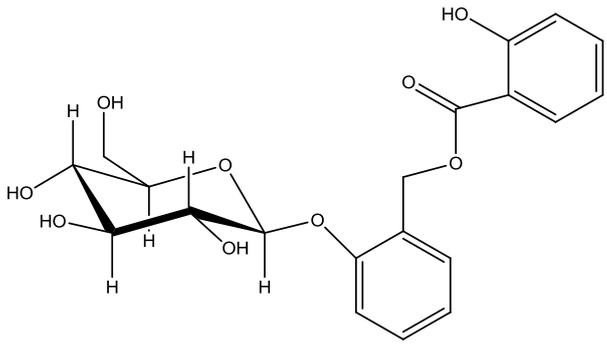
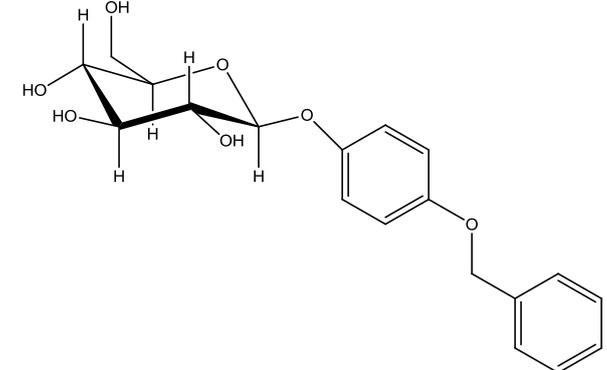
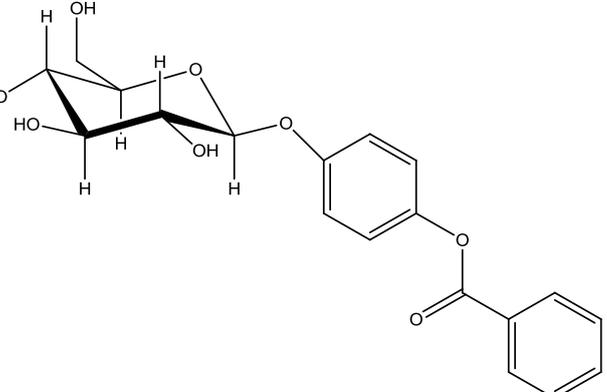


Глюкозид 4-гидроксibenзойной к-ты



Метиларбутин



<p>Салицилоилсалицин</p>	
<p>Бензиларбутин</p>	
<p>Бензоиларбутин</p>	

В роли тестируемого микроорганизма был выбран штамм *Candida albicans* У-3108. Паспорт штамма приведен в приложении А.

Посевной материал хранился в термостате электрическом суховоздушном ТС-1/20 СПУ. Работы проводились в боксе биологической безопасности 2 класса Streamline SC2-4A1. Стерилизация посуды и питательной среды, а также обезвреживание

отходов проводилось в автоклаве паровом Tuttnauer 2340 МК.
Морфологические особенности микроорганизма изучались посредством микроскопа бинокулярного Primo star.

Лабораторная посуда: Чашки Петри ,Пробирки, Кюветки стеклянные,
Мерные цилиндры, Пипетки, Стаканы стеклянные

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Одним из важных направлений исследования биологической активности веществ является разработка нового препарата, обладающего угнетающим воздействием на микроорганизмы вида *Candida*. В настоящее время в целях борьбы с кандидозом применяется терапия с использованием антибиотиков. Это не только наносит вред микрофлоре человеческого организма, но и само по себе может спровоцировать дальнейшее развитие кандидоза. Мы исследовали противогрибковое воздействие ряда фенолгликозидов, полученных на кафедре БиОХ НИ ТПУ.

Для анализа дальнейших потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование. Сегментирование рынка потребителей результатов исследований проведено на основе двух факторов: стран основных производителей антимикотиков и областей применения данных препаратов. Фирма А использует полиеновые антибиотики, а фирма В использует вещества других групп.

Основными потребителями результатов исследования могут стать фармацевтические предприятия, производящие противогрибковые препараты. Из карты сегментирования можно выделить ниши не занятые на рынке и подходящие для дальнейшего внедрения нашего препарата.

Рисунок 2 - Карта сегментирования рынка по странам, производителям противогрибковых препаратов.

		Страны производители			
		Россия	Беларусь	Швейцария	Израиль
Вид продукции	Препараты для лечения глубоких микозов				
	Препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий				
	Препараты для лечения кандидозов				

	Фирма А		Фирма Б
---	----------------	--	----------------

4.1.2. Анализ конкурентных технических решений

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot b_i, \quad (2.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

b_i – балл i -го показателя.

Таблица 4.1.2 -Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Экологичность	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
2. Удобство в эксплуатации	0,05	5	4	3	0,25	0,2	0,15
3. Безопасность	0,1	4	2	3	0,4	0,2	0,3
4. Надежность	0,13	5	4	3	0,65	0,52	0,39
5. Эффективность	0,1	4	5	4	0,4	0,5	0,4
6.Повышение производительности труда пользователя	0,05	4	4	4	0,2	0,2	0,2
7. Простота эксплуатации	0,05	5	4	3	0,25	0,2	0,15
Экономические критерии оценки эффективности							
1.Конкурентоспособность продукта	0,1	5	4	4	0,4	0,3	0,2
2. Цена	0,1	4	3	2	0,15	0,2	0,2
3.Наличие сертификации разработки	0,05	3	4	4	0,15	0,15	0,2
4.Уровень проникновения на рынок	0,05	3	3	4	0,2	0,15	0,15
5.Финансирование научной разработки	0,05	4	3	3	0,2	0,25	0,2
6.Срок выхода на рынок	0,05	4	5	4	0,08	0,08	0,06
7.Послепродажное обслуживание	0,02	4	4	3	0,5	0,4	0,4

Итого	1				4,33	3,75	3,4
--------------	----------	--	--	--	-------------	-------------	------------

K_1 – полиеновые антибиотики.

K_2 – химические вещества других групп.

При сравнении конкурентных разработок и результатов исследования, стало видно, что наша разработка превосходит по многим критериям оценивания разработки конкурентных предприятий. Он более безопасный и надежный, удобный в применении и экологичный. Препарат, созданный на основе результатов нашего исследования, будет являться конкурентоспособным и быстро займет свое место на рынке.

4.1.3 Технология QuaD

Применим технологию QuaD (QUality ADvisor) для описания качества новой разработки и ее перспективности на рынке, что позволит принять решение целесообразности вложения денежных средств в научно-исследовательский проект.

Таблица 4.1.3. - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы	Максимальный балл	Относительное значение (3/4)	Средневзвешенное значение (5x2)
1	2	3	4	5	6
Показатели оценки качества разработки					
1. Экологичность	0,1	95	100	0,95	0,095
2. Удобство эксплуатации	0,05	100	100	1	0,05
3. Безопасность	0,1	90	100	0,9	0,09
4. Надежность	0,13	97	100	0,97	0,1261
5. Эффективность	0,1	85	100	0,85	0,085

6.Повышение производительности труда пользователя	0,05	80	100	0,8	0,04
7.Простота эксплуатации	0,05	90	100	0,9	0,045
Показатели оценки коммерческого потенциала разработки					
1.Конкурентоспособность продукта	0,1	100	100	1	0,09
2. Цена	0,1	90	100	0,9	0,035
3.Наличие сертификации разработки	0,05	70	100	0,7	0,015
4.Уровень проникновения на рынок	0,05	30	100	0,3	0,04
5.Финансирование научной разработки	0,05	80	100	0,8	0,01
6. Срок выхода на рынок	0,02	50	100	0,5	0,035
7.Послепродажное обслуживание	0,05	70	100	0,7	0,095
Итого	1		100		0,86

По результатам оценки качества и перспективности видно, что средневзвешенное значение составляет 86 и лежит в интервале от 100 до 80, что говорит о перспективности данного исследования.

4.2 Планирование научно-исследовательских работ

4.2.1. Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в чей состав входят: научный руководитель, бакалавр, консультант по экономической части (ЭЧ) выпускной квалификационной работы и консультант по части социальной ответственности (СО).

Таблица 4.2.1 - Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4
Разработка задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, бакалавр
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследований	Руководитель, бакалавр
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Руководитель, бакалавр,
	4	Литературный обзор	Бакалавр
	5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, бакалавр
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Бакалавр
	7	Проведение экспериментов	Бакалавр
	8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Руководитель, бакалавр
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, бакалавр
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, бакалавр
Проведение ВКР			

Разработка технической документации и проектирование	11	Разработка методики исследования противогрибковой активности фенолгликозидов	Бакалавр
	12	Оценка конкурентоспособности разработки	Бакалавр, консультант по ЭЧ
	13	Разработка социальной ответственности по теме	Бакалавр, консультант СО
Оформление комплекта документации по ВКР	14	Составление пояснительной записки	Бакалавр

4.2.2. Определение трудоемкости выполнения работ

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожi}$ используется формула:

$$t_{ожi} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (5.1)$$

где $t_{ожi}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i – ой работы, чел. – дн.;

$t_{\min i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы, чел. – дн.;

$t_{\max i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел. – дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ож i}}{Ч_i}, \quad (5.2)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ож i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел. – дн;

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

4.2.3. Разработка графика проведения научного исследования

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{кал} \quad (6.1)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i – й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i – й работы в рабочих днях;

$k_{кал}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле:

$$k_{кал} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48 \quad (6.2)$$

где $T_{кал}$ – количество календарных дней в году;

$T_{вых}$ – количество выходных дней в году;

$T_{пр}$ – количество праздничных дней в году.

Таблица 4.2.3.1 - Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоемкость работ						Исп олни тели	Т _р , раб. дн.		Т _к , кал. дн.	
		t _{min} , чел- дн.		t _{max} , чел- дн.		t _{ож} , чел-дн.			Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2
		Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2					
1	Составление технического задания	1	1	3	3	2	2	Р	1	1	2	2
		1	1	3	3	2	2	Б	1	1	2	2
2	Выбор направления исследований	1	1	2	2	1	1	Р	1	1	2	2
		1	1	2	2	1	1	Б	1	1	2	2
3	Подбор и изучение материалов	5	5	14	14	9	9	Р	4	4	7	7
		5	5	14	14	9	9	Б	4	4	7	7
4	Патентный обзор литературы	7	7	14	14	10	10	Б	5	5	8	8
5	Календарное планирование работ по теме	1	1	2	2	2	2	Р	1	1	2	2
		1	1	2	2	2	2	Б	1	1	2	2
6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	3	3	5	5	4	4	Б	2	2	3	3
7	Проведение экспериментов	30	30	60	60	42	42	Б	21	21	31	31
8	Сопоставление результатов с теоретическим и исследованиям и	2	2	3	3	2	2	Р	1	1	2	2
		3	3	5	5	4	4	Б	2	2	3	3
9	Оценка эффективности результатов	3	3	4	4	4	4	Р	2	2	3	3
		5	5	6	6	6	6	Б	3	3	4	4
10	Определение целесообразнос ти проведения ВКР	2	2	3	3	3	3	Р	1	1	2	2
		2	2	3	3	3	3	Б	1	1	2	2
11	Разработка методики исследования противогрибко вой активности фенолгликозид ов	2	2	3	3	2	2	Б	2	2	3	3

12	Оценка конкурентоспособности разработки	5	5	10	10	7	7	Б	4	4	5	5
		5	5	10	10	7	7	К ¹	4	4	5	5
13	Разработка социальной ответственности и по теме	7	7	10	10	8	8	Б	4	4	5	5
		7	7	10	10	8	8	К ²	4	4	5	5
14	Составление пояснительной записки	13	13	16	16	14	14	Б	14	14	17	17

Р – руководитель

Б – бакалавр

К¹ – консультант по экономической части

К² – консультант по социальной ответственности

Таблица 4.2.3.2 – Календарный план-график проведения НИОКР

№	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ											
				февраль		март			апрель			май			
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1	Составление технического задания	Руководитель, Бакалавр	2	█											
2	Выбор направления исследований	Руководитель, Бакалавр	2	█											
3	Подбор и изучение материалов	Руководитель, Бакалавр	7	█	█										
4	Патентный обзор литературы	Бакалавр	8		█	█	█	█							
5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, Бакалавр	2				█	█							
6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Бакалавр	3				█	█	█						
7	Проведение экспериментов	Бакалавр	31				█	█	█	█	█	█	█	█	█

C_i – цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м² и т.д.);

k_T – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы (15%)

Таблица 4.3.1

Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы, (Z_m), руб.
Агар бактериологический	Килограмм (кг)	0,01	1000	11,5
Этанол 96%	Литр (л)	0,6	85	51
Сахароза	Килограмм (кг)	0,09	175	15,75
Итого				78,25

4.3.2. Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

Учетом стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного НТИ и имеющегося в данной научно-технической организации, в виде амортизационных отчислений. Расчет проводим по методу равномерного прямолинейного списания - стоимость списывается равномерными долями в течение периода эксплуатации.

$$AO_i = \frac{C_{пер} - C_{ликв}}{t}, \quad (8)$$

где AO - годовые амортизационные отчисления, руб;

t - срок службы оборудования, год.

$C_{пер}$ - первоначальная стоимость оборудования, руб;

$C_{ликв}$ - ликвидационная стоимость оборудования, руб;

Примем $C_{ликв} = 0,03 \cdot C_{пер}$.

$$Z_{AO} = \frac{AO \cdot T_{кт}}{T_{кал}}, \quad (5)$$

где Z_{AO} - амортизационные отчисления за весь период выполнения НИР, руб;

AO - амортизационные отчисления за 1 год, руб;

$T_{кт}$ - календарный период выполнения темы, дни;

$T_{кал}$ - число календарных дней в году.

Таблица 4.3.2.

*Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования
для научных работ*

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Срок службы, лет.	АО за период проведения НИР, тыс. руб.	Затраты на специальное оборудование, тыс. руб.
1.	Термостат Электрический суховоздушный ТС-1/20 СПУ	1	14,5	10	0,469	0,469
2.	Бокс	1	193,5	15	4,171	4,171

	биологическо й безопасности 2 класса Streamline SC2-4A1.					
3	Автоклав паровой Tuttnauer 2340 МК	1	110,2	15	2,375	2,375
4	Микроскоп бинокулярный Primo star.	1	70	20	1,132	1,132
Итого:						8,147

4.3.3. Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Z_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}, \quad (9)$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата;

$Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{\text{осн}}$).

Основная заработная плата рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p, \quad (10)$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (табл. 8);

$Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (11)$$

где $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 4.3.3.1).

Таблица 4.3.3.1

Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Дипломник
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	104	104
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	40
- невыходы по болезни	0	2
Действительный годовой фонд рабочего времени	199	205

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (12)$$

где $Z_{\text{тс}}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент;

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок;

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчёт основной заработной платы

Исполнители	$Z_{тс}$, руб.	$k_{пр}$	$k_{д}$	$k_{р}$	$Z_{м}$, Руб	$Z_{дн}$, руб.	$T_{р}$, раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	23264,86	0,3	0,3	1,3	48390,9	2528,97	10,2	25795,5
Дипломник	1314,35	0	0,5	1,3	2562,98	131,28	71,2	9347,14
Итого $Z_{осн}$								35142,64

4.3.4. Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} \quad (13)$$

где $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (примем равным 0,12).

$$Z_{доп(рук)} = 0,12 \cdot 35142,64 = 4217,12 \text{ руб.}$$

4.3.5. Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}), \quad (14)$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.). Принимаем равным 0,271.

На 2014 г. в соответствии с Федеральным закона от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта

1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году водится пониженная ставка – 27,1%¹.

Таблица 4.3.5.

Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель проекта	25795,5	3095,46
Студент-дипломник	9347,14	1121,66
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,271	
		Итого: 10666,5

4.3.6. Накладные расходы

Величина накладных расходов определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}}, \quad (15)$$

$$Z_{\text{накл}} = 58236,27 \cdot 0,16 = 9317,8,$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

**4.3.7. Формирование бюджета затрат научно-исследовательского
проекта**

Таблица 4.3.7.

Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НИИ	78,25	Пункт 7.1
2. Амортизационные отчисления на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	8,147	Пункт 7.2
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	35142,64	Пункт 7.3
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	4217,12	Пункт 7.4
5. Отчисления во внебюджетные фонды	10666,5	Пункт 7.5
6. Накладные расходы	9317,8	16 % от суммы ст. 1-5
7. Бюджет затрат НИИ	67554,07	Сумма ст. 1- 6

Список публикаций студента

1. Кондранова А. М. , Михайлова Д. Ю. Изучение бактериостатической активности фенологликозидов // Наука и образование - 2015: сборник материалов X Международной научной конференции студентов и молодых ученых, Астана, 10 Апреля 2015. - Астана: ЕНУ им. Л.Н. Гумилева, 2015 - С. 1887-1889.
2. Кондранова А. М. , Михайлова Д. Ю. Антимикробная и противогрибковая активность фенологликозидов // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва: в 2 т., Томск, 25-29 Мая 2015. - Томск: ТПУ, 2015 - Т. 1 - С. 285-286