

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки Биотехнология 19.03.01
 Отделение школы (НОЦ) Имени Н.М.Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы

Исследование потенциальной биологической активности фенолгликозидов

УДК 547.918:577.353

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Михайлова Дарья Юрьевна		4.06.18

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент, НОЦ Н.М.Кижнера	Белянин Максим Львович	К.Х.Н		4.06.18

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Креницына Зоя Васильевна	К.Т.Н., доцент		28.05.2018

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Отделение контроля и диагностики ИШНКБ, Профессор	Ахмеджанов Рафик Равильевич	д.б.н.		21.05.18

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
НОЦ Н.М.Кижнера, Инженер-исследователь, Профессор	Потапов Андрей Сергеевич	д.х.н		4.06.18

Планируемые результаты обучения
по ООП 19.04.01 «Биотехнология» (магистр)
профиль «Биотехнология»


Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
Р1	Профессионально эксплуатировать современные биотехнологические производства, обеспечивая их высокую эффективность и безопасность
Р2	Разрабатывать и внедрять новые биотехнологические процессы и оборудование в рамках проектирования новых и усовершенствования действующих производств
Р3	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в различных областях прикладной биотехнологии
<i>Универсальные компетенции</i>	
Р4	Ставить и решать задачи инженерного анализа для создания инновационных биотехнологических процессов и продуктов
Р5	Эффективно организовывать и участвовать в работе коллективов, в том числе международных, демонстрировать ответственность за результаты инженерной деятельности
Р6	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и правовых аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития
Р7	Постоянно повышать интеллектуальный и общекультурный уровень и профессиональную квалификацию, способствовать обучению персонала

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

Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
Отделение школы (НОЦ) Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП

 17.03.18 Петянов А.С.

(Подпись)

(Дата)

(Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Михайловой Дарье Юрьевне

Тема работы:

Исследование потенциальной биологической активности фенолгликозидов

Утверждена приказом директора (дата, номер)

№ 1531/с от 06.03.2018

Срок сдачи студентом выполненной работы:

02.06.2018

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 и производные карбоновых кислот синтезированные в лаборатории НОЦ Н.М.Кижнера НИ ТПУ. Вещества исследовались на наличие активности по отношению к ферментам аэробного и анаэробного путей метаболизма описторхов. Описторхиды являются немодельными организмами, о их биологии на молекулярном уровне известно крайне мало. Это тормозит создание новых методик лечения. В качестве модельного организма использовались хлебопекарные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*.

<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>Перечень разделов данной работы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Обзор литературы 2. Объект и методы исследования 3. Результаты проведенного исследования 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 5. Социальная ответственность 6. Выводы 7. Раздел на иностранном языке
--	--

<p>Перечень графического материала</p>	
---	--

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы


Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Креницына З.В., доцент отделения социально-гуманитарных наук, к.т.н.
Социальная ответственность	Ахмеджанов Р.Р., профессор отделения контроля и диагностики, д.б.н.
Раздел на иностранном языке	Кобзева Н.А., старший преподаватель отделения иностранных языков

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:


<i>Объект и методы исследования</i>
<i>Результаты проведенного исследования</i>
<i>Выводы</i>

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	29.01.2018
--	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент, НОЦ Н.М.Кижнера	Белянин Максим Львович	К.Х.Н		29.01.18

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Михайлова Дарья Юрьевна		29.01.18

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Михайлова Дарья Юрьевна

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	Имени Н.М.Кижнера
Уровень образования	магистр	Направление/специальность	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	Основная заработная плата исполнителей темы составила 40448,8 руб. Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) 12277,1 руб.
--	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта
2. Разработка устава научно-технического проекта	Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	На основе рассчитанных затрат спланирован бюджет научного исследования, который составил 60263 руб
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Проведение оценки экономической эффективности исследовательского проекта

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Сегментирование рынка
2. Оценка конкурентоспособности технических решений
3. Матрица SWOT
4. График проведения и бюджет НТИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	18.03.2018
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Креницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		18.03.2018

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Михайлова Дарья Юрьевна		18.03.2018

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Михайлова Дарья Юрьевна

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	Имени Н.М.Кижнера
Уровень образования	магистр	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

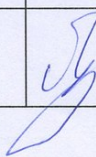
<p>1. <i>Описание рабочего места (рабочей зоны, технологического процесса, используемого оборудования)</i></p>	<p>Объектом исследования являются производные карбоновых кислот, полученные в лаборатории НОЦ ИШНПТ НИ ТПУ. Вещества исследуются на потенциальную биологическую активность в лаборатории НИ ТПУ, методом дисков.</p> <p>Исследуемые вещества экологически безопасны и не оказывают пагубного воздействия на организм человека. Класс опасности 4-й - вещества малоопасные. СанПиН2.1.4.1074-01, ГОСТ 12.1.005-88.</p> <p>Микроклимат в лаборатории соответствует требованиям, приведенным в СанПиН 2.2.4.548-96.</p> <p>Вредные факторы производственной среды:</p> <ul style="list-style-type: none"> - вредные вещества: Изопропиловый спирт Третий класс опасности «Вещества умеренно опасные» В воздухе рабочего места предельно допустимая концентрация 10 мг/м². ГОСТ 12.1.005-88. При проникновении внутрь человеческого организма даже в малых дозировках вызывает отравление. В целях безопасности при работе с токсичными веществами в лаборатории предусмотрена система вентиляции. Обязательны индивидуальные средства защиты: резиновые перчатки, халат, маска, защитные очки. - Во избежание недостаточной освещенности рабочего места в лаборатории имеются остекленные оконные проемы, люминесцентные лампы дневного освещения. - Повышенный уровень шума Уровень звука в лаборатории не должен превышать 70 децибел. Вредное воздействие шума проявляется в прогрессирующем понижении слуха, появляются головные боли, повышенная утомляемость. В связи с повышенным
--	---

	<p>шумовым фоном при работе системы вентиляции в лаборатории синтеза биологически активных соединений должна производиться диагностика и ремонт системы вентиляции.;</p> <p>- Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов. Источниками являются: плитки, автоклав, сушильный шкаф, горелки. При работе с оборудованием с повышенной и пониженной температурой поверхности исключается их непосредственный контакт с кожными покровами, используются специальные захваты и защитные перчатки из жароустойчивого материала. Для предотвращения термических ожогов, в лаборатории соблюдаются правила техники безопасности и ограниченный доступ к работе с аппаратами под высоким давлением.</p>
<p>2. Список законодательных и нормативных документов по теме</p>	<p>ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ ГОСТ 12.4.011-89 ССБТ</p>
<p>Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:</p>	
<p>1. Анализ факторов внутренней социальной ответственности</p>	<p>Во избежание ЧС необходимо соблюдать правила работы в микробиологической лаборатории, правила техники безопасности. При возникновении возгорания необходимо прибегнуть к техническим мерам устранения пожара и первичным средствам пожаротушения (огнетушители ОП-10, ОУ-5 для тушения электрооборудования, пожарный щит, ящик с песком). Также следует эвакуировать людей, при необходимости вызвать службу пожарной безопасности.</p>
<p>2. Анализ факторов внешней социальной ответственности</p>	<p>- Объект исследования относится к группе непатогенных микроорганизмов. В связи с чем вероятность контаминации равна нулю. Несмотря на это, все работы проводятся в ламинарном шкафу при включенной вентиляции и бактерицидной лампе, утилизация отработанного материала непосредственно после опыта;</p> <p>- Биологическое загрязнение водотоков в результате попадания в хозяйственную бытовую канализацию спор микроорганизмов также невозможно. Проводится стерилизация микроорганизмов и их спор. Все отработанные материалы</p>

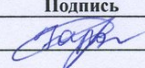
	утилизируются.
3. Правовые и организационные вопросы обеспечения социальной ответственности	<p>В целях обеспечения безопасности, все работники лаборатории обязаны соблюдать условия инструкции по охране труда при выполнении работ в лаборатории. Рабочее место должно соответствовать требованиям, приведенным в нормативных документах:</p> <p>Инструкция № 10 по охране труда при выполнении работ в учебно-научной лаборатории биотехнологии</p> <p>ГОСТ 12.1.030-81 ССБТ</p> <p>ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ</p> <p>ГОСТ 12.1.005-88.</p>
Перечень графического материала:	
При необходимости представить эскизные графические материалы к расчётному заданию (обязательно для специалистов и магистров)	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Отделение контроля и диагностики ИШНКБ, Профессор	Ахмеджанов Рафик Равильевич	д.б.н.		17.03.18

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Михайлова Дарья Юрьевна		17.03.18

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 86 с., 15 рис., 34 табл., 38 источников, 1 прил.

Ключевые слова: фенолгликозиды, описторхи, фумаратредуктаза, сукцинатдегидрогеназа, описторхоз, анаэробный, анаэробный, докинг.

Объектом исследования является (ются) фенолгликозиды и производные карбоновых кислот синтезированные в лаборатории НОЦ Н.М.Кижнера НИ ТПУ.

Цель работы – исследовать биологическую активность фенолгликозидов и производных карбоновых кислот.

В процессе исследования проводились экспериментальные исследования активности веществ по отношению к ферментам аэробного и анаэробного путей метаболизма описторхов, а также компьютерный докинг GOLD.

В результате исследования был выявлен ряд веществ, показавших наибольшую активность.

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

Степень внедрения: данный этап исследования является начальным в разработке потенциально нового лекарственного препарата.

Область применения: конечные результаты исследования могут применяться в медицине, как средство для лечения описторхозов.

Экономическая эффективность/значимость работы: исследуемые вещества ранее не испытывались на активность по отношению к ферментам метаболизма описторхов, что обеспечивает данную работу актуальностью и научной новизной. К тому же зарегистрированы случаи формирования устойчивых изолятов по отношению к применяемому препарату, что свидетельствует о необходимости создания принципиально нового метода лечения.

В будущем планируется углубленное изучение механизмов воздействия, определение оптимальных подавляющих концентраций веществ.

Определения, обозначения, сокращения и нормативные ссылки

O. felineus - *Opisthorchis felineus*, или кошачья двуустка - трематода-паразит, который заражает печень млекопитающих.

S. cerevisiae, sp. - *Saccharomyces cerevisiae* - вид одноклеточных микроскопических грибов (дрожжей) из класса сахаромицетов, широко используемый в производстве алкогольной и хлебопекарной продукции, а также в научных исследованиях.

E. coli - *Escherichia coli* (Кишечная палочка), вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространённых в нижней части кишечника теплокровных животных.

O. viverrini- *Opisthorchis viverrini*- род дигенетических сосальщиков из отряда *Opisthorchida*.

ДМСО- Диметилсульфоксид, химическое вещество с формулой $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, важный биполярный апротонный растворитель.

НАД - Никотинамидадениндинуклеотид - кофермент, имеющийся во всех живых клетках.

ЛДГ - Лактатдегидрогеназа - фермент, принимающий участие в реакциях гликолиза.

ЦТК - Цикл трикарбоновых кислот, ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме, промежуточный этап между гликолизом и электронтранспортной цепью.

НАДФ - Никотинамидадениндинуклеотидфосфат. широко распространённый в природе кофермент некоторых дегидрогеназ - ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в живых клетках.

АТФ - Аденозинтрифосфат или Аденозинтрифосфорная кислота - нуклеозидтрифосфат, имеющий большое значение в обмене энергии и веществ в организмах.

ФЭП- Фосфоенолпируват - анион фосфоенолпирувиноградной кислоты.

Оглавление

Введение	8
1. Обзор литературы	9
2. Объект и методы исследования.	18
2.1 Список использованных веществ и оборудования.	18
2.2. Методика определения биологической активности	22
2.3 Молекулярный докинг GOLD	23
3. Результаты проведенного исследования	25
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение ..	33
4.1 Предпроектный анализ	33
4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования	33
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений	34
4.1.3. SWOT-анализ	36
4.2. Организационная структура проекта.	38
4.3. Ограничения и допущения проекта.....	38
4.4. Планирование научно-исследовательских работ.....	39
4.4.1 Контрольные события проекта	39
4.4.2.План проекта.....	39
4.4.3 Бюджет научного исследования	44
4.4.4 Расчет материальных затрат НТИ	45
4.4.5 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.....	45
4.4.6 Основная заработная плата исполнителей темы.....	46
4.4. Оценка эффективности исследования.....	50

5. Социальная ответственность.....	52
5.1. Анализ вредных факторов.....	53
5.1.1 Вредные вещества.....	53
5.1.2. Отклонение показателей микроклимата в помещении.....	54
5.1.3 Недостаточная освещенность.....	55
5.1.4 Уровень шума.....	56
5.2 Анализ опасных факторов, возможных при выполнении работ, и меры безопасности.....	56
5.2.1 Электробезопасность.....	58
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
Выводы.....	65
Список публикаций студента.....	67
Список использованных источников:.....	68
Приложение А.....	70

Введение

Описторхиды являются представителями семейства плоских паразитических червей класса Трематод, в числе которых есть представители вызывающие опасные заболевания, такие как описторхоз (*Opisthorchis Viverrini*, *O. felineus* и *Clonorchis sinensis*).

В России наиболее частые случаи заражения *O. felineus* наблюдаются в бассейне реки Обь, встречаемость заболевания здесь достигает 30% от локальной популяции.

В настоящее время, основным препаратом, используемым в медицинской практике, является Празиквантел. Однако, его массовое применение может привести к формированию устойчивости и потенциально снизить эффективность лечения. Данное обстоятельство указывает на необходимость разработки новых препаратов для лечения паразитозов и подтверждает актуальность проблемы.

Цель работы – исследовать биологическую активность фенолгликозидов и производных карбоновых кислот.

Задачи: проверить тестируемые вещества на наличие угнетающего воздействия в аэробных и анаэробных условиях, а также путем компьютерного моделирования.

Объектом исследования были выбраны фенолгликозиды и производные карбоновых кислот синтезированные в лаборатории НОЦ Н.М.Кижнера НИ ТПУ.

Описторхиды являются немодельными организмами. На данный момент, процессы протекающие в ходе их жизнедеятельности находятся на низком уровне изученности, о биологии на молекулярном уровне известно крайне мало. Это тормозит создание новых методик лечения.

1. Обзор литературы

Описторхиды - представители семейства паразитических плоских червей класса Трематод. Трематоды по своей природе - факультативные анаэробы. У взрослых особей присутствует повышенная транскрипция генов, которые кодируют ферменты, участвующие в анаэробном (фосфоенолпируват карбоксикиназа) и аэробном (пируваткиназа) гликолизе [1].

Особенности метаболизма, отличающие паразита от хозяина, лежат в основе избирательного действия антигельминтных препаратов. Основным процессом жизнеобеспечения паразита является гликолиз. Пути превращения углеводов у хозяина и гельминта соответствуют классической схеме гликолиза Эмбдена-Мейергофа и являются идентичными только до стадии образования фосфоенолпирувата (ФЭП). Глюкоза не может использоваться без НАД-пиридиннуклеотидного кофермента, который восстанавливается в ходе гликолиза. Реокисление НАД у хозяина (позвоночного) происходит за счет высокоактивной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и перехода пирувата в лактат. Далее распад углеводов идет по циклу трикарбоновых кислот (ЦТК) с переносом электронов и водорода по дыхательной цепочке на кислород, сопряженный с процессом окислительного фосфорилирования (образования АТФ)[2].

Митохондрии кишечных гельминтов имеют специфический тип анаэробного энергетического метаболизма [2]. Они приобрели способность функционирования дикарбонового участка цикла Кребса в бескислородных условиях. Реакции цикла при этом обращены. Дыхательная цепь у них включает иные звенья, в сравнении с позвоночными животными [3]. Одной из важнейших реакций цепи переноса электронов у этих гельминтов является восстановление фумарата в сукцинат связанное с НАДН, с участием флавинзависимой фумаратредуктазы. Данная реакция сопряжена с фосфорилированием [3],[4],[5]. В результате генерируются эквиваленты НАДН,

образовывается АТФ. А также важный метаболит — сукцинат. Свойства фумаратредуктазы из различных червей подробно изучались [4],[6].

У гельминтов, обитающих в условиях низкого и переменного напряжения кислорода (печень, желудочно-кишечный тракт), только 10 % углеводов окисляется в ЦТК. Очевидно, вклад образующейся энергии (в виде АТФ) за счет окисления в ЦТК лишь 1/10 доли потребленных углеводов слишком мал для покрытия энергетических затрат, связанных с синтезом яйцепродукции и другими синтетическими процессами. Кроме того, становится проблемой реокисление НАДР₂, восстановленного в ходе гликолиза, так как в отличие от позвоночных активность ЛДГ у этих гельминтов чрезвычайно низка [7].

Путь превращения глюкозы от ФЭП у гельминтов принципиально отличается от пути, характерного для тканей хозяина. Ведущая роль в этом специфическом для гельминта отрезке обмена принадлежит фумаратредуктазе (ФР). Именно фумаратредуктазный механизм отвечает за регенерацию НАД, восстановленного в ходе гликолиза, и накопление у гельминтов важного метаболита — сукцината при отсутствии полного ЦТК. Именно фумаратредуктазная реакция у гельминтов сопряжена с образованием АТФ в условиях недостатка кислорода. Существование такого специфического для гельминта и не характерного для хозяина участка обмена служит одной из предпосылок для испытания препаратов именно на этом участке. [8]

Ферментные комплексы фумаратредуктазы и сукцинатдегидрогеназы одного организма имеют близкое строение[9]. Для описторхов, на данный момент, известен лишь один ферментный комплекс, выполняющий функции как фумаратредуктазы, так и сукцинат дегидрогеназы в зависимости от внешних факторов.

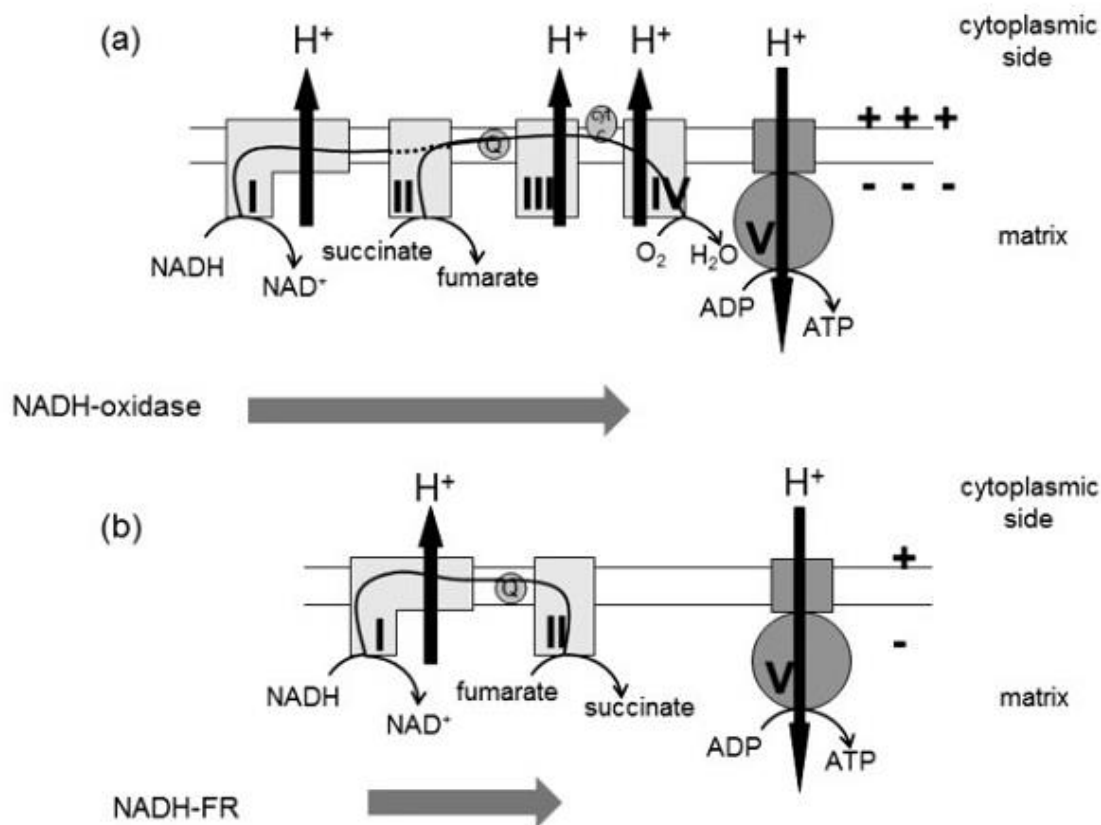


Рис.1.1. Активность ферментов цепи переноса электронов в митохондриях (а) Окислительная система фосфорилирования. (б) Система НАДФ фумаратредуктаза.[9]

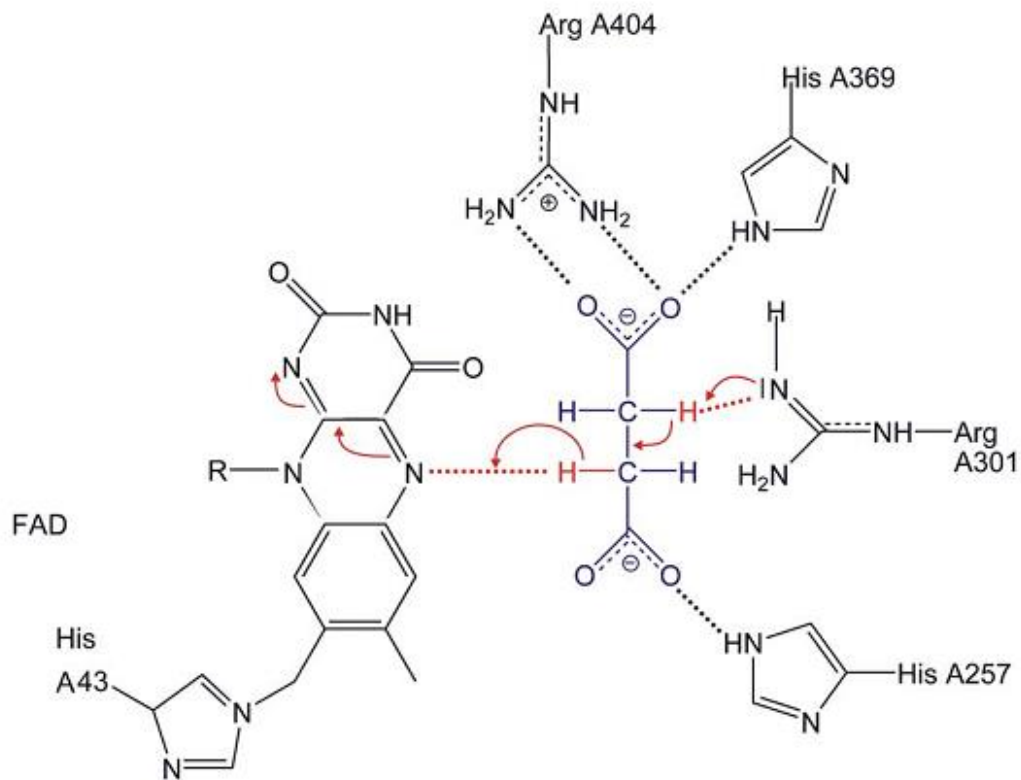


Рис.1.2. Механизм сукцинатного окисления / восстановления фумарата.[9]

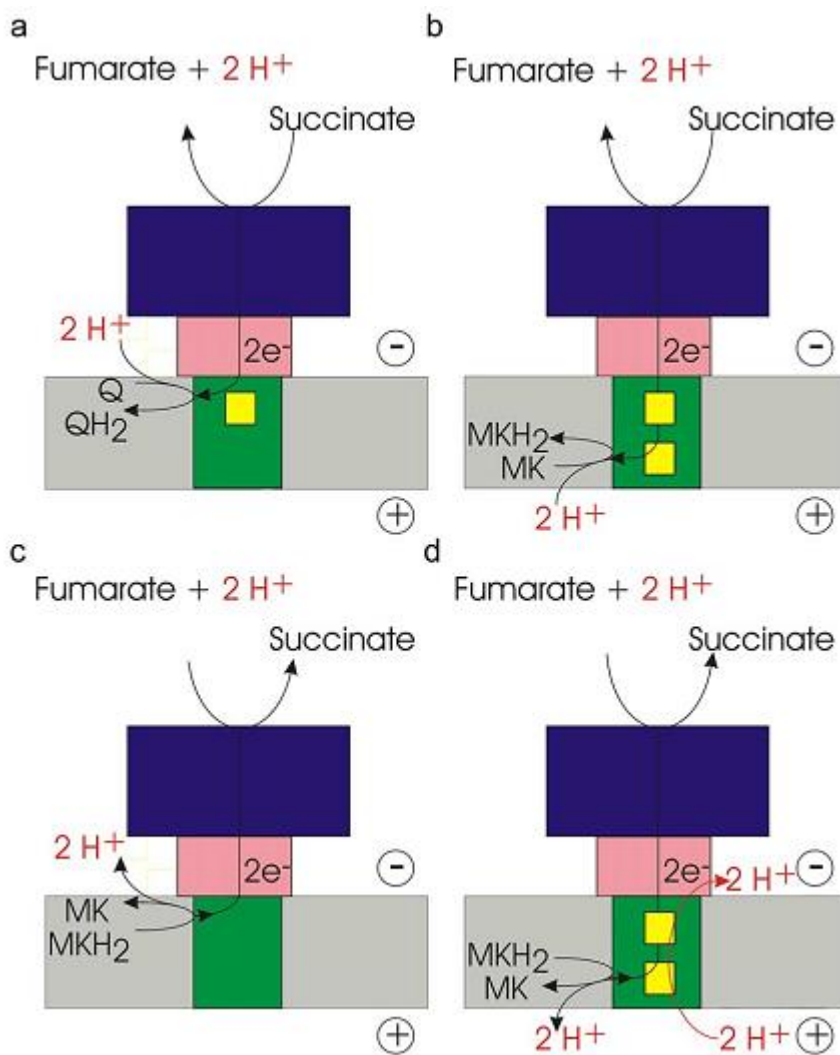


Рис.1.3 Электронно-протонный обмен в аэробных (a,c) и анаэробных (b,d) условиях[9]

Среди биологических объектов, изучение которых послужило основанием для развития современной биотехнологии, лидируют дрожжи-сахаромицеты. Исключительный интерес к ним связан с особенностями их метаболизма. наличие двух путей энергетического обмена у дрожжей – анаэробного (гликолиза) и оксидативного, каждый из которых может быть реализован в отдельности, а также протекать одновременно, легло в основу принятия их как модель для исследования противоописторхозных препаратов. К тому же дрожжи более изучены, по сравнению с описторхами. Схожесть метаболизмов данных организмов заключается в наличии анаэробного гликолиза [5],[8].

Чтобы выжить, организмы должны окислять восстановленные кофакторы, которые образуются при усвоении субстрата и анаболизме,

используя альтернативные маршруты, которые работающие без кислорода. Альтернативное дыхание, которое в основном найдено в прокариотических клетках, является одним из таких способов рассеивания избыточной восстанавливающей силы, которая использует широкое разнообразие экзогенных соединений, доступных из окружающей среды, включая фумарат, в качестве терминального электронного акцептора вместо кислорода [10]. Другой механизм, который позволяет организмам расти в анаэробных условиях - адаптация их метаболизма к аноксии с помощью ферментативных процессов, которые включают производство побочных продуктов, в конечном счете экскреции, которые оказывают окислительно-восстановительное действие. Производство этанола из глюкозы дрожжами [11], является известным примером линейной ферментации. Разделение малата - это еще один вариант ферментации, который имеет место у некоторых бактерий и нижних эукариот [12]. В этом процессе часть синтезируемого малата из углеводов превращается в ацетат (окислительный путь), а другая фракция сводится к сукцинату через фумарат. Эта последняя реакция, катализируемая фумаратредуктазой, является важной реакцией NADH-потребления, используемой для поддержания окислительно-восстановительного баланса [11]. Фумаратредуктазы, которые катализируют восстановление эндогенного или экзогенного фумарата в сукцинат, являются ключевыми участниками анаэробного метаболизма многих организмов. Эти ферменты можно разделить на два разных класса, в зависимости от механизма переноса электрона. По большей части фумаратредуктазы характеризуются на сегодняшний день являются мембранно-связанными ферментами, структурно подобными сукцинатдегидрогеназам. Они переносят электроны от хинола до фумарата, служащего в качестве терминального электроно-акцептора. Связанные с дыхательной цепью, они непосредственно участвуют в производстве АТФ путем окислительного фосфорилирования [11]. Фумаратредуктазы, действуют как поглотитель электронов и активируют организмы для выживания в бескислородных условиях. Второй класс фумаратредуктаз соответствует растворимым

ферментам, которые необратимо катализируют восстановление фумарата независимо от цепи переноса электронов. Такие ферменты были идентифицированы только в двух организмах, дрожжи *S. cerevisiae* и простейшие *T. brucei*, они играют ключевую роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса при анаэробии [13]. Дрожжи *S. cerevisiae* обладают как митохондриальным, так и цитозольным растворимым фумарат редуктазы, закодированные OSM1 и FRDS1 гены, соответственно [14]. Отличительная особенность этих ферментов состоит в том, что они нековалентно связывают FADH₂ или FMNH₂, которые служат в качестве доноров электронов [14].

Escherichia coli - грамотрицательный, прототрофный, факультативный анаэроб способный дышать кислородом, использовать альтернативные анаэробные электронные акцепторы или ферменты, в зависимости от наличия акцептора электронов. Центральный метаболизм в *E. Coli* состоит из гликолитического пути Эмбдена-Мейерхофа-Парнаса, пути пентозофосфата, ЦТК и разнообразных путей ферментации. Лучшим субстратом являются сахара, включая широкий спектр моно- и дисахаридов, однако, полисахариды использоваться не могут, поскольку отсутствуют необходимые ферменты гидролазы [15]. *E. Coli* также могут расти на аминокислотах и дикарбоксилатах, которые поступают в цикл трикарбоновых кислот; для метаболизма этих питательных веществ необходим глюконеогенез, биосинтез глюкозофосфата, который должен использоваться в качестве предшественников макромолекул, таких как ЛПС и пептидогликан. Центральные метаболические пути в *E. Coli* являются высококонсервативными, составляя значительную часть основного генома *E. coli* [16]. Из вышесказанного следует, что кишечная палочка так же является подходящим модельным организмом, для тестирования веществ на предмет воздействия на ферменты аэробного и анаэробного путей метаболизма.

В настоящее время существует ряд препаратов, применяемых в лечении описторхоза.

Празиквантел-применяется достаточно давно (80-е годы) для лечения трематозов различной этиологии, в частности описторхоза. Является самым применяемым препаратом [17]. В регионах наиболее подверженных шистосомозу его назначают в качестве профилактического средства паразитарных инвазий [18].

Механизм действия данного препарата до конца не изучен. Известно, что он вызывает у плоских червей спазматические сокращения и паралич, отслоение тегумента и его отшелушивание с поверхности паразита, а также разрушение вакуолизации. Роль тегумента в организме трематод состоит в обеспечении всасывания питательных веществ, защите от иммунных клеток системы хозяина, коммуникации с нижележащей нервной системой и транспорт ионов. Тегумент, контактируя с мышечными волокнами, обеспечивает мгновенную реакцию мышц на внешние стимулы, такие как ионный градиент или градиент питательных веществ и механическое давление [17]. Воздействие Празиквантела вызывает сокращение мышц, сопровождающееся быстрым и стабильным поглощением ионов кальция из внешней среды, вызывающее деполяризацию клеточных мембран гельминта [5].

Довольно часто появляются сообщения о возникновении случаев низкой чувствительности паразитов к данному препарату и появления устойчивых изолятов, связанных с повсеместным применением препарата [18]. Так, например, в Африке были опубликованы случаи низкой терапии шистосомозов Празиквантелом [17], были выделены изоляты *Schistosoma mansoni*, действительно подтвердившие пониженную чувствительность к Празиквантелу *in vitro*. Несмотря на то, что конкретных устойчивых и охарактеризованных изолятов было выделено немного, все чаще можно встретить информацию о снижении эффективности терапии. Во Вьетнаме, при лечении клонорхоза, вызванного возбудителем *Clonorchis sinensis*, удалось добиться лишь 52% эффективности терапии [17]. В то время, как

эффективность лечения обычно составляет около 60-80%, но никогда 100% [19].

Как и большинство лекарственных препаратов, Празиквантел не является препаратом, совершенным во всех отношениях [19], поскольку не обладает эффективностью в отношении яиц и ювенильных форм паразитов; имеет массу побочных эффектов и способен формировать резистентные формы гельминтов, не предотвращая реинфекции. Он применяется не в виде чистой активной формы, а в виде рацемической смеси, что значительно ухудшает его фармакологические характеристики.

Исходя из вышеописанного, поиск новых антигельминтных лекарственных средств, обладающих более высокой эффективностью и безопасностью, либо усовершенствование уже выпускающихся антигельминтиков, остается актуальной задачей современной фармакологии.

Артемизинин и его полусинтетические производные — это группа лекарственных препаратов против тропической малярии. Он имеет наиболее быстрое действие среди всех существующих в настоящее время лекарств данной группы [20]. Вместе с тем, Артемизинин применяется в лечении многих видов трематод *in vitro*, в их числе: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica* и *Opisthorchis viverrini*. Препарат производят из полыни однолетней (*Artemisia annua*), используемой в традиционной китайской медицине [20].

Альбендазол – еще один представитель антигельминтных препаратов, обладающий широким спектром действия. Обладает активностью по отношению ко многим видам гельминтов, однако на *O. felineus* действует менее эффективно в сравнении с Празиквантелом. Причина, вероятно, заключается в слабой водорастворимости и низкой биодоступности, присущей Альбендазолу. Тем не менее, препараты на основе Альбендазола применяются при лечении фасциолезов, так как Празиквантел неэффективен по отношению к ним.

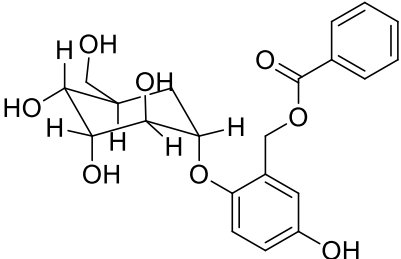
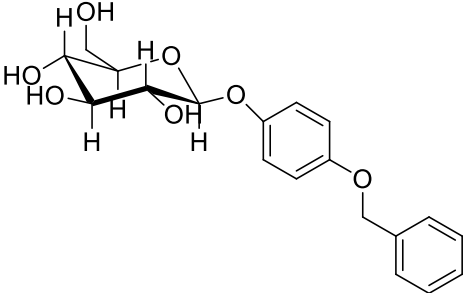
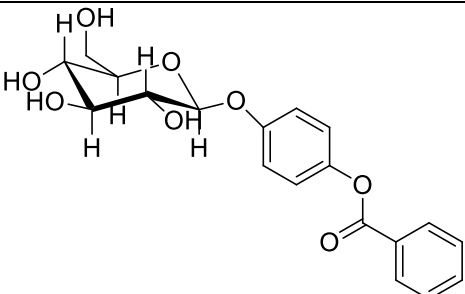
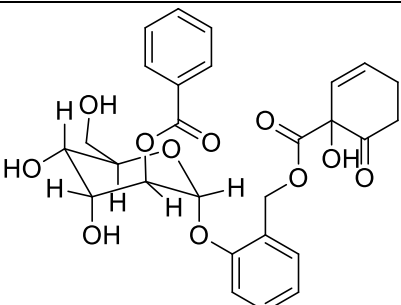
Трибендимидин, был получен в Китае, и известен как производное Амидантела – антигельминтного препарата, применявшегося в

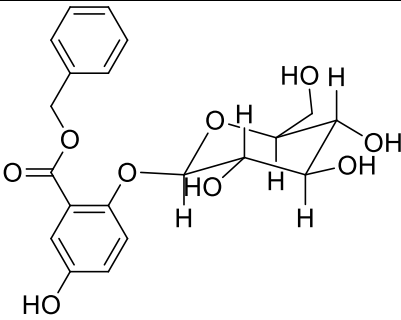
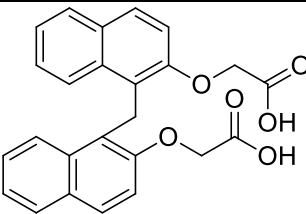
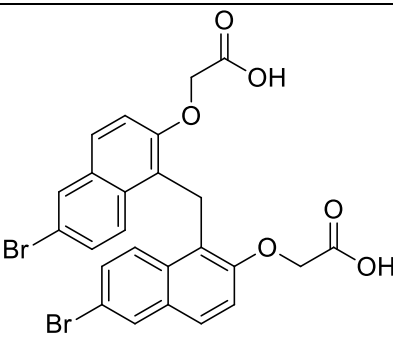
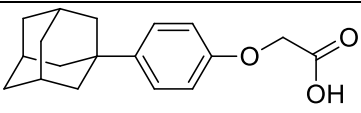
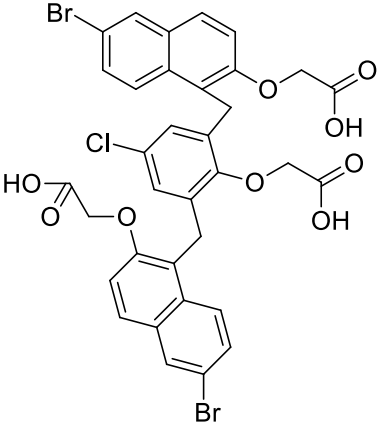
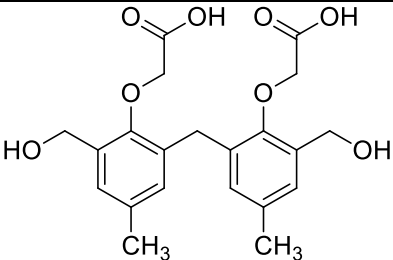
антипаразитарной терапии широкого спектра действия, ранее [19]. В настоящее время проводятся его клинические испытания в Юго-Восточной Азии. Препарат показал эффективность в лечении паразитозов *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Имеются данные, свидетельствующие о его активности и не токсичности на людях, больных описторхозом *O. viverrini*. Помимо этого, показана эффективность в борьбе с аскаридозом и анкилостомозом. Однако, известно о неэффективности против возбудителей *Fasciola hepatica* и *Schistosoma mansoni* в исследованиях на животных [20].

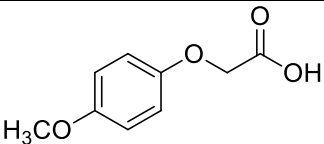
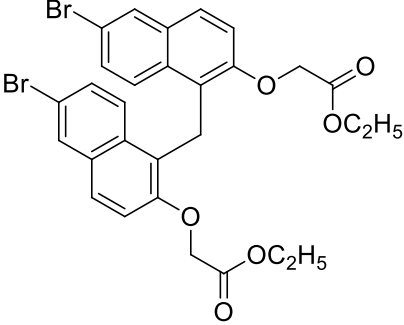
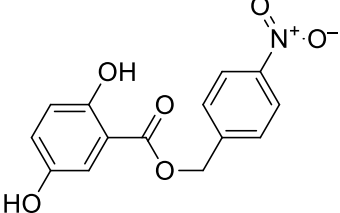
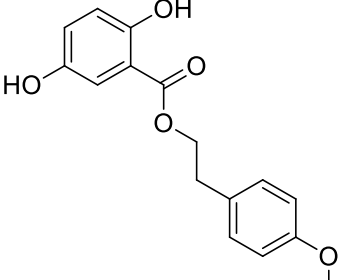
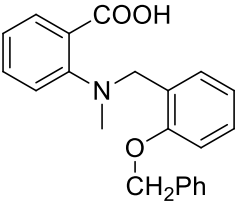
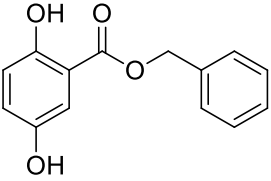
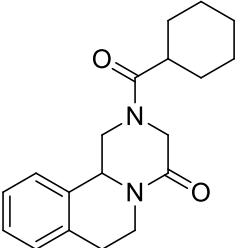
2. Объект и методы исследования.

2.1 Список использованных веществ и оборудования.

В ходе исследовательской работы нами были протестированы вещества, приведенные в (табл.2.1.).

№	Структурная формула	Степень липофильности, logP	Метод
1		1,01	Docking GOLD
2		1,41	Docking GOLD
3		1,29	Docking GOLD
4		1,36	Docking GOLD

5		0,97	Docking GOLD
6		4,4	Docking GOLD, in vitro
7		6,06	Docking GOLD, in vitro
8		3,63	Docking GOLD, in vitro
9		7,85	Docking GOLD
10		2,23	Docking GOLD

11		1,05	Docking GOLD,
12		7,26	Docking GOLD
13		2,18	Docking GOLD
14		2,96	Docking GOLD
15		5,21	in vitro
16		2,81	Docking GOLD
17		2,02	Docking GOLD

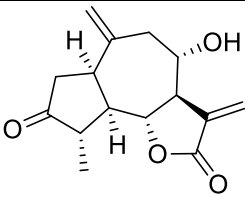
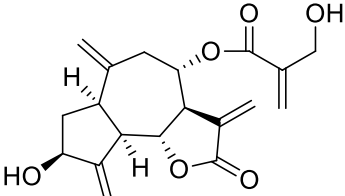
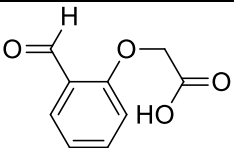
18		0,89	Docking GOLD
19		0,41	Docking GOLD
20		0,92	Docking GOLD, in vitro

Табл.2.1. Исследуемые вещества.

Для определения подходящего модельного организма, был проведен докинг с использованием ресурса UniProt. [<http://www.uniprot.org/align/>]

UniProt - это комплексный ресурс, белковых последовательностей и данных аннотации к ним. Данный интернет-ресурс позволяет находить последовательности ферментов, а также сравнивать их между собой по принципу сходства последовательностей в целом, либо местонахождения отдельных функциональных участков.

В качестве тест-организма использовали хлебопекарные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae, sp.*

Стерилизация питательной среды, посуды и обезвреживание отходов проводились в паровом автоклаве Tuttnauer 2340 МК.

Лабораторная посуда: Пробирки, Мерные цилиндры, Чашки Петри, Ключки стеклянные, Стаканы стеклянные, Пипетки. Посевной материал хранился в суховоздушном электрическом термостате ТС-1/20 СПУ. Работы велись в боксе биологической безопасности 2 класса Streamline SC2-4A1.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Одним из важных направлений исследования биологической активности веществ является разработка нового препарата для лечения трематозов, в том числе вызванных представителями рода *Opisthorchis*. Проведенный обзор существующих препаратов показал, что поиск новых противоописторхозных лекарственных средств повышенной эффективности и безопасности, либо повышение эффективности уже выпускающихся антигельминтиков остается актуальной задачей современной медицины и фармакологии. Мы исследовали ряд производных карбоновых кислот на наличие противоописторхозной активности. 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 антигельминтиков и областей применения данных препаратов. Фирма А использует противоглистные препараты, а фирма В использует вещества других групп.

		Страны производители			
		Германия	Индия	Россия	США
Вид продукции	Препараты для лечения шистозомов		■	■	■
	Препараты для лечения описторхозов	■		■	

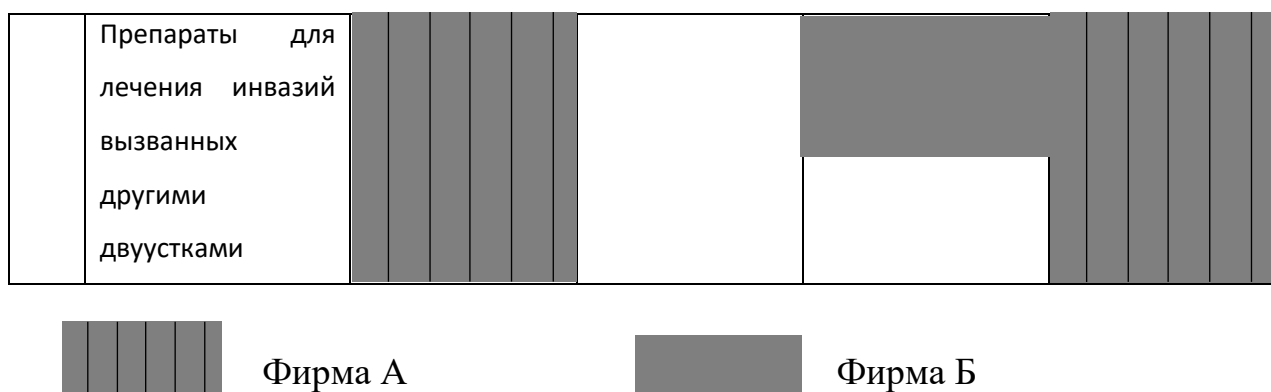


Рисунок 4.1 - Карта сегментирования рынка по странам, производителям антигельминтных препаратов.

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

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i, (2)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_{ϕ}	B_{k1}	B_{k2}	K_{ϕ}	K_{k1}	K_{k2}
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	0,05	4	4	4	0,2	0,2	0,2

труда пользователя							
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 – противоглистные препараты.

K_2 – вещества других групп.

Таблица 4.1. -Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

При сравнении конкурентных разработок и результатов исследования, стало видно, что наша разработка превосходит по многим критериям оценивания разработки конкурентных предприятий. Она более безопасна и надежна, удобна в применении и экологична. Препарат, созданный на основе результатов нашего исследования, будет являться конкурентоспособным и быстро займет свое место на рынке.

4.1.3. SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Новизна и актуальность С2. На выходе-препарат с подробно изученным механизмом действия С3. Первый на рынке препарат направленного действия по отношению к организмам паразитов С4. Безопасность для организма человека С5. Повышение активности по сравнению с существующими препаратами</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Необходимость продолжения дальнейших исследований Сл2. Длительный период разработки и внедрения в производство Сл3. Исследование только на модельных организмах и путем компьютерного моделирования Сл4. Отсутствие организмов для исследования in vivo</p>
<p>Возможности: В1.Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2.Сотрудничество с другими научными центрами В3.Появление дополнительного спроса на новый продукт</p>		
<p>Угрозы: У1. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У3. Отсутствие заинтересованных лиц в участии в дальнейших исследованиях</p>		

Таблица 4.2 – первый этап SWOT-анализа

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	B1	0	+	+	+	+
	B2	0	+	-	+	+
	B3	+	+	+	+	+

Таблица 4.3 интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и возможности»

Слабые стороны проекта					
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
	B1	+	-	+	+
	B2	+	-	+	+
	B3	+	+	+	+

Таблица 4.4– интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и возможности»

Сильные стороны проекта						
Угрозы		C1	C2	C3	C4	C5
	У1	+	-	+	-	+
	У2	-	+	+	-	+
	У3	-	+	0	+	+

Таблица 4.5 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и угрозы»

Слабые стороны проекта					
Угрозы		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
	У1	-	+	-	-
	У2	+	+	+	+
	У3	-	+	-	+

Таблица 4.6 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и угрозы»

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>C1. Новизна и актуальность</p> <p>C2. На выходе-препарат с подробно изученным механизмом действия</p> <p>C3. Первый на рынке препарат направленного действия по отношению к организмам паразитов</p> <p>C4. Безопасность для организма человека</p> <p>C5. Повышение активности по сравнению с существующими препаратами</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Необходимость продолжения дальнейших исследований</p> <p>Сл2. Длительный период разработки и внедрения в производство</p> <p>Сл3. Исследование только на модельных организмах и путем компьютерного моделирования</p> <p>Сл4. Отсутствие организмов для исследования in vivo</p>
<p>Возможности:</p> <p>B1.Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>B2.Сотрудничество с другими научными центрами</p> <p>B3.Появление дополнительного спроса на</p>	<p>B1.Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>B2.Сотрудничество с другими научными центрами</p> <p>B3.Появление дополнительного спроса на новый продукт</p>	<p>B1.Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>B2.Сотрудничество с другими научными центрами</p> <p>B3.Появление дополнительного спроса на новый продукт</p>

новый продукт		
Угрозы: У1. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У3. Отсутствие заинтересованных лиц в участии в дальнейших исследованиях	У1. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У3. Отсутствие заинтересованных лиц в участии в дальнейших исследованиях	У1. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У3. Отсутствие заинтересованных лиц в участии в дальнейших исследованиях

Таблица 4.7.– Итоговая матрица SWOT-анализа

Результаты SWOT-анализа учитываются при разработке структуры работ, выполняемых в рамках научно-исследовательского проекта.

4.2. Организационная структура проекта.

В организационную структуру проекта входят участники рабочей группы данного проекта, их роль в данном проекте, а также функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
	Белянин М.Л. НИ ТПУ Доцент	Руководитель проекта	Контроль исполнения этапов проекта, консультации по вопросам проекта	250
	Михайлова Д.Ю. Студент-магистр НИ ТПУ	Исполнитель проекта	Выполнение исследовательских работ	2920
ИТОГО:				3170

Таблица 4.8 -Рабочая группа проекта

4.3. Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же

«границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Фактор	Ограничения/ допущения
3.1. Бюджет проекта	
3.1.1. Источник финансирования	отсутствует
3.2. Сроки проекта:	
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	01.09.2016
3.2.2. Дата завершения проекта	06.06.2018

Таблица 4.9. - Ограничения проекта

4.4. Планирование научно-исследовательских работ

4.4.1 Контрольные события проекта

К контрольным событиям проекта относятся ключевые события проекта, их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты.

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Составление и утверждение технического задания	12.09.2016	Техническое задание
2	Выбор направления исследования	02.02.2017	Литературный обзор
3	Теоретические и экспериментальные исследования	03.04.2018	Результаты исследования
4	Обобщение и оценка результатов	20.05.2018	Написание исследовательской части магистерской диссертации
5	Разработка технической документации и проектирование	6.06.2018	Магистерская диссертация
6	Оформление магистерской диссертации	18.06.2018	Диплом магистра

Таблица 4.10- Контрольные события проекта

4.4.2.План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный и сетевой графики проекта. Линейный график представляется в виде таблицы.

Основные этапы	Код работ (из ИСР)	Содержание работ	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1	2	3	4	5	6	7
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	15	12.09.2016	12.10.2016	Белянин М.Л.
Выбор направления исследований	2.1	Поиск и изучение материалов по теме	31	13.10.2016	14.11.2016	Белянин М.Л. Михайлова Д.Ю.
	2.2	Выбор направления исследования	15	15.11.2017	30.11.2016	Михайлова Д.Ю.
	2.3	Календарное планирование работ по теме	15	1.12.2016	16.12.2017	Белянин М.Л.
Теоретические и экспериментальные исследования	3.1	Проведение теоретических расчетов и обоснований	30	19.12.2016	2.02.2017	Белянин М.Л. Михайлова Д.Ю.
	3.2	Проведение исследования	425	03.02.2017	3.04.2018	Михайлова Д.Ю.
	3.3	Сопоставление результатов	30	04.04.2018	4.05.2018	Белянин М.Л. Михайлова Д.Ю.
Обобщение и оценка результатов	4.1	Оценка эффективности и полученных результатов	15	05.05.2018	20.05.2018	Белянин М.Л. Михайлова Д.Ю.
	4.2	Определение целесообразности	15	21.05.2018	6.06.2018	Белянин М.Л.

		проведения ВКР				Михайлова Д.Ю.
Разработка технической документации и проектирование	5.1	Обработка информации по разделу «социальная ответственность»	20	01.03.2018	21.03.2018	Ахмеджанов Р.Р.
	5.2	Оформление результатов по разделу «социальная ответственность»	10	22.03.2018	2.04.2018	Михайлова Д.Ю.
	5.3	Подбор данных для выполнение раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	20	1.03.2018	21.03.2018	Креницына З.В. Михайлова Д.Ю.
	5.4	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10	22.03.2018	20.05.2018	Михайлова Д.Ю.
Оформление ВКР	6.1	Составление пояснительной записки	60	4.04.2018	6.06.2018	Михайлова Д.Ю.
	6.2	Предзащита	5	7.06.2018	11.06.2018	Михайлова Д.Ю.
	6.3	Защита	7	12.06.2018	18.06.2018	Михайлова Д.Ю.

Таблица 4.11.-Календарный план проекта

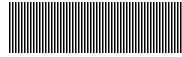
Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

№	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, Студент	2	■													
2	Выбор направления исследований	Руководитель, Студент	2	■													
3	Подбор и изучение материалов	Руководитель, Студент	7	■	■												
4	Патентный обзор литературы	Студент	8		■	■											
5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, Студент	2			■											
6	Проведение теоретических расчетов обоснований и	Студент	3			■											
7	Проведение экспериментов	Студент	31			■	■	■	■	■	■						
8	Сопоставление результатов теоретическими исследованиями с	Руководитель, Студент	2 3									■	■				
9	Оценка эффективности результатов	Руководитель, Студент	3 4									■	■				
10	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, Студент	2									■	■				
11	Разработка методики исследования потенциальной биологической активности	Студент	3										■	■			
12	Оценка конкурентоспособности разработки	Консультант ЭЧ, Студент	5												■		
13	Разработка социальной ответственности по теме	Консультант СО, Студент	5												■	■	
14	Составление пояснительной записки	Студент	17													■	■

Таблица 4.12.- Диаграмма Ганта



Студент



Научный руководитель

Консультант ЭЧ



Консультант СО

4.4.3 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должны быть достоверно отражены все виды планируемых расходов, необходимых для выполнения проекта.

Вид работ	Статьи						
	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями	Итого плановая себестоимость
Выпускная работа магистра	78,25	7454	40448,8	4853,856	12277,1	-	60263

Таблица 4.13-Бюджет

4.4.4 Расчет материальных затрат НТИ

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m C_i \cdot N_{расхi}, \quad (3)$$

где m – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расхi}$ – количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, м² и т.д.);

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%)

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Сумма, 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

Табл.4.14 - Материальные затраты на сырье, материалы

4.4.5 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.

$$AO_i = \frac{C_{\text{пер}} - C_{\text{ликв}}}{t}, \quad (4)$$

где АО - 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 • C_{пер}.

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

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

АО - амортизационные отчисления за 1 год, руб;

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

T_{кал} - число календарных дней в году.

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Срок службы, лет.	Время использования, дни	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	432	1,716	1,716
2.	Бокс биологической безопасности 2 класса Streamline SC2-4A1.	1	193,5	15	100	3,534	3,534
3	Автоклав паровой Tuttnauer 2340 МК	1	110,2	15	100	2,012	2,012
4	Микроскоп бинокулярный Primo star.	1	70	20	20	0,192	0,192
Итого:							7,454

Табл. 4.15 - Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

4.4.6 Основная заработная плата исполнителей темы

В настоящую статью включается основная заработная плата работников, непосредственно участвующих в исследовании, включая

премии, доплаты и дополнительную заработную плату. Величину расходов по данной статье определяют с учётом трудоёмкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда.

Исполнители	Исполнители по категориям	Трудоёмкость, чел.-дн	Зар.плата, приходящаяся на один чел.-дн., тыс. руб.	Всего заработная плата по тарифу (окладам), руб.
Магистрант		273	0,098	27000
Руководитель	к.х.н., доцент	68	2,165	147220
По экономике	доцент, к.т.н.	7,5	1,821	13657,5
По охране труда	профессор, д.б.н.	7,5	1,821	13657,5
По ин.яз.	ст. преп.	7,5	1,821	13657,5
Итого				211597,5

Таблица 4.16 — Основная заработная плата исполнителей темы

Основная заработная плата ($Z_{\text{осн}}$) руководителя от ТПУ рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}, \quad (6)$$

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:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p, \quad (7)$$

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:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (8)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. .

Показатели рабочего времени	Руководитель	Консультанты
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	46
- праздничные дни	14	12
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	48
- невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	251

Табл. 4.17 - Баланс рабочего времени

Исполнители	Z_b , руб.	k_{np}	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб.	$Z_{осн.}$, руб.
Руководитель (доцент к.х.н.)	26300	0,1	0,2	1,3	56784	2022,44	20	40448,8
Исполнитель (Михайлова Д.Ю.)	1854	-	-	1,3	2410	85,7	87	7455,9

Табл. 4.18- Заработная плата исполнителей НТИ

Дополнительная заработная плата исполнителей темы

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы)

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле: $Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}}$ (9)

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12).

Заработная плата	Руководитель	Исполнитель
Основная зарплата	40448,8	7455,9
Дополнительная зарплата	4853,856	-
Зарплата исполнителя	45302,7	7455,9
Итого по статье С_{зн}	45302,7	

Табл. 4.19 - Заработная плата исполнителей НТИ

Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования, пенсионного фонда и медицинского страхования от затрат на оплату труда работников.

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}),$$

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

На 2018 г. в соответствии с Федеральным законом 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 2018 году водится пониженная ставка – 27,1%.

Исполнители	Категория	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб	З _{внеб} , руб.
Руководитель (Белянин М.Л.)	Доцент(к.х.н.)	40448,8	4853,856	12277,1
Исполнитель(Михайлова Д.Ю.)	Студент	50128	-	-
Итого				12277,1

Табл. 4.19 - Отчисления во внебюджетные фонды

Вывод: был проведен предпроектный анализ, описана инициализация проекта, спланировано управление НТП, а также определен бюджет НТИ на период 2 года, который составил 60263 руб.

4.4. Оценка эффективности исследования

Социальная эффективность научного проекта учитывает социально-экономические последствия осуществления научного проекта для общества в целом или отдельных категорий населения или групп лиц, в том числе как непосредственные результаты проекта, так и «внешние» результаты в смежных секторах экономики: социальные, экологические и иные внеэкономические эффекты.

ДО	ПОСЛЕ
Отсутствие препарата для лечения описторхозов	Потенциальное действующее вещество для нового препарата, действующего непосредственно на мишень
Недостаточная изученность механизмов действия	Механизм взаимодействия белка и лиганда, смоделированный путем молекулярного докинга
Длительное и сложное лечение зараженных пациентов	Предположительное сокращение сроков лечения и увеличение активности по отношению к описторхам
Препараты с обширным списком побочных действий	Препарат действующий избирательно на ферменты метаболизма паразитов, отсутствующие у хозяина, что делает его безопасным для человека

Табл. 4.20- Критерии социальной эффективности

Рассматриваемое в данном разделе исследование является начальной стадией разработки потенциального лекарственного средства, а именно- определение наличия биологической активности по отношению к ферментам метаболизма паразитов. Поэтому, на данном этапе не представляется

возможным провести сравнительный анализ эффективности данного проекта и его аналогов. Ко всему прочему, данное исследование не имеет аналогов на сегодняшний день, а сравнивать с уже готовыми средствами иного рода представляется нецелесообразным. Сравнение значений интегральных показателей эффективности, в дальнейшем, позволит установить намного более высокую эффективность проектируемой разработки по сравнению с существующими аналогами с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

Однако, уже сейчас, на основании проведенных расчетов и анализа можно сделать вывод, что данный проект является экономически выгодным, благодаря своему небольшому бюджету, составившему 60 тыс. руб.

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