

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
 Отделение химической инженерии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях методом вольтамперометрии

УДК 542.943-9278.611.018.54.616.8

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Гамаюрова Ирина Сергеевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Креницына З.В.	к.т.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Мезенцева И.Л.			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Е.В.	к.х.н., доцент		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
 Уровень образования магистратура
 Отделение химической инженерии
 Период выполнения (осенний / весенний семестр 2018 /2019 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация
(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.06.2019
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
15.04.2019 г.	Литературный обзор по теме	20
01.05.2019 г.	Методики эксперимента	30
15.05.2019 г.	Обсуждение результатов	50

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Е.В.	к.х.н., доцент		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

ОТЗЫВ руководителя о магистерской диссертации

Студент	Гамаюрова Ирина Сергеевна		
Направление / специальность	18.04.01 «Химическая технология»		
Отделение школы (НОЦ)	Отделение химической инженерии	Школа	Инженерная школа природных ресурсов
Тема работы			
Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях методом вольтамперометрии			

Работа содержит пояснительную записку на 121 листе, 21 листов графической части в формате презентации.

Работа выполнена в соответствии с заданием и в полном объеме.

Характеристика работы в целом.

Указывается мнение руководителя о работе в целом: тематика работы, цели и задачи работы, степень раскрытия тематики, актуальность, практическая значимость и т.д., дается оценка достижения каждого из запланированных результатов обучения по образовательной программе. Необходимо отметить качество оформления ВКР и степень соответствия Положению о ВКР. Необходимо указать научную новизну для магистерской работы.

Магистерская работа Гамаюровой И.С. посвящена исследованию суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях методом вольтамперометрии, что представляет несомненный интерес и является актуальной.

Магистрантом дано теоретическое обоснование и проведены исследования по изучению суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови лиц, страдающих неврологическими заболеваниями. Также была исследована динамика изменения показателя САОА при прохождении больными терапевтических курсов с использованием фармацевтических препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Выводы к представленной выпускной квалификационной работе адекватны её содержанию и позволяют достаточно чётко и наглядно оценить результаты проведённых автором экспериментов.

Личный вклад автора в экспериментальные исследования, систематизацию и анализ полученных результатов, теоретическое обоснование, представляется определяющим и не вызывает сомнений.

Диссертация Гамаюровой И.С. на тему «Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях методом вольтамперометрии» является законченной самостоятельной научно-исследовательской работой с хорошо раскрытой тематикой, а также соответствует «Положению о ВКР» и имеет качественное оформление.

Магистрант в полной мере достиг каждого из запланированных результатов обучения по образовательной программе и хорошо справился с поставленными перед ним задачами.

В целом, выполненная Ириной Сергеевной работа является самостоятельным, завершённым, оригинальным научным трудом, содержит элементы новизны и практической значимости.

Характеристика работы студента.

Указывается мнение руководителя о личных качествах автора работы, основное внимание должно быть уделено мотивации, отношению к выполняемой работе, проявленная студентом самостоятельность при выполнении работы, плановость, дисциплинированность, умение пользоваться литературным материалом.

За период выполнения магистерской диссертации Гамаюровой И.С. проявила себя в качестве грамотного исследователя с высоким интеллектуальным потенциалом, способного эффективно усвоить и выполнить поставленную исследовательскую задачу. Благодаря присущей целеустремленности в научном поиске, в сочетании с хорошими способностями к анализу и обобщению материала, соискатель сумела достичь поставленной цели при написании диссертационной работы. Тема работы «Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях методом вольтамперометрии» несет актуальную медико-социальную нагрузку. В процессе написания диссертации магистрантом проделан большой объем исследовательской работы, выразившийся в изучении научной и методической литературы, нормативных документов.

Календарный график выполнения диссертации магистрантом соблюдался дисциплинированно. Задание по подготовке магистерской диссертации выполнено полностью. Материал изложен литературно, логически последовательно и оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Как научный руководитель, могу утверждать, что цель диссертационной работы Гамаюровой И.С. достигнута, не вызывает сомнения научная и практическая значимость работы.

По объёму выполненных исследований, их теоретическому и практическому значению, новизне считаю возможным присвоение Гамаюровой Ирине Сергеевне академической степени «Магистр» по направлению «Химическая технология». Оценка работы магистранта в период выполнения выпускной квалификационной работы – отлично.

Научный руководитель
кандидат химических наук,
доцент Отделения химической инженерии О.А. Воронова

Отрицательные стороны работы.

Положительные стороны работы.

Положительными сторонами работы являются актуальность выбранной тематики и хорошее раскрытие.

Выполненная работа может быть признана законченной квалификационной работой, соответствующей всем требованиям, а ее автор,

Гамаюрова Ирина Сергеевна

заслуживает оценки:

отлично

и присуждения степени магистра по:

направление / специальность	18.04.01 «Химическая технология»
-----------------------------	----------------------------------

Руководитель:
Доцент ОХИ ИШПР

О.А. Воронова

« ___ » _____ 20__ г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»

Планируемые результаты обучения

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные <i>знания</i> для создания <i>новых</i> материалов	Требования ФГОС (ПК-2, 10, 12), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач	Требования ФГОС (ПК-2, 4-7, ОК-4), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.1, 5.2.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС (ПК-2), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке	Требования ФГОС (ПК-1, 17), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий	Требования ФГОС (ПК-14-16, ОК-2-6), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и	Требования ФГОС (ПК-1, 10), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
	безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды	
<i>Универсальные компетенции</i>		
Р7	Использовать <i>глубокие знания</i> по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности	Требования ФГОС (ПК-3, 8, 13), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
Р8	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности	Требования ФГОС (ПК-7, ОК-3) Критерий 5 АИОР (п. 5.3.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
Р9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации	Требования ФГОС (ПК-9, ОК-4, 5), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
Р10	Демонстрировать <i>глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>	Требования ФГОС (ПК-5, 6, 10), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.4, 5.3.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
Р11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности	Требования ФГОС (ПК-11, ОК-1, 2, 6), Критерий 5 АИОР (5.3.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , ПС рег. 853 от 19.09.2016

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
 Уровень образования магистратура
 Отделение химической инженерии

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Гамаюровой Ирине Сергеевне

Тема работы:

Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови при неврологических заболеваниях методом вольтамперометрии
--

Утверждена приказом директора (дата, номер)	От 24.01.2019 №409/с
---	----------------------

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.06.2019
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(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.).</i></p>	<p>В качестве объекта исследования взять сыворотку крови людей с неврологическими патологиями, проходящих амбулаторное лечение, провести литературный обзор по тематике научно-исследовательской работы, в экспериментальной части описать использованное оборудование, методику проведения исследования, проанализировать полученные результаты, сделать выводы.</p>
---	---

<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>Введение Литературный обзор Экспериментальная часть Результаты и их обсуждение Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение</p>
<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Слайды презентации</p>
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Доцент ОСГН, к.т.н., Криницына З.В.</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Ассистент ООД, Мезенцева И.Л.</p>
<p>Раздел на иностранном языке</p>	<p>Старший преподаватель Михайлова О.В.</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</p>	
<p>На русском:</p> <p>1.1 Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологиях</p> <p>1.1.1 способы формирования свободных радикалов</p> <p>1.1.2 активные формы кислорода, их образование и биологическая роль</p> <p>1.1.3 азотные радикалы, их образование и биологическая роль</p> <p>1.1.4 перекисное окисление липидов, образование, биологическая роль</p> <p>1.4 фармакологические препараты для лечения неврологических патологий</p> <p>1.5 методы определения антиоксидантной активности</p>	
<p>На английском:</p> <p>1.1 Free radical oxidation and antioxidant protection in pathologies</p> <p>1.1.1 Ways of free radical formation</p> <p>1.1.2 Reactive oxygen species, their formation and biological role</p> <p>1.1.3 Nitrogen radicals, their formation and biological role</p> <p>1.1.4 Lipid peroxidation, formation, biological role</p> <p>1.5 Methods for determining antioxidant activity</p>	

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

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Гамаюрова Ирина Сергеевна		

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

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Гамаюровой Ирине Сергеевне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 «Химическая технология»

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Затраты на оборудование – 33976 руб.; размер оклада руководителя проекта – 33664 руб.; размер оклада магистранта – 26300 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Продолжительность выполнения проекта – 12 мес.; дополнительная заработная плата – 12 % от основ.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления на социальные нужды во внебюджетные фонды – 27,1 %.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Анализ причин и следствия проблем, оценка коммерциализации проекта.
2. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	Определение целей и ожиданий проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет затрат на приобретение оборудования и программного обеспечения, выплату заработной платы участникам проекта, отчисления во внебюджетные фонды.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Проведение оценки экономической эффективности исследования
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):	
Диаграмма Исикавы Диаграмма Ганта Иерархическая структура работ по проекту	

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

Задание выдал консультант:

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

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Гамаюрова Ирина Сергеевна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Гамаюровой Ирине Сергеевне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 «Химическая технология»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объект исследования – сыворотка крови человека</p> <p>Приборы – вольтамперометр прибор «ТА-2»</p> <p>Рабочая зона – НИ ТПУ</p> <p>Область применения – лабораторный мониторинг лекарственной терапии, клиническая биохимия, фармакологические исследования</p>
---	---

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	<p>1.1 Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ. (с изменениями на 1 апреля 2019 года).</p> <p>1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя.</p>
2. Производственная безопасность	<p>2.1 Анализ вредных факторов, которые может создать объект исследования;</p> <p>2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований;</p> <p>2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов.</p>
3. Экологическая безопасность:	<p>3.1 Анализ выявления объекта исследования на окружающую среду;</p> <p>3.2 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды.</p>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<p>4.1 Анализ вредных ЧС, которые может инициировать объект исследований;</p> <p>4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть при проведении исследования;</p> <p>4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действий в случае возникновения ЧС.</p>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Мезенцева Ирина Леонидовна			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Гамаюрова Ирина Сергеевна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа изложена на 121 с., 19 рис., 28 табл., 43 источника, 1 прил.

Ключевые слова: сыворотка крови, антиоксидант, антиоксидантная активность, вольтамперметрический метод, фармакологические препараты.

Объектом исследования является активность антиоксидантов в сыворотке крови, при терапевтической коррекции фармацевтическими препаратами.

Цель работы – Определение суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови на фоне лечения Мексидолом, Кавинтоном, Цитофлавином, его влияние на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус у пациентов с хронической ишемией мозга¹.

В процессе работы проводились исследования активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов отделения неврологии и нейрохирургии СибГМУ.

В результате исследования получена динамика изменения коэффициента антиоксидантной активности сыворотки крови, при прохождении терапевтической коррекции фармацевтическими препаратами, проведен сравнительный анализ антиоксидантной активности сыворотки крови в процессе терапевтического лечения фармацевтическими препаратами Мексидол, Кавинтон, Цитофлавин.

¹ -эмоциональный статус у пациентов с хронической ишемией мозга проверялся специалистами кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ г. Томска

Оглавление

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки	16
Нормативные ссылки.....	17
Введение.....	19
ГЛАВА 1 Литературный обзор	23
1.1 Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологиях.....	23
1.1.1 Пути образования свободных радикалов.....	24
1.1.2 Активные формы кислорода и их образование и биологическая роль	24
1.1.3 Радикалы азота, их образование и биологическая роль	25
1.1.4 Перекисное окисление липидов, образование, биологическая роль.....	26
1.2 Хроническая ишемия головного мозга.....	27
1.3 Фармакологические препараты для лечения неврологических патологий	30
1.3.1 Мексидол	31
1.3.2 Кавинтон.....	33
1.3.3 Цитофлавин	34
1.4 Методы определения антиоксидантной активности объектов	37
ГЛАВА 2 Экспериментальная часть	40
2.1 Объект исследования	40
2.2 Оборудование.....	40
2.3 Электрохимическая ячейка и электроды	42
2.4 Растворы	43
2.5 Методика эксперимента.....	43
ГЛАВА 3 Результаты исследования.....	46
3.1.1 Кавинтон комфорте	46
3.1.2 Мексидол	48
3.1.3 Мексидол	50
3.1.4 Цитофлавин	52
3.2 Сравнительный анализ показателя САОА	54
ГЛАВА 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	59
1.1 Предпроектный анализ.....	59
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	59
4.1.2 Диаграмма Исикавы	60
4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	61
4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	63
4.2 Инициация проекта	63

4.2.1 Цели и результат проекта	64
4.2.2 Организационная структура проекта	65
4.2.3 Ограничения и допущения проекта	65
4.3 Планирование управления научно-техническим проектом	66
4.3.1 Иерархическая структура работ проекта	66
4.3.2 Контрольные события проекта.....	67
4.3.3 План проекта.....	68
4.3.4 Бюджет научного исследования.....	72
4.3.5 Основная заработная плата	73
4.3.6 Матрица ответственности	78
4.3.7 План управления коммуникациями проекта	79
4.3.8 Реестр рисков проекта	80
4.3.9 План управления контрактами и поставками	80
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	81
4.4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования	82
ГЛАВА 5 Социальная ответственность	84
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	84
5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства	86
5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.....	86
5.2 Производственная безопасность	88
5.2.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов.....	90
5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя	97
5.3 Экологическая безопасность	98
5.3 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	99
Заключение	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	105
Приложение А.....	110

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

АО – антиоксиданты

АОА – антиоксидантная активность

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БАВ – биологически активные вещества

ГП – гутатионпероксидаза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

НАД – никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид фосфат

ОВР – окислительно-восстановительная реакция

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РНК – рибонуклеиновая кислота

САОА – суммарная активность антиоксидантов

СРО – свободнорадикальное окисление

СОД – супероксиддисмутаза

СУ – стеклоуглеродный электрод

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ХЛ – хемилюминесцентный

ХСЭ – хлоридсеребряный электрод

ЦНС – центральная нервная система

ЭВ O₂ – электровосстановление кислорода

Нормативные ссылки

1. ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация
2. ГОСТ 12.2.003-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности
3. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1)
4. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования
5. (с Изменением N 1)
6. ГОСТ 12.1.010-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Взрывобезопасность. Общие требования
7. (с Изменением N 1)
8. ГОСТ 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты
9. ГОСТ 12.1.006-84 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля (с Изменением N 1)
- 10.ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа
- 11.ГОСТ Р 53079.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований

12. Постановление от 21 июня 2016 года N 81 Об утверждении СанПиН 2.2.4.3359-16 "Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах"
13. Постановление от 30 апреля 2010 года N 48 Об утверждении СанПиН 2.2.2/2.4.2620-10 "Изменения N 2 к СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 "Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы"
14. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95
15. ГОСТ 12.4.021-75 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Системы вентиляционные. Общие требования (с Изменением N 1)
16. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1)
17. ГОСТ 17.2.1.03-84 Охрана природы (ССОП). Атмосфера. Термины и определения контроля загрязнения
18. ГОСТ 17.1.3.13-86 Охрана природы (ССОП). Гидросфера. Общие требования к охране поверхностных вод от загрязнения
19. Постановление от 9 декабря 2010 года N 163 Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами"
20. ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1)
21. ГОСТ 12.4.011-89 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты работающих. Общие требования и классификация
22. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ. (с изменениями на 1 апреля 2019 года)

Введение

В настоящее время, стало очевидно, что аналитическая химия не может развиваться обособленно. Не редко исследования проводятся на стыке наук, таких как химия, медицина биология. Знания из одной области органично дополняют исследования в другой.

Тема данной работы обусловлена медико-социальными проблемами современного общества. Городской ритм жизни, ежедневные стрессы, наследственная предрасположенность пагубно влияют на организацию работы организма человека.

Большинство неврологических заболеваний, в первую очередь, зависят от системных болезней внутренних органов. Присутствие токсинов, неверный прием, а также злоупотребление лекарственными препаратами также вызывают неврологические заболевания.

Совокупность всего перечисленного ставят проблему лечения неврологических заболеваний в ряд наиболее медико-социально значимых задач нашего времени.

По мнению научного сообщества, существует непосредственная связь между неврологическими патологиями и дисбалансом оксидантно-антиоксидантной системы.

К примеру, мозговая ткань имеет низкое содержание ферментов, обладающих антиокислительной защитой, к которым относятся глутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, поэтому мозг более всего подвержен возникновению свободнорадикальных реакций. Отсутствие основных компонентов антиоксидантной защиты в центральной нервной системе частично замещается высоким содержанием биооксидантов – таких как, токоферол или витамин Е и аскорбиновая кислота. Благодаря подобному замещению антиоксидантная система мозга препятствует росту свободнорадикального окисления.

Как известно, свободные радикалы и перекиси липидов способны провоцировать глубокие функциональные и структурные изменения в клетках, что, в основном, и обусловлено их способностью нарушать естественные механизмы действия в макромолекулах.

Профилактика, купирование, лечение неврологической патологии предусматривает комплексную длительную, а порой, и пожизненную терапию. Что, конечно же, может повлечь за собой угасание антиокислительной активности систем организма.

Для решения этой проблемы современная клиническая практика использует химические соединения, имеющие метаболический тип действия. Такие комплексы способны останавливать развитие энергодифицита в клетках, а также сдерживать процесс не регулируемого перекисного окисления липидов в тех тканях, где наблюдается недостаток кислорода.

Стоит также отметить, что организм человека не способен производить низкомолекулярные редокс-активные элементы. Подобные ферменты поступают в организм извне. Изучение механизмов цитотоксического действия свободных радикалов и разработка эффективных мер по их предотвращению, легло в основу создания нового вида фармацевтических веществ – антиоксидантов.

Антиоксиданты - это важнейший объект исследования в медицине, биохимии и молекулярной биологии.

Существует гипотеза, развитие патологий, в том числе и старение организма напрямую связано с нарушениями тонких механизмов антиокислительной защиты организма.

Недостаточность антиоксидантного потенциала при развивающихся патологических процессах может корректироваться фармацевтическими препаратами, обладающие опосредованной антиоксидантной активностью. Новые комплексы, помимо своих основных фармакологических действий, уменьшают процесс окисления свободных радикалов, восстанавливают

систему антиоксидантной защиты и снимают тяжесть клинических симптомов. В связи с чем, остро обозначилась необходимость контроля антиоксидантного статуса организма, с целью дальнейшей терапевтической коррекции.

Медицинская диагностика антиоксидантного статуса организма затруднена, поскольку в клинической практике отсутствуют лабораторно-биохимические методы, позволяющие дать оценку этого параметра.

На сегодняшний день множество исследований направлены на выявление специфических маркеров окислительного стресса для различного вида патогенеза, и на поиск наиболее эффективного лабораторно-биохимического метода для определения антиоксидантного статуса, а также информативного биологического материала, который может использоваться для изучения свободнорадикальных процессов [1].

К сожалению, полученные результаты зачастую несопоставимы, поскольку получены с использованием различных модельных систем, порой результаты, полученные разными методами или на различных видах объектов, противоречат друг другу.

Такое разнообразие методов, не может не сказываться на разрозненности информации о многокомпонентности клеточных структур регуляции реакций свободных радикалов, протекающих в организме при патологии, а также однозначно предсказать биологический ответ и ожидаемый терапевтический эффект, что осложняет подбор соединений при фармакологической коррекции.

Актуальность темы: Неврологические заболевания, такие как хроническая ишемия мозга, уверенно выходят в лидеры наиболее распространенных заболеваний в мире и нередко становятся причиной недееспособности населения и летального исхода.

Причиной появления неврологических заболеваний может послужить умственные и физические перенапряжения, инфекционные заболевания, различные травмы, генетическая предрасположенность, хронический стресс

или реакция на лекарственные препараты. Данные патологические процессы затрагивают центральную и периферическую системы.

По сравнению с другими тканями, нейроны обладают высоким окислительным метаболизмом, поэтому более всего подвержены опасности возникновения окислительного стресса, в связи с высокой интенсивностью потребления кислорода и наличием большого количества липидов, являющихся основой для перекисного окисления [2,3].

Свободно радикальное окисление является одним из основных процессов, участвующим в деструкции на клеточные структуры центральной нервной системы.

При различных патологиях перекисное окисление липидов приводит к нарушению структурного и функционального состояния мембраны и нарушению ее поляризации, вследствие чего происходит изменение чувствительности нейронов.

Антиоксидантность препаратов, является важным фактором для лечения неврологических заболеваний, так как антиокислители способны разрывать цепи молекул при реакциях свободнорадикального окисления, замедлять процесс пероксидации, восстанавливать естественную антиоксидантную функцию организма.

Научая новизна

Многие фармакологические препараты, применяемые для коррекции неврологических патологий, имеют опосредованные антиоксидантные свойства. Поэтому целесообразно рассматривать уже существующие фармакологические комплексы при лечении неврологических патологий с точки зрения их влияния на антиоксидантный статус организма.

ГЛАВА 1 Литературный обзор

1.1 Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологиях

Значение свободнорадикального окисления для живых организмов в настоящее время является объектом оживленных дискуссий в сообществе исследователей, врачей и студентов. Объясняется это тем, что была доказана важная роль реакций свободных радикалов в развитии многих патологических состояний и заболеваний, что напрямую отражается на качестве и продолжительности жизни людей.

Исследование процессов свободнорадикального окисления началось на заре становления химии как науки. В конце XVIII века Лавуазье удалось установить, что в атмосферном воздухе содержится кислород, и благодаря взаимодействию с ним горючих веществ осуществляется горение. Его теория о тождестве процессов горения и дыхания была принята большинством ученых того времени, однако оставалось не понятным: как горение может протекать в таких необычных для этого процесса условиях (при температуре тела; в присутствии воды, постоянно находящейся в организме; без появления пламени). Позднее в 1914 г. химиком Л.В. Писаржевским была предложена электронно-ионная теория ОВР. Дальнейшие исследования в области данной теории привели к открытию окислительного фосфорилирования – процесса, при котором электроны с биологических субстратов переносятся на кислород с выделением энергии в виде макроэргических фосфатных связей. Наряду с этим процессом, образуются молекулы кислорода, присоединившие лишь один электрон, они являются неустойчивыми, имеют на внешней электронной орбитали неспаренный электрон, и потому крайне реакционно-активными. Такие молекулы или её части получили название активных форм кислорода

или свободных радикалов. Этот путь использования кислорода в организме составляет примерно 10-15%.

В последующем был сделан ряд открытий в области изучения свободнорадикального окисления: от изучения простых химических реакций, в ходе которых образовывались радикалы, до крупномасштабных исследований горения, ядерных реакций.

1.1.1 Пути образования свободных радикалов

Большинство ферментативных и неферментативных реакций, протекающих в организме, являются окислительно-восстановительными, часто сопровождающимися образованием свободных радикалов. В живом организме можно выделить следующие пути образования СР: перекисное окисление липидов; Реакции с участием ферментов оксидазы, гидролазы, дегидрогеназы; Микросомальное окисление; Способность ионов металлов вступать в реакции образования активных форм кислорода; Неполное восстановление кислорода в дыхательной цепи; Аутоокисление отдельных веществ, таких как, гемоглобин, тиолы, глутатион и катехоламины прочее. Окисление чужеродных веществ (некоторых лекарственных средств, ксенобиотики);

Влияние факторов внешней среды (ионизирующее излучение, УФ-излучение, техногенные загрязнения, табачный дым, фенолы, тяжелые металлы (особенно медь и железо)) [4].

1.1.2 Активные формы кислорода и их образование и биологическая роль

Микросомальное окисление при нормальных условиях протекает в митохондриях и фагоцитах клеток. При последовательном присоединении электронов к кислороду в окислительно-восстановительных реакциях, возникают так называемые активные формы кислорода. Среди них:

$O_2\cdot$ - супероксидный радикал;

ОН· - гидроксильный радикал;

НОО· - перекисный радикал, а также молекулы радикалообразования:

H₂O₂ – пероксид водорода,

O₃ – озон,

¹O₂ – синглетный кислород.

Реакции протекают по следующему механизму: к образовавшемуся в результате неполного восстановления кислорода в дыхательной цепи супероксидному радикалу присоединяется протон, что приводит к образованию пергидроксильного радикала (НО₂·), на следующей стадии ступенчатого восстановления кислорода образуется перекись водорода, далее гидроксильный радикал, обладающий наиболее высокой реакционной способностью. O₂· - супероксидный радикал разрушает HS-группы в составе полипептидов, что приводит к разрушению коллагена, а также клеток под действием лизосомальных ферментов; нарушению сосудистой проницаемости, межклеточному транспорту кальция (Ca₂₊); ¹O₂ - синглетная форма кислорода – окисляет аминокислоты, способна модифицировать белки, придавая им антигенные свойства. ОН· - гидроксильный радикал взаимодействует с органическими молекулами липидов, ДНК, белков, повреждая их структуру. НОО· - перекисный радикал оказывает выраженное повреждающее действие на эпителий.

1.1.3 Радикалы азота, их образование и биологическая роль

Как правило, в первую очередь образуются активные формы кислорода (АФК) и запускают последовательность реакций образования радикалов других веществ. Например, радикалы галогенов (ClO·), окиси азота (NO·, ONOO·). Оксид азота NO· - свободный радикал, нестойкая форма которого образуется в результате окисления азотсодержащих функциональных групп. Обладает способностью восстанавливаться до ядовитых веществ и инициировать СРО субстратов белковой и липидной природы. В результате

этих реакций образуется ряд первичных и вторичных продуктов. Кроме выраженного повреждающего действия вторичных метаболитов СРО на биологические мембраны, при низких концентрациях первичных метаболитов возможно оказание благоприятного действия на физико-химическое состояние мембраны, а также активацию ферментов, необходимых для поддержания жизнедеятельности биомембран.

1.1.4 Перекисное окисление липидов, образование, биологическая роль

Комплексы, образующиеся при первичном перекисного окисления липидов оказывают выраженное пагубное воздействие на белки, вызывают полимеризацию и инактивацию ферментов, участвуют в разобщении окисления и фосфорилирования, вызывают мутации, обладают канцерогенным эффектом, нарушают проницаемость биологических мембран, являющихся защитными барьерами. Наиболее реакционноспособны мономеры и димеры метил- и этил-олеата, гидроперекиси липидов. Вторичные продукты – кетотриены вызывают разрушение мембран, что приводит к нарушению рецепции клеток, утрате их функций. Перекисное окисление липидов осуществляется тремя механизмами.

I. Неферментативный. Взаимодействие свободных радикалов кислорода с непредельными жирными кислотами запускает образование ПОЛ и сопутствующее ему выделение перекисных радикалов, которые затем вступают в цепную реакцию окисления новых молекул. Цепь ускоряется и разветвляется, образуются конечные продукты ПОЛ – токсичные для организма соединения, кетоны, альдегиды, насыщенные углеводороды [5].

II. Квазиферментный. Начальные стадии перекисного окисления опосредуются ферментами (оксидаза, ксантооксидаза, миелопероксидаза, NO-синтаза). В дальнейшем ПОЛ представлено не ферментативными реакциями.

III. Ферментативное ПОЛ. При участии ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы происходит окисление арахидоновой кислоты с

образованием метаболитов, обладающих физиологической активностью, а также эндопероксидов и гидропероксидов циклического и алифатического строения.

ПОЛ является ведущим патогеническим фактором в развитии более 200 заболеваний и патологических процессов в клетках, органах и тканях [6-8].

Таким образом, можно прийти к выводу, что, несмотря на то, что свободные радикалы оказывают повреждающее действие на мембраны, белки и липиды, входящие в их состав, а также ДНК и РНК клеток, их физико-химические свойства, состояние метаболизма в целом, а образование радикалов – важный патогенетический фактор в развитии патологических заболеваний, СРО необходимо организму. Об этом свидетельствует и то, что некоторое их количество в норме присутствует в тканях. Свободные радикалы выполняют ключевую роль в поддержании жизни. Активные формы убихинона переносят электроны на комплекс цитохромов в дыхательной цепи, активные формы оксида азота поддерживают тонус сосудов, способствуют передаче регуляторных сигналов, влияют на активность ионных насосов, накопление ионов Ca^{2+} , приводят к активации некоторых ферментов, индукции синтеза белков, а также обладают бактерицидным и бактериостатическим эффектами, способствуют замене поврежденных, устаревших или генетически чужеродных тканей. На основе этих свойств в медицине широко применяются АФК для лечения широкого спектра заболеваний в виде ингаляций, озонотерапии, аэроионификации и проч. По современным представлениям, СРО – адаптационный механизм, сдвиг которого в большую или меньшую сторону приводит к развитию патологий [9-11].

1.2 Хроническая ишемия головного мозга

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) относится к отдельной форме сосудистой патологии головного мозга. Данная патология выражена

диффузной недостаточностью кровоснабжения тканей, которая медленно прогрессирует и приводит к нарушению функционирования мозга.

Диффузное снижение интенсивности кровотока во многих случаях обусловлено атеросклерозом и артериальной гипертензией, или сочетанием того и другого. ХИМ сопровождается также нарушениями нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики.

Проблематика заболеваемости очень актуальна. Психические и неврологические расстройства, сопровождающиеся хронической ишемией головного мозга, часто становятся причиной тяжелой инвалидности.

Развитие заболевания определяется различными факторами. К первым относятся ишемическое гипоксическое повреждение головного мозга, а также прогрессирующее снижение энергетических процессов, активация процессов ПОЛ. К провоцирующим факторам относят нарушение ионного гомеостаза, что, в свою очередь, приводит к нарушению работы клеток в нервах. Например, к поражению биосинтетической способности, которая необходима для обеспечения их жизнедеятельности и функции передавать, обрабатывать и хранить информацию.

Хроническая ишемия головного мозга делится на три стадии.

I стадия. Наблюдается преобладание субъективных расстройств в виде нарушения сна, потери внимания и памяти. Характерны небольшие изменения походки (мелкие шаги, замедленность ходьбы). Зачастую фиксируют эмоциональные нарушения, такие как: тревожные и депрессивные черты, раздражительность, эмоциональную лабильность. Возникают легкие когнитивные расстройства нейродинамического типа: колебание внимания, истощаемость, инертность и замедление интеллектуальной деятельности. Жизнедеятельность пациентов не ограничена, но тем не менее, пациенты справляются с работой неуверенно, затрачивая более продолжительное время.

II стадия. ХИМ проявляется теми же симптомами, что и первая. Кроме того, происходит резкое ухудшение памяти, становятся более выражены симптомы неврологических, органических поражений головного мозга.

III стадия. Больной становится недееспособным и теряет базовые навыки самопомощи. Неврологический статус характеризуется сочетанием отдельных синдромов, указывающих на мультифокальное поражение головного мозга в сочетании с сосудистой деменцией.

Современная диагностика заболевания, преимущественно на ранних стадиях, включает параклинические исследования и методы нейровизуализации. Применение этих мер играет важную роль в диагностике заболевания, так как позволяет выявить связь клинических нарушений с поражением сосудов. Инструментальные диагностические мероприятия включают компьютерную томографию, электроэнцефалографию, ультразвуковую доплерографию внутричерепных и экстракраниальных сосудов, эхоэнцефалографию.

Хроническая ишемия головного мозга, сопровождающаяся когнитивными нарушениями, проходит терапию без госпитализации пациента. Терапевтическая коррекция направлена на стабилизацию деструктивных процессов. Помимо этого, фармакотерапия предполагает профилактику ишемического инсульта.

Для улучшения кровотока используются фармацевтические препараты. При этом специалисты поставили задачу поддерживать нормальный уровень артериального давления. Это вызывает применение преимущественно тех препаратов, которые обладают антигипертензивным действием.

При наличии атеросклеротических васкулардефектов также назначают липидснижающие средства. Они, среди прочего, направлены на улучшение функций эндотелия и снижение вязкости крови. Терапевтический курс также включает антиагреганты [12-16].

1.3 Фармакологические препараты для лечения неврологических патологий

Активность свободных радикалов и окислительное повреждение были вовлечены в патогенез ряда заболеваний. В частности, все большее внимание уделяется их роли в развитии сосудистых нарушений и прогрессировании нейродегенеративных синдромов. Ценность фармпрепаратов с антиоксидантными свойствами становится очевидной. При этом, для достижения наилучшего эффекта, эти вещества должны обладать такими характеристиками, как хорошая биодоступность, стабильность и селективность к поврежденным или трансформированным клеткам.

Использование антиоксидантов особенно интересно из-за их относительного отсутствия токсичности, профилактической и терапевтической роли при различных заболеваниях и обнадеживающих данных эпидемиологии.

Многие из антиоксидантов, включая некоторые витамины, имеют плохую биодоступность, что может быть связано с их низкой растворимостью, проницаемостью, стабильностью и/или биотрансформацией препарата до достижения системной циркуляции.

Доза, растворимость, проницаемость, стабильность, биодоступность и фармакокинетические параметры абсорбции, распределение, метаболизм и экскреция являются важными свойствами, которые влияют на судьбу препаратов. Эти параметры определяют конструкцию лекарственной формы для конкретного лекарственного препарата-кандидата [17].

В современной клинической практике большое распространение получили такие фармацевтические препараты как Мексидол, Кавинтон и Цитофлавин. Многочисленные исследования [18] доказали отличные результаты для терапевтической коррекции многих неврологических патологий различного генеза, таких как хроническая ишемия и прочее.

Рассмотрим более внимательно фармакологическое действие этих препаратов.

1.3.1 Мексидол

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

2-этил-6метил-3-гидроксипиридина сукцинат

Брутто формула: $C_8H_{11}NO$



Рис 1. Структурная формула

Отечественный оригинальный препарат, создан в НИИ фармакологии РАМН в начале 80-х годов.

Комплекс Мексидола состоит из двух функциональных групп: сукцината и этилметилгидроксипиридина. Сукцинат является синтетической янтарной кислотой и отвечает за повышение клеточного энергообмена, 3-гидроксипиридин обеспечивает антиоксидантный и мембранотропный эффект, регулирует функционирование рецепторов, уменьшает глутаматную эксайтотоксичность. Сочетание этих групп обеспечивает повышенную проходимость через гематоэнцефалический барьер, а также высокую биодоступность и взаимодействие на различные области организма.

Основным механизмом действия Мексидола является защита мембраны и снижающий уровень свободных радикалов в организме. Мексидол улучшает метаболизм и кровообращение в мозге, уменьшает агрегацию тромбоцитов, восстанавливает нейромедиаторный баланс.

Мексидол влияет на процесс окисления свободных радикалов внутри клетки. Нейрональные мембраны работают в качестве целостных клеточных

структур физико-химических процессов, связанных с передачей информации, а сопряжения для переноса основных элементов определяются функционально-структурными состояниями липидного бислоя нейрональных мембран, которые, в свою очередь, осуществляют регуляцию между белками мембран [19]. Активные вещества Мексидола реагирует с первичными и гидроксильными радикалами липидов, замедляют процесс перекисного окисления липидов, понижает уровень оксида азота в нейронах, что характерно для неврологических патологий. Мексидол ограничивает пагубное действие продуктов перекисного окисления липидов и сохраняет структуру, связанных рецепторных комплексов мембран, стабилизирует межклеточные мембраны и функционирование ферментов.

Мексидол повышает энергообмен клетки, за счет активации энергосинтезирующую функцию митохондрий.

Антиоксидантное и мембранопротекторное воздействие препарата ограничивает разрушающее действие продуктов перекисного окисления липидов и участвует в стабилизации мембраны клеток. Помимо этого, Мексидол способен упорядочивать и сохранять структурную организацию, необходимую для взаимодействия мембраносвязанных рецепторных комплексов, ферментов и ионных каналов. Янтарная кислота, входящая в состав препарата, положительно влияет на энергобаланс клетки, восстанавливает нарушенный процесс окислительного фосфорилирования, связанного с ограничением НАДН-оксидазного пути окисления [20,21].

Таким образом, влияя на различные звенья окислительного стресса, Мексидол является универсальным средством антиоксидантной фармакотерапии.

Мексидол влияет на ключевые базисные звенья патогенеза, связанного с процессами нейродегенерации, провоцирует структурно-функциональные перестройки, воздействует на химические и физические свойства мембраны и повышает функциональную активность биологической мембраны, и, таким образом, способствует образованию взаимосвязанных систем мембранных

комплексов нейронов, вызывая в результате активацию синаптических процессов и улучшение когнитивных функций, а также устойчивого конформационного изменения белковых макромолекул синаптических мембран.

Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что Мекидол является атипичным селективным транквилизатором, не оказывающим седативного и релаксирующего действия.

Мексидол не вызывает зависимости, по этой причине курс лечения может продолжаться 2-3 месяца, а позитивное влияние на организм больного не утратится.

1.3.2 Кавинтон

Винпоцетин

(3 α ,16 α)-Эбурнаменин-14-карбоксилевой кислоты этиловый эфир

Брутто формула: C₂₂H₂₆N₂O₂

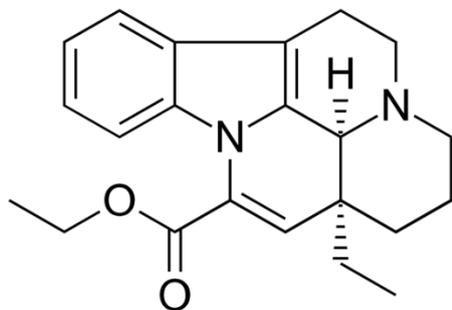


Рис 2. Структурная формула

Кавинтон это тонусорегулирующий и ноотропный препарат. Винпоцетин представляет собой полусинтетическую производную алкалоида растения барвинок малый. Основное действие Кавинтона, основано на механизме замедлении кальмодулин зависимой фосфодиэстеразы первого типа, которая приводит к преобладанию циклического аденозинмонофосфата над циклическим гуанозинмонофосфатом, уменьшению патологически увеличенной вязкости крови за счет снижения агрегации тромбоцитов. Что

влечет к расслаблению сосудов головного мозга, и нормализует структурное изменение эритроцитов. Кавинтон способен повышать концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах, избирательно усиливать мозговой кровоток, увеличивать сродство гемоглобина к кислороду, что активизирует дефицитный обмен веществ и увеличивает энергоемкость мозга.

Кавинтон имеет антиоксидантное действие, которое проявляется в замедлении образования соединений свободных радикалов и перекисного окисления липидов, а также способен уменьшать синтез эндогенного пероксида, снижает степень выраженности окислительного стресса. Винпоцетин повышает калиевый ток, с помощью повышения уровня внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, может блокировать кальциевые и натриевые каналы, тормозить деполяризацию нейронов и увеличивать захват глутамата [16].

1.3.3 Цитофлавин

Терапевтическое действие Цитофлавина обусловлено активными веществами, входящими в его состав.

Янтарная кислота

бутандио́вая кислота или этан-1,2-дикарбоновая кислота

Брутто формула: $C_4H_6O_4$

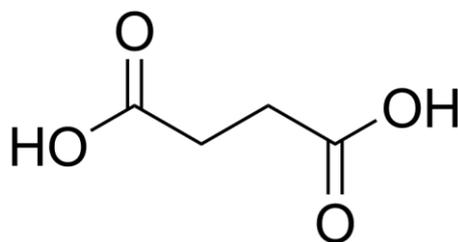


Рис. 3 структурная формула янтарной кислоты

Инозин

Брутто формула: $C_{10}H_{12}N_4O_5$

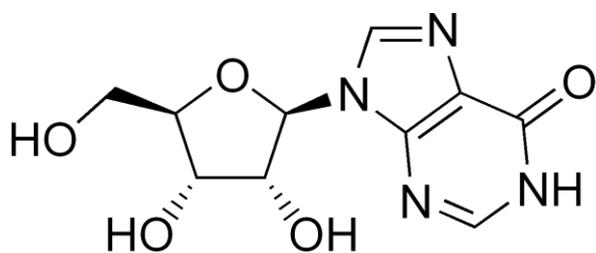


Рис.4 Структурная формула инозина

Никотиномид (витамин РР)

3-пиридинкарбоксамид, амид никотиновой кислоты

Брутто формула: $C_6H_6N_2O$

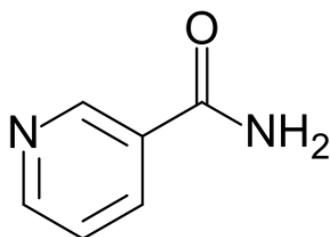


Рис. 5 Структурная формула никотиномида

Рибофлавин (витамин В₂)

Брутто формула: $C_{17}H_{20}N_4O_6$

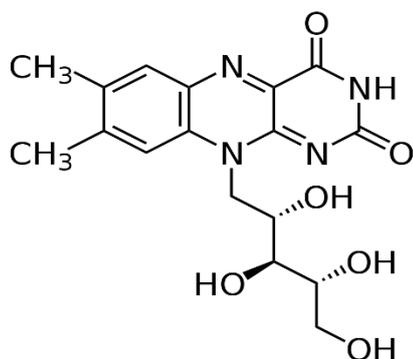


Рис. 6 Структурная формула рибофлавина

Так, янтарная кислота является готовым метаболитом, в ходе которого образуется универсальная клеточная энергетическая молекула АТФ (аденозинтрифосфорная кислота). Янтарная кислота сразу же попадает в цикл Кребса, который начинает протекать активнее и производить большее количество АТФ. АТФ, в свою очередь, является универсальной энергетической молекулой, обеспечивающий протекание всех биохимических процессов и реакций, нуждающихся в энергии. Так и АТФ является универсальным энергетическим субстратом для всех биохимических реакций. То есть, достаточное количество АТФ позволяет всем процессам без исключения протекать слаженно и быстро. Недостаток этой молекулы приводит к тому, что самые важные биохимические реакции протекают значительно медленнее, а менее важные просто останавливаются. Кроме того, янтарная кислота улучшает усвоение и утилизацию кислорода клетками всех органов и тканей.

Инозин стимулирует синтез ключевых ферментов-нуклеотидов и никотинамидадениннуклеотид (НАД).

Никотиновая кислота или **никотинамид** - это витамин, участвующий во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в живых клетках. В клетках витамин В₂ трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида и его фосфата (НАДФ), путем ряда биохимических реакций, ускоряет образование никотинамид-зависимых ферментов, необходимых для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ [22].

Витамин В₂ один из наиболее важных водорастворимых витаминов, кофермент многих биохимических процессов, активизирует формирование сукцинатдегидрогеназы и других окислительно-восстановительных реакций.

Таким образом, все компоненты препарата являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание,

улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в ЦНС [23].

Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие фармакологические свойства и лечебную эффективность составляющих, обусловлена взаимодействующим действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина.

1.4 Методы определения антиоксидантной активности объектов

Изучение механизмов реакций образования и воздействия на организм свободных радикалов, функция активных форм кислорода в иницировании окислительного стресса, приводит к необходимости постоянного контроля в фармацевтической (и не только) промышленности содержания антиоксидантов (как индивидуальных, так и в составе многокомпонентных структур), дальнейшему изучению и развитию методов их исследования.

Исследования перекисного окисления и антиоксидантов осуществляется по двум направлениям – *in vitro* и *in vivo*. Несмотря на большое количество достоинств направления *in vivo*, имеется неоспоримый недостаток данного метода исследования, а именно, что широкое многообразие процессов, протекающих в организме, приводящих к сложной интерпретации полученных результатов. В связи с этим исследования *in vitro* имеют большую информационную значимость и позволяют детально изучить различные стороны влияния соединений на окислительные процессы в организме.

Способы определения антиоксидантной емкости (т.е. общего количества свободных радикалов, с которыми может прореагировать вещество-антиоксидант) хорошо известны и могут быть условно разделены на

следующие группы: спектрофотометрические способы, электрохимические способы, хемилюминесцентные и иные способы [25].

Спектрофотометрические способы измерения антиоксидантной емкости образцов основаны на измерении количественных изменений оптической плотности реакционной смеси, в которой протекают окислительно-восстановительные реакции, при добавлении исследуемого образца. Результаты измерений выражаются в относительных, а не в стандартизированных единицах (коими являются моли для количества вещества и молярность для концентрации вещества), обычно в эквивалентах тролокса, или другого эталонного (общепринятого) антиоксиданта [26].

Хемилюминесцентные способы определения антиоксидантной емкости позволяют непосредственно детектировать свободные радикалы, а не продукты окисления. Эти способы позволяют регистрировать кинетику взаимодействия радикалов с антиоксидантами, т.е. регистрировать естественное развитие процесса во времени. Недостаток хемилюминесцентных способов состоит в невозможности достоверного определения количества и активности антиоксиданта в исследуемом образце. Это связано с тем, что во всех предложенных хемилюминесцентных способах используются косвенные (амплитудные, временные или смешанные) параметры кинетики хемилюминесценции, по которым не могут быть удовлетворительно смоделированы процессы, протекающие в реакционной смеси [24].

В настоящее время возрастает интерес к применению электрохимических методов для определения антиоксидантной активности, поскольку они обладают большей чувствительностью, быстротой анализа и требуют простой и недорогой аппаратуры, а также небольших объемов образца. Измеряемый сигнал независим от расстояния, которое проходит излучение в аналитической ячейке или мутности раствора образца, а динамический диапазон достаточно широк. Основным плюсом электрохимических методов является электроактивность большинства

антиоксидантов, что, в свою очередь, позволяет быстро выявлять способность к антиоксидантности органических комплексов в образцах.

Вольтамперометрия как потенциодинамический анализ основана на регистрации силы тока при контролируемом потенциале измерения и использует восстанавливающую способность антиоксидантов или обратимость окислительно-восстановительных активных веществ.

Преимуществами вольтамперометрического метода являются: повышенная чувствительность, широкий диапазон концентраций, многочисленные пригодные для применения растворители и электролиты, широкие диапазоны рабочих температур, быстрый анализ, одновременное определение аналитов (органических и неорганических), установка генерации различных потенциальных сигналов получая низкие значения силы тока. Поэтому вольтамперометрия выгодно отличается среди методов, применяемых как для качественного анализа, так и для количественного определения биологических молекул, даже если они присутствуют в следовых количествах [27].

Амперометрический метод основан на измерении электрического тока, возникающего в результате окисления исследуемого вещества или комплекса на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале напряжения. Характер рабочего электрода, а также применяемый потенциал напряжения определяют чувствительность амперометрического метода. Антиоксидантную активность можно измерить, используя значение окисления таких соединений на рабочем электроде амперометрического детектора. Сигнал регистрируется как дифференциальные динамические кривые. Амперометрический метод, используемый для оценки антиоксидантной способности, имеет те же преимущества и недостатки, что и спектрофотометрические методы [28-30].

ГЛАВА 2 Экспериментальная часть

2.1 Объект исследования

Объектом исследования является сыворотка крови людей с диагнозом хроническая ишемия мозга. Пациенты проходили амбулаторное лечение на кафедре неврологии и нейрохирургии СибГМУ г. Томска. В исследовании приняли участие 24 человека (женщины) с диагнозом хроническая ишемия мозга первой стадии, средний возраст составляет 61,5 лет (от 57 до 69 лет). Диагноз подтвержден наличием поражения сосудов головного мозга методами визуализации (ультразвуковым исследованием сосудов, компьютерной или магниторезонансная томографиями головного мозга). Все пациенты принимали базисную терапию, включающую антигипертензивные, антитромбоцитарные, антидиабетические препараты [31].

Пациенты принимали следующие препараты:

Тринадцать пациентов получали инъекции мексидола по 250 мг внутримышечно в течение 10 дней в амбулаторных условиях.

Тринадцать пациентов принимали кавинтон комфорте по 30 мг в сутки в течение двух месяцев.

Девять пациентов принимали Мексидол перорально по 250 мг в сутки в течение месяца.

Двенадцать пациентов принимали Цитофлавин перорально по 1520 мг (3 таблетки) в сутки в течение месяца.

2.2 Оборудование

Исследования проводились на вольтамперометрическом анализаторе ТА-2, произведенном на предприятии ООО «НПП «Томьаналит» г. Томска. Анализатор предназначен для использования в аналитических, экологических, научно-исследовательских и прочих лабораториях и центрах.

Главная особенность анализатора заключается в одновременном анализе трех разных образцов, способности самостоятельно перемешивать раствор, путем стабилизированной вибрации индикаторного электрода. Анализатор способен работать в двух - и трехэлектродном режимах [24].

Прибор работает в комплексе с персональным компьютером и операционной системой.

Наиболее важные технические характеристики анализатора: чувствительность 5^{-10} А; воспроизводимость аналитических сигналов 10-15 %; продолжительность одновременного анализа трех подготовленных проб 5-30 мин.

Подготовка и проверка работы вольтамперометрического анализатора ТА-2 производилась в соответствии с инструкцией по эксплуатации и техническому описанию соответствующего прибора [32].

В качестве электрохимической ячейки использовались стаканы лабораторные типа В исполнения 1(2), номинальной вместимостью 20 см³, устанавливаемые на платформу анализатора в специализированное отверстие. В исследовании использовалась посуда мерная лабораторная стеклянная: Мерные колбы исполнения 1 (2, 2а), вместимостью 25, 50, 100 и 1000 см³; 2-го класса точности; цилиндры исполнения 1(2, 2а) вместимостью 5 и 10 см³, 1-го класса точности.

Добавки исследуемых веществ делали при помощи:

- лабораторных стеклянных пипеток типа 1, исполнения 2, 1-го класса точности, вместимостью 1, 2, 5 и 10 см³,
- дозаторов одноканальных пипеточных типа ДП-1-1000, ДП-1-200, ДП-1-50, с дискретностью установки доз для дозатора пипеточного ДП-1-50 - 1.0 мкл, для дозаторов пипеточных ДП-1-200, ДП-1-1000 - 5мкл, и погрешностью не более 5%.

Для каждого раствора какого-либо вещества использовали чистую пипетку необходимого объема или сменный нестерильный наконечник дозатора без фильтра.

Перед испытаниями химическую посуду последовательно промывали концентрированными кислотами (кислота серная H_2SO_4 ч.д.а или кислота азотная HNO_3 ч.д.а). Перед началом каждой серии испытаний делали "холостой" опыт в фоновом электролите для контроля чистоты фонового электролита и чистоты посуды. Если фиксировали отсутствие пиков на анодно-катодных вольтамперограммах, то принимали решение, что фоновый электролит и посуда чистая.

2.3 Электрохимическая ячейка и электроды

В работе для проведения экспериментальных исследований использовалась электрохимическая ячейка, представляющая из себя сменный стеклянный стаканчик объемом 20 см^3 , устанавливаемый на платформу анализатора в специализированное отверстие; индикаторный электрод, электрод сравнения и вспомогательный электрод.

В работе использовались следующие индикаторный электрод: Стеклоуглеродный - стеклоуглеродный стержень длиной 15 мм и толщиной 2 мм запрессованный в пластиковый корпус с токовыводящим контактом.

В качестве электрода сравнения и вспомогательного электрода в работе использовались хлоридсеребряные электроды.

Хлоридсеребряный электрод состоит из серебряной проволоки, покрытой слоем хлорида серебра электролитическим способом и погруженной в раствор хлорида калия известной концентрации. Вновь приготовленный хлоридсеребряный электрод выдерживался не менее двух часов в насыщенном растворе кальция хлористого для установления равновесного значения потенциала. Готовый хлоридсеребряный электрод хранился в насыщенном растворе хлористого кальция и перед работой ополаскивался дистиллированной водой [33-35].

Подобного рода электроды называют электродами второго рода. Если в качестве раствора используется насыщенный раствор хлорида калия, то

электрод называют насыщенным хлоридсеребряным. Его потенциал при 25°C равен +0,222 В ($\pm 0,2$ мВ) и существенно зависит от температуры (изменяется растворимость KCl).

2.4 Растворы

Применялись водные фоновые растворы с заданным значением pH. Для их приготовления использовались наборы стандарт-титров pH-метрии для приготовления образцовых буферных растворов 2-го и 3-го разрядов. В качестве фонового раствора выбрана смесь фосфатных буферных растворов (0,025М KH_2PO_4 и 0,025М Na_2HPO_4). В качестве реактива использовались стандарт-титры для приготовления буферных растворов второго разряда – дигидрофосфат калия и гидрофосфат натрия. Используемый фосфатная буферная смесь близка к физиологическому значению. Объем используемого буферного раствора 10 см³ [36].

Все реактивы использовались в рамках срока хранения.

2.5 Методика эксперимента

Вольтамперометрический метод определения антиоксидантной активности.

Методика получения вольтамперных зависимостей катодного тока электровосстановления кислорода (ЭВ O_2) не отличается от принятой в постоянно-токовой вольтамперометрии.

В электрохимическую ячейку наливалось 10 см³ раствора фонового электролита. Ячейка является трехэлектродной и состоит из индикаторного стеклографитового электрода и хлорид-серебряного электрода, используемого как электрод сравнения и вспомогательного электрода. Электроды опускались в раствор фонового электролита и подключались к анализатору ТА-2. Использовался постоянно-токовый режим катодной вольтамперометрии, рабочий диапазон потенциалов от 0.0 до -1.1 В,

скорость развертки потенциала 30 мВ/с, время перемешивания раствора 20 секунд, время успокоения 10 секунд. Затем снималась первая волна катодного восстановления кислорода, растворенного в фоновом растворителе, в указанной области потенциалов. Съемка вольтамперограммы повторялась не менее трех раз. Строгое выдерживание времени и скорости перемешивания и успокоение раствора значительно уменьшает ошибку эксперимента [36].

Как известно, концентрация кислорода колеблется в зависимости от температуры и давления окружающей среды, поэтому в качестве сигнала целесообразнее использовать относительное изменения высоты катодного пика кислорода. Использование относительного изменения тока ЭВ O_2 позволяет значительно повысить точность метода, избежать влияния растворителя, окружающей среды и других побочных факторов на определение суммарной антиоксидантной активности образцов. Устраняя необходимость контроля кислорода в исследуемом растворе, что явно усложнило бы методику, перед исследованием каждого вещества перемешивали раствор в открытой ячейке для полного насыщения фонового раствора кислородом воздуха, чтобы концентрация кислорода оставалась неизменной от раствора к раствору и была равной его растворимости в данном растворителе при нормальных условиях [37].

Активность антиоксидантов, исследуемых образцов сыворотки крови определялась следующим образом: снимались вольтамперограммы тока ЭВ O_2 в отсутствии исследуемого вещества (фоновая кривая) по описанному выше способу. При отсутствии посторонних пиков фоновый раствор считался чистым. Затем в ячейку добавлялось исследуемый образец известного объема $0,3\text{см}^3$ и снималась катодная вольтамперограмма ЭВ O_2 при тех же условиях. Измерения повторялись не менее трех раз через определенный промежуток времени и каждый раз оценивалось значение предельного тока ЭВ O_2 .

Уменьшение тока ЭВ O_2 по своему абсолютному значению свидетельствует о том, что исследуемые образцы реагируют с кислородом и его активными радикалами, в исследуемом растворе. Степень уменьшения

тока ЭВ O₂ являлась показателем антиоксидантной активности исследуемого образца.

Коэффициент антиоксидантной активности K, мкмоль/(л·мин) рассчитывался по формуле:

$$K = \frac{C_{O_2}}{t} \left(1 - \frac{I_i}{I_0}\right), \quad (1)$$

где C_{O₂} – концентрация кислорода в исходном растворе без вещества, мкмоль/л;

I_i – текущее значение предельного тока ЭВ O₂, мкА;

I₀ - значение предельного тока ЭВ O₂ в отсутствии вещества в растворе, мкА;

t - время протекания процесса, мин.

ГЛАВА 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

1.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором будет продаваться в будущем разработка. В свою очередь, сегмент рынка – это особым образом выделенная часть рынка, группы потребителей, обладающих определенными общими признаками.

Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар (услуга). Можно применять географический, демографический, поведенческий и иные критерии сегментирования рынка потребителей, возможно применение их комбинаций с использованием таких характеристик, как возраст, пол, национальность, образование, любимые занятия, стиль жизни, социальная принадлежность, профессия, уровень дохода.

Новизна данного исследования, заключается в исследовании влияния фармакологических препаратов, обладающих антиокислительными свойствами, на антиоксидантную защиту организма, путем электровосстановления кислорода методом вольтамперометрии в сыворотке крови. До сегодняшнего дня, аналогов в повседневной медицинской практике не существует. Изучение активности антиоксидантов на организм человека, позволит создавать более совершенные фармакологические препараты различной направленности, а также более эффективно проводить мероприятия по терапевтической коррекции.

4.1.2 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) - это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Область применения диаграммы:

- Выявление причин возникновения проблемы;
- Анализ и структурирование процессов на предприятии;
- Оценка причинно-следственных связей.

Причинно-следственная диаграмма представлена на рисунке 8.

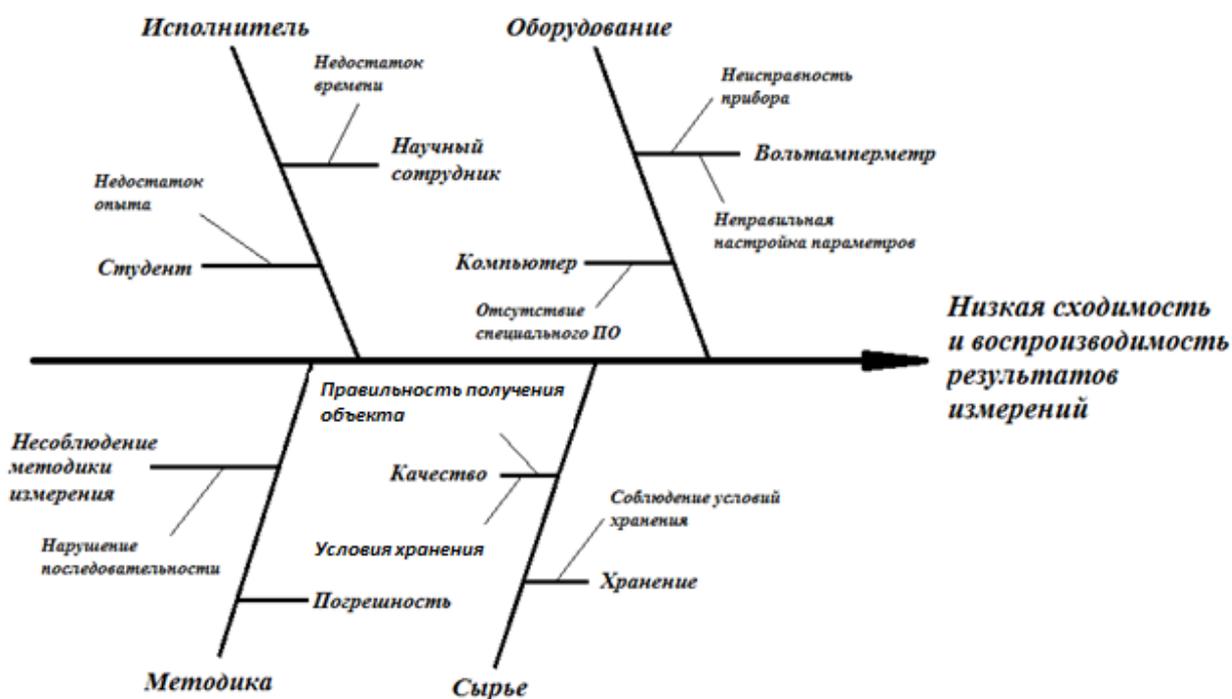


Рисунок 18 - Причинно-следственная диаграмма

4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта. Перечень вопросов приведен в таблице 7.

Таблица 7 – Оценка степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	3	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	3	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	4	4
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	1	2
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	2
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	2	3
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	2	3

11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	2	3
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	2	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	4
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	2	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	39	51

При проведении анализа по таблице, приведенной выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (2)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;
 B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так, если значение $B_{\text{сум}}$ получилось от

39 до 51 что говорит о средней или выше средней перспективности научного проекта. Объемы инвестирований в текущую разработку низки. Увеличение этих объемов позволило бы провести более качественные и глубокие исследования.

4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

При коммерциализации научно-технических разработок продавец (а это, как правило, владелец соответствующих объектов интеллектуальной собственности), преследует вполне определенную цель, которая во многом зависит от того, куда в последующем он намерен направить (использовать, вложить) полученный коммерческий эффект. Это может быть получение средств для продолжения своих научных исследований и разработок (получение финансирования, оборудования, уникальных материалов, других научно-технических разработок и т.д.), одноразовое получение финансовых ресурсов для каких-либо целей или для накопления, обеспечение постоянного притока финансовых средств, а также их различные сочетания.

При этом время продвижения товара на рынок во многом зависит от правильности выбора метода коммерциализации. Для данной работы, в качестве метода коммерциализации, был выбран инжиниринг. Инжиниринг предполагает предоставление на основе договора одной стороной (консультантом) другой стороне (заказчику) комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, вводом в эксплуатацию, производством продукции и т.д.

4.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные

цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав проекта документирует бизнес-потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

4.2.1 Цели и результат проекта

Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Руководитель проекта	Написание магистерской диссертации
Инженер проекта (дипломник)	

В таблице 9 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 9 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Найти зависимость изменения коэффициента антиоксидантной активности в сыворотке крови при терапевтической коррекции пациентов с неврологическими патологиями
Ожидаемые результаты проекта:	Возможность использования полученной информации в рутинной медицинской практике, для наилучшего проведения терапевтических мероприятий
Критерии приемки результата проекта:	Надежность, повторяемость, точность измерений

Требования к результату проекта:	Требование:
	Воспроизводимость методики, экономическое и фармакологическое значение
	Надежная схема определения суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови

4.2.2 Организационная структура проекта

Организационная структура проекта представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Воронова О.А., доцент, к.х.н. ИШПР ТПУ	Руководитель проекта	Руководство проектом, координирование деятельности участников проекта	150
2	Гамаюрова И.С., магистрант ИШПР ТПУ	Исполнитель	Выполнение работы по проекту, оформление результатов	720
ИТОГО:				870

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта. Ограничения и допущения проекта представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
Бюджет проекта:	Инициативная работа
Сроки проекта:	01.09.2018 – 25.05.2019
Дата утверждения плана управления проектом	01.09.2018
Дата завершения проекта	24.05.2019
Объект исследования:	Ограниченное количество пациентов со схожими патологиями, проходящие терапевтическую коррекцию в заданный период времени

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

4.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. На рисунке 9 представлена иерархическая структура работ по проекту.

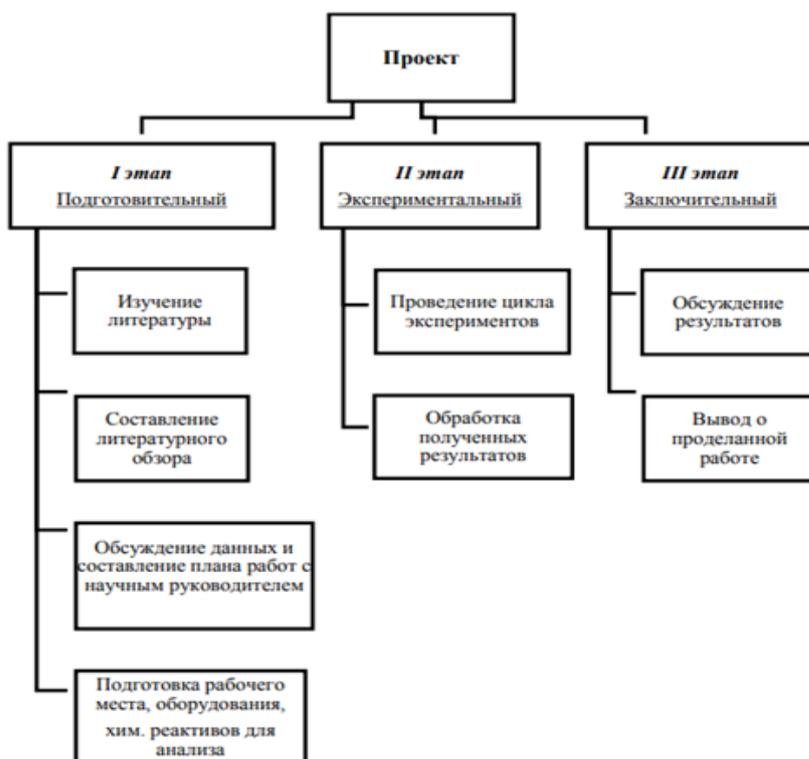


Рисунок 19 - Иерархическая структура работ по проекту

4.3.2 Контрольные события проекта

Контрольные события проекта представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Литературный обзор по теме проекта	Сентябрь – Октябрь, 2018 г.	Литературный обзор в ВКР
2	Постановка цели и задач	Сентябрь, 2018 г.	Раздел цел и задачи в ВКР
3	Разработка плана экспериментальных работ	Сентябрь – Октябрь, 2018 г.	План работ
4	Проведение эксперимента по определению суммарной антиоксидантной	Ноябрь, 2018 г. – Март, 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР

	активности сыворотки крови		
5	Исследование полученных данных	Март-Апрель, 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
8	Обсуждение результатов	Март – Апрель, 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
9	Оформление работы	Апрель – Май, 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР

4.3.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта построен календарный и линейный график проекта.

Линейный график представлен в виде таблицы (таблица 13).

Таблица 13 – Календарный план проекта

Код работы (из ИСР)	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1	Составление и утверждение технического задания	14	01.09.2018	15.09.2018	Воронова О.А.
2	Подбор и изучение материалов	30	01.09.2018	30.09.2017	Гамаюрова И.С.
3	Календарное планирование работ по теме	30	17.09.2018	17.10.2018	Воронова О.А. Гамаюрова И.С.

4	Теоретические и экспериментальные исследования	151	01.11.2018	30.03.2019	Воронова О.А. Гамаюрова И.С.
5	Обобщение и оценка результатов	31	01.04.2019	01.05.2019	Воронова О.А. Гамаюрова И.С.
6	Разработка технической документации	21	15.04.19	05.05.19	Воронова О.А. Гамаюрова И.С.
7	Оформление комплекта документации	14	01.05.19	15.05.19	Гамаюрова И.С.
ИТОГО:		291			

Разработка графика проведения научного исследования

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта – это горизонтальный ленточный график (таблица 8), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (3)$$

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

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

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (4)$$

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

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

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

Таким образом:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22 \quad (5)$$

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.

Диаграмма приведена в таблице 14.

4.3.4 Бюджет научного исследования

Бюджет затрат на выполнение НТИ составляется с целью проведения данной работы в течение 1 года. Затраты на НТИ рассчитываются по статьям калькуляции, которые включают две группы затрат прямые затраты и накладные затраты. Прямые затраты – это затраты на фонд заработной платы исполнителей, сырье, энергию, амортизацию оборудования. Накладные затраты включали лабораторные затраты, связанные с освещением, отоплением, содержанием персонала.

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов). Результаты по данной статье представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Сырье, материалы, комплектующие изделия

Наименование	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Пипетка градуированная	3 шт	70	210
Стакан лабораторный	2 шт	50	100
Цилиндр мерный	1 шт	300	300
Дозатор пипеточный одноканальный	1 шт	2700	2700
Всего за материалы			3310
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)			166
Итого по статье С_м			3 476

В статью «спецоборудование для научных работ» включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Оборудование, используемое при выполнении НИР, имеющееся на кафедре ФАХ НИ ТПУ имеет стоимость свыше 40 тыс. рублей, учитывалось в виде амортизационных отчислений. Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования» представлен в таблице 22

Результаты по данной статье представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Спецоборудование для научных работ

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, руб.	Амортизация, руб. (срок службы – 10 лет)
1	Вольтамперометрический анализатор ТА-lab (ООО «Томьаналит», Томск)	1	210000	21000
2	Хладостат для хранения сыворотки крови	1	50000	5000
3	Компьютер	1	45000	4500
ИТОГО:				30 500

4.3.5 Основная заработная плата

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по

данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда).

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_b \cdot (k_{пр} + k_d) \cdot k_p, \quad (6)$$

где Z_b – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда);

k_d – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 17.

Таблица 17 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	Z_b , руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель проекта	33 600	-	-	1,3	43 680	1 824	110	200 640
Инженер проекта	26 300	-	-	1,3	34 190	1 302	292	380 184

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

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (7)$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{\text{осн}}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}}, \quad (8)$$

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

$T_{\text{р}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (9)$$

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

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 48 раб. дней $M=10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 18).

Баланс рабочего времени приведен в таблице 18.

Таблица 18 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Дипломник
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	44	48
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	56	28
- невыходы по болезни	2	2
Действительный годовой фонд рабочего времени	249	273

В статью «расчет дополнительной заработной платы» 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).

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (10)$$

где $Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 19 приведена форма расчета основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 19 – Расчет дополнительной заработной платы

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата, руб.	200 640	380 184
Дополнительная зарплата, руб.	24 077	45 622
Итого по статье $C_{\text{зп}}$, руб.	224 717	425 806

Статья «отчисления на социальные нужды» включает в себя отчисления во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Отчисления на социальные нужды составляет 27,1 % от суммы заработной платы всех сотрудников. Отчисления на социальные нужды составляет: отчисления в пенсионный фонд 22 %, отчисление на медицинское страхование 5,1 %.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) \quad (11)$$

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

В статью «накладные расходы» включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему. Кроме того, сюда относятся расходы по содержанию, эксплуатации и ремонту оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий, сооружений и др. В расчетах эти расходы принимаются в размере 70 - 90 % от суммы основной заработной платы научно-производственного персонала данной научно-технической организации.

Накладные расходы составляют 80-100 % от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{накл} = k_{накл} \cdot (C_{зн}), \quad (12)$$

где $k_{накл}$ – коэффициент накладных расходов.

В таблице 20 представлены отчисления во внебюджетные фонды и накладные расходы.

Таблица 20 – Расчет социальных отчислений, накладных расходов

Исполнители	С _{зн} , руб.	$k_{внеб}$.	С _{внеб} , руб.	$k_{накл}$.	С _{накл} , руб.
Руководитель проекта	224 717	0,271	60 898	0,8	195 774
Инженер проекта	425 806	0,271	115 393	0,8	340 645

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости научного исследования (таблица 15).

Таблица 21 – Себестоимость научного исследования

Статья затрат	Затраты, руб.
Сырье и материалы	3 476
Амортизация оборудования	30 500
Заработная плата	650 523
Отчисления на социальные нужды	176 291
Накладные расходы	536 419
Итого	1 397 209

4.3.6 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (таблица 22).

Таблица 22 – Матрица ответственности

Этапы проекта	Воронова О.А., руководитель проекта	Гамаюрова И.С., инженер проекта
Составление и утверждение технического задания	О	
Подбор и изучение материалов		И
Календарное планирование работ по теме	О	И
Теоретические и экспериментальные исследования	О	И
Обобщение и оценка результатов	О	И
Разработка технической документации	О	И
Оформление комплекта документации		И

Степень участия в проекте может характеризоваться следующим образом:

Ответственный (О) – лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход.

Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).

Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

4.3.7 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта. План управления коммуникациями приведен в таблице 23.

Таблица 23 – План управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1	Статус проекта	Руководитель проекта	Представителю заказчика	Ежеквартально
2	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель проекта	Участникам проекта	Еженедельно
3	Документы и информация по проекту	Ответственное лицо по направлению	Руководителю проекта	Не позже сроков графиков и контрольных точек
4	О выполнении контрольной точки	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Не позже дня контрольного события по плану управления

4.3.8 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Информация по данному разделу представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Неисправность прибора	Остановка работы	4	5	Высокий	Своевременное техническое обслуживание	Неправильная эксплуатация
2	Качество исследуемого объекта	Невыполнение заданной работы в срок	3	5	Средний	Своевременное поступление образцов на анализ	Неправильное хранение
3	Количество исследуемого объекта	Невыполнение заданной работы в срок	4	5	Высокий	Зависимость от поставщика	Отказ участников эксперимента

4.3.9 План управления контрактами и поставками

План управления формируется в случае необходимости заключения контрактов для осуществления поставок или работ по проекту. Данные по этому разделу представлены в таблице 25.

Таблица 25– Требования к объектам контрактов

№	Объект контракта (продукт/услуга)	Требования к продукту/услуге	Требования к срокам поставки	Требования к поставщику/подрядчику
1	Сыворотка крови	Соблюдение сроков забора крови, выделение сыворотки крови, хранение и транспортировка образцов	Не более 3 суток момента получения объекта исследования	Поставка образцов в указанные сроки

4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Эффективность научного ресурсосберегающего проекта включает в себя социальную эффективность, экономическую и бюджетную эффективность. Показатели общественной эффективности учитывают социально-экономические последствия осуществления инвестиционного проекта как для общества в целом, в том числе непосредственные результаты и затраты проекта, так и затраты, и результаты в смежных секторах экономики, экологические, социальные и иные внеэкономические эффекты.

Показатели экономической эффективности проекта учитывают финансовые последствия его осуществления для предприятия, реализующего данный проект. В этом случае показатели эффективности проекта в целом характеризуют с экономической точки зрения технические, технологические и организационные проектные решения.

Кроме выше перечисленных видов эффективности можно выделить ресурсный эффект (характеризуется показателями, отражающими влияние

инновации на объем производства и потребления того или иного вида ресурса), научно-технический (оценивается показателями новизны и полезности) и др.

4.4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (13)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{ri} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в том числе аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Информация по данному разделу представлена в таблице 26. Из полученной таблицы можно сделать вывод, что текущий проект имеет большую эффективность по сравнению с аналогом.

Таблица 26 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

ПО Критерии	Весовой коэффициент параметра	Вольтамперометрический метод исследования	Хроматографический метод исследования
Определение антиоксидантных свойств исследуемых объектов	0,25	4	3
Рост производительности труда пользователя	0,20	5	3
Продолжительность анализа	0,15	5	2
Удобство в эксплуатации	0,15	5	3
Надежность	0,25	3	3
ИТОГО:	1	4,25	2,85

Многие годы общество слышит о нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме, результатом которых являются свободные радикалы. Радикальный кислород служит источником возникновения различных заболеваний, таких как, онкология, атеросклероз, различные неврологические и психиатрические патологии. Для восстановления антиокислительной защиты организма широко применяются антиоксиданты. Изучения влияния антиоксидантных составляющих фармакологических препаратов на организм человека, является перспективным исследованием в XXI веке.

В данном разделе был проведен предпроектный анализ, описана инициализация проекта. Разработка является конкурентоспособной, обладает хорошей перспективностью.