

Инженерная школа природных ресурсов  
 Направление подготовки: 18.03.01 Химическая технология  
 Отделение химической инженерии

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
<b>Изучение влияния извлечения из Спиреи илемной на показатели поведения белых мышей в тесте вынужденного плавания</b>

УДК 582.991.1.083.138.6:631.535

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Попова Ольга Евгеньевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова А.П.	к.х.н.		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОХИ	Мустафин Р.Н.	к.б.н.		

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Рыжакина Т.Г.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД	Винокурова Г.Ф.	к.т.н.		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

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

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): 18.03.01. Химическая технология  
 Уровень образования бакалавриат  
 Отделение химической инженерии  
 Период выполнения осенний/весенний семестр 2018 /2019 учебного года

Форма представления работы:

бакалаврская работа
---------------------

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

### КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
20.03.19	<i>Литературный обзор по теме</i>	20
14.04.19	<i>Методики эксперимента</i>	10
26.05.19	<i>Социальная ответственность</i>	10
27.05.19	<i>Обсуждение результатов</i>	50
27.05.19	<i>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</i>	10

#### СОСТАВИЛ:

##### Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова А.П.	к.х.н.		

##### Консультант (при наличии)

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОХИ	Мустафин Р.Н.	к.б.н.		

#### СОГЛАСОВАНО:

##### Руководитель ООП

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

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): 18.03.01 Химическая технология  
 Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:  
 Руководитель ООП  
 \_\_\_\_\_ Михеева Е.В.  
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

бакалаврской работы
---------------------

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

Студенту:

Группа	ФИО
2Д5Б	Поповой Ольге Евгеньевне

Тема работы:

Изучение влияния извлечения из Спиреи илемной на показатели поведения белых мышей в тесте вынужденного плавания	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 3624/с от 08.05.2019

Срок сдачи студентом выполненной работы:

--

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<b>Исходные данные к работе</b>	В качестве объектов исследования взять экстракт Спиреи илемной; провести литературный обзор по тематике научно-исследовательской работы; в экспериментальной части описать использованное оборудование; предоставить методики проведения экспериментов; проанализировать полученные результаты; сделать выводы.
---------------------------------	---

<b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b>	Провести литературный обзор по тематике научно-исследовательской работы; описать используемое оборудование в аналитической части; представить методики проведения экспериментов; проанализировать полученные результаты; сделать заключение по работе.
<b>Перечень графического материала</b>	Графическое представление полученных результатов.
<b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b> <i>(с указанием разделов)</i>	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Рыжакина Татьяна Гавриловна
Социальная ответственность	Винокурова Галина Федоровна

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

**Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова А.П.	к.х.н.		
Ассистент ОХИ	Мустафин Р.Н.	к.б.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Попова Ольга Евгеньевна		

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

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
2Д5Б	Поповой Ольге Евгеньевне

<b>Школа</b>	<b>ИШПР</b>	<b>Отделение (НОЦ)</b>	Отделение химической инженерии
<b>Уровень образования</b>	Бакалавриат	<b>Направление/специальность</b>	Химическая технология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих.	Работа с информацией, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах, статических бюллетенях и изданиях, нормативно-правовых документах.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов.	
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования.	

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения научного исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения, оценка готовности проекта к коммерциализации. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта.
2. Инициация научного проекта.	Разработка плана проекта (календарный план НТИ), бюджета проекта исследования, организационной структуры проекта.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок.	Составление структуры работ и календарного плана проекта. Определение бюджета НТИ.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности.	Проведение сравнительной оценки экономической эффективности научного исследования.

**Перечень графического материала:**

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. График проведения и бюджет НТИ
4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ
5. Сравнительная эффективность разработки

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

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Доцент	Рыжакина Т.Г.	К.Э.Н		

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
2Д5Б	Попова Ольга Евгеньевна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
2Д5Б	Поповой Ольге Евгеньевне

<b>Школа</b>	<b>ИШПР</b>	<b>Отделение (НОЦ)</b>	<b>ОХИ</b>
<b>Уровень образования</b>	Бакалавриат	<b>Направление/специальность</b>	Химическая технология

Тема ВКР:

**Изучение влияния извлечения из Спиреи илемной на показатели поведения белых мышей в тесте вынужденного плавания**

**Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:**

<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p>Объект исследования – водное извлечение из Спиреи илемной. Приборы – секундомер, термометр, весы лабораторные. Методика – определение антидепрессантной активности извлечения из Спиреи илемной с помощью теста «поведенческого отчаяния» Порсольты на белых мышах. Рабочая зона – лаборатория фитотоксикологии и специального питания НИИ ФиРМ им. Гольдберга Томского НИМЦ. Область применения – химическая и фармацевтическая промышленность.</p>
---	---

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

<p><b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- «Трудовой кодекс Российской Федерации» от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. От 01.04.2019)</li> <li>- ГОСТ 12.0.004-90. «Организация обучения безопасности труда».</li> <li>- ПНДФ 12.13.1-03. «Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения)».</li> <li>- ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ «Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования».</li> <li>- ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ «Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования».</li> </ul>
--	---

<p><b>2. Производственная безопасность:</b>  2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов  2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Работник подвержен воздействию следующих вредных и опасных факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– отклонение показателей микроклимата;</li> <li>– повышенный уровень вибрации и шума;</li> <li>– недостаточная освещенность рабочей зоны;</li> <li>– монотонность труда;</li> <li>– биобезопасность при работе с животными.</li> </ul>
<p><b>3. Экологическая безопасность:</b></p>	<p>На атмосферу, гидросферу, литосферу негативное влияние не было выявлено:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– утилизация отходов.</li> </ul>
<p><b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b></p>	<p>Возможные ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– инфицирование;</li> <li>– пожар;</li> <li>– выход оборудования из строя;</li> <li>– внеплановое отключение электроэнергии;</li> <li>– ухудшение состояния исследователя.</li> </ul>

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
---	--

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись		Дата
Доцент ООД	Винокурова Г.Ф.	к.т.н.			

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Попова Ольга Евгеньевна		

## ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения
<i><b>Профессиональные компетенции</b></i>	
Р1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности
Р2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач
Р3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии
Р4	Разрабатывать новые технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии, проектировать объекты химической технологии в контексте предприятия, общества и окружающей среды
Р5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий
Р6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, выводить на рынок новые материалы, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i><b>Универсальные компетенции</b></i>	
Р7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности
Р8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности
Р9	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности
Р10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать лидерство в инженерной деятельности и инженерном предпринимательстве, ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации



## **Реферат**

Выпускная квалификационная работа содержит: 83 страницы, 3 рисунка, 28 таблиц, 42 источника.

**Ключевые слова:** Спирея илемная, тест принудительного плавания, водный экстракт, антидепрессантная активность, фитопрепарат.

**Объектом исследования является** водное извлечение из Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг.

**Цель работы** - сравнить время иммобилизации и время активного плавания у контрольной группы мышей и у группы мышей, которым вводился препарат - извлечение из Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг. Оценить антидепрессантные свойства экстракта Спиреи илемной.

В процессе исследования проводилась оценка влияния экстракта Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг на увеличение времени активного плавания и уменьшения времени иммобилизации мышей, т.е. оценка антидепрессантных свойств экстракта.

**В результате исследования** определены антидепрессантные свойства экстракта Спиреи илемной в тесте принудительного плавания мышей.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: работа выполнена с использованием материалов и оборудования лаборатория фитофармакологии и специального питания НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ.

**Степень внедрения:** работа на стадии исследований.

**Область применения:** фармацевтическая промышленность.

## **Обозначения и сокращения**

ГГНО - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

НФМ - нейротрофический фактор мозга

МАО-А - моноаминоксидаза

5-НТ - серотонин

ДА - дофамин

НЕ - норэпинефрин

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ЛРС - лекарственное растительное средство

## Оглавление

### Введение

Глава 1. Литературный обзор .....	16
1.1 Депрессия.....	16
1.1.1 Характеристика депрессии .....	16
1.1.2 Животные модели антидепрессантоподобной активности .....	17
1.1.3 Критерии валидации поведенческих моделей депрессии .....	20
1.1.4 Моделирование поведения на основе отчаяния .....	21
1.2.1 Растения с содержанием флавоноидов, обладающие антидепрессантоподобными эффектами.....	22
1.2.2 Антидепрессантоподобные эффекты флавоноидов, выделенных из растений.....	28
1.3 Ботаническая характеристика, химический состав и фармакологическая активность Спиреи илемной.....	34
1.3.1 Ботаническая характеристика.....	34
1.3.2 Химический состав.....	35
1.3.3 Фармакологическая активность.....	37
Глава 2. Экспериментальная часть.....	38
2.1 Объект исследования, реактивы, приборы и материалы .....	38
2.2 Методика введения препарата Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг мышам .....	38
2.3 Методика проведения теста принудительного плавания.....	39
Глава 3. Обсуждение результатов .....	40
Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	42
4.1 Общая характеристика НИР .....	42

4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения .....	43
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования .....	43
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений .....	43
4.1.3 SWOT-анализ .....	45
4.2 Планирование научно-исследовательских работ .....	48
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования .....	48
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ .....	49
4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования .....	50
4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ) .....	54
4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ .....	54
4.3.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ ...	54
4.3.3 Расчет основной заработной платы .....	56
4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) .....	57
4.3.5 Накладные расходы .....	58
4.3.6 Формирование бюджета затрат НТИ .....	58
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .....	59
Глава 5. Социальная ответственность .....	63
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности .....	64
5.2 Производственная безопасность .....	65
5.3 Анализ вредных и опасных факторов .....	66
5.4 Экологическая безопасность .....	71
5.4.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду .....	71

5.4.2	Обоснование мероприятий по защите окружающей среды .....	71
5.5	Безопасность в чрезвычайных ситуациях .....	72
5.5.1	Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований .....	72
5.5.2	Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.....	73
5.5.3	Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС .....	75
	Заключение	
	Список литературы	

## **Введение**

Значительная информационная и психоэмоциональная нагрузка, прогрессивный темп современной жизни приводят к увеличению количества сглаженных, малосимптомных, долговременных невротических и депрессивных состояний.

В США и Европе [1] для лечения депрессии наиболее часто выписывают антидепрессанты растительного происхождения, эффективность которых в лечении депрессии легкой и умеренной степени тяжести доказана [2]. Лечение фитоантидепрессантами представляет собой значимую терапевтическую альтернативу синтетическим антидепрессантам.

Преимущества фитопрепаратов перед синтетическими препаратами заключаются в широте их терапевтического действия, отсутствие большого списка побочных эффектов и малотоксичности [3]. Это приводит к поиску альтернатив, основанных на использовании растений с известной антидепрессивной активностью.

Одним из перспективных растений для создания новых фитопрепаратов с широким терапевтическим действием является Спирея илемная. Настой цветков спиреи илемной – это официальное ранозаживляющее и противовоспалительное средство, рекомендованное после успешных клинических испытаний к использованию фармакологическим комитетом Минздрава СССР в декабре 1984 г. [4].

Изучение химического состава Спиреи показало, что растение обладает многообразным составом биологически активных веществ, представленным в основном фенольными соединениями [5]. Также, согласно литературным данным [6, 7], экстракты, полученные из надземной части Спиреи илемной, обладают противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами, антидепрессантной, ноотропной и антиоксидантной активностью.

Перспективны будущие научные исследования в области фармакотерапии для разработки безопасных и эффективных антидепрессантов, основанных на натуральных продуктах, например, извлечение из Спиреи илемной, для устранения симптомов депрессии у людей.

**Цель работы:** изучение антидепрессантной активности извлечения из Спиреи илемной в тесте принудительного плавания мышей по Порсолът.

Поставленная цель достигается решением **следующих задач:**

1. Провести литературный обзор модели депрессии на животных, теста принудительного плавания мышей по Порсолът, растительных препаратов, применяемых в терапии депрессии и фармакологической активности Спиреи илемной.

2. Провести тестирование контрольной (интактной) группы мышей, провести тестирование группы мышей, которым вводится препарат (экстракт Спиреи илемной 5 мг/кг).

3. Сравнить время активного плавания и время фиксации мышей, сделать вывод о наличии либо отсутствии антидепрессантной активности препарата, вводимого в указанной дозе.

#### **Научная новизна**

Сравнили время иммобилизации и время активного плавания у контрольной группы мышей и у группы мышей, которым вводился препарат - извлечение из Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг. Оценили антидепрессантные свойства экстракта Спиреи илемной.

#### **Практическая значимость**

Перспективность использования экстракта Спиреи илемной в качестве растительного антидепрессанта.

## **Глава 1. Литературный обзор**

### **1.1 Депрессия**

#### **1.1.1 Характеристика депрессии**

Депрессия - это серьезное расстройство в современном обществе; в какой-то период жизни депрессивные переживания испытывает 21% населения [8]. Как определено Американской психиатрической ассоциацией, депрессия - разнородное расстройство, часто проявляется с симптомами на психологические, поведенческие и физиологические уровни. Депрессия - это длительное психическое заболевание, характеризующееся «депрессивной триадой»: снижением настроения и потерей способности испытывать радость, нарушениями мышления, двигательной заторможенностью.

Симптомы включают в себя плохое настроение и неприязнь к какой-либо деятельности. Подавленные люди могут чувствовать себя тревожно, безнадежно, быть взволнованными, беспомощными, раздражительными, могут утратить интерес к видам деятельности, которые были когда-то ими приняты. У пациентов часто отмечается потеря аппетита или переедание, имеются трудности с концентрацией внимания, принятием решений, на этом фоне зачастую совершаются попытки суицида [9, 10].

Симптомы глубокой депрессии [11]:

- подавленное настроение большую часть дня (у детей и подростков раздражительность может обозначать подавленное настроение);
- заметно уменьшенный интерес или удовольствие от всех или большинства занятий большую часть дня;
- большое увеличение или снижение аппетита;
- бессонница или чрезмерный сон;
- психомоторное возбуждение (например, выкручивание рук) или медлительность;
- утомление или потеря энергии;



- нерешительность или снижение мыслительных способностей или способности концентрироваться;
- чувство бесполезности, чрезмерной или неуместной вины;
- периодические мысли о смерти или самоубийстве.

### **1.1.2 Животные модели антидепрессантоподобной активности**

Как со всеми болезнями, изучение расстройства и действия корректирующих лекарств у лабораторных животных важны для развития эффективных методов лечения. Широкий спектр нарушений, которые характеризуют депрессию, добавляет трудности, с которыми сталкиваются исследователи, чтобы имитировать расстройство в лаборатории. Сложно создать модели депрессии на животных, которые бы полностью воссоздавали симптомы, наблюдаемые у людей, которые страдают депрессивными расстройствами. У животных отсутствует самосознание, саморефлексия и самоанализ; помимо этого, маловероятно, что им доступны такие признаки расстройства, как подавленное душевное состояние, низкая самооценка или суицидальные наклонности.

В действительности, два человеческих симптома: повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве и чрезмерные мысли о вине невозможно моделировать у лабораторных животных. Вопрос остается открытым, сможем ли мы когда-либо узнать находится ли лабораторное животное в «депрессии». Тем не менее, были предприняты многочисленные попытки создать животную модель депрессии или, по крайней мере, симптомы депрессии и критерии их оценки были установлены. Депрессия, равно как и прочие психологические расстройства, состоит из эндофенотипов [12], которые могут быть воссозданы вне зависимости друг от друга, и независимо оценены у животных. Некоторые из самых широко цитируемых критериев были разработаны Маккинни и Банни более 30 лет назад [13]. Они предположили, что животная модель депрессии обладает следующими минимальными требованиями [14]:

1. она «достаточно аналогична» расстройству человека в его проявлениях или симптоматике;
2. есть поведенческие изменения, которые могут контролироваться объективно;
3. наблюдаемые поведенческие изменения должны быть ликвидированы теми же методами лечения, которые являются эффективными на людях;
4. оно должно быть воспроизводимым между исследователями.

Адекватная «идеальная» модель депрессии на животных даёт возможность понять, какие молекулярные, генетические и эпигенетические факторы смогут послужить причиной формированию симптоматики. При использовании адекватных моделей депрессии могут быть хорошо изучены лежащие в основе молекулярные изменения и причинно-следственная связь между генетическими или экологическими изменениями и депрессиями, что позволит получить более полное представление о патологии депрессии. Кроме того, экспериментальные поведенческие модели депрессии незаменимы для выявления новых методов лечения и поиска эффективных антидепрессантов.

В экспериментальных поведенческих моделях депрессий в опытах на животных были описаны следующие эндофенотипы [12, 15]:

*Ангедония*: потеря интереса к жизни, неспособность радоваться - является основным симптомом депрессии. Ангедония у грызунов может быть оценена путём предпочтения сахарозы или с использованием метода самостимуляции латерального гипоталамуса.

*Поведение отчаяния*: может быть оценено в тестах принудительного плавания или подвешивания за хвост по реакции иммобилизации.

*Изменение аппетита или увеличение массы тела*: депрессия часто бывает связана с изменением аппетита, увеличением массы тела, которое легко измерить у животных.

*Нейроанатомические изменения*: уменьшение объёма гиппокампа хорошо моделируется у грызунов при воздействии хроническим стрессом или

при избытке глюкокортикоидов. При этом у животных наблюдаются сходные признаки - атрофия гиппокампа, потеря нейронов и дендритов.

*Нейроэндокринные нарушения:* нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) являются одним из наиболее последовательных симптомов депрессии. Функциональность ГГНО у животных может быть оценена с помощью дексаметазонового теста.

*Изменение структуры сна:* нарушения циркадного ритма и, особенно, структуры сна часто наблюдается у больных депрессиями. У грызунов эти изменения можно оценить с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ).

*Изменение поведения, вызванное беспокойством:* тревога является одним из наиболее распространённых симптомов депрессии и хорошо регистрируется у животных.

Большинство моделей депрессии, которые использовались в то время, основывались на экспериментах по разделению приматов, в которых моделируется весь синдром депрессии. Тем не менее, последующие усилия по определению действительности критерия для моделей животных часто не принимают во внимание надежность и удобство использования парадигмы в повседневной обстановке лаборатории грызунов и, часто основываясь на эзотерических, теоретических принципах, базируются на сравнении этиологической основы между человеческим состоянием и синдромом на животной модели [14].

В отличие от других медицинских расстройств, в которых патология четко определена, таких как диабет или болезнь Паркинсона, лежащая в основе патофизиология депрессии все еще не изучена, что делает практически невозможным выполнение критериев, основанных исключительно на этиологии. Совсем недавно стало ясно, что более полезной может быть стратегия для моделирования одного эндофенотипического различия (то есть один четкий поведенческий вывод) отношение к болезненному состоянию в отличие от синдрома. Гейер и Марку [14] предположили, что единственный критерий, который необходим для первоначального использования, состоит в

том, что парадигма имеет строгую прогностическую достоверность, и что поведенческие показания должны быть надежными и надежными в одной и той же лаборатории и между лабораториями. Удовлетворение других критериев, таких как конструкция или дискриминантная валидность может иметь эвристическое значение и желательно, но не обязательно для модели обеспечить важные начальные использования в основных нейробиологических исследованиях и открытиях лекарств.

Различные парадигмы были разработаны и способствуют обнаружению антидепрессантного потенциала новых соединений в доклинических условиях. Обычно используемые модели разнообразны и были разработаны первоначально на основе поведенческого последствия стресса, наркотиков, поражений или генетических манипуляций. Многие из этих моделей подвергаются итеративным улучшениям, чтобы иметь постоянные успехи в разработке лекарств со всё более широким спектром фармакологических действий. Более того, такие улучшения в моделях по-прежнему необходимы, чтобы обнаружить антидепрессантные эффекты более точно в генной инженерии животных и после модификаций клеточных и молекулярных мишеней [16].

### **1.1.3 Критерии валидации поведенческих моделей депрессии**

Для соответствия модели на животных состоянию депрессии у человека желательно выполнение упомянутых далее критериев: сильное феноменологическое сходство и аналогичная патофизиология, а также идентичное лечение, прогностическая валидность [17]. Депрессия представляет собой гетерогенное заболевание, многие признаки которого сложно восстановить на лабораторных животных. В то же время, целой группе, применяемых в настоящее время моделей депрессии на животных, не обязательно наличие абсолютно всех отклонений поведения и состояния, так же, как не у всех пациентов обнаруживаются все симптомы депрессии [18].

#### **1.1.4 Моделирование поведения на основе отчаяния**

Тест принудительного плавания [19] основан на наблюдении, что у животного при не избегаемом плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижное положение (иммобилизация). В данном тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессия, т.е. как поведение отчаяния. Тест вынужденного плавания считается одним из первых и наиболее часто применяемых животных моделей депрессии, широко применяемой для доклинической оценки антидепрессантной активности соединений. Впервые процесс вынужденного плавания был описан Роджером Порсольтом сначала для крыс [20], затем для мышей [21]. Из-за чрезмерной популярности теста его часто называют тест «Порсольта». После введения антидепрессанта у животного уменьшается период иммобилизации до уровня показателей контрольных животных. Преимуществом теста является простота в исполнении, скорость, надёжность и информативность, а при тестировании потенциальных антидепрессантов - сильная прогностическая валидность.

Тест основан на наблюдении за крысами, которые следуя первоначальному экоориентированному движению, развивают неподвижное положение, когда принудительно помещаются в цилиндр с водой. Если они заменяются в испытательном аппарате через 24 часа, они быстро возвращаются в эту позу. Неподвижность отражает либо неудачу настойчивости в поведении, направленного на спасение (то есть поведенческое отчаяние), либо развитие пассивного поведения, которое освобождает животное от активных форм преодоления стрессовых раздражителей. По причинам, еще не выясненным, у мышей одного воздействия достаточно, чтобы генерировать стабильные показания неподвижности, которым можно противостоять острой предварительной обработкой антидепрессантами. Тем не менее, основным недостатком традиционного теста принудительного плавания является то, что он ненадежен в выявлении эффектов селективных ингибиторов обратного

захвата 5-гидрокситриптамина (Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), которые сегодня являются наиболее широко назначаемыми антидепрессантами [22].

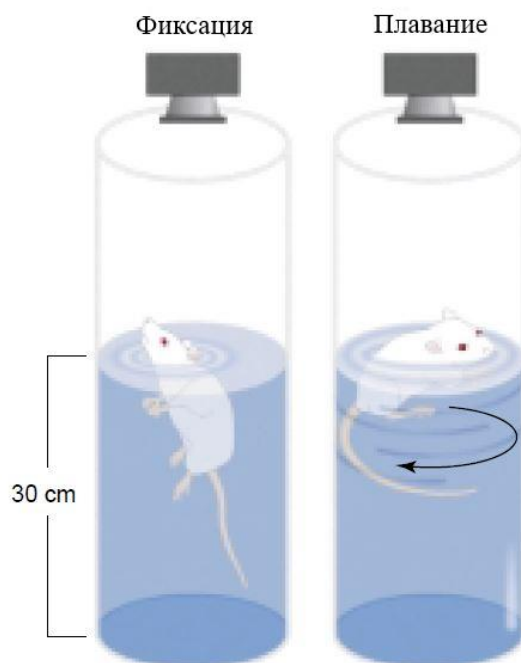


Рисунок 1 – Мыши подвергаются принудительному плаванию

### **1.2.1 Растения с содержанием флавоноидов, обладающие антидепрессантоподобными эффектами**

Флавоноиды - это фенольные соединения, которые обычно встречаются в растениях и защищают их от негативного воздействия окружающей среды. Эти вторичные метаболиты широко изучались в доклинических исследованиях из-за их биологического действия, особенно в качестве антиоксидантов. Разнообразные флавоноиды были изучены, чтобы изучить их потенциальные терапевтические эффекты при лечении расстройств центральной нервной системы, включая тревогу и депрессию. Установлено, что природные флавоноиды вызывают антидепрессантоподобные эффекты в проверенных поведенческих моделях депрессии. Механизм действия этих эффектов включает активацию серотонергических, дофаминергических,

норадренергических и  $\gamma$ -аминомасляных кислот (ГАМК)-эргических нейротрансмиттерных систем и увеличение продукции нейронных факторов, включая нейротрофический фактор мозга и фактор роста нервов. Кроме того, сообщалось об изменениях функции киназы В рецептора тропомиозина и активности фермента моноаминоксидазы А. В заключение, доклинические исследования подтверждают потенциальное антидепрессивное действие некоторых природных флавоноидов, что открывает новые возможности оценки этих веществ для разработки дополнительных терапевтических альтернатив, которые могли бы ослабить симптомы депрессивных расстройств у людей [23].

Широкий выбор антидепрессантов доступен для лечения симптомов депрессии. Такие антидепрессанты оказывают терапевтическое воздействие, воздействуя на различные нейротрансмиттерные системы, включая серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую системы [24]. Основными антидепрессантами являются трициклические антидепрессанты (например, кломипрамин и имипрамин), ингибиторы моноаминоксидазы (например, фенелзин и селегилин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин и флувоксамин), селективные ингибиторы обратного захвата дофамина (например, метилфенидатин и амфипидин), селективные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (например, ребоксетин и виллоксазин) и двойные антидепрессанты (например, венлафаксин и дулоксетин) [25, 26].

Большинство антидепрессантов имеют задержку начала терапевтического действия, и многие из них имеют побочные эффекты при длительном приеме. Это привело пациентов к поиску альтернатив, основанных на использовании растений с известной антидепрессивной активностью. Все больше исследований посвящено изучению природных химических соединений с потенциальной антидепрессивной активностью, включая биоактивные метаболиты, такие как флавоноиды, которые оказывают значительное влияние на центральную нервную систему [27].

Существенные доклинические данные указывают на то, что некоторые флавоноиды уменьшают поведенческие эндотипы депрессии в моделях на животных за счет увеличения концентрации различных нейротрансмиттеров и экспрессии нейротрофических факторов в мозге. Результаты доклинических исследований указывают на потенциальные антидепрессивные эффекты некоторых флавоноидов. Представляются перспективными будущие научные исследования в области фармакотерапии для разработки безопасных и эффективных антидепрессантов, основанных на натуральных продуктах, направленные на устранение симптомов депрессии [28].

Флавоноиды – это фенольные соединения, которые широко распространены в сосудистых растениях. Многие химические соединения, как в свободной форме, так и в форме гликозидов, были выбраны для определения их биологической активности. Было идентифицировано более 5000 типов флавоноидов, которые структурно отличаются и обладают широким спектром биологической активности. Флавоноиды - это химические соединения с низкой молекулярной массой, основная структура которых (рисунок 2) состоит из системы колец из дифенилпирена или фенилбензопирена, сопровождаемых двумя переменными группами гидроксильных фенольных радикалов [29].

Исследования на млекопитающих и *in vitro* показали, что флавоноиды оказывают антиоксидантное, противоаллергическое, гепатозащитное, противовирусное, антиканцерогенное, нейропротективное, антитоксическое, анксиолитическое, противоэпилептическое, эстрогенное и антидепрессантоподобное действие путем ингибирования некоторых ферментов, что зависит от дозы и типа вводимого флавоноида [30].



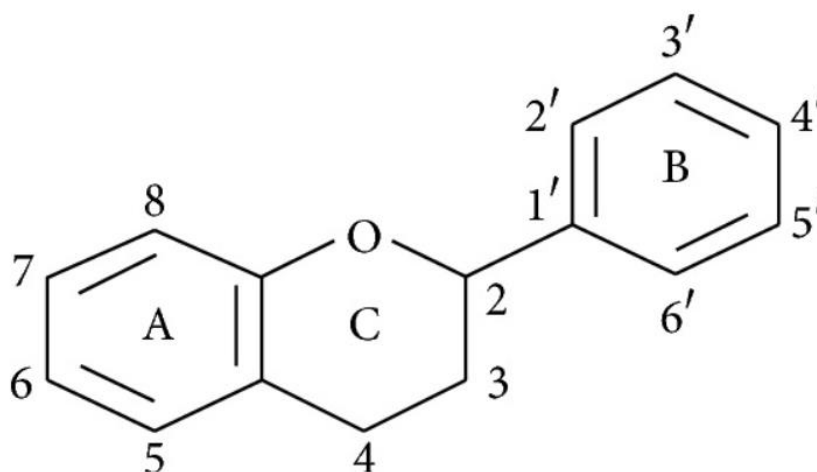


Рисунок 2 – Базовая структура флавоноидов и система нумерации. А и В являются фенилами, а С соответствует пирену. Числа указывают систему счисления основной структуры флавоноидов

Лечение депрессивных расстройств в основном основано на использовании синтетических антидепрессантов (например, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и антидепрессантов двойного действия), которые являются клинически эффективными, но вызывают побочные эффекты. Основным ограничивающим фактором при использовании антидепрессантов является их отсроченное начало терапевтического антидепрессивного действия. Как правило, терапевтические эффекты у людей проявляются через 2-3 недели лечения посредством изменения пластичности нейронов и модификации рецепторов нейротрансмиттеров.

Этот процесс требует относительно длительного времени для получения антидепрессивного эффекта. В первые недели лечения антидепрессантами пациенты могут испытывать ухудшенное состояние настроения по сравнению с их состоянием до начала фармакологического лечения. Пациенты искали терапевтические альтернативы для облегчения симптомов депрессии. Настои или стандартизированные экстракты растений использовались для альтернативного лечения депрессии. Однако в

большинстве случаев эти альтернативные методы лечения не были исследованы в систематических исследованиях в поддержку или опровержении их предполагаемых лекарственных свойств. Такой недостаток исследований может представлять риск для здоровья пациентов. В доклинических исследованиях были оценены эффекты растительных экстрактов, которые содержат высокий процент общих флавоноидов (таблица 1), которые вызывают антидепрессантоподобные эффекты на животных моделях депрессии посредством воздействия на рецепторы нейротрансмиттеров и продукцию нейротрофических факторов в мозге [31].

Таблица 1 – Растения с антидепрессантоподобными эффектами связаны с общим содержанием флавоноидов [26]

Растение (семейство)	Дозы (животные)	Продолжительность лечения	Поведенческий тест
1	2	3	4
<i>Alpinia oxyphylla</i> Miq. - Альпиния остролистная.	10 мг/кг; самцы мышей Куньмин	14 дней	тест принудительного плавания, тест предпочтения сахарозы
<i>Немерокаллис лимонный</i> <i>L. - Лилейник гибридный</i>	400 мг/кг; самцы мышей	Разовая доза	испытание подвески хвоста
	10, 20 и 40 мг/кг; самцы крыс Sprague-Dawley	35 дней	тест предпочтения сахарозы
<i>Арсунум венетум</i> <i>Linn. - Кендырь синеватый</i>	0,35 мМ/кг; самцы крыс Sprague-Dawley	Разовая доза	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста
<i>Hibiscus esculentus</i> L. - Абельмош съедобный	500 и 750 мг/кг; самцы швейцарских мышей-альбиносов	Разовая доза	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста
<i>Арсунум венетум</i> <i>L. - Курра</i>	50 и 100 мг/кг; самцы мышей ICR	10 дней	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. - Солодка уральская	30, 100 и 300 мг/кг; крысы	28 дней	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста
<i>Byrsonima crassifolia</i> (L.) - Бирсонима толстолистная	500 мг/кг; самцы мышей ICR	Разовая доза	тест принудительного плавания
<i>Cecropia pachystachya</i> Trécul - Цекропия	50 мг/кг; самцы крыс линии Вистар	8 дней	тест принудительного плавания
<i>Chrysactinia mexicana</i> A. Gray - Бархатцевые	1, 5, 10, 100 и 200 мг/кг; самцы мышей Swiss Webster	Разовая доза	тест принудительного плавания
<i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Mill. - Опунция индийская	30 мг/кг; самцы мышей ICR	14 дней	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i> Linn. - Гибискус китайский	30 и 100 мг/кг; самцы крыс Sprague-Dawley	Разовая доза	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста
<i>Actaea spicata</i> L. - Воронец колосистый	200 мг/кг; самцы мышей LACA	Разовая доза	тест принудительного плавания
<i>Clerodendrum serratum</i> Linn. - Клеродендрум сжатый	25 и 50 мг/кг	7 дней	тест принудительного плавания, испытание подвески хвоста

Поведенческие модели (например, тест подвески хвоста, тест принудительного плавания и хроническая непредсказуемая парадигма легкого стресса) позволяют идентифицировать потенциальные антидепрессивные эффекты различных природных веществ, таких как флавоноиды. Нарингенин (10, 20 и 50 мг/кг), изофлавоноид, выделенный из кожуры цитрусовых, уменьшал общее время неподвижности в тесте на подвешивания хвоста у мышей-

самцов, аналогично эффектам 20 мг/кг флуоксетина, клинически эффективного антидепрессанта. Эти эффекты были интерпретированы как потенциальные антидепрессантоподобные эффекты [32].

### 1.2.2 Антидепрессантоподобные эффекты флавоноидов, выделенных из растений

Флавоноиды оказывают фармакологическое действие на центральную нервную систему (таблица 2), чтобы регулировать эмоциональные состояния и состояния настроения, связанные с пластическими и нейрохимическими изменениями, как в случае с обычными антидепрессантами [28].

Таблица 2 – Нейробиологические эффекты некоторых флавоноидов [26]

Флавоноид	Дозы, мг/кг	Продолжительность лечения	Эффекты
1	2	3	4
Нарингенин	5, 10 и 20	21 день	Увеличение концентрации нейротрофического фактора мозга (НФМ) в гиппокампе у мышей-самцов
	5, 10 и 20	14 дней	Увеличение 5-НТ (серотонина), DA (дофамина) и NE (норэпинефрина) в гиппокампе у самцов мышей ICR
Лютеолин	10	30 минут до теста	Увеличение потока хлорид-иона на рецептор ГАМК у самцов крыс
	50	23 дня	Ослабление экспрессии белков, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума, в гиппокампе у самцов мышей ICR
Икариин	60	21 день	Увеличение концентрации НФМ в гиппокампе у самцов крыс

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Гесперидин	0.01, 0.1, 0.3, и 1	21 день	Увеличение концентрации НФМ в гиппокампе у мышей-самцов
	50	13 дней	Увеличение концентрации НФМ и фактора роста нервов в гиппокампе у самцов мышей
Астильбин	10, 20, и 40	21 день	Увеличение концентрации НФМ в коре головного мозга у мышей-самцов, аналогичное имипрамину
Байкалеин	10, 20 и 40	14 дней	Увеличение концентрации дофамина и НФМ в гиппокампе у самцов крыс
Байкалеин	1 и 4	Разовая инъекция или 21 день	Восстановление снижения внеклеточного регулируемого сигнала фосфорилирования киназы и экспрессии НФМ в гиппокампе самцов мышей Kunming
Хризин	5 и 20	28 дней	Увеличение концентрации НФМ в гиппокампе и префронтальной коре у самок мышей
	5 и 20	14 дней	Увеличение концентрации 5-НТ и НФМ в гиппокампе у мужчин

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Физетин	5, 10, и 20	60 минут до теста	Активация серотонинергической системы, по-видимому, путем инактивации фермента моноаминоксидазы типа А (МАО-А) у мышей-самцов
	5	14 дней	Увеличение фосфорилированного киназы В рецептора тропомиозина TrkB (pTrkB) в гиппокампе у самцов мышей ICR
Ориентин	20 и 40	21 день	Увеличение концентрации НФМ, серотонина и норэпинефрина в гиппокампе и префронтальной коре у мышей-самцов
7,8-Дигидроксифлаван	1, 3, и 10	60 минут до теста	Увеличение концентрации НФМ в гиппокампе и префронтальной коре у мышей-самцов
Икариин	20 и 40	35 дней	Снижение окислительного стресса и нейровоспаления в гиппокампе у самцов крыс
Ампелопсин	10 и 20	7 дней	Увеличение мРНК для НФМ в гиппокампе у самцов мышей
Силибинин	100 и 200	14 дней	Увеличение концентрации 5-НТ, DA, NE и НФМ в гиппокампе и коре головного мозга, аналогично флуоксетину у взрослых крыс линии Вистар
Мирицитрин	50	21 день	Увеличение концентрации НФМ в гиппокампе у самцов мышей

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
3,5,6,7,8,3',4'-гептаметоксифлавонон	50 и 100	15 дней	Увеличение концентрации НФМ, нейрогенеза и нейропластичности в гиппокампе у самцов мышей
Апигенин	20 и 40	21 день	Увеличение концентрации НФМ в гиппокампе у самцов мышей ICR
Микелианин	0.6	14 дней	Модуляция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник путем снижения концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона в плазме у самцов крыс с CD
Изокверцетин	0.6	14-56 дней	Модуляция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник путем снижения концентрации АКТГ и кортикостерона в плазме у самцов крыс с CD
Ликиритин и изолихиридин	20	30 минут до теста	Повышение концентрации 5-НТ и NE норэпинефрина в гиппокампе, гипоталамусе и коре у мышей

Доклинические исследования также показали потенциальные антидепрессантоподобные эффекты специфических флавоноидов (таблица 3). Гесперидин представляет собой флавоноид, который обладает различным фармакологическим действием (например, антиоксидантным, противоопухолевым и нейропротекторным действием) *in vitro* и *in vivo*. Этот флавоноид был изучен как потенциальный антидепрессант из-за его действия на серотонергическую, дофаминергическую и норадренергическую системы [28].

Таблица 3 – Влияние флавоноидов на депрессоподобное поведение при доклинических исследованиях в тесте принудительно плавания [26]

Флавоноид (животное)	Дозы, мг/кг	Продолжительность лечения	Эффект
1	2	3	4
Нарингенин (Взрослые самцы мышей ICR)	10, 20 и 50	60 минут до теста	Нет эффекта
Лютеолин (Взрослые самцы мышей ICR)	10	30 минут до теста	Антидепрессант
	50	23 дня	Антидепрессант
Икариин (Самцы крыс Sprague-Dawley)	60	21 день	Антидепрессант
	20 и 40	35 дней	Антидепрессант
Астильбин (Самцы мышей C57BL / 6J)	10, 20 и 40	21 день	Антидепрессант
Байкалеин (Самцы крыс Sprague-Dawley)	10, 20 и 40	14 дней	Антидепрессант
Байкалеин (Взрослые самцы мышей Куньмин)	1, 2 и 4	Разовая инъекция или 21 день	Антидепрессант
Кемпферол (Взрослые самцы мышей ICR)	30	14 дней	Антидепрессант
Кверцитрин (Взрослые самцы мышей ICR)	30	14 дней	Антидепрессант
Витексин (Взрослые самцы мышей BALB/c)	10, 20 и 30	60 минут до теста	Антидепрессант
Хризин (Самки мышей C57BL / 6J)	5 и 20	28 дней	Антидепрессант
Физетин (Взрослые самцы мышей ICR)	5, 10 и 20	60 минут до теста	Антидепрессант
Кверцетин (Взрослые самцы крыс линии Вистар)	50 и 100	21 день	Антидепрессант
	40 и 80	14 дней	Антидепрессант
Кверцетин (Самцы 21-дневных крыс линии Вистар, вызванных стрептозотоцином)	50	21 день	Антидепрессант
Кверцетин (Самки швейцарских мышей)	25 и 50	14 дней	Антидепрессант
Кверцетин (Взрослые самцы мышей Куньмин)	20 и 40	21 день	Антидепрессант
7,8-Дигидроксифлавоон (Взрослые самцы мышей C57BL/6)	1, 3 и 10	60 минут до теста	Антидепрессант



Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Ликвиритин (Мыши пола и штамма не были идентифицированы)	10, 20 и 40	30 минут до теста	Антидепрессант
Изолихиритин (Мыши пола и штамма не были идентифицированы)	10, 20 и 40	30 минут до теста	Антидепрессант
Нарингин (Взрослые самцы крыс линии Вистар)	50 и 100	14 дней	Антидепрессант

Исследования нейробиологических основ депрессивных расстройств и механизмов действия антидепрессантов показали, что снижение активности нейротрансмиттерной системы и концентраций нейротрофического фактора мозга связано с депрессивными симптомами у людей и депрессивным поведением у крыс, подверженных стрессу. Снижение синтеза нейротрофического фактора мозга наблюдалось в гиппокампе и коре головного мозга, среди других структур мозга, у экспериментальных животных. Антидепрессанты повышают выработку нейротрофического фактора мозга как у животных, так и у пациентов с депрессией, что свидетельствует об отрицательной корреляции между концентрациями нейротрофического фактора мозга и выраженностью симптомов депрессии [33].

Нейротрофический фактор мозга модулирует нейротрансмиттеры и активность рецепторов и участвует в активации серотонергических, норадренергических и допаминергических путей и нейрогенеза в гиппокампе и коре головного мозга, которые участвуют в нейробиологии психических расстройств, включая депрессию.

Наконец, несмотря на положительные результаты, касающиеся антидепрессантоподобных эффектов некоторых флавоноидов на доклиническом уровне, необходимо изучить потенциальные побочные эффекты длительного употребления, включая исследования токсикологии и

возможных фармакологических взаимодействий с другими веществами, для определения переносимости и безопасность флавоноидов у человека. Такие исследования могут в конечном итоге продемонстрировать, что некоторые флавоноиды являются безопасными альтернативами для лечения депрессивных расстройств в клинической практике [34].

### **1.3 Ботаническая характеристика, химический состав и фармакологическая активность Спиреи илемной**

#### **1.3.1 Ботаническая характеристика**

Спирея илемная – представитель рода лабазник (лат. *Filipéndula*) подсемейства Розовые или шиповниковые (лат. *Rosoideae*) семейства Розоцветные или Розанные (лат. *Rosaceae*). Род объединяет до 10 видов, широко распространенных в лесах и степях Северного полушария.

Многолетник 10-60 см и более высоты, травянистое растение с мощным, толстым корневищем. Стебель прямостоячий, облиственный. Листья большие (вплоть до 30 см длины), с прилистниками и короткими черешками, непарноперистые, с острозубчатыми овально-ланцетно заострѐнными, внизу зелеными либо серовато-войлочными крайними 3-5-лопастными листочками. Растение отличается от других видов розовых прерывисто перистыми листьями, в которых между крупными листочками на рахисе имеются более мелкие. Листочки по жилкам гофрированные. Цветки с вогнутым гипантием, мелкие (5-8 мм в диаметре), белые, 5-ти членные, собраны в очень большом количестве в широко раскидистое метельчато-щитковидное верхушечное соцветие. Формула цветка Спиреи:  $*\text{C}_5\text{L}_5\text{T}_\infty\text{P}_\infty$ . Плод – многоорешек, орешки голые, серповидные, спирально-скрученные. Цветет в июле-августе [35].

### 1.3.2 Химический состав

В последние два десятилетия установлено существенное значение окислительного стресса в этиологии и патогенезе разных заболеваний: атеросклероза, диабета, рака, гипертензии, неврозов, воспалительных процессов. Использование природных антиоксидантов выявило ряд их положительных сторон в лечении и профилактике свободнорадикальных патологий. Для большинства из них присуще эффективное влияние на основные факторы повреждения, отсутствие побочных эффектов и невысокая токсичность. Поэтому весьма актуальным является поиск высокоактивных природных антиоксидантов. Существенные перспективы в этом отношении имеет Спирея илемная [36].

Спирея илемная – многолетнее растение, с обширным ареалом произрастания в европейской части России, Западной и Восточной Сибири.

Спирея илемная обладает многообразным составом биологически активных веществ, представленным в основном фенольными соединениями. Эфирное масло цветков растения содержит салициловый альдегид, 4-метоксибензальдегид, метилсалицилат, фенетиловый и бензиловый спирты, цинеол и эукарвон. Из цветков спиреи илемной были выделены три фенолгликозида: изосалицин, спиреин и монотропитин. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено содержание в надземной части растения восьми фенолокислот, из них преобладали галловая, п-кумаровая и ванилиновая кислоты, а также 5 гликозидов кверцетина (рутин, гиперозид, авикулярин, спиреозид, кверцетин-3-глюкуронид) и кемпферол-4'-гликозида [37].

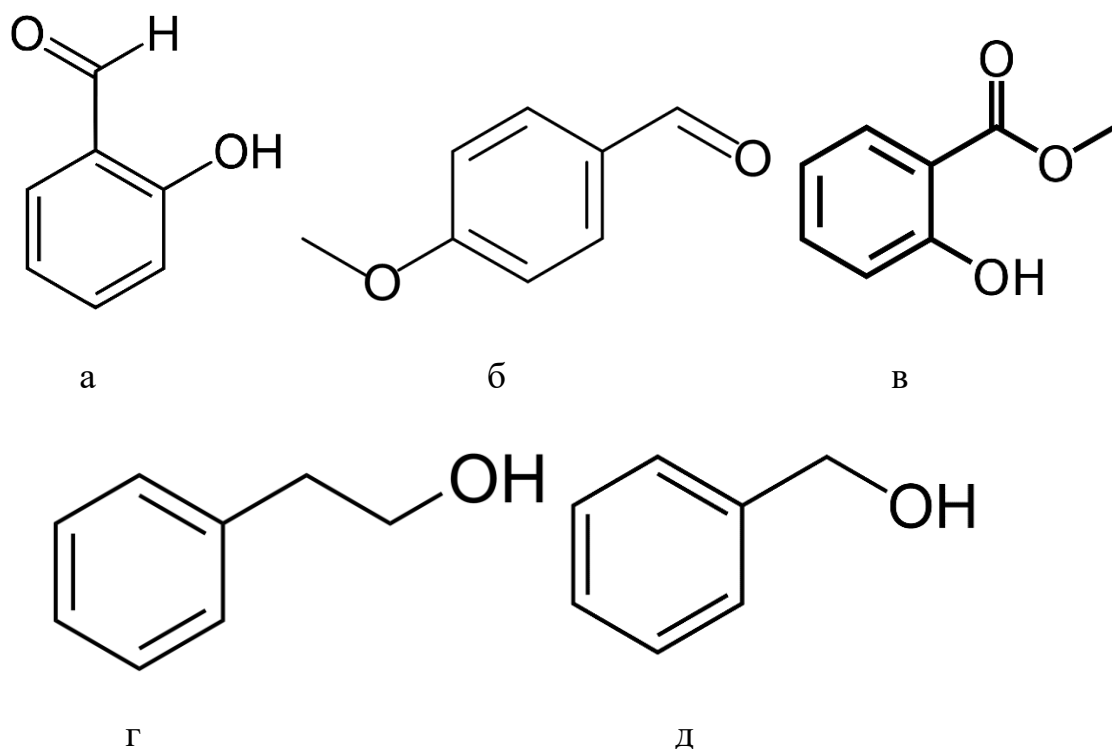


Рисунок 3 – Фенольные соединения, входящие в состав Спиреи илемной;  
 а - салициловый альдегид; б - 4-метоксибензальдегид; в - метилсалицилат; г -  
 фенетиловый спирт; д - бензиловый спирт

Из надземной части растения выделено несколько фенольных компонентов: салициловая, эллаговая, галловая кислоты, этилгаллат, кверцетин, авикулярин, рутин, а также изокверцитрин и 4'-O-β-D-галактопиранозид кверцетина, ранее не обнаруженные в спиреи илемной [38].

Известно, что выраженной антиоксидантной активностью (АОА) обладают экстракты спиреи илемной на 70 и 95% этаноле, а самую большую активность проявляет хлороформная фракция из экстракта на 70% этаноле [39]. Из фракции спиреи илемной, обладающей высокой антиоксидантной активностью, наряду с анисовой кислотой, выделены тритерпеновые соединения: олеаноловая и урсоловая кислоты. К тому же, методом газожидкостной хроматографии масс-спектрометрии обнаружены еще 14 соединений, представленных в основном алифатическими кетонами, ароматическими карбоновыми кислотами и их производными.

Высокая антиоксидантная активность хлороформной фракции 70% водно-этанольного экстракта спиреи илемной может быть обусловлена присутствием в ней ароматических карбоновых кислот, фенольных и тритерпеновых соединений [40].

### **1.3.3 Фармакологическая активность**

В научной медицине России в настоящее время применяют цветки Спиреи илемной. Выданы патенты Российской Федерации на использование Спиреи в качестве противовоспалительного, иммуностимулирующего, антиоксидантного, гепатопротекторного, ноотропного, адаптогенного и антигипоксического средства.

Кроме того, экстракты растения обладают широким спектром фармакологических действий [7]: общеукрепляющим, антиканцерогенным, диуретическим, гипогликемическим, седативным, противогеморройным, антисептическим, бактериостатическим, антифунгальным, противоязвенным, ранозаживляющим, способствующим грануляции и эпителизации при трофических язвах, ранах, ожогах кожи.

Используют взрослые в виде отвара в качестве противовоспалительного и вяжущего средства при заболеваниях кожи (экзема, нейродермит), а ещё в виде примочек и полосканий при стоматитах, гингивитах, пародонтозе. Настойка цветков Спиреи илемной эффективно разжижает кровь, снижает артериальное давление, способствует рассасыванию тромбов в сосудах, помогает при атеросклерозе, улучшает мозговое кровообращение.

Спирея малотоксична. Также необходимо помнить, что Спирея содержит салицилаты, оказывающие потогонное действие, поэтому во избежание простуды лучше выходить на улицу через час после приема препаратов, а также следует наблюдать за составом крови [41].

## **Глава 2. Экспериментальная часть**

### **2.1 Объект исследования, реактивы, приборы и материалы**

Исследование антидепрессантных свойств в тесте принудительного плавания мышей проводилось с применением растительного препарата – извлечения из Спиреи илемной. Таким образом, объектом исследования является извлечение из Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг.

Измельченную надземную часть растения трехкратно обрабатывали очищенной водой на водяной бане с в колбе с подсоединенным обратным холодильником в течение 30 мин при температуре 85 °С и соотношении сырье-экстрагент 1:12. Полученные извлечения были объединены, затем отфильтрованы и упарены в вакууме при температуре не выше 60 °С. Выход экстракта по отношению к растительному сырью составил  $26,8 \pm 0,3$  %.

Белые мыши-самцы альбиносы, используемые в эксперименте, являются аутбредными CD-1 массой 20-25 г.

Исследование проводилось с использованием оборудования:

- секундомеров;
- термометра;
- лабораторных весов.

Для исследования использовались следующие реактивы и материалы:

- извлечение из Спиреи илемной 5 мг/кг;
- вода при температуре 25 °С;
- вода очищенная;
- стеклянные цилиндры.

### **2.2 Методика введения препарата Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг мышам**

Фармакологические исследования выполнены на аутбредных мышам-самцах CD-1 (I категории, согласно сертификату). Опыты проводили в зимне-

весенний период. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном рационе кормления в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (г. Страсбург, 1986). Экстракт растения вводили животным курсом ежедневно в течение 5 дней через зонд в желудок за 1 час до начала экспериментальных манипуляций в дозе 10 мг/кг. Животные контрольных групп получали эквивалентное количество воды (0,4 мл).

### **2.3 Методика проведения теста принудительного плавания**

Антидепрессантную активность изучали с помощью теста Порсольта, известного также как «тест поведенческого отчаяния» или «вынужденное плавание». В данном тесте рассматривается локомоторная активность животных, помещаемых в стеклянный цилиндр, на треть заполненный водой (25 °С). Попадая в неприятную среду, после периода локомоторной активности животное переходит в неподвижное состояние, называемое «поведенческим отчаянием». Животных помещали в цилиндры на 16 минут, определяли общее время фиксации (обездвиживания), общее время активного плавания, число актов фиксации и среднюю продолжительность периода фиксации. Антидепрессантный эффект оценивали по увеличению времени активного плавания и снижению числа периодов фиксации [20].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием ПО Windows Microsoft. Вычисляли следующие параметры: среднее арифметическое ( $X$ ), ошибку среднего арифметического ( $m$ ), значение вероятности ( $P$ ). Для статистической оценки применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента [42].

## **Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

### **4.1 Общая характеристика НИР**

Значительная информационная и психоэмоциональная нагрузка, прогрессивный темп современной жизни приводят к увеличению количества сглаженных, малосимптомных, долговременных невротических и депрессивных состояний.

В США и Европе для лечения депрессии наиболее часто выписывают антидепрессанты растительного происхождения, эффективность которых в лечении депрессии легкой и умеренной степени тяжести доказана. Лечение фитоантидепрессантами представляет собой значимую терапевтическую альтернативу синтетическим антидепрессантам.

Преимущества фитопрепаратов перед синтетическими препаратами заключаются в широте их терапевтического действия, отсутствие большого списка побочных эффектов и малотоксичности. Это приводит к поиску альтернатив, основанных на использовании растений с известной антидепрессивной активностью.

Одним из перспективных растений для создания новых фитопрепаратов с широким терапевтическим действием является Спирея илемная.

Изучение химического состава Спиреи показало, что растение обладает многообразным составом биологически активных веществ, представленным в основном фенольными соединениями. Также, согласно литературным данным, экстракты, полученные из надземной части Спиреи илемной, обладают противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами, антидепрессантной, ноотропной и антиоксидантной активностью.

Перспективны будущие научные исследования в области фармакотерапии для разработки безопасных и эффективных



антидепрессантов, основанных на натуральных продуктах, например, извлечение из Спиреи илемной, для устранения симптомов депрессии у людей.

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

##### **4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования**

Результатом исследования нашей работы является получение растительных антидепрессантов из экстракта Спиреи илемной, а значит целевым рынком являются люди, которые проходят курс лечения фитопрепаратов на основе флавоноидов, выделенных из ЛРС – Спиреи илемной. Однако флавоноиды могут служить также и исходным сырьём для изготовления медицинских препаратов на их основе, поэтому в качестве потребителей могут выступать различные учреждения, такие как: аптеки, клиники, больницы, фармацевтические предприятия, выпускающие продукцию с использованием Спиреи илемной.

##### **4.1.2 Анализ конкурентных технических решений**

Результатом исследования нашей работы являются антидепрессанты, полученные из экстракции Спиреи илемной, поэтому нам стоит рассмотреть конкурентов, производящих антидепрессантные препараты на растительном сырье, а именно «Валерианы экстракт» и «Пустырник экстракт».

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i \quad (1)$$

где:  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;  $V_i$  – вес показателя (в долях единицы);  $B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

Целесообразно анализ конкурентных технических решений проводить с помощью оценочной карты таблица 5.

Таблица 5 – Оценочная карта сравнения для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Выход продукта	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
2. Энергоемкость процессов	0,1	5	4	4	0,4	0,4	0,4
4. Использование МВО	0,2	5	1	1	1,5	1,2	1,2
Экономические критерии оценки эффективности							
5. Цена	0,2	2	4	4	0,2	0,4	0,4
6. Конкурентоспособность продукта	0,2	4	5	5	0,4	0,5	0,5
7. Финансирование научной разработки	0,2	5	5	5	0,5	0,5	0,5
Итого:	1	26	23	23	4,3	4	4

Анализ был проведен сравнительно с двумя основными конкурентами: конкурент 1, конкурент 2.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в табл. 5, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

### 4.1.3 SWOT-анализ

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

В первом этапе рассматривает сильные и слабые стороны проекта, а также выявления возможностей и угроз.

Результаты первого этапа SWOT-анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты первого этапа SWOT-анализа

	<b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</b> С1. Экологичность технологии С2. Простота эксплуатации С3. Более низкая стоимость производства по сравнению с другими технологиями С4. Минимальные затраты электроэнергии С5. Минимальное количество противопоказаний и побочных эффектов	<b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</b> Сл1. Ограниченность ресурса, в связи с сезонным произрастанием травы Спиреи илемной.
<b>Возможности:</b> В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2. Повышение стоимости конкурентных разработок		
<b>Угрозы:</b> У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования У3. Ограничения на экспорт технологии		

На втором этапе SWOT – анализа рассматривает соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

В рамках данного этапа необходимо построить интерактивную матрицу проекта. Ее использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT. Каждый фактор помечается либо знаком «+» (означает сильное соответствие сильных сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие); «0» – если есть сомнения в том, что поставить «+» или «-».

Интерактивные матрицы проекта представлены в таблицах 7, 8, 9, 10.

Таблица 7 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и возможности»

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

Таблица 8 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и возможности»

		Слабые стороны проекта	
Возможности проекта		Сл1	
	B1	-	
	B2	-	

Таблица 9 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и угрозы»

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

Таблица 10 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и угрозы»

		Слабые стороны проекта	
Угрозы		Сл1	
	У1	-	
	У2	-	
	У3	-	

Таким образом, в рамках третьего этапа может быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа, представленная в таблице 11.

Таблица 11 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	<p><b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</b></p> <p><b>С1.</b> Экологичность технологии</p> <p><b>С2.</b> Простота эксплуатации</p> <p><b>С3.</b> Более низкая стоимость производства по сравнению с другими технологиями</p> <p><b>С4.</b> Минимальные затраты электроэнергии</p> <p><b>С5.</b> Минимальное количество противопоказаний и побочных эффектов</p>	<p><b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</b></p> <p><b>Сл1.</b> Ограниченность ресурса, в связи с сезонным произрастанием травы Спиреи илемной.</p>
<p><b>Возможности:</b></p> <p><b>В1.</b> Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p><b>В2.</b> Появление спроса на продукт</p>	<p><b>Сила и возможности:</b></p> <p><b>СВ1.</b> Разработка новых решений выявления антидепрессантных свойств экстракта Спиреи илемной в тесте принудительного плавания</p> <p><b>СВ2.</b> Появится большой спрос на лекарственное вещество за счет быстрого синтеза продукта</p>	<p><b>Слабость и возможности:</b></p> <p><b>СлВ1.</b> Приобретение необходимого оборудования для проведения опытов</p> <p><b>СлВ2.</b> Изучение данного метода получения</p>
<p><b>Угрозы:</b></p> <p><b>У1.</b> Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p><b>У2.</b> Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования</p> <p><b>У3.</b> Ограничения на экспорт технологии</p>	<p><b>Сила и угрозы:</b></p> <p><b>СУ1.</b> Синтез данным методом ускорит получение продукта, тем самым увеличив спрос на внутреннем рынке</p> <p><b>СУ2.</b> Благодаря низким затратам на сырье и оборудование возможны различные варианты подготовки исследуемых объектов к анализу</p> <p><b>СУ3.</b> Прибыль на внутреннем рынке</p>	<p><b>Слабость и угрозы:</b></p> <p><b>СлУ1.</b> Разработка рекламной компании на данный продукт</p> <p><b>СлУ2.</b> Разработка мероприятий по обеспечению финансирования</p> <p><b>СлУ3.</b> Повышение прибыли посредством оптимизации себестоимости продукта</p>

**Вывод:** В результате SWOT-анализа выявлено, что для данного проекта характерен баланс сильных и слабых сторон, а также возможностей и угроз.

При правильно разработанной концепции продвижения проекта, можно внедрить растительный препарат на рынок фармацевтической промышленности.

## 4.2 Планирование научно-исследовательских работ

### 4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научно-исследовательской работы формируется рабочая группа, в состав которой входят: бакалавр – Попова О.Е., научный руководитель – Чернова А.П., консультант по научной работе – Мустафин Р.Н., консультант по экономической части (ЭЧ) - Рыжакина Т. Г. и консультант по части социальной ответственности (СО) – Винокурова Г.Ф. выпускной квалификационной работы. Необходимо составить перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и провести распределение исполнителей по видам работ (таблица 12).

Таблица 12 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

№ этапа	Название этапа	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4
1	Введение	Разъяснение темы НИР, основных направлений деятельности по осуществлению НИР	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР)
2	Литературный обзор	Обзор модели депрессии на животных, теста принудительного плавания мышей по Порсольт, растительных препаратов, применяемых в терапии депрессии и фармакологической активности Спиреи илемной	Попова О.Е. (студент)
3	Теоретический анализ	Разработка плана НИР, выбор методики и техники выполнения	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР) Попова О.Е. (студент)

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
4	Постановка задачи исследования	Постановка задачи на эксперимент, предсказание возможных результатов	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР)
5	Экспериментальная часть	Исследование антидепрессантных свойств экстракта Спиреи илемной в дозе 5 мг/кг в тесте принудительного плавания мышей по Порсольт	Попова О.Е. (студент)
6	Результаты и обсуждения	Оценка эффективности полученных результатов и определение целесообразности проведения ВКР	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР) Попова О.Е. (студент)
7	Разработка технической документации и проектирование	Оценка эффективности применения растительного препарата	Рыжакина Т. Г. (доцент ОСГН.) Попова.Е. (студент)
8		Разработка социальной ответственности по теме	Винокурова Д.Ф. (доцент ООД) Попова О.Е. (студент)
9	Оформление отчета по НИР	Разработка презентации, дипломной работы и раздаточного материала	Попова О.Е. (студент)

#### 4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов.

Таблица 13 - Рабочая группа проекта

ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, час.
Ассистент ОХИ ИШПР Мустафин Р.Н.	Руководитель НИР	Контроль над ходом выполнения проекта, консультации по поводу проведения эксперимента, получения и анализа результатов НИР	240
Студент Попова О.Е.	Исполнитель	Выполнение проекта (проведение эксперимента, получение и анализ результатов НИР)	480
Доцент ОСГН Рыжакина Т. Г.	Консультант по экономической части	Оценка эффективности применения анализа	10
Доцент ООД Винокурова Г.Ф.	Консультант по части социальной ответственности	Разработка социальной ответственности по теме	10
Итого:			740

Трудозатраты были рассчитаны на основании следующих данных: проект выполняется 4 месяца, руководитель проекта принимает участие 3 раза в неделю на протяжении 5-х часов, инженер дипломник работает в среднем 5 дней в неделю по 6 часов.

#### 4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (2)$$

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 следующей формуле:



$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 118 - 27} = \frac{365}{220} = 1.659 \quad (3)$$

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.

Календарный план проекта представлен в таблице 14.

Таблица 14 – Календарный план проекта

Название работы	Длительность, рабочие дни	Длительность, календарные дни	Количество исполнителей	Должность исполнителя
1	2	3	4	5
Введение	5	15	1	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР)
Литературный обзор	10	10	1	Попова О.Е. (студент)
Теоретический анализ	10	10	2	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР) Попова О.Е. (студент)
Постановка задачи исследования	5	8	1	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР)
Экспериментальная часть	30	46	1	Попова О.Е. (студент)
Результаты и обсуждения	10	15	2	Мустафин Р.Н. (ассистент ОХИ ИШПР) Попова О.Е. (студент)
Оценка эффективности применения препарата	5	9	2	Рыжакина Т. Г. (доцент ОСГН) Попова О.Е. (студент)
Разработка социальной ответственности по теме	5	9	2	Винокурова Д.Ф. (доцент ООД) Попова О.Е. (студент)
Разработка презентации и раздаточного материала	3	8	1	Попова О.Е. (студент)

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5
Оформление дипломной работы	10	23	1	Попова О.Е. (студент)
Итого:	93	153		

Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Диаграмма Ганта для данного исследования представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Календарный план-график проведения НИОКР

Вид работы	Исполнители	Т <sub>кi</sub> , дней	Продолжительность выполнения работ													
			февраль			март			апрель			май				
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Выбор направления исследования	Руководитель и консультант по НИР	5	■													
Литературный обзор	Бакалавр	10		■												
Теоретический анализ	Руководитель и консультант по НИР, бакалавр	10			■	■										
Постановка задачи исследования	Руководитель и консультант по НИР	5					■									
Экспериментальная часть	Бакалавр	30						■	■	■	■					
Результаты и обсуждения	Руководитель и консультант по НИР, бакалавр	10											■	■		
Оценки эффективности применения анализа	Консультант по ЭЧ, бакалавр	5												■	■	
Разработка социальной ответственности	Консультант по СО, бакалавр	5													■	■
Разработка презентации и раздаточного материала	Бакалавр	3													■	■
Оформление	Бакалавр	10														■

Условные обозначения:



## 4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

### 4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ

Бюджет затрат на выполнение НТИ составляется с целью проведения данной работы. Затраты на НТИ рассчитываются по статьям калькуляции, которые включают две группы затрат прямые затраты и накладные затраты.

Расчет стоимости материальных затрат производился по действующим прейскурантам и ценам с учетом НДС. В стоимость материальных затрат включили транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены).

Результаты расчета затрат на сырье, материалы и покупные изделия в процессе проведения НИР представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Материальные затраты

Наименование	Ед. из м.	Количество			Цена за ед., руб.			Затраты на материалы, (З <sub>м</sub> ), руб.		
		Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Вода очищенная	л	50	70	100	50	50	50	2500	3500	5000
ЛРС	кг	0,1	0,2	0,2	300	500	400	30	100	80
Стакан мерный, 250 мл	шт	3	6	6	50	50	50	150	300	300
Шприц медицинский на 5 мл	шт	100	200	200	10	10	10	1000	2000	2000
<b>Итого:</b>								<b>3680</b>	<b>5900</b>	<b>7380</b>

### 4.3.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ

В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме. Определение стоимости спецоборудования производили по действующим прейскурантам с учетом НДС. При приобретении

спецоборудования учтены затраты по его доставке и монтажу в размере 15 % от его цены. Все расчеты по приобретению спецоборудования и оборудования, используемого для каждого исполнения темы, сводятся в таблице 17.

Таблица 17 – Затраты на оборудование для научно-экспериментальных работ

№, п/п	Наименование оборудования	Количество единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Секундомер Fastime 0	3	300	900
2	Весы аналитические (класс точности 0,0001 г., Россия)	1	19000	19000
3	Термометр «Watts» спиртовой стеклянный 120 град. длина 195 мм	1	700	700
<b>Итого:</b>				<b>20600</b>

Стоимость оборудования, используемого при выполнении НИР имеющегося в лаборатории лаборатория фитофармакологии и специального питания НИИ ФиРМ им. Гольдберга Томского НИМЦ стоимостью свыше 20 тыс. рублей, учитывалось в виде амортизационных отчислений. Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования» представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования»

Наименование оборудования	Цена оборудования, руб.	Эксплуатация оборудования, количество лет	Амортизация, руб.
Секундомер Fastime 0	300	5	60
Весы аналитические (класс точности 0,0001 г., Россия)	19000	5	3800
Термометр «Watts» спиртовой стеклянный 120 град. длина 195 мм	700	5	140
<b>Итого:</b>			<b>4000</b>

### 4.3.3 Расчет основной заработной платы

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

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}}, \quad (4)$$

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:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (5)$$

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

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб. дня  $M = 11,2$  месяца, 5-дневная неделя; 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 19 – Баланс рабочего времени за 2018 год

Показатели рабочего времени	Руководитель	Бакалавр
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	118	118
- праздничные дни		
Потери рабочего времени		
- отпуск	24	-
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	223	247

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (6)$$

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

$k_{пр}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $Z_{тс}$ );

$k_{д}$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5

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

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 20.

Таблица 20 – Расчет основной заработной платы

Категория	$Z_{тс}$ , руб.	$k_{д}$	$k_{р}$	$Z_{м}$ , руб	$Z_{дн}$ , руб.	$T_{р}$ , раб. дн.	$Z_{осн}$ , руб.
Ассистент							
ППСЗ	28000	0,35	1,3	60060	6108	11,7	71464
Бакалавр							
ППС1	2200	0,35	1,3	4719	480	7,6	3648
Консультант по ЭЧ							
ППСЗ	22450	0,35	1,3	48155	4897	4,1	20078
Консультант по СО							
ППСЗ	33240	0,35	1,3	71300	7251	4,4	31904

Общая заработная плата исполнителей работы представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнители	$Z_{осн}$ , руб.	$Z_{доп}$ , руб.	$Z_{зп}$ , руб.
Научный руководитель	71464	10005	81469
Бакалавр	3648	510,7	4158,7
Консультант по ЭЧ	20078	2811	22889
Консультант СО	31904	4466,6	36370,6

#### 4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления на социальные нужды составляет 30% от суммы заработной платы всех сотрудников. Отчисления на социальные нужды составляет: отчисления в пенсионный фонд 22%, отчисление на социальное страхование 2,9%, отчисление на медицинское страхование 5,1%.0,5% страхование жизни, от несчастного случая.

Рассчитываем затраты на отчисление на социальные нужды по формуле:

$$Z_{o.c.n.} = 0,3 \cdot (Z_{осн.рук.} + Z_{осн.инж.}), \quad (7)$$

где:  $Z_{o.c.n.}$  – затраты на отчисления на социальные нужды, руб.

$$Z_{o.c.n.} = 0,3 \cdot (71464 + 3648 + 20078 + 31904) = 38128,2.$$

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Научный руководитель	71464	10005
Бакалавр	3648	510,7
Консультант по ЭЧ	20078	2811
Консультант СО	31904	4466,6
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,3	
<b>ИТОГО:</b>	<b>38128,2</b>	

#### 4.3.5 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование графических материалов, оплата услуг связи, электроэнергии, транспортные расходы и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{накл} = k_{нр} \cdot (\text{сумма статей } 1 \div 5), \quad (8)$$

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

Величину коэффициента накладных расходов  $k_{нр}$  допускается взять в размере 16%.

#### 4.3.6 Формирование бюджета затрат НТИ

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.



Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект приведен в таблице 23.

Таблица 23 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	
1. Материальные затраты НТИ	3680	5900	5000	Табл.12
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	20600	30000	28000	Табл.13
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	127094	127094	127094	Табл.16
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	17793,3	17793,3	17793,3	Табл.17
5. Отчисления во внебюджетные фонды	38128,2	38128,2	38128,2	Табл.18
6. Накладные расходы	33167,28	35026,48	34562,48	16 % от суммы ст.1-5
7. Бюджет затрат НТИ	240462,78	253941,98	250577,98	Сумма ст. 1-6

#### 4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической 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:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{\text{pi}}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (9)$$

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

$\Phi_{\text{pi}}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

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

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (10)$$

где:  $I_{pi}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;  $a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;  $b_i^a, b_i^p$  – балльная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;  $n$  – число параметров сравнения.

Результаты по расчету интегрального показателя ресурсоэффективности представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
1. Экспрессность	0,15	5	4	3
2. Простота эксплуатации	0,15	5	4	3
3. Предполагаемый срок эксплуатации	0,20	5	4	4
4. Цена	0,25	5	5	3
5. Точность определения	0,25	5	3	5
ИТОГО:	1	4,8	4	3,9

$$I_{\text{риск.1}} = 5 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 = 4,8;$$

$$I_{\text{риск.2}} = 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,25 = 4;$$

$$I_{\text{риск.3}} = 3 \cdot 0,15 + 3 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 = 3,9.$$

Интегральный показатель эффективности разработки ( $I_{финр}^p$ ) и аналога ( $I_{финр}^a$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр}^{исп.1}}, \quad I_{исп.2} = \frac{I_{p-исп2}}{I_{финр}^{исп.2}} \dots \quad (11)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}} \quad (12)$$

где  $\mathcal{E}_{cp}$  – сравнительная эффективность проекта;  $I_{mэ}^p$  – интегральный показатель разработки;  $I_{mэ}^a$  – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более эффективный вариант решения поставленной в бакалаврской работе технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности. Наглядно данное сравнение представлено в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
1	Интегральный финансовый показатель	0,65	0,94	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4,85	4	4,25
3	Интегральный показатель эффективности	7,5	4,25	4,25
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,76	0,57	0,57

При оценке сравнительной эффективности растительных препаратов-антидепрессантов можно сделать вывод, что экстракт Спиреи илемной является более ресурсоэффективным, чем конкурентные растительные препараты: «Валерианы экстракт» и «Пустырник экстракт».