

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

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Получение производных арилоксиуксусных кислот

УДК 661.741.12.002

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Шелапутина Анна Алексеевна		4.06.2019

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Белянин Максим Львович	К.Х.Н.		4.06.19

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Криницына Зоя Васильевна	К.Т.Н.		29.05.2019

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Скачкова Лариса Александровна			24.05.19

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Лесина Юлия Александровна	К.Х.Н.		5.06.2019

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

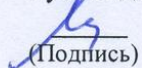
Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Общекультурные компетенции</i>	
P1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
P2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
P3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
P5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
P6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
P7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

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

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

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП


 28.01.19 Лесина Ю.А.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д51	Шелапутиной Анне Алексеевной

Тема работы:

Получение производных арилоксиуксусных кислот.

Утверждена приказом директора (дата, номер)

1645/с от 01.03.2019 г.

Срок сдачи студентом выполненной работы:

05.06.2019

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе

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

Объектом исследования являются производные арилоксиуксусных кислот. Задачи исследования: синтез производных арилоксиуксусных кислот, подтверждение структуры полученных соединений.

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <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>	• Литературный обзор • Объект и методы исследования • Экспериментальная часть • Обсуждение результатов • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Выводы
--	--

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы
(с указанием разделов)

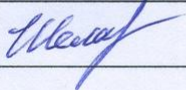
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Криницына З.В., доцент ОСГН ШБИП, к.х.н.
Социальная ответственность	Скачкова Л.А., старший преподаватель ООД ШБИП

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	28.01.2019 г.
--	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Белянин М.Л.	к.х.н.		28.01.19

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Шелапутина Анна Алексеевна		28.01.2019

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д51	Шелапутина Анна Алексеевна

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавр	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Рассчитана стоимость материалов, сырья, специального оборудования, основная и дополнительная заработная плата, накладные расходы и отчисления во внебюджетные фонды.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Расчетные величины материалов, сырья и оборудования научно-технического проекта
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Районный коэффициент, месячный должностной оклад работника, коэффициент дополнительной заработной платы.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Доступность исходных веществ, простота синтеза, выход продукта, экологичность, энергосбережение.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет затрат на материалы, специальное оборудование, основная заработная плата, дополнительная заработная плата, отчисления во внебюджетные фонды, накладные расходы.
3. 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.

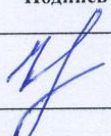
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. Альтернативы проведения НИ
4. График проведения и бюджет НИ
5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

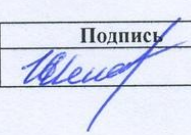
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

16.03.2019

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Криницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		16.03.2019

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Шелапутина Анна Алексеевна		16.03.2019

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д51	Шелапутиной Анне Алексеевной

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавр	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Тема ВКР:

Получение производных арилоксиуксусных кислот

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объектом исследования являются арилоксиуксусные кислоты и их производные. Рабочая зона – лаборатория НОЦ Кижнера ТПУ, аудитория 311; Для проведения научно – исследовательской работы используются: магнитное перемешивающее устройство с подогревом, роторный испаритель, вакуумный насос, хромато – масс спектрометр, настольный инфракрасный спектрометр, весы аналитические; Область применения полученных веществ – медицина, научно – исследовательские работы.
--	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	– специальные: должностная инструкция работника; – перечень организационных мероприятий при компоновке рабочей зоны. - Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019);
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	Выявление и анализ вредных и опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в химической лаборатории можно разделить на следующие группы: - Отклонение показателей микроклимата; - Превышение уровня шума; - Недостаточная освещенность; - Воздействие опасных химических

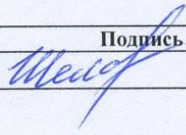
	веществ; - Электробезопасность; - Пожаробезопасность; - Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов;
3. Экологическая безопасность:	- Негативные воздействия при выполнении работ на атмосферу - возможность попадания в атмосферу летучих токсичных веществ: бензол, уксусная кислота, ДМФА, соляная кислота, этилхлорацетат, этанол, ДМСО; - Негативные воздействия при выполнении работ на гидросферу – химическое заражение воды через канализацию токсичными веществами: бензол, уксусная кислота, ДМФА, соляная кислота, этилхлорацетат, этанол, ДМСО, гидроксид калия; - Негативные воздействия при выполнении работ на литосферу – загрязнение почвы расходными материалами из-за неправильной утилизации (пластик)
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	– возможные ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения: землетрясение, эпидемия, террористический акт; – наиболее типичная ЧС – пожар в помещении лаборатории.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	16.03.19
--	----------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Скачкова Лариса Александровна			16.03.19

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д51	Шелапутина Анна Алексеевна		16.03.2019

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 97 стр., 16 схем, 29 рис., 25 табл., 57 источника.

Ключевые слова: арилоксиуксусные кислоты, этиловые эфиры арилоксиуксусных кислот, амиды арилоксиуксусных кислот, алкилирование, описторхоз.

Объектом исследования являются производные арилоксиуксусных кислот.

Цель работы - синтез производных арилоксиуксусных кислот для дальнейшего исследования их влияния на цепочку энергетического метаболизма гельминтов.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Поиск методик синтеза производных арилоксиуксусных кислот
2. Осуществление синтеза производных арилоксиуксусных кислот
3. Подтверждение структуры полученных соединений
4. Оценка экономической целесообразности проведения исследования
5. Разработка мероприятий по обеспечению безопасности при работе в лаборатории

В процессе работы осуществлялись: синтез, подтверждение структуры полученных соединений и тестирование двух веществ методом *in vitro* на *Opisthorchis felinus*.

В результате работы методом алкилирования замещенных фенолов получено 4 этиловых эфира, 2 амида арилоксиуксусных кислот, гидролизом этиловых эфиров - 4 арилоксиуксусные кислоты. Методом *in vitro* на *Opisthorchis felinus* были проверены два вещества.

Область применения: фармацевтика, тонкий органический синтез.

Определения, обозначения, сокращения и нормативные ссылки

Сокращения:

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ГХ/МС – газовая хроматография с масс- спектрометрией

ИК – инфракрасная спектроскопия

2,4-Д кислота – 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота

ДМФА – диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид

АТФ – аденозинтрифосфат

Нормативные ссылки

В настоящей работе использованы ссылки на следующие стандарты:

- ГОСТ 12.2.032-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.
- ГОСТ 12.2.033-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.
- ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.
- ГОСТ 12.1.003-2014 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности.

- ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2).
- ГОСТ 12.1.019-79 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты (с Изменением N 1).
- ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1).
- ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1).
- ГОСТ 12.4.011-89 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты работающих. Общие требования и классификация.

Оглавление

Введение.....	14
1. Биологические свойства и синтез производных арилоксиуксусных кислот.	15
1.1. Биологическая активность арилоксиуксусных кислот и их производных	15
1.2. Действие на растения.....	15
1.3. Токсикологические свойства	16
1.4. Описторхоз.....	17
1.5. Получение этиловых эфиров и амидов арилоксиуксусных кислот: алкилирование	21
1.6. Получение арилоксиуксусных кислот: гидролиз	25
2. Объект и методы исследования	27
3. Экспериментальная часть.....	30
3.1. Алкилирование фенолов.....	30
3.1.1. Типовая методика получения этиловых эфиров арилоксиуксусных кислот	30
3.1.2. Получение этилового эфира 8-хинолинилоксиуксусной кислоты (4)	32
3.1.3. Типовая методика получения амидов арилоксиуксусных кислот .	33
3.2. Гидролиз.....	34
3.2.1. Типовая методика получения арилоксиуксусных кислот щелочным гидролизом.....	34
3.2.2. Получение 8-хинолинилоксиуксусной кислоты кислотным гидролизом (10)	36
4. Обсуждение результатов	38

5. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	42
5.1 Предпроектный анализ	42
5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	42
5.1.2 Анализ конкурентных технических решений	43
5.1.3 Технология QuaD	45
5.1.4 SWOT – анализ	46
5.2 Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	48
5.3 Планирование научно-исследовательских работ.....	48
5.3.1 Структура работ в рамках научного исследования	48
5.3.2. Определение трудоемкости выполнения работ	51
5.3.3 Разработка графика проведения научного исследования	52
5.3.4 Бюджет научно-технического исследования	57
5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .	62
Выводы по разделу.....	64
6. Социальная ответственность	65
Введение.....	65
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	66
6.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства.	66
6.1.2 Проектирование рабочей зоны	67
6.2. Профессиональная социальная безопасность	67
6.2.1 Анализ вредных факторов производственной среды.....	68

6.2.2 Обоснование мероприятий по снижению воздействия опасных и вредных факторов	75
6.3. Экологическая безопасность.....	77
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	78
6.4.1. Анализ возможных чрезвычайных ситуаций.....	78
6.4.2. Выбор наиболее типичной ЧС.....	79
6.4.3. Разработка превентивных мер по предупреждению пожара и действий в результате его возникновения.....	79
Выводы по разделу.....	80
Выводы	81
Список использованной литературы и источников.....	82
Приложение А	88
Приложение Б.....	92

Введение

Гельминтозы относятся к паразитарным заболеваниям человека, животных и растений. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения гельминтами заражено более миллиарда человек. Среди населения нашей страны широко распространенным заболеванием, вызываемым паразитическими червями, является описторхоз (возбудитель *Opisthorchis felinus*). На территории Российской Федерации располагается около двух третей мирового ареала описторхоза, наиболее частые случаи заражения регистрируются в Обь - Иртышском бассейне.

В настоящее время основным препаратом выбора для лечения описторхоза в медицинской практике является Празиквантел. Однако данный препарат не является совершенным во всех отношениях. Так, стандартные дозы празиквантела уничтожают не более 80% половозрелых особей *Opisthorchis felinus* и формируют резистентные формы гельминтов, что может снизить эффективность лечения. Исходя из данной информации, разработка новых препаратов для лечения гельминтозов является перспективным направлением.

В ходе исследовательской деятельности базе Томского Политехнического Университета НОЦ Кижнера было выяснено, что арилоксиуксусные кислоты и их производные оказывают влияние на дыхательную активность гельминтов. Данное обстоятельство указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Целью данной работы является синтез производных арилоксиуксусных кислот для дальнейшего исследования их влияния на цепочку энергетического метаболизма гельминтов.

Научная новизна работы: получены новые производные арилоксиуксусных кислот.

1. Биологические свойства и синтез производных арилоксиуксусных кислот.

1.1. Биологическая активность арилоксиуксусных кислот и их производных

Арилоксиуксусные кислоты и их производные обладают выраженным пестицидным действием. Вещества данной группы относятся к пестицидам первого поколения. Так, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, одна из первых получившая широкое распространение в сельском хозяйстве, обладает росторегулирующей, гербицидной активностью по отношению к большинству сорных двудольных растений [1]. Впервые данная кислота была синтезирована во время второй мировой войны сотрудником химической компании «С.В. Dolge» Робертом Покорни. Химический синтез данного соединения был опубликован в журнале Американского Химического Общества летом 1941 и по сей день служит основой для промышленного синтеза.

На примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты были проведены исследования, показавшие, что эфиры по эффективности действия значительно превосходят соли и другие производные данной кислоты. Для уничтожения двудольных растений необходимое количество эфиров в 2-3 раза меньше по сравнению с натриевой солью. Кроме того, эфиры данной кислоты проявляют гербицидную активность к растениям, для борьбы с которыми соли малоэффективны. Практическое применение в сельском хозяйстве получили этиловый, бутиловый, пентилловый, изооктиловый и другие эфиры [2].

1.2. Действие на растения

Препараты на основе арилоксиуксусных кислот и их производных относятся к веществам гормонального, системного действия, способны передвигаться по сосудистой системе растений и животных, за счет чего

эффективны для борьбы с сорняками, имеющими мощную корневую систему [3]. Фитотоксичное и гербицидное действие зависит от дозы, так, применение препаратов в малых концентрациях может оказывать стимулирующее воздействие. Кислоты и соли используются для борьбы с однолетними растениями, а эфиры за счет более высокой биологической активности применяются также для борьбы с многолетними сорняками.

Вещества проникают внутрь через кутикулу – защитный слой, располагающийся на поверхности растений. Избирательность действия обоснована расхождением анатомо – морфологического строения растений: кутикула злаковых имеет более плотную структуру, чем у двудольных, что является препятствием для проникновения препаратов внутрь [4].

Проникая внутрь, вещества тормозят процесс фотосинтеза. Нарушается водно - солевой обмен, сокращается поступление необходимых для роста растений микроэлементов: азот, фосфор, калий [5]. В среднем, через два дня наблюдается стойкое гербицидное действие, проявляющееся в полном прекращении роста побегов, скручивании и изменении окраски листьев, гниении корневой системы.

Максимальный гербицидный эффект наблюдается при температуре воздуха 16-30°C в засушливую погоду. При таких погодных условиях отток конечных продуктов фотосинтетической реакции замедлен. При снижении температуры до значения 5°C арилоксиуксусные кислоты и их производные практически полностью теряют свое воздействие на двудольные [6].

Препараты данной группы применяются в сельском хозяйстве с начала 50 – х. годов прошлого века, в связи с этим многие виды сорняков приобрели резистентность их к фитотоксичному воздействию [5].

1.3. Токсикологические свойства

По отношению к человеку арилоксиуксусные кислоты и их производные мало и среднетоксичны. Проведенный тест Дрейза, заключающийся в нанесении испытуемого вещества (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, её эфиры и соли) на глаза или кожу кролика, находящегося в сознании, показал наличие выраженного раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

Токсикологические опыты с введением 2,4-Д кислоты и ее производных в организм животных с пищей показали следующие результаты: изменение состава крови (повышенное число лейкоцитов и эритроцитов), снижение температуры тела, отсутствие аппетита, быстрая утомляемость, сонливость.

Также при длительном поступлении данных соединений в организм лабораторных животных наблюдались изменения в структуре почек, щитовидной железы и печени [7].

В организме теплокровных производные 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты метаболизируются до кислоты, которая в течение 72 часов практически полностью выводится из организма с калом и мочой.

В ходе научной деятельности на базе Томского Политехнического Университета НОЦ Кижнера было выяснено, что арилоксиуксусные кислоты и их производные оказывают влияние на дыхательную активность у гельминтов, что в дальнейшем позволит использовать их в качестве препаратов антигельминтного и противоописторхозного действия.

1.4. Описторхоз

С каждым годом по всему миру растет количество гельминтозов. На территории Российской Федерации одним из распространенных паразитов является *Opisthorchis felinus* (кошачья или сибирская двуустка), вызывающий заболевание под названием «описторхоз». Самым крупным

очагом описторхоза в мире является Обь - Иртышский бассейн (Обь, Иртыш, Томь, Чулым и другие реки) [8]. Наиболее неблагоприятными районами считаются Томская, Новосибирская, Омская, Тюменская области, Республика Алтай, а также Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа.

Описторхоз относится к заболеваниям группы трематодозов. Поражает протоки печени, желчного пузыря и протоки поджелудочной железы.

Первым промежуточным хозяином *Opisthorchis felinus* становятся пресноводные улитки *Bithynia*. Фекалии с яйцами паразита поедаются моллюском вместе с илом со дна водоема. В течение следующих двух месяцев происходит развитие до стадии образования свободноплавающей личинки – цекарии, которая инкапсулируется в мышцах и коже, преимущественно, карповых рыб: карпы, османы, гольяны, плотва и др. [9]. Через шесть недель после заражения рыбы паразит превращается в метацеркарий и переходит в инвазивную стадию, приобретая способность продолжать жизненный цикл в организме конечного хозяина. Конечные хозяева паразита заражаются после поедания пораженной рыбы, либо при несоблюдении правил личной гигиены. Декапсуляция, освобождение от цист, происходит в двенадцатиперстной кишке под действием слабощелочной среды, после чего *Opisthorchis felinus* проникают в протоки желчного пузыря и печени, где паразит достигает период половой зрелости [10,11].

Описторхоз оказывает неблагоприятное воздействие на население, нанося значительный медико – социальный ущерб. При несвоевременном лечении возможно развитие аллергии и аллергического дерматита вследствие выделения описторхами в организм своего «хозяина» продуктов жизнедеятельности, которые вызывают гиперсенсibilизацию. Увеличивается риск развития хронического гепатита, бронхиальной астмы,

сахарного диабета и гепатоцеллюлярной карциномы - первичный рак печени [12].

Митохондрии *Opisthorchis felineus* обладают специфическим типом анаэробного энергетического метаболизма, близким к подобным процессам у млекопитающих (рисунок 1.1.). Различия в цепочке энергетического метаболизма хозяина и паразита начинаются после образования фосфоенолпирувата (ФЭП). В условиях низкой концентрации кислорода в местах локализации гельминтов (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа), только 10% углеводов окисляется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК). Ведущая роль принадлежит фумаратредуктазной системе, наиболее важной реакцией которой является связанное с НАДН восстановление фумарата в сукцинат с помощью флавинзависимой фумаратредуктазы. Благодаря данному механизму происходит генерирование эквивалентов НАДН, образование АТФ и важного метаболита – сукцината [13].

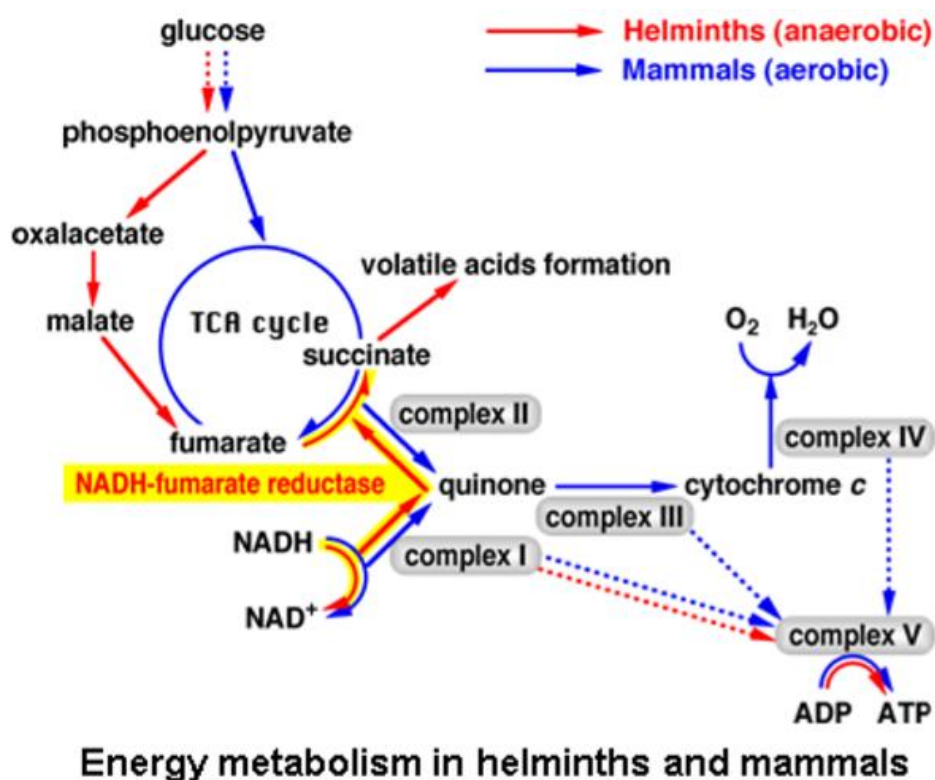


Схема 1.1 Энергетический метаболизм гельминтов и млекопитающих

Наличие такого специфичного для гельминта и нетипичного для хозяина участка энергетического метаболизма служит одной из предпосылок для испытания препаратов именно на этом участке [14].

На сегодняшний день существует ряд препаратов, применяемых для лечения описторхоза.

Одним из самых успешных коммерческих препаратов является «Бильтрицид» действующее вещество – «Празиквантел», фармацевтическая компания «Bayer», Германия. Препарат проявляет активность по отношению к половозрелым и неполовозрелым особям *Opisthorchis felinus*. Механизм действия основан на повышении проницаемости мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что вызывает генерализованное сокращение мускулатуры. Ротовая и брюшная присоски, обеспечивающие надежность фиксации внутри организма хозяина за счет втягивания его слизистых оболочек, утрачивают свою функциональность. Также препарат тормозит захват глюкозы клетками гельминтов, снижает уровень гликогена, стимулирует высвобождение соединений молочной кислоты, за счет чего происходит гибель паразитов [15].

Еще одним действующим веществом, препараты, на основе которого применяются для терапии описторхоза, является «Альбендазол». Механизм действия альбендазола связан деструкцией цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов за счет избирательного подавления полимеризации β - тубулина. Нарушает синтез АТФ и утилизацию глюкозы. В основном, препарат применяется в сельском хозяйстве и ветеринарии. На данный момент празиквантел является основным препаратом выбора для лечения описторхоза в медицинской практике.

У вышеперечисленных препаратов существует ряд существенных недостатков. Так, несмотря на достаточно хорошую переносимость,

празиквантел и альбендазол не рекомендуется применять в течение первого триместра беременности, кормящим, а также детям до двух лет [16]. Препараты имеют обширный список побочных эффектов, вызывая головные боли, головокружения, диарею, бессонницу, оказывают токсичное влияние на весь организм, особенно воздействуя на печень.

Согласно результатам оценки эффективности празиквантела при терапии пациентов, страдающих описторхозом на территории Томской области и других регионах России, стандартные дозы празиквантела уничтожают не более 80% половозрелых особей *Opisthorchis felineus* [17-19]. Также отмечается склонность к образованию резистентных форм гельминтов. Отдельные исследования свидетельствуют о возможной связи данного препарата с повышенным риском возникновения холангиокарциномы [20].

Исходя из вышеперечисленной информации, поиск и разработка новых антигельминтных препаратов противоописторхного действия, обладающими более высокой эффективностью и безопасностью, является перспективным направлением в современной фармацевтической отрасли.

1.5. Получение этиловых эфиров и амидов арилоксиуксусных кислот: алкилирование

Для получения производных арилоксиуксусных кислот необходимо проводить реакции алкилирования соответствующих фенолов по их гидроксильной группе.

Реакция протекает по механизму S_{N2} – бимолекулярное нуклеофильное замещение (рисунок 1.2). В отличие от S_{N1} механизма, реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения проходят в одну стадию, без образования интермедиата. Атака нуклеофила и отщепление уходящей группы происходит одновременно:

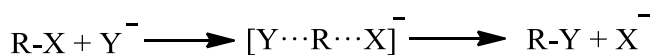


Схема 1.2 Механизм реакции S_{N2}

Скорость реакции S_{N2} зависит от концентрации и нуклеофила, и субстрата, когда как в реакциях типа S_{N1} скорость прямопропорциональна концентрации субстрата [21].

Реакции нуклеофильного замещения протекают в растворах, поэтому важно принимать во внимание природу растворителя. Предпочтительным для реакции типа S_{N2} является полярный апротонный растворитель (ДМСО, ДМФА, диоксан, тетрагидрофуран, ГМФТА, ацетон). Молекулы апротонного растворителя не способны при диссоциации образовывать протоны водорода (H^+), но при этом растворитель сохраняет способность растворять ионы. Полярные протонные растворители наоборот предпочтительны для реакций типа S_{N1} (вода, этанол, метанол, аммиак, фтороводород, муравьиная кислота), способны к отрыву в виде протона H^+ [22].

Алкилирование в нашем случае возможно с помощью различных алкилирующих агентов: этилхлорацетат, этилбромацетат, 2-хлорацетамид, этилфторацетат.

Стоит отметить, что существует зависимость скорости протекания реакции нуклеофильного замещения от природы галогена в алкилирующем агенте. Так, скорость реакции в ряду F, Cl, Br, I возрастает слева направо. Исходя из полученной информации, в качестве катализатора при недостаточной реакционной способности хлористого и бромистого алкилов или при отсутствии соответствующего йодистого алкила, целесообразно использовать йодистый калий (рисунок 1.3) [23].

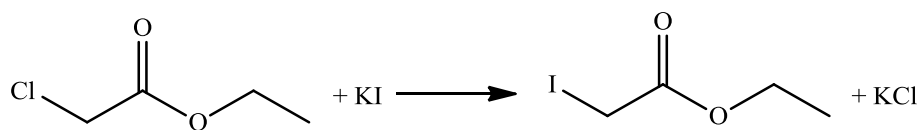


Схема 1.3 Получение соответствующего йодистого алкила

Чтобы повысить реакционную способность соответствующего фенола, необходимо перевести его в состояние фенолят – иона (рисунок 1.4) [24]. Сделать это возможно при помощи добавления в реакционную массу солей щелочных металлов, например, карбоната натрия. Образовавшийся в процессе взаимодействия фенола и карбоната натрия фенолят натрия в растворителе будет диссоциировать на фенолят – ион и катион натрия:

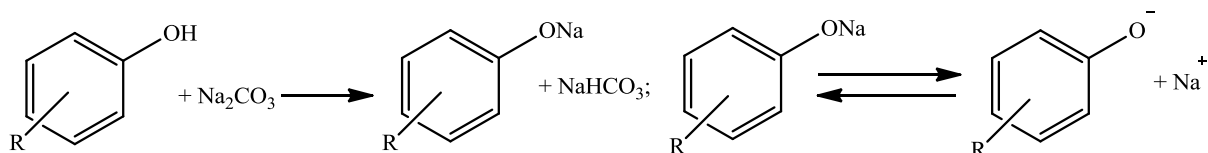


Схема 1.4 Образование фенолят - иона

Непосредственно синтез этиловых эфиров происходит по Вильямсону, общий метод которого заключается во взаимодействии алкоголятов или фенолятов с галоидными алкилами (рисунок 1.5) [25]:

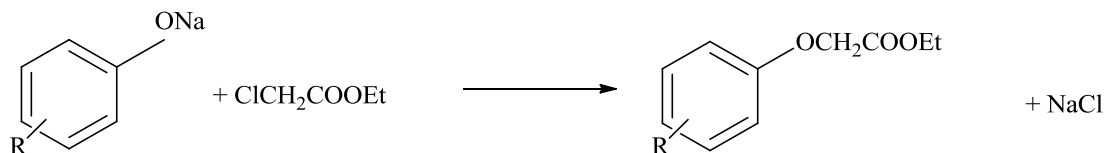


Схема 1.5 Синтез Вильямсона

Реакцию аналогичную нашей использовала группа исследователей из Китая, конечной целью которых был синтез производных халкона в качестве агониста адипонектинового рецептора при диабете 2 – го типа (рисунок 1.6) [26]. Однако в качестве растворителя был выбран ДМФА, а вместо карбоната натрия – карбонат калия:

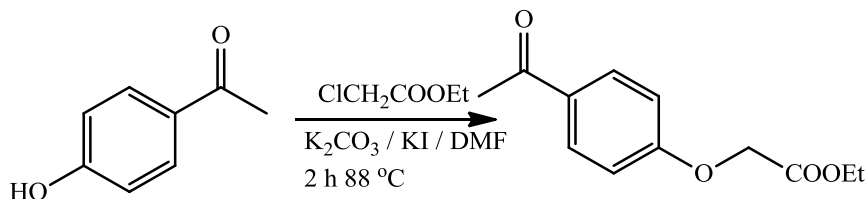


Схема 1.6 Синтез этилового эфира 4-ацетилфеноксипуксусной кислоты

Стоит отметить, что время реакции составило 2 часа, по сравнению с затрачиваемым нами временем, 7 часов. Так как данное соединение не являлось конечным продуктом, а составляло часть цепочки химических превращений, скорее всего, исследователей не интересовала полнота протекания реакции, на это указывает также отсутствие выхода. Хроматографический анализ методом ТСХ, используемый нами для контроля над ходом реакции, показал наличие исходного соединения в реакционной массе спустя 5 часов после начала реакции.

Данное соединение также возможно получить, используя в качестве алкилирующего агента этилбромацетат (рисунок 1.7) [27]:

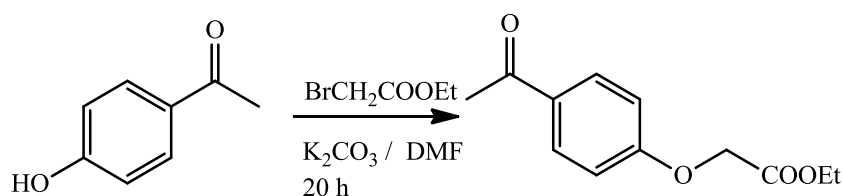


Схема 1.7 Синтез этилового эфира 4-ацетилфеноксиуксусной кислоты с использованием этилбромацетата

Время реакции составило 20 часов, что связано с меньшей реакционной способностью бромпроизводных алкилов, что было отмечено ранее.

Амиды арилоксиуксусных кислот возможно получать путем аммонолиза соответствующих сложных эфиров (рисунок 1.8). При аммонолизе происходит обработка сложного эфира водным или спиртовым раствором аммиака, в результате чего алкоксигруппа OR' замещается на аминогруппу NH₂, образуя амид соответствующей кислоты и спирт [28]:

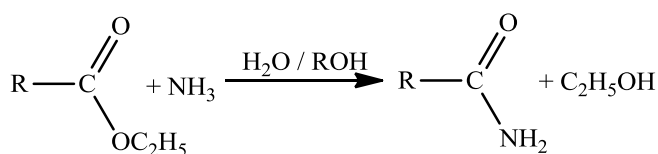


Схема 1.8 Аммонолиз сложных эфиров

Несмотря на практически количественный выход, экономичность и сравнительно высокую скорость при условии нагревания, мы не стали использовать данный метод получения амидов, так как ранее проводимые реакции аммонолиза с этиловыми эфирами арилоксиуксусных кислот на базе НОЦ Кижнера не имели успеха. Поэтому было принято решение о целесообразности проведения алкилирования 2-хлорецетамидом.

1.6. Получение арилоксиуксусных кислот: гидролиз

Для получения арилоксиуксусных кислот необходимо проводить реакции гидролиза соответствующих этиловых эфиров, полученных ранее в ходе научно-исследовательской работы. Гидролиз сложных эфиров арилоксиуксусных кислот можно осуществить при помощи водных растворов кислот и щелочей, водно - спиртовых растворов щелочей и специальных катализаторов.

При щелочном гидролизе реакция происходит за счет атаки сильного нуклеофильного реагента - OH^- по сложноэфирной группе. Щелочной гидролиз приводит к образованию спирта и соли соответствующей кислоты, является необратимой реакцией, так как карбоксилат – анион, стабилизированный резонансом, практически не склонен к реакции со спиртом (рисунок 1.9) [28]:

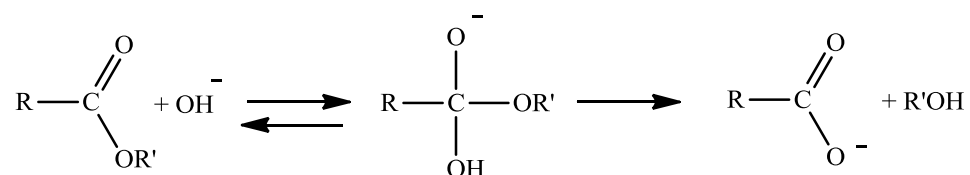


Схема 1.9 Механизм щелочного гидролиза

В отличие от щелочного, кислотный гидролиз сложных эфиров является обратимой реакцией (рисунок 1.10) [29]:

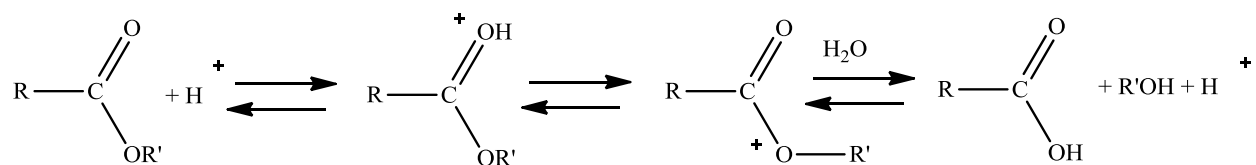


Схема 1.10 Механизм кислотного гидролиза

Скорость гидролиза в идентичных условиях зависит от характера и спиртового, и кислотного радикалов сложного эфира, однако спиртовой радикал влияет на скорость реакции относительно меньше, чем кислотный. Для этиловых эфиров, как правило, скорость гидролиза уменьшается с увеличением молекулярного веса кислоты. Так, этилбензоат гидролизуеться в 150 раз медленней этилового эфира уксусной кислоты. Скорость кислотного гидролиза зависит от силы кислот (степени их диссоциации) [30].

Обычно гидролиз сложных эфиров в присутствии щелочей протекает намного быстрее, чем под влиянием кислот. Также щелочной гидролиз протекает более гладко, именно поэтому он чаще используется в лабораторной практике [31].

2. Объект и методы исследования

Контроль над ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществлялся методом ТСХ с использованием пластинок Silufol UV-254. В качестве элюента использовалась система бензол: этиловый спирт: уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1; бензол: этиловый спирт в соотношении 9:1. Детектирование пятен проводили в УФ - свете при длине волны 254 нм.

Отгонка растворителей осуществлялась с помощью ротационного испарителя типа RV-06ML1-BIKA. Осадки отфильтровывали при помощи вакуумного насоса ВН-461М.

Анализ методом газовой хроматографии с масс – спектрометрией (ГХ/МС) проводился на газовом хроматографе Agilent 7890А с масс - селективным детектором Agilent 5975С. Температурный режим нагревания колонки: 3 мин. 70 °С, 70-280 °С (15 °С/мин.), 5 мин. 280 °С. Температура испарителя 280 °С, ионного источника 230 °С, квадруполя 150 °С. Газ носитель – гелий, скорость 1мл/мин. Диапазон сканирования масс 45-750, сплит 20:1, объем вводимой пробы 1 мкл.

ИК спектры снимали на настольном ИК – Фурье спектрометре Agilent Cary 630 в твердых образцах (область 400-4000 см⁻¹). Расшифровку спектров проводили с использованием программы Spectragryph optical spectroscopy software. Температуры плавления полученных соединений были определены визуально с помощью медного блока с установленным в него термометром.

Характеристика использованных веществ

Этанол, бензол, уксусную кислоту, соляную кислоту, ДМСО, ДМФА использовали марки «хч» без предварительной очистки. Этилхлорацетат, калия йодид, карбонат натрия, гидроксид калия, 2,4-дибром-6-метилфенол, 8-оксихинолин, 2- (4-гидроксифенил) индол, 2-(1Н-индол-2-ил)-4-метилфенол,

п-ацетофенол, 2-хлорацетамид использовали марки «хч» без предварительной очистки.

Краткая характеристика используемых в работе веществ приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Краткая характеристика используемых веществ

Название веществ	Квалификация	Внешний вид	Брутто формула	М, г/моль	ρ, г/см ³	Т пл., °С	Т кип. °С
1	2	3	4	5	6	7	8
Этанол	Х.ч.	Бесцв. жидкость	C ₂ H ₅ ОН	46,07	0,789	-114,3	78,4
Бензол	Х.ч.	Бесцв. жидкость	C ₆ H ₆	78,11	0,878	5,5	80,1
Уксусная кислота	Х.ч.	Бесцв. жидкость	CH ₃ COOH	60,05	1,049	16,75	118,1
Соляная кислота	Х.ч.	Бесцв. жидкость	HCl	36,46	1,179	-30	61
ДМСО	Х.ч.	Бесцв. жидкость	C ₂ H ₆ OS	78,13	1,1	18,5	189
ДМФА	Х.ч.	Бесцв. жидкость	C ₃ H ₇ NO	73.09	0.944	-61	153
Этилхлорат	Х.ч.	Бесцв. жидкость	C ₄ H ₇ ClO ₂	122	1,16	-26	142
Калия йодид	Х.ч.	Бесцв. кристаллы	KI	166	3,13	681	1324

Продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Карбонат натрия	Х.ч.	Бесцв. кристаллы	Na_2CO_3	105,99	2,53	854	-
Гидроксид калия	Х.ч.	Бесцв. кристаллы	КОН	56,1	2,044	405	1325
2,4-дибром-6-метилфенол	Х.ч.	Оранжево – желтые кристаллы	$\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$	265,93	1,948	58	259
8-Оксихинолин	Х.ч.	Светло-жёлтые кристаллы	$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$	145,15	1,03	76	267
2- (4-гидроксибензил) индол	Х.ч.	Серые кристаллы	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$	209,24	1,263	70	441
2-(1Н-индол-2-ил)-4-метилфенол	Х.ч.	Светло-зеленые кристаллы	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$	223,27	1,23	177	425,3
П-ацетофенол	Х.ч.	Светло-коричневые кристаллы	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$	136,15	1,140	109,5	147
2-хлорацетамид	Х.ч.	Бесцв. кристаллы	$\text{C}_2\text{H}_4\text{ClNO}$	93,51	1,268	120	224,5

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

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Арилоксиуксусные кислоты нашли широкое применение в различных сферах жизни. Изначально данные соединения использовались в качестве гербицидов для борьбы с сорными растениями. Но наука не стоит на месте, и дальнейшие исследования открыли новые способы их применения, например, в медицине: диуретики, фибраты. Также в ходе научной деятельности на базе Томского Политехнического Университета НОЦ Кижнера было выяснено, что арилоксиуксусные кислоты и их производные оказывают влияние на дыхательную активность у гельминтов, что в дальнейшем позволит использовать их в качестве препаратов антигельминтного и противоописторхозного действия. Синтез в рамках данной работы проводился с целью дальнейшего исследования влияния полученных соединений на дыхательную активность гельминтов.

Потенциальными потребителями арилоксиуксусных кислот и их производных являются научно-исследовательские центры и фармацевтические предприятия.

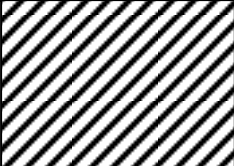
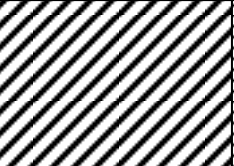
	Антигельминтные препараты синтетического происхождения		
	Арилоксиуксусные кислоты и их производные	«Бильтрицид», действующее в-во «Празиквантел»	«Немозол», действующее в-во «Альбендазол»
Научно-исследовательские центры			
Фармацевтические предприятия			

Рисунок 5.1 Карта сегментирования рынка противогельминтных препаратов:

 - синтез;

 - использование.

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Для достижения оптимального результата необходимо проводить систематический анализ рынка конкурирующих разработок. Оценивание сильных и слабых сторон конкурентов позволяет вносить в научный проект коррективы, необходимые для успешного противостояния соперникам.

На данный момент основными конкурентными препаратами синтетического происхождения являются: «Бильтрицид» действующее вещество – празиквантел, фармацевтическая компания «Bayer», Германия; «Немозол» действующее вещество – Альбендазол, «Ипка Лабораториз Лтд», Индия;

Наиболее острой проблемой на сегодняшний день является безопасность применяемых препаратов. У всех вышеперечисленных аналогов довольно обширный список побочных действий. «Бильтрицид» и «Немозол» применяются под пристальным вниманием медицинского персонала, так как оба препарата высокотоксичны.

Исходя из данной информации, разработка новых антигельминтных и противоописторхных препаратов является перспективным направлением.

Для сравнительного анализа были выбраны следующие критерии:

Наличие ассиметрического атома углерода: если молекула в своей структуре имеет ассиметрический атом углерода, возникает оптическая изомерия. Каждый из существующих изомеров может иметь различное влияние на организм человека, которое должно быть изучено в обязательном

порядке, что несет дополнительные материальные затраты. Поэтому отсутствие такого атома будет преимуществом.

Доступность исходных веществ – стоимость, наличие, сроки доставки.

Простота синтеза – включает в себя время проведения реакции, количество стадий.

Выход продукта – показывает эффективность процесса относительно кол-ва исходного вещества.

Широта терапевтического эффекта – показывает эффективность препарата по отношению к различным видам гельминтов.

Таблица 5.1 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок).

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Наличие ассиметического атома углерода	0,05	10	3	10	0,5	0,15	0,5
2. Доступность исходных веществ	0,1	6	7	7	0,6	0,7	0,7
3. Простота синтеза	0,2	8	6	6	1,6	1,2	1,2
4. Выход продукта	0,3	8	5	7	2,4	1,5	2,1
5. Широта терапевтического эффекта	0,35	8	5	8	2,8	1,75	2,8
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,3	8	9	6	2,7	2,1	1,8
Итого	1				10,6	7,4	9,1

Ф – продукт научно-исследовательской работы;

К1 – «Бильтрицид»;

К2 – «Немозол.

Исходя из представленной информации, продукт научно-исследовательской работы является конкурентоспособным, так как отличается простотой синтеза, высокими выходами продукта, и предполагаемой широтой терапевтического эффекта, а также не имеет ассиметрического атома углерода.

5.1.3 Технология QuaD

Качество новой разработки и ее перспективность на рынке позволяет оценить технология QuaD. Из полученных данных принимается решение о целесообразности вложения денежных средств в научно-исследовательский проект.

Таблица 5.2 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок).

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы	Максимальный балл	Относительное значение (3/4)	Средневзвешенное значение (5x2)
1	2	3	4	5	
Показатели оценки качества разработки					
1.Выход продукта	0,25	82	100	0,82	0,205
2.Широта терапевтического эффекта	0,3	90	100	0,9	0,27
3.Простота синтеза	0,15	91	100	0,91	0,1365
Показатели оценки коммерческого потенциала разработки.					
1.Конкурентноспособность	0,2	74	100	0,74	0,148
2.Перспективность рынка	0,1	85	100	0,85	0,085
Итого	1	422	500		

Оценка качества и эффективности по технологии QuaD определяется по формуле:

$$П_{ср} = \sum B_i * Б_i \quad (1)$$

где $П_{ср}$ – средневзвешенное значение показателя качества и перспективности научной разработки;

B_i – вес показателя;

$Б_i$ – средневзвешенное значение i -го показателя;

По результатам оценки качества и эффективности можно судить о том, что продукт научно – исследовательской работы является перспективным (72 балла).

5.1.4 SWOT – анализ

SWOT - анализ является универсальным инструментом стратегического менеджмента. Используют для изучения внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 5.3 - Матрица SWOT.

	Сильные стороны научно – исследовательского проекта: С1. Простой метод синтеза С2. Доступность исходных реактивов С3. Высокий выход продукта	Слабые стороны научно – исследовательского проекта: Сл1. Сложность переноса проекта на большие масштабы Сл2. Отсутствие прототипа научной разработки Сл3. Сложности с контролем условий реакции
Возможности: В1. Получение нового препарата антигельминтного	Разработка инновационных препаратов антигельминтного и	При условии наработки достаточно широкого ряда производных, могут быть

действия В2. Сотрудничество с научно-производственными центрами за пределами ТПУ В3. Внедрение полученных соединений в фармацевтическое производство В4. Возможность участия в грантах В5. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ	противоописторного действия, дальнейшее изучение их свойств за пределами ТПУ.	обнаружены закономерности в изменении их биологической активности.
Угрозы: У1. Недостаточное материально – техническое оснащение для дальнейших исследований полученных соединений У2. Незаинтересованность производителей в новом препарате У3. Развитая конкуренция технологий производства	За счет простой методики синтеза становится возможным минимизировать потребность в продвинутых методах анализа вещества. А доступность исходных веществ позволит снизить себестоимость продукта, что заинтересует производителей.	Необходимо совершенствование технологии с учетом конкурентных преимуществ. Сотрудничество с другими заинтересованными предприятиями или научными центрами позволит решить проблему недостаточного материально – технического оснащения для дальнейших исследований.

Из информации, представленной в таблице 5.3 можно говорить о том, что сочетание сильных сторон и возможностей дает благоприятную среду для разработки и продвижения продукта научно - исследовательской работы, однако развитая конкуренция и угроза незаинтересованности производителей могут значительно пошатнуть положение продукта на рынке. Однако в сочетании с сильными сторонами, возможно минимизировать эти угрозы путем снижения себестоимости продукта за счет

доступности методики и исходных веществ. Также стоит обратить внимание на необходимость совершенства технологии и сотрудничества с научно – исследовательскими центрами за пределами ТПУ и фармацевтическими предприятиями.

5.2 Определение возможных альтернатив проведения научных исследований

Для определения возможных альтернатив проведения научных исследований используется морфологический подход, который основан на систематическом исследовании всех теоретически возможных вариантов, вытекающих из закономерностей строения объекта исследования.

Таблица 5.4 - Морфологическая матрица

	1	2	3
А. Гидролиз	Щелочной	Кислотный	Ферментативный
Б. Алкилирование	Этилхлорацетат	Этиловый эфир бромуксусной к-ты	-
В. Подтверждение структуры	ИК	ЯМР	Масс-спектрометрия

Решение матрицы с учетом наиболее желательных функциональных решений: A12B1B13

5.3 Планирование научно-исследовательских работ

5.3.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения любой научной работы необходимо определить рабочую группу проекта и составить план проекта.

Таблица 5.5 - Рабочая группа проекта

№ п/п	Ф.И.О. место работы, должность	Функции в проекте	Основные обязанности
1	Белянин М.Л. , ТПУ ИШНПТ НОЦ Кижнера, доцент	Руководитель проекта	Детальное планирование проекта, контролирование сроков исполнения проекта, предоставление информации для создания и актуализации проекта, оценка эффективности и целесообразности работ;
2	Шелапутина А.А., ТПУ ИШНПТ НОЦ Кижнера, инженер	Исполнитель проекта	Выполнение проекта.

Таблица 5.6 - Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель, Инженер
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследований	Руководитель, Инженер
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Руководитель, Инженер
	4	Проведение патентных исследований	Инженер
	5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, Инженер
Теоретические и экспериментальные	6	Проведение теоретических	Инженер

исследования		расчетов и обоснований	
	7	Проведение экспериментов	Инженер
	8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Руководитель, Инженер
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, Инженер
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, Инженер
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	11	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	13	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Инженер

	14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер
Оформление отчета по НИР	15	Составление пояснительной записки	Инженер
	16	Предзащита ВКР	Инженер
	17	Защита ВКР	Инженер

5.3.2. Определение трудоемкости выполнения работ

Основной статьей финансовых расходов являются трудовые затраты, поэтому необходимо определить трудоемкость работ каждого из участников рабочей группы.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ож\ i}$ используется формула:

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

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

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

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i}, \quad (3)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.; $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.–дн; $Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

Результаты определения трудоемкости выполнения работ приведены в таблице 5.7.

5.3.3 Разработка графика проведения научного исследования

Для иллюстрации графика работ научного исследования зачастую используется диаграмма Ганта, отличающаяся своей простотой и в то же время наглядностью. Использование данного способа целесообразно, так как объем работ является сравнительно небольшим.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней переводят в календарные дни. При этом используют следующую формулу:

$$T_{ki} = T_{pi} * k_{кал}, \quad (4)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях; T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях; $k_{кал}$ – коэффициент календарности. Коэффициент календарности определяется по формуле:

$$k_{кал} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} \quad (5)$$

где $T_{кал}$ – количество календарных дней в году; $T_{вых}$ – количество выходных дней в году; $T_{пр}$ – количество праздничных дней в году.

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе T_{ki} округляются до целого числа. Результаты расчетов представлены в таблице 7.

Таблица 5.7 - Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ			Исполнители	T_{pi} , раб.дн.	T_{ki} , кал.дн.
	t_{min} , чел- дн.	t_{max} , чел- дн.	$t_{ож}$, чел- дн.			
Разработка технического задания	0,2	1	0,52	Р	0,26	1
	0,2	1	0,52	И	0,26	1
Выбор направления исследований	0,5	2	1,1	Р	0,55	1
	0,5	2	1,1	И	0,55	1
Подбор и изучение материалов по теме	2	5	3,2	Р	1,6	2
	10	14	11,6	И	5,8	7
Проведение патентных исследований	10	14	11,6	И	11,6	14
Календарное планирование работ по теме	1	2	1,4	Р	0,7	1
	1	2	1,4	И	0,7	1
Проведение теоретических расчетов и обоснований	4	6	4,8	И	4,8	6
Проведение экспериментов	8	12	9,6	И	9,6	12
Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	1	2	1,4	Р	0,7	1
	2	4	2,8	И	1,4	2
Оценка эффективности полученных результатов	1	1,5	1,2	Р	0,6	1
	2	4	2,8	И	1,4	2
Определение целесообразности проведения ВКР	1	2	1,4	Р	0,7	1
	4	6	4,8	И	2,4	3
Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	3	5	3,8	И	3,8	5
Оформление раздела	3	5	3,8	И	3,8	5

«Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»						
Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	3	5	3,8	И	3,8	5
Оформление раздела «Социальная ответственность»	3	5	3,8	И	3,8	5
Составление пояснительной записки	12	17	14	И	14	17
Предзащита ВКР	1	1	1	И	1	1
Защита ВКР	1	1	1	И	1	1

Р – руководитель;

И – инженер;

Таблица 5.8 - Календарный план – график проведение НИОКР по теме

№ Раб.	Вид работ	Исполнители	T_{ki} , кал.дн	Продолжительность выполнения работ													
				Февраль			Март			Апрель			Май			Июнь	
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1.	Разработка технического задания	Руководитель Инженер	1 1	■													
2.	Выбор направления исследований	Руководитель Инженер	1 1	■													

3.	Подбор и изучение материалов	Руководитель Инженер	2 7																	
4.	Проведение патентных исследований	Инженер	14																	
5.	Календарное планирование работ по теме	Руководитель Инженер	1 1																	
6.	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер	6																	
7.	Проведение экспериментов	Инженер	12																	
8.	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Руководитель Инженер	1 2																	
9.	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель Инженер	1 2																	
10.	Определение целесообразности и проведения ВКР	Руководитель Инженер	1 3																	
11.	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент,	Инженер	5																	

	ресурсоэффективность и ресурсосбережение»																		
12.	Оформление раздела «Финансовый менеджмент»	Инженер	5																
13.	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Инженер	5																
14.	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер	5																
15.	Составление пояснительной записки	Инженер	17																
16.	Предзащита ВКР	Инженер	1																
17.	Защита ВКР	Инженер	1																

Руководитель - ☐

Бакалавр - ☐

5.3.4 Бюджет научно-технического исследования

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

5.3.4.1 Расчет материальных затрат НТИ

Данная статья расходов включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта.

Таблица 5.9 - Материальные затраты

Наименование	Размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Этанол	1 л	0,2	240	240
Этилхлорацетат	250 мл	0,008	2403,53	19,23
Кадия йодид	100 г	0,001	5957,0	5,96
Карбонат натрия	500 г	0,008	4627,99	37,02
Гидроксид калия	250 г	0,02	4543,16	90,86
Бензол	1 л	1	300	300
Уксусная кислота	100 мл	0,02	1960,53	119,14
ДМСО	100 мл	0,15	4703,39	705,51
2,4-дибром-6-метилфенол	25 г	0,022	3430,93	75,48
8-оксихинолин	50 г	0,006	7465,11	44,79
2- (4-гидроксифенил) индол	25 г	0,0084	4657,85	39,12
2-(1H-Indol-2-yl)-4- methylphenol	25 г	0,009	4963,37	44,67
п-ацетофенол	5 г	0,0272	4910,76	133,57
2-хлорацетамид	100 г	0,003	2767,69	8,3
ДМФА	100 мл	0,15	2644,89	396,73
Соляная кислота	500 мл	0,02	7774,08	155,48
Всего за материалы				2415,86
Транспортно – заготовительные расходы (15 – 25%)				603,96
Итого				3019,82

5.3.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включаются все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения научно – исследовательской работы. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам. Стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Расчет амортизационных отчислений:

Сумма амортизационных отчислений определяется по формуле:

$$E_{\text{ам}} = (\sum K_{\text{об}} * H_{\text{ам}} * T_{\text{об}}) / (365 * 100), \quad (6)$$

где $K_{\text{об}}$ – стоимость единицы прибора или оборудования, руб.; $H_{\text{ам}}$ – норма амортизации прибора или оборудования, %; $T_{\text{об}}$ – время использования оборудования, дни.

Таблица 5.10 - Расчет затрат на специальное оборудование

Наименование оборудования	$K_{\text{об}}$, руб.	$T_{\text{об}}$, дни	$H_{\text{ам}}$, %	$E_{\text{ам}}$, руб.
Хромато-масс спектрометр Agilent 5975C	5100000	3	11	4610,95
Настольный ИК – спектрометр Agilent Cary 630	750000	5	11	1130,14
Испаритель ротационный типа RV-06ML1-BIKA	223220	3	11	201,81
Весы аналитические HTR-120CEShinko	96850	10	20	530,68
Магнитная мешалка с подогревом MSH-20D	52000	10	11	156,71
Насос ВН-461М	50800	5	11	76,54
Итого				6706,83

5.3.4.3 Основная заработная плата исполнителей

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Расходы по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в НИ ТПУ.

Заработная плата:

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

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата; $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$):

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

где $T_{раб}$ – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дн. (таблица 7); $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата:

$$Z_{дн} = Z_m * M / F_d, \quad (9)$$

где Z_m – 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_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 5.11).

Таблица 5.11 - Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
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:	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	275

Месячный должностной оклад работника:

$$З_m = З_{ок} + k_p, \quad (10)$$

где $З_{ок}$ – месячный оклад, руб.;

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

Таблица 5.12 - Расчет основной заработной платы

Исполнители	Разряд	$З_{ок}$, руб.	k_p	$З_m$, руб.	$З_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$З_{осн}$, руб.
Руководитель	Доцент, к.х.н.	33664	1,3	43763,2	1813,29	5,11	9265,91
Инженер	студент	26300	1,3	34190	1392,46	69,71	97068,39
ИТОГО							106334,3

5.3.4.4. Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций. Коэффициент дополнительной заработной платы принимается равным 0,12 – 0,15.

$$З_{доп} = k_{доп} * З_{осн}, \quad (11)$$

где $З_{доп}$ – дополнительная заработная плата, руб.; $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты; $З_{осн}$ – основная заработная плата, руб.

Таблица 5.13 - Дополнительная заработная плата исполнителей НИР

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата	9265,91	97068,39
Дополнительная зарплата	1389,88	14560,26
Итого по статье $C_{зп}$	122284,44	

5.3.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из формулы:

$$З_{внеб} = k_{внеб} * (З_{осн} + З_{доп}), \quad (12)$$

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

Для учреждений, осуществляющих научную и образовательную деятельность размер страховых взносов равен 27,1%.

Таблица 5.14 - Отчисления во внебюджетные фонды

Налогоплательщик	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	9265,91	1389,88	2887,72
Инженер	97068,39	14560,26	30251,36
ИТОГО			33139,08

5.3.4.6 Накладные расходы

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

$$З_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) * k_{нр} = 165150,17 * 0,16 = 26\,424,03, \quad (13)$$

где $k_{нр}$ – коэффициент накладных расходов (16%).

5.3.4.7 Формирование бюджета затрат научно – исследовательского проекта

Таблица 5.15 - Итоговые затраты на проект

Статьи	Сумма, руб.
Сырье и материалы	3019,82
Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	6706,83
Основная заработная плата	106334,3
Дополнительная заработная плата НПП	15950,14
Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	33139,08
Накладные расходы	26424,03
Итого плановая себестоимость, руб.	191574,2

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

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (14)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения; Φ_{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 размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Альтернативным вариантом исполнения проекта является использование в качестве алкилирующего агента этилового эфира бромуксусной кислоты.

Таблица 5.16 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Синтез с использованием этилхлорацетата. Разработка.	Синтез с использованием этилового эфира бромуксусной кислоты. Аналог.
1.Экологичность	0,3	3	2
2. Выход продукта	0,4	4	3
3. Энергосбережение	0,3	4	3
ИТОГО	1		

Интегральный финансовый показатель примем равным единице, так как стоимость этилхлорацетата и этилового эфира бромуксусной кислоты не имеет сильного отличия.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

$$I_m^p \text{ разработка} = 3 \cdot 0,3 + 4 \cdot 0,4 + 4 \cdot 0,3 = 3,7; \quad (15)$$

$$I_m^{a1} \text{ аналог} = 2 \cdot 0,3 + 3 \cdot 0,4 + 3 \cdot 0,3 = 2,7. \quad (16)$$

Расчет интегрального показателя эффективности:

$$I_{\text{разр.}} = \frac{3,7}{1} = 3,7; \quad (17) \quad I_{\text{аналог}} = \frac{2,7}{1} = 2,7; \quad (18)$$

Расчет сравнительной эффективности вариантов исполнения:

$$\mathcal{E}_{\text{ср1}} = \frac{3,7}{3,7} = 1; \quad (19) \quad \mathcal{E}_{\text{ср2}} = \frac{2,7}{3,7} = 0,73; \quad (20)$$

Таблица 5.17 - Сравнительная эффективность разработки

№п/п	Показатели	Разработка	Аналог
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,7	2,7
3	Интегральный показатель эффективности	3,7	2,7
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,73

Анализ полученных данных показывает, что, используемый нами синтез с использованием этилхлорацетата, является более предпочтительным с позиции ресурсной эффективности.

Выводы по разделу

Расчет финансового менеджмента, ресурсоэффективности и ресурсосбережения показал, что исследование является рентабельным.

6. Социальная ответственность

Введение

Целью данной ВКР является синтез арилоксиуксусных кислот и их производных на базе НОЦ Кижнера ТПУ. Данные соединения в перспективе могут использоваться как препараты антигельминтного и противоописторхного действия. Потенциальными потребителями являются научно – исследовательские лаборатории и фармацевтические предприятия, выпускающие биологически – активные вещества.

Важным условием при проведении научно-исследовательской работы является обеспечение безопасной и надежной работы в химической лаборатории, для которой нужно предусмотреть комплекс мероприятий, которые позволят снизить угрозу для рабочей группы и окружающей среды.

При проведении экспериментов использовались реактивы с различными физико – химическими свойствами, стеклянная посуда, специальное электрооборудование. Знание о безопасном использовании электроприборов, стеклянной посуды, первой помощи при поражении химическими веществами, правильной организации труда позволяет снизить риск возникновения чрезвычайных ситуаций и производственных травм.

В данном разделе будет рассмотрены правовые и организационные вопросы, производственная и экологическая безопасность, вредные и опасные производственные факторы, мероприятия по снижению уровней их воздействия и безопасность в чрезвычайных ситуациях.

6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

6.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства.

На любом рабочем месте, представляющем опасность, перед началом работ уполномоченное лицо производит инструктаж по охране труда. Программа инструктажа предусматривает требования к спецодежде, порядок подготовки к работе, случаи производственного травматизма и их причины, требования безопасности к электрооборудованию и осветительным приборам, меры оказания первой помощи при несчастных случаях и ответственность рабочих за нарушение правил безопасности труда [36]. За счет средств работодателя производится обучение безопасным методам и приемам труда.

Каждому работнику выдается спецодежда, рабочая обувь и средства индивидуальной защиты, а также очищающие и обезвреживающие средства. Также по установленным в законодательстве нормам производится обеспечение молоком и лечебно - профилактическим питанием.

Каждый работник имеет право на обязательное социальное страхование от несчастных случаев и профессиональных заболеваний в соответствии с федеральным законом [37].

Санитарно-бытовое обслуживание и медицинское обеспечение работников в соответствии с требованиями охраны труда возлагается на работодателя. В этих целях работодателем по установленным нормам оборудуются санитарно-бытовые помещения, помещения для приема пищи, помещения для оказания медицинской помощи, укомплектованные аптечками;

Работники химических лабораторий относятся к числу граждан, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, что предполагает обязательные предварительные (при поступлении на работу) и

периодические медицинские осмотры для определения пригодности этих работников для выполнения поручаемой работы и предупреждения профессиональных заболеваний [36].

6.1.2 Проектирование рабочей зоны

Проектирование рабочей зоны осуществляется в соответствии с общими эргономическими требованиями, изложенными в ГОСТ 12.2.032-78 [38] для работы, выполняющейся сидя, и в ГОСТ 12.2.033-78 [39] для работ, выполняющихся стоя.

Экспериментальная часть научно – исследовательской работы проводилась в лаборатории 311 НОЦ Кижнера ТПУ (г.Томск, пр. Ленина 43 А). Помещение достаточно просторное для проведения лабораторных работ, высота потолка составляет 6 метров. Основной рабочей зоной являются вытяжные шкафы, оснащенные вентиляцией, вытяжкой, специальными приборами, линиями электропровода и водопровода. Внутри вытяжных шкафов установлена плитка, которая за счет своих свойств (водонепроницаемость, огнестойкость, устойчивость к дезинфицирующим средствам) является оптимальной рабочей поверхностью. Отдельно располагаются шкафы для хранения реактивов и рабочих материалов, письменные столы, оборудованные персональными компьютерами, раковины, урны для утилизации отходов и другие приспособления, необходимые для эффективной работы. Вне рабочей зоны располагаются производственно – складские помещения.

Работа в лаборатории связана с постоянной ходьбой, перемещением мелких предметов в положении стоя и сидя, требует определенного физического напряжения, что относится к классу работ 2а [40].

6.2. Профессиональная социальная безопасность

6.2.1 Анализ вредных факторов производственной среды

В данном пункте анализируются вредные и опасные факторы, которые могут возникать при проведении исследований в лаборатории НОЦ Кижнера ТПУ, при разработке арилоксиуксусных кислот и их производных.

Для идентификации потенциальных факторов был использован рекомендованный нормативный документ [41].

Таблица 6.1 - Возможные опасные и вредные факторы при получении арилоксиуксусных кислот и их производных

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Синтез	Выделение	Доказательство структуры	
Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548–96 [42]
Превышение уровня шума	-	+	+	ГОСТ 12.1.003-83 ССБТ [43]
Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	+	СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 [44]
Опасные химические вещества	+	+	-	ГОСТ 12.1.007-76 [45]
Электробезопасность	+	+	+	ГОСТ 12.1.019-79 ССБТ [46]
Пожаробезопасность	+	+	+	ГОСТ 12.1.004-91 [47]
Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов	+	-	-	-

6.2.1.1 Микроклимат и отклонение показателей микроклимата

Условия микроклимата в лабораторных помещениях зависят от ряда факторов: условий воздухообмена, числа работающих людей, размеров помещения, времени года и вида используемого оборудования.

Микроклимат имеет непосредственное влияние на организм человека, влияет на работоспособность, иммунитет, водно – солевой баланс, состояние кожных покровов и др. При неблагоприятном микроклимате работоспособность человека значительно снижается, что негативно сказывается на качестве и количестве выполняемой работы.

В соответствии с СанПиН 2.2.4.548–96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» контролю подлежат скорость движения воздуха, температура воздуха, относительная влажность, интенсивность теплового облучения и температура поверхностей.

Оптимальные параметры микроклимата на рабочих местах должны соответствовать величинам, приведенным в таблице 6.2, применительно к выполнению работ категории энергозатрат 2а в холодный и теплый периоды года.

Таблица 6.2 - Оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах лабораторных помещений

Период года	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	19-21	18-22	60-40	0,2
Теплый	20-22	19-23	60-40	0,2

6.2.1.2 Повышенный уровень шума

Шум на рабочем месте оказывает раздражающее влияние на работника, повышает его утомляемость. Длительное воздействие шума влечет тугоухость работника вплоть до его полной глухоты [43].

Во время выполнения научно-исследовательской работы источником шума является хромато-масс спектрометр Agilent 5975C и Испаритель ротационный типа RV-06ML1-BIKA, вакуумный насос.

В соответствии с ГОСТ 12.1.003-83 [43] для помещений, в котором занимаются научной деятельностью, допустимый уровень звукового давления составляет 50 дБ А.

6.2.1.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны

Помещения с постоянным пребыванием людей должны иметь достаточный уровень освещения. Недостаточное освещение рабочего места значительно снижает внимательность, затрудняет длительную работу, вызывает апатию и сонливость, развивается чувство тревоги, растет уровень травматизма [48].

В соответствии с СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 норма освещенности при комбинированном освещении для научных лабораторий составляет 500 лк.

6.2.1.4 Воздействие химических опасных и вредных факторов

Для синтеза арилоксиуксусных кислот используются реактивы, имеющие токсическое и раздражающее действия. Во время проведения экспериментальной работы существует риск контакта кожи и слизистых оболочек с данными веществами.

Согласно ГОСТ 12.1.007-76 существует классификация химических веществ по степени воздействия на организм человека. Выделяют четыре класса опасности:

1. Вещества чрезвычайно опасные;
2. Вещества высокоопасные;
3. Вещества умеренно опасные;
4. Вещества малоопасные.

В местах работы с вредными веществами должны быть разработаны нормативно-технические документы по безопасности труда при производстве, применении и хранении вредных веществ, а также выполнены комплексы организационно-технических, санитарно-гигиенических и медико-биологических мероприятий [45].

Характеристики возможных вредных веществ, при выполнении данного исследования представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3- Характеристика возможных вредных веществ

Название вещества	Агрегатное состояние	Воздействие на организм	ПДК, мг/м ³	Класс опасности	Первая помощь
Этанол	Бесцветная прозрачная жидкость	Психоактивное вещество, угнетает центральную нервную систему	1000	4	Покой, свежий воздух
Бензол	Бесцветная прозрачная жидкость с резким запахом	Токсичен: Канцероген	5	2	Прекращение контакта с бензолом, гипосульфит натрия
Уксусная кислота	Бесцветная прозрачная жидкость	Пары уксусной кислоты раздражают слизистые оболочки верхних дыхательных путей	5	2	Промывание желудка водой, нейтрализация кислоты содой

Продолжение таблицы 6.3

Этилхорац етат	Бесцветная прозрачная жидкость	При нагревании выделяются токсичные пары	7	3	Покой, свежий воздух
Гидроксид калия	Твердый	Едкое вещество, вызывает тяжелые ожоги	-	2	Промыть место поражения большим кол-вом воды, 2-% р-ром уксусной кислоты
ДМСО	Бесцветная прозрачная жидкость с характерны м запахом	Нейротропный препарат, вызывает симптомы возбуждения ЦНС	20	4	При попадании на кожу промыть водой
ДМФА	Бесцветная горючая жидкость	Обладает сильным раздражающим действием на слизистые оболочки и кожные покровы, проявляет резорбтивное действие: повреждает печень и почки	10	2	Обеспечить доступ свежего воздуха, при попадании на слизистые и кожу промыть водой
Соляная кислота	Бесцветная, прозрачная, едкая жидкость	Едкое вещество, при попадании на кожу вызывает сильные химические ожоги, опасно попадание в глаза	5	2	Для нейтрализации ожогов применяют раствор слабого основания

6.2.1.5 Электробезопасность

Проходя через организм человека, электрический ток производит термическое, электролитическое и биологическое действие. Термическое

действие тока проявляется в ожогах тела, повреждении кровеносных сосудов, нервов и других органов. Электролитическое действие тока вызывает разложение крови и других жидкостей в организме. Биологическое действие тока выражается в нарушении биоэлектрических процессов живой материи [49].

В научной лаборатории находится большое количество электрических приборов. Для выполнения данной научно – исследовательской лаборатории были использованы: магнитная мешалка, аналитические весы, ротационный испаритель, Настольный ИК – спектрометр и хромато - масс спектрометр. Для всех приборов необходимо обеспечить правильную организацию обслуживания.

Электроустановки и их части должны быть выполнены таким образом, чтобы работающие не подвергались опасным и вредным воздействиям электрического тока [46].

Общие требования по предотвращению опасного воздействия электрического тока на людей, устанавливает межгосударственный стандарт ГОСТ 12.1.019-79, правила по охране труда при эксплуатации электроприборов изложены в приказе Минтруда России от 24.07.2013 № 328н [50]

Все электроустановки должны использоваться в соответствии с приказом Минэнерго России от 13.01.2003 № 6 [51].

В соответствии с классификацией помещений по степени опасности поражения людей электрическим током (ПУЭ 6-е издание) научно-исследовательскую лабораторию можно отнести к помещениям без повышенной опасности [52].

6.2.1.6 Пожаробезопасность

Для синтеза арилоксиуксусных кислот используются легковоспламеняющиеся реактивы, при очистке и перегонке данных веществ может возникнуть пожар неэлектрического характера.

Лабораторию 311 НОЦ Кижнера ТПУ в соответствии со сводом правил СП 12.13130.2009 можно охарактеризовать как помещение класса А с повышенной взрывопожароопасностью, так как в ней хранятся и используются горючие газы, легковоспламеняющиеся жидкости с температурой вспышки не более 28 °С, вещества и материалы, способные взрываться и гореть при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом [53].

Свойства ЛВЖ, используемых в данной научно – исследовательской работе, перечислены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 - Легковоспламеняющиеся жидкости, используемые при выполнении ВКР

Наименование вещества	Температура кипения, °С	Температура вспышки, °С	Температура самовоспламенения, °С
Этанол	78,4	13	363
Бензол	80,1	-11	562

Причиной пожара могут стать неисправное электрооборудование, неисправность проводки, использование открытых нагревательных приборов.

Опасными факторами, воздействующими на людей, являются: пламя и искры, дым, токсичные продукты горения, пониженная концентрация кислорода.

Помещение лаборатории имеет средства пожаротушения в соответствии с ГОСТ 12.4.009-83 [54] и соответствует ГОСТ 12.1.004-91[47]. Для устранения загорания на начальной стадии используют первичные средства пожаротушения. В лаборатории имеется емкость с сухим песком, асбестовое одеяло, у входной двери находится углекислотный огнетушитель.

6.2.1.7 Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов

Основной источник повышенной температуры в лаборатории – электрические плитки. При неправильной эксплуатации существует риск получить ожоги различной степени тяжести.

6.2.2 Обоснование мероприятий по снижению воздействия опасных и вредных факторов

6.2.2.1 Отклонение показателей микроклимата в помещении

Для достижения оптимальных параметров микроклимата могут применяться теплоизоляционные материалы и отопительные элементы в зимнее время года, а в теплую и жаркую погоду регулировать необходимые параметры возможно при помощи кондиционеров, своевременного проветривания помещений. При недостаточной влажности воздуха в помещениях возможно использование увлажнителей воздуха.

6.2.2.2 Повышенный уровень шума

Средства защиты от неблагоприятного воздействия шума указаны в ГОСТ 12.1.003-83 ССБТ:

- Разработка шумобезопасной техники
- Применение средств и методов коллективной защиты
- Применение средств индивидуальной защиты

6.2.2.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны

Для достижения достаточного уровня освещения в помещениях стоит предусмотреть дополнительные источники света. Согласно ГОСТ 12.4.011-89 к средствам нормализации освещенности производственных помещений рабочих мест относятся: источники света, осветительные приборы, световые проемы, светозащитные устройства, светофильтры, защитные очки [55]. Также необходимо поддерживать чистоту оконных стекол и поверхностей светильников.

6.2.2.4 Воздействие химических опасных и вредных факторов

Для защиты от воздействия химических опасных и вредных факторов предусмотрены следующие меры предосторожности: соблюдение техники безопасного обращения и хранения реактивов, работа в вытяжном шкафу с вентиляцией, использование индивидуальных средств защиты (халаты, резиновые перчатки, защитные очки, респираторы, противогазы).

6.2.2.5. Электробезопасность

Основными способами электрозащиты в лаборатории НОЦ Кижнера ТПУ являются изоляция проводов и токопроводящих элементов, установка предупредительной сигнализации и блокировки, применение устройств по снижению напряженности электрических полей до допустимых значений. Запрещается работать на неисправных приборах, регулярно проводится инструктаж по электробезопасности, а также проверка состояния оборудования.

6.2.2.6. Пожаробезопасность

Лаборатория НОЦ Кижнера ТПУ снабжена: асбестовым одеялом, боксом с сухим песком и углекислотным огнетушителем. В лаборатории установлена система пожарообнаружения и пожарная сигнализация. Разработан план эвакуации.

Для устранения причин пожара используется только исправное оборудование, проводятся периодические инструктажи по пожарной безопасности, по окончании работ производится отключение электрооборудования, освещения и электропитания. Пути и проходы для эвакуации персонала содержатся в свободном состоянии в соответствии с Федеральным законом "Технический регламент о безопасности зданий и сооружений" от 30.12.2009 N 384-ФЗ [56].

6.2.2.7 Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов

Для допуска к работе с предметами, представляющими термическую опасность, необходимо пройти инструктаж. При работе использовать термостойкие перчатки.

6.3. Экологическая безопасность

Лаборатории органического синтеза могут нанести вред окружающей среде, так как при проведении опытов используются различные реактивы, выделяющие вредные вещества.

Влияние используемых при выполнении научно – исследовательской работы веществ на атмосферу, гидросферу и литосферу, а также рекомендации по предотвращению воздействия приведены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Влияние используемых веществ на оболочки Земли

Компоненты окружающей среды	Негативное воздействие	Рекомендации по предотвращению воздействия
Атмосфера	Во время синтеза и выделения продуктов пары используемых органических жидкостей попадают в систему вентиляции и непосредственно в организм человека через дыхательные пути	Все работы должны проводиться в вытяжном шкафу с максимальной аккуратностью, используя герметичные тары.

Продолжение таблицы 5.6

Гидросфера	В результате удаления органических отходов в процессе мытья посуды через канализацию происходит химическое заражение воды	Раздельный сбор и хранение химических отходов и их утилизация согласно утвержденной документации.
Литосфера	Загрязнение почвы расходными материалами (пластик)	Сбор и утилизация отходов специализированной службой.

6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Под чрезвычайной ситуацией подразумевается состояние на определенной территории, сложившееся в результате природного действия, катастрофы, аварии или другого бедствия, которое может привести к человеческим жертвам, повлечь за собой материальный ущерб и нанести вред окружающей среде. Чрезвычайные ситуации могут быть техногенного, природного, биологического, социального или экологического характера.

6.4.1. Анализ возможных чрезвычайных ситуаций

Возможная ЧС природного характера – землетрясение. В случае землетрясения необходимо в срочном порядке эвакуировать работников и посетителей в соответствии с разработанным планом эвакуации.

К ЧС биологического характера относятся инфекционные заболевания. Во время эпидемий необходимо соблюдать правила личной гигиены, регулярно проветривать помещения, не посещать места скопления людей.

Еще одна возможная чрезвычайная ситуация – терроризм. Во избежание террористических актов необходимо всегда контролировать обстановку вокруг себя. При обнаружении подозрительных объектов

немедленно сообщить об этом в службу безопасности или полицию, а также научному руководителю.

6.4.2. Выбор наиболее типичной ЧС

Самая вероятная причины возникновения чрезвычайной ситуации при разработке арилоксиуксусных кислот и их производных - пожар в научно – исследовательской лаборатории.

Причиной пожара на рабочем месте могут стать:

- несоблюдение техники безопасности при работе с электроприборами;
- короткое замыкание;
- неисправность электроприборов;
- неосторожное обращение с легковоспламеняющимися жидкостями;

6.4.3. Разработка превентивных мер по предупреждению пожара и действий в результате его возникновения

Основными превентивными мерами по предупреждению пожара являются:

- Хранение ЛВЖ и опасных веществ в соответствии с установленными правилами;
- Проведение плановых эвакуаций и инструктажей по правилам пожарной безопасности, наличие планов эвакуации;
- Проверка исправности проводки и электрооборудования;
- Поддержание системы оповещения в рабочем состоянии;
- Наличие первичных средств пожаротушения;

При обнаружении пожара или признаков горения в лаборатории (задымление, запах гари, повышение температуры воздуха и др.) необходимо:

- сообщить по тел.01 или 010 (назвать адрес объекта, место возникновения пожара, а также сообщить свою фамилию) и начальнику караула;

- принять меры по эвакуации людей и тушению пожара, с привлечением отдела безопасности, обслуживающего персонала [57].

Выводы по разделу

В разделе были рассмотрены правовые и организационные вопросы, вредные и опасные производственные факторы и их влияние на организм человека, мероприятия по снижению уровней их воздействия, а также экологическая безопасность и безопасность в чрезвычайных ситуациях. Приведен список нормативной документации, регламентирующий рассматриваемые проблемы.

Список использованной литературы и источников

1. Захаренко В. А. Гербициды. – М.: Агропромиздат, 1990. – 240 с.
2. Мельников Н.Н. Пестициды. – М.: Химия, 1987. – 712 с.
3. Мартыненко В. И. и др. Пестициды: справочник. – М.: Агропромиздат, – 1992. – 368 с.
4. Попов С.Я. Основы химической защиты растений. Попов С.Я., Дорожкина Л.А., Калинин В.А./ Под ред. профессора С.Я Попова. – М.: Арт-Лион, 2003. – 208 с.
5. Ганиев М. М. Химические средства защиты растений. – М.: Лань, 2013. – 399 с.
6. Груздев Г. С., Зинченко В. А., Калинин В. А. Химическая защита растений/под ред //Груздева ГС. – М.: Агропромиздат, 1987. – 415 с.
7. Лепёшкин И.В., Кравчук А.П. и др. Токсикологическая характеристика и оценка опасности производных 2,4-Д кислоты: [Электронный ресурс] – Режим доступа к ст.: http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2004/n04_3_11.htm.
8. Аринжанов А. Е., Лядова А. Ю. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение //Территория науки. – 2016. – №. 6.
9. Красавцев Е. Л., Мицура В. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика описторхоза в Гомельской области //Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – №. 4 (42).
10. Васильков Г. В. Паразитарные болезни рыб и санитарная оценка рыбной продукции. – М.: Изд-во ВНИРО, 1999 – 191 с.
11. Н. А. Головина, Ю. А. Стрелков, П. П. Головин и др. Ихтиопатология. – М.: Мир, 2003. – 448 с.
12. Беляева М.И. Оптимизация эпидемиологического надзора и санитарно-паразитологического мониторинга на разных территориях гиперэндемичного очага описторхоза // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16. № 1 (81). С. 110-114.

13. Ярыгина Г. В., Выхрестюк Н. П., Буренина Э. А. Фумаратредуктаза в митохондриях *Calicophoron iijimai* //Паразитология. – 1983. – Т. 17. – №. 4. – С. 278-282.
14. Инвазии *Opisthorchis felinus* и *Metorchis bilis* у человека в различных регионах Обь-иртышского бассейна / Е. Н. Ильинских, В. В. Новицкий, Н. Н. Ильинских, А. В. Лепехин //Паразитологи. – 2007. – № 41. – С. 55 – 64.
15. Богоявленский, Ю. К. Патоморфологические и гистохимические исследования тканей трематоды *Opisthorchis felinus* после воздействия празиквантела / Ю. К. Богоявленский, Л. В. Начева, Л. В. Чернявская // Тр. Гельминт, лаб. АН СССР. – 1988. – Т. 36. – С. 100 – 105.
16. Report of the WHO Informal Consultation on the use of Praziquantel during Pregnancy/Lactation and Albendazole/Mebendazole in Children under 24 months /WHO. Geneva, 2002.
17. Zavoikin V. D., Zelia O. P., Bronshtein A. M., Sokerina O. A., Iarotskii L. S., Firsova R. A., Mikhailov M. M., Gerasimov I. V. // Med. Parazitol. (Mosk). 1994. Vol. 3. P. 2427
18. Zavoikin V. D., Mikhailov M. M., Zelia O. P., Bronshtein A. M., Firsova R. A., Sokerina O. A., Gerasimov I. V., Gorbunov N. S., Kostyrev E. P. // Med. Parazitol. (Mosk). 1995. Vol. 3. P. 3234.
19. Bronshtein A. M., Zolotukhin V. A., Gitsu G. A., Sabgaida T. P., Parfenov S. B. // Med. Parazitol. (Mosk). 1991. Vol. 5. P. 1216.
20. Kamsaard S., Laopaiboon M., Luvira V., Bhudhisawasdi V. // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013. Vol. 14, No. 11. P. 70117016.
21. Марч Дж. Органическая химия: В 4 т. Т 2. – М.: Мир, 1987. – 504 с.
22. Lowry T. H., Richardson K. S. Mechanism and theory in organic chemistry. – Benjamin-Cummings Publishing Company, 1987.
23. Адамс Р. М. Органические реакции, Сборник 9. – М.: Издательство иностранной литературы, 1959. – 614 с.

24. Неницеску К. Д. Органическая химия: В 2 т. Т 1. – М.: Издательство иностранной литературы, 1963. – 862 с.
25. Серрей А. Справочник по органическим реакциям. – М.: Госхимиздат, 1962. – 300 с.
26. Zhu P. et al. Design, synthesis chalcone derivatives as AdipoR agonist for type 2 diabetes //Chemical biology & drug design. – 2018. – Т. 92. – №. 2. – С. 1525-1536.
27. Ren C. et al. Small-molecule modulators of methyl-lysine binding for the CBX7 chromodomain //Chemistry & biology. – 2015. – Т. 22. – №. 2. – С. 161-168.
28. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия. Перевод с англ. – М.: Мир, 1974. – 1133 с.
29. Реутов О. А. Теоретические проблемы органической химии //Изд-во МГУ. – 1956. – Т. 11964.
30. Долгов Б. Н. Катализ в органической химии. – М.: Гос. научно-техническое изд-во химической литературы, 1949. – 810 с.
31. Лабораторные работы по органической химии: учеб. пособие для студентов химико-технологических спец. вузов / ред.: О. Ф. Гинзбург, А. А. Петров. – 2-е изд. – М.: Высшая школа, 1970. – 296 с.
32. Rasshofer, Werner; Chemische Berichte 1979, V112(6), P2095-119 CAPLUS
33. "PhysProp" data were obtained from Syracuse Research Corporation of Syracuse, New York (US)
34. Neffe A. T., Bilanz M., Meyer B. Synthesis and optimization of peptidomimetics as HIV entry inhibitors against the receptor protein CD4 using STD NMR and ligand docking //Organic & biomolecular chemistry. – 2006. – Т. 4. – №. 17. – С. 3259-3267.
35. База данных SciFinder от Chemical Abstracts Service: [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://scifinder.cas.org/>

36. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019).
37. Федеральный закон "Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний" от 24.07.1998 N 125-ФЗ.
38. ГОСТ 12.2.032-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001 г.
39. ГОСТ 12.2.033-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001 г.
40. СанПиН 2.2.4.3359-16 Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах, утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ 21.06.2016 г.
41. ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. – М.: Стандартинформ, 2016 г.
42. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений, утв. Постановлением ГКСЭН России 01.10.1996 г.. - М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1997 г.. - стр. 39 с.
43. ГОСТ 12.1.003-2014 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности. - М.: Стандартинформ, 2015 г.
44. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий. - М.: Госкомсанэпиднадзор России, 2010 г.
45. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). - М.: Стандартинформ, 2007 г.

46. ГОСТ 12.1.019-79 Система стандартов безопасности труда (ССБТ).
Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты (с Изменением N 1). - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001 г.
47. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ).
Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1). - М.: Стандартиформ, 2006 г.
48. Кукин П.П. Безопасность технологических процессов и производств.
Охрана труда. – М.: Высшая школа, 2002. – 114 с.
49. Действие электрического тока на организм человека // Delta – grup
[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://delta-grup.ru/bibliot/16/42.htm>.
50. Приказ Минтруда России от 24.07.2013 N 328н (ред. от 15.11.2018) "Об утверждении Правил по охране труда при эксплуатации электроустановок".
51. Приказ Минэнерго России от 13.01.2003 N 6 "Об утверждении Правил технической эксплуатации электроустановок потребителей" (Зарегистрировано в Минюсте России 22.01.2003 N 4145).
52. Система электробезопасности // Electrolibrary [Электронный ресурс]. –
Режим доступа: <http://www.electrolibrary.info/uzo/page0204.htm>
53. СП 12.13130.2009 Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности (с Изменением N 1). - М.: ФГУ ВНИИПО МЧС России, 2009 г.
54. ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ).
Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1). - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001 г.
55. ГОСТ 12.4.011-89 Система стандартов безопасности труда (ССБТ).
Средства защиты работающих. Общие требования и классификация. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001 г.

56. Федеральный закон "Технический регламент о безопасности зданий и сооружений" от 30.12.2009 N 384-ФЗ.
57. Инструкция о мерах пожарной безопасности. Приложение №2 к приказу ректора № 52/од от «21» июня 2013 г.