

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология, профиль Химия и технология биологически активных веществ  
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

### МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
<b>Получение и исследование магнитно-контрастных препаратов для МРТ</b>

УДК616-073.755.4:615.012

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич		01.06.2021

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор	Филимоно В.Д.	д.х.н.		01.06.2021

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук И.В.	к.т.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Скачкова Л.А.	-		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	Хлебников А.И.	д.х.н., профессор		01.06.2021

Планируемые результаты обучения  
по ООП 18.04.01 «Химическая технология» (магистр)  
профиль «Химия и технология биологически активных веществ»

Код компетенции	Наименование компетенции
<b>Общекультурные (универсальные) компетенции</b>	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном(-ых) языке(-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определить и реализовать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
<b>Общепрофессиональные компетенции</b>	
ОПК(У)-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности
ОПК(У)-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
ОПК(У)-3	Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез
ОПК(У)-5	Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
<b>Профессиональные компетенции выпускников</b>	
ПК(У)-1	Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	Готовность к поиску, обработке, анализу, систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик, средств решения задачи
ПК(У)-3	Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-4	Готовность к решению профессиональных производственных задач - контролю технологического процесса, разработке норм выработки, технологических нормативов на расход материалов, заготовок, топлива и электроэнергии, к выбору оборудования и технологической оснастки
ПК(У)-5	Готовность к совершенствованию технологического процесса - разработке мероприятий по комплексному использованию сырья, по замене дефицитных материалов и изысканию способов утилизации отходов производства, к исследованию причин брака в производстве и разработке предложений по его предупреждению и устранению
ПК(У)-6	Способность к оценке экономической эффективности технологических процессов, оценке инновационно-технологических рисков при внедрении новых технологий
ПК(У)-7	Способность оценивать эффективность новых технологий и внедрять их в производство
ДПК(У)-1	Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ, проведения занятий и обучения персонала

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

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология, профиль Химия и технология биологически активных веществ  
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:  
 Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология  
 \_\_\_\_\_ Хлебников А.И.  
 (Подпись)     (Дата)     (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ  
на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

магистерской диссертации
--------------------------

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич

Тема работы:

Получение и исследование магнитно-контрастных препаратов для МРТ	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	29.01.2021 г. № 29-48/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2021 г.
--	---------------

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<b>Исходные данные к работе</b>	<i>исследовать полученный магнитно-контрастный препарат GDOF-Mn-DTPA. Определить Время релаксации для различных концентраций, выяснить минимальную контрастную дозу, провести исследование на влияние зависимости накопления препарата в печени от органической части, сравнить препарат с уже используемым аналогом.</i>
---------------------------------	---

<b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить зависимости релаксивности от калибровочных концентраций контрастного соединения и оценить общую релаксивность соединения.</li> <li>• Количественно измерить накопление препарата в печени в отношении к введенному крысам количеству контрастного соединения.</li> <li>• Оценить динамику изменения коэффициента контрастирования при различных дозировках контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA.</li> <li>• Оценить релаксивность ткани печени и почек лабораторных животных при различных дозах.</li> <li>• Оценить накопление соединения GDOF-Tc99m-DTPA при сцинтиграфии в печени крыс.</li> <li>• Оценить динамику накопления исследуемого соединения в печени крыс.</li> <li>• Экспериментально сравнить накопления в печени лабораторных животных комплекса Техневит с Mn и молекулы GDOF-DTPA.</li> </ul>
<b>Перечень графического материала</b>	- Презентация

**Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы**

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Кашук И.В., доцент Отделения социально-гуманитарных наук, к.т.н.
Социальная ответственность	Скачкова Л.А., старший преподаватель Отделения общетехнических дисциплин
Раздел на иностранном языке	Стрельникова А.Б., доцент Отделения иностранных языков, к.фил.н.

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

теоретическая часть

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	01.02.2021 г.
---	---------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Филимонов В.Д.	д.х.н.		01.02.2021

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич		01.02.2021

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

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич

<b>Школа</b>	<b>ИШНПТ</b>	<b>Отделение Школа</b>	<b>НОЦ Н.М. Кижнера</b>
<b>Уровень образования</b>	высшее	<b>Направление/специальность</b>	18.04.01 Химическая технология

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

<i>1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ</i>
<i>2. Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование</i>
<i>3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	<i>Отчисления во внебюджетные фонды 30 %</i>

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

<i>1. Анализ конкурентных технических решений (НИ)</i>	<i>Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ</i>
<i>2. Формирование плана и графика разработки и внедрения (НИ)</i>	<i>Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования</i>
<i>3. Составление бюджета инженерного проекта (НИ)</i>	<i>Расчет бюджетной стоимости НИ</i>
<i>4. Оценка ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности (НИ)</i>	<i>Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель ресурсоэффективности. Интегральный показатель эффективности.</i>

**Перечень графического материала**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оценка конкурентоспособности НИР</li> <li>2. Матрица SWOT</li> <li>3. Диаграмма Ганта</li> <li>4. Бюджет НИ</li> <li>5. Основные показатели эффективности НИ</li> </ol>
---

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	01.02.2021
---	------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Кашук Ирина Вадимовна	к.т.н доцент		08.02.2021

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич		08.02.2021

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М.Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Получение и исследование магнитно-контрастных препаратов для МРТ	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Анализ и исследование полученного магнитно-контрастного препарата в печени крыс. Область применения медицина, а именно МРТ печени
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	– ТК РФ ст. 137 – СанПиНом 2.2.2/2.4.1340-03
<b>2. Производственная безопасность:</b> 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<b>Вредные факторы:</b> – Отклонения показателей микроклимата; – Недостаточная освещенность рабочей зоны; – Превышение уровня шума; – Повышенный уровень электромагнитных излучений. <b>Опасные факторы:</b> – Электрический ток Опасность возникновения пожара
<b>3. Экологическая безопасность:</b>	– Негативного воздействия разрабатываемого объекта на ОС не происходит. Средства, необходимые для разработки и эксплуатации не могут нанести вред ОС.
<b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	– Наиболее вероятная ЧС – пожары.

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

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Скачкова Лариса Александровна	-		21.02.2021

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Боярский Максим Сергеевич		21.02.2021

## Реферат

Бакалаврская работа содержит 109 страниц, 25 рисунков, 32 таблиц, 48 источников и 1 приложение.

Ключевые слова: магниторезонансная томография, магнитно-контрастные препараты, исследование, гепатотропные препараты, релаксометрия.

Объектом исследования является получение и исследование магнитно-контрастных препаратов для МРТ.

Целью работы – исследовать полученный магнитно-контрастный препарат GDOF-Mn-DTPA. Определить Время релаксации для различных концентраций, выяснить минимальную контрастную дозу, провести исследование на влияние зависимости накопления препарата в печени от органической части, сравнить препарат с уже используемым аналогом.

В процессе исследования была определена релаксивность при различных концентрациях препарата в гомогенатах печени крыс и водном растворе, определена минимальная контрастная доза вещества, получена зависимость органической части препарата на накопление в печени при измененной металлической части, проведено сравнение с действующим препаратом Технефит.

В результате исследования получена значимая сильная положительная линейная зависимость значений релаксивности R1 калибровочных гомогенатов от концентрации препарата, определено что парамагнитное контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA обладает гепатоспецифической активностью, с накоплением  $43 \pm 8$  % введенного контрастного вещества в печени на 30 минуте, выявлена минимальная контрастная доза соединения GDOF-Mn-DTPA, полученные данные которые показывают, что органическая молекула GDOF-DTPA оказывает непосредственное влияние на накопления комплексов с молекулы с металлами в печени, Результаты сравнения с действующим препаратом значимых различий не было выявлено.

Область применения: МРТ печени.



## Содержание

Введение.....	14
1. Обзор литературы.....	15
1.1 Контрастность МР-изображений.....	15
1.1.1 Естественное контрастирование.....	15
1.1.2. Искусственное контрастирование .....	20
1.2 Применение $Mn^{2+}$ -содержащих МР контрастных препаратов.....	27
1.3 Релаксометрия .....	32
2. Материалы и методы.....	35
2.1 Контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA.....	35
2.2 Методика релаксометрии .....	36
2.3 Методы статистической обработки данных .....	36
2.4 Методика приготовления фантомов печени крыс .....	37
2.5 Материалы используемые при определении минимальной терапевтической дозы .....	38
2.6 Метод экспериментального определения минимальной терапевтической дозы.....	39
2.7 Материалы используемые при оценке влияния органической молекулы на накопление в печени .....	40
2.8 Методы используемые при оценке влияния органической молекулы на накопление в печени .....	40
2.9 Материалы для контрольного сравнения накопления GDOF-Mn-DTPA и контрольного образца .....	41
2.10 Методы для контрольного сравнения накопления GDOF-Mn-DTPA и контрольного образца .....	41
3. Результаты и обсуждения.....	43
3.1 Калибровочный график и общая релаксивность контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA в гомогенате печени .....	43

3.2 Накопление контрастного соединения в печени крыс .....	46
3.3 Минимальная терапевтическая доза GDOF-Mn-DTPA.....	47
3.4 Влияния органической молекулы GDOF-DTPA на накопление в печени .....	50
3.5 Результаты контрольного сравнения накопления GDOF-Mn-DTPA и контрольного образца .....	52
3.3 Обсуждение результатов .....	52
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	55
Введение.....	55
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	55
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений .....	55
4.1.2 SWOT-анализ.....	57
4.2 Планирование научно-исследовательских работ.....	61
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования .....	61
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения .....	62
4.3 Бюджет научно-технического исследования .....	66
4.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования .....	66
4.3.2 Расчет амортизации специального оборудования .....	67
4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы.....	68
4.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы.....	70
4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) .....	71
4.3.6 Накладные расходы.....	71
4.3.7 Бюджетная стоимость НИР .....	72
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования ..	73
4.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности .....	73
4.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности .....	74

4.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки .....	76
Выводы по разделу.....	77
5. Социальная ответственность.....	79
5.1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	79
5.2. Производственная безопасность.....	86
5.3. Экологическая безопасность.....	101
5.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	102
Вывод по разделу «социальная ответственность».....	105
Выводы .....	106
Список литературы .....	108

## Введение

Гепатотропные контрастные соединения для МРТ позволяют проводить дифференциальный диагноз объемных образований печени [23].

По эпидемиологическим данным в России заболеваемость первичными злокачественными образованиями печени составляет в среднем 3 %, среди которых гепатоцеллюлярный рак встречается в 85 % случаев [10]. Со стороны вторичных метастатических объемных образований печени частота заболевания в 30 раз больше [10].

Современные МР контрастные соединения в большинстве своем являются комплексами иона гадолиния (III) и хелатирующих агентов, которые, однако, при наличии патологий почек у пациента могут вызывать побочные реакции [23].

Исходя из этих данных разработка и исследованием новых гепатотропных МР контрастных соединений для исключения побочных реакций является одним из основных направлений. Одними из таких соединений является комплекс иона марганца (II) и хелатирующего агента ДТРА, в частности GDOF-Mn-DТРА.

В ранее проведенных исследованиях с экспериментальным парамагнитным контрастным соединением GDOF-Mn-DТРА было доказано быстрое усиление сигнала от печени и медленное его снижение, что позволяет предположить гепатотропность соединения [1, 16]. Однако эти данные основаны на качественной оценке интенсивности сигнала и не характеризуют точное количественное накопление препарата.

Дальнейшее исследование контрастного соединения GDOF-Mn-DТРА лежит в области количественной оценки накопления соединения.

# 1. Обзор литературы

## 1.1 Контрастность МР-изображений

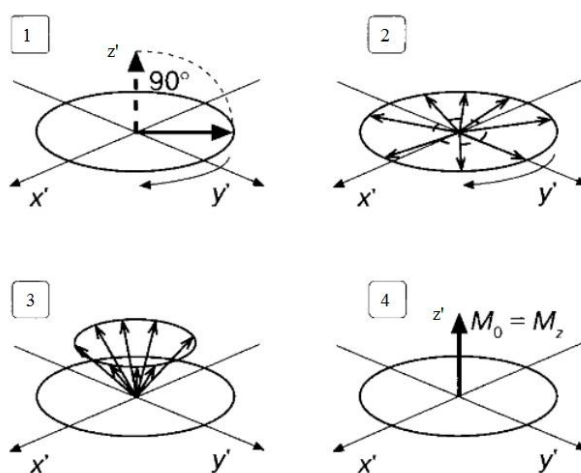
### 1.1.1 Естественное контрастирование

*Контрастность изображения* – это разница в интенсивности сигнала между различными тканями организма [31].

Термин «естественное контрастирование» в лучевой диагностике характеризует процесс визуализации внутренних структур организма за счет естественного контраста тканей в зависимости от применяемого метода без использования контрастных препаратов [9]. При рентгенографии и КТ контрастность изображения обусловлена степенью поглощения рентгеновского излучения тканями [9]. Радионуклидная диагностика основана на измерении радиоактивности радиофармпрепарата, введенного пациенту [9].

Построение изображения в МРТ основывается на считывании интенсивности радиочастотного (РЧ) сигнала от возбужденных РЧ-импульсом ядер атомов водорода в определенной единицы объема (вокселе) ткани организма [5, 31]. Излучение РЧ-сигнала возбужденными протонами определяется двумя процессами: T1- и T2-релаксацией [5, 31]. Считывание сигнала так же зависит от параметров импульсных последовательностей: время повторения TR – время между возбуждающими РЧ-импульсами, время эхо TE – время от возбуждающего импульса до максимальной интенсивности эхо-сигнала [5, 31].

Протоны водорода тканей под действием внешнего магнитного поля ориентируются магнитными моментами



**Рис. 1. Возбуждение РЧ-импульсом (1) и последующее восстановление (2, 3, 4) суммарного вектора намагниченности протонов**

либо параллельно магнитному полю, либо антипараллельно [5, 31]. Количество протонов, ориентированных по полю больше, чем против него, вследствие более низкоэнергетического состояния, что обуславливает ориентацию суммарного магнитного момента  $M_z$ , формирующегося при попадании протонов в магнитное поле [5, 31]. Возбуждение протонов путем воздействия на них РЧ-импульсом позволяет изменить ориентацию суммарного магнитного момента под углом к внешнему полю (рис. 1) для считывания суммарного вектора намагниченности [5, 31].

T1-релаксацией является процесс рассеивания энергии возбуждённых протонов и восстановление суммарного вектора намагниченности по направлению вектора напряженности внешнего магнитного поля за счет воздействия со стороны атомов кристаллической решетки, поэтому данный процесс так же носит название спин-решетчатой релаксации [5, 31]. T1-релаксация описывается уравнением Блоха для продольной намагниченности (рис. 2):

$$M_z = M_0 * (1 - e^{-t/T_1}), \quad (1)$$

где  $M_z$  – величина магнитного момента вдоль оси Z как функция от времени;  $M_0$  – величина магнитного момента до воздействия радиочастотными импульсами; T1 – время релаксации, зависящее от напряженности магнитного поля [5, 31].

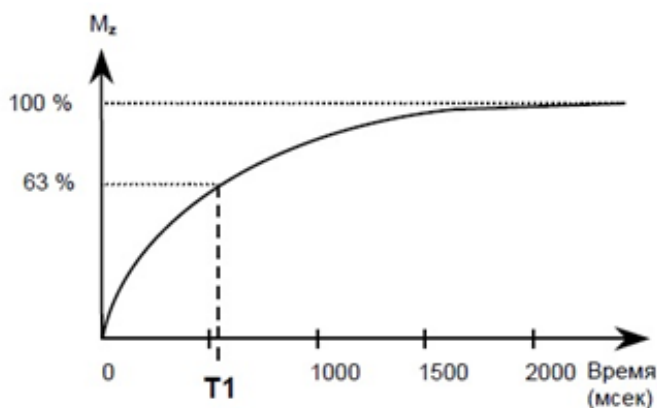
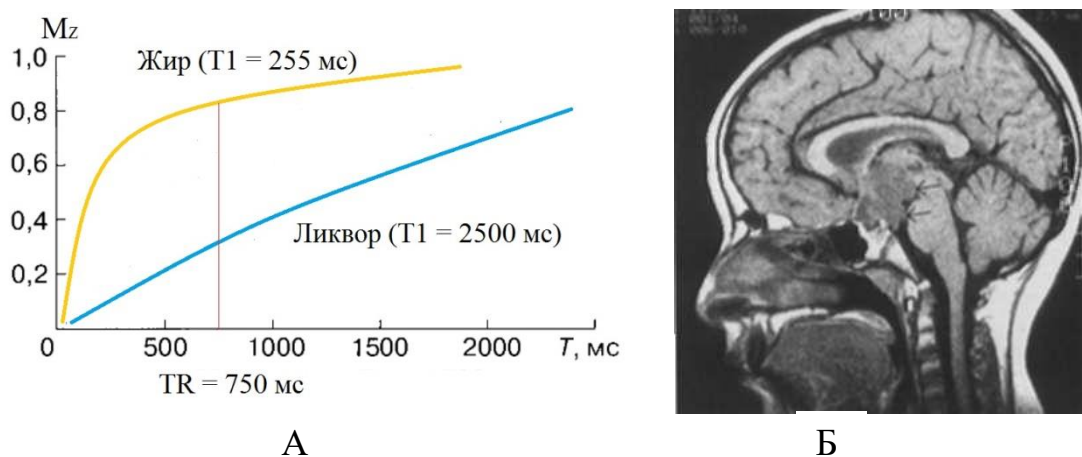


Рис. 2. Кривая T1-релаксации

Переменная времени релаксации T1 – время, за которое восстанавливается 63 % суммарного вектора намагниченности, - определяет

контрастность T1-взвешенных изображений [5, 31]. При коротком времени T1 ядра атомов водорода, например, жировой ткани, излучают энергию и восстанавливаются быстрее ядер атомов других тканей или жидкостей, например, спинномозговой жидкости, что обусловлено силой связи молекул [5, 31]. Данная разница в скорости T1-релаксации позволяет при повторном возбуждении получить сигнал большей интенсивности от ткани с меньшим временем T1, соответственно ткань на изображение будет яркой, а ткань с большим T1 – темной (рис. 3 А и Б) [5, 31]. В последовательности используется малое время повторения, позволяющее уловить разницу по времени T1, и малое время эхо для исключения влияния T2-релаксации [5, 31].



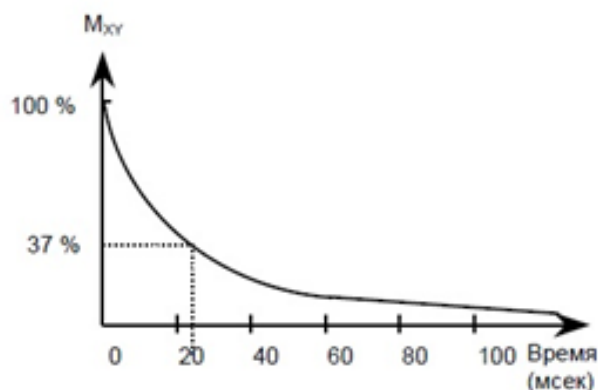
**Рис. 3. А - кривые T1-релаксации для жировой ткани и спинномозговой жидкости при 1,0 Тл (TR – время повторения);  
Б - T1- взвешенное изображение головного мозга, сагиттальная проекция: спинномозговая жидкость в III и IV желудочках и цистернах темная, жировая ткань под кожей – яркая**

T2-релаксация – это процесс рассеивания энергии возбужденными протонами за счет воздействия протонов друг на друга, характеризующееся потерей когерентности прецессии [5, 31]. Этот процесс так же носит название спин-спиновой релаксации. T2-релаксация описывается уравнением Блоха для поперечной намагниченности (рис. 4):

$$M_{xy} = M_0 * e^{-t/T^2}, \quad (2)$$

где  $M_{xy}$  – величина магнитного момента как функция от времени в плоскости xOy;  $M_0$  – величина магнитного момента в плоскости XY во время

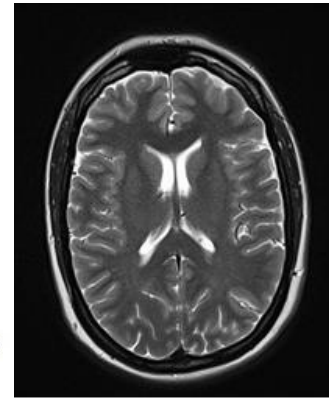
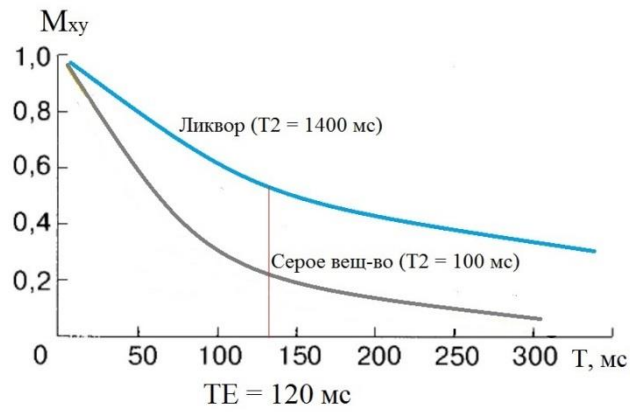
воздействия радиочастотными импульсами;  $T_2$  – время релаксации, постоянное для каждой ткани [5, 31].



**Рис. 4. Кривая T2-релаксации**

Контрастность T2-взвешенных изображений определяется временем релаксации  $T_2$ , которое описывает время потери когерентности прецессии 37 % протонов ткани и определяется силой связи молекул в ткани и силой взаимного воздействия протонов [5, 31]. Чем короче время  $T_2$ , тем быстрее ядра водорода отдают энергию, что может привести к потере части сигнала или сигнала полностью при малом времени считывания [5, 31]. Большое время  $T_2$  протонов ткани характеризует медленную отдачу энергии в виде РЧ-сигнала, что позволяет получить этот сигнал в достаточном количестве [5, 31]. Для T2-взвешенных изображений важен подбор времени эхо. Ткани, протоны которых имеют малое  $T_2$  (например, серое вещество головного мозга), на изображение темные или изоинтенсивные, большее время  $T_2$  – яркие (рис. 5 А и Б) [5, 31]. Жировая ткань так же яркая на T2-взвешенных изображениях, что обусловлено малым временем  $T_1$  и, как следствие, большей энергией при повторном возбуждении [5, 31].





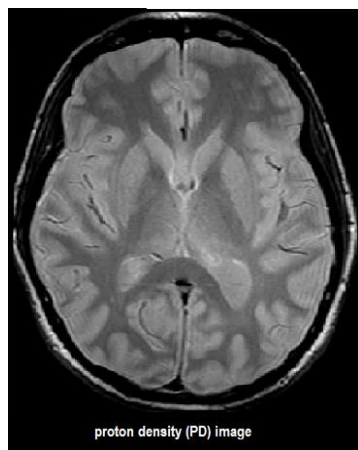
А

Б

**Рис. 5. А - кривые T2-релаксации для серого вещества головного мозга и спинномозговой жидкости (TE – время эхо);**

**Б - T2-взвешенное изображение головного мозга, аксиальная проекция: спинномозговая жидкость в боковых желудочках и по конвекситальной поверхности полушарий – яркая, серое вещество - изоинтенсивно**

При использовании последовательности с большим временем повторения TR для полной T1-релаксации протонов тканей и малым временем эхо TE для отсутствия разницы между тканями в T2-релаксации возможно получить изображения с контрастом протонной плотности (proton density или PD) [5, 31]. Для таких изображений интенсивность считываемого сигнала и контрастность зависят от концентрации протонов в ткани (рис. 6 А и Б) [5, 31].



А

Ткань	Протонная плотность (%)
Серое вещество	85
Белое вещество	70
СМЖ	100
Менингиома	90
Метастазы	85
Жир	100

Б

**Рис. 6. А - изображение головного мозга, взвешенное по протонной плотности, аксиальная проекция;**

**Б - таблица относительной протонной плотности**

### **1.1.2. Искусственное контрастирование**

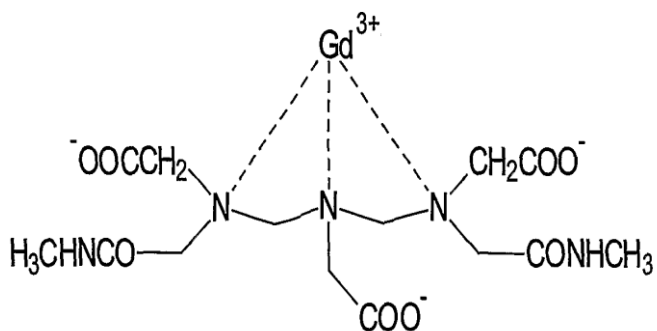
*Контрастное усиление* – это способ изменения разницы в интенсивности сигнала от тканей организма [31].

Искусственное контрастирование в лучевой диагностике – это способ получения изображения с использованием дополнительных средств, усиливающих контрастность полученного снимка [9].

Используемые контрастные средства могут действовать несколькими способами. При рентгенографии возможно контрастирование органов, ранее не визуализируемых на снимках, например, контрастирование пищевода, желудка, кишечника при применении взвеси сульфата бария либо визуализация почечных лоханок, мочеточников и мочевого пузыря при внутривенном введении йодсодержащих контрастных средств [9].

Так же благодаря контрастным соединениям возможно определение и дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов в зависимости от их кровоснабжения [9]. Например, КТ диагностика патологий печени, почек, головного мозга при использованиях йодсодержащих контрастных препаратов, вводимых внутривенно, по характеру накопления здоровыми и патологически измененными тканями в артериальную, специфическую и венозную стадию прохождения соединения по кровотоку [9].

Контрастное усиление в МРТ также, как и естественное контрастирование, определяется магнитными свойствами контрастного препарата [23]. В 1943 году одновременно с открытием магнитного резонанса было обнаружено влияние веществ с магнитными свойствами на процессы релаксации [23]. В частности, парамагнитные



**Рис. 7. Магневист™**

ионы железа влияют на процесс T<sub>1</sub>-релаксации [23]. В дальнейшем были изучены различные соединения с парамагнитными ионами и объяснен эффект. Первый эксперимент *in vivo* по применению контрастного соединения был выполнен на кардиомиоцитах собаки, результат которого было изменение сигнала от ткани при введении солей марганца [23]. Данный эксперимент был осуществлен Полом Лаутербуром [23].

При дальнейших исследованиях различных соединений на животных было выявлено наиболее сильное влияние на релаксацию со стороны парамагнитных ионов металлов Gd<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup> и Mn<sup>2+</sup> [23, 31]. Низкая толерантность организма к свободным ионам обусловило использование хелатирующих агентов [23, 31]. Первым контрастным соединением была молекула гадолиния (III) и пентетовой кислоты Gd-DTPA [23, 31]. Впоследствии данный комплекс, прошедший лабораторные и клинические испытания, был представлен в качестве лекарственной формы с названием Магневист™ (Шеринг АГ, Германия) (рис. 7) [29]. Магневист™ - первый представитель современного класса контрастно-диагностических средств [23, 31].

Магнитно-резонансные контрастные соединения действуют за счет магнитного взаимодействия между молекулами парамагнитных металлов и протонов водорода [8, 20].

Протоны водорода, помещенные в магнитное поле томографа, формируют суммарный вектор намагниченности, дополняющий внешнее магнитное поле [8, 19, 20]. Данное поле условно считается равномерным, но в реальности на микроуровне в различных участках поля могут формироваться локальные флуктуации, вызванные различием химического состава ткани и различием силы химических связей водорода в молекулах [8, 19, 20].

Данные флуктуации проявляются в незначительном изменении времен релаксации за счет взаимного диполь-дипольного взаимодействия молекул, содержащих водород [8, 19, 20].

Молекулы контрастного соединения являются парамагнетиками за счет содержания ионов металлов с неспаренными электронами, что определяет наличие у этих молекул магнитного момента, который так же, как и магнитный момент протонов, взаимодействует с внешним магнитным полем и полями ядер атомов водорода через диполь-дипольные взаимодействия [8, 19, 20]. Так как магнитный момент парамагнетика больше момента протонов водорода, данное взаимодействие вызывает формирование сильных локальных флуктуаций магнитного поля со значительно более сильным воздействием на релаксацию протонов [8, 19, 20].

Парамагнитные молекулы контрастного препарата ускоряют частоту прецессии ядер атомов водорода, что согласно уравнению Больцмана (3) увеличивает энергию излучения протонов и сокращает их релаксацию:

$$E = \omega_0 h, \quad (3)$$

где  $E$  – энергия кванта электромагнитного излучения,  $\omega_0$  – частота прецессии протонов,  $h$  – постоянная Планка [8].

Согласно исследованиям, проведенных И. Соломоном (1955 год) и Н. Блюмбергенем (1957 год) по математическому описанию процесса влияния контрастных средств, были определены основные свойства, влияющие на взаимодействие парамагнитных молекул и атомов водорода [20].

В первую очередь использование ионов металлов с неспаренными электронами определяется более сильным магнитным моментом, создаваемым свободными электронами (в 637 раз больше протона) [8]. Наиболее подходящие ионы металлов обозначены выше по тексту и приведены в таблице 1 [8, 20].

Таблица 1

*Ионы металлов, используемые в МР контрастных препаратах*

<b>Химический элемент</b>	<b>Число неспаренных электронов</b>
Гадолиний Gd <sup>3+</sup>	7
Железо Fe <sup>3+</sup>	5
Марганец Mn <sup>2+</sup>	5
Диспрозий Dy <sup>2+</sup>	3

Так же взаимодействие парамагнетиков и водорода тканей определяется расстоянием между ними и имеет обратно пропорциональную зависимость [8]:

$$\frac{1}{T_1} \sim \frac{1}{r^6}. \quad (4)$$

Концентрация парамагнитных частиц сильно влияет на степень наблюдаемого ускорения релаксации [8]. Связь между скоростями релаксаций и концентрацией парамагнетика определяется формулами:

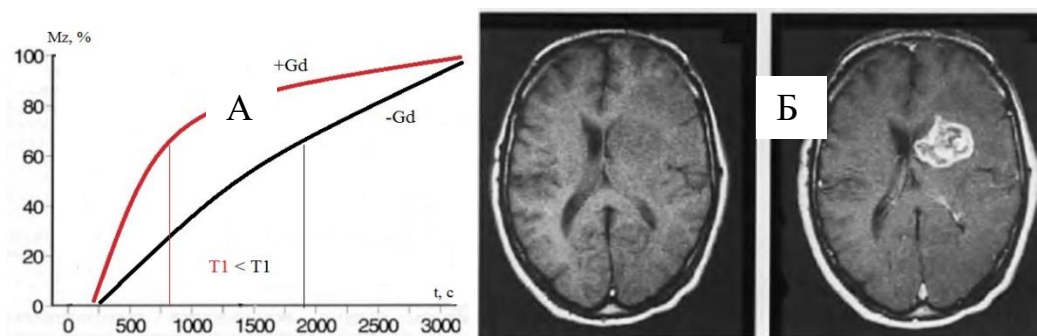
$$\begin{aligned} \frac{1}{T_{1\text{набл}}} &= \frac{1}{T_{1\text{собств}}} + CR1, \\ \frac{1}{T_{2\text{набл}}} &= \frac{1}{T_{2\text{собств}}} + CR2, \end{aligned} \quad (5)$$

где С – концентрация контрастного препарата, R1, R2 – T1- и T2-релаксационная способность парамагнитных частиц [8]. Релаксационная способность или *релаксивность* – это мера способности контрастного соединения влиять на скорость релаксации, выражающаяся в (ммоль/л)<sup>-1</sup>\*с<sup>-1</sup> [8, 20].

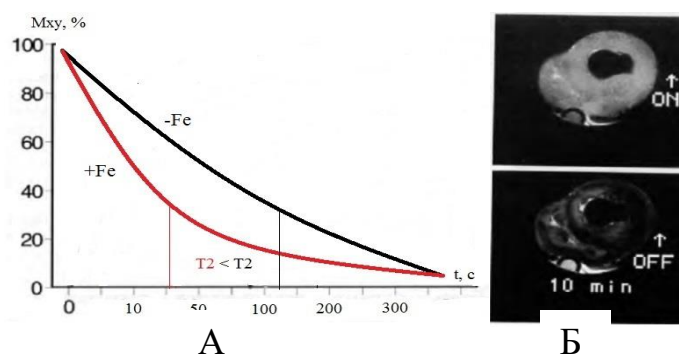
Классификация современных магнитно-резонансных соединений определяется частично степенью влияния на релаксацию и типом взаимодействия с клетками тканей [5].

Парамагнитные контрастные препараты в большей степени ускоряющие T1-релаксацию называются «позитивными» (рис. 8) вследствие того, что протоны, взаимодействующие с контрастным соединением, за более короткое время восстанавливаются и при повторном возбуждении имеют большую энергию [8]. Увеличение интенсивности определяется на снимке как повышение яркости очага, накопившего контраст [8].

**Рис. 8. А - графики T1-релаксации с (+Gd) и без (-Gd) гадолиний содержащего контрастного препарата;**  
**Б - аксиальные томограммы головного мозга: слева – T1-взвешенное изображение без контрастного усиления с визуализацией злокачественной опухоли в левом полушарии (граница опухоли и отека не определяется), справа – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением (ткань опухоли накапливает препарат)**



Некоторые парамагнетики ускоряют T2-релаксацию (рис. 9). Такие вещества называются «негативными» контрастными соединениями вследствие того, что уменьшение времени T2-релаксации ускоряет отдачу энергии протонами тканей, из-за чего сигнал от этих протонов не регистрируется [8]. На снимке снижение интенсивности регистрируется как затемнение в области накопления препарат [8].



Современная классификация магнитно-резонансных контрастных препаратов представлена в таблице 2 [31].

**Рис. 9. А – графики T2-релаксации с (+Fe) и без (-Fe) «негативного» контрастного препарата;**

**Б – МР-томограмма сердца: сверху до введения «негативного» контрастного соединения (зона инфаркта не определяется), снизу – после введения контрастного препарата (нормальная ткань накапливает препарат, создавая контраст с зоной инфаркта)**

## Классификация МР контрастных соединений по Rinck и Brasch

	Внеклеточные	Внутриклеточные	Гастро-интестинальные
<b>«Позитивные» КС</b>	<p><b>Низкомолекулярные:</b> Gd-DTPA Gd-DOТА Gd-DTPA-BMA Gd-HP-DOA Gd-DOA-butriol Gd-BOPTA нитроксиды</p> <p><b>Высокомолекулярные вводимые в кровеносное русло:</b> альбумин-(Gd-DTPA); декстран-(Gd-DTPA); полилианин-(Gd-DTPA); парамагнитные липосомы</p>	<p><b>Гепатотропные:</b> Gd-EOB-DTPA Mn-DPDP Fe-HBED Fe-EHPD</p> <p><b>Контрастирование РЭС:</b> парамагнитные липосомы</p>	<p><b>Смешивающиеся с водой</b> феррицитрат аммония</p> <p><b>Несмешивающиеся с водой</b> растительные масла; жиры; полиэфиры сахарозы</p>
<b>«Негативные» КС</b>	<p><b>Низкомолекулярные:</b> Dy-DTPA Dy-DTPA-BMA</p> <p><b>Высокомолекулярные вводимые в кровеносное русло:</b> USPIO*; альбумин-(Dy-DTPA)</p>	<p><b>Гепатотропные:</b> арабиногалактин-USPIO*</p> <p><b>Контрастирование РЭС:</b> SPIO*; USPIO*; MION*; суперпарамагнитные липосомы</p> <p><b>Контрастирование лимфоузлов:</b> SPIO* USPIO*</p> <p><b>Контрастирование антигенов:</b> MION-антитело*</p>	<p><b>Смешивающиеся с водой:</b> SPIO*; суспензия сульфата бария; глина</p> <p><b>Несмешивающиеся с водой:</b> газообразующие препараты; PFOB*</p>

\*SPIO – суперпарамагнитные оксиды железа; USPIO – суперпарамагнитные оксиды железа (микрочастицы); MION – монокристаллические оксиды железа; PFOB – перфторооктилбромид.



Побочные реакции для МР контрастных соединений редкие [20]:

- небольшое преходящее увеличение уровня билирубина и железа в крови;
- развитие умеренных головных болей временного характера (6,8 %);
- развитие чувства тошноты (4,1 %);
- рвота (2 %);
- снижение АД, кишечные расстройства или кожные высыпания (менее 1 %).

## 1.2 Применение $Mn^{2+}$ -содержащих МР контрастных препаратов

Современные контрастные соединения, наиболее часто используемые в клинике, являются комплексами иона гадолиния  $Gd^{3+}$  и хелатирующих агентов [23]. Было подтверждено отсутствие значимых побочных реакций на эти соединения [23].

Однако, сам по себе ион  $Gd^{3+}$  в несвязанном состоянии является токсином для организма [23]. Это связано с отсутствием путей метаболизма гадолиния (III) в организме, так как этот ион не является необходимым микроэлементом [15, 18].

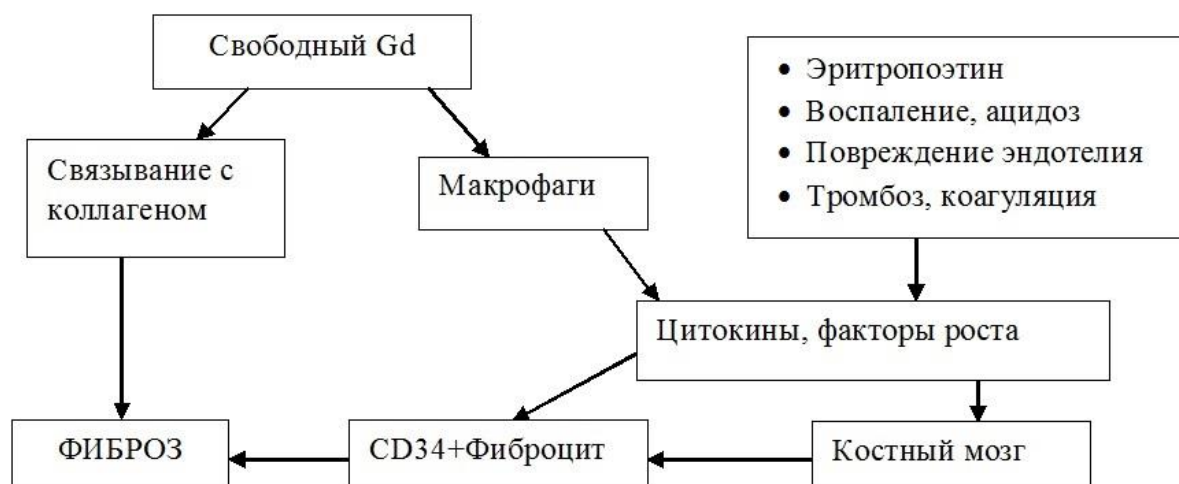
В норме даже при применении высоких доз гадолиний содержащих МР контрастных препараты (в 3 раза больше минимальной дозы) эти соединения в неизменном виде выводятся почками полностью (время полувыведения 90-100 минут) [23]. В случае патологии почек возможно задержка соединения в организме, что обуславливает длительное воздействие организма на препарат как физически, так и химически, что повышает риск распада комплекса [23].

Стабильность комплексов гадолиния (III) и хелатирующих агентов определяется термодинамической стабильностью соединения, которая отражает степень аффинности иона к лиганду и зависит от концентрации того и другого, и кинетической стабильностью, определяющей скорость образования и распада комплекса гадолиний-лиганд и зависящей от минимальной энергии протекания химической реакции [23]. Проводились эксперименты по определению условий распада и накопления иона гадолиния (III) в тканях. В работах Wedeking et alia

была доказана связь между диссоциацией комплекса МР контрастного препарата и накопления иона  $Gd^{3+}$  в тканях крыс причем наиболее быстрые диссоциация и накопление были характерны для линейных соединений (Магневист<sup>™</sup>, Омнискан<sup>™</sup>) [30]. Эксперименты Laurent et alia показали зависимость диссоциации макроциклических комплексов (гадобутрола, гадотеровая кислота, гадотеридол) от рН среды – для излучавшихся соединений диссоциация была максимально быстрой при нейтральной среде [23]. Полученные в экспериментах данные показывают, что длительное пребывание комплексов гадолиния (III) в физиологических условиях живого организма в норме приводит к диссоциации комплекса и накоплению иона  $Gd^{3+}$  в тканях [23].

В свою очередь накопление иона чаще всего приводит к развитию такого заболевания, как *нефрогенный системный фиброз (НСФ)* – заболевание, характеризующееся утолщением, индурацией и повышением жесткости кожи с возможным вовлечением в процесс фиброза внутренних органов (легкие, сердце, печень, мышцы) [15, 25]. На основе клинических данных и ретроспективных исследований была определена частота проявления НСФ в 6,7 % у пациентов с почечной недостаточностью [2, 15, 23]. Время развития первых признаков НСФ – от 2 до 75 дней (медиана 25 дней) [2, 23]. Дополнительными условиями развития патологии являются ацидоз, гиперфосфатемия, заболевания печени, гиперкоагуляция и любые воспалительные процессы [23].

Патогенез фиброза включает в себя с одной стороны активацию и пролиферацию фиброцитов с усилением синтез коллагена, с другой стороны - активацию иммунного ответа путем фагоцитоза иона  $Gd^{3+}$  макрофагами тканей и дальнейшей презентацией с выработкой цитокинов, - что усиливает фиброз тканей (рис. 10) [15, 23].



**Рис. 10. Патогенез нефрогенного системного фиброза**

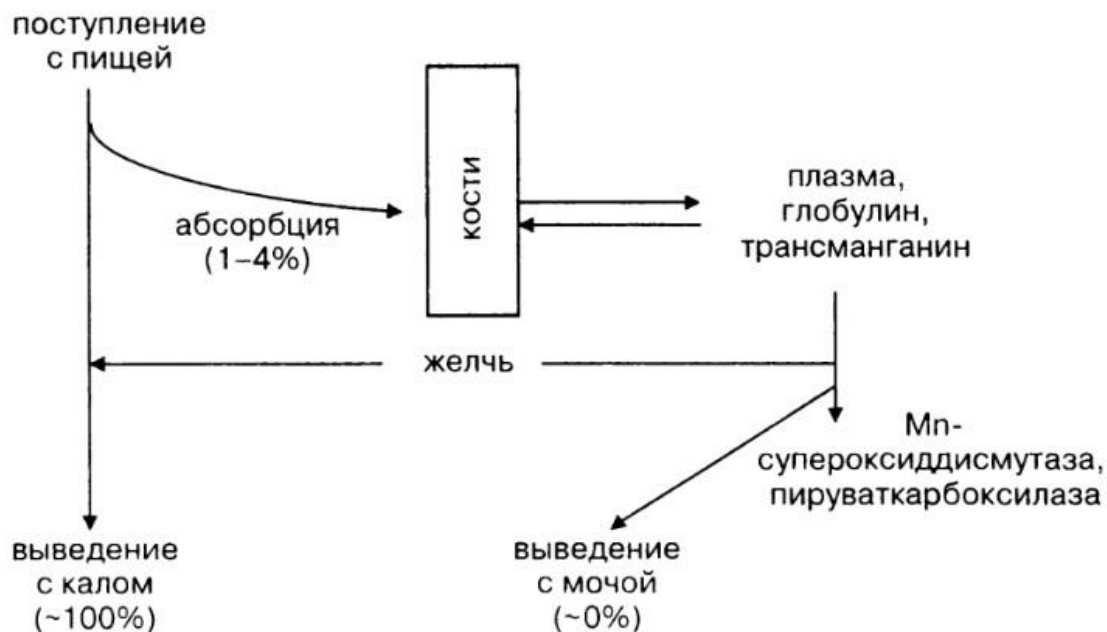
Токсичность иона  $Gd^{3+}$  и риск развития фиброза при применении МР контрастных средств с гадолинием (III) у пациентов с почечной недостаточностью дало предпосылки для создания более безопасных аналогов, не имеющих подобных побочных эффектов.

Как было описано в п. 1.1 среди парамагнитных ионов, которые возможно использовать для создания МР контрастных препаратов, есть диспрозий (II), препараты на основе которого редко применяются в клинике, вследствие недостаточной изученности данного элемента [23]. Так же ион железа (III), используемый в виде микрочастиц с содержанием железа, которое обладает прооксидантным действием в условиях опухолевых процессов, усиливая перекисное окисление липидов и вызывая окислительные модификации белков, и ион марганца (II) [3, 11, 18, 31].

Марганец является одним из микроэлементов организма человека и компонентов большого количества ферментов (рис. 11). Среди функций, выполняемых ферментами, содержащими марганец [18]:

- участие в синтезе и обмене нейромедиаторов в нервной системе;
- препятствие свободно-радикальному окислению;
- участие в обмене гормонов щитовидной железы (тироксин);
- усиление гипогликемического эффекта инсулина;
- противодействие жировой дегенерации печени;

- участие в метаболизме витаминов С, Е, группы В, холина, меди.



**Рис. 11. Схема обмена марганца**

Наличие естественного пути метаболизма и участие в ферментативных реакциях привело к созданию и исследованию  $Mn^{2+}$ -содержащих МР контрастных препаратов.

Основные современные контрастные соединения на основе иона марганца (II) были получены в совместных научных работах специалистов ГБОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета, Национального исследовательского Томского политехнического университета и Томского ФГБНУ НИИ Кардиологии.

Первым соединением на основе иона  $Mn^{2+}$  был комплекс Mn-DTPA или Пентаманг<sup>™</sup>, отнесенный к «позитивным» T1 контрастным препаратам. Данный препарат показал близкие биофизические показатели с аналогом Gd-DTPA или Магневист<sup>™</sup> [12, 13, 17]. Была достигнута схожая по контрастности и четкости визуализация патологических образований головного мозга и сердца картина при сравнении данных препаратов [12, 13, 17].  $Mn^{2+}$ -содержащие соединения не проявили токсического воздействия на доклинической стадии испытания, а при клинических исследованиях единственным побочным эффектом было ощущение тепла в области лица и ушей при введении препарата. Общий анализ

крови и мониторинг ЧСС и АД пациентов показали отсутствие значимых изменений до и после введения препарата [7, 12, 13, 17].

При дальнейших исследованиях было получено новое соединение марганца (II) с хелатирующим агентом, имевшее схожие параметры с Пентамангом<sup>™</sup> - это был комплекс Mn-EDTA или Мангаскан<sup>™</sup> [7, 12, 13].

Ведутся исследования циклических марганецсодержащих контрастных соединений, например, Mn-CDTA или цикломагна, показывающего близкие результаты при МР-ангиографии при сравнении с препаратами на основе гадолиния (III) [6].

Пентаманг<sup>™</sup> и Мангаскан<sup>™</sup> являются основными представителями ряда марганец содержащих МР контрастных соединений, наиболее часто используемых при контрастировании опухолевых процессов, ишемических повреждений сердца [12, 13, 28]. Однако, недостатком этих препаратов является отсутствие специфического взаимодействия с клетками, так как эти соединения накапливаются во внеклеточной среде, не обладая органотропностью [12, 13]. Отсутствие специфичности снижает диагностическую ценность этих препаратов. Примером специфических МР контрастных соединений на основе иона гадолиния (III) можно привести Примовист<sup>™</sup> (динатриевая соль гадоксетовой кислоты, Gd-ЕОВ-DTPA) и Мкльтиханс<sup>™</sup> (гадобенат димеглюмина, Gd-ВОРТА), являющихся основными препаратов выбора при МР диагностики заболеваний печени [22, 26, 27]. Однако, для данного препарат так же свойственны недостатки Gd<sup>2+</sup>-содержащих соединений [23].

Дальнейшее исследование МР контрастных соединений на основе иона Mn<sup>2+</sup> лежит в создания комплекса, способного специфично связываться или проникать в определенные клетки организма. Одним из таких соединений является парамагнитное контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA, полученное на кафедре биотехнологии и органической химии Томского политехнического университета (зав. кафедры д.х.н. Краснокутская Е.А.).

Оценка характера сигнала от органов крыс при введении данного соединения показало быстрое усиление интенсивности сигнала от печени и медленное ее снижение [1, 16]. Эти результаты позволяют предположить гепатоспецифическую активность соединения. Однако эти данные основаны на качественной оценке сигнала, что требует количественной проверки тропности соединения к ткани печени.

### 1.3 Релаксометрия

Вопрос количественной оценки накопления контрастного препарата в МРТ всегда вызывал и вызывает большой интерес. Данная информация может позволить оценить, как свойства самого препарата, так и физиологическую активность органа и патологического очага по накоплению препарата.



**Рис. 12. Последовательность восстановления с инверсией: TI – время инверсии, GM – серое вещество, CSF - ликвор**

Решение данной проблемы было осложнено тем, что интенсивность полученного сигнала не имеет прямой зависимости от концентрации МР контрастного соединения [8, 20].

Однако, как было описано выше (см. п. 1.1), релаксивность определяется концентрацией соединения, поэтому целью при исследовании метода оценки распределения препарата были поиск способа расчета релаксивности и нахождения корреляции с концентрацией [8].

Однако, как было описано выше (см. п. 1.1), релаксивность определяется концентрацией соединения, поэтому целью при исследовании метода оценки распределения препарата были поиск способа расчета релаксивности и нахождения корреляции с концентрацией [8].

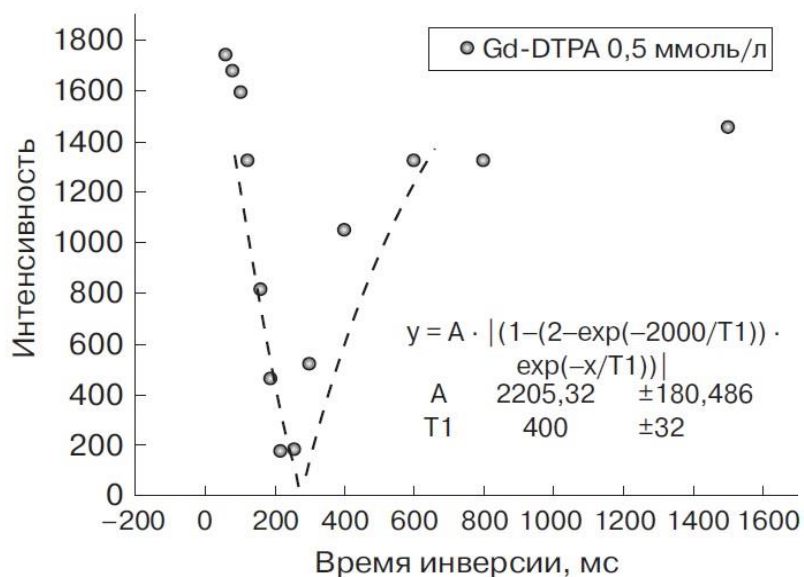
В ранее проведенных исследованиях для получения значений релаксивности была использована последовательность TurboSE с инвертирующим импульсом, отклоняющим суммарный вектор намагниченности на угол больше  $60^\circ$  [14]. Это позволяет увеличить время T1-релаксации и оценить зависимость интенсивности от времени инверсии TI (time of inversion) – параметра последовательности, определяющего время между инвертирующим импульсом и возбуждающим импульсом (рис. 12) [5, 31].

Интенсивность сигнала в зависимости от времени инверсии определяется формулой:

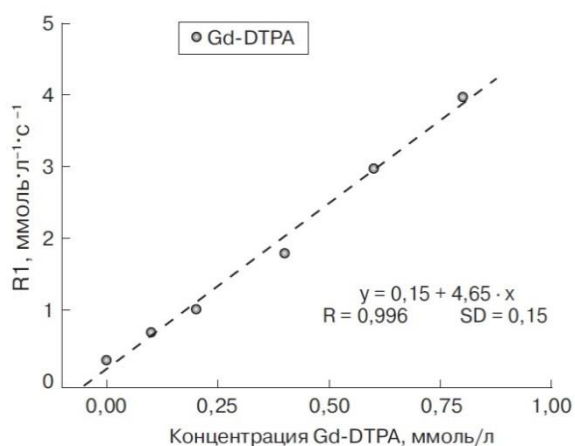
$$S(TI) = A * \left[ \left( 1 - (2 - e^{-TR/T1}) \right) * e^{-TI/T1} \right], \quad (6)$$

где TI – время инверсии, T1 – время продольной релаксации, A – коэффициент уравнения [12]. График данной зависимости для контрастного соединения Gd-DTPA представлен на рисунке 13 [14].

**Рис. 13. График зависимости интенсивности сигнала от времени инверсии для контрастного препарата Gd-DTPA**



Коэффициент T1 отражает укорочение времени T1-релаксации протонов водорода, а его обратная величина характеризует релаксивность R1 [14, 25, 29].



Дальнейшее статистическое исследование зависимости релаксивности от концентрации соединения показало наличие сильной статистически значимой линейной корреляции [14]. На рисунке 14 отображена данная зависимость для препарата Gd-DTPA. Исследования с другими МР контрастными соединениями

также показало наличие корреляции этих признаков [14, 25, 29].

Знание данного калибровочного графика позволяет оценить концентрацию препарата как в фантомах органов и тканей, так и *in vivo* [14]. Кроме этого коэффициент k для линейного уравнения вида  $y = b + k \cdot x$  равен тангенсу угла наклона прямой и общей релаксивности соединения в растворе [14].

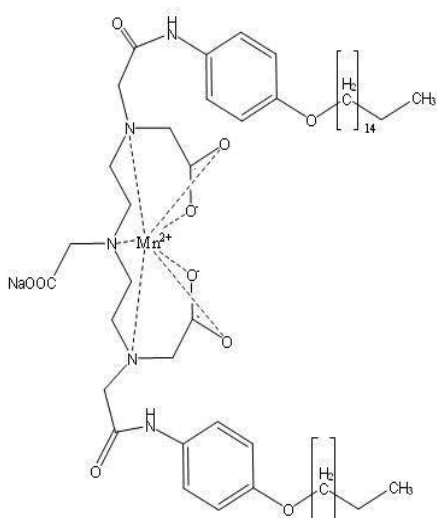
**Рис. 14. График зависимости релаксивности R1 фантомов от концентрации Gd-DTPA**



## 2. Материалы и методы

### 2.1 Контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA

В эксперименте использовалось парамагнитное контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA (рис. 15), полученное на кафедре органического синтеза Томского политехнического университета. Химическая формула GDOF-Mn-DTPA: 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты комплексонат марганца(II). GDOF-Mn-DTPA был получен взаимодействием 4-гексадецилоксианилина с диангидридом диэтилентриаминопентауксусной кислоты (d-DTPA) в среде диметилформаида с последующей реакцией комплексообразования с  $MnCO_3$  в водно-основной среде. Контроль за течением реакций, чистотой полученных



**Рис. 15. Контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA**

продуктов и отсутствием свободных ионов  $Mn^{2+}$  и ДТПА осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silica gel F254 (Merck) в системе растворителей: хлороформ-метанол-вода-уксусная кислота в соотношении 50:30:8:4. Визуализацию пятен соединений осуществляли в УФ-свете (254 нм) и обработкой пластин раствором Арсеназо III. Количественный анализ на  $Mn^{2+}$  проводили комплексометрическим или фотоэлектроколориметрическим методами после предварительной минерализации GDOF-Mn-DTPA серно-азотной смесью.

Линейное соединение существует в виде нанокolloидного раствора и, согласно предварительным исследованиям, обладает амфифильными свойствами с преобладанием липофильных. В экспериментах использовался

коллоидный раствор GDOF-Mn-DTPA с концентрацией 0,08 ммоль/мл и значением pH 8-9.

## **2.2 Методика релаксометрии**

Релаксометрия проводилась на МРТ Toshiba Vantage Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл на базе кабинета МРТ ОГАУЗ Томского областного онкологического диспансера.

Фантомы помещались в штатив для пробирок типа Эппендорф 1,5 мл на 72 гнезда и размещались в квадратурной катушке для исследования головы.

Для исследования использовался протокол TurboSE с инверсией-восстановлением. Инвертирующий импульс подавался в диапазоне от 20 до 5000 мс. Строился график зависимости интенсивности проб от времени инверсии .

На основе зависимости интенсивности сигнала проб от времени инверсии методом нелинейной регрессии были получены значения коэффициентов уравнения (6) , основным из которых является коэффициент T1 - время T1-релаксации и обратное ему значение релаксивности R1 для каждой пробы.

## **2.3 Методы статистической обработки данных**

Построение графиков зависимости интенсивности сигнала фантомов от времени инверсии проводилось в программе Origin Pro 8.1 с помощью метода нелинейной регрессии.

Сравнение и обработка значений релаксивности R1 выполнены в программе SPSS Statistics 21. С целью оценки влияния состояния и условий содержания крыс на значения релаксивности R1 проб проводилось межгрупповое сравнение по выборкам для калибровочных проб и при оценке распределения с помощью критерия Краскела-Уоллиса [4].

Наличие связи между значениями релаксивности R1 и концентраций соединения оценивалось с помощью коэффициента корреляции Спирмена [4]. Построение калибровочного графика проводилось с помощью метода линейной регрессии в программе Origin Pro 8.1 [4].

Используемые методы является общепринятым для анализа экспериментальных данных и широко используется в биологической статистике.

#### **2.4 Методика приготовления фантомов печени крыс**

Фантомы приготавливали из печени крыс Wistar массой 262-360 г (n = 10).

Крысы содержались в одинаковых условиях согласно международным нормам содержания лабораторных животных.

Животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура 20 – 24 °С, относительная влажность составляла 50±20 %.

Для приготовления калибровочных проб крысы (n = 5) усыпляли с помощью CO<sub>2</sub> и выводили из эксперимента методом декапитации. У крыс забиралась печень. Калибровочные фантомы (n = 25) представляли собой 10 % гомогенат печени приготовленный по следующей технологии: 0,5 г печени и 4,5 мл 0,9 % раствора NaCl. Пробы распределялись в пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл.

При оценке распределения контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA крысам (n = 5) для наркоза внутримышечно вводили Золетил-100 дозой 2 мг/100 г. Контрастное соединение в дозировке 0,1 ммоль/кг вводилось в правую бедренную вену доступом через продольный разрез по срединно-ключичной линии. Использовался периферический катетера 24G. Через 30 минут от момента введения контрастного соединения животные выводились из

эксперимента методом декапитации. Для исследования у крыс забиралась печень для приготовления фантомов ( $n = 25$ ), распределенных по пробиркам типа Эппендорф 1,5 мл.

## **2.5 Материалы используемые при определении минимальной контрастирующей дозы**

Для оценки дозировки использовались крысы Wistar ( $n = 5$ ).

Крысы содержались в одинаковых условиях согласно международным нормам содержания лабораторных животных.

Крыс размещали в клетках с металлическими решетками-крышками с углублением для корма. Составные части оборудования – стеллаж, клетка, кормушка-поилка изготовлены из нержавеющей стали. В качестве подстила использовалась древесная стружка.

Корм давался на свое усмотрение в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. Корм для внесения в барьерную зону содержания животных автоклавируется. Для кормления лабораторных животных использовался полнорационный гранулированный комбикорм, соответствующий требованиям ГОСТ Р 50258-92, ГОСТ Р 51849-2001 (с изм. №1, п.5, п.7.) и ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных № 13-7-3/1010 от 15.07.97 г. и изменениям к ним № 13-5-2/1600 от 06.05.99 г.

Поение животных осуществлялось водопроводной водой дается на свое усмотрение в стандартных питьевых бутылочках. Забор воды для поения осуществлялся из точки отбора воды, расположенной в «чистой» зоне моечно-стерилизационном блоке. Воду разливали в стерилизованные стеклянные бутылочки с металлическими носиками-поилками. Смену бутылочек с водой осуществляли два раза в неделю.

Животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура 20 – 24 °С, относительная влажность составляла 50±20 %.

## **2.6 Метод экспериментального определения минимальной терапевтической дозы**

При оценке терапевтической дозы контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA крысам (n = 5) для наркоза внутримышечно вводили Золетил-100 дозой 2 мг/100 г. Контрастное соединение в дозировке 0,1; 0,05; 0,025; 0,0125 и 0,01 ммоль/кг вводили в правую бедренную вену доступом через продольный разрез по срединно-ключичной линии. Использовался периферический катетер 29G.

Животного фиксировали и укладывали в РЧ-катушку для исследования головы.

МР-томография проводили на МРТ Toshiba Vantage Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл на базе кабинета МРТ ОГАУЗ Томского областного онкологического диспансера. Использовали протокол T1ВИ с параметрами сканирования: TR = 4,4 мс, TE = 1,9 мс, FOV = 23\*54 см, толщина среза 2,5 мм.

В данной работе при обработке полученных значений использовался коэффициент контрастирования:

$$\text{Коэффициент контрастирования} = \frac{\Delta I_{\text{ио}}}{\Delta I_{\text{м}}},$$

Где  $\Delta I_{\text{ио}}$ - среднее значение интенсивности для пяти измерений в исследуемой области,  $\Delta I_{\text{м}}$ - среднее значение интенсивности для пяти измерений в области мышц нижней или верхней конечности экспериментального животного.

## **2.7 Материалы используемые при оценке влияния органической молекулы на накопление в печени**

Химическая формула GDOF-Tc<sup>99m</sup>-DTPA: 2-(2-карбоксиметил-(4-гексадецилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецилоксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты комплексонат Tc<sup>99m</sup>. Способ получения: порошок GDOF-DTPA (2 мкг) смешивали с раствором гидрокарбоната натрия (0,5 мл) и нагревали до полного растворения. Далее в раствор добавляли двуххлористое олово (2 мкг), перемешивали и инкубировали при комнатной температуре (25 °С) в течение 20 минут. Полученный раствор смешивали с элюатом Tc<sup>99m</sup> и инкубировали 10 минут. Получили опалесцирующий раствор без запаха.

В качестве контроля использовался радиофармпрепарат Технефит.

В эксперименте использовались крысы Wistar (n = 10).

Крысы содержались в одинаковых условиях согласно международным нормам содержания лабораторных животных.

Крыс размещали в клетках с металлическими решетками-крышками с углублением для корма. Составные части оборудования – стеллаж, клетка, кормушка-поилка изготовлены из нержавеющей стали. В качестве подстила использовалась древесная стружка.

## **2.8 Методы используемые при оценке влияния органической молекулы на накопление в печени**

При оценке накопления GDOF-Tc<sup>99m</sup>-DTPA (n = 5) и Технефита (n = 5) для наркоза внутримышечно вводили Золетил-100 дозой 2 мг/100 г. Контрастные соединения в дозировке 0,025 ммоль/кг вводили в бедренную вену доступом через продольный разрез по срединно-ключичной линии. Использовался периферический катетера 29G.

Животное фиксировали и укладывали в зоне сканирования аппарата ОФЭКТ/КТ Siemens Symbia (серия Т). Протокол исследования: коллиматор

128, увеличение 1,3, время исследования 40 минут, сбор данных каждые 4 секунды. КТ-сканирование с толщиной среза 3 мм.

## **2.9 Материалы для контрольного сравнения накопления GDOF-Mn-DTPA и контрольного образца**

В эксперименте использовался фитат  $Mn^{2+}$  путем смешивания двухлористым Mn. Концентрация полученного раствора 0,03 ммол/мл.

В эксперименте использовались крысы Wistar (n = 5).

Крысы содержались в одинаковых условиях согласно международным нормам содержания лабораторных животных.

Крыс размещали в клетках с металлическими решетками-крышками с углублением для корма. Составные части оборудования – стеллаж, клетка, кормушка-поилка изготовлены из нержавеющей стали. В качестве подстила использовалась древесная стружка.

Животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура 20 – 24 °С, относительная влажность составляла 50±20 %.

## **2.10 Методы для контрольного сравнения накопления GDOF-Mn-DTPA и контрольного образца**

При оценке динамики накопления контрастного соединения крысам (n = 5) для наркоза внутримышечно вводили Золетил-100 дозой 2 мг/100 г. Контрастное соединение в дозировке 0,025 ммоль/кг вводили в правую бедренную вену доступом через продольный разрез по срединно-ключичной линии. Использовался периферический катетера 29G.

Животного фиксировали и укладывали в РЧ-катушку для исследования головы.

МР-томография проводили на МРТ Toshiba Vantage Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл на базе кабинета МРТ ОГАУЗ Томского областного

онкологического диспансера. Использовали протокол T1ВИ с параметрами сканирования: TR = 4,4 мс, TE = 1,9 мс, FOV = 23\*54 см, толщина среза 2,5 мм.



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

### **Введение**

Основная цель данного раздела – оценить перспективность развития и планировать финансовую и коммерческую ценность конечного продукта, представленного в рамках исследовательской работы. Коммерческая ценность определяется не только наличием более высоких технических характеристик над конкурентными разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сможет ответить на следующие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его цена, каков бюджет научного исследования, какое время будет необходимо для продвижения разработанного продукта на рынок.

Данный раздел, предусматривает рассмотрение следующих задач:

- Оценка коммерческого потенциала разработки.
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности исследования.

Целью НИР является исследование магнитно резонансных препоратов для МРТ

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

#### **4.1.1 Анализ конкурентных технических решений**

Сравним два варианта получения результатов исследования:

- Использование лабораторных крыс Wistar;

- Использование кроликов NZW.

Детальный анализ необходим, т.к. каждая вариант имеет свои достоинства и недостатки. В таблице 4.1 показано сравнение с точки зрения технических и экономических критериев оценки эффективности.

Таблица 4.1 – Сравнение конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>кл</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>кл</sub>
1	2	3	4	6	7
<b>Технические критерии оценки ресурсоэффективности</b>					
1. Актуальность исследования	0,12	5	5	0,6	0,6
2. Количество оборудования	0,13	5	4	0,65	0,52
3. Удобство хранения	0,16	5	3	0,8	0,48
4. Эффективность работы	0,11	4	5	0,44	0,55
5. Удобство эксплуатации	0,2	3	4	0,6	0,8
<b>Экономические критерии оценки эффективности</b>					
1. Цена сырья	0,18	5	2	0,9	0,36
2. Финансирование научной разработки конкурентных товаров и разработок	0,1	5	4	0,5	0,4
<b>Итого</b>	<b>1</b>	<b>32</b>	<b>27</b>	<b>4,49</b>	<b>3,71</b>

Расчет конкурентоспособности, на примере актуальности исследования, определяется по формуле:

$$K = \sum B_i * B_i = (0,12 * 5) + (0,13 * 5) + (0,16 * 5) + (0,11 * 4) + (0,2 * 4) + (0,18 * 5) + (0,1 * 5) = 4,49$$

где  $K$  – конкурентоспособность проекта;  $B_i$  – вес показателя (в долях единицы);  $B_i$  – балл показателя.

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что исследование является наиболее актуальным и перспективным, имеет конкурентоспособность.

#### 4.1.2 SWOT-анализ

Для исследования внешней и внутренней среды проекта, в этой работе проведен SWOT-анализ с детальной оценкой сильных и слабых сторон исследовательского проекта, а также его возможностей и угроз.

Первый этап, составляется матрица SWOT, в которую описаны слабые и сильные стороны проекта и выявленные возможности и угрозы для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде, приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Матрица SWOT-анализа

<b>Сильные стороны</b>	<b>Слабые стороны</b>
С1. Высокое накопление препарата в печени.	Сл1. Влияние на свертываемость крови.
С2. дешевизна используемого препарата	Сл2. Плохая растворимость в не щелочных растворителях.
С3. Короткий период выведения препарата.	Сл3. Долгий синтез препарата.
С4. Безопасность МРТ.	
<b>Возможности</b>	<b>Угрозы</b>
В1. Использование оборудования ОКБ и ИШНПТ ТПУ.	У1. Токсичность растворителя.
В2. Появление потенциального спроса на	У2. Отсутствие поддержки и финансирования со

препарат.	стороны государства.
В3. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж.	

На втором этапе на основании матрицы SWOT строятся интерактивные матрицы возможностей и угроз, позволяющие оценить эффективность проекта, а также надежность его реализации. Соотношения параметров представлены в таблицах 4.3–4.6.

Таблица 4.3 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и сильные стороны»

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

Таблица 4.4 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и слабые стороны»

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

Таблица 4.5 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и сильные стороны»

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

Таблица 4.6 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и слабые стороны»

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

Результаты анализа представлены в итоговую таблицу 4.7.

Таблица 4.7 – Итоговая таблица SWOT-анализа

	<p><b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта</b></p> <p>C1. Высокое накопление препарата в печени.</p> <p>C2. дешевизна используемого препарата</p> <p>C3. Короткий период выведения препарата.</p> <p>C4. Безопасность МРТ.</p>	<p><b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта</b></p> <p>Сл1. Влияние на свертываемость крови.</p> <p>Сл2. Плохая растворимость в не щелочных растворителях.</p> <p>Сл3. Долгий синтез препарата.</p>
<p><b>Возможности</b></p> <p>В1. Использование оборудования ОКБ и ИШНПТ ТПУ.</p> <p>В2. Появление потенциального спроса на препарат.</p> <p>В3. Внедрение на мировой рынок,</p>	<p><b>Направления развития</b></p> <p>В1С2. Нет необходимости покупать оборудование, что делает исследование очень дешевым.</p> <p>В2С1. Препарат является высокоэффективным .</p> <p>В3С3С4. Безопасность препарата и метода МРТ даст толчок на спрос и</p>	<p><b>Сдерживающие факторы</b></p> <p>В3В2Сл3Сл2. Длительное получение и сложность растворения не повлияет на спрос и распространение препарата, в виду его эффективности .</p>

экспорт за рубеж.	экспорт.	
<b>Угрозы</b> У1. Токсичность растворителя. У2. Отсутствие поддержки и финансирования со стороны государства.	<b>Угрозы развития</b> У1С3. Хотя препарат может быть токсичен, он быстро выводится из организма и не наносит ущерб. У2С1С2С3. высокая эффективность и дешевизна может привлечь финансирование со стороны.	<b>Уязвимости:</b> У1Сл1Сл2. Возможны индивидуальные непереносимости, что требует дальнейших исследований и совершенствования технологии получения.

В результате SWOT-анализа показано, что преимущества исследуемого препарата преобладают над его недостатками. Данные недостатки, которые на данный момент на практике не устранены, но в теории уже есть возможности для их устранения. Основные направления повышения конкурентоспособности проекта: дальнейших исследований и совершенствования технологии получения.

## 4.2 Планирование научно-исследовательских работ

### 4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса научно-исследовательских работ осуществляется в порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение количества исполнителей для каждой из работ;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для оптимизации работ удобно использовать классический метод линейного планирования и управления.

Результатом такого планирования является составление линейного графика выполнения всех работ. Порядок этапов работ и распределение исполнителей для данной научно-исследовательской работы, приведен в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Научный руководитель
	2	Календарное планирование выполнения НИР	Инженер, научный руководитель
Выбор способа решения поставленной задачи	3	Обзор научной литературы	Инженер
	4	Выбор методов исследования	Инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Планирование эксперимента	Инженер, научный руководитель
	6	Подготовка материалов	Инженер
	7	Проведение эксперимента	Инженер
Обобщение и оценка результатов	8	Обработка полученных данных	Инженер
	9	Оценка правильности полученных	Инженер,

		результатов	Научный руководитель
Оформление отчета по НИР	10	Составление пояснительной записки	Инженер

#### 4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

При проведении научных исследований основную часть стоимости разработки составляют трудовые затраты, поэтому определение трудоемкости проводимых работ является важным этапом составления бюджета.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости использована следующая формула:

$$t_{\text{ож}i} = \frac{3t_{\text{mini}} + 2t_{\text{max}i}}{5}, \quad (4.1)$$

где  $t_{\text{ож}i}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы, человеко-дни;

$t_{\text{mini}}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы, человеко-дни;

$t_{\text{max}i}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы, человеко-дни.

Зная величину ожидаемой трудоемкости, можно определить продолжительность каждой  $i$ -ой работы в рабочих днях  $T_{pi}$ , при этом учитывается параллельность выполнения работ разными исполнителями. Данный расчёт позволяет определить величину заработной платы.

$$T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i}, \quad (4.2)$$

где  $T_{pi}$  – продолжительность одной работы, рабочие дни;

$t_{\text{ож}i}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, человеко-дни;



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

Для перевода длительности каждого этапа из рабочих в календарные дни, необходимо воспользоваться формулой (4.3):

$$T_{ki.инж} = T_{pi} \cdot k_{кал}, \quad (4.3)$$

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

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

$k_{кал}$  – календарный коэффициент.

Календарный коэффициент определяется по формуле:

$$k_{кал.инж} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48 \quad (4.4)$$

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

Расчеты временных показателей проведения научного исследования обобщены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ						Длительность работ в рабочих днях $T_{pi}$	Длительность работ в календарных днях $T_{ki}$
	$t_{min}$ , чел-дни		$t_{max}$ , чел-дни		$t_{ожг}$ , чел-дни			
	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	3	-	5	-	3,8	-	3,8	6
2. Календарное планирование выполнения НИР	2	1	4	3	2,8	1,8	2,8	4
3. Обзор научной литературы	-	5	-	8	-	6,2	6,2	10
4. Выбор методов исследования	-	2	-	4	-	2,8	2,8	4
5. Планирование эксперимента	1	4	2	6	1,4	4,8	4,8	7
6. Подготовка материалов	-	4	-	6	-	4,8	4,8	7
7. Проведение эксперимента	-	12	-	18	-	14,4	14,4	21
8. Обработка полученных данных	-	8	-	12	-	9,6	9,6	15
9. Оценка правильности полученных результатов	1	2	3	4	1,8	2,8	2,8	4
10. Составление пояснительной записки		10		12	-	10,8	10,8	16
<b>Итого:</b>	7	48	14	73	9,8	58	62,8	94

Примечание: Исп. 1 – научный руководитель, Исп. 2 – инженер.

На основе таблицы составлен календарный план-график выполнения проекта с использованием диаграммы Ганта (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Диаграмма Ганта

№	Вид работ	Исп	$T_{ki}$ , кал. дн.	Продолжительность работ													
				февр			март			апр			май				
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
1	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Исп1	6	■													
2	Календарное планирование выполнения ВКР	Исп1 Исп2	4	■													
3	Обзор научной литературы	Исп2	10		■												
4	Выбор методов исследования	Исп2	4			■											
5	Планирование эксперимента	Исп1 Исп2	5			■											
6	Подготовка материалов	Исп2	7				■										
7	Проведение эксперимента	Исп2	23					■	■	■							
8	Обработка полученных данных	Исп2	15								■	■					
9	Оценка правильности полученных результатов	Исп1 Исп2	4										■				
10	Составление пояснительной записки	Исп2	16											■	■		

Примечание:



– Исп. 1 (научный руководитель),



– Исп. 2 (инженер)

### 4.3 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета научно-технического исследования учитывались все виды расходов, связанных с его выполнением. В этой работе использовать следующую группировку затрат по следующим статьям:

- материальные затраты научно-исследовательской работы (НИР);
- затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы НИР.

#### 4.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования

Материальные затраты — это затраты организации на приобретение сырья и материалов для создания готовой продукции.

Данная часть включает затрат всех материалов, используемых в исследования магнитноконтрастных препаратов для МРТ. Результаты расчета затрат представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Затраты на исследования магнитноконтрастных препаратов для МРТ

Наименование статей	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Итого затраты, руб.
Крысы Wistar	кг	5	1500	7500
<b>Итого:</b>				7500

### 4.3.2 Расчет амортизации специального оборудования

Расчет сводится к определению амортизационных отчислений, так как оборудование было приобретено до начала выполнения данной работы и эксплуатировалось ранее, поэтому при расчете затрат на оборудовании учитываем только рабочие дни по данной теме.

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации: рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (4.5)$$

где  $n$  – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m, \quad (4.6)$$

где  $I$  – итоговая сумма, тыс. руб.;  $m$  – время использования, мес.

Таблица 4.12 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во ед.	Срок полезного использования, лет	Время использования, мес.	$H_A$ , %	Цена оборудования, руб.	Амортизация
1	2	3	4	5	6	7	8
1	МРТ Toshiba Vantage Titan	1	15	0,16	7	32000000	29867
2	ПЭВМ	1	3	6	33	274990	45373
<b>Итого:</b>						75240 руб.	

### 4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В данном разделе рассчитывается заработная плата инженера и руководителя, помимо этого необходимо рассчитать расходы по заработной плате, определяемые трудоемкостью проекта и действующей системой оклада.

Основная заработная плата  $Z_{осн}$  одного работника рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (4.7)$$

где  $Z_{дн}$  – среднедневная заработная плата, руб.;  $T_p$  – продолжительность работ, выполняемых работником, раб.дн. (таблица 4.9).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

Для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} = \frac{51285 \cdot 10,3}{246} = 2147,3 \text{ руб.}, \quad (4.8)$$

где  $Z_m$  – месячный должностной оклад работника, руб.;  $F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дней;  $M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

- при отпуске в 28 раб. дня –  $M = 11,2$  месяца, 5-дневная рабочая неделя;
- при отпуске в 56 раб. дней –  $M = 10,3$  месяца, 6-дневная рабочая неделя.

Для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} = \frac{33150 \cdot 11,2}{213} = 1743,1 \text{ руб.}. \quad (4.9)$$

Должностной оклад работника за месяц:

- для руководителя:

$$Z_m = Z_{mc} \cdot (1 + k_{np} + k_o) k_p = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 51285 \text{ руб.} \quad (4.10)$$

– для инженера:

$$Z_m = Z_{mc} \cdot (1 + k_{np} + k_o) k_p = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 33150 \text{ руб.}, \quad (4.11)$$

где  $Z_{mc}$  – заработная плата, согласно тарифной ставке, руб.;  $k_{np}$  – премиальный коэффициент, равен 0,3;  $k_o$  – коэффициент доплат и надбавок, равен 0,2;  $k_p$  – районный коэффициент, равен 1,3 (для г. Томска).

Таблица 4.13 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	52/14	104/14
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	48/5	24/10
Действительный годовой фонд рабочего времени	246	213

Таблица 4.14 – Расчет основной заработной платы исполнителей

Исполнители НИ	$Z_{мс}, руб$	$k_{пр}$	$k_{\delta}$	$k_p$	$Z_{м}, руб$	$Z_{осн}, руб$	$T_p, раб.дн.$	$Z_{осн}, руб$
Руководитель	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2147,3	9,8	21043,5
Инженер	17000	0,3	0,2	1,3	33150	1743,1	58	101099,8
Итого:								122143,3

#### 4.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

– для руководителя:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 21043,5 = 3156,5 \text{ руб.} \quad (4.12)$$

– для инженера:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 101099,8 = 15164,9 \text{ руб.}, \quad (4.13)$$

где  $k_{доп}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,15).



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

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

– для руководителя:

$$З_{внеб} = k_{внеб} (З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot (21043,5 + 3156,5) = 7260 \text{ руб.} \quad (4.14)$$

– для инженера:

$$З_{внеб} = k_{внеб} (З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot (101099,8 + 15164,9) = 34879,4 \text{ руб.}, \quad (4.15)$$

где  $k_{внеб}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд ОМС и социальное страхование). Общая ставка взносов составляет в 2021 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ).

#### 4.3.6 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергия, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д.

Величина накладных расходов определяется по формуле

$$З_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{пр}, \quad (4.16)$$

где  $k_{пр}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величина коэффициента принимается равной 0,12 - 0,16.

### 4.3.7 Бюджетная стоимость НИР

Таблица 4.15 – Группировка затрат по статьям

Статьи							
1	2	3	4	5	6	7	8
Амортизация	Сырье, материалы	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого без накладных расходов	Накладные расходы	Стоимость бюджета
75240	7500	122143,3	18321,4	42139,4	265344,1	31386,9	296731

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется бюджет НИ по форме, приведенной в таблице 4.16. В таблице также представлено определение бюджета затрат для конкурирующего научно-исследовательских решения проекта.

Таблица 4.16 – Группировка затрат по статьям

№	Наименование статьи	Сумма, руб.		Примечание
		Текущий Проект	Аналог.1	
1	Материальные затраты НИР	7500	20000	Пункт 4.3.1
2	Затраты на специальное оборудование	75240	75240	Пункт 4.3.2
3	Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	122143,3	122143,3	Пункт 4.3.3
4	Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	18321,4	18321,4	Пункт 4.3.4
5	Отчисления во внебюджетные фонды	42139,4	42139,4	Пункт 4.3.5

6	Накладные расходы	31386,9	29689,8	Пункт 4.3.6
Бюджет затрат НИР		296731	309231	Сумма ст. 1- 6

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

Для определения эффективности исследования рассчитан интегральный показатель эффективности научного исследования путем определения интегральных показателей финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

##### 4.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получен в процессе оценки бюджета затрат двух вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принят за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Определим значения показателя для разрабатываемой технологии и аналогов, приведенных в пункте 4.1.1 данной работы.

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (4.17)$$

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

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

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения.

$\Phi_{\text{текущ.проект}} = 296731$  руб,  $\Phi_{\text{исп.2}} = 309231$ руб.

$$I_{\text{финр}}^{\text{тек.пр.}} = \frac{\Phi_{\text{тек.пр.}}}{\Phi_{\text{мах}}} = \frac{296731}{309231} = 0,96;$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.2}} = \frac{\Phi_{\text{исп.2}}}{\Phi_{\text{мах}}} = \frac{309231}{309231} = 1;$$

В результате расчета консолидированных финансовых показателей по двум вариантам разработки вариант 1 считается более приемлемым с точки зрения финансовой эффективности. .

#### 4.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов выполнения НИР ( $I_{pi}$ ) определен путем сравнительной оценки их характеристик, распределенных с учетом весового коэффициента каждого параметра (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Исп.2
1. Безопасность при использовании установки	0,25	5	5
2. Стабильность работы	0,15	3	4
3. Удобство в эксплуатации	0,15	4	5
4. Энергосбережение	0,15	5	5
5. Материалоёмкость	0,3	5	3
ИТОГО	1	4,4	4,4

Расчет интегрального показателя для разрабатываемого проекта:

$$I_{p1} = 0,25 \cdot 5 + 0,15 \cdot 3 + 0,15 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 + 0,3 \cdot 5 = 4,4;$$

$$I_{p2} = 0,25 \cdot 5 + 0,15 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 + 0,15 \cdot 5 + 0,3 \cdot 3 = 4,4;$$

#### 4.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки

Вычисляется на основании показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.i} = \frac{I_{p-исп.i}}{I_{финр}} \quad (4.18)$$

$$I_{исп.1} = \frac{4,4}{0,96} = 4,583, \quad I_{исп.2} = \frac{4,4}{1} = 4,4.$$

Интегральный показатель эффективности определяет расчетную сравнительную эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{сп1} = \frac{I_i}{I_1} \quad (4.19)$$

$$\mathcal{E}_{сп1} = \frac{4,583}{4,583} = 1,00 \quad \mathcal{E}_{сп2} = \frac{4,4}{4,583} = 0,96.$$

Далее интегральные показатели эффективности каждого варианта НИР сравнивались с интегральными показателями эффективности другого варианта с целью определения сравнительной эффективности проекта (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,96	1,00
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,4	4,4
3	Интегральный показатель эффективности	4,583	4,4
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,00	0,96

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволило сделать вывод об эффективности разрабатываемой технологии. Таким образом можно сделать вывод что выбранный вариант проведения исследования является наиболее эффективным.

### **Выводы по разделу**

В результате выполнения целей раздела можно сделать следующие выводы:

1. Результатом анализа конкурентных технических решений является выбор одного из вариантов реализации НИР как наиболее подходящего и оптимального по сравнению с другими.

2. В ходе планирования для руководителя и инженера был разработан график реализации этапа работ, который позволяет оценивать и планировать рабочее время исполнителей. Определено следующее: общее количество календарных дней для выполнения работ составляет 94 дня; общее количество рабочих дней, в течение которых работал инженер, составляет 58 дней; общее количество рабочих дней, в течение которых работал руководитель, составляет 9,8 дня;

3. Для оценки затрат на реализацию проекта разработан проектный бюджет, который составляет 296731 руб;

4. Результат оценки эффективности НИР показывает следующие выводы:

1) значение интегрального финансового показателя НИР составляет 0,96, что является показателем того, что НИР является финансово выгодной по сравнению с аналогами;

2) значение интегрального показателя ресурсоэффективности НИР составляет 4,4, что совпадает с аналогом;

3) значение интегрального показателя эффективности НИР составляет 4,583, по сравнению с 4,4 и является наиболее высоким, что означает, что техническое решение, рассматриваемое в НИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.