

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

Школа: Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки: 16.04.01 «Техническая физика»
 Отделение школы (НОЦ): Научно-образовательный центр Б.П. Вейнберга

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Ультратонкие NO-содержащие кальций-фосфатные покрытия для титановых имплантатов

УДК 621.385.64:621.793.7:615.47

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ91	Миклашевич Леонид Андреевич		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Б.П. Вейнберга, ИЯТШ	Твердохлебов С.И.	к. ф.-м. н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

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

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД ШБИП	Антоневич О.А.	к.б.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Б.П. Вейнберга, ИЯТШ	Сиделёв Д.В.	к. т. н.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код компетенции	Наименование компетенции
УК(У)-1	Способность осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способность управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способность организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способность применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языке (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способность анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способность определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы её совершенствования на основе самооценки
ОПК(У)-1	Способность к профессиональной эксплуатации современного научного и технологического оборудования и приборов, предназначенных для использования в области технической физики
ОПК(У)-2	Способность демонстрировать и использовать углублённые теоретические и практические знания фундаментальных и прикладных наук, в том числе из области технической физики
ОПК(У)-3	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
ОПК(У)-4	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности в области технической физики
ОПК(У)-5	Способность осуществлять научный поиск и разработку новых перспективных подходов и методов к решению профессиональных задач, готовность к профессиональному росту, к активному участию в научной деятельности, конференциях, выставках и презентациях
ПК(У)-1	Способность критически анализировать современные проблемы технической физики, ставить задачи и разрабатывать программу исследования, выбирать адекватные способы и методы решения экспериментальных и теоретических задач, интерпретировать, представлять и применять полученные результаты
ПК(У)-2	Способность самостоятельно выполнять физико-технические научные исследования для оптимизации параметров объектов и процессов с использованием стандартных и специально разработанных инструментальных и программных средств

Код компетенции	Наименование компетенции
ПК(У)-3	Готовность осваивать и применять современные физико-математические методы для решения профессиональных задач в области технической физики, составлять практические рекомендации по использованию полученных результатов
ПК(У)-4	Способность представлять результаты исследования в формах отчётов, рефератов, публикаций и презентаций
ПК(У)-5	Готовность принимать непосредственное участие в учебной и учебно-методической работе по направлению «Техническая физика», участвовать в разработке программ учебных дисциплин и курсов
ПК(У)-6	Способность проводить учебные занятия, лабораторные работы, обеспечивать практическую и научно-исследовательскую работу обучающихся
ПК(У)-7	Способность применять и разрабатывать новые образовательные технологии
ПК(У)-8	Способность разрабатывать и оптимизировать современные наукоёмкие технологии в областях технической физики, связанных с применением пучковых и плазменных технологий, с учетом экономических и экологических требований
ПК(У)-9	Способность разрабатывать, проводить наладку и испытания, эксплуатировать наукоёмкое технологическое и аналитическое оборудование
ПК(У)-10	Готовность решать прикладные инженерно-технические и технико-экономические задачи с помощью пакетов прикладных программ

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

Школа: Инженерная школа ядерных технологий
Направление подготовки: 16.04.01 «Техническая физика»
Отделение школы (НОЦ): Научно-образовательный центр Б.П. Вейнберга

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
_____ Сиделёв Д.В.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
ОДМ91	Миклашевич Леонид Андреевич

Тема работы:

Ультратонкие NO-содержащие кальций-фосфатные покрытия для титановых имплантатов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№36-83/с от 05.02.2021

Срок сдачи студентом выполненной работы:	22.06.2021
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Изучение возможности нанесения на поверхность титана КФ покрытий, модифицированных NO, методом высокочастотного магнетронного распыления мишени из гидроксиапатита $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ в атмосфере $Ar+N_2$.
---------------------------------	---

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p>	<p>При разработке магистерской диссертации должны быть рассмотрены следующие вопросы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сформировать КФ покрытия методом высокочастотного магнетронного распыления ГАП в смеси аргона и азота при различных объемных концентрациях; 2. Оценить влияние смеси рабочих газов на скорость осаждения, морфологию, физико-химические и биологические свойства осажденных покрытий 3. Разработка рекомендаций для практической реализации исследуемого процесса. 4. Экономическое обоснование проведения НИР. 5. Выводы по работе. Заключение.
--	---

<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Трубченко Т.Г</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Антоневич О.А.</p>

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	<p>15.03.2020</p>
--	-------------------

Задание выдал руководитель:

<p>Должность</p>	<p>ФИО</p>	<p>Ученая степень, звание</p>	<p>Подпись</p>	<p>Дата</p>
<p>Доцент НОЦ Б.П. Вейнберга, ИЯТШ</p>	<p>Твердохлебов С.И.</p>	<p>к.ф.-м.н.</p>		<p>15.03.2020</p>

Задание принял к исполнению студент:

<p>Группа</p>	<p>ФИО</p>	<p>Подпись</p>	<p>Дата</p>
<p>ОДМ91</p>	<p>Миклашевич Леонид Андреевич</p>		<p>15.03.2020</p>

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

Студенту:

Группа	ФИО
ОДМ91	Миклашевич Леонид Андреевич

Школа	Инженерная школа ядерных технологий	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ им. Вейнберга
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Техническая физика

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

1. Стоимость ресурсов технического проекта (ТП): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ В реализации проекта задействованы два человека: руководитель, инженер
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Районный коэффициент 30% Минимальный размер оплаты труда (на 01.01.2020) 12130 руб.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды 30 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности ТП с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Анализ конкурентных технических решений; SWOT-анализ
2. Планирование и формирование бюджета технического проекта	Планирование работ; Разработка графика Ганта. Формирование бюджета затрат на проектирование
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности проекта	Описание потенциального эффекта

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. Календарный план-график проектирования проекта
4. Бюджет затрат ТП

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Трубченко Татьяна Григорьевна	к.э.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ91	Миклашевич Леонид Андреевич		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
ОДМ91	Миклашевич Леонид Андреевич

Школа		Отделение (НОЦ)	
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	16.04.01 «Техническая физика»

Тема ВКР:

Ультратонкие NO-содержащие кальций-фосфатные покрытия для титановых имплантатов	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объектом исследования является кальций-фосфатное покрытие с молекулами NO, нанесённое в смеси газов Ar+N ₂ (50/50) на поверхность титановых имплантатов. Исследовательская работа была проведена в Томском политехническом университете, НОЦ Б.П. Вейнберга, в Лаборатории плазменных гибридных систем. Каждое из помещений лаборатории имеет площадь более 35 м ² .
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ul style="list-style-type: none"> – ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. – ГОСТ 12.2.049-80 ССБТ. Оборудование производственное. Общие эргономические требования. – ГОСТ 21889-76. Система «человек-машина». Кресло человека-оператора. Общие эргономические требования. – ГОСТ 22614-77. Система «человек-машина». Выключатели и переключатели клавишные и кнопочные. Общие эргономические требования – ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения)

	<ul style="list-style-type: none"> – ГОСТ Р 50923-96. Дисплеи. Рабочее место оператора. Общие эргономические требования и требования к производственной среде. Методы измерения – СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации воспитания и обучения, отдыха и восстановления детей и молодежи» – ГОСТ Р ИСО 9355-2-2009. Эргономические требования к проектированию дисплеев и механизмов управления. Часть 2. Дисплеи
<p>2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Вредные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – отсутствие или недостаток необходимого естественного освещения – отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения – повышенным уровнем и другими неблагоприятными характеристиками шума – вредные производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего <p>Опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие веществ, обладающих избирательной токсичностью на органы-мишени и (или) системы при многократном или продолжительном воздействии – наличие электромагнитных полей радиочастотного диапазона
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<p>Объект исследования не оказывает негативного воздействия на гидросферу и литосферу. Используемый в работе растворитель, ацетон, загрязняет атмосферный воздух и гидросферу. Ацетон имеет класс опасности – 4. Используемый в работе газ, азот, загрязняет атмосферный воздух и гидросферу. Азот имеет класс опасности – 4.</p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<p>Наиболее вероятным ЧС на рабочем месте является возникновение пожара или взрыва</p>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Антоневич О.А.	К.Б.Н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ91	Миклашевич Леонид Андреевич		

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

Школа: Инженерная школа ядерных технологий

Направление подготовки: 16.04.01 «Техническая физика»

Отделение школы (НОЦ): Научно-образовательный центр Б.П. Вейнберга

Форма представления работы:

Магистерская диссертация (бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)
--

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
 выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы	18.06.2021
---	------------

20.03.2020	Аналитический обзор литературных источников	15
07.04.2020	Подбор материалов и методик	15
14.05.2020	Выполнение эксперимента по получению модифицированных КФ покрытий	20
21.05.2020	Исследование физико-химических свойств, биологические исследования	15
28.05.2020	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	15
28.05.2020	Социальная ответственность	15
28.05.2020	Заключение	5

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Б.П. Вейнберга, ИЯТШ	Твердохлебов С.И.	к.ф.-м.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Б.П. Вейнберга, ИЯТШ	Сиделёв Д.В.	к. т. н.		

Реферат

Выпускная квалификационная работа 106 с, 12 рис., 21 табл., 20 источников, 1 прил.

Ключевые слова: кальций-фосфаты, покрытия, реактивное высокочастотное магнетронное распыление, гидроксиапатит, оксид азота I.

Объектом исследования является: кальций-фосфатные покрытия, модифицированные оксидом азота NO, осаждённым методом ВЧ-магнетронного распыления.

Цель работы - изучение возможности нанесения КФ покрытий, модифицированных NO на поверхности титановых пластин путем высокочастотного магнетронного распыления мишени из гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) в атмосфере $\text{Ar}+\text{N}_2$.

В процессе исследования осаждались кальций-фосфатные покрытия, модифицированные NO и определялось оптимальное соотношение рабочий газ / реактивный газ при заданных параметрах для обеспечения максимальной жизнеспособности клеток.

В результате исследования были получены данные о морфологии поверхности, элементном составе покрытия и оценена жизнеспособность клеток.

Область применения: результаты проведенных исследований могут быть использованы для создания биоактивных покрытий для металлических имплантатов, а также как часть композитных кальций-фосфатных покрытий.

В будущем планируется исследовать влияния атомной массы инертного газа и выбора рабочих параметров нанесения покрытий на конечные результаты.

Abstract

Graduation work 106 s, 12 figures, 21 tables, 20 sources, 1 adj.

Key words: calcium phosphates, coatings, reactive high-frequency magnetron sputtering, hydroxyapatite, nitric oxide I.

The object of research is: calcium-phosphate coatings modified with nitrogen oxide NO, deposited by the method of HF-magnetron sputtering.

The aim of this work is to study the possibility of applying NO-modified KF coatings on the surface of titanium plates by high-frequency magnetron sputtering of a hydroxyapatite target ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) in an Ar + N₂ atmosphere.

In the course of the study, calcium-phosphate coatings modified with NO were deposited and the optimal working gas / reactive gas ratio was determined at the specified parameters to ensure maximum cell viability.

As a result of the study, data were obtained on the surface morphology, the elemental composition of the coating, and the cell viability was assessed.

Field of application: the results of the research carried out can be used to create bioactive coatings for metal implants, as well as as part of composite calcium-phosphate coatings.

In the future, it is planned to investigate the influence of the atomic mass of an inert gas and the choice of operating parameters for coating deposition on the final results.

Определения

Имплантаты - медицинские устройства из одного или нескольких биоматериалов, предназначенные для полного или частичного размещения в организме в целях заместительной терапии.

Гидроксиапатит – минерал группы апатитов с химической формулой $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$. Составляющая минеральной части костей и зубов.

Высокочастотное магнетронное распыление – технология нанесения тонких плёнок, где мишень распыляется в плазме магнетронного разряда. Высокочастотное распыление отличается от распыления на постоянном токе наличием источника питания на переменном токе.

Биоактивность – комплексная характеристика совместимых с организмом материалов.

Биодеградация – процесс, при котором органические вещества разрушаются ферментами, вырабатываемыми живыми организмами.

Экспрессия генов – это процесс, в котором ДНК направляет синтез функциональных продуктов, таких как белки.

Содержание

Введение.....	17
1 Литературный обзор.....	20
1.1. Кальций фосфаты	20
1.2. Сплавы титана в медицине	22
1.3. Роль оксидов азота в организме человека.....	25
1.4. Магнетронная распылительная система	28
1.4.1. Принцип магнетронного распыления	28
1.4.2. Высокочастотное магнетронное распыление.....	31
2 Материалы и методы	33
2.1. Получение покрытий.....	33
2.2. Методы исследования	34
3 Анализ результатов.....	36
3.1. Оптическая эмиссионная спектроскопия.....	36
3.2. Атомно-силовая микроскопия.....	37
3.3. Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (XPS).....	39
3.4. Биологические исследования	43
3.4.1. Количество живых клеток и общее число клеток.....	43
3.4.2. Определение в культуре ММСК экспрессии мРНК генов, ассоциированных с дифференцировкой в остеогенном направлении	45
Выводы	48
Заключение	49
Благодарности.....	50
4 Социальная ответственность	51
Введение.....	51

4.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности...	52
4.1.1	Специальные правовые нормы трудового законодательства.....	52
4.1.2	Эргономические требования к рабочей зоне.....	52
4.2	Производственная безопасность.....	53
4.2.1	Анализ вредных и опасных факторов, создаваемых объектом исследования	55
4.2.2	Анализ вредных и опасных факторов, возникающих в лаборатории при проведении исследований.....	55
4.2.3	Вредные факторы	55
4.2.4	Опасные факторы	60
4.2.5	Требования безопасности при хранении и применении газовых баллонов.....	63
4.3	Экологическая безопасность	65
4.3.1	Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду ...	65
4.3.2	Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду .	65
4.3.3	Обоснование мероприятий по защите окружающей среды.....	65
4.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	66
4.4.1	Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований	66
4.4.2	Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.....	66
4.4.3	Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	67
5	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	69
5.1	Организация и планирование работ	70
5.2	Продолжительность этапов работ.....	71

5.3	Расчет накопления готовности проекта	76
5.4	SWOT-анализ	77
5.5	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	78
5.6	Расчет сметы на выполнение проекта	80
5.7	Затраты на выполнение НТИ.....	81
5.7.1	Расчет затрат на материалы.....	81
5.7.2	Расчет заработной платы	82
5.7.3	Расчет дополнительной заработной платы.....	83
5.7.1	Отчисления во внебюджетные фонды	84
5.7.2	Расчет затрат на социальный налог.....	84
5.7.3	Контрагентные расходы	84
5.7.4	Накладные расходы.....	85
5.7.5	Расчет амортизационных расходов	85
5.7.6	Расчет общей себестоимости разработки	87
5.8	Реестр рисков проекта.....	87
5.9	Оценка сравнительной эффективности исследования	88
	Заключение	92
	Список источников	93

Введение

Развитие общества и техники привело к увеличению средней продолжительности жизни человека, населения Земли, количества автотранспорта на дорогах. Рост числа возрастных заболеваний и отсутствие прогресса в борьбе с бытовым травматизмом обуславливают актуальность имплантологии и медицинского материаловедения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается от 110 до 190 млн. человек с ограниченными возможностями [1].

Несмотря на очевидность необходимости развития реконструктивной хирургии и ортопедии, за последнее столетие не наблюдается повышения качества и скорости сращивания переломов. Отсутствие прогресса в данной области обусловлено дефицитом современных материалов медицинского назначения. К примеру, наблюдается серьезный дефицит материалов, предназначенных для восстановления крупных дефектов и патологий структуры костной ткани, в травматологии и краниофациальной хирургии.

Традиционно в качестве конструкционной основы для изготовления имплантатов, предназначенных для восстановления костной ткани, используются металлы и их сплавы. Выбор данного класса материалов как основы для изготовления имплантатов обусловлен их оптимальными механическими свойствами, такими как прочность, сопротивление усталости, модуль упругости и тд. Существенным недостатком металлов является их недостаточная биосовместимость. Кроме того, нахождение металлического имплантата в организме может вызвать заболевание металлез, которое проявляется в интоксикации тканей в области нахождения имплантата.

Использование титана в качестве материала имплантата позволяет свести к минимуму риски, связанные с отторжением. Также его прочностные характеристики близки к костным, что позволяет имплантату вести себя как часть костной структуры, повреждаясь и деформируясь также, как и прилегающие кости.

Для повышения биосовместимости металлических имплантатов применяют различные защитные покрытия. Наиболее распространенными покрытиями, используемыми для этих целей, являются кальций-фосфаты (КФ). Распространенность КФ обусловлена близостью их химического состава к составу минеральной части человеческой кости. Одним из наиболее распространенных КФ материалов является гидроксиапатит (ГАП, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)(\text{OH})_2$). Он сочетает в себе высокую биоактивность со стабильностью в телесной жидкости человека, что позволяет улучшить остеоинтеграцию имплантатов без риска полного растворения покрытия и оголения металлической поверхности.

Нанесение КФ покрытий осуществляется различными методами: плазменное напыление, электрохимическое, микродуговое оксидирование, высокочастотное магнетронное распыление и т.д. Поскольку одно из основных требований к покрытиям является их хорошая адгезия к титановым имплантатам, в нашей работе был выбран метод высокочастотного магнетронного распыления (ВЧМР). К достоинствам этого метода можно отнести возможность контроля химического состава покрытия, высокая адгезионная способность полученных покрытий, а также простоты эксплуатации.

Несмотря на тот факт, что КФ покрытия, полученные методом ВЧМР, активно исследуются уже несколько десятилетий, данная тема сохраняет актуальность и в настоящее время. Публикуется множество работ по формированию композитных КФ покрытий, осаждаемых методом ВЧМР [2–4]. Также активно исследуются покрытия, содержащие в своем составе разного рода ионные замещения и примеси [5–7].

Известно, что оксид азота (NO) играет важную биологическую роль в организме человека. Все разновидности его биологических эффектов можно представить как регулирующее воздействие на тонус сосудов, адгезию клеток, проницаемость сосудов и так далее [8]. Следует отметить, что NO

выполняет важную функцию по регулированию кровотока, расширяя или сужая просвет кровеносных сосудов в соответствии с необходимостью.

В научной литературе не было обнаружено публикаций, описывающих формирование NO-содержащих КФ покрытий методом реактивного ВЧМР. Мы полагаем, что распыление КФ материалов в азот-содержащей среде позволит сформировать покрытие, содержащее в своей структуре NO. Присутствие NO в КФ покрытии может благотворно отразиться на ангиогенезе, повысить локальный метаболизм и улучшить биоактивность изделия в целом.

В данной работе проводилось распыление твердотельной ГАП мишени методом реактивного ВЧМР в атмосфере смеси аргона и азота при различных объемных концентрациях.

Целью работы является формирование NO-содержащих КФ покрытий методом реактивного ВЧМР, исследование их морфологии, физико-химических и биологических свойств.

1 Литературный обзор

1.1. Кальций фосфаты

За последние несколько десятилетий, множество усилий было вложено в поиск и синтез различной биокерамики для медицинских приложений.

Среди различных классов биокерамики ГАП является наиболее перспективным и развивающимся материалом, который широко используется в различных биомедицинских целях, в основном в ортопедии и стоматологии. ГАП по своей структуре и минеральному составу близок к натуральной костной ткани. Он обладает исключительной биосовместимостью и биоактивностью. Природный ГАП имеет гексагональную структуру с химической формулой одной элементарной ячейки $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ион гидроксила (OH^-) может быть заменен на F^- , Cl^- , CO_3^{2-} и т.д. в матрице коллагеновых волокон [9].

Гидроксиапатит входит в группу апатитов. С количественной точки зрения именно ГАП является наиболее распространённым. Его лучше описать как неочищенный карбонатсодержащий апатит (CO_3Ap), формирующий неорганический компонент костей и зубов. Места, где встречается тот или иной апатит приведены в таблице 1.1. В неё также включены КФ материалы, встречающиеся при патологической минерализации, и использующиеся для восстановления минерализованных тканей.

Таблица 1.1 Местонахождение апатитов

Название	Химическая формула	Местонахождение
Гидроксиапатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	В неочищенной форме (основные примеси: CO_3^{2-} , Mg^{2+} и HPO_4^{2-}) как минерал в костях и зубах. Чистый ГАП - синтетический

Название	Химическая формула	Местонахождение
		биоматериал
Октокальций фосфат	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Зубной камень и, возможно, переходная фаза осаждения биологического ГАП
Брушит	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Зубной камень и мочевые камни
Витлокит магния	$\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$	Зубной камень, мочевого и слюнный камни, кариес зубов и другие патологические кальцификации
Кальций пиро-фосфат дегидрат	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Суставы, особенно коленные
Тетракальций фосфат	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Используются в некоторых костных цементах
Монетит	CaHPO_4	
α - и β -трикальций фосфат	α - и β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	

Методы получения ГАП включают в себя метод осаждения из водного раствора, золь-гель метод, гидротермальный метод, метод множественной эмульсии, метод биомиметического осаждения, метод электроосаждения и т.д.

В организме человека апатиты и КФ могут менять свой состав, в зависимости от состояния костной ткани и возраста. Изменения происходят в виде замещения карбонат- и фосфат-ионов на ионы, находящиеся в жидкостях организма. Примером таких ионов могут выступать ионы металлов, рассеянных по организму. Полученные в результате кристаллы повышают механические свойства получившегося апатита. Синтезированные кальций фосфаты, например ГАП и β -трикальций фосфат (β -ТКФ), называемые

двухфазными кальций фосфатами, достаточно успешно применялись для заживления костей.

Изделия из КФ материалов несмотря на все свои преимущества являются очень хрупкими, и непригодны для применения в условиях высокой механической нагрузки. В связи с этим их нельзя применять для замещения костей, которые находятся под большими нагрузками. Поэтому кальций фосфаты применяются как покрытия на более прочных металлических или пластиковых имплантатах, повышая их биосовместимость и биоактивность.

1.2. Сплавы титана в медицине

Чистый титан, как материал для имплантатов, известен уже многие годы. Он применяется в ортопедии, остеосинтезе, стоматологии. Его физические свойства делают его прекрасным материалом для данных областей. Он обладает высокой коррозионной стойкостью, инертностью к биологическим и химическим веществам, прочностью, отсутствием аллергических реакций [10].

Нелегированный чистый металл описывается как технически чистый титан. Механические свойства титана во многом зависят от количества присутствующих легирующих добавок. Таким образом, выделяют 4 марки титана, используемых для технических и биомедицинских применений.

Марки определяются документом «Международный стандарт ISO 5832-2 (1999) Имплантаты для хирургии - Металлические материалы». Состав технически чистого титана приведён в таблице 1.2.

Таблица 1.2 - Химический состав для различных марок технически чистого титана, соответствующих ISO 5832-2 (1999) в массовых процентах

Элемент	Марка 1 ELI	Марка 1	Марка 2	Марка 3	Марка 4A/4B
Азот	0,012	0,03	0,03	0,05	0,05
Углерод	0,03	0,1	0,1	0,1	0,1

Водород	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Железо	0,1	0,2	0,3	0,3	0,5
Кислород	0,1	0,18	0,25	0,35	0,4
Титан	сбалансир.	сбалансир.	сбалансир.	сбалансир.	сбалансир.

Титан имеет гексагональную плотноупакованную структуру атомной решетки (α -титан), которая стабильна до 883°C и преобразуется в кубическую гранецентрированную структуру (β -титан) выше этой температуры. Для сравнения, имплантат из нержавеющей стали имеет кубическую гранецентрированную кристаллическую решетку, а некоторые различия в механическом поведении титана и стали объясняются разными механизмами деформации их кристаллических структур [11].

Как правило, механические свойства материала имплантата должны соответствовать типу имплантатов для различных видов переломов костей согласно классификации AO/ASIF и их клиническим требованиям. Для пластин, форма которых должна соответствовать форме поверхности кости, должна быть обеспечена достаточная пластическая деформируемость (пластичность). Из-за своей гексагональной решётки, чистый титан не имеет такой же пластичности, как медицинская сталь, поэтому изготовление имплантатов из титана должно выполняться с большой точностью и осторожностью.

Чистый титан и его сплавы обычно имеют более низкий модуль упругости, что означает более высокую гибкость, чем другие биоматериалы, за исключением полимеров. Как видно на рис. 1.2, модуль упругости титана намного ближе к модулю упругости кости по сравнению с другими материалами.

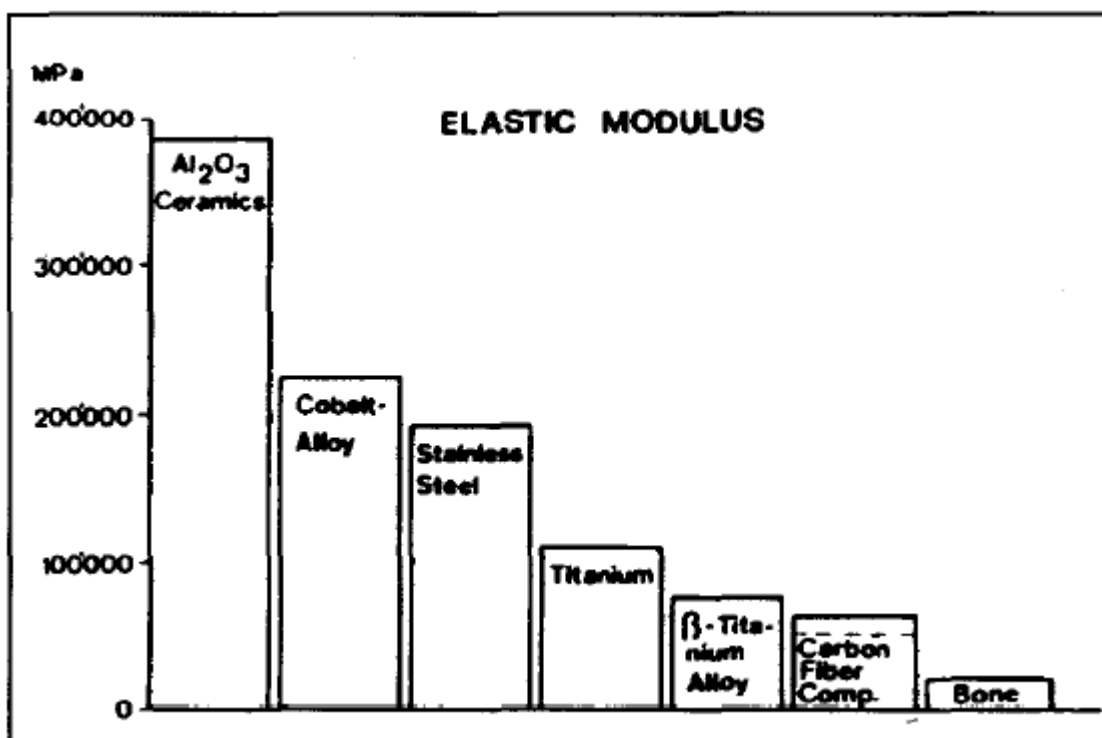


Рисунок 1.2 – Сравнение модулей упругости различных материалов имплантатов

Упругая деформация титанового имплантата близка к упругой деформации кости. Это приводит к тому, что концентрации локальных напряжений уменьшаются, по сравнению с более жёсткими имплантатами. Также у титана более высокое сопротивление усталости в определенном диапазоне нагрузок сопротивление усталости титанового имплантата увеличивается по сравнению с имплантатами из нержавеющей стали, потому что напряжения снижаются из-за более низкого модуля упругости титанового материала.

Для улучшения механических свойств титана, его легируют различными добавками. Полученные сплавы имеют преимущества по сравнению с чистым титаном. Примером такого сплава может служить Ti6-Al4-V.

Когда алюминий и ванадий добавляются к титану в небольших количествах, прочность сплава значительно увеличивается по сравнению с прочностью с чистым титаном. Алюминий выступает в роли альфа-стабилизатора, а ванадий - бета-стабилизатор, температура, при которой

происходит альфа-бета-переход, понижается, так что как альфа, так и бета-формы могут существовать при комнатной температуре. Без добавок, $\alpha \rightarrow \beta$ переход происходит при температуре 883°C. Ti6-Al4-V имеет двухфазную структуру из зерен альфа и бета. В ситуациях, когда требуется повышенная твердость то, вместо Ti-318 используется сплав Ti-4% Mo-4% Al-2% Sn. Также существует перспективный деформируемый сплав Ti-6% Al-7% Nb.

1.3. Роль оксидов азота в организме человека

В формирование защитных механизмов организма при внедрении в него инородного тела, в частности имплантата, вовлечены практически все основные его системы: сердечно-сосудистая, нервная и др. Поэтому при анализе реакций организма на установку имплантата необходимо обратить особое внимание на один из наиболее универсальных регуляторов физиологических функций организма - оксид азота.

Роль NO в организме человека велика. Он влияет на сердечнососудистую систему как регулятор сокращений гладких мышц сосудов, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, адгезию клеток, проницаемость сосудов, агрегацию тромбоцитов, антиоксидантную активность, ингибирование адгезии лейкоцитов [12].

Однако известно, что при высоких концентрациях NO может проявлять цитостатическую и/или цитотоксическую активность, что указывает на его роль в системе клеточного иммунитета и определяет влияние NO на процессы инициирования и протекания апоптоза [8]. Поэтому оксид азота может инициировать неконтролируемую гибель клеток, как показано в работах [13,14]. Также его повреждающее действие выражается в ингибировании ряда ферментов, нарушении структуры ДНК, снижении антиоксидантного потенциала клеток.

Высокие концентрации NO также являются ингибирующими для клеток линии остеобластов, и продукция NO, по-видимому, частично

отвечает за ингибирующие эффекты цитокинов на пролиферацию остеобластов [15].

Однако при более низких концентрациях NO имеет другие эффекты. Хотя высокие концентрации NO, несомненно, подавляют резорбцию костей, есть свидетельства того, что более низкие концентрации стимулируют. Было обнаружено, что L-NMMA (молекула, ингибитор синтеза оксида NO) частично ингибирует резорбцию кости комбинацией цитокинов, которая дает умеренную индукцию NO и заметную стимуляцию резорбции кости.

Таким образом, NO, по-видимому, является важной регуляторной молекулой в кости, влияющей на клетки остеобластов и остеокластов, и представляет собой одну из молекул, продуцируемых остеобластами, которые непосредственно регулируют активность остеокластов. Стимуляция выработки NO в костях провоспалительными цитокинами повышает вероятность того, что NO может участвовать в качестве медиатора заболевания костей в условиях, связанных с активацией цитокинов, таких как ревматоидный артрит, опухолевый остеолит и постменопаузальный остеопороз.

Также стоит отметить, что оксид азота выполняет важную функцию в регуляции кровотока, расширяя или сужая просвет сосудов в соответствии с потребностью, описать этот механизм можно следующим образом (рисунок 1.3).

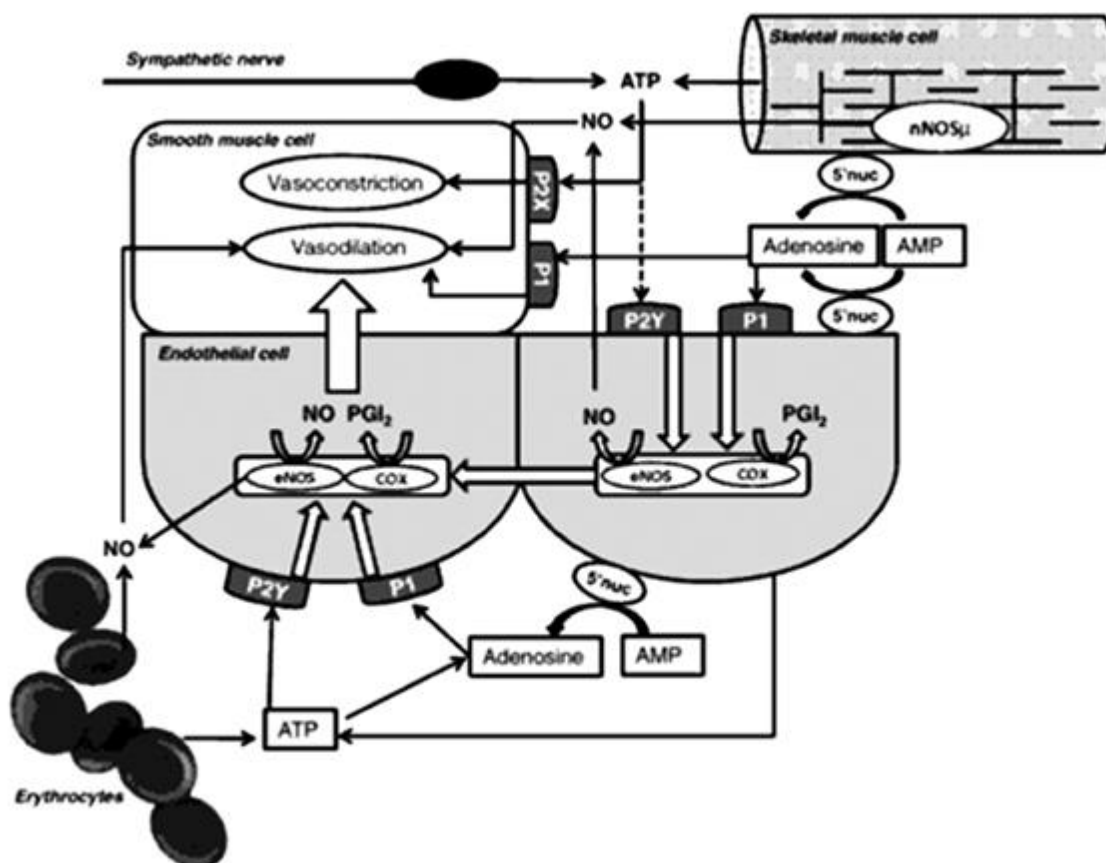


Рисунок 1.3 – Предполагаемые механизмы, посредством которых внутрисудистая и интерстициальная АТФ, аденозин и NO вносят вклад в регуляцию кровотока скелетных мышц: eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; COX — циклооксигеназа; PGI₂ — простаглицин; 5'nuc — 5'-нуклеотидаза; P1, P2Y, P2X — пуриnergические рецепторы

Внутрисудистая АТФ, выделенная из эндотелиальных клеток и эритроцитов, взаимодействует с P2Y-рецепторами, что приводит к образованию NO и простаглицина, расслабляющих соседние гладкомышечные клетки. Похожим образом внутрисудистый аденозин, генерированный из АМФ, может действовать на P1-рецепторы, индуцирующие релаксацию гладких мышц сосудов посредством эндотелиального образования NO и простаглицина (метаболит, оказывающий антикоагулянтное действие на кровь). Интерстициальная АТФ, полученная из клеток скелетных мышц, может взаимодействовать с пуриnergическими рецепторами на клетках гладких мышц сосудов, провоцируя сужение просвета кровеносных сосудов

(вазоконстрикция), но может также быть расщеплена в аденозин и способствовать релаксации мышц сосудов [16].

Например, при увеличении тока крови, в результате физической нагрузки, происходит механическое раздражение эндотелиальной ткани. В результате этого происходит стимуляция синтеза NO, который вызывает расслабление мышц сосудов и вызывает релаксацию стенок сосудов (вазодилатацию). Кроме непосредственного действия на компоненты сосудистой стенки, NO оказывает действие и на активность форменных элементов крови, в частности эффективно ингибирует как агрегацию, так и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудов [8], активизирует выделение ренина.

Оксид азота, по-видимому, оказывает двухфазное воздействие на активность остеобластов. Исследования *in vitro* показали, что небольшие количества NO, которые постоянно продуцируются остеобластами, могут действовать как аутокринный стимулятор роста остеобластов и выработки цитокинов [17].

Однако высокие концентрации NO, такие как наблюдаемые после стимуляции противовоспалительными цитокинами, обладают мощным ингибирующим действием на рост и дифференцировку остеобластов. Остеобласты — клетки, из которых развивается кость. Они встречаются в участках её новообразования, роста или восстановления; синтезируют коллаген. Они характеризуются хорошо развитой гранулярной цитоплазматической сетью. Другими словами, это молодые клетки костной ткани, образующиеся на месте микроповреждений.

1.4. Магнетронная распылительная система

1.4.1. Принцип магнетронного распыления

Магнетронная распылительная система это модифицированная диодная система, с добавленным кольцевым магнитным полем в прикатодной области (у поверхности мишени).

Принцип работы установки заключается в подаче на катод отрицательного напряжения. У поверхности мишени возникают скрещенные электрические и магнитные поля. Под их действием электроны «захватываются» и начинают двигаться по сложной траектории, упрощённая схема которой показана на рис. 1.4.1.

Электроны захватываются силой Лоренца $k = e(v \times B)$ в неоднородном магнитном поле, что приводит к усиленной ионизации атомов аргона. Величина магнитного поля у поверхности катода порядка 0,02-0,5 Тл. В результате возникает зона плазмы в виде тора (5 на рис. 1.4.2). Полученные положительные ионы бомбардируют катод, вследствие чего катод эродирует, испуская атомы, которые летят в направлении подложки. Большая часть из них оседает на поверхности анода, остальное рассеивается молекулами рабочего газа и оседает на стенках камеры. Из-за эрозии количество материала мишени в зонах 8 уменьшается (не менее 30% от начального количества) [18].

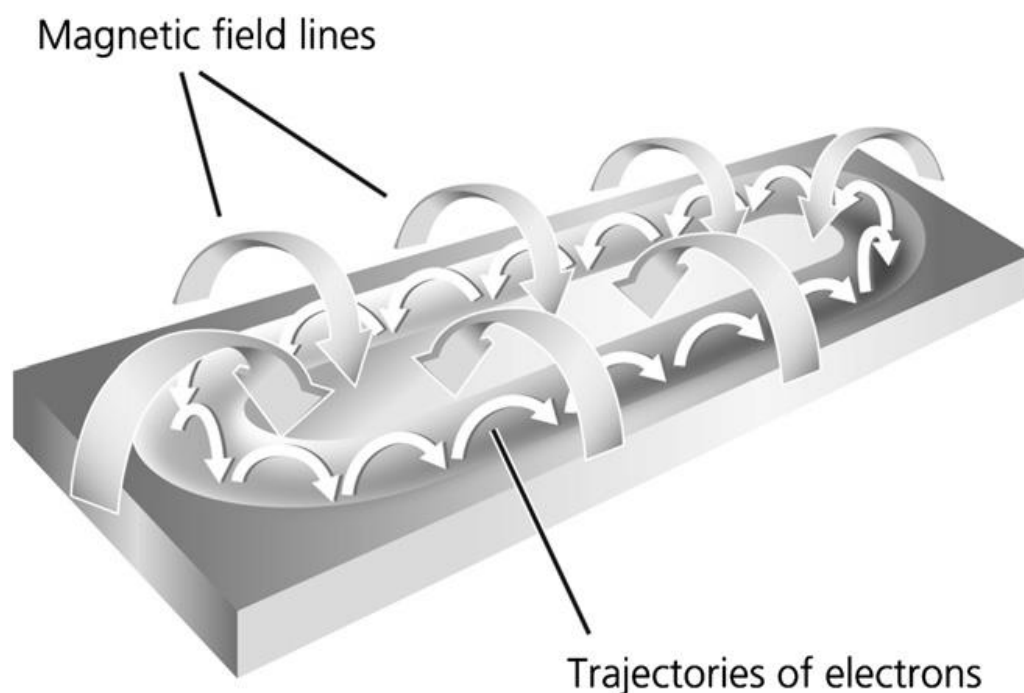


Рисунок 1.4.1 – Схема движения электронов в магнетроне

Схема магнетронной распылительной системы показана на рис. 1.4.2.

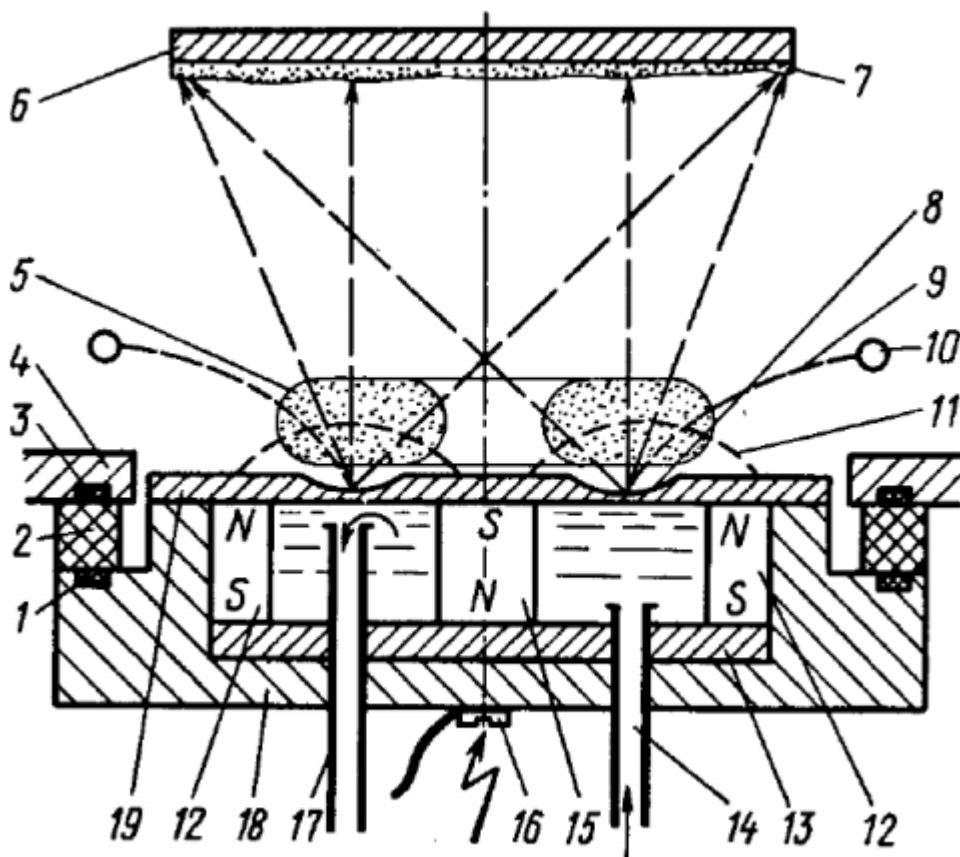


Рисунок 1.4.2 - Схема магнетронной системы. 1,3 уплотнительные прокладки, 2 изолирующее кольцо, 4 – фланец камеры, 5,8- зоны плазмы и эрозии, 6 – подложка, 7 – тонкая пленка, 9,11 – электрическое и магнитные поля, 10 - анод,12,15 – периферийные и центральный магниты, 13 – основание магнитного блока, 14,17 – трубки подачи и слива воды, 16 – зажим18 – корпус, 19 – мишень

Если к инертному аргону добавить активный газ (кислород, азот, ацетилен), то на поверхности подложки или мишени (в зависимости от соотношения аргон-газ) будут образовываться оксидные, нитридные или карбидные составные плёнки. Это называется реактивное распыление. Схема, показанная на рис. 1.4.2 подходит для распыления металлических мишеней. Однако она работает на постоянном токе (DC магнетронная система), что делает её непригодной для распыления диэлектриков. Причиной данного явления является возникновение дуги при работе магнетрона в режиме постоянного тока, а также эффект «исчезающего

анода». Все поверхности вблизи катода практически сразу покрываются изолирующей пленкой, а ионы перестают притягиваться к катоду ввиду накопления положительного поверхностного заряда на диэлектрической мишени. Следствием его возникновения является кулоновское отталкивание положительных ионов. Чтобы этого избежать, необходимо использовать высокочастотное магнетронное распыление.

1.4.2. Высокочастотное магнетронное распыление

У реактивного магнетронного распыления есть две проблемы: с одной стороны это довольно низкая плотность плазмы вблизи подложки и полное покрытие электродов изолирующими продуктами реакции, с другой стороны. Это особенно важно для диэлектрических мишеней, потому что в этом случае повышается вероятность возникновения пробоя на мишени.

Схема магнетрона на переменном токе похожа на схему обычного планарного, однако вместо генератора постоянного тока в нём используется высокочастотный источник. На рис. 1.4.2.2(а) и (б) можно увидеть базовую принципиальную схему, показывающую отличие магнетрона на постоянном токе и на переменном [12]. У источника на переменном токе отсутствует одна из двух фаз, поэтому он называется униполярным. Принцип действия магнетрона с переменным источником тока следующий: за полупериод, когда на катод подаётся отрицательный потенциал, ионы газа притягиваются, выбивая атомы и передавая свой заряд. Происходит накопление положительного заряда. Затем напряжение меняется, и подаваемый положительный потенциал нейтрализует положительный заряд на поверхности. В следующие фазы процессы снова повторяются. Схема такого процесса показана на рис. 1.4.2. В промышленности такие системы работают на разрешённой частоте 13,66 МГц. Эта частота попадает в зону радиочастот, поэтому ВЧ распыление также называется радиочастотным.

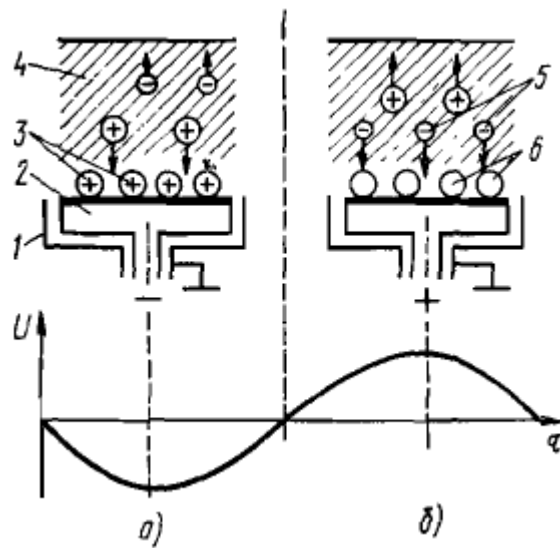


Рисунок 1.4.2.1 – Схема высокочастотного распыления в отрицательном и положительном полупериодах

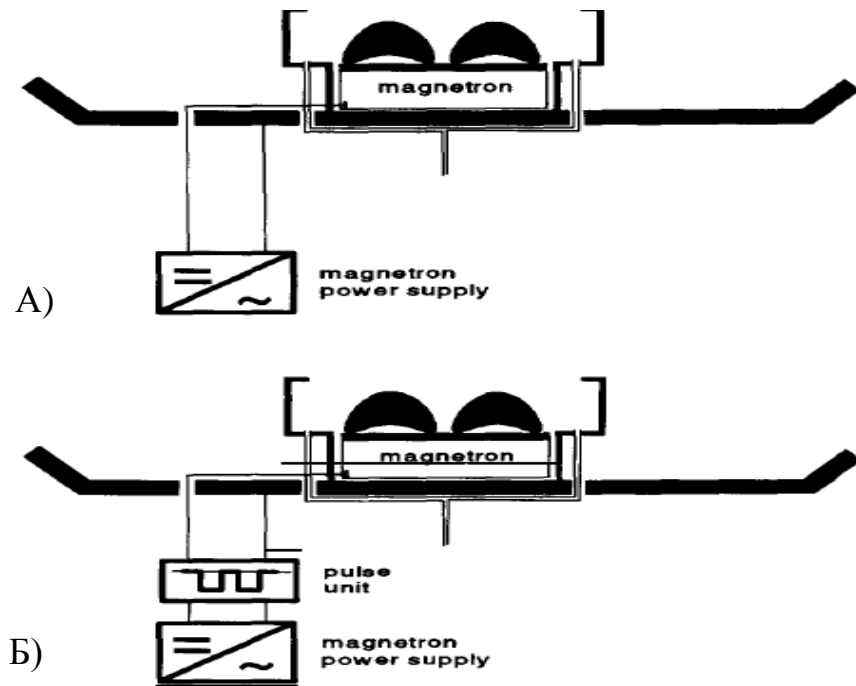


Рисунок 1.4.2.2 – Базовые принципы импульсного магнетрона по сравнению с магнетроном на постоянном токе: а) базовая схема DC магнетрона; б) базовая схема униполярного магнетрона

2 Материалы и методы

2.1. Получение покрытий

Распыляемая мишень (площадь 224 см², толщина 6 мм) была приготовлена одноосным холодным прессованием порошка гидроксиапатита при 80 МПа и последующим отжигом на воздухе в течение 1 ч при 1100 °С. (НА) порошок nanoXIM · HAp® 203 (Fluidinova, Португалия) использовался в качестве материала мишени.

Формирование ГАП + NO покрытий осуществляли реактивным ВЧМР твердотельной ГАП мишени, в атмосфере азота (N₂) и аргона (Ar).

Подложками служили полированные образцы из титанового сплава марки ВТ6 диаметром 10 мм и толщиной 1 мм.

Для формирования покрытий были использованы следующие технологические параметры:

- расстояние между мишенью и образцом – 40 мм,
- предварительное давление в камере – 3×10^{-3} Па,
- рабочее давление в камере – 0,3 Па,
- рабочий газ – аргон (Ar),
- реактивный газ – азот (N₂).
- длительность напыления – 7 часа,
- мощность – 1200 Вт.

Формирование исследуемых групп образцов проводилось в чистом аргоне (Ar100); в смеси аргона с азотом в соотношении Ar/N₂ = 75/25 по объему (Ar75/N₂25); в смеси аргона с азотом в соотношении Ar/N₂ = 50/50 по объему (Ar50/N₂50); в смеси аргона с азотом в соотношении Ar/N₂ = 25/75 по объему (Ar25/N₂75); а также в чистом азоте (N₂100).

2.2. Методы исследования

Оптическая спектроскопия

Химический состав плазмы в процессе формирования покрытий исследовали методом оптической спектроскопии OCEAN OPTICS HR 2000+ (Ocean Optics, Dunedin, FL, USA). Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ SpectraSuite (Ocean Optics, Dunedin, FL, USA).

Эллипсометрия

Толщину полученных покрытий измеряли с использованием спектрального эллипсометрического комплекса “Эллипс-1891 САГ” при фиксированном угле падения света 70° в интервале длин волн $\lambda = (250-1000)$ нм. Минимальный шаг сканирования составляет 0,5 нм. В качестве источника света в комплексе используется высокостабильная ксеноновая лампа.

Измерение краевого угла смачивания покрытия методом сидячей капли

Исследование смачиваемости модифицированных образцов исследовали на установке «Easy Drop» (Krüss) методом сидячей капли путем измерения краевого угла смачивания жидкости объемом 6 мкл, помещенной на исследуемую поверхность. Измерения краевого угла смачивания проводили спустя одну минуту после помещения жидкости на исследуемую поверхность. В качестве смачивающей жидкости использовали воду и Н-гексан.

Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия

Исследование химического состава проводилось методом РФЭС (XPS) на спектрометре Escalab 250Xi (Thermo Fisher Scientific Inc., UK). В качестве источника ионизирующего излучения использовалась рентгеновская трубка с излучением $AlK\alpha$ (1486.6 эВ). Энергетическое разрешение было не хуже чем 0.5 эВ. Все спектры записывались с использованием электронноионной системы компенсации заряда поверхности образца. Расшифровка

представленных спектров осуществлялась с помощью базы данных NIST (<https://srdata.nist.gov/xps/Default.aspx>).

Атомно-силовая микроскопия

Исследование структуры поверхности образцов проводилось при помощи метода атомно-силовой микроскопии (АСМ) (Solver-HV, NT-MDT, Россия).

Проточная лазерная цитометрия

Регистрацию жизнеспособности и подсчёт числа клеток в исследуемых клеточных культурах с проводили с использованием программы «Guava ViaCount» (Millipore, США), методом проточной лазерной цитометрии на проточном цитометре «Guava EasyCite Plus» (Millipore, США).

Анализ клеточности в культурах

Подсчёт клеточности в культурах мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) до и после культивирования проводили с помощью автоматического счётчика клеток (Countess TM Automated Cell Counter, «Invitrogen», США) с использованием красителя Trypan blue 0,4% («Invitrogen», США).

Анализ дифференцировочной принадлежности клеток

В целях установления достоверности принадлежности пула к ММСК, культуру, полученную из жировой ткани (липоасpirата ЖТ) человека, инициировали к дифференцировке в 3 различных клеточных типа при помощи набора специализированных дифференцировочных сред StemPro® Differentiation Kit (Thermo Fisher Scientific, США) по протоколу фирмы-производителя в течении 21 суток при смене среды каждые 3-4 суток.

Заключение

В работе был осуществлён метод изготовления кальций-фосфатного покрытия, модифицированного NO при помощи ВЧ-магнетронного распыления. XPS спектры покрытий показали наличие NO в полученных плёнках, при этом количество NO возрастает с увеличением процентного содержания азота в газовой смеси.

Клеточные исследования показали, что увеличение количества азота в камере способствует росту общего числа клеток и количества живых клеток, однако при превышении порогового значения в 50% эти параметры снижаются, что может быть связано с цитотоксическим эффектом от избыточного количества NO.

Таким образом, наиболее оптимальное соотношение аргон/азот при выбранных рабочих параметрах составляет 50/50.

Благодарности

Выражаю благодарность сотрудникам «Лаборатории плазменных гибридных систем» за оказанную помощь в написании ВКР.

Отдельная благодарность Федоткину А.Ю. и Твердохлебову С.И. за помощь в проведении экспериментов и обработке полученных результатов.

Благодарность сотрудникам БФУ им. Канта за проведение биологических исследований.

4 Социальная ответственность

Введение

Темой ВКР является «Ультратонкие NO-содержащие кальций-фосфатные покрытия для титановых имплантатов». Данный тип покрытий применяется в области ортопедии и стоматологии в качестве искусственных суставов и зубов и служит биоактивным слоем, способствующим восстановлению костной ткани и препятствующим отторжению металлического имплантата в тех участках тела, в которые устанавливаются имплантаты.

Исследовательская работа была проведена в Томском политехническом университете, НОЦ Б.П. Вейнберга, в «Лаборатории плазменных гибридных систем». Каждое из помещений лаборатории имеет площадь более 35 м². Рабочая зона включает столы с необходимым оборудованием, химическими веществами, а также вытяжные шкафы и раковины для очистки воздуха и смыва отработанных реагентов (кроме химически активных).

Результаты, полученные в работе, позволят получить новые виды биоактивных покрытий с целью их дальнейшего применения в ортопедии.

4.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

4.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства

Согласно Трудовому Кодексу РФ 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019) работа в лаборатории не относится к классу опасных или вредных, а длительность рабочего времени составляет 30 часов в неделю.

Минимальный размер заработной платы согласно статье 133 составляет 12130 руб.

4.1.2 Эргономические требования к рабочей зоне

Организация рабочего места это один из главных способов улучшения условий труда, достижение высококачественного и экономически эффективного выполнения производственного задания в установленные сроки, ГОСТ Р 56906-2016.

В соответствии с ГОСТ 12.2.033-78 высота рабочей поверхности при работе стоя для женщин составляет 990 мм, для мужчин 1060 мм, а при работе сидя для женщин 700 мм, для мужчин 750 мм в соответствии с ГОСТ 12.2.032-78.

Размещение в лаборатории ПК должно соответствовать санитарным нормам СП 2.4.3648-20. Экран монитора должен находиться на расстоянии не ближе 500 мм, рабочий стул должен быть подъемно-поворотным, регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки с целью снижения статического напряжения мышц шейно-плечевой области и спины. В соответствии с санитарными нормами СНиП 535-81 «Инструкция по проектированию санитарно-эпидемиологических станций» химическая лаборатория должна иметь изолированный аналитический зал, весовую комнату, дистилляторную, моечную, приборную и складскую.

4.2 Производственная безопасность

Согласно ГОСТ 12.1.005–88 работа инженера-исследователя по характеру физической нагрузки относится к разряду легких (категория I). Выявление опасных и вредных производственных факторов на рабочем месте осуществляется с использованием «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» по ГОСТ 12.0.003-2015.

Перечень опасных и вредных факторов, характерных для проектируемой производственной среды приведён в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Разработка	Изготовление	Эксплуатация	
1. Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны.		+	+	ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»
2. Отсутствие или недостаток необходимого естественного освещения 3. Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения	+	+	+	СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и(или) безвредности для человека факторов среды обитания» СП 52.13330.2016 «Естественное и искусственное освещение»
4. Вредные производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего	+	+	+	ГОСТ 12.1.005- 88 «Общие Санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны»
5. Повышенным уровнем и другими неблагоприятными		+	+	ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ «Шум. Общие требования безопасности» ГОСТ 12.1.029-80 ССБТ «Средства и

характеристиками шума				методы защиты от шума»
6. Опасные и вредные производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий		+	+	ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. «Электробезопасность» ГОСТ 12.1.030-81 ССБТ «Электробезопасность. Защитное заземление. Зануление»
7. Опасные и вредные производственные факторы, связанные с чрезмерно высокой или низкой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги (обморожения) тканей организма человека		+	+	ГОСТ Р 51337-99 «Температуры касаемых поверхностей. Эргономические данные для установления предельных величин горячих поверхностей»
8. Наличие электромагнитных полей радиочастотного диапазона	+	+	+	СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации воспитания и обучения, отдыха и восстановления детей и молодежи» СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96 «Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона» ГОСТ 12.1.006-84 ССБТ «Электромагнитные поля радиочастот»

4.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, создаваемых объектом исследования

Объектом исследования является титановая пластина с нанесённым биоактивным покрытием из гидроксиапатита. Титан не является токсичным материалом, не выделяет никаких вредных веществ в процессе напыления и не нагревается до температур, способных вызвать ожоги тканей организма.

Биоактивный наполнитель композита – фосфат кальция, минерал гидроксиапатит, является основной минеральной составляющей костей и зубов. Гидроксиапатит является биорезорбируемым, биосовместимым и нетоксичным для организма минералом, используемым в ортопедии и стоматологии для стимуляции роста костной ткани и восстановления зубной эмали.

Согласно ГОСТ 12.0.003-2015 объект исследования не относится к непосредственно действующим на организм работающего как опасный и вредный производственный фактор химической природы действия и к косвенно действующим на организм работающего как опасный и вредный производственный фактор физической природы действия.

4.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, возникающих в лаборатории при проведении исследований

Для обеспечения нормальных условий труда согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 2.2.3670–20 на каждого рабочего должно приходиться 20-30 м³/ч объема воздуха при наличии естественной вентиляции. Объем помещения V=105 м³, в лаборатории работает, как правило, 2-3 человека, учитывая наличие естественной вентиляции (окон) и механической, это удовлетворяет санитарным нормам.

4.2.3 Вредные факторы

В категорию вредных факторов были отнесены: отклонение показателей микроклимата в помещении; недостаточная освещенность рабочего места; вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны.

Отклонение показателей микроклимата. Требования, предъявленные к воздуху, т.е. оптимальные и допустимые значения показателей микроклимата в производственных помещениях для работ разной категории тяжести и в зависимости от периода года, представлены в санитарных нормах проектирования промышленных предприятий СанПиН 2.2.1/2.1.1.567-96 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов» и ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ «Общие санитарно-технические требования к воздуху рабочей зоны». В таблице 4.3.3.1 представлены допустимые параметры рабочей зоны.

Таблица 4.3.3.1 – Допустимые параметры для рабочей зоны

Период года	Категория работ	Температура, °С		Скорость воздушных потоков, м/с		Относительная влажность, %	
		Оптимальная	Допустимая	Оптимальная	Допустимая	Оптимальная	Допустимая
Тёплый	Лёгкая Iб	22-24	21-28	0,2	0,1-0,3	40-60	<60
		21-23	20-25	0,1	<0,2	40-60	<75
Холодный							

Параметры микроклимата в помещении, где находится рабочее место, регулируются системой центрального отопления и приточно-вытяжной вентиляцией, и имеют следующие значения: влажность 45%, скорость движения воздуха 0,1 м/с, температура летом 21-24°С, зимой 18-21°С, что соответствует требованиям, представленных в таблице 4.3.3.1.

Недостаточная освещенность. В лаборатории используется как естественное, так и искусственное освещение. Недостаточная освещенность способствует возрастанию нагрузки на органы зрения, приводит к утомляемости организма, способствует развитию близорукости. В то время излишне яркий свет слепит, снижает зрительные функции, приводит к перевозбуждению нервной системы. Естественное и искусственное освещение нормируется СП 52.13330.2016 и СанПиН 1.2.3685-21. В таблице 4.3.3.2 представлены требуемые показатели освещения помещения лаборатории.

Таблица 4.3.3.2 – Нормируемые показатели естественного, искусственного и совмещенного освещения

Помещение	Естественное освещение		Искусственное освещение				Совмещённое освещение	
	КЕО, %		Освещённость, лк			Коэф. Пульсации осв-ти, % не более	КЕО, %	
	При верх. Или комб. освещ	При боковом освещ	При комб. освещ		При общем		При верх. Или комб. освещ	При боковом освещ
			Всего	От общего				
НОЦ им. Вейнберга «Лаборатория гибридных плазменных систем»	3,5	1,2	500	300	400	10	2,1	0,7

Вредные вещества в воздухе рабочей зоны. Выделение химических веществ в воздух рабочей зоны возможно на этапе очистки титановых пластин и подготовки установки к процессу напыления. Для очистки титановых пластин использовались органические летучие вещества – этиловый спирт и ацетон.

В соответствии с ГОСТ 12.1.007 и ГОСТ 12.1.005-88 по степени воздействия на организм ацетон и этиловый спирт относятся к 4-му классу опасности - вещества малоопасные. Предельно допустимая концентрация (ПДК) паров ацетона в воздухе рабочей зоны - 200 мг/м³, спирта – 1000 мг/м³.

При работе в непосредственной близости к химическим веществам возможно получение серьезного поражения кожного покрова, глаз или появление общего токсического воздействия на организм инженера исследователя, ГОСТ 12.0.003-2015. Ацетон обладает наркотическим действием. При продолжительном вдыхании паров ацетон накапливается в организме, может всасываться через неповрежденную кожу. Отравление

ацетоном возможно при вдыхании паров ацетона в концентрации, превышающей предельно допустимую концентрацию. Этиловый спирт также обладает наркотическим действием в дозах, превышающих предельно допустимую концентрацию. Длительное воздействие больших доз может вызвать тяжелые хронические заболевания нервной системы, печени, сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта. При попадании на кожу этиловый спирт в чистом виде вызывает у работающих сухость кожи, изредка — образование трещин. В химической лаборатории находятся различные вещества, включая, как и легковоспламеняющиеся, так и взрывоопасные.

Расчёт воздухообмена для очистки воздуха

Потребный воздухообмен определяется по формуле:

$$L = \frac{1000G}{x_n - x_v}, \frac{\text{м}^3}{\text{ч}},$$

где L , м³/ч – потребный воздухообмен;

G , г/ч – количество вредных веществ, выделяющихся в воздух помещения;

x_v , мг/м³ – предельно допустимая концентрация вредности в воздухе рабочей зоны помещения, согласно ГОСТ 12.1.005-88;

x_n , мг/м³ – максимально возможная концентрация той же вредности в воздухе населенных мест (ГН 2.1.6.1338-03).

Для спирта и ацетона $G = 0,005$ г/с или $8,3 \cdot 10^{-5}$ г/ч.

Тогда для ацетона:

$$L = \frac{1000 \cdot 8,3 \cdot 10^{-5}}{200 - 0,35} = 0,0004 \frac{\text{м}^3}{\text{ч}}.$$

Для спирта:

$$L = \frac{1000 \cdot 8,3 \cdot 10^{-5}}{1000 - 5} = 8,3 \cdot 10^{-5} \frac{\text{м}^3}{\text{ч}}.$$

При работе в химической лаборатории необходимо соблюдать требования техники безопасности по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества.

Классификация и общие требования безопасности». При работе с химическими реактивами в лаборатории должно находиться не менее двух сотрудников. Работа с едкими и ядовитыми веществами, а также с 82 органическими растворителями проводится только в вытяжных шкафах, для предотвращения выделения их паров необходима герметизация тар их хранения. При работах в вытяжном шкафу створки шкафа следует поднимать на высоту не более 20-30 см так, чтобы в шкафу находились только руки, а наблюдение за ходом процесса вести через стекла шкафа. Для защиты от воздействия химических веществ необходима как индивидуальная, так и коллективная защита. Для индивидуальной защиты необходима специальная одежда из хлопчатобумажной ткани в соответствии с ГОСТ 12.4.011-89, защитные перчатки, средства для защиты глаз. При высоких концентрациях в воздухе рабочей зоны фильтрующий противогаз марки БКФ. В случае химического ожога в лаборатории кислотами необходимо промывание ожога 3%-ным раствором бикарбоната натрия, при ожоге щелочами - 2%-ным раствором борной кислоты.

Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума. Шум и вибрация ухудшают условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне. При выполнении работы на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 50 дБ.

Наличие электромагнитных полей радиочастотного диапазона. Экран и системные блоки ПЭВМ производят электромагнитное излучение. Основная его часть происходит от системного блока и видеокабеля.

Напряженность электромагнитного поля на расстоянии 50 см вокруг экрана по электрической составляющей должна быть не более:

- в диапазоне частот от 5Гц до 2кГц — 25 В/м;
- в диапазоне частот от 2 до 400 кГц — 2,5 В/м.

Плотность магнитного потока должна быть не более:

- в диапазоне частот от 5Гц до 2кГц — 250 нТл;
- в диапазоне частот от 2 до 400 кГц — 25 нТл;

В диапазоне СВЧ = 300...300000 МГц допустимая плотность потока мощности (ППМДОП) при времени облучения (τ облуч.) в течение всего рабочего дня составляет 10 мкВт/см², при τ облуч., равном 2 ч;

- 100 мкВт/см² и при τ облуч., равном 15...20 мин;
- 1000 мкВт/см² (при обязательном использовании защитных очков!).

В остальное рабочее время интенсивность облучения не должна превышать 10 мкВт/см². Для лиц, профессионально не связанных с облучением, и для населения в целом ППМ не должен превышать 1 мкВт/см².

4.2.4 Опасные факторы

Опасные производственные факторы в определенных условиях приводят к травматическим повреждениям, внезапным и резким изменениям состояния здоровья.

Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий. В зависимости от условий в помещении опасность поражения человека электрическим током увеличивается или уменьшается. Не следует работать с ЭВМ и др. установками в условиях повышенной влажности (относительная влажность воздуха длительно превышает 75 %), высокой температуры (более 35 °С), наличии токопроводящей пыли, токопроводящих полов и возможности одновременного прикосновения к имеющим соединение с землей металлическим элементам и металлическим

корпусом электрооборудования. Существует опасность поражения электрическим током в следующих случаях:

- при непосредственном прикосновении к токоведущим частям во время ремонта;
- при прикосновении к нетоковедущим частям, оказавшимся под напряжением (в случае нарушения изоляции токоведущих частей);
- при прикосновении с полом, стенами, оказавшимися под напряжением;
- при коротком замыкании в высоковольтных блоках: блоке питания и блоке дисплейной развёртки.

Действие электрического тока на живую ткань носит разносторонний и своеобразный характер. Проходя через организм человека, электроток производит термическое, электролитическое, механическое, биологическое, световое воздействие.

Световое действие приводит к поражению слизистых оболочек глаз. Термическое воздействие тока характеризуется нагревом кожи и тканей до высокой температуры вплоть до ожогов.

Электролитическое воздействие заключается в разложении органической жидкости, в том числе крови, и нарушении ее физико-химического состава.

Механическое действие тока приводит к расслоению, разрыву тканей организма в результате электродинамического эффекта, а также мгновенного взрывоподобного образования пара из тканевой жидкости и крови. Механическое действие связано с сильным сокращением мышц вплоть до их разрыва.

Биологическое действие проявляется в раздражении и возбуждении живых тканей и сопровождается судорожными сокращениями мышц.

Мероприятия по обеспечению электробезопасности электроустановок:

- отключение напряжения с токоведущих частей, на которых или вблизи которых будет проводиться работа, и принятие мер по обеспечению невозможности подачи напряжения к месту работы;
- заземление корпусов всех установок через нулевой провод;
- недоступность токоведущих частей аппаратуры (заключение в корпус электропоражающих элементов, заключение в корпус токоведущих частей).

Производственные факторы, связанные с чрезмерно высокой или низкой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги (обморожения) тканей организма человека. В лаборатории находится магнетронная распылительная система, отдельные части которой могут нагреваться до температур, могущих вызвать ожог 1 или 2 степени.

Для оценки риска ожога при соприкосновении кожи с горячей поверхностью машины необходимо измерить температуру согласно методике, указанной в пункте 5.2 ГОСТ Р 51337-99. После этого определяется ожоговый порог. При этом надо учитывать свойства материала поверхности и ожидаемую продолжительность контакта. Метод определения ожогового порога изложен в 5.3 ГОСТ Р 51337-99. Сравнение измеренной температуры поверхности машины с температурой ожогового порога определяет возможность риска.

Во многих случаях поверхности машин нагреваются и доступны для соприкосновения (например нагретые подшипники). В таких случаях снижение температуры поверхности в качестве защитной меры не имеет смысла. В случаях, когда требуются защитные меры, они должны быть предпочтительно реализованы как меры личной защиты персонала. Применяемые защитные меры определяют для конкретных случаев. При этом должны быть учтены все сопутствующие обстоятельства и вышеуказанные факторы. При необходимости в стандартах для конкретных машин должны быть определены защитные меры.

Меры защиты от ожогов могут быть приняты как одиночные, так и в комбинации.

а) Конструктивные меры:

- снижение температуры поверхности;
- изоляция (например из дерева, пробки, фибры);
- ограждение (экран или барьер);
- конфигурирование поверхности (придание шероховатости, использование ребер).

б) Организационные меры:

- предупредительные (предупредительные сигналы, индикация и звуковые сигналы тревоги);
- инструктаж, обучение;
- техническая документация, инструкции пользователю.

в) Меры персональной защиты:

- индивидуальное защитное снаряжение.

Предпочтительны конструктивные меры.

4.2.5 Требования безопасности при хранении и применении газовых баллонов

Требования безопасности при работе с газовыми баллонами указаны в «Постановление Госстроя РФ от 23.07.2001 N 80 "О принятии строительных норм и правил Российской Федерации "Безопасность труда в строительстве. Часть 1. Общие требования. СНиП 12-03-2001" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 09.08.2001 N 2862)»:

1. Газовые баллоны надлежит хранить и применять в соответствии с требованиями правил устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением.

2. При хранении баллонов на открытых площадках навесы, защищающие их от воздействия осадков и прямых солнечных лучей, должны быть выполнены из негорючих материалов.

3. Баллоны с горючим газом, имеющие башмаки, должны храниться в вертикальном положении в специальных гнездах, клетях и других устройствах, исключающих их падение.

Баллоны, не имеющие башмаков, должны храниться в горизонтальном положении на рамах или стеллажах. Высота штабеля в этом случае не должна превышать 1,5 м, а клапаны должны быть закрыты предохранительными колпаками и обращены в одну сторону.

4. Пустые баллоны следует хранить отдельно от баллонов, наполненных газом.

5. Газовые баллоны разрешается перевозить, хранить, выдавать и получать только лицам, прошедшим обучение по обращению с ними и имеющим соответствующее удостоверение.

6. Перемещение газовых баллонов необходимо производить на специально предназначенных для этого тележках, в контейнерах и других устройствах, обеспечивающих устойчивое положение баллонов.

7. Размещение ацетиленовых генераторов в проездах, местах массового нахождения или прохода людей, а также вблизи мест забора воздуха компрессорами или вентиляторами не допускается.

8. При эксплуатации, хранении и перемещении баллонов с кислородом должны быть обеспечены меры защиты баллонов от соприкосновения с материалами, одеждой работников и обтирочными материалами, имеющими следы масел.

9. Газовые баллоны должны быть предохранены от ударов и действий прямых солнечных лучей. От отопительных приборов баллоны должны устанавливаться на расстоянии не менее 1 м.

10. При перерывах в работе, в конце рабочей смены сварочная аппаратура должна отключаться. Шланги должны быть отсоединены, а в паяльных лампах давление - полностью снято.

11. По окончании работы баллоны с газом должны размещаться в специально отведенном для хранения баллонов месте, исключающем доступ к ним посторонних лиц.

4.3 Экологическая безопасность

4.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду

Биоактивное биodeградируемое покрытие из гидроксипатита не оказывает негативного влияния на атмосферу, гидросферу или литосферу. Гидроксипатит под воздействием солнечного света становится фотокаталитически активным и проявляет способность поглощать тяжелые металлы. Это его качество может быть очень полезным для восстановления окружающей среды от загрязнений.

4.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду

При формировании объекта исследования под вытяжкой пары ацетона и спирта проникают в атмосферу. После работы лабораторная посуда моется в раковине, поэтому некоторая часть органических веществ попадает в канализацию, соответственно, в городские сточные воды. Ацетон и спирт представляют опасность для окружающей среды: загрязняют атмосферный воздух и водоемы. Оказывают токсическое действие на обитателей водоемов: рыб, водным беспозвоночным и т.п. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений указаны в СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания". Так для ацетона ПДК составляет 2,2 мг/м³, для этилового спирта 10 мг/м³.

4.3.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды

Лаборатория находится в учебном корпусе НИ ТПУ, рядом на расстоянии сотен метров находятся другие учебные корпуса. Санитарно-защитная зона при проведении исследования должна составлять 100 метров в

соответствии с СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03. Защита окружающей среды от выброса ацетона должна быть обеспечена соблюдением требований технологического регламента, правил перевозки и хранения. Таким образом технический ацетон транспортируют в специально выделенных железнодорожных цистернах с верхним сливом или универсальным сливным прибором, автоцистернах, в алюминиевых бочках по ГОСТ 21029, стальных или оцинкованных по ГОСТ 17366, ГОСТ 13950, тип I, ГОСТ 6247, вместимостью от 100 до 275 дм³, в стеклянных бутылках по ОСТ 6-09-185, вместимостью 10 и 20 дм³. С целью охраны атмосферного воздуха от загрязнения выбросами вредных веществ должен быть организован контроль за содержанием предельно допустимых выбросов. Правила установления допустимых выбросов вредных веществ осуществляются по ГОСТ Р 58577-2019 «Правила установления нормативов допустимых выбросов загрязняющих веществ проектируемыми и действующими хозяйствующими субъектами и методы определения этих нормативов».

4.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

4.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований

Объект исследования не инициирует появление ЧС, включая биолого-социальную ЧС, так как не является возбудителем инфекции, ГОСТ Р 22.0.04- 95.

4.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

Из возможных чрезвычайных ситуаций в лаборатории наиболее вероятной ЧС является пожар или взрыв.

Для предотвращения пожаровзрывоопасной ситуации в лаборатории необходимо не осуществлять, нагрев веществ до температуры самовоспламенения, устранять опасные тепловые проявления химических реакций. Для того, чтобы в воздухе не накапливалось содержание

взрывоопасных веществ необходимо применение рабочей вентиляции, ГОСТ 12.1.010-76. Сливать горючие вещества в канализацию запрещено. Хранение легковоспламеняющихся жидкостей (ЛВЖ) допускается в толстостенных, снабженных герметичными пробками бутылках. Запасы пожароопасных реактивов должны храниться в изолированных, хорошо вентилируемых помещениях вдали от отопительных приборов и прямых лучей солнца. Помещения для хранения пожароопасных веществ должны быть оснащены противопожарными средствами: порошковыми огнетушителями, сухим песком, лопатами, ведрами, листовым асбестом, кошмой, суконными одеялами и рукавицами. Тушение пожара водой и воздушно-механической пеной недопустимо. Совместное хранение в одном помещении самовоспламеняющихся, огнеопасных и взрывоопасных веществ не допускается. Запрещается производить какие-либо работы с ЛВЖ вне вытяжного шкафа. В случае пролива или воспламенения ЛВЖ необходимо выключить все электронагревательные приборы, а при необходимости обесточить лабораторию отключением общего рубильника. Место пролива ЛВЖ следует засыпать сухим песком, а затем собрать его деревянным или пластиковым совком.

4.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС

Организационные меры, предотвращающие возникновение ЧС в лаборатории – это соблюдение техники безопасности по работе с химическими реактивами, охрана труда, планирование по предупреждению чрезвычайных ситуаций и прохождение инструктажа. Более того, это также проведение инженерно-технических мероприятий таких, как контроль противопожарных средств – сигнализации, средств пожаротушения, сокращение запасов и сроков хранения взрыво-, газо-, пожароопасных веществ, подготовка и хранение в надлежащем состоянии средств индивидуальной защиты. В лаборатории существует вероятность возгорания

в вытяжных шкафах. Интенсивный приток воздуха из вентиляции способствует быстрому распространению пламени. Поэтому, возгорание следует ликвидировать в первые несколько секунд, иначе горение усиливается. При возникновении возгорания в вытяжных и вентиляционных устройствах следует в первую очередь отключить мотор вентилятора и закрыть вентиляционный канал. Если в вытяжном шкафу проводились работы с токсичными летучими веществами, отключение вентиляции сопряжено с опасностью отравления участников ликвидации пожара, в таких случаях всем находящимся в помещении необходимо надеть противогазы. Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83. К первичным средствам пожаротушения в лаборатории относятся порошковые огнетушители, сухой песок. В лаборатории на кафедре есть порошковый огнетушитель ОП, ручной, объемом 5 л. Каждый сотрудник лаборатории, заметивший пожар, задымление или другие признаки пожара, согласно методическим рекомендациям обязан:

- немедленно вызвать пожарную часть по телефону;
- удалить все материалы, способные воспламениться из зоны горения или, в случае возможности, удаление источника, воспламенения;
- обесточивание электросети внутри шкафа или отключение электроэнергии общим рубильником;
- выключить вентиляцию вытяжного шкафа;
- применение первичных средств огнетушения

Также, на территории Томской области наиболее вероятные источники ЧС природного характера: шквальные ветры и ураганы; лесные пожары; половодье; эрозия почв; обильные осадки, в т.ч. сильный туман и крупный град. ГУ МЧС по Томской области является организацией, ответственной за предупреждение населения о возможных ЧС и ликвидации их последствий.

5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

В современном мире практически все научные открытия рассматриваются с точки зрения экономической ценности, нежели научного веса. Важно уметь оценивать коммерческую сторону проекта, т.к. это одно из условий поиска источников финансирования и дальнейшего экономического применения результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Коммерческая ценность проекта определяется: преимуществом над предыдущими разработками, востребованность на рынке, цена проекта, сроки выполнения и бюджет.

Исходя из вышеперечисленного, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является разработка и создание конкурентных технологий, отвечающих современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения. Достигнуть этой цели можно выполнением следующих задач:

- оценка перспективности проекта и его экономическое применение;
- составление плана научной работы;
- расчет бюджета научно-технического исследования.

5.1 Организация и планирование работ

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в чей состав входят: магистр, в качестве инженера (И), и научный руководитель выпускной квалификационной работы (НР). Примерный порядок составления этапов и работ, распределения исполнителей по данным этапам работ представлен в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 – Перечень работ и продолжительность их выполнения

Основные этапы	Содержание работ	Должность исполнителя	Загрузка исполнителей
Разработка технического задания	Составление и утверждение технического задания	НР, И	НР – 100% И – 10%
Выбор направления исследований, проведение эксперимента	Подбор и изучение материалов по теме	НР, И	НР – 10% И – 100%
	Календарное планирование работ по теме	НР, И	НР – 100% И – 50%
	Составление схемы эксперимента	НР, И	НР – 80% И – 50%
	Экспериментальное исследование	НР, И	НР – 60% И – 50%
Обобщение и оценка результатов	Анализ и обработка полученных результатов	НР, И	НР – 50% И – 100%
	Оформление пояснительной записки к ВКР	НР, И	И – 100%
	Подготовка к защите ВКР	НР, И	НР – 30% И – 100%

5.2 Продолжительность этапов работ

Расчет продолжительности этапов работ может осуществляться двумя методами:

- технико-экономическим;
- опытно-статистическим.

Первый применяется в случаях наличия достаточно развитой нормативной базы трудоемкости планируемых процессов, что в свою очередь обусловлено их высокой повторяемостью в устойчивой обстановке. Так как исполнитель работы зачастую не располагает соответствующими нормативами,

то используется опытно-статистический метод, который реализуется двумя способами:

- аналоговый;
- экспертный.

Аналоговый способ привлекает внешней простотой и околонулевыми затратами, но возможен только при наличии в поле зрения исполнителя НИР не устаревшего аналога, т.е. проекта в целом или хотя бы его фрагмента, который по всем значимым параметрам идентичен выполняемой НИР. В большинстве случаев он может применяться только локально – для отдельных элементов (этапов работы).

Экспертный способ используется при отсутствии вышеуказанных информационных ресурсов и предполагает генерацию необходимых количественных оценок специалистами конкретной предметной области, опирающимися на их профессиональный опыт и эрудицию. Для определения вероятных (ожидаемых) значений продолжительности работ $t_{ож}$ применяется по усмотрению исполнителя одна из двух формул.

$$t_{ож} = \frac{3t_{min} + 2t_{max}}{5}; \quad (5.2.1)$$

$$t_{ож} = \frac{t_{min} + 4t_{prob} + t_{max}}{6}. \quad (5.2.2)$$

где t_{min} – минимальная продолжительность работы, дн.;

t_{max} – максимальная продолжительность работы, дн.;

t_{prob} – наиболее вероятная продолжительность работы, дн.

Вторая формула дает более надежные оценки, но предполагает большую «нагрузку» на экспертов.

Для выполнения перечисленных в таблице 1 работ требуются специалисты:

- инженер;
- научный руководитель.

Для построения линейного графика необходимо рассчитать длительность этапов в рабочих днях, а затем перевести ее в календарные дни. Расчет продолжительности выполнения каждого этапа в рабочих днях ($T_{РД}$) ведется по формуле:

$$T_{РД} = \frac{t_{ож}}{K_{вн}} * K_{д}, \quad (5.2.3)$$

где $t_{ож}$ – продолжительность работы, дн.;

$K_{вн}$ – коэффициент выполнения работ, учитывающий влияние внешних факторов на соблюдение предварительно определенных длительностей, в частности, возможно $K_{вн} = 1$;

$K_{д}$ – коэффициент, учитывающий дополнительное время на компенсацию непредвиденных задержек и согласование работ ($K_{д} = 1-1,2$; в этих границах конкретное значение принимает сам исполнитель).

Расчет продолжительности этапа в календарных днях ведется по формуле:

$$T_{КД} = T_{РД} * T_{К} \quad (3.2.4)$$

где $T_{КД}$ – продолжительность выполнения этапа в календарных днях;

$T_{К}$ – коэффициент календарности, позволяющий перейти от длительности работ в рабочих днях к их аналогам в календарных днях, и рассчитываемый по формуле

$$T_{\text{К}} = \frac{T_{\text{КАЛ}}}{T_{\text{КАЛ}} - T_{\text{ВД}} - T_{\text{ПД}}} \quad (5.2.5)$$

где $T_{\text{КАЛ}}$ – календарные дни ($T_{\text{КАЛ}} = 365$);

$T_{\text{ВД}}$ – выходные дни ($T_{\text{ВД}} = 52$);

$T_{\text{ПД}}$ – праздничные дни ($T_{\text{ПД}} = 10$).

$$T_{\text{К}} = \frac{365}{365 - 52 - 10} = 1,205$$

В таблице 5.2.1 приведен пример определения продолжительности этапов работ и их трудоемкости по исполнителям, занятым на каждом этапе. В столбцах (3–5) реализован экспертный способ по формуле (1), при использовании формулы (2) необходимо вставить в таблицу дополнительный столбец для t_{prob} . Столбцы 6 и 7 содержат величины трудоемкости этапа для каждого из двух участников проекта (научный руководитель и инженер) с учетом коэффициента $K_{\text{д}} = 1,2$. Каждое из них в отдельности не может превышать соответствующее значение $t_{\text{ож}} * K_{\text{д}}$. Столбцы 8 и 9 содержат те же трудоемкости, выраженные в календарных днях путем дополнительного умножения на $T_{\text{К}}$ (здесь оно равно 1,212). Итог по столбцу 5 дает общую ожидаемую продолжительность работы над проектом в рабочих днях, итоги по столбцам 8 и 9 – общие трудоемкости для каждого из участников проекта. Две последних величины далее будут использованы для определения затрат на оплату труда участников и прочие затраты. Величины трудоемкости этапов по исполнителям $T_{\text{КД}}$ (данные столбцов 8 и 9 кроме итогов) позволяют построить линейный график осуществления проекта – см. пример в табл. 5.2.2.

Таблица 5.2.1 – Трудозатраты на выполнение проекта

Этап	Исполнители	Продолжительность работ, дни			Трудоемкость работ по исполнителям чел.- дн.			
					$T_{РД}$		$T_{КД}$	
		t_{min}	t_{max}	$t_{ож}$	НР	И	НР	И
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Составление и утверждение технического задания	НР, И	3	5	3,8	4,56	0,46	5,52672	0,552672
Подбор и изучение материалов по теме	НР, И	15	20	17	2,04	20,40	2,47248	24,7248
Календарное планирование работ по теме	НР, И	2	4	2,8	3,36	1,68	4,07232	2,03616
Составление схемы эксперимента	НР, И	5	7	5,8	5,57	3,48	6,748416	4,21776
Экспериментальное исследование	НР, И	2	3	2,4	1,73	1,44	2,094336	1,74528
Анализ и обработка полученных результатов	НР, И	5	8	6,2	3,72	7,44	4,50864	9,01728
Оформление пояснительной записки к ВКР	НР, И	10	15	12	-	14,40	0	17,4528
Подготовка к защите ВКР	НР, И	5	6	5,4	1,9	6,48	2,356128	7,85376
Итого:				55,4	22,92	55,78	27,77904	67,60051

Таблица 5.2.2 – Линейный график работы

Этап	НР	И	Март			Апрель			Май		
			10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	4,56	0,46	■								
2	2,04	20,40		■	■						
3	3,36	1,68				■					
4	5,57	3,48					■				
5	1,73	1,44						■			
6	3,72	7,44							■		
7	-	14,40								■	
8	1,9	6,48									■

НР – ■; И – ■

5.3 Расчет накопления готовности проекта

Цель данного пункта – оценка текущих состояний (результатов) работы над проектом. Величина накопления готовности работы показывает, на сколько процентов по окончании текущего (*i*-го) этапа выполнен общий объем работ по проекту в целом.

Введем обозначения:

- $TP_{\text{общ}}$ – общая трудоемкость проекта;
- TP_i (TP_k) – трудоемкость *i*-го (*k*-го) этапа проекта, $i = \overline{1, I}$;
- TP_i^H – накопленная трудоемкость *i*-го этапа проекта по его завершении;
- TP_{ij} (TP_{kj}) – трудоемкость работ, выполняемых *j*-м участником на *i*-м этапе, здесь $j = \overline{1, m}$ – индекс исполнителя, в нашем примере $m = 2$.

Степень готовности определяется формулой (3.3.1)

$$CG_i = \frac{TP_i^H}{TP_{\text{общ}}} = \frac{\sum_{k=1}^i TP_k}{TP_{\text{общ}}} = \frac{\sum_{k=1}^i \sum_{j=1}^m TP_{km}}{\sum_{k=1}^I \sum_{j=1}^m TP_{km}} \quad (5.3.1)$$

Применительно к таблице (3.2.1) величины TP_{ij} (TP_{kj}) находятся в столбцах (6, $j = 1$) и (7, $j = 2$). $TP_{\text{общ}}$ равна сумме чисел из итоговых клеток этих столбцов. Пример расчета TP_i (%) и CG_i (%) на основе этих данных содержится в таблице (5.3.1).

Таблица 5.3.1 – Нарастание технической готовности работы и удельный вес каждого этапа

Этап	TP_i , %	CG_i , %
Составление и утверждение технического задания	7,13	7,13
Подбор и изучение материалов по теме	31,91	39,04
Календарное планирование работ по теме	5,26	44,29
Составление схемы эксперимента	8,71	53,00
Экспериментальное исследование	2,70	55,71

Этап	ТР _i , %	СГ _i , %
Анализ и обработка полученных результатов	11,64	67,34
Оформление пояснительной записки к ВКР	22,52	89,86
Подготовка к защите ВКР	10,14	100,00

5.4 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта. В таблице 5.4, представлены SWOT-анализа.

Таблица 5.4 – Матрица SWOT

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Простота изготовления</p> <p>С2. Сведено к минимуму термическое воздействие на материал.</p> <p>С3. Изготовление образцов с погрешностью в размерах на $\pm 0,2$ мм на каждые 100 мм (высокоточная производство).</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Высокая стоимость исходных материалов.</p> <p>Сл2. Отсутствие прототипа научной разработки.</p> <p>Сл3. Необходимы длительные клинические испытания для возможности использования имплантата</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Возможность использовать различные газы для получения различных покрытий.</p> <p>В2. Изготовление имплантата может осуществляться на промышленном ВЧ-магнетроне.</p> <p>В4. Возможно использование клеток для улучшения биосовместимости.</p>	<p>Относительно простой процесс производства готового имплантата.</p> <p>Относительно невысокая погрешность по толщине покрытия. Высокая производительность при производстве имплантатов.</p>	<p>Для использования имплантатов необходимы дополнительные исследования физико-механических свойств и клинические испытания.</p>
<p>Угрозы:</p>	<p>Наличие каких-либо</p>	<p>Для практического применения</p>

У1. Включения посторонних материалов в покрытие	посторонних включений	требуется отработанная технология производства и
У2. Недостаток квалифицированных специалистов	требует дополнительного контроля и приводит к изготовлению брака, так как	прогнозируемые физико-химические свойства
У3. Влияние человеческого фактора на качество производства.	процесс автоматизирован, исправить это уже во время	имплантата
У4. Несвоевременное финансирование научного исследования при дальнейшем развитии проекта	работы невозможно.	

SWOT-анализ показывает на то, что основной угрозой проекта является бюджет проекта и качество исходных материалов. С целью обеспечения конкурентоспособности продукта, необходимо найти более дешёвое, но не менее качественное сырьё, а также улучшить технологию производства, с целью повышения качества.

5.5 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Разработанный в ходе работы продукт обладает важным конкурентным преимуществом по сравнению с аналогами, которые обеспечивают его применимость в проектировании эндопротезов.

Основными достоинствами данной технологии является улучшенная пролиферация остеобластов, ингибирование остеокластов, применимость при остеопорозе.

Для подтверждения заявленной информации о перспективности разработки была построена оценочная карта. Результаты представлены в Таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок).

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _ф	Б _{к1}	К _ф	К _{к1}
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Защита от коррозии	0,10	5	4	0,5	0,4
2. Демпфирование протеза	0,05	5	4	0,25	0,2
3. Адгезия покрытия	0,10	5	4	0,5	0,4
4. Клеточная адгезия	0,10	4	4	0,4	0,4
5. Жизнеспособность остеобластов	0,15	4	4	0,6	0,6
6. Ингибирование остеокластов	0,15	5	3	0,75	0,45
Экономические критерии оценки эффективности					
1. Конкурентоспособность продукта	0,10	4	3	0,4	0,3
2. Цена	0,15	5	4	0,75	0,6
3. Предполагаемый срок эксплуатации	0,10	4	3	0,4	0,3
Итого	1	40	34	4,55	3,65

В представленной выше таблице Б_ф – это баллы покрытия, модифицированного NO-молекулами. Б_{к1} – это баллы конкурирующего немодифицированного покрытия. К_ф и К_{к1} – конкурентоспособность разработки и немодифицированного покрытия.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в Таблице 5.5, подбираются, исходя из

выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

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

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i, \quad (5.5)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

В данной таблице представлен анализ самой разработки и конкурирующей технологии. На его основании можно сделать вывод о том, что данная разработка обладает высокой конкурентоспособностью.

5.6 Расчет сметы на выполнение проекта

В состав затрат на создание проекта включается величина всех расходов, необходимых для реализации комплекса работ, составляющих содержание данной разработки. Расчет сметной стоимости ее выполнения производится по следующим статьям затрат:

- материалы и покупные изделия;
- заработная плата;
- социальный налог;
- расходы на электроэнергию (без освещения);
- амортизационные отчисления;
- командировочные расходы;
- оплата услуг связи;
- арендная плата за пользование имуществом;
- прочие услуги (сторонних организаций);
- прочие (накладные расходы) расходы.

5.7 Затраты на выполнение НИИ

Произведем расчеты основных затрат, которые будут входить в бюджет НИИ.

В процессе формирования бюджета НИИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- Материальные затраты НИИ;
- Затраты на оборудование;
- Основная заработная плата исполнителей темы;
- Дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- Накладные расходы.

5.7.1 Расчет затрат на материалы

Материальные затраты, рассчитаем по формуле:

$$Z_m = (1 + k_T) \cdot \sum C_i \cdot N_{расх\ i\ m\ i},$$

где, m - количество видов материальных ресурсов, потребляемых в процессе выполнения работ;

$N_{расх\ i}$ - количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию (шт., кг, л, и т.д.);

C_i - цена единицы i -го вида материальных ресурсов (руб./шт., руб./л., руб./кг. и т.д.);

k_T - коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы (принимаются в размере 15% от стоимости материалов).

Материальные затраты в рамках работ занесем в таблицу 5.7.1.

Таблица 5.7.1 – Расчет затрат на материалы

Наименование	Ед. измерения	Количество	Цена за ед., руб.
ТКФ	1 кг	0,2	8750
Кремний	1 шт	1	2000
алюминиевая фольга	1 м ²	0,001	60

титан	1 шт.	32	100
этиловый спирт	1 л	0,001	1500

Итого, материальные затраты составляют:

$$Z_m = (1 + 0,15) \cdot ((0,2 \cdot 8750) + (1 \cdot 2000) + (0,001 \cdot 60) + (32 \cdot 100) + (0,001 \cdot 1500)) = 7994.$$

5.7.2 Расчет заработной платы

Данная статья расходов включает заработную плату научного руководителя и инженера, в его роли выступает исполнитель проекта, а также премии, входящие в фонд заработной платы. Расчет основной заработной платы выполняется на основе трудоемкости выполнения каждого этапа и величины месячного оклада исполнителя. Среднедневная тарифная заработная плата ($Z_{П_{дн-г}}$) рассчитывается по формуле:

$$Z_{П_{дн-г}} = \frac{МО}{25,083}$$

где 25,083 – среднее количество рабочих дней в месяце при шестидневной рабочей неделе.

Пример расчета затрат на полную заработную плату приведены в таблице 5.7.2.1. Затраты времени по каждому исполнителю в рабочих днях с округлением до целого взяты из таблицы 5.2.1. Для учета в ее составе премий, дополнительной зарплаты и районной надбавки используется следующий ряд коэффициентов: $K_{ПР} = 1,1$; $K_{доп.зп} = 1,188$; $K_p = 1,3$. Таким образом, для перехода от тарифной суммы заработка исполнителя, связанной с участием в проекте, к соответствующему полному заработку необходимо первую умножить на интегральный коэффициент:

$$K_{И} = K_{ПР} \cdot K_{доп.зп} \cdot K_p ;$$

$$K_{И} = 1,1 \cdot 1,188 \cdot 1,3 = 1,699.$$

Таблица 5.7.2.1 – Затраты на заработную плату

Исполнители	З _б , руб.	k _{пр}	k _д	k _р	З _м , руб	З _{дн} , руб.	T _р , раб. дн.	З _{осн} , руб.
Руководитель	26 300	0,3	0,24	1,3	52690,09	2218,53	60	133111,8
Инженер	9893	0,3	0,24	1,3	19805,79	833,93	140	116749,89
Всего								249861,69

где З_б – базовый оклад, руб.;

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

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

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

Месячный должностной оклад работника рассчитывается как:

$$Z_M = Z_b * (1 + k_{пр} + k_d) * k_r$$

$$Z_{дн} = \frac{Z_M * M}{F_d}$$

$$Z_{осн} = Z_{дн} * T_p$$

5.7.3 Расчет дополнительной заработной платы

Расчет дополнительной заработной платы ведется по формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн},$$

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

Результаты расчета приведены в таблице 5.7.3.

Таблица 5.7.3 - Расчет дополнительной заработной платы исполнителей

темы

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата	133111,8	116749,89
Дополнительная зарплата	15973,416	14009,9868
Зарплата исполнителя	149085,22	130759,88
Итого по статье $C_{зп}$	279845,1	

5.7.1 Отчисления во внебюджетные фонды

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется по формуле:

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

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

На 2021 г. размер ставки страховых взносов равен 30% (22% - ПФР, 5,1% - ФОМС, 2,9% - ФСС). Тогда:

$$Z_{внеб} = 0,3 \cdot 279845,1 = 83953,5288.$$

5.7.2 Расчет затрат на социальный налог

Затраты на единый социальный налог (ЕСН), включающий в себя отчисления в пенсионный фонд, на социальное и медицинское страхование, составляют 30 % от полной заработной платы по проекту:

$$C_{соц} = C_{зп} \cdot 0,3;$$

$$C_{соц} = 249861,69 \cdot 0,3 = 74959.$$

5.7.3 Контрагентные расходы

В ходе исследования к работе привлекались исследовательские лаборатории. Ниже представлен перечень проведенных работ и их стоимость.

Таблица 5.7.3 – Перечень проведенных работ и их стоимость.

№	Тип работ	Стоимость, руб.
1	Атомно-силовая микроскопия	10000
2	Эллипсометрия	10000
3	Фотоэлектронная спектроскопия	10000
4	Инфракрасная спектроскопия	10000
5	Сканирующая электронная микроскопия	20000
6	Тест на смачиваемость	10000
Итого		70000

5.7.4 Накладные расходы

В процессе научно-исследовательской работы было затрачено 126 кВт энергии в процессе работы высокочастотной магнетронной распылительной системы и 12 тонн воды на охлаждение.

Стоимость одного киловатта энергии – 5,8 руб. Следовательно, всего было затрачено 730,8 руб. на электричество.

Стоимость 1 тонны воды – 26,44 руб. Всего лаборатория потратила на воду 317,28 руб.

Итого на накладные расходы было потрачено **1048,08 руб.**

5.7.5 Расчет амортизационных расходов

В данной статье представлен расчёт амортизации используемого оборудования за время выполнения проекта по следующей формуле:

$$C_{AM} = \frac{H_A \cdot t_{OB} \cdot C_{OB} \cdot n}{F_D},$$

где H_A – годовая норма амортизации единицы оборудования;

C_{OB} – балансовая стоимость единицы оборудования с учетом ТЗР;

F_d – действительный годовой фонд времени работы соответствующего оборудования, берется из специальных справочников или фактического режима его использования в текущем календарном году;

$t_{об}$ – фактическое время работы оборудования в ходе выполнения проекта, учитывается исполнителем проекта;

n – число задействованных однотипных единиц оборудования.

Например, для ПК в 2019 г., при 298 рабочих днях и 8-ми часовом рабочем дне, F_d равен:

$$F_d = 298 \cdot 8 = 2384.$$

При использовании нескольких типов оборудования расчет по формуле делается соответствующее число раз, затем результаты суммируются.

Для магнетронной установки в 2021 г., при сроке эксплуатации 10 лет (за 10 лет натекает 2 високосных года, поэтому 10 лет = $10 \cdot 365 + 2 = 3652$ дня) и длительности эксплуатации 3,5 рабочих дня F_d равен:

$$F_d = 3652 \cdot 3,5 = 12728.$$

H_A определяется как величина обратная C_A , в данном случае для ПК это:

$$H_A = \frac{1}{\text{СПИ}} = \frac{1}{2,5} = 0,4,$$

где СПИ – срок полезного использования в годах.

Для магнетрона H_A составляет:

$$H_A = \frac{1}{\text{СПИ}} = \frac{1}{10} = 0,1.$$

Зная значения всех коэффициентов, можно рассчитать для ПК:

$$C_{AM} = \frac{0,4 \cdot 224 \cdot 60000 \cdot 1}{2384} = 2255,03.$$

Для магнетронной установки:

$$C_{AM} = \frac{0,1 \cdot 84 \cdot 25000000 \cdot 1}{12728} = 16500.$$

Итого суммарно: $C_{AM} = 18750$ руб.

5.7.6 Расчет общей себестоимости разработки

Проведя расчет по всем статьям сметы затрат на разработку, можно определить общую себестоимость проекта «Ультратонкие NO-содержащие кальций-фосфатные покрытия для титановых имплантатов».

Таблица 5.7.6 – Смета затрат на разработку проекта

Вид расходов	Стоимость, руб
Расходные материалы	7994
Амортизация	18750
Затраты на персонал	249861
Страховые отчисления	74959
Контрагентные расходы	70000
Накладные расходы	1048
Итого	422612

Таким образом, затраты на разработку составили $C = 422612$ руб.

5.8 Реестр рисков проекта

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

Таблица 5.8 – Реестр рисков.

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления	Влияние риска	Уровень риска*	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	отслоение покр	нарушение остеоинтеграции;	1	3	низкий	соблюдение технологий	нарушение технологии; недост.

	ытий	повторная операция				ии; кач. обработ. поверх.	обработка поверхности
2	разрушение механизма	нарушение функциональных свойств; повторная операция	1	4	средний	соблюдение условий эксплуатации	нарушение условий эксплуатации
3	иммунная реакция на имплантат	повторная операция	1	5	средний	повышение биосовместимости покрытия	недостаточная биосовместимость покрытий

Исходя из представленной выше таблицы, вероятность наступления рисков мала, однако их влияние достаточно велико. Необходимо проводить дальнейшие исследования для еще большего снижения риска осложнений.

5.9 Оценка сравнительной эффективности исследования

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

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за

базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как: этот показатель нужно рассчитать, сравнив стоимость своего проекта с аналогичным проектом

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}},$$

где – интегральный финансовый показатель разработки;

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

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

$$I_{\phi}^p = \frac{422612}{1000000} = 0,409$$

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).

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p,$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

a_i – весовой коэффициент i-го параметра;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i-го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности рекомендуется проводить в форме таблицы, пример которой приведен ниже.

Таблица 5.9.1 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Критерии \ ПО	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект		Аналог	
		b_i^p	I_m^p	b_i^a	I_m^a
1. Защита от коррозии	0,10	5	0,5	4	0,4
2. Демпфирование протеза	0,05	5	0,25	4	0,2
3. Адгезия покрытия	0,10	5	0,5	4	0,4
4. Клеточная адгезия	0,10	4	0,4	4	0,4
5. Жизнеспособность остеобластов	0,15	4	0,6	4	0,6
6. Ингибирование остеокластов	0,15	5	0,75	3	0,45
ИТОГО	1	28	3	23	2,45

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

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_\phi^p}, \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_\phi^a}$$

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_\phi^p} = \frac{3}{0,728} = 4,012; \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_\phi^a} = \frac{2,45}{1} = 2,45$$

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

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a} = \frac{4,012}{2,45} = 1,68$$

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

Таблица 5.9.2 – Сравнительная эффективность разработки.

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,728	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3	2,45
3	Интегральный показатель эффективности	4,012	2,45
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,68	

Вывод: В ходе выполнения расчётов по части ресурсоэффективности и менеджмента были распределены обязанности по проектированию и рассчитана общая продолжительность работы, которая составила 140 дней. После всех произведенных расчетов бюджет затрат на НТИ составил 422612 рублей.

Заключение

1) Определен коммерческий потенциал, а также сильные и слабые стороны проекта. SWOT анализ представлен в таблице 3.4, основной угрозой проекта является бюджет проекта и качество исходных материалов.

2) Составлен план-график работ, представлен в таблице 5.2.2. Продолжительность проектирования составляет 5 месяцев. Количество рабочих дней составляет 140.

3) Выполнен расчет затрат на выполнение НИИ. Полученные данные представлены в таблице 5.7.6, и бюджет работ составил 422612 руб.

Список источников

- [1] Инвалидность и здоровье, Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. (б. д.). <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/disability-and-health>.
- [2] A. Kozelskaya, G. Dubinenko, A. Vorobyev, A. Fedotkin, N. Korotchenko, A. Gigilev, E. Shesterikov, Y. Zhukov, S. Tverdokhlebov, Porous CaP Coatings Formed by Combination of Plasma Electrolytic Oxidation and RF-Magnetron Sputtering, *Coatings*. 10 (2020) 1113. doi:10.3390/coatings10111113.
- [3] R.R. Behera, A. Das, A. Hasan, D. Pamu, L.M. Pandey, M.R. Sankar, Effect of TiO₂ addition on adhesion and biological behaviour behavior of BCP-TiO₂ composite films deposited by magnetron sputtering, *Mater. Sci. Eng. C*. (2020). doi:10.1016/j.msec.2020.111033.
- [4] J.A. Lenis, L.J. Toro, F.J. Bolívar, Multi-layer bactericidal silver - calcium phosphate coatings obtained by RF magnetron sputtering, *Surf. Coatings Technol.* (2019). doi:10.1016/j.surfcoat.2019.03.038.
- [5] A.A. Bolat-Ool, K.A. Prosolov, M.A. Khimich, V. V. Chebodaeva, P. V. Uvarkin, A.I. Tolmachev, O.A. Belyavskaya, Y.P. Sharkeev, Calcium phosphate targets for RF magnetron sputtering of biocoatings, в: *AIP Conf. Proc.*, 2019. doi:10.1063/1.5131903.
- [6] L. Robinson, K. Salma-Ancane, L. Stipniece, B.J. Meenan, A.R. Boyd, The deposition of strontium and zinc Co-substituted hydroxyapatite coatings, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 28 (2017) 51. doi:10.1007/s10856-017-5846-2.
- [7] G. Graziani, M. Boi, M. Bianchi, A review on ionic substitutions in hydroxyapatite thin films: Towards complete biomimetism, *Coatings*. (2018). doi:10.3390/coatings8080269.
- [8] N. Leitinger, A. Oguogho, M. Rodrigues, H. Sinzinger, The effect of NO/EDRF and monocytes/macrophages on LDL-oxidation., *J. Physiol. Pharmacol.* 46 (1995) 385–408. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8770784>.

- [9] A.K. Nayak, Hydroxyapatite synthesis methodologies: An overview, *Int. J. ChemTech Res.* (2010).
- [10] M. Niinomi, Mechanical properties of biomedical titanium alloys, *Mater. Sci. Eng. A.* (1998). doi:10.1016/s0921-5093(97)00806-x.
- [11] O.E.M. Pohler, Unalloyed titanium for implants in bone surgery, *Injury.* (2000). doi:10.1016/S0020-1383(00)80016-9.
- [12] В. Кузнецова, А. Соловьева, Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия, 4-е изд., Изд-во: ФГБУ «ПФМИЦ», 2015.
- [13] Q. Shi, Q. Xiong, B. Wang, X. Le, N.A. Khan, K. Xie, Influence of nitric oxide synthase II gene disruption on tumor growth and metastasis, *Cancer Res.* (2000).
- [14] J. LIU, M. WAALKES, Nitric oxide and chemically induced hepatotoxicity: beneficial effects of the liver-selective nitric oxide donor, V-PYRRO/NO, *Toxicology.* 208 (2005) 289–297. doi:10.1016/j.tox.2004.11.017.
- [15] D.M. Evans, S.H. Ralston, Nitric oxide and bone, *J. Bone Miner. Res.* 11 (2009) 300–305. doi:10.1002/jbmr.5650110303.
- [16] A.S. Radchenko, Nitric oxide and hypoxia at adaptation to muscular work (brief review), *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther.* (2016). doi:10.17816/rcf14178-88.
- [17] J.A. Riancho, E. Salas, M.T. Zarrabeitia, J.M. Olmos, J.A. Amado, J.L. Fernández-Luna, J. González-Macías, Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells, *J. Bone Miner. Res.* (1995). doi:10.1002/jbmr.5650100315.
- [18] G. Bräuer, B. Szyszka, M. Vergöhl, R. Bandorf, Magnetron sputtering - Milestones of 30 years, в: *Vacuum*, 2010. doi:10.1016/j.vacuum.2009.12.014.
- [19] S. Schiller, K. Goedicke, J. Reschke, V. Kirchhoff, S. Schneider, F. Milde, Pulsed magnetron sputter technology, *Surf. Coatings Technol.* (1993). doi:10.1016/0257-8972(93)90248-M.

[20] J.D. Long, S. Xu, J.W. Cai, N. Jiang, J.H. Lu, K.N. Ostrikov, C.H. Diong, Structure, bonding state and in-vitro study of Ca–P–Ti film deposited on Ti6Al4V by RF magnetron sputtering, *Mater. Sci. Eng. C*. 20 (2002) 175–180. doi:10.1016/S0928-4931(02)00029-2.

[21] M.H. Niemz, Investigation and spectral analysis of the plasma-induced ablation mechanism of dental hydroxyapatite, *Appl. Phys. B Laser Opt.* 58 (1994) 273–281. doi:10.1007/BF01082621.

[22] C. Moore, National Standard Reference Data Series, v: Natl. Bur. Stand. 3, 1975.

[23] A. Qayyum, S. Zeb, M.A. Naveed, S.A. Ghauri, M. Zakaullah, A. Waheed, Diagnostics of nitrogen plasma by trace rare-gas-optical emission spectroscopy, *J. Appl. Phys.* (2005). doi:10.1063/1.2132514.

[24] S. Gröger, M. Ramakers, M. Hamme, J.A. Medrano, N. Bibinov, F. Gallucci, A. Bogaerts, P. Awakowicz, Characterization of a nitrogen gliding arc plasmatron using optical emission spectroscopy and high-speed camera, *J. Phys. D. Appl. Phys.* (2019). doi:10.1088/1361-6463/aaefe4.

[25] F.U. Khan, N.U. Rehman, S. Naseer, M.A. Naveed, A. Qayyum, N.A.D. Khattak, M. Zakaullah, Diagnostic of 13.56 MHz RF sustained Ar–N₂ plasma by optical emission spectroscopy, *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* 45 (2009) 11002. doi:10.1051/epjap:2008198.

[26] A. Qayyum, S. Zeb, M.A. Naveed, N.U. Rehman, S.A. Ghauri, M. Zakaullah, Optical emission spectroscopy of Ar–N₂ mixture plasma, *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.* 107 (2007) 361–371. doi:10.1016/j.jqsrt.2007.02.008.

[27] C.. Lungu, M. Futsuhara, O. Takai, M. Braic, G. Musa, Noble gas influence on reactive radio frequency magnetron sputter deposition of TiN films, *Vacuum*. 51 (1998) 635–640. doi:10.1016/S0042-207X(98)00264-4.

[28] C. Moore, National Standard Reference Data Series, v: W.C. Martin, V. Kaufman, A. Musgrove (Ред.), Natl. Inst. Stand. 3, Sect. 7, *J. Phys. C*, 1993.

[29] M. Del Re, R. Gouttebaron, J.P. Dauchot, P. Leclère, R. Lazzaroni, M.

Wautelet, M. Hecq, Growth and morphology of magnetron sputter deposited silver films, *Surf. Coatings Technol.* 151–152 (2002) 86–90. doi:10.1016/S0257-8972(01)01592-4.

[30] C. Ronning, H. Feldermann, R. Merk, H. Hofsäss, P. Reinke, J.-U. Thiele, Carbon nitride deposited using energetic species: A review on XPS studies, *Phys. Rev. B.* 58 (1998) 2207–2215. doi:10.1103/PhysRevB.58.2207.

[31] Z. Shuxian, W.K. Hall, G. Ertl, H. Knözinger, X-ray photoemission study of oxygen and nitric oxide adsorption on MoS₂, *J. Catal.* (1986). doi:10.1016/0021-9517(86)90082-5.

[32] B. Demri, D. Muster, XPS study of some calcium compounds, *J. Mater. Process. Technol.* 55 (1995) 311–314. doi:10.1016/0924-0136(95)02023-3.

[33] L.Á. De Sena, M.C. De Andrade, A.M. Rossi, G.A. De Soares, Hydroxyapatite deposition by electrophoresis on titanium sheets with different surface finishing, *J. Biomed. Mater. Res.* (2002). doi:10.1002/jbm.10003.

[34] S. Xu, J. Long, L. Sim, C.H. Diong, K. Ostrikov, RF plasma sputtering deposition of hydroxyapatite bioceramics: Synthesis, performance, and biocompatibility, *Plasma Process. Polym.* (2005). doi:10.1002/ppap.200400094.

[35] Трудовой Кодекс РФ 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019).

[36] ГОСТ Р 56906-2016 «Бережливое производство. Организация рабочего пространства».

[37] ГОСТ 12.2.033-78 «Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования»

[38] СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи».

[39] СНиП 535-81 «Инструкция по проектированию санитарно-эпидемиологических станций».

[40] ГОСТ 12.1.005–88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны».

[41] ГОСТ 12.0.003-2015 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация (с поправками)».

[42] ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества».

[42] СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и(или) безвредности для человека факторов среды обитания».

[43] СП 52.13330.2016 «Естественное и искусственное освещение».

[44] ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ «Шум. Общие требования безопасности».

[45] ГОСТ 12.1.029-80 ССБТ «Средства и методы защиты от шума».

[46] ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. «Электробезопасность».

[47] ГОСТ 12.1.030-81 ССБТ «Электробезопасность. Защитное заземление. Зануление».

[48] ГОСТ Р 51337-99 «Температуры касаемых поверхностей. Эргономические данные для установления предельных величин горячих поверхностей».

[49] СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации воспитания и обучения, отдыха и восстановления детей и молодёжи».

[50] СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96 «Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона».

[51] ГОСТ 12.1.006-84 ССБТ «Электромагнитные поля радиочастот».

[52] СанПиН 2.2.1/2.1.1.567-96 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов».

[53] СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* (с Изменением N 1).

[54] ГОСТ 12.1.007 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

[55] ГОСТ 12.4.011-89 «Средства защиты рабочих. Общие требования и классификация».

[56] ГОСТ Р 51337-99 «Безопасность машин. Температуры касаемых поверхностей. Эргономические данные для установления предельных величин горячих поверхностей».

[57] «Постановление Госстроя РФ от 23.07.2001 N 80 "О принятии строительных норм и правил Российской Федерации "Безопасность труда в строительстве. Часть 1. Общие требования. СНиП 12-03-2001" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 09.08.2001 N 2862)».

[58] 2.2.1/2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов" (с изменениями на 25 апреля 2014 года)».

[59] ГОСТ 21029-75 «Бочки алюминиевые для химических продуктов. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3)».

[60] ГОСТ 17366-80 «Бочки стальные сварные толстостенные для химических продуктов. Технические условия (с Изменениями N 1, 2)».

[61] ГОСТ 13950-91 «Бочки стальные сварные и закатные с гофрами на корпусе. Технические условия (с Изменениями N 1, 2)».

[60] ГОСТ Р 58577-2019 «Правила установления нормативов допустимых выбросов загрязняющих веществ проектируемыми и действующими хозяйствующими субъектами и методы определения этих нормативов».

[62] ГОСТ 22.0.04-97 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Биолого-социальные чрезвычайные ситуации. Термины и определения (аутентичен ГОСТ Р 22.0.04-95)».

[63] ГОСТ 12.1.010-76 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Взрывобезопасность. Общие требования (с Изменением N 1)».

[64] ГОСТ 12.4.009-83 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1)».

Приложение I

(справочное)

Literature review on calcium phosphate coatings and the role of nitric oxide

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ91	Миклашевич Л.А.		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Твердохлебов С.И.	к. ф-м. н.		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Зеремская Ю.А.	к. филол. н.		

1. Literature review on calcium phosphate coatings and the role of nitric oxide

1.1 Calcium phosphates

Over the past few decades, a lot of effort has been invested in searching and synthesizing various bioceramics for medical applications.

Among the different classes of bioceramics, hydroxyapatite (HAP, HA) is the most promising and developing bioceramics, which is widely used in various biomedical applications, mainly in orthopedics and dentistry. HA is similar in structure and mineral composition to natural bone tissue. It has exceptional biocompatibility and bioactivity. Natural HA has a hexagonal structure with the chemical formula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. The hydroxyl ion (OH^-) can be replaced by F^- , Cl^- , CO_3^{2-} , etc. in the matrix of collagen fibers [9].

Hydroxyapatite belongs to the apatite group, but from a quantitative point of view, the HA is the most widespread. Its best description is unrefined carbonate-containing apatite (CO_3Ap), which forms the inorganic component of bones and teeth. The places where one or another apatite can be found are shown in Table 1.1. It also includes calcium phosphates (including two pyrophosphates), which are found in pathological mineralization, and those used to restore mineralized tissues.

Table 1.1 Whereabouts of apatites

Name	Chemical formula	Location
Hydroxiapatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Unrefined (main impurities: CO_3^{2-} , Mg^{2+} and HPO_4^{2-}) as a mineral in bones and teeth. Pure HAP - synthetic biomaterial
Octocalcium Phosphate	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Calculus and possibly a transitional phase of deposition of biological

Name	Chemical formula	Location
		HAP
Brushite	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Calculus and kidney stones
Magnesium whitlockite	$\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$	Calculus, kidney and salivary stones, dental cavities and other pathological calcifications
Calcium pyro-phosphate dihydrate	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Synovial joint, especially the knee
Tetracalcium Phosphate	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Used in some bone cements
Monetite	CaHPO_4	
α - and β -tricalcium phosphate	α - и β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	

Methods for producing HA include aqueous precipitation method, sol-gel method, hydrothermal method, multiple emulsion method, biomimetic precipitation method, electrodeposition method, etc.

In the human body, apatites and calcium phosphates can change their composition, depending on the condition of the bone tissue and age. The changes occur in the form of substitution of carbonate and phosphate ions for ions found in body fluids. An example of suchlike ions can be metal ions scattered throughout the body. The outcome crystals enhance the mechanical properties of the resulting apatite. Synthesized calcium phosphates such as HA and β -tricalcium phosphate (β -TCP), called diphase calcium phosphates, have been quite successfully used for bone regeneration.

Products made from calcium phosphates, with all their biocompatibility advantages, are very fragile and unsuitable for use under high mechanical stresses. In connection with, they cannot be used to replace bones that are under heavy

loads. Therefore, calcium phosphates are used as coatings on more durable metal or plastic implants, increasing their biocompatibility and bioactivity.

1.2. Titanium alloys in medicine

Pure titanium as a material for implants has been known for many years. It is used in orthopedics, osteosynthesis, dentistry. Its physical properties make it an excellent material for these areas.

So it has high corrosion resistance, is inert to biological and chemical substances, durable, does not cause allergic reactions [10].

The unalloyed pure metal is described as commercially pure titanium. The mechanical properties of titanium largely depend on the amount of alloying additions present. Thus, 4 grades of titanium are distinguished for technical and biomedical applications.

The grades are defined by the document “International Standard ISO 5832-2 (1999) Implants for surgery - Metallic materials. The composition of commercially pure titanium is shown in Table 1.2.

Table 1.2 - Chemical composition for various grades of commercially pure titanium corresponding to ISO 5832-2 (1999) in mass percent

Element	Grade 1 ELI	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4A/4B
Nitrogen	0,012	0,03	0,03	0,05	0,05
Carbon	0,03	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydrogen	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Iron	0,1	0,2	0,3	0,3	0,5
Oxygen	0,1	0,18	0,25	0,35	0,4
Titanium	balanced	balanced	balanced	balanced	balanced

Titanium has a hexagonal close-packed atomic lattice structure (α -titanium) that is stable up to 883°C and converts to a face-centered cubic structure (β -titanium) above this temperature. For comparison, a stainless steel implant has a cubic face-centered crystal lattice, and some differences in the mechanical

behavior of titanium and steel are explained by different mechanisms of deformation of their crystal structures [11].

As a rule, the mechanical properties of the implant material should correspond to the type of implants for different types of bone fractures according to the AO / ASIF classification and their clinical requirements. For plates, the shape of which must correspond to the shape of the bone surface, sufficient plastic deformability (ductility) must be ensured. Because of its hexagonal lattice, pure titanium does not have the same ductility as medical steel, so titanium implants must be fabricated with great precision and care.

Pure titanium and its alloys usually have a lower modulus of elasticity, which means higher flexibility than other biomaterials, with the exception of polymers. As seen in Fig. 1.2, the modulus of elasticity of titanium is much closer to bone's modulus compared to other materials.

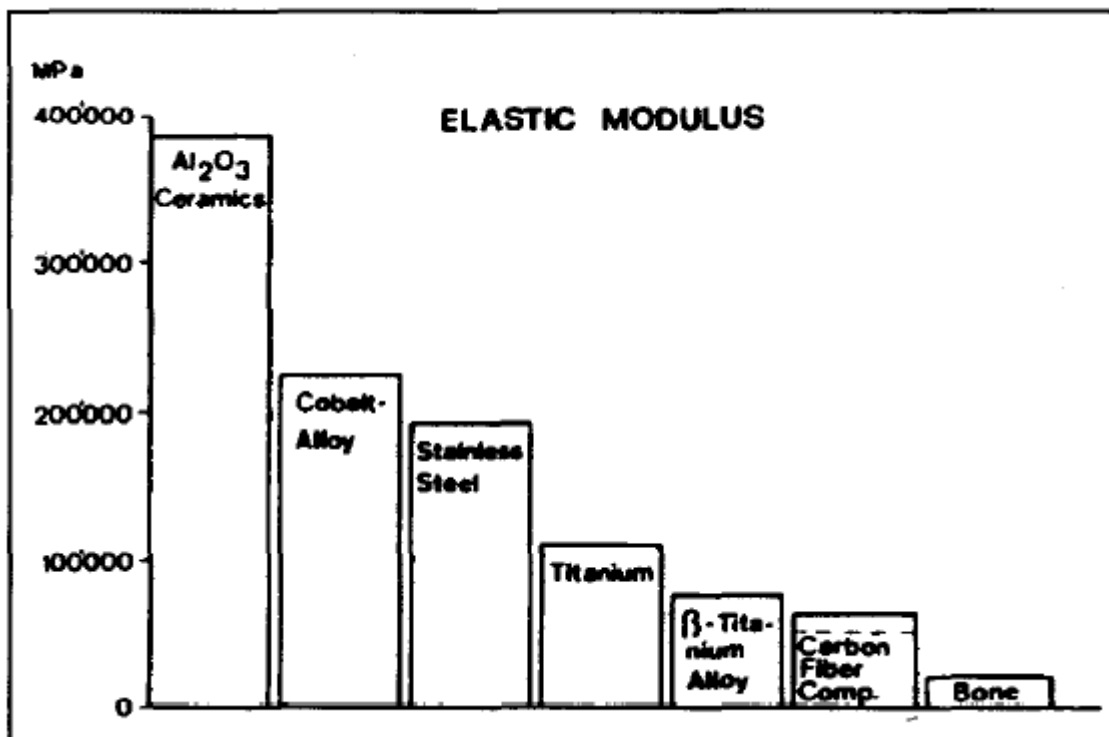


Figure 1.2 - Comparison of elastic moduli of different implant materials

This means that the elastic deformation of the titanium implant is close to the elastic deformation of the bone. This leads to the fact that the concentration of local stresses is reduced, compared to more rigid implants. Also, titanium has a

higher fatigue resistance in a certain load range, the fatigue strengths resistance of a titanium implant is increased compared to stainless steel implants because the stresses are reduced due to the lower modulus of elasticity of the titanium material.

To improve the mechanical properties of titanium, it is doped with various additives. The resulting alloys have advantages over pure titanium. An example of such an alloy may be Ti6-Al4-V.

When aluminum and vanadium are added to titanium in small amounts, the strength of the alloy increases significantly in comparison of pure titanium. Aluminum acts as an alpha stage stabilizer and vanadium acts as a beta stage stabilizer, the temperature at which the alpha-beta transition occurs is lowered so that both alpha and beta forms can exist at room temperature. Without additives, the $\alpha \rightarrow \beta$ transition occurs at 883°C. Ti6-Al4-V has a biphasic structure of alpha and beta grains. In situations where increased hardness is required, Ti-4% Mo-4% Al-2% Sn alloy is used instead of Ti-318. There is also a promising deformable alloy Ti-6% Al-7% Nb.

1.3. The role of nitrogen oxides in the human body

Almost all main systems of the body's defense mechanisms are involved in the formation when a foreign body, in particular an implant, is introduced into it: cardiovascular, nervous, etc. Therefore, when analyzing the body's reactions to implant placement, it is necessary to pay special attention to one of the most universal regulators of physiological body functions - nitric oxide (NO).

The role of NO in the human body is great. It affects the cardiovascular system as a regulator of vascular smooth muscle contractions, regulates programmed cell death and proliferation, cell adhesion, vascular permeability, platelet aggregation, antioxidant activity, and inhibition of leukocyte adhesion [12].

However, it is known that at high concentrations NO can exhibit cytostatic and / or cytotoxic activity, which indicates its role in the cellular immunity system and determines the effect of NO on the initiation and progression of apoptosis [8].

Therefore, nitric oxide can initiate uncontrolled cell death, as shown in [13,14]. Also, its damaging effect is expressed in inhibiting a number of enzymes, disrupting the structure of DNA, reducing the antioxidant potential of cells.

High concentrations of NO are also inhibitory for osteoblast cells, and NO production appears to be partially responsible for the inhibitory effects of cytokines on osteoblast proliferation [15].

However, at lower concentrations, NO has different effects. While high NO concentrations undoubtedly inhibit bone resorption, there is evidence that lower concentrations are stimulating. It was found that L-NMMA (NO oxide synthesis inhibitor molecule) partially inhibits bone resorption by a combination of cytokines, which gives moderate induction of NO and marked stimulation of bone resorption.

Thus, NO appears to be an important regulatory molecule in bone, affecting osteoblast and osteoclast cells, and is one of the molecules produced by osteoblasts that directly regulate osteoclast activity. Stimulation of NO production in bones by proinflammatory cytokines increases the likelihood that NO may be involved as a mediator of bone disease in conditions associated with cytokine activation, such as rheumatoid arthritis, tumor osteolysis, and postmenopausal osteoporosis.

It is also worth noting that nitric oxide performs an important function in the regulation of blood flow, expanding or narrowing the lumen of blood vessels in accordance with the need, this mechanism can be described as follows (Figure 1.3).

stimulated, which causes relaxation of the vascular muscles and causes relaxation of the vascular walls (vasodilation). In addition to the direct effect on the components of the vascular wall, NO also has an effect on the activity of blood corpuscles, in particular, it effectively inhibits both aggregation and adhesion of platelets and leukocytes to the vascular endothelium [8], activates the release of renin.

Nitric oxide appears to have a biphasic effect on osteoblast activity. In vitro studies have shown that small amounts of NO, which are constantly produced by osteoblasts, can act as an autocrine stimulator of osteoblast growth and cytokine production [17].

However, high NO concentrations, such as those observed after stimulation with anti-inflammatory cytokines, have potent inhibitory effects on osteoblast growth and differentiation. Osteoblasts are cells from which bone develops. They are found in areas of its neoplasm, growth or recovery; synthesize collagen. They are characterized by a well-developed granular cytoplasmic reticulum. In other words, these are young bone cells formed at the site of microdamage.