

Школа **неразрушающего контроля и безопасности**
 Направление подготовки **12.04.04 Биотехнические системы и технологии**
 Отделение **электронной инженерии**

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Исследование свойств гибких электродов из восстановленного оксида графена для нейроинтерфейсов

УДК 621.3.032.262-026.8:004.5.032.2

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМОМ	Догадина Елизавета Максимовна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень,	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Шеремет Е.С.	Ph.D.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень,	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Верховская М.В.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень,	Подпись	Дата
Профессор ООД	Сечин А.И.	д.т.н.		

Нормоконтроль

Должность	ФИО	Ученая степень,	Подпись	Дата
Ассистент ОЭИ	Кулагин А.Е.	к.ф.-м.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень,	Подпись	Дата
Доцент ОЭИ	Дикман Е.Ю.	к.т.н.		

Планируемые результаты освоения ООП

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном(ых) языке(ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способен представлять современную научную картину мира, выявлять естественнонаучную сущность проблемы, формулировать задачи, определять пути их решения и оценивать эффективность выбора и методов правовой защиты результатов интеллектуальной деятельности с учетом исследований, разработки и проектирования биотехнических систем и технологий
ОПК(У)-2	Способен организовать проведение научного исследования и разработку, представлять и аргументированно защищать полученные результаты интеллектуальной деятельности, связанные с методами и средствами исследований в области биотехнических систем и технологий
ОПК(У)-3	Способен приобретать и использовать новые знания в своей предметной области на основе информационных систем и технологий, предлагать новые идеи и подходы к решению инженерных задач
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способен анализировать состояние научно-технической проблемы, технического задания, ставить цели и задач проектирования биотехнических систем и медицинских изделий на основе подбора и изучения литературных и патентных источников
ПК(У)-2	Способен разрабатывать математические модели биотехнических систем и медицинских изделий, выбирать метод их моделирования, оценивать степень их адекватности
ПК(У)-3	Способен выбирать метод и разрабатывать программу экспериментальных исследований, проводить медико-биологические исследования с использованием технических средств, выбирать метод обработки результатов исследований.
ПК(У)-4	Способен проектировать инновационные биотехнические системы и технологии.
ПК(У)-5	Способен организовывать процессы интеграции инновационных биотехнических систем и технологий
ПК(У)-6	Способен оценивать технологичность конструкторских решений, применять и разрабатывать технологические процессы внедрения и обслуживания биотехнических систем и медицинских изделий
Профессиональные компетенции университета	
ДПК(У)-1	Способен проектировать и организовывать учебный процесс по образовательным программам с использованием современных образовательных технологий

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

Школа **неразрушающего контроля и безопасности**
 Направление подготовки **12.04.04 Биотехнические системы и технологии**
 Отделение **электронной инженерии**

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП

_____ Е.Ю. Дикман
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме: _____

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

Студенту:

Группа	ФИО
1ДМ0М	Догадина Елизавета Максимовна

Тема работы:

«Исследование свойств гибких электродов из восстановленного оксида графена для нейроинтерфейсов»
Утверждена приказом директора (дата, номер) _____

Срок сдачи студентом выполненной работы: _____

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объект исследования: полимерные композиты на основе функционализированного графена, обработанного лазером.</p> <p>Электрическая стимуляция проводится на нейробластомах линии SHSY5Y.</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования,</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анализ научной литературы 2. Изготовление полимерных композитов на основе функционализированного графена при лазерной обработке.

<i>проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	3. Анализ стабильности полученных материалов. 4. Реализация надежных электрических контактов, не ухудшающих свойства материала. 5. Электрическая стимуляция клеточной нейробластом и запись ответной реакции
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	Фотографии или схемы исследуемых образцов и установок, полученные кривые и данные в виде графиков.
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
«Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Доцент, к.э.н. Верховская Марина Витальевна
«Социальная ответственность»	Профессор, Сечин Александр Иванович
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Обзор литературы Нейроинтерфейсы	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	14.02.2022
---	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Шермет Е.С.	Ph.D.		14.02.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ0М	Догадина Елизавета Максимовна		14.02.2022

Школа	ИШНКБ	Отделение школы (НОЦ)	ОЭИ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Биотехнические системы и технологии

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

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	– тариф на электроэнергию – 5,748 руб. за 1 – з/п научного руководителя – 36800 руб. – з/п инженера – 9983 руб.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	– коэффициент отчислений во внебюджетные фонды – 30 %.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Расчет инновационного потенциала НТИ</i>	– SWOT-анализ; – оценка научного уровня исследования; – составление календарного плана проект; – определение целевого рынка и проведение сегментирования.
2. <i>Расчет сметы затрат на выполнение проекта</i>	– расчет материальных затрат; – расчет основной и дополнительной заработной платы; – расчет отчислений во внебюджетные фонды; – расчет бюджета проекта.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. <i>Оценка конкурентоспособности технических решений</i>
2. <i>Матрица SWOT</i>
3. <i>График проведения НТИ</i>
4. <i>Определение бюджета НТИ</i>
5. <i>Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	22.03.2022
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Верховская Марина Витальевна			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ0М	Догадина Елизавета Максимовна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа		ФИО	
1ДМ0М		Догадина Елизавета Максимовна	
Школа	Инженерная школа неразрушающего контроля и безопасности	Отделение (НОЦ)	Отделение электронной инженерии
Уровень образования	магистратура	Направление/ специальность	12.04.04 Биотехнические системы и технологии

Тема ВКР:

Исследование свойств гибких электродов из восстановленного оксида графена	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации 	<p><i>Объект исследования:</i> гибкие электроды из восстановленного оксида графена. <i>Область применения:</i> медицина, лабораторные исследования. <i>Рабочая зона:</i> химическая лаборатория. <i>Размеры помещения:</i> 4*6 м <i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> персональный компьютер, патенциостат-гальваностат, лазерный гравер 450 нм /3 Вт. <i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> лазерная гравировка лазерным гравером, электрохимические измерения патенциостатом-гальваностатом, обработка полученных данных с помощью компьютера.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения:</p> <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. 	<p>Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 25.02.2022). ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.</p>
<p>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов – Расчет уровня опасного или вредного производственного фактора 	<p>Опасные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий; 2. Лазерное излучение. <p>Вредные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения; 2. Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего; 3. Монотонность труда, вызывающая монотонию;

	<p>4. Перенапряжение зрительных анализаторов.</p> <p>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов: устройства защитного заземления, защитные очки, лабораторные перчатки, халат, приточно-вытяжная вентиляция, предохранительные устройства, соблюдение визуальных параметров экрана, показателей освещенности, микроклимата, режимов труда и отдыха.</p> <p>Расчет: расчет системы искусственного освещения.</p>
3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения	<p>Воздействие на литосферу: образование отходов при поломке предметов вычислительной техники и оргтехники, люминесцентных ламп, макулатуры.</p>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения	<p>Возможные ЧС: Техногенного характера: аварии на коммунальных системах жизнеобеспечения населения, пожар; Биолого-социального характера: угроза пандемии. Наиболее типичная ЧС: пожар.</p>
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ООД ШБИП ТПУ	Сечин Александр Иванович	д.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ0М	Догадина Елизавета Максимовна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа: 94 с., 20 рис., 24 табл., 74 источника, 2 прил.

Ключевые слова: восстановленный оксид графена (ВОГ), нейроинтерфейсы, гибкие электроды, лазерное восстановление, электроаналитический анализ.

Объектом исследования являются гибкие электроды из восстановленного оксида графена.

Цель работы — разработка и исследование гибких биоэлектродов для нейроинтерфейсов на основе ВОГ.

В процессе исследования были созданы гибкие биоэлектроды на основе ВОГ, которые имеют отличные физико-химические свойства для использования в качестве электродов для нейроинтерфейсов. Данные биоэлектроды были протестированы на стабильность в фосфатно-буферном растворе, имитирующем среду в человеческом организме, электрохимическими методами. Также были простимулированы клетки нейробластомы человека и записаны с них сигнал.

В результате исследования были разработаны и исследованы гибкие биоэлектроды на основе ВОГ для нейроинтерфейсов, которые показали отличные результаты.

Область применения: медицинская техника.

Экономическая значимость работы: созданы новые биоэлектроды способные стимулировать нервные клетки. Способ создания достаточно прост и экономичен.

В будущем планируется проведение тестов на животных и внедрение биоэлектродов в производство.

Оглавление

Введение.....	12
1. Обзор литературы.....	14
1.1 Нейроинтерфейсы	14
1.2 Материалы для нейроинтерфейсов	15
1.2.1 Металлы	15
1.2.2 Полимеры.....	15
1.2.3 Углеродные материалы	16
1.3 Электрическая стимуляция и регистрация сигналов	20
1.4 Применение нейроинтерфейсов	21
1.4.1 Восстановление функций органов и мышц.....	21
1.4.2 Лечение хронической боли	23
1.4.3 Лечение психических расстройств.....	24
1.4.4 Электрическая стимуляция роста клеток	25
1.5 Трудности.....	26
2 Объекты и методы исследования	28
2.1 Нанесение оксида графена и его восстановление.....	28
2.2 Подготовка электродов для экспериментов с клетками	28
2.3 Краевой угол смачивания.....	29
2.4 Эксперименты с нейробластами.....	29
2.4.1 Культивирование нейробластом	29
2.4.2 Стимуляция нейробластом и регистрация отклика.....	30
2.5 Электрические характеристики	31
2.6 Электрохимический анализ электродов	32
3 Результаты проведенного исследования	33
3.1 Восстановление ОГ	33
3.2 Определение проводимости вОГ	34
3.3 Биосовместимость с клетками нейробластомы	35
3.3 Модификация поверхности восстановленного оксида графена	36
3.4 Электрическая стимуляция клеток.....	37

3.5 Электроаналитический анализ.....	39
3.5.1 Электрохимическая импедансная спектроскопия	40
3.5.2 Циклическая вольтамперометрия	41
3.5.3 Режим стимуляции с выравниванием зарядов.....	44
3.5.4 Оценка стабильности при импульсной стимуляции	45
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	48
4.1 Предпроектный анализ	48
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	48
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений.....	49
4.1.3 SWOT-анализ.....	50
4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации	52
4.2 Инициация проекта	54
4.2.1 Цели и результаты проекта	54
4.2.2 Организационная структура проекта.....	55
4.3 Планирование управления научно-техническим проектом	56
4.3.1 Контрольные события проекта.....	56
4.3.2 План проекта	56
4.4 Бюджет научно-технического исследования	60
4.4.1 Сырье, материалы, специальное оборудование, покупные изделия	60
4.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных работ	60
4.4.3 Расчет заработной платы.....	61
4.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).	63
4.4.6 Накладные расходы	64
4.4.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта.....	64

4.5 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	65
Вывод по разделу 4	67
5 Социальная ответственность	68
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	68
5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства	68
5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны	69
5.2 Производственная безопасность	70
5.2.1 Анализ электробезопасности	71
5.2.2 Анализ влияния лазерного излучения	72
5.2.3 Анализ освещенности рабочей зоны	72
5.2.4 Анализ микроклимата	77
5.2.5 Анализ эмоциональных нагрузок и монотонности труда	77
5.3 Экологическая безопасность.....	79
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	80
Вывод по разделу социальная ответственность.....	83
Заключение	85
Список публикаций.....	87
Список использованных источников	88
Приложение А Календарный план-график проведения НИОКР	95
Приложение Б Литературный обзор на английском языке	96

Введение

За последние годы интерес к материалам на основе графена существенно возрос из-за уникальных свойств этого материала. Особенно в области электроники, так как графен имеет огромный потенциал для будущего использования в микроустройствах. Обычно графен получают путем химического отслаивания графита, а правильная обработка придает нужные свойства для дальнейшего применения. Однако графен с оксидными группами обладает низкой проводимостью из-за наличия большого количества дефектов, которые являются преградой для применения оксида графена в области электроники. Поэтому необходимо восстановление, которое можно обеспечить с помощью лазеров. Восстановленный оксид графена можно использовать для создания биоэлектродов [1].

Биомедицинское применение оксида графена – относительно новая область с большим потенциалом. За последнее десятилетие была проведена большая работа по изучению возможностей использования оксида графена, начиная от поставки лекарств, биологического обнаружения и визуализации, антибактериальных материалов, до использования как биосовместимого каркаса для клеточной культуры [1].

Если материал биосовместим с клеточными культурами, в частности с нервными клетками, то на основе этого материала можно создать электроды для нейроинтерфейсов, которые должны обладать еще рядом свойств таких, как хорошая проводимость, гидрофильность, определенная топография поверхности и многие другие. Нейроинтерфейсы применяются во многих сферах: от фундаментальной неврологии до клинического применения, а также от экспериментов на животных и временного использования до хронической имплантации у людей [2].

В данной работе предлагается использовать восстановленный оксид графена в качестве материала для нейроинтерфейсов. Оксид графена имеет низкую себестоимость, как и технология получения из него проводящего

материала. Еще одним плюсом является использование гибких подложек, что позволяет подобрать схожие физические свойства с нервной тканью. Основное внимание исследования направлено на изучение долгосрочной механической и химической стабильности под влиянием агрессивной среды организма и импульсной стимуляции.

Исследование проводилось научной группой ТПУ TERS-Team, исследование проводимости проводилось в Университете Иоганна Кеплера в г. Линце, Австрия.

Предмет исследования: разработка и исследование биоэлектродов на основе восстановленного оксида графена для нейроинтерфейсов.

Объектом исследования являются биоэлектроды на основе восстановленного оксида графена.

Проведенное исследование позволит внедрить новые биоэлектроды на основе ВОГ, которые позволят стимулировать нервные клетки, а также считывать информацию с них в течение длительного времени. В дальнейшем планируется продолжение исследования и проведение экспериментов на животных.

1. Обзор литературы

1.1 Нейроинтерфейсы

Нейронный интерфейс – это система, которая может считывать и записывать сигналы от нервной системы, также электрически стимулировать конкретные области. Системы электростимуляции и мониторинга используются для стимуляции и наблюдения за различными областями и органами: головным и спинным мозгом, слуховым нервом, сетчаткой, сердцем и т.д. Это может улучшить качество жизни пациентов, страдающих от повреждения органов или парализованных частей тела, а также облегчить сильную хроническую боль и помочь в лечении психических расстройств. Нейронные интерфейсы используются также для исследования мозга в состоянии здоровья и болезни, например, изучение нейронных схем, участвующих в памяти и обучении, или нарушения таких путей как следствие неврологических расстройств [2].

Использование имплантируемых систем для стимуляции обусловлено необходимостью прямой ответной электростимуляции для лечения заболевания. Одного применения лекарств для лечения может быть недостаточно, и тогда необходимо использовать имплантируемые системы, которые могут дать положительный эффект [1]. Имплантаты нейростимуляции позволяют восстановить утраченные функции с помощью глубокой стимуляции мозга [2], кохлеарных имплантатов [2,3], стимуляции нервов [4], визуальных имплантатов [5], стимуляции внутренних органов [6] и т.д.

Для достижения этих целей необходимо создать механически и электрохимически стабильные электроды, которые не вызывают воспаления. И одна из ключевых трудностей заключается в выборе материала электродов для получения стабильных в течение длительного времени и корректных сигналов.

1.2 Материалы для нейроинтерфейсов

Существует целый ряд материалов, используемых для имплантируемых электродов. Как правило, это благородные металлы и их сплавы, проводящие полимеры и композитные материалы. Материалы для электродов нейронного интерфейса должны обладать рядом свойств: биосовместимостью, хорошей проводимостью, стабильным отношением сигнал/шум, равное 5/1, и значением сопротивления на частоте 1 кГц, лежащее в диапазоне от 1 кОм до 1 МОм [7,8].

1.2.1 Металлы

Благородные металлы, такие как золото, платина, иридий и другие металлы, такие как нержавеющая сталь, вольфрам и их сплавы, широко используются для электродов нейронных интерфейсов. Они обладают высокой проводимостью, химической инертностью и биосовместимостью [8,9]. Проблема металлов заключается в несоответствии их механических свойств свойствам нервной ткани. Модуль Юнга нервной ткани колеблется от 100 Па до 10 кПа, в то время как металлы чрезвычайно прочны, и их модуль Юнга составляет десятки ГПа [8,10,11].

1.2.2 Полимеры

Полимеры – это еще один класс материалов, используемых в имплантируемых электродах. Они могут быть использованы в качестве носителей заряда или в качестве изоляционного материала. Полиимиды представляют собой тип полимеров, которые содержат имидные группы в структуре молекулы. Эти полимеры являются термостойкими. Они очень широко используются в микроэлектронике, а также в медицинских целях. Этот класс полимеров обладает термической и химической стабильностью, высокой механической прочностью и превосходными изоляционными свойствами. Кроме

того, различные группы полиимидов показали свою биосовместимость и низкую цитотоксичность, что позволяет использовать их для нейронных интерфейсов [12]. Этот материал может быть использован при длительной имплантации. Они также используются в качестве подложки, на которую наносится платина или другие металлы [13,14].

Полидиметилсилоксан (PDMS) также используется в качестве непроводящей подложки. PDMS представляет собой линейный полимер. Этот материал обладает высокой устойчивостью к биологическому разложению, а также к старению и высокой биосовместимостью. Более того, модуль Юнга PDMS составляет 1,32 МПа, что в тысячи раз меньше, чем у других полимеров. Кроме того, PDMS является диэлектриком, который используется в качестве подложки для хронических имплантатов [12,15].

Парилен С является одним из наиболее часто используемых париленов в медицинских целях. Он также используется в качестве подложки для имплантируемых нейронных протезов, так как этот полимер обладает хорошей биосовместимостью, химической и биологической инертностью. Парилен С может быть использован в микроэлектродах. Однако парилен обладает существенным недостатком – хрупкостью [15,16].

Полимеры могут обладать такими свойствами, как проводимость. Поли(3,4-этилендиокситиофен) (PEDOT), полипиррол (PPY) и другие являются проводящими полимерами, которые обладают хорошими характеристиками, такими как биосовместимость, контролируемая проводимость, мягкость и гибкость [17]. Кроме того, проводящие полимеры оказывают положительное влияние на адгезию, пролиферацию и рост клеток, что делает их перспективными материалами в тканевой инженерии [15,18].

1.2.3 Углеродные материалы

Сейчас широко исследуются возможности применения углеродных материалов в нейронных интерфейсах. Углеродные нанотрубки (УНТ), графен и

его производные являются отличными электрическими проводниками. Кроме того, материалы на основе графена оказывают положительное влияние на адгезию и регенерацию нейронов [7,19]. Углеродные нанотрубки представляют собой свернутые листы графена. Диаметр таких трубок находится в диапазоне от 0,7 до 1,4 нм. Длина может составлять от нескольких сотен нанометров и достигать микрометров [7].

Углеродные нанотрубки обладают такими свойствами, как высокая электрохимическая активность по всей поверхности, высокая механическая прочность и хорошая тепло- и электропроводность. Из-за своего размера они не наносят ущерба нервным клеткам. И еще одним важным преимуществом является гибкость в сочетании с прочностью, что позволяет углеродным нанотрубкам изгибаться и принимать различные формы [7]. Кроме того, электроды из УНТ могут накапливать больше заряда из-за большой удельной площади поверхности [20].

Углеродные нанотрубки используются в исследованиях в области неврологии благодаря их соответствующим свойствам. Они могут быть использованы для восстановления нервной ткани и регистрации электрической активности нервных клеток. Однако биосовместимость с тканями еще полностью не исследована. Цитотоксичность не наблюдается, если в качестве покрытия используются углеродные нанотрубки, но она может возникнуть, когда они используются в качестве основного материала для электродов [20]. Поэтому УНТ объединяют с полимерами, такими как PEDOT или PDMS, в результате чего происходит образование композитных материалов, которые демонстрируют превосходные свойства [20,21]. Еще один существенный недостаток УНТ – это модуль Юнга, который составляет 1 ТПа [7], что на девять порядков больше, чем у нервной ткани.

Кроме того, влияние углеродных нанотрубок на ДНК еще не изучено. Ожидается повышенный риск мутации и разрушения ДНК, а также появления рака из-за их использования [18,22].

Материалы на основе графена включают углеродные нановолокна. Они представляют собой углеродные цилиндрические наноструктуры, которые в свою очередь состоят из уложенных слоев графена под различными углами. Длина таких волокон составляет 5-100 нм, диаметр – 5-500 нм [7].

Основными свойствами углеродных нановолокон, которые позволяют использовать их для нейронных интерфейсов, являются биосовместимость, хорошая проводимость, химическая и электрохимическая стабильность и инертность в физиологическом растворе. Кроме того, их структура позволяет создать форму, которая обеспечит интерстициальное и внутриклеточное проникновение, что особенно важно при работе с нервной тканью [21].

Графен – это еще один материал нового поколения, используемый в различных областях, включая биомедицину. Графен представляет собой двумерную форму углерода, состоящую из одного слоя атомов углерода, расположенных в гексагональной решетке. Благодаря такой структуре графен обладает такими свойствами, как высокая механическая жесткость, высокая проводимость и биосовместимость [18].

Впервые графен был получен путем разделения слоев графита с помощью скотча. Но этот метод не позволяет производить материал в больших количествах [23]. Другим методом является химическое осаждение из паровой фазы, которое представляет собой нанесение слоя графена на медную подложку из метана, разложившегося при температуре 1000°C [18]. Такой метод позволяет получать графен большой площади. Однако этот метод является дорогостоящим.

Однако, технологии изготовления гибких структур как правило требуют работы с растворами. Хорошо диспергированные жидкие суспензии не могут быть сформированы из слоев графена без добавления специальных функциональных групп или других ухищрений, поэтому нередко используются производные материалы – например, оксид графена (ОГ) и восстановленный оксид графена (ВОГ). ОГ обладает хорошими свойствами по сравнению с графеном для биомедицинского применения. Они включают улучшенную растворимость в воде, легкость химической функционализации,

биосовместимость [22,24]. ОГ может быть произведен в больших масштабах из графита. Основным методом получения ОГ является метод Хаммерса [25].

Из-за кислородных групп ОГ является диэлектриком. Но проводимость может быть получена путем удаления оксидных групп. В результате термического или химического восстановления, что приводит к удалению оксидных групп, получают вОГ.

Применение химического восстановления для задач биомедицины имеет ряд существенных недостатков, таких как: слабая воспроизводимость, загрязнение вещества восстановителем, а также использование химически активных веществ, оказывающих негативное воздействие на организм.

Лазерное восстановление имеет ряд преимуществ. Во-первых, этот тип восстановления более стабилен, так как все параметры восстановления известны. Второе – это возможность создавать плоские электроды любой формы. Благодаря возможности придания любой формы можно в дальнейшем восстанавливать нейроны в заданном направлении [24]. И третье – это возможность изменения свойств восстановленного материала путем изменения параметров восстановления.

Восстановленный оксид графена широко изучается на предмет биосовместимости с тканями и клетками. В исследовании [25] была исследована биосовместимость с нервными клетками 3D-клеточных матриц из вОГ. ОГ был получен модифицированным методом Хаммерса, восстановление происходило под воздействием температуры 200 °С. Результатом стало увеличение плотности нейронной сети, а также количества глиальных клеток, что подтверждает биосовместимость вОГ. Другое исследование [18] продемонстрировало, как топография электрода влияет на рост нейронов. Они подтвердили, что шероховатость поверхности в результате лазерного восстановления играет ключевую роль в адгезии и развитии первичных нейронов.

В дополнение к экспериментам *in vitro*, поведение материала также изучается *in vivo*. В исследовании [26] была исследована совместимость термически восстановленного ОГ с нервной тканью мозга взрослой мыши. ОГ

был получен из графенового порошка методом Броуди. Восстановление проводилось в атмосфере аргона при температуре 1000 °С. Затем вОГ диспергировали в физиологическом растворе фосфатного буфера с концентрацией 0,004 мкг/мл. После этого этот раствор вводили в мозг. Результаты показали, что введение восстановленного оксида графена не провоцирует гибель нервных клеток.

1.3 Электрическая стимуляция и регистрация сигналов

Электрическая стимуляция представляет собой стимул, который вызывает определённую реакцию клеток, обладающих способностью возбуждаться. К возбудимым клеткам относятся нервные, мышечные и железистые. Процесс возбуждения связан с изменением проницаемости мембраны для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Cl^- . При подаче электрического импульса открываются потенциалозависимые Na^+ каналы. После чего происходит лавинообразный поток Na^+ в клетку вдоль градиента концентрации. Это приводит к деполяризации мембраны и, как следствие, к возникновению потенциала действия, который обеспечивает возникновение специфической реакции возбудимой ткани: для мышечной ткани – сокращение, а для нервных волокон – проведение нервного импульса [27].

Для того чтобы вызвать потенциал действия или зарегистрировать его возникновение, используются нейронные интерфейсы. Нейронные интерфейсы могут быть проводными или беспроводными. Но они всегда состоят из 3 основных компонентов: первый – это электрод (различные типы инвазивных и неинвазивных электродов). Назначение нейростимулирующего электрода состоит в том, чтобы создать электрическое поле, которое вызовет открытие управляемых напряжением натриевых ионных каналов вдоль некоторой части аксона. Если стимул (т.е. индуцированное электрическое поле) достаточно силен, тогда произойдет открытие ионных каналов, что приведет к распространению потенциала действия, который в свою очередь вызовет

высвобождение нейромедиатора на конце аксона [28]. Второй компонент – это устройства записи и стимуляции для приема нейронных сигналов и передачи нейронной стимуляции, и последний – блок обработки сигналов [29]. Расположение такой системы в организме человека зависит от типа устройства и от цели стимуляции [30].

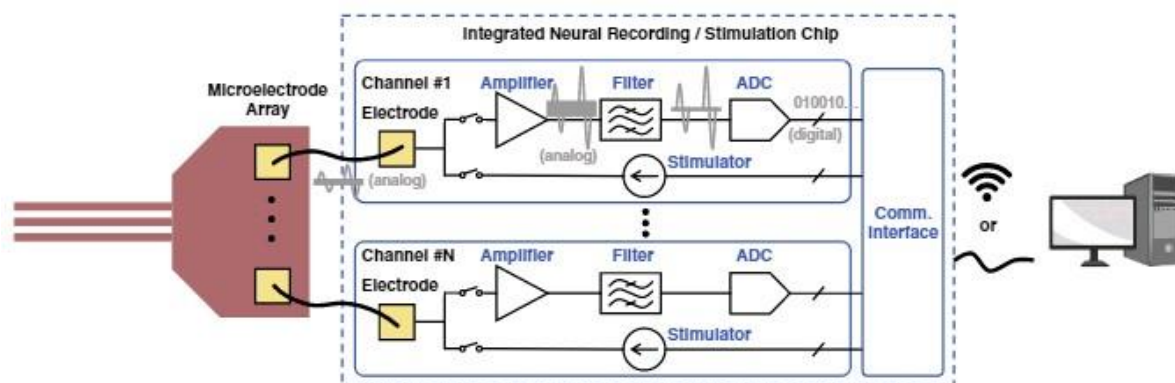


Рисунок 1 – Электронная часть двунаправленного нейроинтерфейса [31]

1.4 Применение нейроинтерфейсов

Электрическая стимуляция может способствовать восстановлению функций выделительных органов (таких как мочевой пузырь или желудочно-кишечный тракт), органов слуха и зрения, лечению ментальных и психических расстройств, уменьшению или прекращению хронической боли, и даже ускорению восстановления костной ткани.

1.4.1 Восстановление функций органов и мышц

Электростимуляция позволяет восстановить перистальтику желудочно-кишечного тракта, в частности, после операции. В исследовании [32] электростимуляция толстой кишки была успешно использована для лечения синдрома раздраженного кишечника. В исследовании приняли участие 9 пациентов. Электростимуляторы были имплантированы в подкожный карман в

паховой области. У всех пациентов симптомы прекратились после 6 месяцев лечения.

Кроме того, электростимуляция используется для подавления аппетита, что способствует потере веса при ожирении. В исследовании [33] электроды были имплантированы в стенки желудка, а желудочный электростимулятор был размещен снаружи брюшной полости. Особенность возбуждения гладкой мышечной ткани заключается в том, что сокращения происходят при низкой частоте стимуляции и способны сохраняться после прекращения стимула благодаря пейсмекерным клеткам, которые могут переходить в состояние длительного сокращения под влиянием редких импульсов. В результате стимуляции мембрана таких клеток деполяризуется до критического уровня, вызывая возникновение потенциала действия. Чем выше его частота, тем сильнее сокращение. В исследовании приняли участие 11 пациентов, и средняя потеря веса составила 10,4 кг за 6 месяцев.

Наряду с электрической стимуляцией внутренних органов, также распространена мышечная стимуляция. Электромиостимуляция – один из методов восстановления мышц после травмы или операции. Для стимуляции мышц чаще всего используются неинвазивные методы. Но есть и инвазивные. При прямой стимуляции мышцы или опосредованно через двигательный нерв, иннервирующий ее одним раздражителем, происходит однократное мышечное сокращение, в котором различают три фазы: латентный период – время от начала раздражения до начала реакции; фаза сокращения и фаза расслабления. В естественных условиях скелетная мышца от центральной нервной системы получает не единичные импульсы, а серию импульсов, на которые мышца отвечает продолжительным сокращением.

Так, например, расстройства функции дыхания может быть связано с нарушением сократительной функции диафрагмы. Поэтому ее стимуляция способна привести к положительному результату. В исследовании [34] монополярные платиновые ленточные электроды были имплантированы 12 пациентам с полным параличом дыхания для стимуляции диафрагмы. Все 12

пациентов были успешно кондиционированы и получили полноценную вентиляцию легких.

1.4.2 Лечение хронической боли

Постоянная хроническая боль ухудшает качество жизни пациентов. Облегчение постоянной боли стандартными медикаментозными методами не всегда эффективно, а также дорого и имеет побочные эффекты при длительном применении. Альтернативой стандартным обезболивающим средствам является нейростимуляция, которая может быть использована в форме стимуляции спинного мозга, стимуляции периферических нервов, стимуляции поля периферических нервов (стимуляция безымянных мелких нервов вблизи места боли путем поверхностного подкожного введения электродов) [35].

Механизм уменьшения боли с помощью электростимуляции до сих пор недостаточно изучен. Одним из объяснений является теория управления воротами. Концепция заключается в том, что электрическая стимуляция активирует нецицептивные волокна, которые ингибируют ноцицепторы (сенсорные нейроны). Поэтому боль уменьшается [36]. В исследовании [37] поверхностная электростимуляция электродами из хлорида серебра была успешно использована для лечения хронической невропатической боли. 17 пациентов подтвердили, что после стимуляции интенсивность боли уменьшилась. В другом исследовании [38] острые послеоперационные боли, постампутационные боли и боли в пояснице лечили с помощью временной чрескожной периферической стимуляцией. Прямоугольные импульсы частотой 100 Гц, амплитудой 0,2-20 мА и длительностью 2-100 микросекунд подавались через иглу, которая вводилась на расстоянии 1,5 см от нерва. Игла была введена по технологии Селдингера. Генератор импульсов был прикреплен к коже. У 7 из 12 пациентов наблюдалось заметное уменьшение боли. А в исследовании [39] было показано успешное лечение сложного регионарного болевого синдрома с

помощью электростимуляции. Электроды были имплантированы в спинной мозг.

1.4.3 Лечение психических расстройств

Нервная стимуляция также эффективна при лечении психических расстройств. Психическое расстройство влечет за собой изменения и расстройства в области чувств, мышления, поведения и может вызвать изменения в соматических функциях организма. Одним из методов лечения является глубокая стимуляция мозга электрическими стимулами. В исследовании [40] изучали механизмы и эффективность глубокой стимуляции мозга для лечения болезни Паркинсона. 11 пациентов с болезнью Паркинсона проходили лечение. У нескольких пациентов во время моделирования тремор улучшился. Другая группа [41] исследовала влияние глубокой стимуляции на лечение 6 пациентов с болезнью Альцгеймера. Одним из проявлений болезни Альцгеймера является уменьшение гиппокампа. После года стимуляции у пациентов наблюдалось значительное увеличение этого отдела мозга, что позволяет предположить, что нейростимуляция оказывает влияние на атрофию мозга при нейродегенеративных заболеваниях. Также глубокая стимуляция заднемедиального гипоталамуса использовалась как способ снижения агрессии у умственно отсталых пациентов. У 9 из 12 пациентов наблюдалось значительное снижение выраженности агрессивного поведения. Группа [42] были первыми, кто продемонстрировал успешное лечение обсессивно-компульсивного расстройства с помощью электрической стимуляции. Стимуляцию проводили частотой 100 Гц с длительностью импульса 210 мс с помощью имплантированных электродов. В другом исследовании [43] также показал успешные результаты глубокой стимуляции мозга для лечения обсессивно-компульсивного расстройства. 26 пациентов были пролечены в течение 3-36 месяцев. Более чем у 60% этих пациентов наблюдалось клинически значимое уменьшение симптомов и улучшение функций при высокой резистентности к

лечению. Основные трудности могут быть непосредственно связаны с имплантацией электродов, так как во время хирургического вмешательства может произойти кровоизлияние в мозг. Кроме того, неправильный выбор параметров стимуляции может привести к нежелательным последствиям [44].

1.4.4 Электрическая стимуляция роста клеток

Электрическая стимуляция также используется для стимуляции роста нервных клеток. Механизм влияния электростимуляции на рост нервных клеток еще до конца не изучен. Одна из гипотез предполагает, что глиальные клетки (шванновские клетки) активно участвуют в регенерации и росте нервных клеток. Эти клетки продуцируют белок фактор роста нейронов, который отвечает за рост и развитие нервных клеток, в частности за рост аксонов. В исследовании [45] было показано, что электрическая стимуляция способствует четырехкратному увеличению выработки этого белка в шванновских клетках *in vitro*. В исследовании [46] была показана эффективность электростимуляции в восстановлении нервных волокон. Электрическая стимуляция увеличивала высвобождение нейротрофического фактора головного мозга, который стимулирует и поддерживает рост нейронов. В другом исследовании [47] было продемонстрировано, что циклическое напряжение и электрическая ко-стимуляция способствуют дифференцировке стволовых клеток в нервные клетки с большим количеством ветвей и более длинными нейритами, чем только напряжение или электрическая стимуляция.

Также исследуется влияние электростимуляции на костную ткань. Основная идея заключается в том, что электрическая стимуляция индуцирует высвобождение трансформирующего фактора роста β , который участвует в процессах роста и дифференцировки клеток [48]. В исследовании [49] было показано влияние электростимуляции на ускорение регенерации костной ткани, а также положительное влияние электростимуляции на лечение остеогенеза.

1.5 Трудности

На данный момент широкое использование нейроинтерфейсов для лечения болезней ограничивают 4 типа сложностей, связанных с электростимуляцией и записью сигналов. Первая – это восприятие организмом имплантата как инородного тела. Существует несколько стратегий, позволяющих избежать ответной, в том числе воспалительной, реакции. Основными из них являются 1) выбор материала, который имеет наиболее близкие механические свойства к тканям тела. В настоящее время имплантируемые нейронные интерфейсы можно разделить на 3 категории: микропровода, кремниевые микроиглы и плоские массивы [50]. Однако использование стандартных материалов значительно ограничивает возможности и продолжительность проводимых манипуляций, а также негативно влияет на ткани, прилегающие к имплантату. Например, такие материалы, как кремний, термопласты, эластомеры, ограничивают срок службы и слишком тверды для имплантации. Если мы говорим о металлических электродах, таких как нержавеющая сталь, вольфрам или платина / иридий, они вызывают повреждение тканей и воспаление. Материалы играют важную роль в создании нейронных интерфейсов, поскольку они непосредственно контактируют с тканями человека во время имплантации. Важно, чтобы материалы имплантатов не оказывали негативного воздействия на ткани человеческого организма. 2) Подбор оптимальных размеров и форм электродов (имплантатов). 3) Покрытие электродов противовоспалительными соединениями, адгезивными белками или биоактивными молекулами [510].

Второе – это правильная и стабильная запись сигналов. Мембранный потенциал покоя составляет -60 мВ, в то время как сигналы, регистрируемые внеклеточно, могут составлять сотни микровольт. И если сигналы записываются от периферической нервной системы, то артефакты от мышц или во время движения будут поглощать полезный сигнал. Возможным решением может быть размещение регистрирующих электродов как можно ближе к целевой области

ткани. Кроме того, реакция организма на имплантат, которая заключается в образовании глиального рубца, приводит к искажению сигнала, а затем к невозможности регистрации [52].

Третья проблема напрямую связана с имплантацией. Ткани-мишени или отдельные нервы могут располагаться как на поверхности, так и на глубине, что требует определенного проникновения в ткань. Это может привести к повреждению нервов. Решением такого рода проблем может быть выбор материала с подходящими свойствами, а также правильной формы и размера электродов.

Четвертая проблема связана с программированием стимуляции. Существует несколько развивающихся методов и технологий, которые могут улучшить качество и вывести его на новый уровень. Технология обратной связи позволяет перепрограммировать нейростимуляцию в режиме реального времени без необходимости вмешательства врача или пациента. Системы нейростимуляции обычно выполняют стимуляцию в режиме открытого цикла, то есть терапия программируется один раз и не меняется в зависимости от изменений симптомов или состояния пациента [53]. Предлагается использовать системы с замкнутым контуром, которые позволят настраивать терапию при изменении физиологических параметров, что обеспечит более безопасное и эффективное лечение, а также уменьшит побочные эффекты, такие как нарушение речи, походки и равновесия [54]. Технология обратной связи позволяет перепрограммировать нейростимуляцию в режиме реального времени без необходимости вмешательства врача или пациента. Основной проблемой модуля с замкнутым контуром являются артефакты, которые на данный момент могут быть устранены только путем остановки записи на короткий промежуток времени. Но этот вариант приводит к потере информации.

2 Объекты и методы исследования

2.1 Нанесение оксида графена и его восстановление

ОГ представляет собой водную дисперсию концентрацией 4 мг/мл (производитель Graphenea). В качестве подложки использовался полиэтилентерефталат (ПЭТ) толщиной 1 мм. ОГ был нанесен в расчете 0,9 мл/см² на ПЭТ при помощи пипетки, распределен по поверхности подложки и затем высушен естественным путем до полного высыхания. В данном случае для создания одной системы из трех электродов на ПЭТ размером ~4,0x8,0 см² было нанесено ~29 мл ОГ. Для восстановления ОГ использовался настольный гравер производителя «Тwowin» с длиной волны 450 нм и максимальной мощностью лазера 3 Вт. В ходе исследования был подобран идеальный режим восстановления, при использовании которого образцы имеют максимально высокую проводимость, но в то же время не сгорают. При выбранном режиме мощность составляет 550 мВт. Гравировка производилось по заданному рисунку 2.

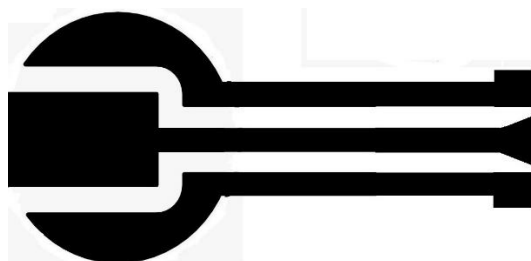


Рисунок 2 – Форма плоских электродов

2.2 Подготовка электродов для экспериментов с клетками

Форма электродов (рисунок 2) была выбрана для проведения экспериментов *in vitro* с клетками в 6-луночном культуральном планшете. Контакты между поверхностью ВОГ и измерительным оборудованием было решено вывести из планшета. Для этого выводы электродов были изогнуты (нагреты с помощью паяльника и согнуты в трех местах).

Контакты между ОГ и медными проводами были обеспечены с помощью токопроводящей полимерной пасты на основе полимолочной кислоты и графита.

Все испытанные электроды, а также ПЭТ-подложка в качестве контрольного образца, были стерилизованы путем погружения в 70% раствор этанола в течение 24 часов, после на 24 часа в PBS с последующей 30-минутной сушкой в стерильном воздушном потоке. Затем электроды помещались по отдельности на дно углубления в 6-луночный планшет.

2.3 Краевой угол смачивания

Для анализа поверхности вОГ использовалась система для определения краевого угла смачивания «DSA 100» (KRUSS, Германия), которая позволяет оценить гидрофильность и гидрофобность поверхности.

2.4 Эксперименты с нейробластами

2.4.1 Культивирование нейробластом

На поверхность электродов было внесено 3 мл полной среды DMEM содержащей 50 тысяч/мл клеток нейробластомы SHSY5Y. Рост нейробластов контролировался в течение 1-6 дня. Культивирование производилось в CO₂-инкубаторе (5% углекислого газа) при 37 °С.

После 6 дней инкубации мы оценивали адгезию, пролиферацию и провели электрическую стимуляцию клеток. Поскольку электроды непрозрачны, то есть увидеть клетки на просвет нельзя, они были окрашены для визуализации. Для этого электроды промывались в фосфатно-буферном физиологическом растворе PBS и помещались в окрашивающий раствор с кальцеином-АМ 0,5 мкг/мл и Hoechst 33342 1,0 мкг/мл (Sigma) в течение 15 минут при 37 °С.

Затем все образцы промывались в PBS. Из-за процедуры промывки появляется риск удаления клеток с поверхности в случае плохой адгезии или расслоения верхнего слоя вОГ. Для того, чтобы увидеть клетки, мы использовали

флуоресцентный микроскоп Zeiss Axiovert-A1 со светодиодными источниками света и соответствующими наборами светофильтров.

Далее для каждого электрода мы сфотографировали три различных зоны в двойном параллельном тестировании, после чего обрабатывали полученные изображения программным обеспечением ImageJ и пересчитывали плотность клеток на мм².

Выражаю благодарность за проведение экспериментов по культивированию клеток Плотникову Е.В.

2.4.2 Стимуляция нейробластом и регистрация отклика

Регистрация сигналов с клеток производилась с помощью электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан-131-03» (модификация 08) (рисунок 3), который позволяет регистрировать распределение разности потенциалов во времени и контактное сопротивление между парами электродов.

Эта установка использовалась в качестве устройства измерения биопотенциала с отличными электрическими параметрами: высокой чувствительностью, низким уровнем шума и встроенной схемой для постоянного измерения контактного сопротивления. Для проведения эксперимента использовалось 4 электрода (три графеновых электрода и один хлорсеребряный для стимуляции). Electrodes were connected with the help of wires to channels A1, A2, F4 and N and were inserted into the wells of the plate with cells.

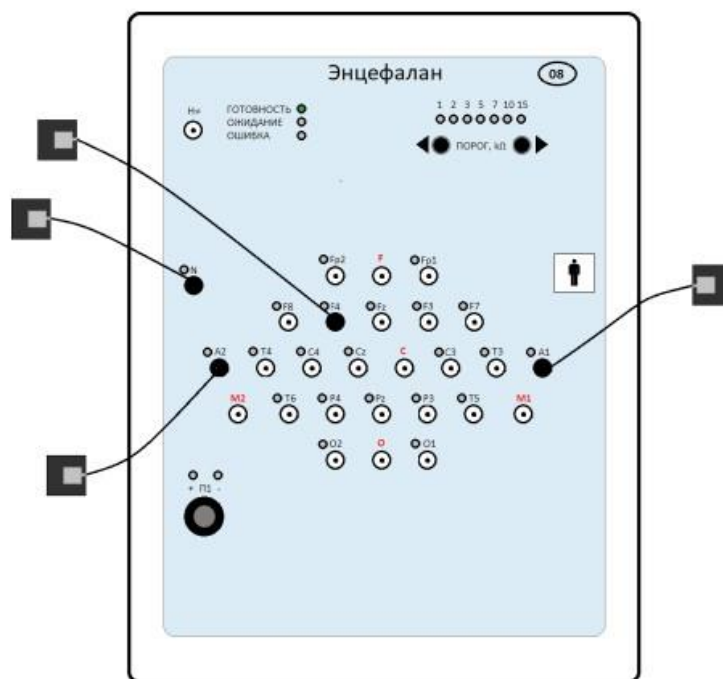


Рисунок 3 – Схема электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан-131-03»

Стимуляция осуществлялась с помощью цифрового универсального прибора Nantek104D, программируемого генератора.

Выражаю благодарность за проведение экспериментов по электрической стимуляции клеток Бразовскому К.С.

2.5 Электрические характеристики

Проводимость электродов измерялась четырехзондовым методом ван дер Пау с использованием Keithley 2400. Входные/выходные соединения устройства Keithley 2400 подают ток на измеряемый образец, а измерительные соединения измеряют падение напряжения на нем. Метод ван дер Пау измеряет сопротивление листа R_s проводящего слоя. Среднее удельное сопротивление ρ и проводимость σ можно рассчитать следующим образом:

$$\rho = R_s \cdot t,$$

где t – толщина проводящего слоя

$$\sigma = 1/\rho.$$

2.6 Электрохимический анализ электродов

Так как нет точного протокола, по которому можно провести характеризацию электродов для оценки возможности их использования в качестве нейроинтерфейсов, то было выбран протокол [55], опубликованный в журнале Nature Protocols. По этому протоколу электрохимические характеристики электродов должны сниматься в фосфатно-буферном растворе (т.к. он наиболее точно имитирует среду организма). Снятие характеристик проводилось в трех электродной ячейке (рабочий электрод – ВОГ, вспомогательный электрод – платиновый, электрод сравнения – хлорсеребряный). В качестве электрода, с которым сравнивались полученные результаты, был выбран золотой электрод.

Авторы протокола предлагают оценивать электроды по электрохимическому импедансу, циклической вольтамперограмме, pulse-clamp test, charge-balanced stimulation и оценка поляризации при стимуляции. Электрохимические характеристики электродов снимались с помощью прибора потенциостата-гальваностата Р-45Х.



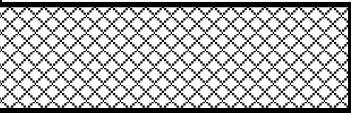
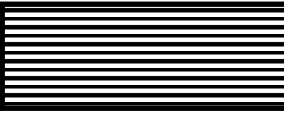

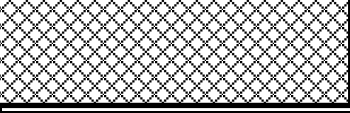
Выражаю благодарность за помощь в проведении экспериментов по электроаналитическому анализу Фаткуллину М.И. и Бразовскому К.С.

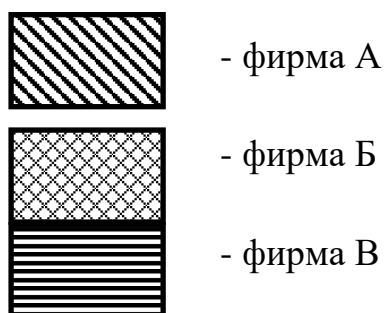
4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование. В таблице 3 представлена карта сегментирования рынка по виду материала для электродов.

Таблица 3 – Карта сегментирования

Потребитель	Вид материала		
	Титан	Углеродные нанотрубки	Графен
Государственные медицинские учреждения			
Центры медицинских разработок			
Частные клиники неврологии			



По приведенной карте, представленной в таблице 3, можно увидеть, какие ниши на рынке не заняты конкурентами, а также где уровень конкуренции не высокий. Таким образом, мы видим, что на данном этапе производство графеновых электродов ориентированно на центры медицинских разработок. В будущем будет необходимо расширить рынок и внедрить продукцию в частные клиники неврологии.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении. Такой анализ помогает вносить коррективы в научное исследование, чтобы успешнее противостоять своим соперникам. Важно реалистично оценить сильные и слабые стороны разработок конкурентов.

Для оценки конкурентоспособности составим таблицу с основными критериями оценки конкурентных материалов для нейроинтерфейсов.

Основные критерии оценки электродов для нейроинтерфейсов:

1. Биосовместимость – нетоксичность к тканям организма;
2. Модуль Юнга материала – основной критерий, влияющий на скорость отторжения организмом электродов;
3. Проводимость – высокая проводимость обеспечивают максимальную передачу сигнала;
4. Отношение сигнал/шум – также связан с передачей сигнала от клеток к регистрирующему устройству с минимальными искажениями;
5. Импеданс на частоте 1кГц – критерий, определяющий стабильную работу электродов;
6. Поляризация – параметр, снижающий достоверность снимаемых потенциалов с клеток;
7. Цена – чем дешевле будут материалы, тем доступнее будет технология;
8. Простота технологии – критерий, влияющий также на цену готового продукта;
9. Долговечность – параметр, определяемый рядом тестов на способность материала оставаться стабильным в агрессивной среде организма;
10. Экологичность – возможность переработки продукта;

В таблице 4 представлен сравнительный анализ материала восстановленного оксида графена (ОГ), исследованного в рамках выполнения

ВКР и двух конкурентных материалов: титана (Т) и углеродных нанотрубок (УН).

Таблица 4 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _{ОГ}	Б _Т	Б _{УН}	К _{ОГ}	К _Т	К _{УН}
Биосовместимость	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
Модуль Юнга	0,1	5	4	2	0,5	0,4	0,2
Проводимость	0,2	4	3	4	0,8	0,6	0,8
Отношение сигнал/шум	0,1	5	3	2	0,5	0,3	0,2
Импеданс на частоте 1 кГц	0,1	4	2	4	0,4	0,3	0,4
Поляризация	0,1	5	3	5	0,5	0,3	0,5
Долговечность	0,1	2	5	2	0,2	0,5	0,2
Простота технологии	0,05	3	3	3	0,15	0,15	0,15
Цена	0,1	3	5	2	0,3	0,5	0,2
Экологичность	0,05	5	5	5	0,25	0,25	0,25
Итого	1	41	38	35	4,3	3,8	2,8

Исследуемый материал является конкурентоспособным на рынке, главным преимуществом которого является получение любой формы плоского электрода, возможность подбора нужных параметров с достижением нужных критериев для электродов, а также относительно низкая себестоимость материалов.

4.1.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ заключается в выявлении факторов внутренней и внешней среды проекта и разделении их на четыре категории:

- Strengths (сильные стороны),
- Weaknesses (слабые стороны),
- Opportunities (возможности),
- Threats (угрозы).

Факторы по категориям заносятся в табличную форму, так называемую матрицу-SWOT. Затем последовательно рассматриваются различные сочетания

факторов внешней среды и внутренних качеств проекта и выделяются те, что должны быть учтены при разработке стратегии. Матрица- SWOT представлена в таблице 5.

Таблица 5 – SWOT-анализ

Факторы внешней среды	Факторы внутренней среды	
	<p>Сильные стороны проекта:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Вариабельность свойств материала за счет изменения параметров восстановления. 2. Вариабельность формы плоского электрода. 3. Низкая стоимость производства электродов. 4. Простота изготовления электродов 	<p>Слабые стороны проекта:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие технологии равномерного нанесения ОГ на пластик. 2. Большой срок поставки компонентов, используемых для проведения исследования. 3. Отсутствие одной общей лаборатории, где можно проводить все эксперименты.
<p>Угрозы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие доверия к относительно новому материалу. 2. Удешевление конкурентной технологии. 3. Отсутствие спроса, не заинтересованность предприятий по внедрению инновационного проекта. 4. Отсутствие материальной поддержки исследования и разработки со стороны государства. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Экономичность технологии и невысокая стоимость комплектующих позволяет проводить научно-технические работы своими силами, без финансовой поддержки со стороны государства. 2. Низкая стоимость и преимущества при изготовлении не позволит электродам стать менее конкурентоспособными. 3. Из-за дешевизны электродов и их разнообразия спрос на них будет. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие доверия к новому материалу может усугубиться отсутствием технологии нанесения ОГ на пластик. 2. Появление более эффективных методов восстановления может негативно отразиться на продвижение данных электродов.
<p>Возможности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Использование инфраструктуры ТПУ. 2. Привлечение специалистов из СибГМУ, использование возможностей СибГМУ для проведения опытов. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Изменение свойств материала за счет изменения параметров восстановления позволяет создать оптимальные электроды для стимулирования. 2. Возможность выбора формы электрода позволяет выбирать путь распространения роста клеток. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. При привлечении большего количества высококвалифицированных специалистов данную проблему можно решить.

Продолжение таблицы 5

Факторы внешней среды	Факторы внутренней среды	
<p>3. Снижение таможенных пошлин на сырье и материалы, используемые при научных исследованиях.</p> <p>4. Повышение стоимости конкурентных разработок.</p>	<p>3. Невысокая стоимость комплектующих является одним из определяющих факторов невысокой цены готового прибора.</p> <p>4. Экономичность технологии метода может повысить конкурентоспособность разработки в условиях повышения цен на зарубежное оборудование (нестабильная внешнеполитическая ситуация, колебания курса).</p>	<p>2. При условии производства отечественных компонентов значительно сократятся сроки поставки необходимых комплектующих для разработки.</p> <p>3. Можно использовать возможности ТПУ и создать одну лабораторию со всем необходимым оборудованием.</p>

Из матрицы SWOT видно, что необходимо сделать упор на такие сильные стороны, как вариабельность свойств и формы электродов, а также экономичность их производства и материалов, так как именно эти сильные стороны проекта связаны с наибольшим количеством возможностей. Что касается слабых стороны, необходимо обратить внимание на улучшение технологии, для чего необходимо привлечь больше квалифицированных специалистов. Работа над этими недостатками позволит повысить конкурентоспособность, уменьшить влияние внешних угроз на проект.

4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения).

Для проведения оценки необходимо заполнить специальную форму оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации. В таблице 6 представлен перечень вопросов, по которым необходимо произвести оценку.

Оценка степени готовности научного проекта к коммерциализации определяется по формуле:

$$B_{\text{СУМ}} = \sum B_i,$$

где $B_{\text{СУМ}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Таблица 6 – Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

Наименование	Степень проработанности	Уровень имеющихся знаний
Определен имеющийся научно-технический задел	5	5
Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	3
Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	3	3
Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	2	2
Определены авторы и осуществлена охрана их прав	2	2
Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	2
Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	2	3
Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	1
Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	3
Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	3
Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	1
Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	2	2
Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	2
Имеется команда для коммерциализации научной разработки	2	2
Проработан механизм реализации научного проекта	5	5
ИТОГО БАЛЛОВ	40	42

На основе данных, представленных в таблице 6, можно заметить, что большинство критериев не превышает трех баллов из пяти, что говорит о том,

что проект находится на стадии реализации и пока не готов к коммерциализации, так как имеет ряд недоработок, устраняемых научной группой.

4.2 Инициация проекта

4.2.1 Цели и результаты проекта

В таблице 7 представлена информация о заинтересованных сторонах проекта.

Таблица 7 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны	Ожидания заинтересованных сторон
Руководители проекта	Использование результатов исследования в дальнейших исследованиях
Исполнитель проекта	Повышение уровня квалификации благодаря работе в научной сфере
Спонсор проекта	Развитие российских научных исследований и программ. Повышение уровня качества научных исследований в стране.

В таблице 8 представлена иерархия целей проекта и критерии достижения целей.

Таблица 8 – Цели и результаты проекта

Цели проекта:	Разработка биоэлектродов на основе восстановленного оксида графена, исследование свойств, влияющих на работоспособность
Ожидаемые результаты проекта:	Готовое смоделированное устройство и изученные его характеристики
Критерии приемки результата проекта:	Разработанные биоэлектроды, имеющие преимущества перед существующими электродами
Требования к результату проекта:	Работоспособность устройства
	Изученные электрические свойства
	Анализ работоспособности в разных средах
	Анализ химических характеристик
	Анализ механических характеристик

На основе данных, представленных в таблице 7 и 8, можно говорить о том, что разработка гибких биоэлектродов на основе восстановленного оксида графена поможет повысить конкурентоспособность в реализации нового технического продукта. Разработанные биоэлектроды способны к длительной электрической стимуляции и записи электрической активности нервных клеток.

4.2.2 Организационная структура проекта

В таблице 9 приведена информация о рабочей группе проекта, ролях, функциях и трудозатратах каждого.

Таблица 9 – Рабочая группа проекта

Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, день
Научный руководитель	Постановка задачи и целей проекта, консультирование исполнителей проекта, участие в обсуждениях по результатам работы, промежуточная проверка достигнутых результатов	10
Инженер	Обзор литературы о существующих электродах, материалах для их изготовления; оценка их недостатков и преимуществ; исследование свойств углеродных материалов и оксида графена; участие в обсуждениях по результатам работы	130
ИТОГО:		140

В данной таблице можно увидеть, какие функции в проекте выполняют научный руководитель и исполнитель, и какое количество дней было потрачено на выполнение проекта.

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

4.3.1 Контрольные события проекта

Ключевые события проекта представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Ключевые события проекта

Контрольное события	Дата	Результат (подтверждающий документ)
Постановка задачи	3.09.2021	Заявление темы ВКР
Обзор литературы	7.09.2021	Дипломная работа
Составление плана работ	10.10.2021	Дипломная работа
Проведение экспериментов	15.10.2021	Дипломная работа
Анализ результатов	4.12.2021	Дипломная работа
Обсуждение результатов	15.12.2022	Дипломная работа
Оформление расчетно-пояснительной записки	5.03.2022	Дипломная работа
Сдача разработки и отчета о работе	30.05.2022	Дипломная работа

4.3.2 План проекта

Планирование этапов работ по выполнению НИР включает в себя составление перечня этапов и работ, а также распределение исполнителей по всем видам работ (Таблица 11).

Таблица 11 – Календарный план проекта

Вид работы	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Исполнители
Постановка задачи	1	3.09.2021	6.09.2021	НР, И
Обзор литературы	55	7.09.2021	7.09.2021	И
		1.11.2021	1.11.2021	
		14.11.2022	14.11.2022	
		8.04.2022	8.04.2022	
Составление плана работ	5	10.10.2021	15.10.2021	НР, И

Продолжение таблицы 11

Проведение экспериментов	91	15.10.2021	30.10.2021	И
		14.01.2022	22.01.2022	
		18.03.2022	6.04.2022	
		12.09.2022	8.10.2022	
		6.11.2022	25.11.2022	
Анализ результатов	49	4.12.2021	24.12.2022	И
		6.05.2022	18.05.2022	
		11.12.2022	26.12.2022	
Обсуждение результатов	10	15.12.2022	25.12.2022	НР, И
Оформление расчетно-пояснительной записки	10	5.03.2022	5.03.2022	И
Сдача разработки и отчета о работе	1	30.05.2022	31.05.2022	И

Трудовые затраты в большинстве случаях образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используется следующая формула [61]:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5},$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %. [60]:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{ч_i},$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб.дн.;

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

В таблице 12 составлен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, проведено распределение исполнителей по видам работ. График Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения работ.

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}},$$

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

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

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

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}},$$

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

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

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

Согласно производственному календарю (для 6-дневной рабочей недели) в 2020 году 365 календарных дней, 299 рабочих дней, 94 выходных/праздничных/самоизоляции дней.

$$k_{\text{кал}} = \frac{366}{366-94} = 1,35.$$

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе T_{ki} округляем до целого. Все рассчитанные значения вносим в таблицу 12:

Таблица 12 – Пересчет значений длительности выполнения каждого из этапов работ из рабочих дней в календарные дни

Содержание работ	Исполнители	Ожидаемая трудоемкость, чел.-дни			Длительность работ, дни	
		t_{\min}	t_{\max}	$t_{\text{ож}}$	T_{Pi}	T_{Ki}
1. Составление и утверждение технического задания	Шеремет Е.С.	1	2	1,4	1,4	2
2. Выбор направления исследований	Шеремет Е.С., Догадина Е.М.	1	2	1,4	0,7	1
3. Подбор и изучение материала	Догадина Е.М.	2	4	2,8	2,8	4
4. Календарное планирование работ по теме	Шеремет Е.С.	1	2	1,4	1,4	2
5. Изучение литературы	Догадина Е.М.	30	90	54	54	73
6. Подбор параметров и производство электродов	Догадина Е.М.	1	3	1,8	1,8	2
7. Функционализация поверхности электродов	Семенов О.В.	5	10	7	7	10
8. Стимуляция клеток и запись сигналов с клеток	Плотников Е.В., Догадина Е.М. Бразовский К.С.	10	30	18	6	8
9. Электрохимические измерения	Фаткулин М.И. Догадина Е.М.	10	30	18	9	12
10. Оценка эффективности полученных результатов	Шеремет Е.С.	3	5	3,8	3,8	5
11. Выполнение других частей работы	Догадина Е.М.	5	10	7	7	10
12. Подготовка к защите работы	Догадина Е.М.	3	4	3,4	3,4	5

4.4 Бюджет научно-технического исследования

Планирование бюджета научного исследования производится путем составления калькуляции по отдельным статьям затрат всех видов необходимых ресурсов

4.4.1 Сырье, материалы, специальное оборудование, покупные изделия

Стоимость всех видов материалов, необходимых для выполнения работ, формируется исходя из стоимости приобретения и платы за транспортировку (в данной работе 5%) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сырье, материалы, комплектующие изделия

Наименование	Количество	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Лазер GBRL	1, шт	13000	13000
ПЭТ	1, шт	950	950
ОГ	1, л	28000	28000
Клеточная линия R882A-05N	1, шт	45500	45500
Канцелярские принадлежности	12	500	550
Всего за материалы:			88000
Транспортно-заготовительные расходы:			4400
Итого:			92400

4.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных работ

Затраты на амортизацию, рассчитанную линейным способом, при условии, что оборудование будет использоваться 4 месяца для завершения данного проекта, приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Расчеты затрат на приобретение ПО и аппаратов

Наименование ПО и аппаратов	Стоимость оборудования, руб.	Полезный срок использования, год	Годовая амортизация, руб.	Сумма отчислений за 4 месяца, руб.
Гальваностат	78000	3	25740	8580
Ноутбук HP 14s-dq1020ur 14" FHD/ Core i5-1035G1/ 8GB	52000	3	17160	5720
Итого:	14300 руб.			

4.4.3 Расчет заработной платы

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20–30 % от тарифа или оклада.

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп} ,$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле [61]:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб} ,$$

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

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

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле [61]:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}},$$

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

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

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

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дни. (примем для научного руководителя $F_{\text{д}}=95$, для инженера $F_{\text{д}}=87$)

Месячный оклад работника рассчитывается как:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{б}} \cdot k_{\text{р}},$$

где $Z_{\text{б}}$ – базовый оклад, руб.;

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный в Томске 1,3.

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 16.

Таблица 16 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{\text{б}}$,руб	$k_{\text{р}}$	$Z_{\text{м}}$, руб	$Z_{\text{дн}}$, руб	$T_{\text{р}}$, раб. дни	$Z_{\text{осн}}$, руб
Научный руководитель	36800	1,3	47840	5237,2	10	52372
Инженер 1	9983	1,3	12997,9	1553,8	114	177133,2
Инженер 2	9983	1,3	12997,9	1553,8	8	12430,4
Инженер 3	9983	1,3	12997,9	1553,8	8	12430,4
Инженер 4	9983	1,3	12997,9	1553,8	10	15538
Инженер 5	9983	1,3	12997,9	1553,8	12	18645,6

4.4.4 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде. Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы работников, непосредственно

участвующих в выполнении проекта:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}},$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы, равный 0,3.

В таблице 17 приведен расчет основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 17 – Заработная плата исполнителей НИР

Заработная плата	НР	И 1	И 2	И 3	И 4	И 5
Основная заработная плата	52372	177133,2	12430,4	12430,4	15538	18645,6
Дополнительная заработная плата	15711,6	53140	3729,1	3729,1	4661,4	5593,7
Заработная плата исполнителей	68083,6	230273,2	16159,5	16159,5	20199,4	24239,3
Итого	375114,5					

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок.

4.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников. Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

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

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

$$Z_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot 375114,5 = 122534,4/101656 \text{ руб.}$$

На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2015 году водится пониженная ставка – 27,1% [61].

4.4.6 Накладные расходы

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

$$Z_{\text{накл}} = (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) * k_{\text{нр}} ,$$

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

$$Z_{\text{накл}} = 375114,5 \times 0,16 = 60018,3 \text{ руб.}$$

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

4.4.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно- технической продукции [61].

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 18.

Таблица 18 – Расчет бюджета затрат на научно-исследовательский проект

Наименование статьи	Сумма, руб.
Затраты на сырье, материалы, комплектующие изделия	92400
Затраты на специальное оборудование	14300
Затраты по основной ЗП исполнителей	288549,6
Затраты по дополнительной ЗП исполнителей	86564,9
Отчисления во внебюджетные фонды	122534,4/101656
Накладные расходы	60018,3
Итого бюджет затрат НИР	853562

Как видно из таблицы 18 основные затраты НИИ приходится на материальные затраты, включающие покупку дорогостоящего оборудования и приспособления для его работы, а также на заработную плату исполнителей.

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

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется по формуле [61]:

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

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

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

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

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

больше нуля).

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в таблице 19.

Таблица 19 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии \ Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
Биосовместимость	0,1	5	5	5
Модуль Юнга	0,1	5	4	2
Проводимость	0,2	4	3	4
Отношение сигнал/шум	0,1	5	3	2
Импеданс на частоте 1 кГц	0,1	4	2	4
Поляризация	0,1	5	3	5
Долговечность	0,1	2	5	2
Простота технологии	0,05	3	3	3
Цена	0,1	3	5	2
Экологичность	0,05	5	5	5
ИТОГО	1	41	38	35

$$I_{p\text{-текущий}} = 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 5 + 0,3 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 + 0,3 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 = 4,3$$

$$I_{p\text{-аналог 1}} = 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 4 + 0,3 \cdot 3 + 0,1 \cdot 3 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 3 + 0,3 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 = 3,8$$

$$I_{p\text{-аналог 2}} = 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 2 + 0,3 \cdot 4 + 0,1 \cdot 2 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 + 0,3 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 = 2,8$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ($I_{исп.i}$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.i} = \frac{I_{p\text{-исп.i}}}{I_{финр}}$$

$$I_{\text{Текущий проект}} = 4,3 / 0,98 = 4,39,$$

$$I_{\text{Аналог 1}} = 3,8 / 0,99 = 3,84,$$

$$I_{\text{Аналог 2}} = 2,8 / 1,00 = 2,8.$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных.

Сравнительная эффективность проекта (\mathcal{E}_{cp}) [61]:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{исп.1}}}{I_{\text{исп.2}}} .$$

Таблица 20 – Сравнительная эффективность разработки

Показатели	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
Интегральный финансовый показатель разработки	0,98	0,99	1,0
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,30	3,80	2,80
Интегральный показатель эффективности	4,39	3,84	2,8
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,87	0,82

Из таблицы 20 можно видеть, что лучшим исполнением научно-технического исследования является технология с использованием электродов из восстановленного оксида графена, так как в данном исполнении лучшее обеспечение материалами и оборудованием, следовательно, достигается наибольшая эффективность проделанной работы.

Вывод по разделу 4

В ходе работы над разделом была проведена оценка возможностей реализации проекта на практике.

Оценка конкурентоспособности проекта показала, что метод лазерного восстановления имеет ряд преимуществ перед другими методами получения восстановленного ОГ. Метод позволяет подбирать нужные свойства, а также создавать электроды любой формы.

В результате SWOT-анализа были выделены основные преимущества и недостатки проекта и оценены возможности развития проекта в условиях внешней среды.

В ходе работы над разделом было осуществлено планирование научно-исследовательских работ, и был рассчитан бюджет затрат проекта. Общая продолжительность работ составила 161 дня. Общий бюджет проекта составил 981122,7 рублей. Основную часть бюджета составила зарплата работников.

Список публикаций

Flexible and water-stable graphene-based electrodes for long-term use in bioelectronics / G. Murastov, E. Bogatova, K. Brazovskiy, et. al. // Biosensors and bioelectronics. – 2020 – Vol. 116:112426.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Responsive neurostimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy / Singhal, N. S., Adam L. Numis et al. // *Epilepsy Behavior Case Report*. – 2018. – Vol.10. – P.21–24.
2. Dougherty, D. D. Deep brain stimulation: Clinical applications. / Dougherty, D. D. // *The Psychiatric clinics of North America*. – 2018. – Vol.41. – P.385–394.
3. Development and Application of Cochlear Implant-Based Electric-Acoustic Stimulation of Spiral Ganglion Neurons / Guo, R., Xiaofeng Ma et al. // *ACS Biomaterial Science Engineering*. – 2019. – Vol.5. – P.6735–6741.
4. Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease / Adair, D. et al. // *Brain Stimulation*. – 2020. – Vol.13. – P.717–750.
5. Improved visual acuity using a retinal implant and an optimized stimulation strategy / Tong, W. et al. // *J. Neural Engineering*. – 2019. – Vol.17.
6. Colonic pacing in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: technique and results / Shafik, A., El-Sibai, O., Shafik, A. A. & Ahmed, I. // *Frontiers in Bioscience*. – 2003. – Vol.8.
7. Properties and behavior of carbon nanomaterials when interfacing neuronal cells: How far have we come? / Rauti, R., Musto, M., Bosi, S., Prato, M. & Ballerini, L. // *Carbon*. – 2019. – Vol.143. – P.430–446.
8. Recent Advances in Materials, Devices, and Systems for Neural Interfaces / Won, S. M. et al. // *Advanced Materials*. – 2018. – Vol. 30.
9. Neural Interfaces for Intracortical Recording: Requirements, Fabrication Methods, and Characteristics / Szostak, K. M., Grand, L. & Constandinou, T. G. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – Vol.11. – P.665.
10. Bioinspired Materials for Bioelectronic Neural Interfaces / Woods, G. A., Rommelfanger, N. J. & Hong, G. // *Materials*. – 2020. – Vol.3. – P.1087–1113.
11. Nanotechnology and Nanomaterials for Improving Neural Interfaces / Wang, M. et al. // *Advanced Functional Materials*. // 2018. – Vol.28.

12. Hassler, C. Polymers for neural implants. *Journal of Polymer Science / Hassler, C., Boretius, T. & Stieglitz, T. // Part B: Polymer Physics.* – 2011. – Vol.49. – P.18–33.
13. Stieglitz, T. Development of a micromachined epiretinal vision prosthesis / Stieglitz, T. // *J. Neural Engineering.* – 2009. – Vol.6.
14. A transverse intrafascicular multichannel electrode (TIME) to interface with the peripheral nerve / Boretius, T. et al. // *Biosensors Bioelectronics.* – 2010. – Vol.26. – P.62–69.
15. Development of a Polydimethylsiloxane-Based Electrode Array for Electrocorticography / Lee, K. Y. et al. // *Advanced Materials Interfaces.* – 2020. – Vol.7.
16. An implantable microelectrode array for chronic in vivo epiretinal stimulation of the rat retina / Yoon, E. et al. // *Journal of Micromechanics and Microengineering.* – 2020. – Vol.30.
17. Conductive polymer ultrafine fibers via electrospinning: Preparation, physical properties and applications / Wang, X.-X. et al. // *Progress in Materials Science.* – 2021. – Vol. 115.
18. Metin U. Conductive Polymers and Hydrogels for Neural Tissue Engineering / Metin U., Mallapragada, S. K. // *Journal of the Indian Institute of Science.* – 2019. – Vol. 99.
19. Introducing a biomimetic coating for graphene neuroelectronics: toward in-vivo applications / Bourrier, A. et al. // *Biomedical Physics & Engineering Express.* – 2020. – Vol.7.
20. A review of organic and inorganic biomaterials for neural interfaces / Fattahi, P., Yang, G., Kim, G., Abidian, M. R. // *Advanced Materials.* – 2014. – Vol.26. – P.1846–1885.
21. Carbon nanofiber-PEDOT composite films as novel microelectrode for neural interfaces and biosensing / Saunier, V., Flahaut, E., Blatché, M.-C., Bergaud, C., Maziz, A. // *Biosensors and Bioelectronics.* – 2020. – Vol.165.

22. Neurite Guidance on Laser-Scribed Reduced Graphene Oxide / Lee, S. H. et al. // Nano Letter. – 2018. – Vol.18. – P.7421–7427.
23. Geim, A. K. The rise of graphene / Geim, A. K. & Novoselov, K. S. // Natural Materials. – 2007. – Vol.6. – P.183–191.
24. Simple and effective graphene laser processing for neuron patterning application / Lorenzoni, M., Brandi, F., Dante, S., Giugni, A. & Torre, B. // Scientific Reports. – 2013. – Vol.3. – P.1954.
25. 3D free-standing porous scaffolds made of graphene oxide as substrates for neural cell growth / Serrano, M. C. et al. // Journal of materials chemistry. B. – 2014. – Vol.2. – P.5698–5706.
26. Thermally reduced graphene is a permissive material for neurons and astrocytes and de novo neurogenesis in the adult olfactory bulb in vivo / Defteralı, Ç. et al. // Biomaterials. – 2016. – Vol.82. – P.84–93.
27. В. И. Кузнецов. Нормальная физиология: курс лекций / В. И. Кузнецов. – 4-е изд. – Витебск: ВГМУ. – 2017. – 611 с.
28. Electron transfer processes occurring on platinum neural stimulating electrodes: a tutorial on the $i(V_e)$ profile / Doe W Kumsa, N. Bhadra. // J. of neural engineering. – 2016. – Vol.13.
29. Electronic neural interfaces / Zhang, M., Tang, Z., Liu, X., Van der Spiegel, J. // Nature Electronics. – 2020. – Vol.3. – P.191–200.
30. Neurostimulation Devices for the Treatment of Neurologic Disorders / Edwards, C. A., Kouzani, A., Lee, K. H., Ross, E. K. // Mayo Clinic Proceedings. – 2017. – Vol.92. – P.1427–1444.
31. Recent Advances in Electrical Neural Interface Engineering: Minimal Invasiveness, Longevity, and Scalability / Luan, L. et al. // Neuron. – 2020. – Vol.108. – P.302–321.
32. Colonic pacing in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: technique and results / Shafik, A., El-Sibai, O., Shafik, A. A., Ahmed, I. // Frontiers in bioscience. – 2003. – Vol.8.

33. Cigaina, V. Gastric pacing for morbid obesity: plasma levels of gastrointestinal peptides and leptin / Cigaina, V., Hirschberg, A. L. // *Obesity research*. – 2003. – Vol.11. – P.1456–1462.
34. Long-term follow-up of pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia / Elefteriades, J. A. et al. // *Pacing Clinical Electrophysiology*. – 2002. – Vol.25. – P.897–906.
35. Effectiveness of Neurostimulation Technologies for the Management of Chronic Pain: A Systematic Review / Hofmeister, M. et al. // *Neuromodulation*. – 2020. – Vol.23. – P.150–157.
36. Compound action potentials recorded in the human spinal cord during neurostimulation for pain relief / Parker, J. L., Karantonis, D. M., Single, P. S., Obradovic, M., Cousins, M. J. // *Pain*. – 2012. – Vol.153. – P.593–601.
37. Dynamic Changes in Nociception and Pain Perception After Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain Patients / Biurrun Manresa, J. A., Sørensen, J., Andersen, O. K., Arendt-Nielsen, L., Gerdle, B. // *Clin. J. Pain*. – 2015. – Vol.31. – P.1046–1053.
38. Pilot Study in Temporary Peripheral Nerve Stimulation in Oncologic Pain / Mainkar, O., Solla, C. A., Chen, G., Legler, A., Gulati, A. // *Neuromodulation*. – 2020. – Vol.23. – P.819–826.
39. Skaribas, I. M. Single S1 Dorsal Root Ganglia Stimulation for Intractable Complex Regional Pain Syndrome Foot Pain After Lumbar Spine Surgery: A Case Series / Skaribas, I. M., Peccora, C., Skaribas, E. // *Neuromodulation*. – 2019. – Vol. 22. – P.101–107.
40. Deep brain stimulation has state-dependent effects on motor connectivity in Parkinson's disease / Kahan, J. et al. // *Brain*. – 2019. – Vol.142, - P.2417–2431.
41. Deep Brain Stimulation Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease / Sankar, T. et al. // *Brain Stimulation*. – 2015. – Vol.8. – P.645–654.
42. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder / Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., Meyerson, B. // *Lancet*. – 1999. – Vol.354.

43. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience / Greenberg, B. D. et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2010. – Vol.15. – P.64–79.
44. Mangas, M. Deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: A literature review / Mangas, M., Moreira, R. // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2013. – Vol.2. – P.391–398.
45. Electrical stimulation induces calcium-dependent release of NGF from cultured Schwann cells / Huang, J., Ye, Z., Hu, X., Lu, L., Luo, Z. // *Glia*. – 2010. – Vol.58. – P.622–631.
46. Electrical stimulation of human neural stem cells via conductive polymer nerve guides enhances peripheral nerve recovery / Song, S. et al. // *Biomaterials*. – 2021. – Vol.275.
47. Cyclic Strain and Electrical Co-stimulation Improve Neural Differentiation of Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells / Cheng, H. et al. // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Vol.9.
48. Piezoelectric smart biomaterials for bone and cartilage tissue engineering / Jacob, J., More, N., Kalia, K., Kapusetti, G. // *Inflammation Regeneration*. – 2018. – Vol.38.
49. Electrical stimulation: Complementary therapy to improve the performance of grafts in bone defects? / Fonseca, J. H., Junior et al. // *J. of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. – 2019. – Vol.107. – P.924–932.
50. Cigaina, V. Gastric pacing for morbid obesity: plasma levels of gastrointestinal peptides and leptin / Cigaina, V., Hirschberg, A. L. // *Obesity research*. – 2003. – Vol.11. – P.1456–1462.
51. Enhanced differentiation of human neural stem cells into neurons on graphene / Park, S. Y. et al. // *Advanced Materials*. – 2011. – Vol.23.
52. Grill, W. M. Implanted neural interfaces: biochallenges and engineered solutions / Grill, W. M., Norman, S. E., Bellamkonda, R. V. // *The Annual Review of Biomedical Engineering*. – 2009. – Vol.11. – P.1–24.

53. Cameron, T. Effects of posture on stimulation parameters in spinal cord stimulation / Cameron, T., Alo, K. M. // *Neuromodulation*. – 1998. – Vol.1. – P.177–183.
54. Felice T. Sun. Closed-loop neurostimulation: the clinical experience / Felice T. Sun, Morrell, M. J. // *Neurotherapeutics*. – 2014. – Vol.11. – P.553–563.
55. Tutorial: guidelines for standardized performance tests for electrodes intended for neural interfaces and bioelectronics / Boehler C. et al. // *Nature protocols*. – 2020. – Vol.15. – P.3557–3578.
56. Залыгин А.В. Система зондово-оптической 3D корреляционной микроскопии и её применение в исследовании свойств наноматериалов: Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук / Залыгин А.В. – 2019. – с. 101.
57. Van der Pauw [Электронный ресурс] / Van der Pauw Measurement using Keithley 2400 and LabTracer. URL: <https://engineering.purdue.edu/Powerlab/Standard> Дата обращения: 12.01.2022.
58. Догадина Е. Исследование биосовместимости гибких электродов из восстановленного оксида графена для нейроинтерфейсов: бакалаврская работа / Догадина Е. – 2020. – с.74.
59. Charge transfer from poly(3-hexylthiophene) to graphene oxide and reduced graphene oxide / Fei Zheng, Wei-Long Xu et.al. // *The Royal Society of Chemistry*. – 2015. – Vol.109.
60. N 197-ФЗ. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 (ред. от 27.12.2022). – ЦЕНТРМАГ, 2022. – 412 с.
61. N 426-ФЗ. Федеральный закон Российской Федерации от 28 декабря 2013 г «О специальной оценке условий труда». – Норматика, 2014. – 24 с.
62. ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. – Норматика, 2016. – 34 с.
63. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. – Норматика, 2015. – 16 с.

64. ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов. – Норматика, 2018. – 21 с.
65. ГОСТ 12.1.040-83. Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров № 5804-91. – Норматика, 2013. – 15 с.
66. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95. – Норматика, 2017. – 26 с.
67. СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. – Норматика, 2007. – 36 с.
68. Р 2.2.2006-05. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – Норматика, 2009. – 27 с.
69. Мир ПК [Электронный ресурс]. Грязная и опасная сторона технологий. URL: <https://www.osp.ru/pcworld/2013/06/13035804> Дата обращения 27.03.2022.
70. ГОСТ Р 55102-2012 Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Руководство по безопасному сбору, хранению, транспортированию и разборке отработавшего электротехнического и электронного оборудования, за исключением ртульсодержащих устройств и приборов. – М.: Стандартинформ, 2012. – 87с.
71. ГОСТ 12.1.004-91 «Пожарная безопасность. Общие требования». – М.: Стандартинформ, 2006. – 91с.
72. Правила устройства электроустановок. 7-ое издание (утв. Приказом Минэнерго РФ от 8 июля 2002 г. N 204) – Рубланк, 2003. – 692 с.
73. Приказ Минтруда России от 15.12.2020 N 903н. Утверждение Правил по охране труда при эксплуатации электроустановок. (Зарегистрировано в Минюсте России 30.12.2020 N 61957). – Рубланк, 2021. – 29 с.
74. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. М.: Стандартинформ, 2020. – 37с.