

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки Материаловедение и технологии материалов
 Отделение школы Отделение материаловедения

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

| Тема работы |
|---|
| Разработка бактерицидных композиционных материалов на основе оксидных керамик и наночастиц серебра |

УДК 620.22-419.8:615.281

Студент

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|---------------------|---------|------|
| 4БМ82 | Айтмагамбетова А.Ж. | | |

Руководитель

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-------------|--|---------|------|
| доцент | Лямина Г.В. | Кандидат химических наук, Отделение материаловедения | | |

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|--------------|--|---------|------|
| доцент | Спицына Л.Ю. | Кандидат экономических наук, Отделение социально-гуманитарных наук | | |

По разделу «Социальная ответственность»

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|---------------|--|---------|------|
| доцент | Романцов И.И. | Кандидат технических наук, Отделение общетехнических дисциплин | | |

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

| Руководитель ООП | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|---|---------------|---|---------|------|
| 22.04.01 Материаловедение и технологии материалов | Хасанов О. Л. | Доктор технических наук, Отделение материаловедения | | |

Томск – 2020 г.

Планируемые результаты обучения по ООП 22.04.01

| Код результата | Результат обучения (способность) | Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон |
|----------------|--|---|
| P1 | Осуществлять сбор и критический анализ информации, включая научные публикации, патенты, маркетинговые исследования в области материаловедения и технологии материалов | Требования ФГОС (ОПК-3, ОПК-4, Критерий 5 АИОР (п. 5.2.2, 5.2.5, 5.2.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , профессиональный стандарт 40.011- <i>Специалист по научно-исследовательским и опытно-конструкторским разработкам</i> |
| P2 | Управлять научно-исследовательским и производственным проектом, включая критический анализ проблемных ситуаций, оценки потенциала коллектива и самооценки | Требования ФГОС (УК-1, УК-2, УК-6, ОПК-1), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.3, 5.2.4, 5.2.7), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> |
| P3 | Способен представлять и защищать результаты своей работы и деятельности коллектива, включая планы научно-исследовательских работ, производственных проектов, научные публикации и доклады с использованием современных коммуникативных технологий, в том числе на иностранном языке. | Требования ФГОС (УК-4, ОПК-2), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.12, 5.2.13), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> |
| P4 | Руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия | Требования ФГОС (УК-3, УК-5, ОПК-5), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.11, 5.2.15), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> |
| P5 | Ориентироваться в современных технологиях новых материалов с учетом экономичности, требований готовой продукции и интеллектуального потенциала предприятия, производства или научной группы | Требования ФГОС (ПК-1) Критерий 5 АИОР (п. 5.2.11, 5.2.15), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> |
| P6 | Внедрять в производство технологии компактирования для получения объемных наноматериалов и изделий, включая эксплуатацию соответствующего оборудования | Требования ФГОС (ПК-6), Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , профессиональные стандарты: 26.006 |
| P7 | Эксплуатировать оборудование и обрабатывать экспериментальные результаты с целью изучения структуры и свойств наноматериалов, диагностики их эксплуатационных характеристик | Требования ФГОС (ПК-7, 8), Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , |
| P8 | Разрабатывать новые и модернизировать существующие технологии получения объемных наноматериалов | Требования ФГОС (ПК-9, 10), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.2, 5.2.8, 5.2.10), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> |

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки (специальность) Материаловедение и технологии материалов
 Отделение школы (НОЦ) Отделение материаловедения

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 _____ О. Л. Хасанов
 (Подпись) (Дата)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

| Группа | ФИО |
|--------|---------------------|
| 4БМ82 | Айтмагамбетова А.Ж. |

Тема работы:

| | |
|--|-------------------------------|
| Разработка бактерицидных композиционных материалов на основе оксидных керамик и наночастиц серебра | Приказ №56-76/С_от 28.02.2020 |
| Утверждена приказом директора ИШНПТ | |

| | |
|--|------------|
| Срок сдачи студентом выполненной работы: | 11.06.2020 |
|--|------------|

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

| | |
|---|---|
| Исходные данные к работе | Синтез систем $Al_2O_3-Ag_2O-Ag$ и $Al_2O_3-MgO-Ag_2O-Ag$ с помощью аппарата нанораспылительной сушки для использования в качестве антибактериального препарата |
| Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов | <ol style="list-style-type: none"> 1. Провести литературный поиск по методам получения наноразмерных оксидов металлов и антибактериальным свойствам наночастиц серебра. 2. Синтезировать частицы Al_2O_3 и Al_2O_3-MgO методом нанораспылительной сушки. 3. Провести ТГ-, ДСК-анализ порошков для установления температур фазовых переходов. 4. Оценить влияние условий синтеза на фазовый состав и морфологию полученных частиц. 5. Провести осаждение оксида серебра на носитель из различных растворителей (полиэтиленгликоль, глицерин, вода) и оценить морфологию полученных систем. 6. Изучить бактерицидные свойства полученных систем носитель-серебро. |
| Перечень графического материала | Демонстрационный материал (презентация в MS PowerPoint); |

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

| Раздел | Консультант |
|----------------------------|----------------------------|
| Финансовый менеджмент... | Спицына Л.Ю., доцент, ТПУ |
| Социальная ответственность | Романцов И.И., доцент, ТПУ |

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

| | |
|--|--|
| Разделы на русском языке: литературный обзор, экспериментальные методики, результаты и их обсуждения, финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение, социальная ответственность. | |
| Разделы на английском языке: литературный обзор | |

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-------------|------------------------|---------|------|
| Доцент | Лямина Г.В. | к.х.н | | |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|---------------------|---------|------|
| 4БМ82 | Айтмагамбетова А.Ж. | | |

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки (специальность) Материаловедение и технологии материалов
 Уровень образования магистр
 Отделение школы (НОЦ) Отделение материаловедения
 Период выполнения _____ (весенний семестр 2019 /2020 учебного года)

Форма представления работы:

| |
|--------------------------|
| магистерская диссертация |
|--------------------------|

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

| | |
|--|------------|
| Срок сдачи студентом выполненной работы: | 11.06.2020 |
|--|------------|

| Дата контроля | Название раздела (модуля) / вид работы (исследования) | Максимальный балл раздела (модуля) |
|---------------|--|------------------------------------|
| 12.04.2020 | <i>Литературный обзор по теме магистерской диссертации</i> | 20 |
| 10.05.2020 | <i>Выполнение эксперимента по теме работы</i> | 30 |
| 02.06.2020 | <i>Обсуждение результатов и оформление работы</i> | 50 |

СОСТАВИЛ:
Руководитель ВКР

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-------------|------------------------|---------|------|
| Доцент | Лямина Г.В. | к.х.н | | |

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|---------------|------------------------|---------|------|
| Профессор | О. Л. Хасанов | д.т.н. | | |

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа: 148 с., 50 рис., 37 табл., 35 источников.

Ключевые слова: носители на основе оксида алюминия, носители на основе алюмомагниевого шпинели, наночастицы серебра, Nano Spray Dryer B-90, антибактериальная активность.

Объектом исследования является: наноносители на основе оксида алюминия и магния с наночастицами серебра.

Цель работы: синтез систем $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}_2\text{O-Ag}$ и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO-Ag}_2\text{O-Ag}$ с помощью аппарата нанораспылительной сушки для использования в качестве антибактериального препарата

В процессе исследования проводились обзор литературы, посвященный современному состоянию получения и применения наночастиц в качестве антибактериального препарата; оценка бактерицидных свойств систем на основе $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO/Ag}$, полученных в растворах полиэтиленгликоля и глицерина.

В результате исследования установлено, что добавление оксида магния к оксиду алюминия приводит к изменению объема порового пространства; при добавлении частиц оксида серебра к Al_2O_3 и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ системы продемонстрировали антибактериальную активность.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: разработанная система представляет собой сферические частицы из оксида алюминия или алюмомагниевого шпинели с нанесенными частицами оксида серебра.

Степень внедрения: НИР

Область применения: разработка может быть применена при создании бактерицидных препаратов пролонгированного действия.

Экономическая эффективность/значимость работы: разработанная система готовится из дешевого и доступного сырья, производимого на территории РФ.

В будущем планируется оптимизация состава системы на основе оксида алюминия и магния с наночастицами серебра и оценка антибактериальной активности на реальных системах.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ, НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

ТГ – термогравиметрический анализ;

ДСК – дифференциально-сканирующая калориметрия

ПЭМ – сканирующая электронная микроскопия

РЭМ (СЭМ) – растровый электронный микроскоп

АСМ – атомно-силовой микроскоп

ПЭМВР – просвечивающая электронная микроскопия высокого разрешения

РФА – рентгенофазовый анализ

БЭТ – Брюнер-Эммет-Теллер

МСF-7 (Мичиганский онкологический фонд-7) – это клеточная линия рака молочной железы

БИК (NIR) – Спектроскопия в ближней инфракрасной области

ЭЭСР (EELS) - Электронная энергетическая спектроскопия потерь

ДТА – дифференциальный термический анализ

DAPI – 4', 6-диамидино-2-фенилиндол

OD600 – оптическая плотность измеренной при длине волны 600 нм

LB (англ. lysogeny broth) – лизогенная среда

ЗТ (ZOI (zone of inhibition)) – зона торможения

АТФ – Аденозинтрифосфат

SN – *Streptomyces naganishii* (вид бактерии из рода *Streptomyces*)

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Введение | 9 |
| 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 11 |
| 1.1 Наноразмерные носители для лекарственных препаратов | 12 |
| 1.1.1 Носители на основе керамики | 13 |
| 1.1.2 Носители на основе углеродных и полимерных материалов | 27 |
| 1.2 Магнитные вещества в медицине | 30 |
| 1.3 Бактерицидные свойства Ag | 35 |
| 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ | 42 |
| 2.1 Приборы и материалы | 42 |
| 2.2 Методология эксперимента | 42 |
| 2.3 Получение оксидов алюминия и магния | 43 |
| 2.4 Методики исследования порошков | 46 |
| 2.4.1 Термический анализ | 46 |
| 2.4.2 Рентгенофазовый анализ | 47 |
| 2.4.3 БЭТ-анализ | 49 |
| 2.4.4. Микроскопия | 52 |
| 2.4.5 Проверка антибактериальную активность полученных систем | 52 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ | 54 |
| 3.1 Получение и исследование носителя Al_2O_3 | 54 |
| 3.2 Получение и исследование носителя $Al_2O_3 - MgO$ | 54 |
| 3.3 Осаждение Ag на носители Al_2O_3 , $Al_2O_3 - MgO$ | 59 |
| 3.4 Антибактериальная активность Al_2O_3/Ag и Al_2O_3-MgO/Ag | 64 |
| 4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ | 66 |
| 5 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ | 96 |
| ВЫВОДЫ | 113 |
| Список публикаций | 114 |

| | |
|--|-----|
| Список используемых источников | 115 |
| Приложение А (на английском языке) | 120 |
| Приложение Б РЭМ изображения оксидов алюминия и магния | 134 |
| Приложения В Рост плесени в пектиновом растворе | 140 |
| Приложения Г ПЭМ изображения Al_2O_3/Ag и Al_2O_3-MgO/Ag | 144 |

ВВЕДЕНИЕ

Одной из перспективных и быстро развивающихся областей современной фармакологии является адресная (или целевая) доставка лекарств. Несмотря на достижения медицины в лечении многих заболеваний, многие лекарственные средства имеют серьезный недостаток – отрицательное влияние на неповрежденные ткани. Иммобилизация лекарств на наночастицах позволяет повысить их биодоступность, улучшить растворимость и преодолеть различные барьеры, такие как гематоэнцефалический барьер, уменьшить воздействие на весь организм и нацелить на поврежденную область. Важным дополнительным преимуществом является возможность создания лекарств с длительным эффектом. Таким образом, препараты, иммобилизованные на наноносителях, открывают новые перспективы для эффективного лечения различных очаговых патологических процессов, например раковых опухолей, патологии сердца, включая ишемическую болезнь сердца, воспалительные процессы и т. д. [1].

На сегодняшний день в таком качестве используют полимерные материалы, наноматериалы на основе углерода, оксиды и кислородсодержащие соединения кремния, алюминия, кальция и др. [2].

Использование оксидов в качестве носителей лекарственных препаратов имеет ряд преимуществ. Во-первых, они химически инертны, в отличие от полимеров, и медленнее подвергаются деградации в организме человека. Во-вторых, они имеют значительно больше возможностей для создания более подходящей морфологии, структуры пор для решения конкретной задачи.

В нашей работе предложено апробация керамических частиц для систем носитель – Ag/Ag₂O. Эффективность воздействия серебра в 35 раз превышает современные антибиотики, которые, выполняя антибактериальную функцию, вызывают аллергию, нарушение микрофлоры, обладают токсичным воздействием.

Целью данной работы является синтез систем $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--Ag}_2\text{O--Ag}$ и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--MgO--Ag}_2\text{O--Ag}$ с помощью аппарата нанораспылительной сушки для использования в качестве антибактериального препарата.

Задачи работы:

1. Провести литературный поиск по методам получения наноразмерных оксидов металлов и антибактериальным свойствам наночастиц серебра.
2. Синтезировать частицы Al_2O_3 и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--MgO}$ методом нанораспылительной сушки (Nano Spray Dryer B-90).
3. Провести ТГ-, ДСК-анализ порошков для установления температур фазовых переходов.
4. Оценить влияние условий синтеза на фазовый состав и морфологию полученных частиц.
5. Провести осаждение оксида серебра на носитель (Al_2O_3 и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--MgO}$) из различных растворителей (полиэтиленгликоль, глицерин, вода) и оценить морфологию полученных систем.
6. Изучить бактерицидные свойства полученных систем носитель-серебро.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В последние годы были разработаны различные наноносители для контролируемого высвобождения лекарств, что привлекло большое внимание исследователей в области терапии рака. Были исследованы различные средства целевой доставки известных лекарств, такие как оксиды металлов, кремниевые материалы, полимеры, углеродные материалы и другие.

Существуют две стратегии адресной доставки лекарств в поврежденные ткани: пассивная и активная (рисунок 1.1). Пассивная доставка обеспечивается повышенной проницаемостью капилляров в очаге поражения. Активная направленная доставка достигается путем прикрепления не только активного вещества к поверхности носителя, но также путем нацеливания на лиганды, которые специфически связываются с поврежденными маркерами на мембране измененных клеток. Она также может быть осуществлена с использованием молекулярных векторов, которые используются в качестве пептидов, гормонов, ферментов, антител и гликопротеидов.

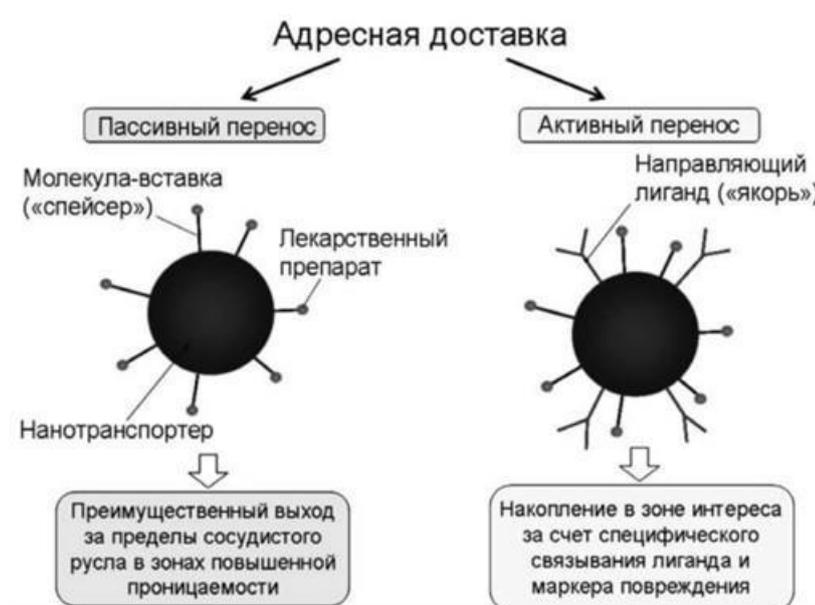


Рисунок 1.1 – Направленная доставка лекарственных препаратов: пассивный и активный перенос

Различные варианты носителей наркотиков на наноуровне могут быть классифицированы следующим образом:

- биологические и биогенные наночастицы (ферменты, белки, рибосомы, вирусы);
- полимерные наночастицы (полиэтиленгликоль, полигликолевая кислота и полимолочная кислота);
- полимерные мицеллы (носители гидрофобных препаратов);
- дендримеры (полиамидоамин, полилизин);
- липосомы (маленькие, большие и многослойные липосомы);
- перфторуглеродные наночастицы (наночастицы, состоящие из жидкого перфторуглеродного ядра, покрытого липидным монослоем);
- углеродные наночастицы (нанотрубки, фуллерены, графен, нанодиамоны);
- неорганические наночастицы (металлы, такие как золото, серебро, платина, титан, цинк, железо, оксиды металлов и неметаллы, такие как кремний);
- квантовые точки и полупроводниковые нанокристаллы;
- магнитные наночастицы.

В эту классификацию входят практически все классы потенциальных наночастиц - носителей лекарств. [3].

Были выбраны следующие направления для литературного поиска:

- инертные носители для лекарственных препаратов
- антибактериальные свойства серебра

1.1 НОСИТЕЛИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время серьезной проблемой является разработка новых, эффективных, экологически безопасных, дешевых и биоразлагаемых материалов с медленным / контролируемым высвобождением в качестве материалов-носителей лекарственных средств в медицине и фармацевтической промышленности. Это особенно важно, потому что инновации и преимущества,

предоставляемые этими системами доставки, позволяют предположить, что развитие в этом направлении будет оставаться активным в течение многих лет. Однако есть два фактора, ограничивающих этот процесс. Во-первых, обеспечение устойчивых / контролируемых характеристик выпуска продукции, а во-вторых, стоимость производства и обеспечение того, чтобы продукт был экологически безопасным.

Одним из способов усиления терапевтического эффекта и уменьшения негативного воздействия лекарственных препаратов является их фиксация на поверхности носителя. Выполненная таким способом иммобилизация позволяет обеспечить длительное действие препарата, снизить дозу и побочные эффекты, повысить стабильность препарата при хранении. В этом случае носители должны обладать несколькими свойствами: быть нетоксичными и биосовместимыми, иметь определенную структуру и размер для проникновения через клеточные мембраны, иметь определенную динамику сорбции / десорбции и доставлять лекарства без потери своих фармакологических свойств.

На сегодняшний день в качестве материалов-носителей лекарств используется много различных материалов, включая полимеры (полифениленсульфид, поливинилхлорид, поливинилпирролидон, хитозан и т. д.), диоксид кремния, оксид цинка (ZnO), карбонат кальция ($CaCO_3$) и ряд других [2].

1.1.1 Носители на основе керамики

В работе [4] возможность использования активированного угля (АС) в качестве аморфного лекарственного носителя был исследован с использованием парацетамола (РА) и ибупрофена (IBU) в качестве модельных препаратов. Для загрузки лекарственного средства использовали метод пропитки раствором. Эффективность загрузки определяли с помощью УФ-спектроскопии, а кинетику высвобождения лекарственного средства изучали с

использованием аппарата для растворения. Ненагруженное/свободное лекарственное средство кристаллизуется в виде верхнего слоя вследствие испарения растворителя, как показано на рисунке 1.2 .

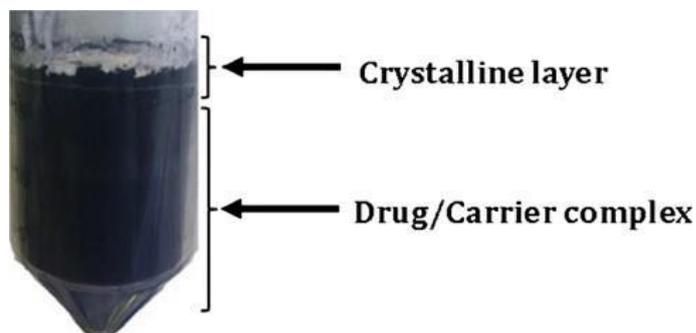


Рисунок 1.2 – Фотографическое изображение комплекса лекарство / носитель и кристаллизованного лекарственного средства. Верхний белый кристаллический слой отделяют, а нижний слой рассматривают как комплекс лекарство / носитель для дальнейшего анализа

Верхний кристаллический слой удаляли и анализировали на содержание лекарственного средства, в то время как нижний слой просеивали для удаления любых агрегатов, маркировали как комплекс лекарство/носитель и анализировали на эффективность загрузки лекарственного средства (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Сравнение содержания ибупрофена и парацетамола в активированном угле

| Лекарст во | Начальное количество лекарства на 10 мл этаноло, мг | Количество препарата в комплексе, мг | Эффективность загрузки, % | |
|---------------|--|---|---------------------------|-------------------------|
| | | | супернатант | Кристаллический слой |
| РА | 1500 | 208 ± 12,5 | 20,7 ± 1 | 985,5 ± 12 |
| IBU | 6900 | 643 ± 77,7 | 44,4 ± 4 | 5592,4 ± 159 |

Физическое состояние препарата в комплексе было охарактеризовано с использованием методов ДСК и рентгеновской дифракции, а также изучением адсорбционных свойств.

Изотермы адсорбции и кривые распределения пор по размерам показаны на рисунке 1.3 (а) и (б), а исследований сорбции N₂ приведены в таблице 1.2.

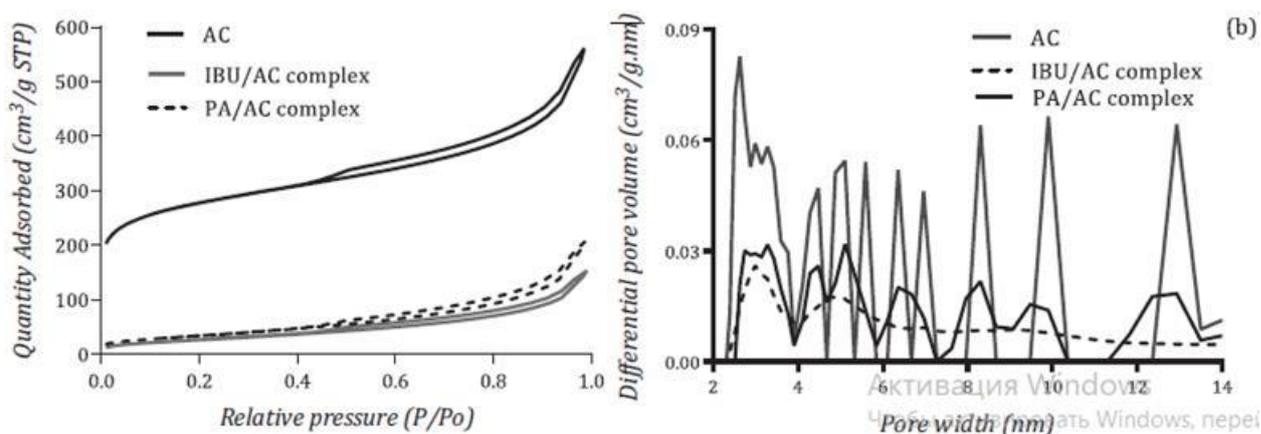


Рисунок 1.3 – (а) Изотермы адсорбции / десорбции азота при 77 К, (б) Распределение пор по размерам (2–14 нм) чистого активированного угля (АС) и комплексов IBU/АС и PA/АС

Таблица 1.2 – Площади поверхности и объемы пор, полученные при сорбции азота чистым активированным углем (АС) и комплексов IBU/АС; PA/АС)

| Образец | Удельная поверхность (м ² /г) | Общий объем пор (см ³ /г) | Объем микропор (см ³ /г) |
|-----------------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| АС | 1027,4 | 0,81 | 0,33 |
| PA/АС комплекс | 127 | 0,31 | 0,016 |
| IBU/АС комплекс | 101,8 | 0,23 | 0,014 |

Таким образом, это исследование подтверждает потенциал активированного угля в качестве носителя для аморфной доставки лекарств.

Авторы [5] разработали наноноситель Janus (далее JN), просто распылив золото на мезопористый кремнеземный наноноситель. Такой наноноситель полезен для улучшения взаимодействия с клетками. Пористая кремниевая сфера может значительно улучшить эффективность проникновения лекарства (рисунок 1.4).

Это позволяет добиваться глубокого проникновения в опухоль путем термомеханической перколяции цитомембран и последовательного контролируемого высвобождения.

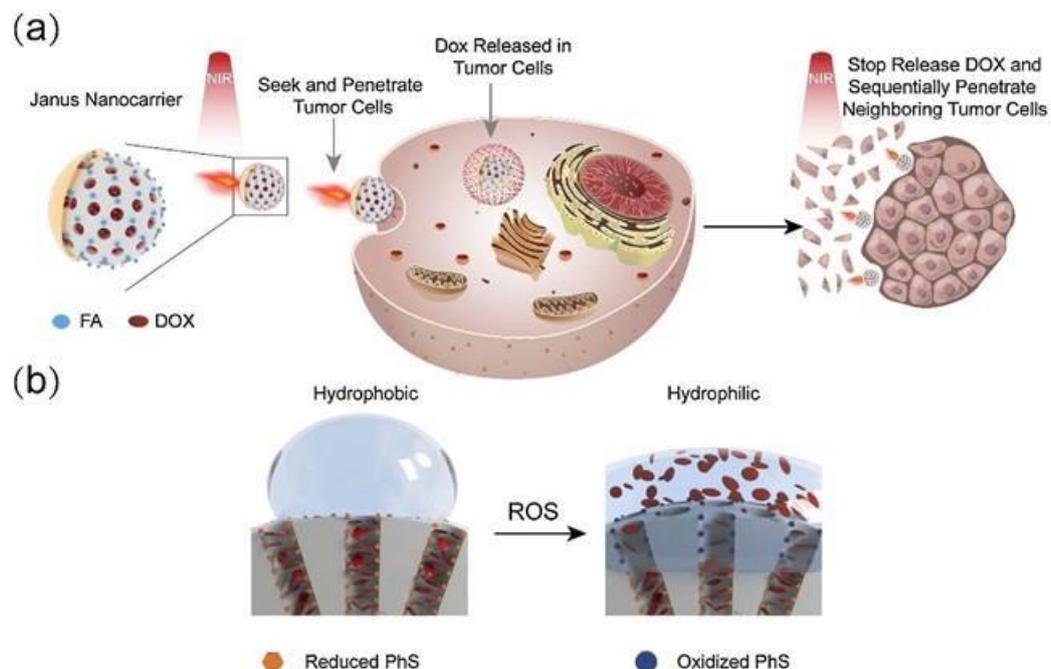


Рисунок 1.4 – а) Иллюстрация нанонесителя Janus, который достигает «проникновения, высвобождения, не высвобождения»; б) Схематическое изображение водного канала с контролируемым высвобождением

Для проверки проникновения раковых клеток в JN, использовали широко известный противораковый препарат доксорубицин (лат. Doxorubicinum, далее (DOX). Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) использовалась, чтобы показать, что частицы проникают в клетки. Как показано на рисунке 1.5, а, флуоресценцию DOX наблюдали после 4 часов инкубации частиц с клетками.

МТТ-анализ (колориметрический анализ для оценки жизнеспособности клеток) проводили для определения жизнеспособности клеток. Как показано на рисунке 1.5 б, $1,5 \text{ Вт/см}^2$ БИК (спектроскопия в ближней инфракрасной области) проявлял низкую цитотоксичность, что демонстрировало эту способность как относительно безопасную для клеток. Эта система объединяет функции активного поиска, перколяции цитомембран и контролируемого высвобождения с включением и выключением на одной нанонесителе, что дополнительно улучшает использование нанонесителей и уменьшает побочные эффекты лекарств.

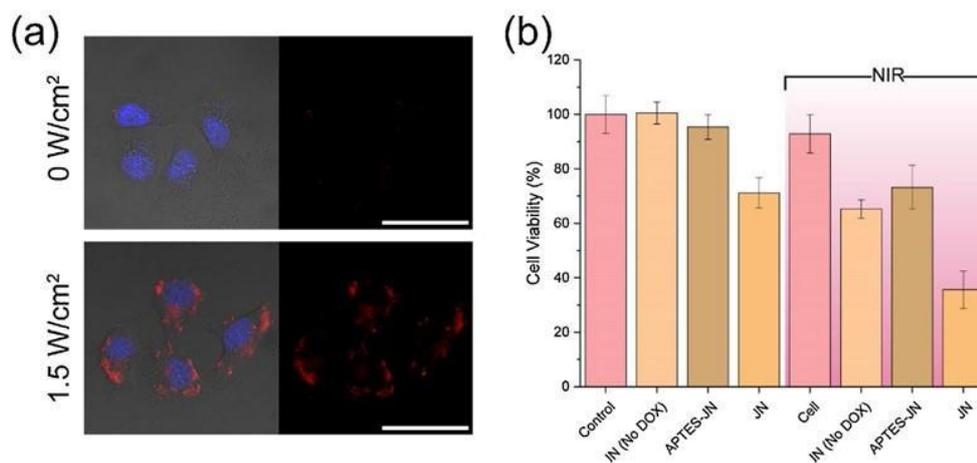


Рисунок 1.5 – а) Изображения КЛСМ клеток MCF-7, инкубированных с JN, обработанными БИК или без БИК ($1,5 \text{ Вт/см}^2$, 2 мин). Шкала баров = 50 мкм. б) Жизнеспособность клеток MCF-7 после отдельной инкубации с различными наночастицами в той же молярной концентрации

В работе [6] наночастицы SiO_2 , имея несколько особенностей, включая эффективное клеточное поглощение, контролируемое высвобождение и безопасное выведение из биологической системы после функционирования, показали себя, как идеальная система носитель-лекарственное средство (Рисунок 1.6).

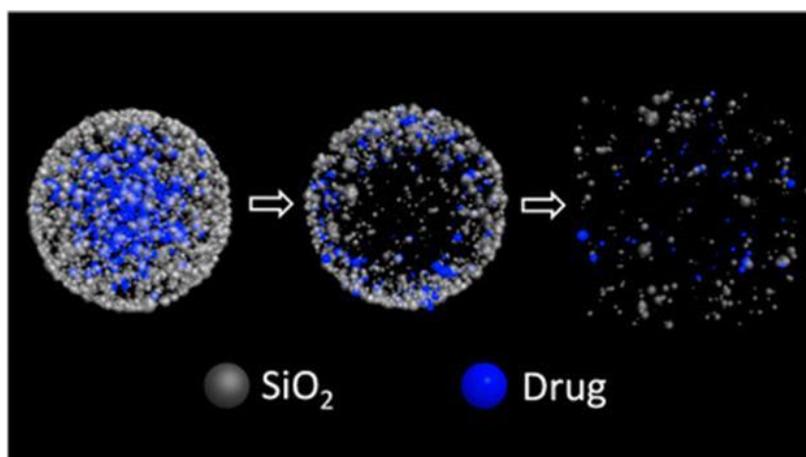


Рисунок 1.6 – Высвобождение лекарственного средства одновременно с разложением носителя

Используя метиленовый синий (МС или МВ) в качестве примера, авторы показали, что, создавая радиальный градиент концентрации МВ в НЧ, высвобождение МВ происходит одновременно с разложением носителя SiO_2 , что обусловлено диффузией молекул лекарственного средства. Результаты экспериментов позволяют предположить наиболее привлекательную и

перспективную систему лекарственного средства для лечения НЧ для диагностических и терапевтических целей. Мы также показали, что такой простой механизм роста может быть применен ко многим другим молекулам, использующим носитель SiO_2 .

На рисунке 1.7, *a* показано типичное изображение наночастиц SiO_2 -МВ. Они были сферической формы со средним диаметром ~ 80 нм. Успешное включение МВ в НЧ было доказано по спектру поглощения, взятому из образца НЧ. По сравнению с чистым поглощением МВ, измеренным в водном растворе, его характерное поглощение при ~ 565 нм (для поглощения мономеров) и ~ 600 нм (для поглощения димеров) четко наблюдалось в образце SiO_2 -МВ, но не в контрольном образце, содержащем чистый SiO_2 (рисунок 1.7, *b*). Относительно более высокая интенсивность пика поглощения димеров (по сравнению с мономерным) указывает на агрегацию молекул МВ, которая происходила при их выращивании в НЧ SiO_2 . Это послужило дополнительным доказательством того, что МВ находился внутри НЧ SiO_2 .

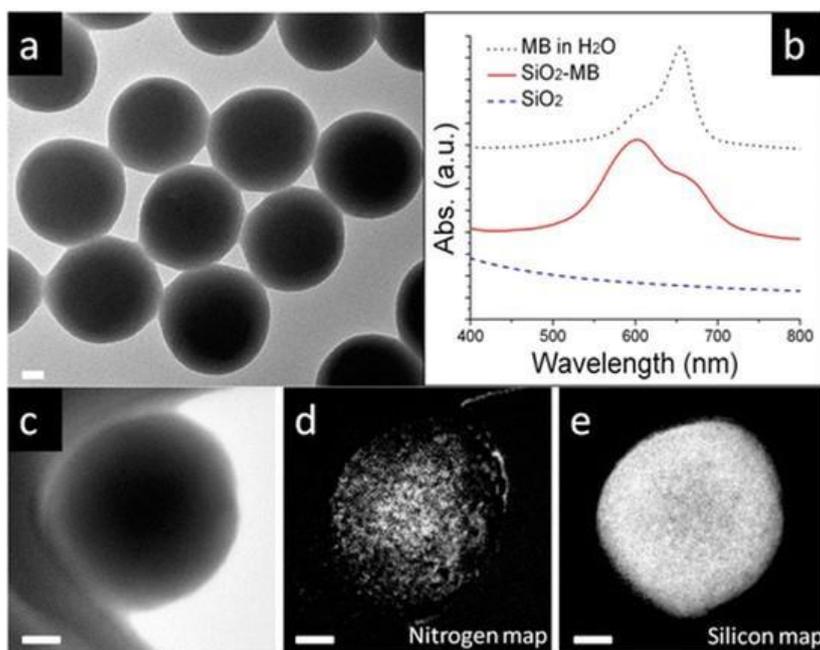


Рисунок 1.7 – Характеристики наночастиц SiO_2 -МВ. (а) Типичное ПЭМ-изображение наночастиц SiO_2 -МВ. (б) Спектры поглощения, взятые из чистых МВ, SiO_2 -МВ и чистого SiO_2 в водных растворах. (с) Отфильтрованное светлое поле ПЭМ-изображения одиночного НЧ и соответствующие карты ЭЭСП для (d) азота и (e) кремния.

Масштабная линейка составляет 20 нм

Скорость высвобождения МВ/SiO₂ можно регулировать путем контроля концентрации исходного МВ во время роста НЧ.

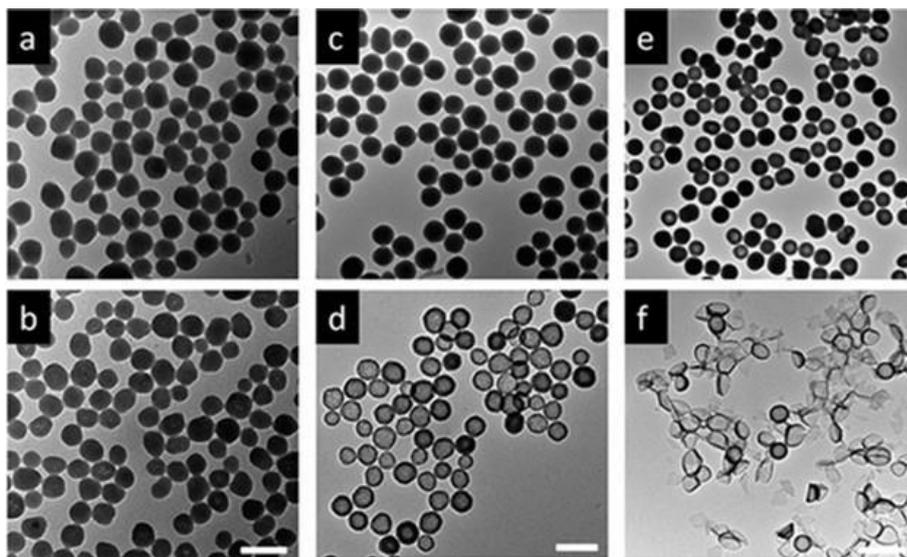


Рисунок 1.8 – Контролируемое высвобождение лекарств и саморазложение SiO₂-МВ. ПЭМ-изображения свежеприготовленных наночастиц SiO₂-МВ (верхний ряд) и тех, которые были погружены в деионизированную воду на 2 дня (нижний ряд). Образцы (a, b) М1, (c, d) М2 и (e, f) М3. Масштабная линейка составляет 100 нм для (a, b), 200 нм для (c, d) и 2 мкм для (e, f)

На рисунке 1.8 приведена эволюция морфологии трех SiO₂ (М1 – М3 с различным количеством МВ, равным 75, 110 и 230 мкг МВ / мг SiO₂, соответственно).

Результаты экспериментов позволяют предположить наиболее привлекательную и перспективную систему лекарственного средства для лечения НЧ для диагностических и терапевтических целей. Такой простой механизм роста может быть применен ко многим другим молекулам, использующим носителя SiO₂, с такой же достигнутой характеристикой.

В работе [7] изучено поведение карбоплатиновых препаратов, введенных в нанотрубки нитрида бора (НТНБ) в качестве носителя. Для этого был выбран первичный НТНБ и функционализированный НТНБ – ФНТНБ. Скорость проникновения воды и лекарственного средства в ФНТНБ была выше, чем в первичном НТНБ из-за благоприятного связанного с водой водородного связывания в НТНБ. Кроме того, была исследована инкапсуляция нескольких карбоплатиновых лекарств в ФНТНБ с одной-пятью молекулами

лекарств, заключенными в полость нанотрубки (рисунок 1.9).

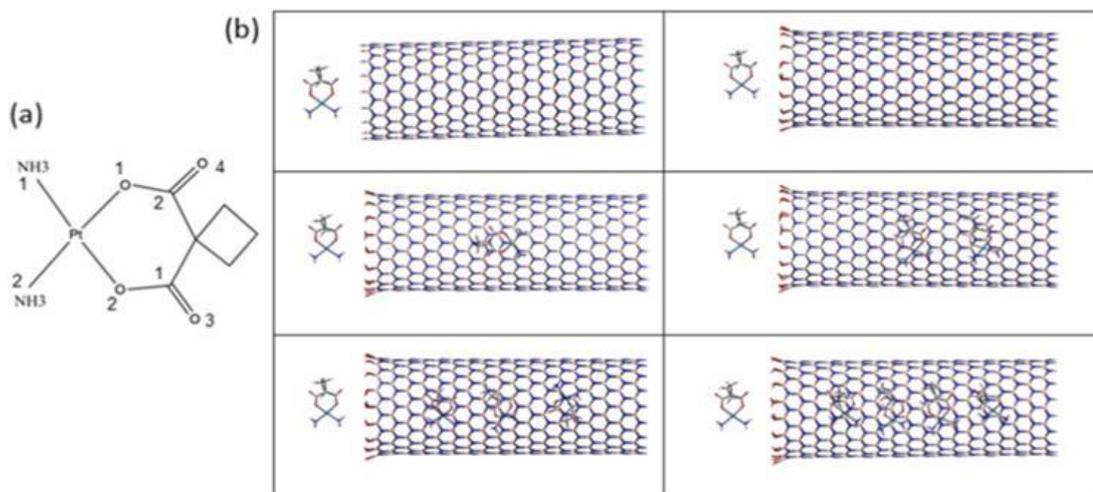


Рисунок 1.9 – Химическая структура карбоплатина с атомными метками (а); Исходная структура из шести изученных систем, содержащих различное количество препарата в первичной НТНБ и ФНТНБ (б)

В исследовании [2] $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ композиты (далее C-SLN) были успешно синтезированы с использованием хитозана в качестве матрицы для доставки лекарств. C-SLN имели более высокие удельные площади поверхности ($244\text{--}607 \text{ м}^2/\text{г}$), общие объемы пор ($0,19\text{--}0,34 \text{ см}^3 \text{ г}^{-1}$) и узкое распределение мезопор по размерам. Пористость C-SLN, полученных в условиях высокого отношения Si/Al , была достигнута в основном за счет образования более широких пор, которые были распределены в мезо- / макропорах (рисунок 1.10).

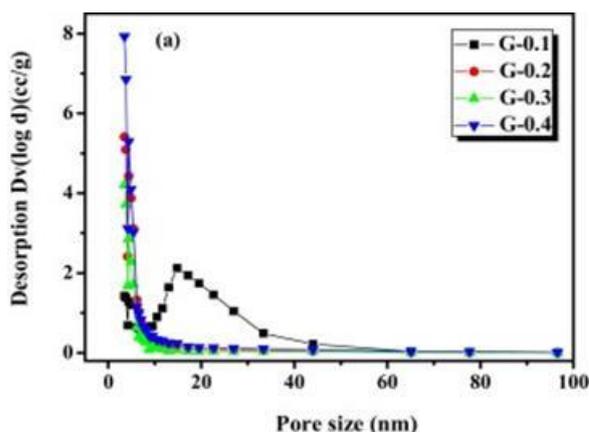


Рисунок 1.10 – Распределение мезопор по размерам нанокompозитов $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ (C-SLN) с прозрачной пленкой G-0,1, G-0,2, G-0,3 и G-0,4

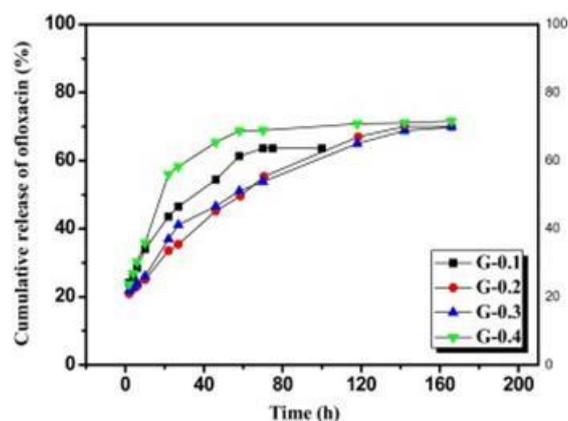


Рисунок 1.11 – Совокупное высвобождение левофлоксацина из нанокompозитов C-SLN составленных из композитов с прозрачной пленкой G-0.1, G-0.2, G-0.3 и G-0.4

C-SLN использовались в качестве носителя левофлоксацина, которое

демонстрировало первоначальное быстрое высвобождение с последующим замедленным высвобождением и антибактериальной эффективностью в течение длительного периода (рисунок 1.11).

В работе [8] изучена алюмомагниевая шпинель, полученная методом соосаждения. Преимущество также относительно короткое время реакции. В исследовании использовались соли $Mg(NO_3)_2$, $Al(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ и раствор аммиака. В результате осаждения был получен аморфный порошок с размером частиц 100–500 мкм (рис. 1.12 а), который был прокален при температурах от 800 до 1300°C. Было обнаружено, что процесс образования шпинели зависит от многих факторов: дисперсии исходных компонентов, их природы и типа. примеси, специально введенные добавки, условия отжига и т. д. Образование шпинели начинается при 397 - 497 ° С.

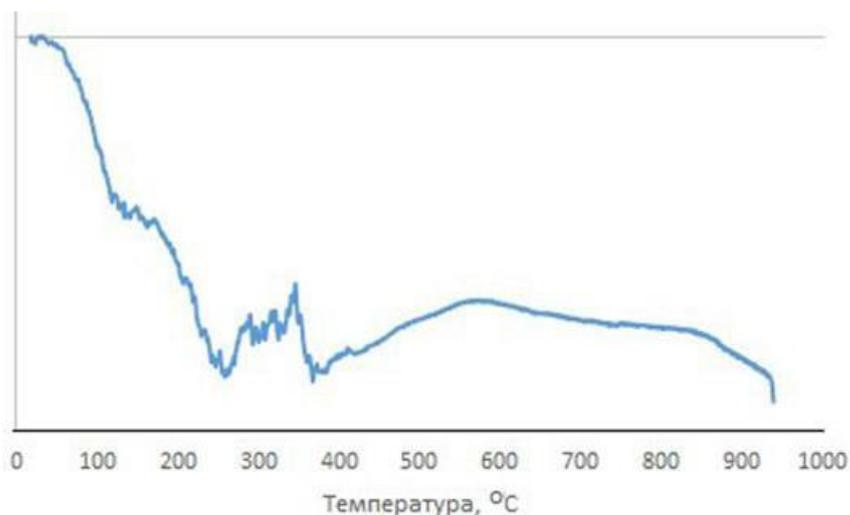
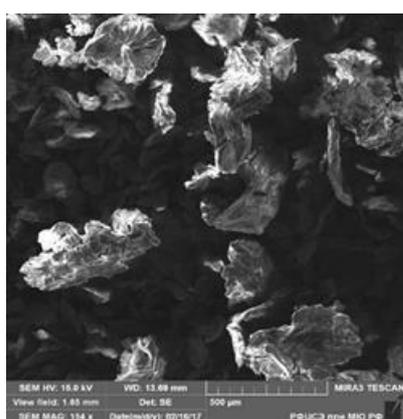


Рисунок 1.12 – а) СЭМ порошка, полученного при соосаждении; б) Результаты ДТА порошка

Однако полученная при этих температурах шпинель находится почти в аморфном состоянии. Кристаллизация шпинели наблюдается при температуре синтеза 697 - 897 °С.

Согласно дифференциальному термическому анализу (ДТА) (рис. 1.12 б), можно сказать, что процесс образования шпинели в полученном порошке начинается при 390 ° С и заканчивается при 870 °С.

Однако данные рентгенофазового анализа, выполненные для порошков,

полученных при 800 и 950°C, позволяют сделать вывод, что при этих температурах чистая глиноземно-магниева шпинельная фаза не образуется, поскольку в порошке обнаружено присутствие посторонних фаз. В связи с этим рекомендуется синтезировать шпинель $MgAl_2O_4$ при более высокой температуре.

Авторы работы [9] синтезировали алюмомагниевою шпинель $MgAl_2O_4$ при относительно низких температурах из химически соосажденной смеси из гидроксоалюмината хлорида магния и гидроксида алюминия. В ходе исследований было обнаружено, что реакция образования шпинели начинается с указанной смеси также при 280-300 °С.

Нагревание осадка сопровождается эндотермическими эффектами при 150, 320 и 420 °С (рис. 1.13).

Можно предположить, что образование шпинели при 300 °С связано с перегруппировкой кристаллической решетки гидроксида магния и гидроксида алюминия в шпинель при ее разложении по схеме:

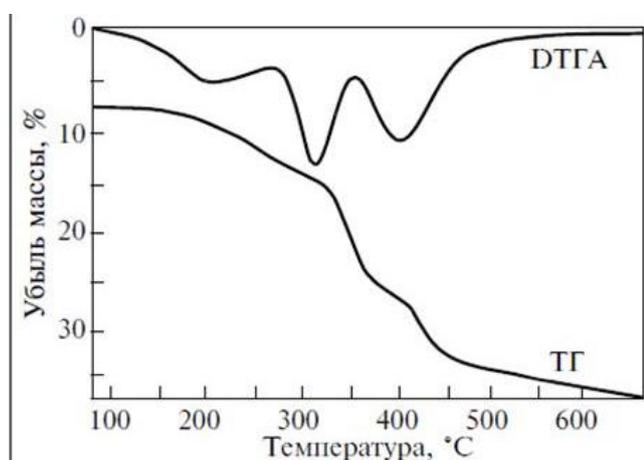


Рисунок 1.13 – Кривые дифференциально-термогравиметрического анализа

Было обнаружено, что шпинель образуется из смеси в две стадии: при 280-300°C на 1/6 части и при температуре, по меньшей мере, 400°C для остальных 5/6 частей.

В работе [10] показаны результаты экспериментальных исследований фазового состава и структуры нанодисперсного порошка Al-O, полученного

плазмодинамическим методом. Методами рентгеновской дифрактометрии и ПЭМ установлено, что получаемый продукт содержит в своем составе $\sigma\text{-Al}_2\text{O}_3$ и MgAl_2O_4 (рисунок 1.14).

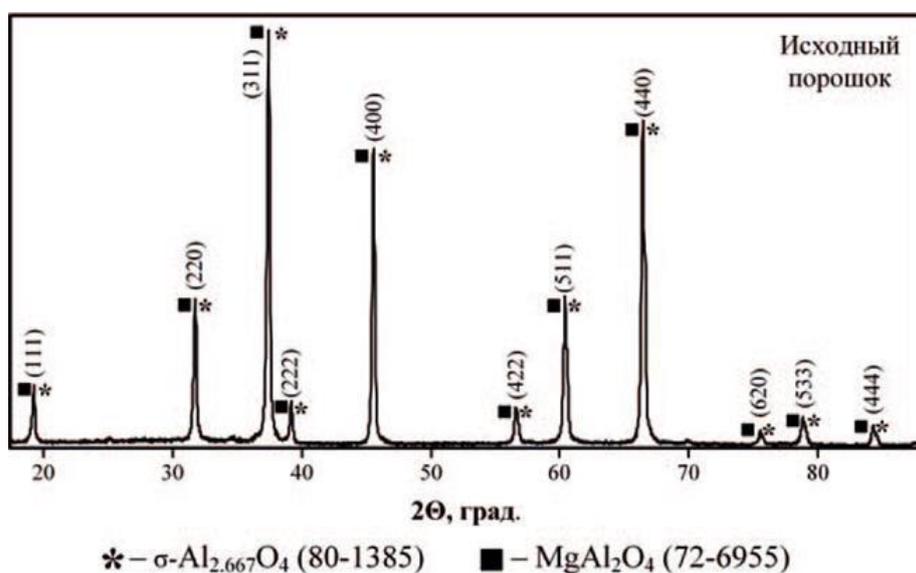


Рисунок 1.14 – Рентгеновская дифрактограмма продукта

На рисунке 1.15 представлены данные ПЭМ продукта плазмодинамического синтеза (ПДС). На светлопольном ПЭМ-снимке типичного скопления частиц видно, что большинство частиц относится к наноразмерной фракции с распределением по размерам от ~ 10 до ~ 200 нм.

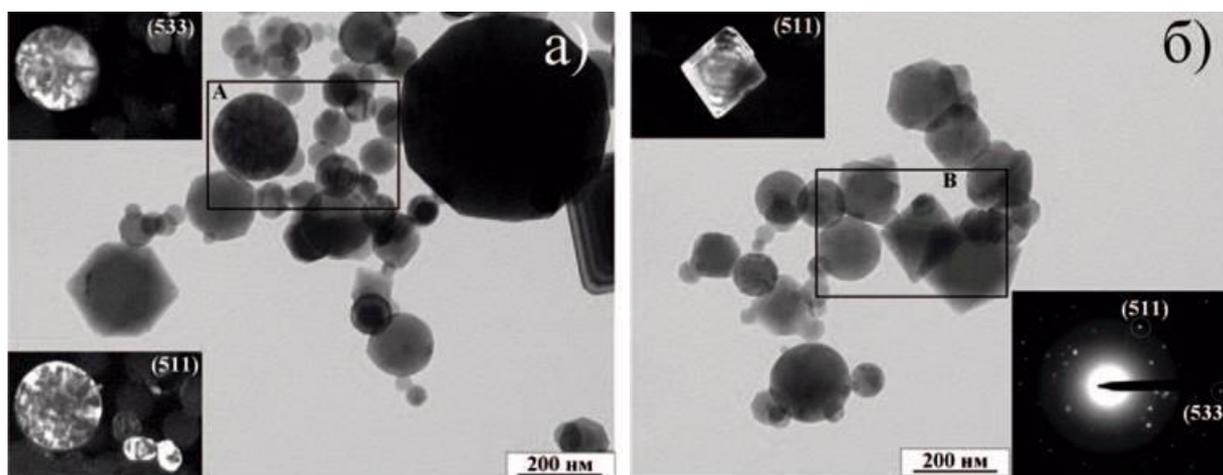


Рисунок 1.14 – ПЭМ-снимки полученного продукта ПДС: а) скопление № 1; б) скопление № 2

Приведены исследования эволюции фазового состава исходного продукта плазмодинамического синтеза при его термической обработке (рисунок 1.15).

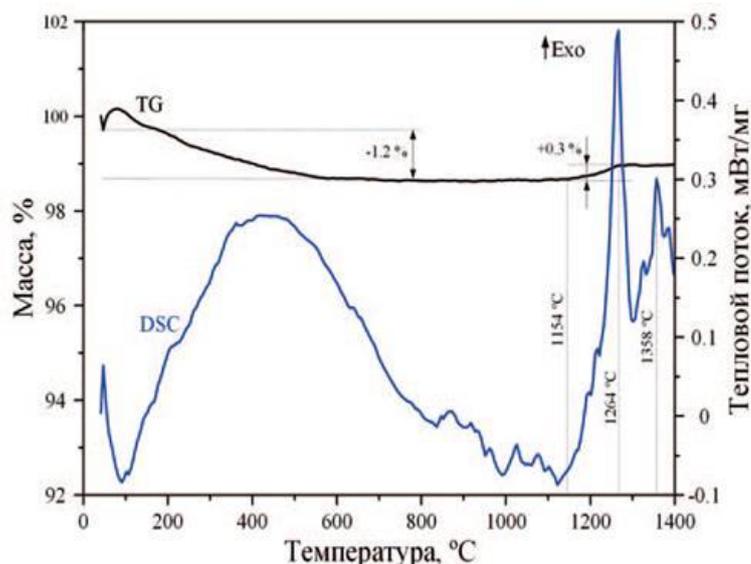


Рисунок 1.15 – Термогравиметрия и дифференциально-сканирующая калориметрия

Термогравиметрический анализ в атмосфере аргона не показал изменения массы навески образца при его нагреве, однако ДСК показала заметное проявление эндотермического эффекта.

Заметные изменения появляются на рентгеновских дифрактограмм продукта порошков после отжига 1000 °С и более (рисунок 1.16).

Все темнопольные ПЭМ-изображения, в частности в свете дифрагированных пучков, отмеченных на выбранном площади дифракции (ВПД) (рисунок 1.17), демонстрируют практическое отсутствие в порошке сферических объектов с поликристаллической наноструктурой, характерных для исходного порошка. Это вполне ожидаемый результат, обусловленный преимуществом фазовых превращений и рекристаллизации в наноструктурных системах.

Полученные в работе результаты позволяют дальнейшее использование продукта для создания прочной керамики оксида алюминия с улучшенными эксплуатационными характеристиками для различных областей науки и техники, например для изготовления износостойкого инструмента, теплонагруженных деталей газовых турбин, двигателей внутреннего сгорания.

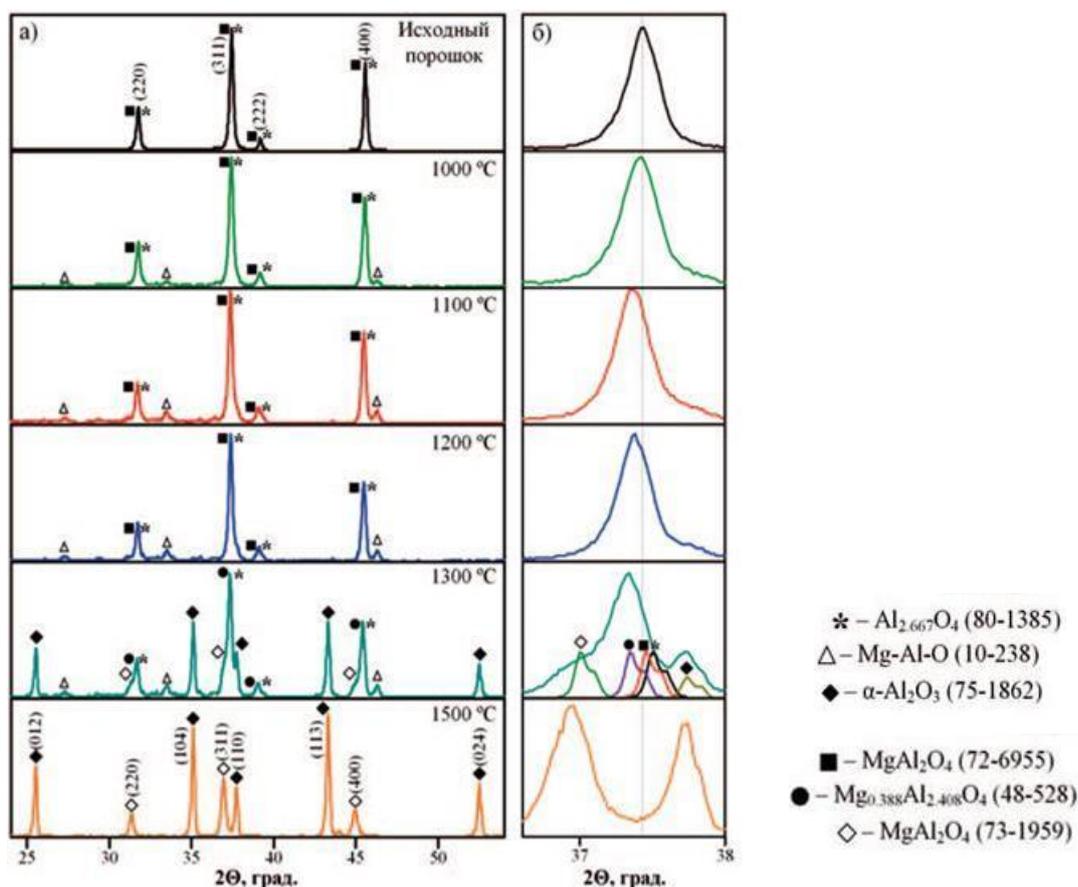


Рисунок 1.16 – Рентгенофазовый анализ продукта ПДС в температурном ходе: а) полный вид рентгеновских дифрактограмм продукта; б) Рентгеновская дифрактограмма выделенного главного рефлекса фазы α - Al_2O_3

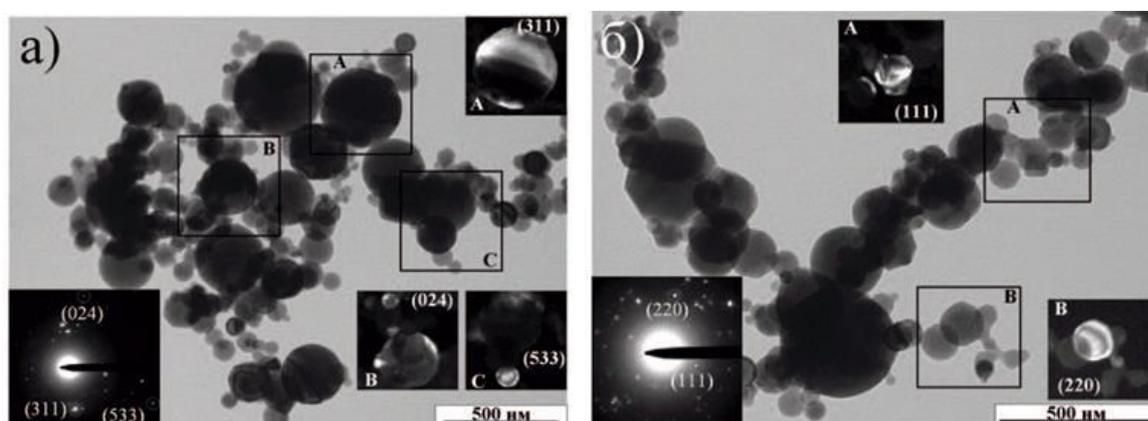


Рисунок 1.17 – ПЭМ-снимки отожженного материала при температуре 1300 °C: а) скопление № 1; б) скопление № 2

Благодаря особым магнитным, диэлектрическим и оптическим свойствам керамика на основе Al_2O_3 перспективна для создания высокотемпературных топливных элементы, постоянных магнитов, изделий микроэлектроники с высокой плотностью элементов, наномембраны и прочее.

В работе [11] синтезировали нанокристаллический порошок MgAl_2O_4

(~20 нм) на основе цитратного золь-гель метода, позволяющего снизить температуру синтеза на 40–500°C. Процессы термолитза, протекающие в синтезированных порошках, изучали методами ДТА (рисунок 1.18) и РФА. На термограмме отсутствует экзотермический эффект, соответствующий образованию алюмомагниевого шпинеля (АМШ) (рисунок 1.18 кривая 2), вероятно, это связано с тем, что процессы дегидратации и разложения порошка-прекурсора (200-600°C) совпадают по температуре с процессом образования АМШ. По данным РФА (рисунок 1.18 б) при 500°C фиксируется начало образования кристаллической структуры фазы $MgAl_2O_4$, которая при 700° имеет четкие дифракционные максимумы и средний размер кристаллов 18-20 нм.

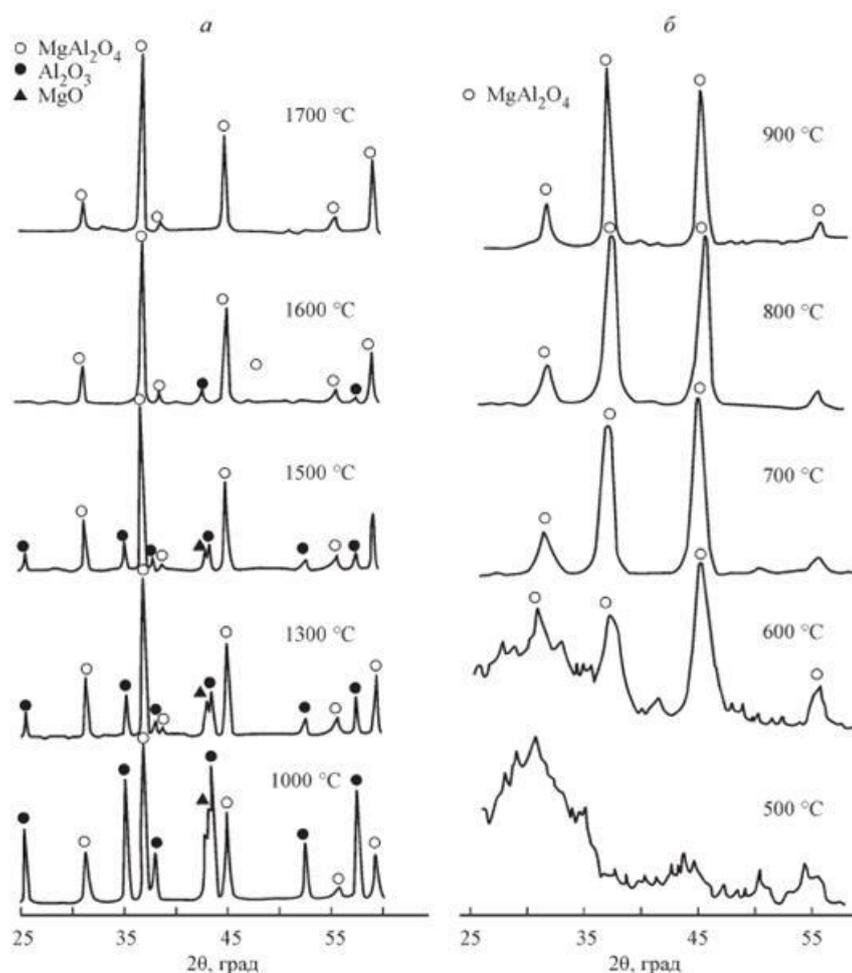


Рисунок 1.18 – Образование алюмомагниевого шпинели методом твердофазного синтеза (а) и золь-гель методом (б)

Установлены оптимальные условия термообработки порошка алюмомагниевого шпинели для получения плотной, пористой и прозрачной

керамики. Установлено, что в интервале температур 700-1300°C фаза $MgAl_2O_4$ является единственной, сохраняется ее наноразмерность (при 1300-92нм).

1.1.2 Носители на основе углеродных и полимерных материалов

Авторы [12], использовали в исследовании мезопористые углеродные наночастицы (МУНЧ) в качестве наноносителей с высокой эффективностью загрузки лекарств, а также в качестве поглощающих ближний инфракрасный свет агентов. МУНЧ очень перспективны для биомедицинских применений из-за их достоинств, таких как высокая удельная поверхность, большой объем пор, перестраиваемая морфология пор и четко определенные свойства поверхности. В работе модифицировали МУНЧ гиалуроновой кислотой (ГК) для создания наночастиц с концевыми крышками. Это делает систему чувствительной как к внутриклеточной гиалуронидазе-1, так и к глутатиону для высвобождения переносимого лекарства. Гиалуроновая кислота на МУНЧ одновременно обеспечивает биосовместимость системы и способность к нацеливанию на раковые клетки (рисунок 1.19).

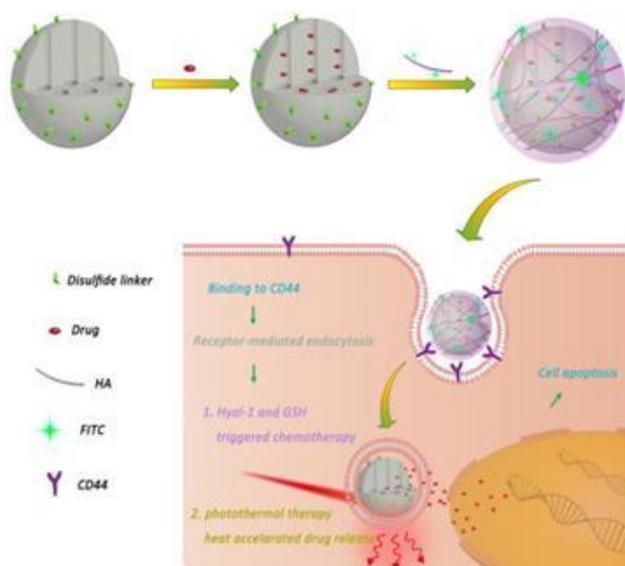


Рисунок 1.19 – Схема процесса подготовки DOX-МУНЧ-ГК и внутриклеточной гиалуронидазе-1 и глутатиону

Прежде чем использовать материал для биомедицинских применений, они сначала исследовали токсичность МУНЧ – ГК. Для окрашивания кислых органелл и клеточных ядер клеток использовали красители LysoTracker

(красный флуоресцентный краситель для маркировки и отслеживания кислотных органелл в живых клетках) для обнаружения локализации в кислотных органеллах, которые были захвачены внутри эндосомы/лизосомы, системы были желтого цвета, что было результатом наложения между красными (Lysotracker) и зелеными (МУНЧ – ГК) пятнами (рисунок 1.20).

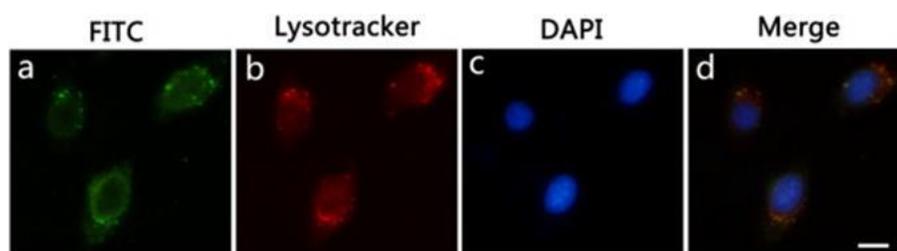


Рисунок 1.20 – Внутриклеточная доставка МУНЧ – ГК наблюдается с помощью КЛСМ. Кислые органеллы окрашивали красителем Lysotracker, а ядра окрашивали DAPI (флуоресцентное пятно)

В работе [13] обсудили влияние инкапсулирования твердых липидных наночастиц (далее ТЛН) и наноструктурированных липидных носителей (НЛН) на стабильность, клеточную токсичность. А роль носителя играли ТЛН и НЛН. Они имеют многочисленные преимущества, такие как приготовление без органических растворителей и конструирование с использованием биосовместимых и биоразлагаемых ингредиентов, инкапсулирование лекарств и уменьшение их побочных эффектов на желудочно-кишечном тракте, спасение чувствительных лекарств от кислой среды и способность легче инкапсулировать липофильные лекарства.

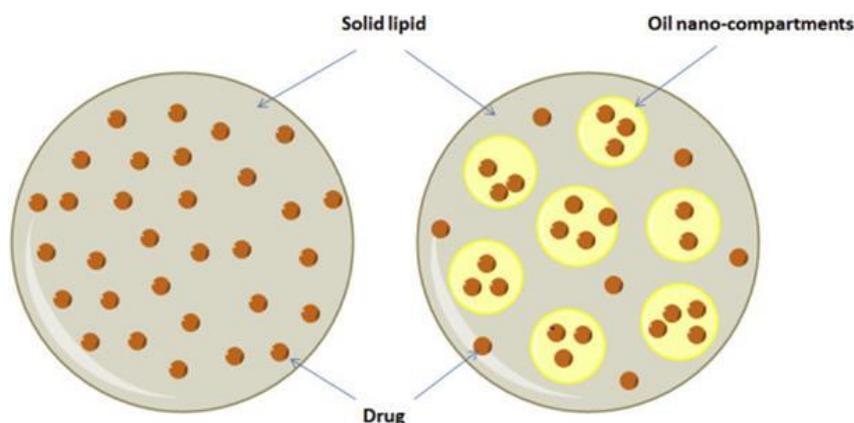


Рисунок 1.21 – Схематическая структура твердых липидных наночастиц (слева) и наноструктурированного липидного носителя (справа)

В зависимости от типа ингредиентов и способа приготовления ТЛН и НЛН делятся на несколько типов. Один тип ТЛН и НЛН показан на рисунке 1.21.

Липидные наночастицы получают различными способами, включая гомогенизацию и обработку ультразвуком с высоким сдвигом (рисунок 1.22). Лиофилизация и распылительная сушка - это методы, которые в конечном итоге используются для создания твердых фармацевтических продуктов из водной дисперсии.

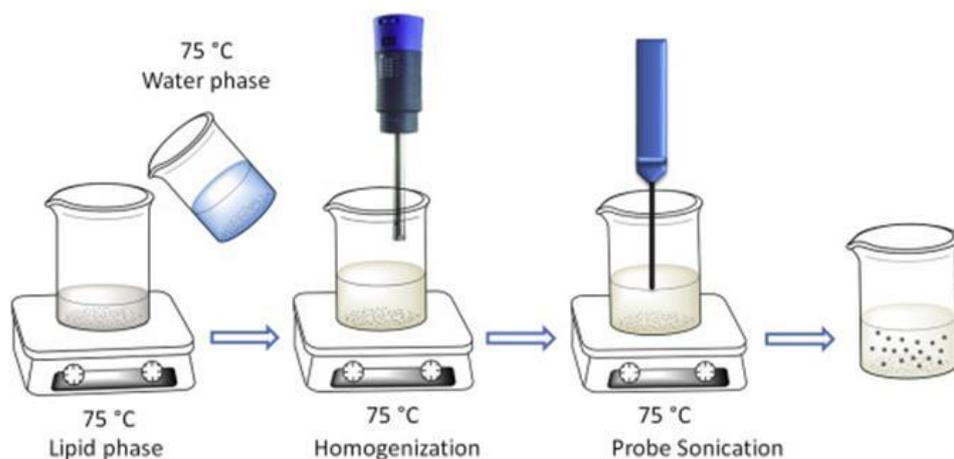


Рисунок 1.22 – Схема методов горячей гомогенизации и обработки ультразвуком

А также в работе дали оценку стабильности, растворимости и эффективности лекарственного средства на многочисленных клеточных системах.

1.2. МАГНИТНЫЕ ВЕЩЕСТВА В МЕДИЦИНЕ

Магниточувствительные нано- и микродисперсные композитные частицы используются для очистки биологических жидкостей, где магнитная фаза представляет собой железо и его оксиды, а сорбционная фаза представляет собой оксиды углерода, кремния и алюминия. Портативное устройство, описанное в Институте прикладной механики Российской академии наук, использует сорбционную способность окисленных композитных ферромагнетиков (модифицированных для гемосовместимости с человеческим желатином и амбулином) с белками низкой, средней и высокой молекулярной массы, а также с антигенами и вирусами гепатита В, демонстрируя при этом эффективную работу. Очистка крови в 2-4 раза по сравнению с простыми углеродными сорбентами [3].

В работе [14] представлен полный обзор синтеза, свойств и биомедицинского использования нанокompозитов, содержащих магниточувствительные компоненты (Fe, Co, Fe₃O₄, Fe₂O₃, MnFe₂O₄, CoFe₂O₄, CoS₂, сплавы), а также благородные металлы (моно- и биметаллические наночастицы). нанопроволоки). Наночастицы железа без покрытия нельзя использовать непосредственно для доставки лекарств, поскольку свободное железо склонно к окислению и участвует в образовании опасных свободных радикалов. Покрытие наночастиц железа стабильной оболочкой из благородного металла позволяет получать структуры ядро/оболочка, устойчивые на воздухе и защищенные от окисления. Представленные данные позволяют оценить современное состояние и перспективы развития указанного научного направления.

В обзоре [15] рассмотрены последние достижения химического синтеза магнитных наночастиц. Обсуждаются проблемы стабилизации, контроля структуры, формы, размера и монодисперсности химически полученных наночастиц магнитных материалов. Современные методы производства

наночастиц из магнитных материалов можно разделить на две группы - на основе производства наночастиц из компактных материалов или, наоборот, на основе сборки наночастиц из атомов, ионов, молекул.

Основываясь на анализе последних данных из литературы и мониторинге прогресса, достигнутого за последние 10-15 лет, можно сказать, что проведение химических реакций в растворах является одним из наиболее удобных способов получения магнитных наночастиц.

В ходе проведенных экспериментов, авторы [16] получили наноразмерный порошок Fe_2O_3 золь-гель методом. Для получения золя оксида железа(III) использовался лабораторный реактор, разработанный на кафедре биологической и химической технологии КГМУ. Для очистки полученного золя от ионов хлора, его промывали дистиллированной водой при фильтрации с помощью водоструйного насоса. Полученный порошок сушили и прокаливали.

Далее из полученного нанопорошка оксида железа(III) приготовили суспензии с концентрациями 0,1г/л и 0,3г/л. Измеряли поглощение кислорода (ХПК) данных растворов на 5, 10 и 15 сутки. Результаты измерений представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Изменение показателя ХПК модельных суспензий

| Концентрации растворов | 0,1 г/л | 0,3 г/л |
|------------------------|---------|---------|
| ХПК, мг/л, 5 день | 80 | 86,4 |
| ХПК, мг/л, 10 день | 78,4 | 84,8 |
| ХПК, мг/л, 15 день | 78,4 | 83,2 |

Для оценки токсичного воздействия нами было проведено биотестирование с участием семян 3 культур: рожь, пшеница и редис. Проведя биотестирование наноразмерного порошка оксида железа (III) с использованием различных тест-объектов, определили безвредные концентрации наноразмерного оксида железа (III), которая составила 0,1 г/л. Установили, что оптимальным биотестом является семена ржи.

В статье [17] представлены результаты исследования по определению оптимальных условий синтеза магнитных наночастиц оксида железа. Наиболее

распространенным методом получения магнетита был метод соосаждения, в котором МНП были получены из водно-солевых растворов путем добавления основания в инертной атмосфере при комнатной температуре или при повышенной температуре. Основными преимуществами соосаждения являются высокая производительность, простота реализации и аппаратного дизайна, доступность и низкая стоимость используемых реагентов. Схематически процесс образования магнетита можно записать так:



Однако, несмотря на популярность этого метода, проблемы оптимизации условий синтеза при производстве наночастиц с узким распределением по размерам изучены крайне слабо, и большинство из этих работ являются ноу-хау коммерческих компаний.

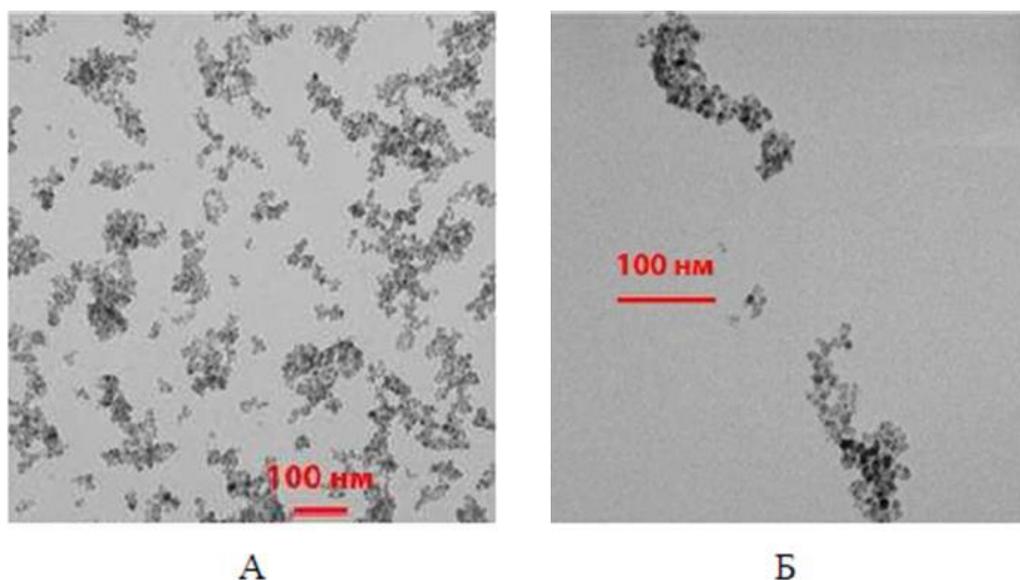


Рисунок 1.23 – Электронные микрофотографии препаратов МНЧ, полученных при использовании 2% (А) и 4% (Б) гидрата аммония, 0,5% масс и смеси хлорида железа(II) и (III) в мольном соотношении 1:2

Чтобы подтвердить установленную закономерность, микроскопические слайды были подготовлены с помощью просвечивающей электронной микроскопии. На рисунке 1.23 показаны в качестве примера изображения двух вариантов суспензии магнитных частиц, полученных при концентрации аммиака 2 и 4%.

Показано влияние характера введения реагентов. Когда NH_4OH добавляли

все сразу, весь необходимый объем (не постепенно, по каплям), получающаяся коллоидная смесь была почти лишена магнитных свойств (рисунок 1.24), а сами частицы были сильно агрегированы.

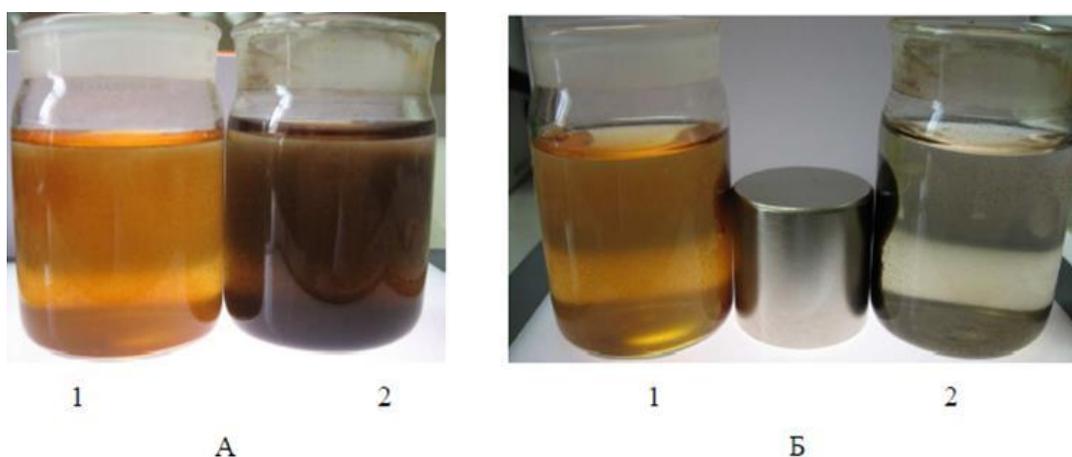


Рисунок 1.24 – Магнитные частицы, полученные при различных способах добавления гидрата аммиака – весь объем гидрата аммиака вносился одновременно (А1, Б1) или постепенно, по каплям (А2, Б2), до (А) и после (Б) внесения в магнитное поле

Использование концентрации соли железа выше 1% приводит к неполной реакции и присутствию избытка непрореагировавших солей железа. Выбранная методика проста - она позволяет синтезировать при комнатной температуре и атмосфере воздуха.

Авторы работы [18] получили магнетит в атмосфере инертного газа на основе метода химического соосаждения. Для этой цели следует использовать $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ класса качества «х.ч» (99%, «Acros»), водный раствор аммиака (98,5%, «компонентный реагент»). Впервые присутствие смеси наностержней (гетита) наблюдалось при проведении синтеза в инертной атмосфере и при температуре 70°C при рН исходной смеси в диапазоне 6,5–2,0 (рис. 1.25).

Чтобы полностью предотвратить образование наностержней, была проведена третья серия экспериментов, в которых исходный раствор солей железа еще сильнее подкислялся до рН 1,8-1,9, в противном случае ход реакции не изменился. За счет подкисления исходной реакционной смеси стало возможным полностью удалить нежелательные примеси.

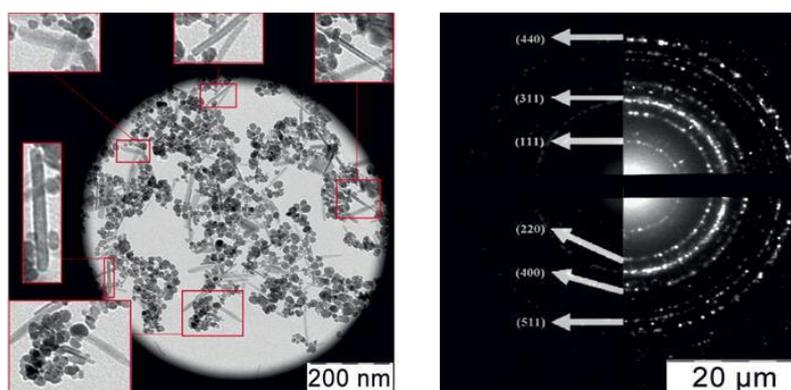


Рисунок 1.25 – Электронные микрофотографии наночастиц, синтезированных в первой серии опытов: а) в светлом поле; б) электронная дифракция (SAED)

Химический состав полученных наночастиц соответствует магнетиту (Fe_3O_4) и подтвержден рентгенофазовым анализом (рисунок 1.26).

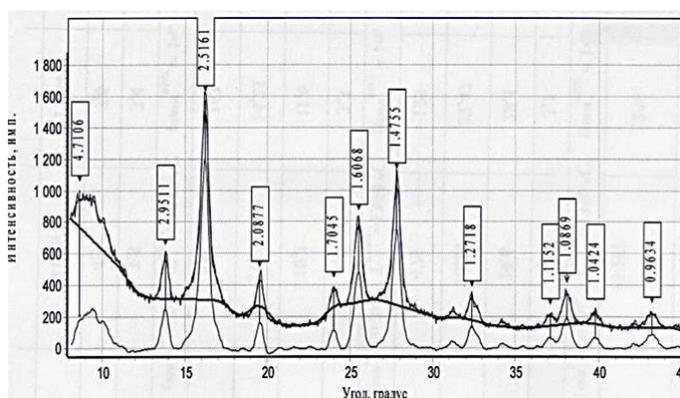


Рисунок 1.26 – Рентгенограмма образца, синтезированного в третьей серии опытов

При рН 1,8-1,9 и температуре 70°C получают наночастицы магнетита со средним диаметром частиц 12-4 нм без примесей других соединений железа (гетита). Полученные наночастицы магнетита могут быть использованы в биомедицинских целях.

В работе [19] изучали влияние многократного внутривенного введения суспензии осажденных частиц магнетита на структуру печени, легких, почек, сердца и селезенки крыс в разное время. Значительное накопление наноразмерных частиц магнетита в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы печени, легких и селезенки крысы было продемонстрировано гистохимическим методом Перлса. Скопления были обнаружены в почках и сердце крыс.

1.3. БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА СЕРЕБРА

Серебро давно известно, как бактерицид широкого спектра действия.

Известно, что техногенные наночастицы серебра могут оказывать положительное, отрицательное и нейтральное воздействие на различные тестируемые объекты. При исследовании влияния наночастиц на различные биологические объекты в литературе описаны противоречащие друг другу результаты. Вероятно, это связано не только с отсутствием общих стандартов для проведения биоанализа наночастиц, выбора различных тестовых функций и условий эксперимента, но также с характеристиками самих наночастиц. Наиболее чувствительными объектами из исследованных наночастиц серебра были одноклеточные водоросли и водные ракообразные, благодаря которым водные экосистемы являются одним из наиболее чувствительных объектов окружающей среды. Высокая чувствительность этих организмов ставит их во многие очень перспективные испытательные установки для оперативного мониторинга качества сред, загрязненных наночастицами серебра [20].

Главной целью работы [21], является исследование практических механических свойств и эффективности чистых пленок Ag в качестве бактерицидного покрытия для биомедицинских имплантатов. Целью настоящего исследования было изучение покрытий образцов титана серебром, а затем определение их бактерицидных свойств. Серебро применяли для интрамедуллярных стержней (ИМ-стержни) из-за их использования в случаях травмы, которые имеют самые высокие показатели инфицирования. ИМ-стержни изготавливаются из нержавеющей стали или, в последнее время, из титан-ванадиевого сплава. Испытание на растворение является мерой скорости, с которой серебро растворяется в воде в форме ионов серебра. Исследования показали, что ионная форма серебра (Ag^+) является одним из механизмов, ответственных за бактерицидные свойства серебра. Мы оценили бактерицидные свойства, используя две независимые методики отбора проб -

тест на мазке на чашках с твердым агаром и жидкие культуры. Они оценили антимикробную активность в отношении двух разных видов бактерий: золотистый стафилококк (лат. *Staphylococcus aureus* (S.a)) и кишечная палочка (лат. *Escherichia coli* (E.c)). Оба вида также хорошо охарактеризованы модельными системами, используемыми в исследованиях антимикробных препаратов и методов молекулярной биологии, а также представляют два общих фенотипических класса бактерий: грамположительные (S.a) и грамотрицательные (E.c). Что еще более важно, и S.a, и E.c являются распространенными возбудителями инфекционных заболеваний и остеомиелита.

Эти образцы также подвергали жидкостному и твердому тестированию на культуру S.a и E.c. Для S.a жидкая культура все еще демонстрировала рост, в то время как рост на твердой среде уменьшался до <10 колоний на чашку. Опять же, для E.c эксперименты по культивированию в жидкой и твердой среде не показали какого-либо роста (таблица 1.4, рисунок 1.27).

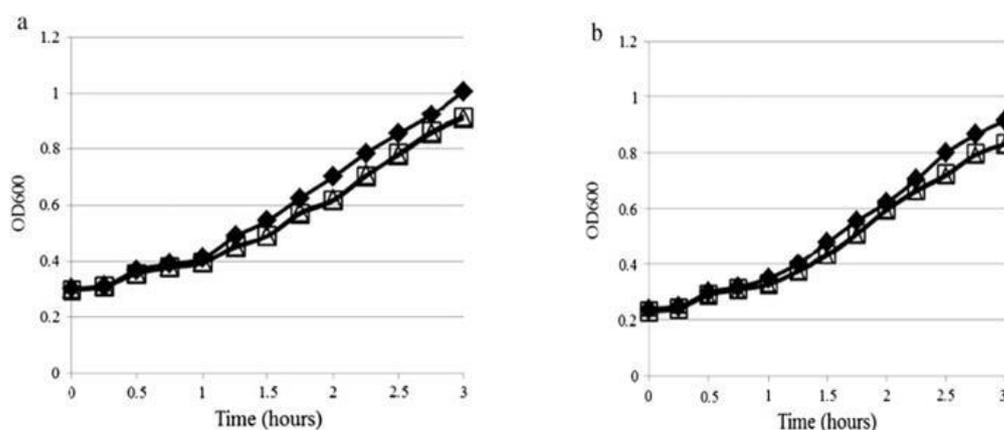


Рисунок 1.27 – Кривые роста бактерий (а) E.c и (б) S.a. В момент времени культур подвергали воздействию воды (открытые треугольники), титановой фольге (открытые квадраты) или титановой фольге с Ag покрытием (закрытые ромбы)

ТО

Рост измеряли путем мониторинга OD600 (оптическая плотность измеренной при длине волны 600 нм) (рисунок 1.28). Мутность в трубе справа указывает на рост бактерий, в то время как труба слева имеет прозрачный янтарный раствор.

Таблица 1.4 – Антибактериальные свойства поверхностей с покрытием

Ag

| Номер образца | Бактерии / Комментарии | Рост в жидкой культуре | Среда LB |
|----------------|-------------------------|------------------------|---------------|
| S1.1 | S.a | + | ~ 50 колоний |
| S1.2 | S.a | + | ~ 25 колоний |
| S553 | S.a, абразивная очистка | + | ~ 10 колоний |
| S556 | S.a, абразивная очистка | + | 0 колоний |
| S1.3, Контроль | S.a, Контроль | + | > 100 колоний |
| E1.1 | E.c | - | 1 колония |
| E1.2 | E.c | - | 0 колоний |
| E565 | E.c, абразивная очистка | + | 0 колоний |
| E552 | E.c, абразивная очистка | - | 0 колоний |
| E1.3, Контроль | E.c, контроль | - | 4 колонии |



Рисунок 1.28 – Сравнение роста жидких бактерий, культивируемых из образцов с серебряным покрытием (левая труба) и без (правая труба)

Для оценки способности Ag-покрытий стерилизовать или ингибировать рост бактерий в окружающей среде были выполнены варианты анализа твердой и жидкой культур.

В тесте на жидких культурах активно растущие культуры бактерий не подвергались ничему (контроль), титановой фольге или титановой фольге с серебряным покрытием.

Как видно на рисунке 1.29, фольга с серебряным покрытием не проявляет повышенной антимикробной активности по сравнению с титановой фольгой без покрытия. В обоих случаях зоны ингибирования не наблюдались.

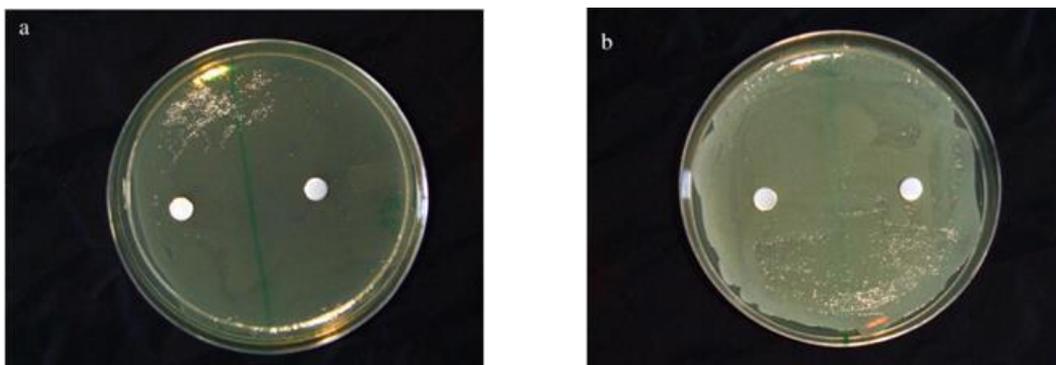


Рисунок 1.29 – ЗТ-тестирование поверхностей с Ag-покрытием (левая сторона пластин) или без Ag-покрытия (правая сторона пластин). Образцы были протестированы против (а) E.c и (б) S.a

Взятые вместе, результаты показывают, что Ag-покрытия на титановых поверхностях хорошо работают для уменьшения или ингибирования бактериальной адгезии, но не для ингибирования роста, дистального к поверхности. В случае ИМ-стержни в медуллярной полости, ожидается, что в течение продолжительного периода времени (~ 1 месяц) между ИМ-стержни и оставшимся костным мозгом или внутренней поверхностью кости будут промежутки. В этих областях серебряные покрытия на ИМ-стержни не будут выделять достаточное количество ионов серебра для уничтожения бактерий, и инфекция все равно будет происходить.

В работе [22] обсудили механизмы взаимодействия бактерий с различными лекарственными средствами и влияние физико-химических свойств серебра на его бактерицидное действие. На рисунке 1.30 изображено влияние различных параметров на растворение ионов серебра из НЧ Ag в водной биологической среде.

Вероятное действие НЧ Ag может быть объяснено препятствием генерации энергии (АТФ) из-за отделения окислительного фосфорилирования от дыхательного транспорта электронов. Проникновение в мембраны, ингибирование ферментов дыхательной цепи, снижение функциональности других внутриклеточных компонентов за счет генерирования свободных активных форм кислорода (АФК) и т. д. (рисунок 1.31).

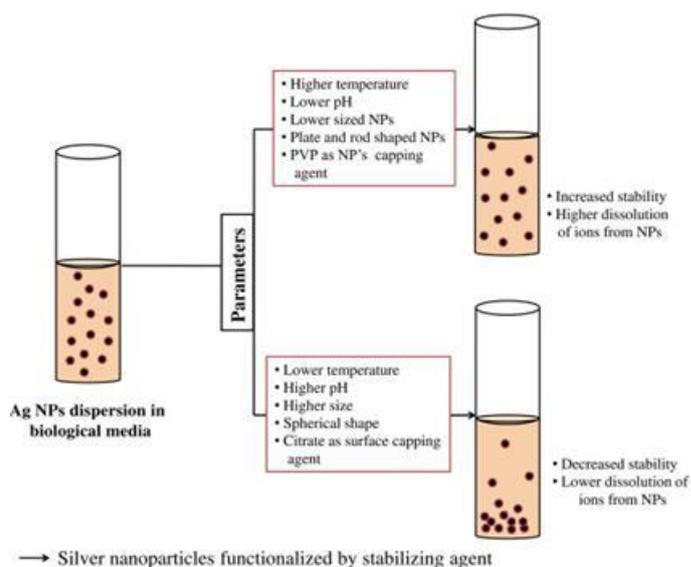


Рисунок 1.30 – Влияние различных физико-химических параметров (температура, pH, размер, форма и поверхностное покрытие) на стабильность НЧ Ag и кинетику растворения Ag^+ в водной биологической среде

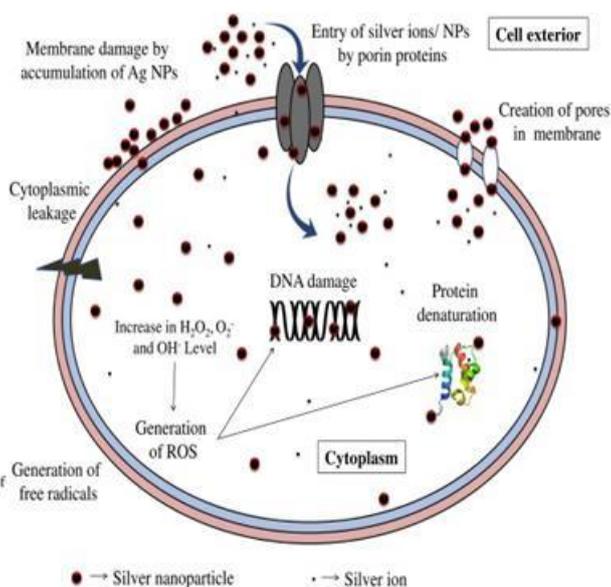


Рисунок 1.31 – Влияние НЧ Ag на молекулярный механизм бактериальной клетки

Однако поведение Ag (НЧ Ag^0/Ag^+ ионы) в водных биологических средах, в которых проверяется их антимикробная активность, остается неясным. Это также зависит от физико-химических параметров НЧ (размер, форма, кристалличность, покрытие поверхности и т. д.), а также от физических условий среды.

В этом исследовании [23] были успешно синтезированы с использованием экстремофильной актинобактерии – *Streptomyces naganishii* (вид бактерии из рода *Streptomyces*, далее SN). Для отбора продукции наночастиц было отобрано 25 штаммов актинобактерий. Среди этих штаммов штамм MA7 демонстрировал хорошую продукцию и был выбран для внеклеточного синтеза НЧ Ag. Интенсивность окраски фильтрата культуры в синтезе наночастиц исследовали с различными параметрами.

Морфология и размер НЧ Ag более четко отображаются на изображении, записанном с большим увеличением. НЧ Ag были в основном сферической формы и демонстрировали большое распределение размеров от 5 до 50 нм (рисунок 1.32).

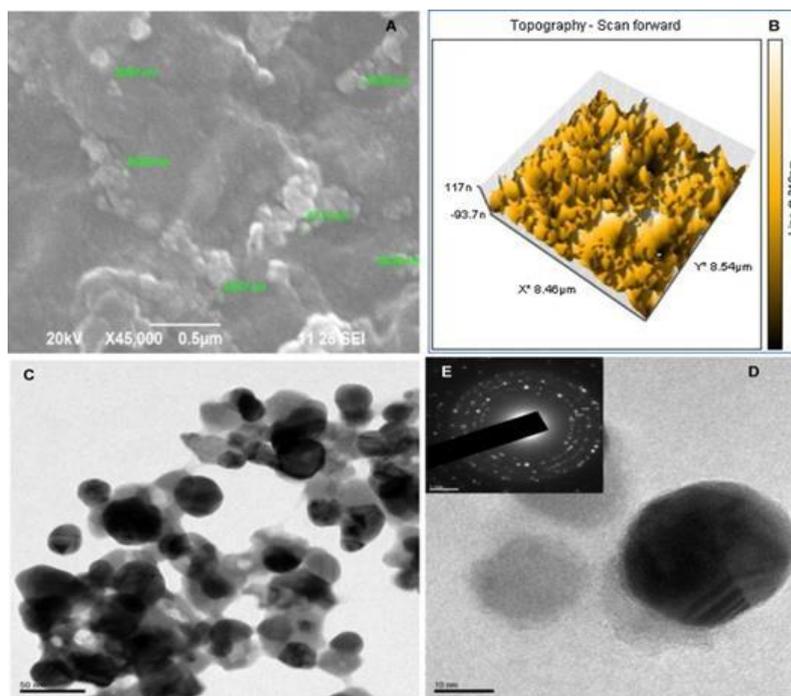


Рисунок 1.32 – Морфология синтезированных НЧ Ag (A – СЭМ наблюдение при 45000 ×, B - трехмерная топография АСМ наблюдений, C, D – ПЭМ изображения (C = ПЭМ, D = ПЭМВР) & E - дифракционная картина выбранной области электрона синтезированных НЧ Ag)

Основываясь на экспериментальных результатах, взаимодействие между поверхностью и биомолекулами, секретлируемыми актинобактериями, было очень сильным и приводило к росту кристаллов, которому препятствовало ингибирование накопления атомов серебра на поверхности.

Для оценки антимикробной активности синтезированных наночастиц была отобрана и проанализирована панель патогенных бактерий. Панель включала как грамположительные, так и грамотрицательные бактериальные штаммы. Наночастицы, которые проявили значительную антибактериальную активность по сравнению с нитратом серебра и стандартными антибиотиками, такими как эритромицин, хлорамфеникол, тетрациклин и ванкомицин, показаны на рисунке 1.33 (A – B) .

Соединения были протестированы на линии клеток рака шейки матки (HeLa – линия «бессмертных» клеток) человека. Тестируемые соединения проявляли сильную цитотоксичность/противораковую активность в тестируемой клеточной линии. НЧ Ag показали высокое ингибирование роста клеток по сравнению с AgNO_3 (рисунок 1.33).

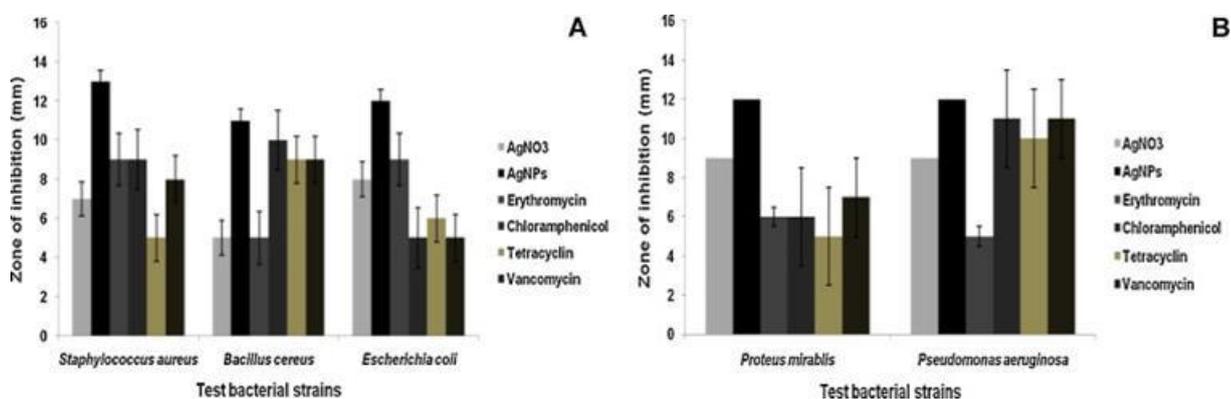


Рисунок 1.33 – Антибактериальная активность НЧ Ag против бактериальных штаммов. Столбики ошибок представляют собой среднее \pm стандартное отклонение ($n = 3$)

Результаты показали, что ингибирование роста (ИР 50) и летальная концентрация (ЛС 50) НЧ Ag составляли 1,53 и 24,39 мкг соответственно. Данные о смертности, полученные в этом исследовании, позволяют нам предсказать их потенциал как цитотоксических и противоопухолевых агентов.

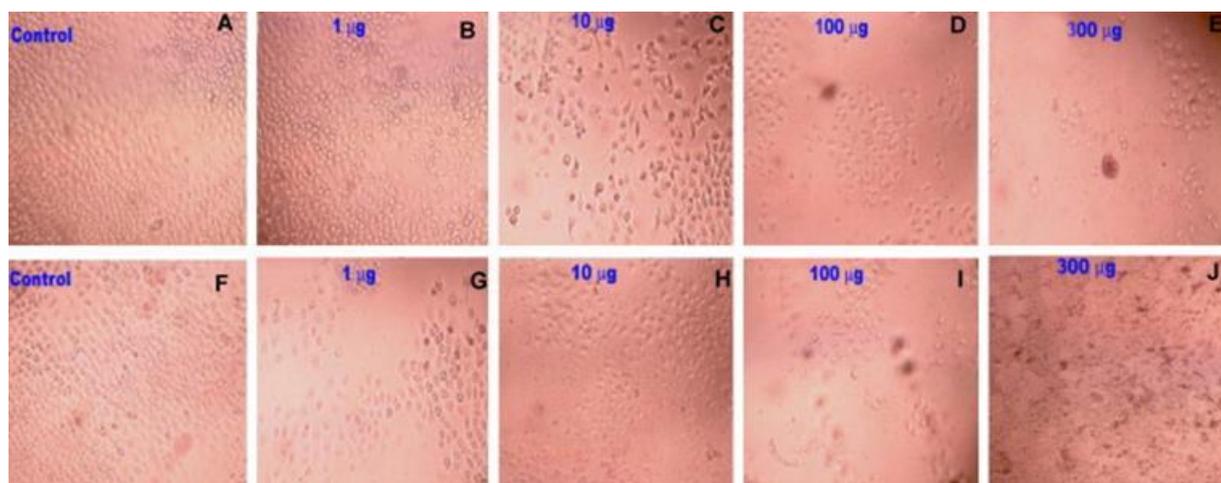


Рисунок 1.33 – Цитотоксическая активность НЧ Ag (A – E) и AgNO₃ (F – J) на клеточной линии HeLa при различных концентрациях

Текущее исследование определило, что актинобактерия SN (MA7) является потенциальным источником для синтеза НЧ Ag с очень хорошими антибактериальными, анти-биофулинговыми, антиоксидантными и цитотоксическими эффектами.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ

2.1 ПРИБОРЫ И МАТЕРИАЛЫ

В работе были использованы приборы и реактивы, указанные в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Приборы и реактивы

| Приборы | Реактивы |
|--|--|
| Весы Shimadzu AU7 120; рН-метр; Сушильный шкаф SNOL-20/300 LFN; Распылительная сушка Nano Spray Dryer B-90; Ультразвуковая ванна Derui DR-LQ20 Печь атмосферная LAC VP 20/17; Растровый электронный микроскоп JEOL JSM-7500FA; Просвечивающий электронный микроскоп Hitachi H-7650; БЭТ-анализатор МЕТА СОРБИ-М; Рентгеновский дифрактометр Shimadzu XRD-7000; ТГ/ДСК/ДТА-анализатор NETZSCH | Нитрат алюминия ($Al_2(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$) (ЧДА); Сульфат алюминия ($Al_2(SO_4)_3$); Сульфат магния $MgSO_4$; Аммиак водный 25% NH_4OH (ЧДА); Гидроксид натрия NaOH (ХЧ); Этиловый спирт (ХЧ); Глицерин (ХЧ); Полиэтиленгликоль (ХЧ) |

2.2 МЕТОДОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

На рисунке 2.1 представлена схема, демонстрирующая методологию эксперимента.

В ходе эксперимента синтезировали носители-частицы Al_2O_3 и Al_2O_3 -MgO методом нанораспылительной сушки (Nano Spray Dryer B-90). Провели ТГ-, ДСК-анализ порошков для установления температур фазовых переходов, оценили влияние условий синтеза на фазовый состав и морфологию полученных частиц. Далее провели осаждение оксида серебра на носитель из различных растворителей (полиэтиленгликоль, глицерин, вода) и оценили бактерицидные свойства полученных систем носитель-серебро.

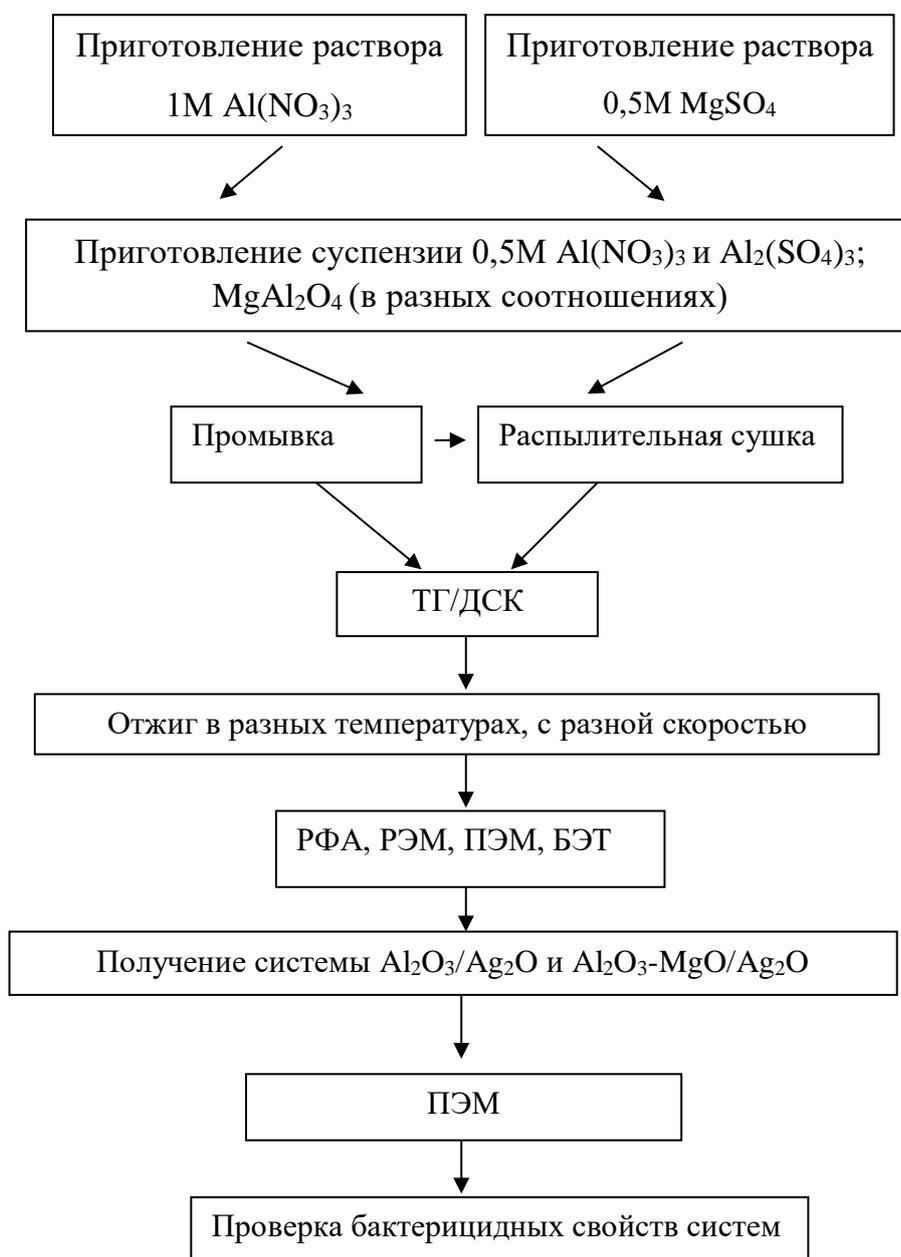


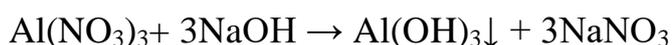
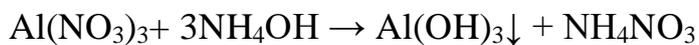
Рисунок 2.1 - Схема эксперимента

2.3 ПОЛУЧЕНИЕ ОКСИДОВ АЛЮМИНИЯ И МАГНИЯ

В работе были использованы растворы 0,5 М Al(NO₃)₃ и Al₂(SO₄)₃, 1М Al(NO₃)₃ и 0,25М MgSO₄.

Из этих растворов были получены суспензии методом обратного осаждения при постоянном перемешивании. В качестве осадителя использованы избыток водного раствора аммиака (25%) и 1М NaOH.

На первом этапе получали раствор солей алюминия и магния в дистиллированной воде с разными концентрациями $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,25:0,75; 0,5:0,5; 0,75:0,25$. Полученные растворы добавлялись в раствор аммиака и гидроксид натрия для выделения частиц в виде осадка.



Затем осадок промывали дистиллированной водой до полного удаления аммиака и выделяли из суспензии методом распылительной сушки.

Наночастицы Al_2O_3 и Al_2O_3-MgO были выделены из суспензии с использованием нано-распылительной сушилки В-90. Способ распылительной сушки предназначен для получения частиц размером от 300 до 10 микрон из суспензий и растворов. На рис. 2.2, а представлена установка для распылительной сушки Nano Spray Dryer В-90. Детальная схема работы распылительной сушки представлен на рис. 2.2 б.

Процесс распыления и сушки происходит внутри распылительного ролика. В потоке нагретого газа рабочий раствор распыляется через сопло. Капли раствора сушат в потоке нагретого газа. Из-за высокого напряжения между коллекторным электродом и высоковольтным заземляющим электродом создается электрическое поле. Под воздействием этого электрического поля частицы меняют свой путь в направлении коллекторного электрода. Таким образом, частицы собираются внутри коллекторного электрода. После распыления частицы удаляются со стенок специальной мерной чашкой для получения готового продукта.

Следующие параметры сушки были использованы для получения нанопорошка Al_2O_3 и Al_2O_3-MgO в нано-распылительной сушилке В-90: расход газа 140 л / мин, относительная скорость распыления -43-64%, $T = 60-80$ ° С, $P = 120$ гПа, время работы установки 20-60 минут.

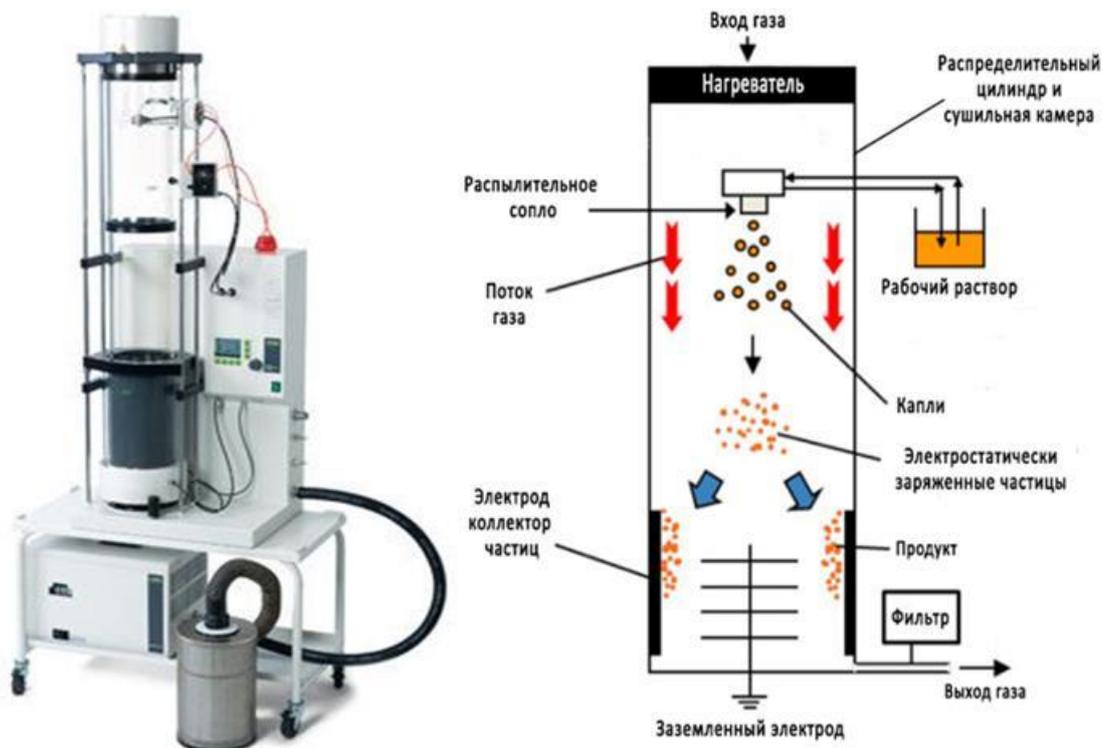


Рисунок 2.2 – Установка (а) и схема работы (б) установки Nano Spray Dryer B-90

На следующем этапе мы проводили осаждение частиц серебра на поверхность полученных носителей - $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ и Al_2O_3 .

Таблица 2.2 – Составы растворов для нанесения серебра на сферы Al_2O_3 , $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{MgO}$

| | |
|-----|---|
| № 1 | $C(\text{AgNO}_3) = 0,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л |
| № 2 | $C(\text{AgNO}_3) = 0,3 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C(\text{глицерин}) = 9$ об. % |
| № 3 | $C(\text{AgNO}_3) = 0,28 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C(\text{глицерин}) = 8,3$ об. %; $C(\text{NH}_4\text{OH}, 25\%, \text{масс}) = 8,3$ об. %. |
| № 4 | $m(\text{AgNO}_3) 0,05$ г; $V(\text{H}_2\text{O}) = 5$ мл; $V(\text{глицерина}) = 2$ мл |
| № 5 | $m(\text{AgNO}_3) 0,05$ г; $V(\text{H}_2\text{O}) = 5$ мл; $V(\text{ПЭГ-200}) = 2$ мл |

2.4 МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРОШКОВ

2.4.1 Термический анализ

Термическое исследование порошков проводили на установке «ТГ/ДСК термоанализатор NETZSCH». С помощью ТГ измеряется изменение массы образца в зависимости от температуры или времени при определенных и контролируемых условиях (скорость нагрева, атмосфера). В ДСК измеряется разница температуры образца и температур эталона в течение времени или температуры, когда они подвергается температурной программе.

Установка состоит из печи, весов непрерывного взвешивания, термопары и программного регулятора температуры. Устанавливалась скорость продувки весов инертным газом 10 см³/мин и образца газом, не взаимодействующим с образцом в процессе измерения (азотом или аргоном), в соответствии с требуемыми условиями испытаний (анализа), 20 см³/мин. С помощью встроенного пакета программ Proteus Analysis рассчитывались параметры для выбранных температурных интервалов. Скорость изменения температуры 10 К/мин, диапазон температур от 20 до 1200°C.

Процесс анализа ТГ состоит в основном из двух этапов: 1) технический анализ и запись термограммы; 2) расшифровка термограммы.

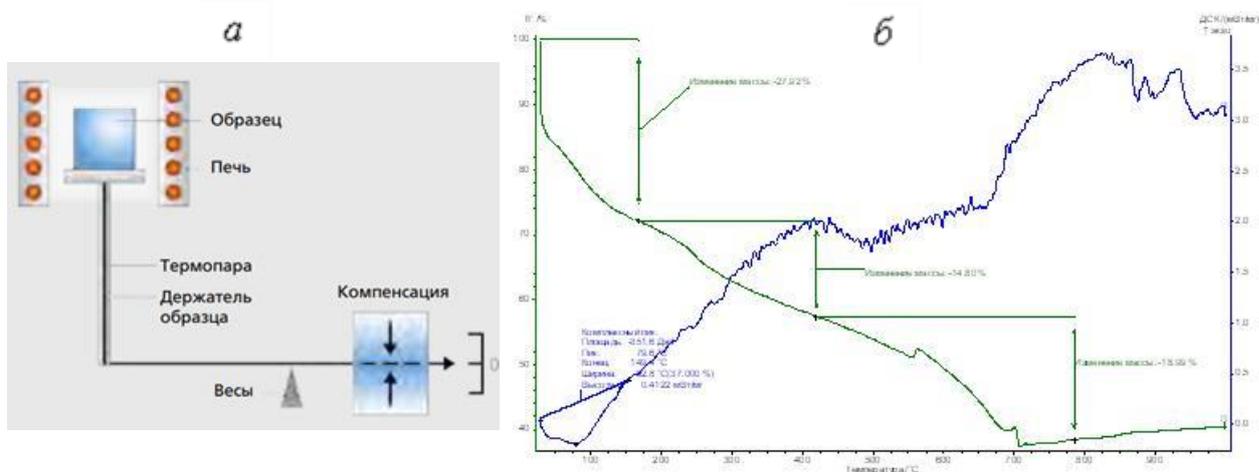


Рисунок 2.3 – Принцип измерения (а) и ТГ/ДСК-кривые разложения Al₂O₃ (б)

Регистрация происходит с помощью дифференциальной термопары.

Дифференциальная термопара состоит из двух термопар, которые соединены одними и теми же концами провода и соединены с устройством, которое обнаруживает изменения в цепи электродвижущей силы, возникающей при нагреве соединений термопары. Один сустав помещается в испытуемое вещество, а другой инертен. Экспериментальные кривые представляют температурную зависимость теплового потока. Площадь пиков, ограниченная кривой ДСК, прямо пропорциональна изменению энтальпии.

Тепловые балансы используются для измерения изменений веса образца в зависимости от времени или температуры при заданных и контролируемых условиях, чтобы установить скорость нагрева, атмосферу, расход газа, тип тигля и т. д. (рисунок 2.3 а).

В результате измерения получаем данные в виде документа Блокнот или Text (рисунок 2.3 б). Такая картина расположения пиков уникальна для каждого вещества, таким образом можно получить представление о структуре вещества, и качественно ценить его состав.

При анализе термограмма испытуемого вещества сравнивается с термограммами «стандартов» - чистых минералов (солей), а их присутствие в исследуемом материале определяется характерными тепловыми эффектами. Термограммы «стандартов» приведены в соответствующих справочниках. Можно также использовать справочные таблицы, в которых характерные тепловые эффекты, соответствующие диапазоны температур, а также изменение веса приведены для различных минералов.

Поэтому при проведении качественного анализа необходимо определить температуру начала и конца воздействия на полученную экспериментальную кривую ТГ (единичную и дифференциальную). Характер исследуемого вещества определяется по данным, полученным в справочнике или в таблицах.

2.4.2 Рентгенофазовый анализ

Порошки были изучены с помощью рентгенофазового анализа (XRD)

для определения фазового состава и размера частиц. Перед исследованием образцы измельчали в ступке и помещали в алюминиевую кювету диаметром 25 мм и высотой 2 мм. В исследовании использовалось последовательное сканирование с накоплением 2,5 секунды. Для эксперимента был использован рентгеновский дифрактометр Shimadzu Maxima-X XRD-7000.

Обработку дифрактограмм – определения фазового состава порошков и размера частиц – проводили с помощью компьютерных программ “Search – Match” и “PowderCell”.

Обработка рентгенограмм программой «Search – Match» осуществлялась по следующему алгоритму:

1) Для загрузки рентгенограммы необходимо выбрать File – Import – загружаемый файл.

2) Фон убирается нажатием Tools – Subtract Background.

3) Поиск пиков осуществляется с помощью выбора Peak list – Peak search. Так же пики можно выбрать вручную Peak list – Add peak us.

4) Для загрузки эталонных значений нажать Search match. Для выбора необходимых элементов нажать кнопку Restriction на панели инструментов.

Качественный анализ порошков проводили в программе PowderCell:

1) Для загрузки стандартов необходимо выбрать File – Load – загружаемый эталон.

2) Для загрузки рентгенограммы необходимо выбрать Refinement – Load powder – загружаемый файл.

3) Степень полинома задается нажатием Refinement – Parameters – General – выбрать степень.

4) Расчет фазового состава производится с помощью выбора Refinement – Start.

5) Для расчета размера частиц по областям когерентного рассеяния выбираем Diffraction – size and strain.

6) Результаты расчета получаем нажатием Refinement – Result – results.

2.4.3 БЭТ-анализ

Для получения измерения удельной поверхности порошков проводилось по 4-х точечному методу БЭТ на специальной установке «БЭТ-анализатор МЕТА СОРБИ-М».

Устройство используется в качестве средства контроля текстурных характеристик дисперсных и пористых материалов (в том числе наноматериалов):

- в их производстве;
- для контроля качества;
- сертификация и сертификация продукции;
- в научных исследованиях;
- для обучения студентов.

Прибор SORBI-M предназначен для измерения удельной площади поверхности дисперсных и пористых материалов путем сравнения объемов адсорбированного газа, сорбированного исследуемым образцом и стандартным образцом материала с известной удельной площадью поверхности. В этой модификации в качестве адсорбционного газа использовали газообразный азот или газообразный аргон. Газ-носитель представляет собой газообразный гелий высокой чистоты. Для работы с устройством используется специализированное программное обеспечение Sorbi - M.

Лабораторное оборудование состоит из устройства SORBI-M (рисунок 2.4a), станции подготовки проб SORBIPREP (рисунок 2.4b), персонального компьютера, баллона с газом-носителем (гелием) и адсорбционного газа (азота) с коробками передач.

При работе по описанной методике площади обоих пиков - адсорбции и десорбции - должны быть одинаковыми. На практике пик десорбции используется для определения величины адсорбции, так как он кажется менее диффузным из-за быстрого высвобождения адсорбента при повышении температуры, и его площадь может быть определена более точно (рис. 2.5).



Рисунок 2.4 – Внешний вид прибора СОРБИ-MS (а); станции пробоподготовки SORBIPREP (б) и ампула калиброванная в держателе ампулы с теплообменником

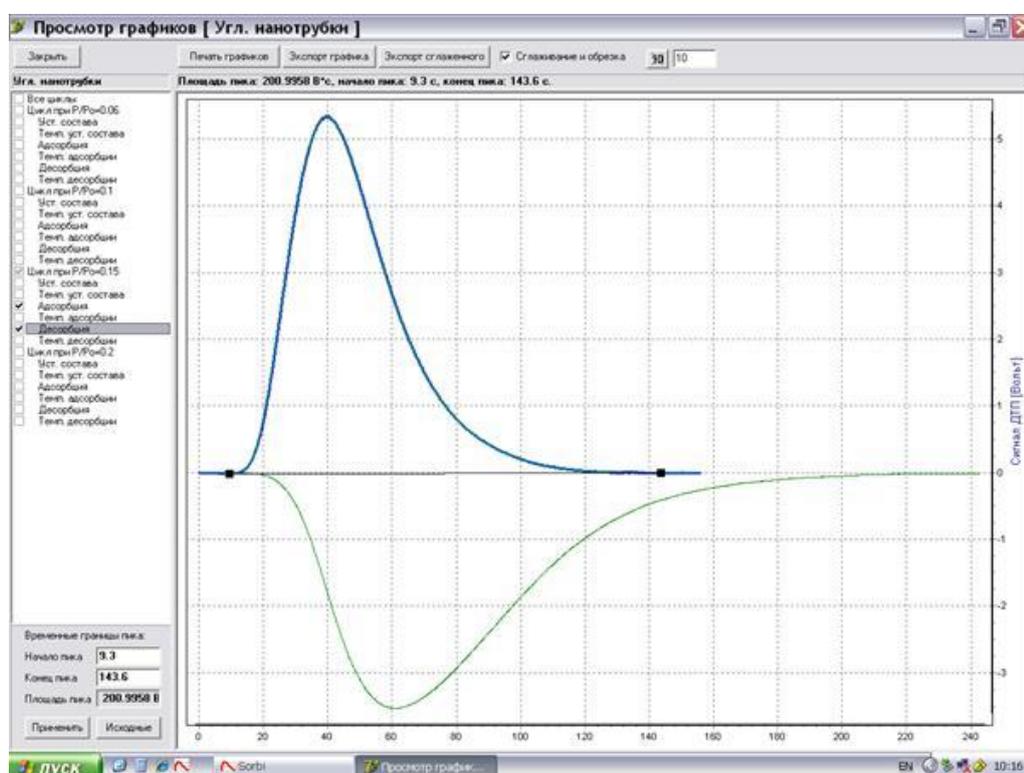


Рисунок 2.5 – Характерный вид сигналов, регистрируемых датчиком теплопроводности, при адсорбции (нижняя) и десорбции (верхняя линии). По оси абсцисс отложено время, по оси ординат – сигнал с ДТП (вольты)

Порядок выполнения работы:

- Подготовка лабораторной установки к работе (запустить программное обеспечение SoftSorbi, включить приборы СОРБИ-М и SORBIPREP, прогреть азотную ловушку прибора, залить жидкий

азот в прибор СОРБИ-М);

- Подготовка образца (Установить параметры пробоподготовки);
- Проведение измерений (Запуск измерение);
- Выключение лабораторной установки (Закрыть ПО SoftSorbi, выключить приборы СОРБИ-М и SORBIPREP, закрыть вентили газовых баллонов).

Чтобы начать измерение, нажмите кнопку «Начать измерение без тепловой тренировки». Когда начинается измерение, открывается окно для выбора метода измерения; Вы должны выбрать метод СТАВКИ. Затем откроется окно «Новый образец», в котором необходимо ввести значения следующих параметров.

Идентификация:

«Имя образца» - имя, определенное пользователем для идентификации полученных данных;

«Оператор» - введите свою фамилию.

Параметры образца:

«Вес образца, гр.» - указать вес образца в граммах,

«Влажность образца,%» - введите 3%.

Параметры измерения:

«Атмосферное давление» - выберите единицы измерения и введите соответствующее значение с помощью барометра.

«Выпускной» - свяжитесь с преподавателем при выборе нужного выпускного. Если вы выбираете калибровку из списка относительных парциальных давлений, автоматически отображается набор относительных концентраций, при которых была выполнена эта калибровка. При использовании абсолютной калибровки предлагаемый список можно редактировать, проверяя необходимые значения относительных концентраций.

«Список относительной концентрации» - установите флажки рядом с этими значениями относительной концентрации, при которых будут

выполняться циклы измерения. Выберите по крайней мере пять баллов по указанию учителя.

После настройки всех параметров необходимо нажать «ОК». Главное окно программы переключается в режим измерения. Измерение прерывается нажатием красной кнопки «Стоп».

2.4.4. Микроскопия

Для получения данных о морфологии и элементном составе порошков использовали растровую электронную микроскоп JEOL JSM-7500FA и просвечивающую электронную микроскоп JEM-2100F(HR) (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6 – Внешний вид (а) JEM-2100F(HR) и (б) JEOL JSM-7500FA

2.4.5 Проверка антибактериальную активность полученных систем

Испытания полученных частиц на антибактериальную активность проводили в среде пектиновых гелей. Такой подход позволит нам на первом этапе оценки антибактериальной активности использовать модельную безопасную систему.

Яблочный пектин – натуральное вещество, содержащееся в яблоках.

Именно благодаря ему мякоть плодов долгое время сохраняется твердой.

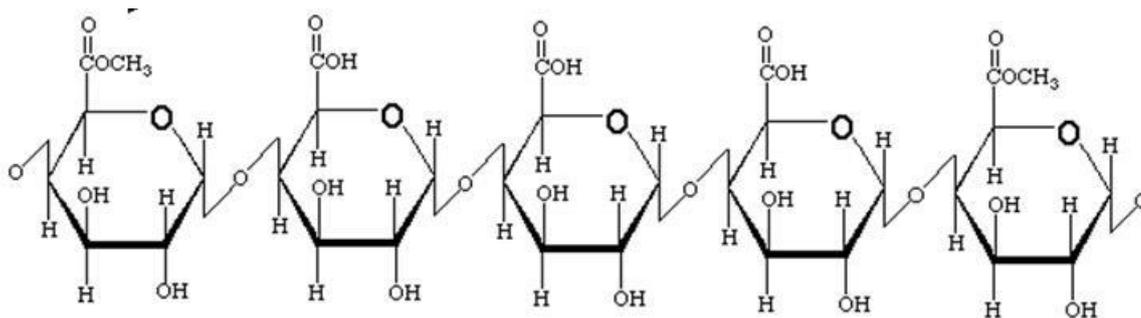


Рисунок 2.6 – формула пектина

Для эксперимента был выбран пектин разных концентрациях (10 и 20%). В чашке Петри приготовили с пектином 10 и 20% растворы и чашки оставили закрытыми до появления первого плесени.

Далее аналогичный эксперимент проводили порошками Al_2O_3/Ag и Al_2O_3-MgO/Ag .

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОСИТЕЛЯ Al_2O_3

Синтез нанопорошка Al_2O_3 проводили из суспензий гидроксида алюминия с использованием нанораспылительной сушилки Nano Spray Dryer B-90. Выделенные порошки были отожжены при 600°C со скоростью 12 К/мин. Удельная поверхность такого порошка составила $85 \text{ м}^2/\text{г}$. Фазовый состав представлен смесью $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ и $\theta\text{-Al}_2\text{O}_3$ (таблица 3.1.), при этом сферы состоят из кристаллитов размером 9 и 11 нм, согласно рассчитанным размерам областей когерентного рассеяния.

Таблица 3.1 – Результаты РФА и БЭТ для порошка, полученного из суспензии гидроксидов $[\text{Al}^{3+}]:[\text{Mg}^{2+}] = 0,5:0,5$ методом НРС

| Состав | Отжиг, $^\circ\text{C}$ | Фаза, % | ОКР, нм | S , $\text{м}^2/\text{г}$ |
|---|-----------------------------|--|--------------|-----------------------------|
| $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ (0,5M) – NH_4OH | 600, $v = 12 \text{ К/мин}$ | $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3 = 70,6$ $\theta\text{-Al}_2\text{O}_3 = 29,4$ | 9,13 7,89 | 350.05 ± 5.50 |
| $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ (0,25M) – NH_4OH | 600, $v = 12 \text{ К/мин}$ | $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3 = 67,5$ $\theta\text{-Al}_2\text{O}_3 = 32,5$ | 8,86 7,70 | 237 ± 0.19 |

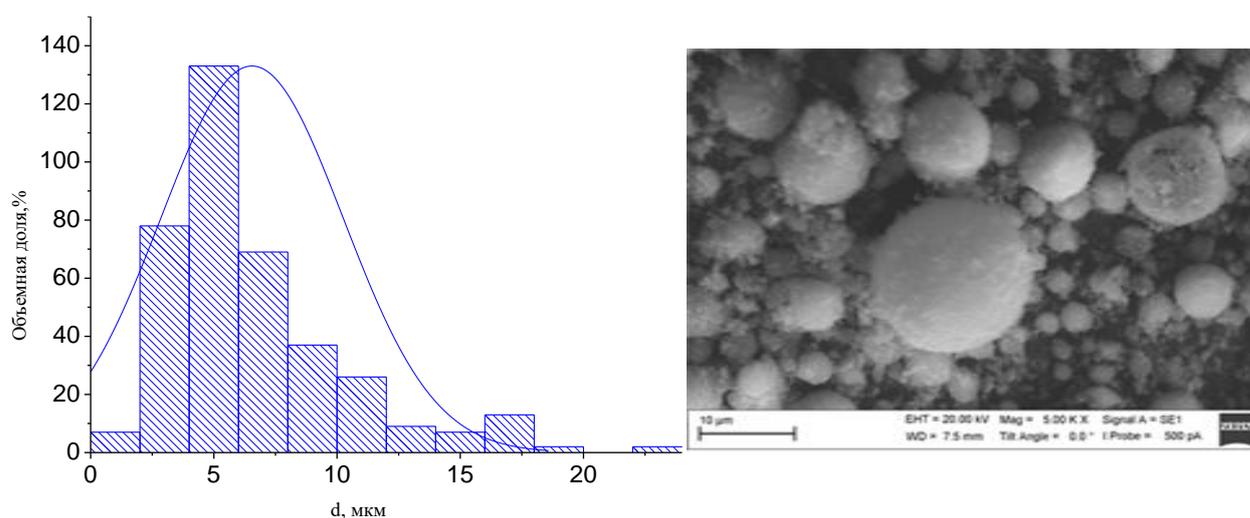


Рисунок 3.1 – РЭМ-изображения Al_2O_3 , полученного РС (б)

3.2 ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОСИТЕЛЯ $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{MgO}$

Композитный нанопорошок $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{MgO}$ получали из суспензий

методом нанораспылительной сушки с помощью установки Nano Spray Dryer В-90. Распыляемые суспензии были приготовлены методом обратного и прямого осаждения. На первом этапе получали растворы нитрата алюминия (1М) и сульфата магния (0,25 М) с различным соотношением солей: $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,25:0,75; 0,5:0,5; 0,75:0,25$.

Затем из этих растворов получали суспензии смешанных гидроксидов для распыления сушкой, используя два способа: прямое осаждение с гидроксидом натрия и обратное осаждение в растворе аммиака. После получения осадка его промывали водой для удаления побочных продуктов, солей натрия или аммония.

Безусловно обратное осаждение позволяет получить более тонкодисперсный осадок. Однако комплексы метаклов с аммиаком и наличие большого количества смешанных гидроксидов не позволило выделить твердую фазу из суспензий, полученных таким способом.

Сложности с распылением также возникли при работе с суспензиями с избытком того или иного компонента. Наиболее оптимальной оказалась суспензия на основе смеси растворов $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,5:0,5$, полученная методом прямого осаждения.

На рис. 3.1 представлены результаты ТГ-, ДСК-анализа для порошков, полученных методом прямого осаждения из суспензий различного состава.

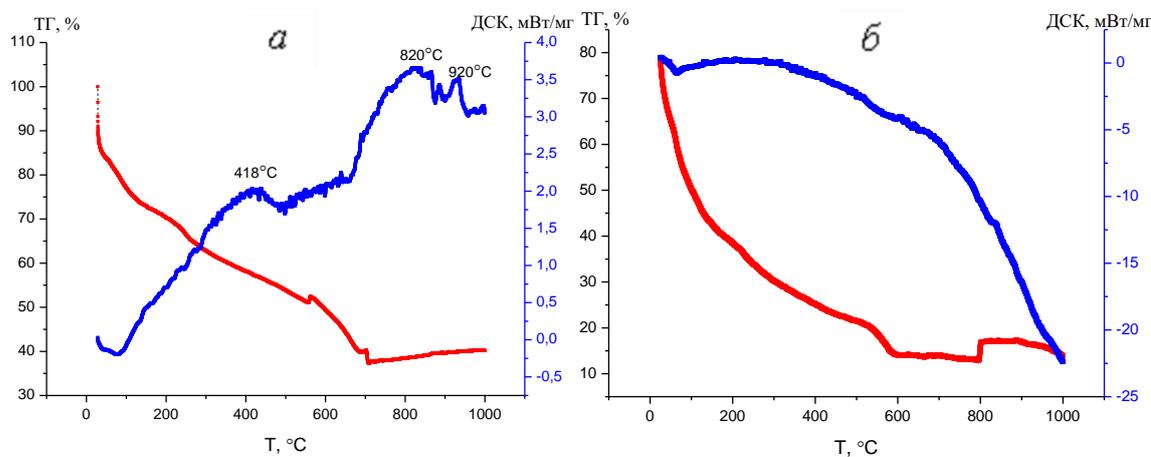


Рисунок 3.1 – ТГ-, ДСК-кривые порошков, выделенных из суспензий, полученных методом прямого осаждения: а) $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,5:0,5$ б) $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,25:0,75$

Видно, что при равном мольном соотношении (рис. 3.1, а) проявляются три экзо-пика соответствующие, видимо образованию оксида магния, алюмомагниевого шпинели и оксида алюминия. При избытке оксида магния в системе явно сигналы не проявляются (рис. 3.1, б), и на кривой наблюдается широкий экзоэффект.

Для точного установления фазового состава продуктов был проведен рентгенофазовый анализ порошков, отожжённых при температурах, подобранных на основе ДСК кривой: при 500 и 1000°C со скоростью 3 К/мин, порошки выдерживали в изотермических условиях при максимальных температурах в течении одного часа, для более полного фазообразования.

Результаты определения фазового состава представлены в таблице 3.2. Таблица 3.2 – Результаты РФА и БЭТ для порошка, полученного из суспензии гидроксидов $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,5:0,5$

| $T, ^\circ C$ | Фазовый состав, % | ОКР, нм | $S_{уд}, м^2/г$ |
|---------------|---|---------|-------------------|
| 500 | MgO - 100 | 8.01 | 123.68 ± 6.64 |
| 1000 | MgO - 46,1 | 18.87 | 26.33 ± 1.72 |
| | MgAl ₂ O ₄ – 53,9 | 17.71 | |

Видно, при 500°C кристаллизуется оксид магния, который состоит из нанокристаллитов, согласно рассчитанному значению обростей когерентного рассеяния. При этом большая часть оксида алюминия в порошках находится в аморфном состоянии, что хорошо видно из дифрактограммы данного образца (рис. 3.2, а).

После отжига при 1000 °C (рис. 3.2, б), помимо MgO, формируется фаза алюмомагниевого шпинели MgAl₂O₄. Согласно дифрактограмме (рис. 3.2, б), весь порошок находится при этом в кристаллической форме.

Согласно РЭМ-изображениям (рисунок 3.3) видно, что полученные частицы имеют сферическую форму. Отжиг влияет на размер сфер, наблюдается их сжатие (рисунок 3.3, б). Об этом же свидетельствуют значения удельных

поверхностей (таблица 3.1). При этом морфология частиц меняется незначительно.

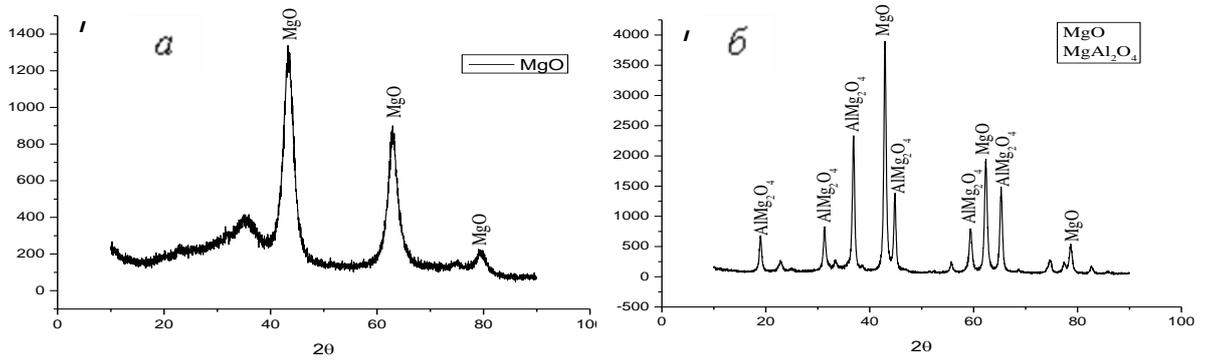


Рисунок 3.2 – Результаты РФА порошка, полученного из суспензии гидроксидов $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,5:0,5$ после отжига а) 500°C; б) 1000 °C

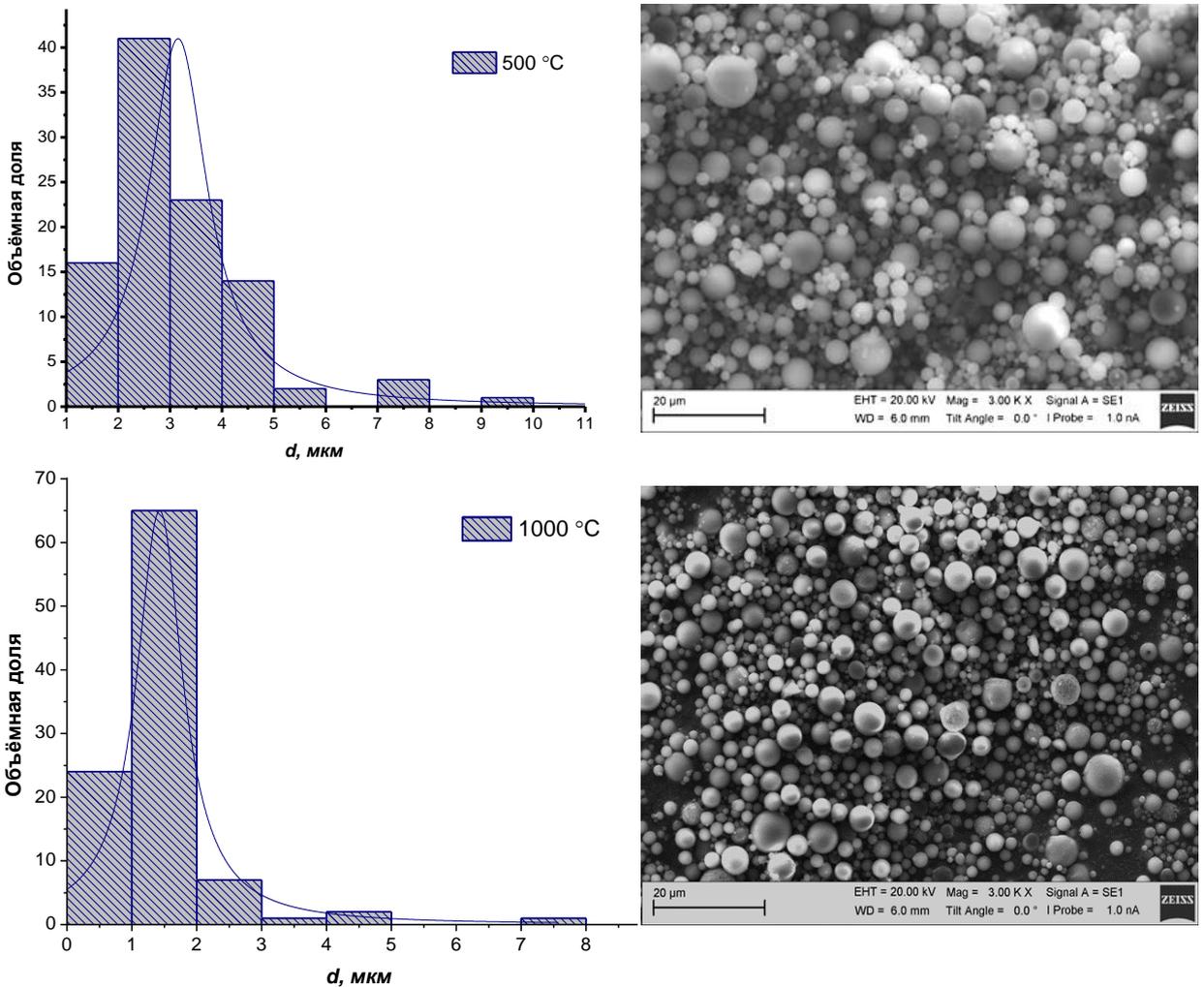


Рисунок 3.3 – РЭМ-изображения полученного порошка состава $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,5:0,5$ отожженный при 3К/мин: а) отжиг 500°C; б) отжиг 1000°C

Далее порошки отожгли при 350°C, 500°C и 1000°C со скоростью 12 К/мин. В отличие от предыдущих порошков, отожженный со скоростью 3 К/мин, эти порошки (350°C, 500°C и 1000°C со скоростью 12 К/мин) имеют более пористую структуру. Так как отжиг происходит очень быстро, порошки не успевают уплотняться (рисунок 3.4).

Для дальнейшей работы были выбраны порошки шпинели и оксида алюминия отожженный при 300°C для осаждения серебра.

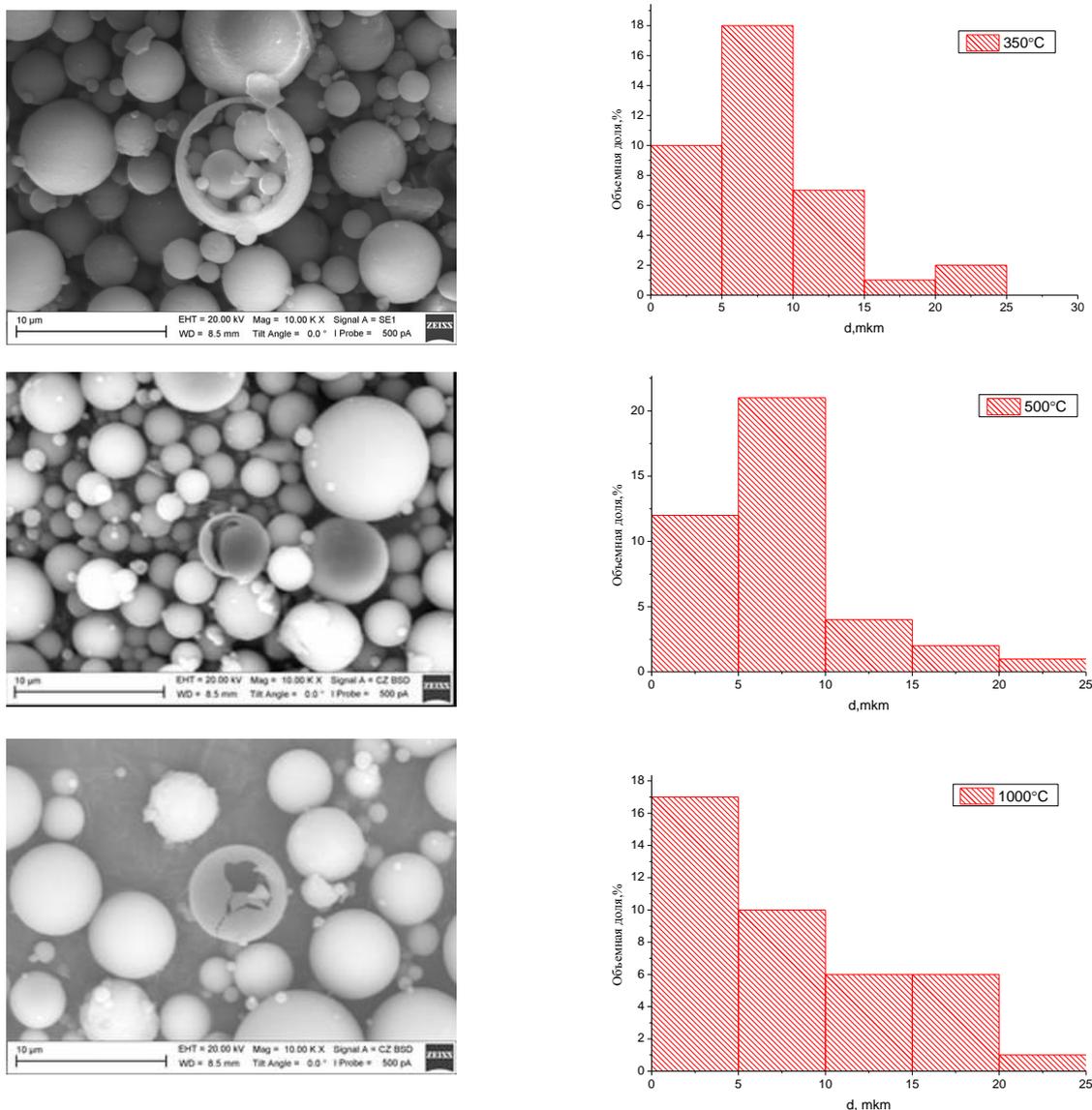


Рисунок 3.4 – РЭМ-изображения полученного порошка состава $[Al^{3+}]:[Mg^{2+}] = 0,5:0,5$ отожженный при 350, 500 и 1000°C со скоростью 12К/мин

3.3 ОСАЖДЕНИЕ Ag НА НОСИТЕЛИ Al₂O₃, Al₂O₃ – MgO

На следующем этапе мы проводили осаждение частиц серебра на поверхность полученных керамических сфер. Ранее нами был определен оптимальный состав растворов для осаждения наноразмерного серебра из нитрата (вода, вода-глицерин, вода-ПЭГ и др.).

Таблица 3.3 – Составы растворов для нанесения серебра на сферы Al₂O₃, Al₂O₃ – MgO

| | |
|-----|---|
| № 1 | $C(\text{AgNO}_3) = 0,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л |
| № 2 | $C(\text{AgNO}_3) = 0,3 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C(\text{глицерин}) = 9$ об. % |
| № 3 | $C(\text{AgNO}_3) = 0,28 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C(\text{глицерин}) = 8,3$ об. %; $C(\text{NH}_4\text{OH}, 25\%, \text{масс}) = 8,3$ об. %. |
| № 4 | $m(\text{AgNO}_3) 0,05$ г; $V(\text{H}_2\text{O}) = 5$ мл; $V(\text{глицерин}) = 2$ мл |
| № 5 | $m(\text{AgNO}_3) 0,05$ г; $V(\text{H}_2\text{O}) = 5$ мл; $V(\text{ПЭГ-200}) = 2$ мл |

На первом этапе мы определили, в каком из данных растворов осаждается максимальное количество серебра и как протекает этот процесс.

На рисунке 3.5 приведены фотографии образцов осажденного серебра в различных системах.

В разбавленных растворах (1 – 3) максимальное количество осадка наблюдается в растворах без восстановителей (рисунок 3.5, б). При использовании концентрированных растворов в обоих случаях наблюдается обильный осадок. При этом, в случае со шпинелью, осадок сразу окрашивается в коричневый цвет, что свидетельствует об образовании оксида серебра. Очевидно причина этого во взаимодействии с оксидом магния, который выступает в качестве осадителя в данном случае.

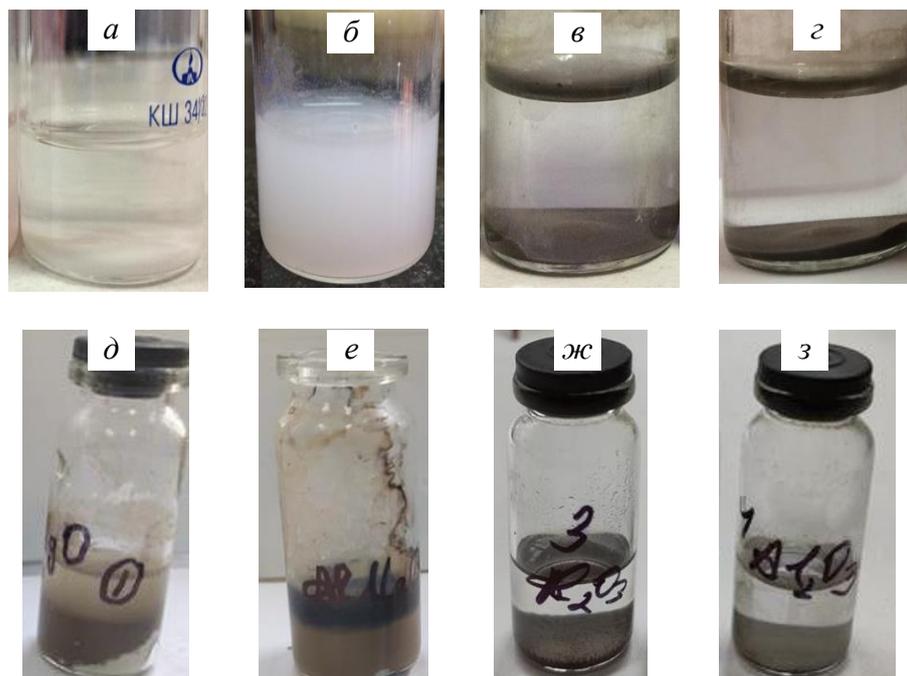


Рисунок 3.5 – Осажденное Ag в растворе №1 (а) и №1 (в), №4 (д) и № 5 (е), содержащих $MgAl_2O_4$ (б) ; № 4 (ж) и № 5 (з), содержащих Al_2O_3 (г).

Для дальнейших исследований мы выбрали системы № 4 и 5, так как для первого исследования на антибактериальную активность необходимо использовать максимальную концентрацию. После осаждения оксида серебра системы выдерживали в термошкафу при температуре $180\text{ }^{\circ}\text{C}$.

На рисунке 3.6 и на рисунке 1 и 2, приложения Г представлены ПЭМ изображения частиц оксида алюминия, на которые осаждение оксида серебра проводили из растворов с глицерином и ПЭГ.

По изображениям видно, что частицы оксида алюминия меняют свою форму, очевидно вследствие частичной дезагрегации в растворе. Судя по окраске серебро, на рисунке это темные точки, преимущественно находятся в виде оксида. Однако присутствует и элементное серебро. В частности на рисунке красной стрелкой показана частица в виде призмы, характерная для наночастиц серебра. Размер частиц колеблется от $5 - 10\text{ нм}$ до 100 нм .

Наблюдаются также характерные агрегаты частиц. Это закономерно, так как в данном случае использовали концентрированный раствор серебра. При

соответствующем увеличении видно, что частицы распределены в системе равномерно.

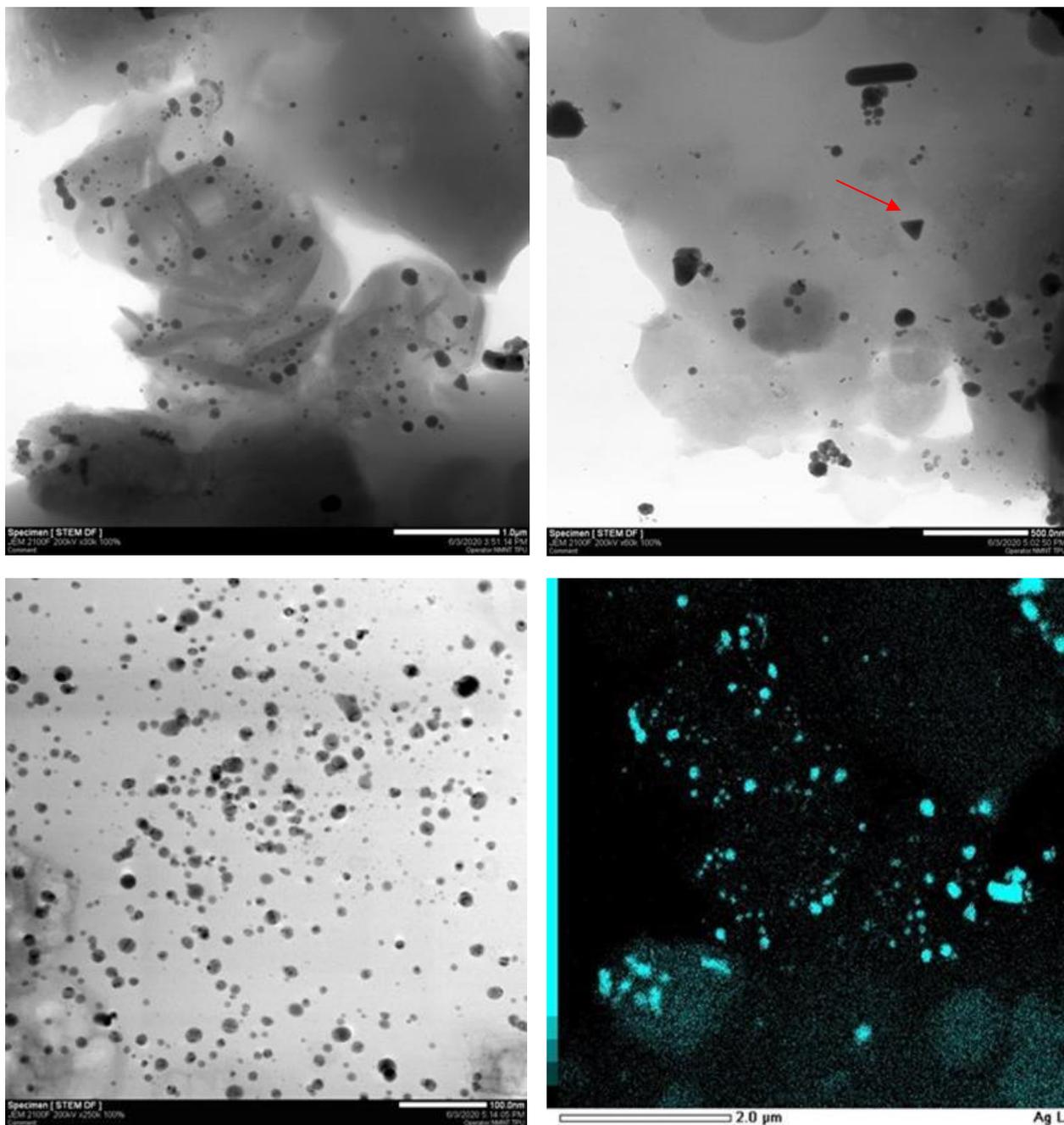


Рисунок 3.6 – ПЭМ изображения частиц оксида алюминия, на которые осажденные оксида серебра в растворе глицерина

Согласно ЭДС анализу (таблица 3.4), помимо основных элементов в системе присутствуют углерод и сера. Углерод попадает в систему из глицерина.

Таблица 3.4 – Элементный состав полученных порошков состава Al_2O_3/Ag

| Содержание элемента, % | Al | C | O | S | Ag |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Al_2O_3/Ag (глицерин) | 16,54 | 2,80 | 34,72 | 38,38 | 7,55 |
| Al_2O_3/Ag с (глицерин) | 8,53 | 49,86 | 14,75 | 11,12 | 15,74 |
| Al_2O_3/Ag (ПЭГ) | 6,67 | 48,96 | 20,47 | 13,61 | 10,30 |
| Al_2O_3/Ag с (ПЭГ) | 8,50 | 49,03 | 24,95 | 13,05 | 4,47 |
| Al_2O_3/Ag с (ПЭГ) | 4,22 | 54,56 | 14,05 | 13,88 | 13,28 |

В случае с системами, полученными в среде полиэтиленгликоля (рисунок 3.7) видно, что частицы носителя не меняют свою форму, сохраняя сферичность. Однако частицы оксида серебра распределены преимущественно по поверхности сферы, не встроены внутрь. Хорошо видны крупные агрегаты серебра сосредоточенные как на поверхности частицы, так и самостоятельно. Для данной системы в будущем концентрацию серебра необходимо будет уменьшить.

Однако, по данным ЭДС анализа можно сделать вывод о более равномерном распределении элементов в системе, синтезированной с ПЭГ при сравнении значений, полученных в нескольких точках.

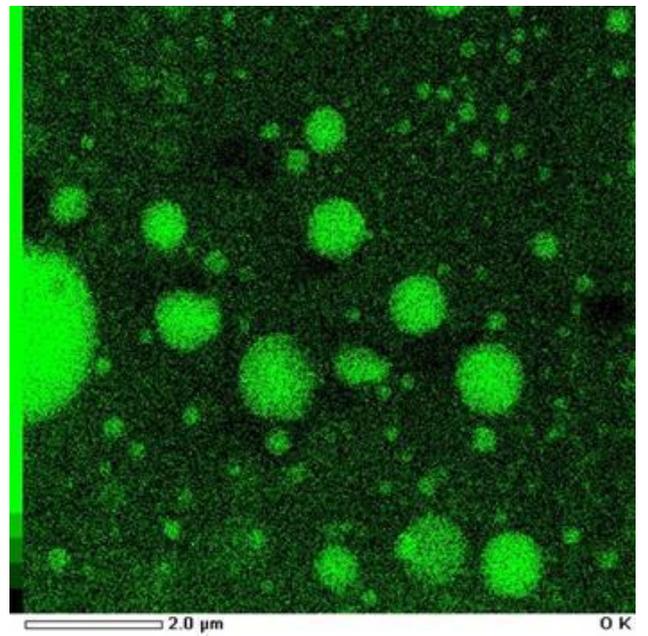
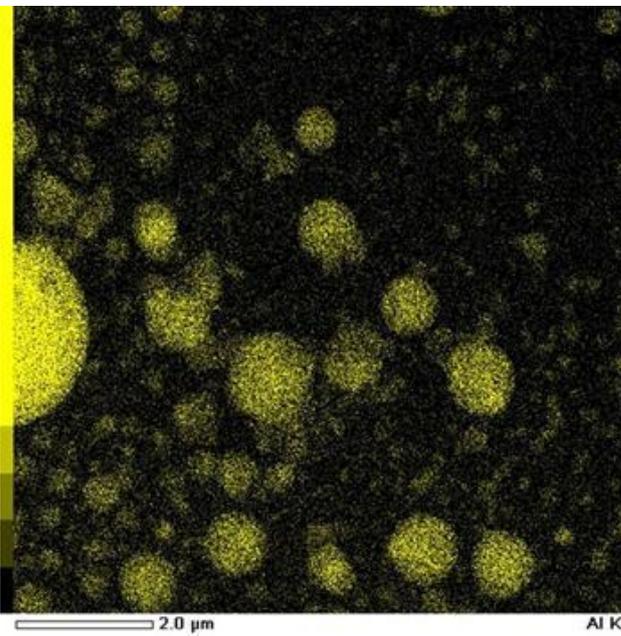
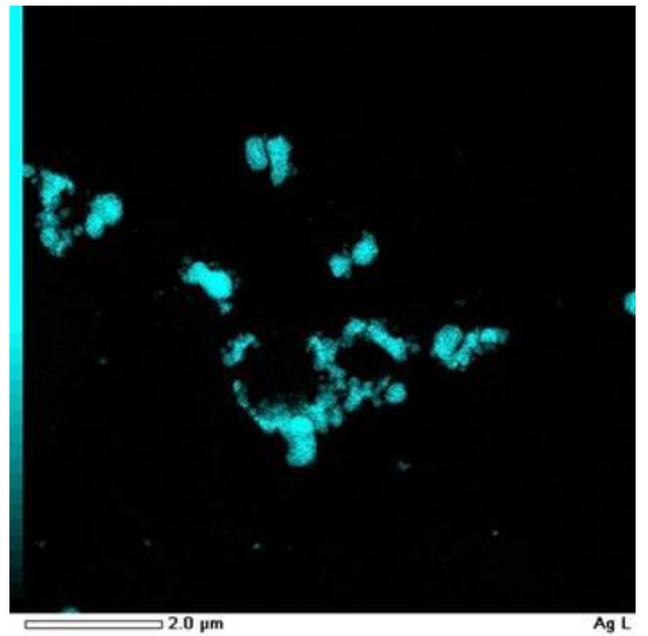
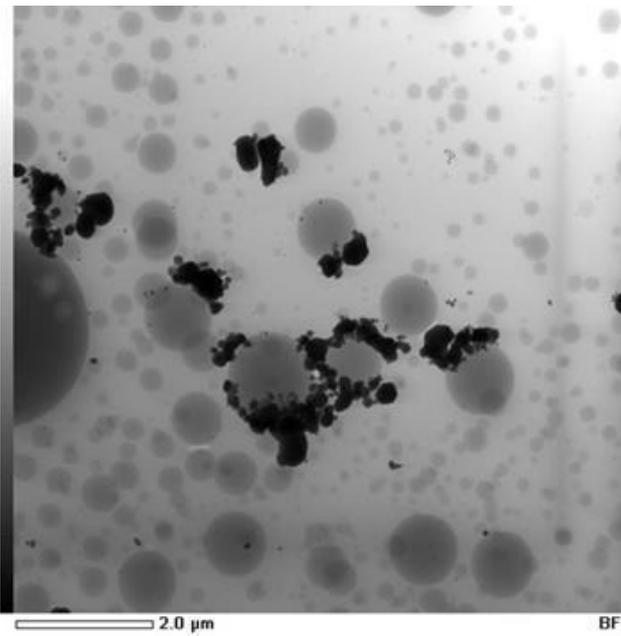


Рисунок 3.7 – ПЭМ изображения частиц оксида алюминия, на которые осажденные оксида серебра в растворе ПЭГ

3.4 АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ И $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}/\text{Ag}$

На заключительном этапе работы нами был обоснован выбор компонента, который в будущем можно использовать как для предварительного тестирования антимикробной активности, так и для синтеза наночастиц. Испытания полученных частиц на антибактериальную активность планируется провести в среде пектиновых гелей.

Приготовили растворы с пектином разных концентрациях (10 и 20%, масс.) в чашках Петри (рисунок 3.8.). Первая плесень появилась спустя 4 дня в 20% растворе. В течение 19 дней наблюдали рост плесени. В начале наблюдался заметный рост в 20% растворе, а в конце уменьшился количество пятен из-за их объединения. При этом видно, что новообразования стали уплотняться. В то же время в 10% растворе увеличилось количество плесени. Это связано с тем, что раствор более разбавленный и места для распространения плесени больше.

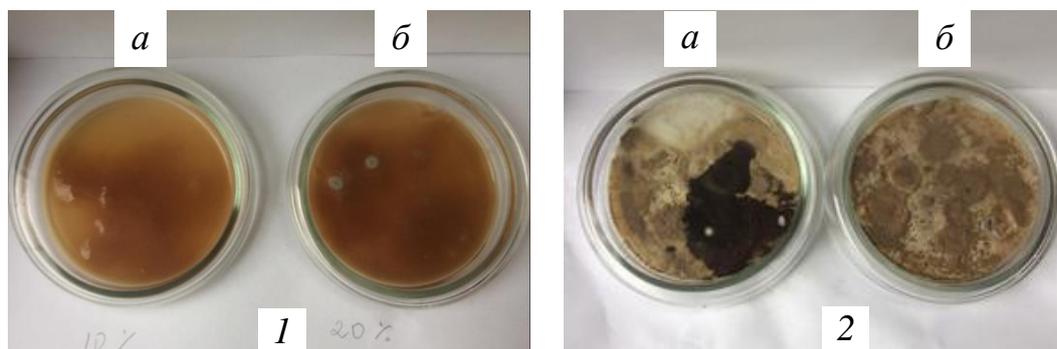


Рисунок 3.8 – Пектиновые растворы а) 10%; б) 20%.

1) первое появление плесени; 2) через 19 дней

Такой же эксперимент проводили с разработанными в данной диссертации антибактериальными препаратами $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ и $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}/\text{Ag}$ из растворов № 3 (глицерин) и № 4 (ПЭГ). Результаты представлены на рисунке 3.9. В течение 9 дней не наблюдали изменений, плесень не появляется, окраска пектиновых гелей не меняется.

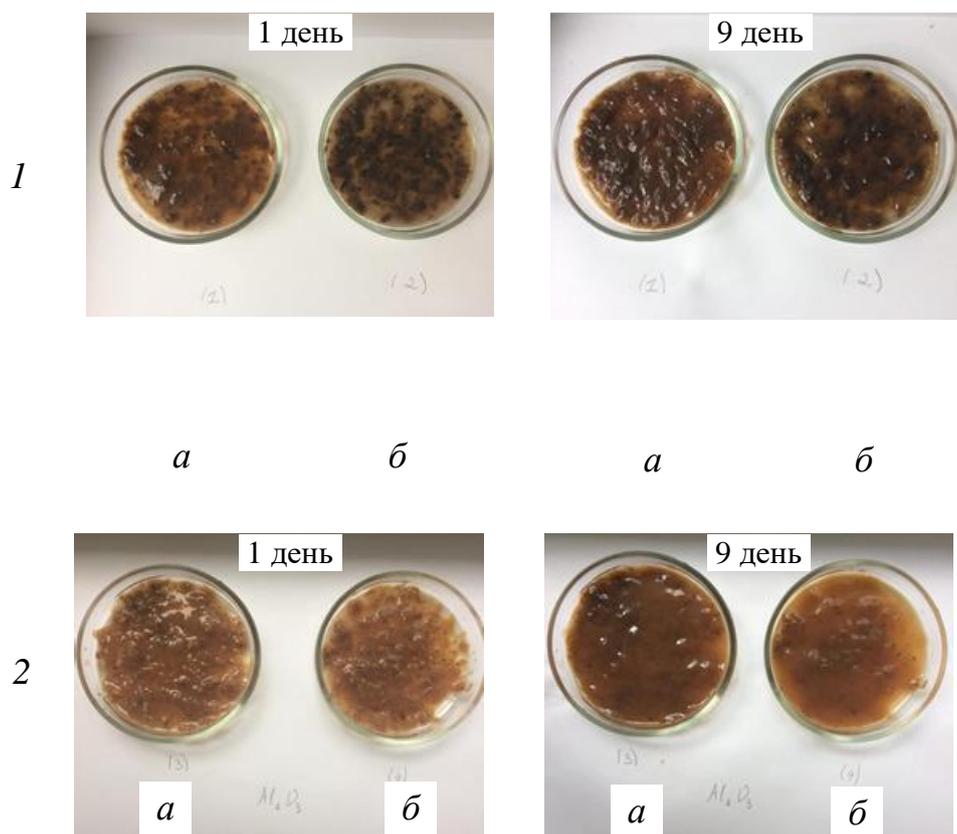


Рисунок 3.9 – Пектиновые растворы, содержащие частицы на основе и Al_2O_3 - MgO/Ag (1) и $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ (2), полученные в среде глицерина (а) и полиэтиленгликоля (б)

Таким образом разработанные системы показали свою эффективность в качестве противогрибковых препаратов.

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

Студенту:

| | |
|---------------|--------------------------------|
| Группа | ФИО |
| 4БМ82 | Айтмагамбетовой Асем Жайыккызы |

| | | | |
|---------------------|--------------|------------------------------|--|
| Школа | ИШНПТ | Отделение школы (НОЦ) | ОМ |
| Уровень образования | магистратура | Направление/специальность | Материаловедение и технология материалов |

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

| | |
|--|---|
| 1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих | Научное исследование проводится в лаборатории кафедры НМНТ ИШНПТ, ТПУ. В качестве исполнителей исследования задействовано 2 человека. Бюджет проекта составляет не более 638 056,72 руб., в т.ч. заработная плата исполнителей – не более 150000 руб. |
| 2. Нормы и нормативы расходования ресурсов | Значение интегрального показателя ресурсоэффективности должно составлять не менее 4 баллов из 5. |
| 3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования | Отчисления во внебюджетные фонды – 30% от ФОТ |

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

| | |
|---|--|
| 1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ | Проведение предпроектного анализа: оценка потенциальных потребителей, SWOT-анализ, FAST - анализ |
| 2. Разработка устава научно-технического проекта | Не требуется |
| 3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок | 1. Планирование научно-исследовательских работ. 2. Определение календарного графика и трудоемкости выполнения работ, 3. Расчет бюджета научно - технического исследования, расчет материальных затрат НТИ; |
| 4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности | Расчет интегрального показателя эффективности научного исследования |

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

| |
|---|
| 1. Оценка готовности проекта к коммерциализации |
| 2. SWOT-анализ |
| 3. Перечень работ |
| 4. Диаграмма Ганта |
| 5. Бюджет НТИ |
| 6. Оценка ресурсоэффективности НТИ |

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

| | | | | |
|------------------|--------------|-------------------------------|----------------|-------------|
| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
| доцент | Спицына Л.Ю. | к.э.н. | | |

Задание принял к исполнению студент:

| | | | |
|---------------|---------------------|----------------|-------------|
| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
| 4БМ82 | Айтмагамбетова А.Ж. | | |

4. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

Научно-исследовательская работа была направлена на получение и изучение системы Al_2O_3/Ag и Al_2O_3-MgO/Ag . Целью данного раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности, целесообразности проведения научного исследования с точки зрения ресурсоэффективности.

В задачи раздела входит: оценка коммерческого потенциала и перспективности проекта, анализ конкурентных технических решений, создание календарного плана и графика проведения работ, расчет бюджета научного исследования, определение ресурсоэффективности научного исследования.

4.1. ОЦЕНКА КОММЕРЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Корундовая керамика с добавлением оксида магния обладает высокими показателями термостойкости и износостойкости. Благодаря данным свойствам керамические материалы на основе системы $Al_2O_3 - MgO$ подходят для применения в производстве высокотемпературной техники, а также конструкций, испытывающих циклические термические нагрузки. Например, для изготовления теплозащиты, авиационных газотурбин, датчиков измерения высоких температур и конструкций, испытывающих циклические термонагрузки.

При этом следует отметить, что синтез новых порошков оксида алюминия магния с улучшенными эксплуатационными свойствами связано с использованием именно нанодисперсных порошков. В данной магистерской диссертации в качестве добавок используются наночастицы серебра.

Широкое применение корундовой керамики обусловлено ее выдающимися механическими и эксплуатационными свойствами. Для улучшения данных свойств большой интерес представляют керамики на основе смеси оксидов в двойных и тройных системах. Это дает возможность получать широкий спектр материалов с разнообразными свойствами, с регулируемыми и изменяемыми свойствами. Также возможно применение в области медицины, авиации и машиностроении.

Наличие целого спектра свойств предопределили использование керамических оксидных порошков в самых разных отраслях промышленности, при этом уровень использования будет в перспективе только увеличиваться.

4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Основными потенциальными потребителями в России результатов исследований могут выступать как научно-исследовательские институты, так и

конкретные фирмы, работающие с керамикой на основе оксида алюминия и магния.

В качестве конечного продукта для исследовательских институтов предлагается использовать материал с улучшенными физико-механическими свойствами. Исследуя рынок потенциальных потребителей, можно выделить ряд предприятий, которым могут быть интересны результаты исследований:

- 1) ОГАУЗ "Стоматологическая поликлиника №1", г.Томск
- 2) ООО "ОЛ-ТРЕЙДИНГ", г.Ростов-на-Дону
- 3) Центр лечебно-диагностический, г.Томск

Произведя анализ рынка потенциальных потребителей, необходимо обратить внимание на то, что синтез и разработка систем из $Al_2O_3 - MgO$ на сегодняшний день является актуальной. Перед разработчиком стоит задача создать материал с широким диапазоном свойств, отвечающих требованиям конкретного потребителя. корундовая керамика применяется для химической, ядерной, электротехнической промышленной индустрии и медицинской области. Широкое применение корундовой керамики обусловлено ее выдающимися механическими и эксплуатационными свойствами. Для улучшения данных свойств большой интерес представляют керамики на основе смеси оксидов в двойных и тройных системах. Это дает возможность получать широкий спектр материалов с разнообразными свойствами, с регулируемыми и изменяемыми свойствами. Также возможно применение в области медицины, авиации и машиностроении. Особые свойства систем $Al_2O_3 - MgO$ позволяют использовать его в производстве:

- подложки и сердечники резисторов в электронной промышленности;
- плитки для защиты от износа и огнестрельного оружия;
- нитенаправители в текстильной промышленности;
- уплотнения и диски регуляторов в водопроводных кранах и клапанах;

- теплопоглотители в системах освещения;
- защитные чехлы в термических процессах;
- носители катализаторов в химической промышленности;

Карта сегментирования представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Карта сегментирования рынка услуг по производству изделий из оксидной керамики

| | | Отрасли промышленности | | | |
|-------|---------|------------------------|----------|----------------|--------------------------|
| | | Фармацевтика | Медицина | Машиностроение | Конструкционная керамика |
| Спрос | Низкий | - | - | - | - |
| | Средний | - | - | + | - |
| | Высокий | + | + | - | + |

На основании вышеизложенного анализа можно сделать вывод, что спрос на данный материал имеется в различных областях промышленности. На рынке по производству материала основная целевая аудитория – медицина и керамика конструкционного назначения. Остальные же виды промышленности тоже заинтересованы в приобретение нового материала, но не все свойства отвечают их требованиям.

4.1.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

| Критерии оценки | Вес критерия | Баллы | | | Конкурентоспособность | | |
|-----------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| | | Б _ф | Б _{к1} | Б _{к2} | К _ф | К _{к1} | К _{к2} |
| | | | | | | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|------|---|---|---|------|------|------|
| Технические критерии оценки ресурсоэффективности | | | | | | | |
| 1.Повышение производительности труда пользователя | 0.1 | 5 | 5 | 3 | 0,5 | 0,5 | 0,3 |
| 2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей) | 0.05 | 4 | 5 | 3 | 0,2 | 0,25 | 0,15 |
| 3. Надежность | 0.06 | 4 | 4 | 2 | 0,4 | 0,4 | 0,2 |
| 4. Уровень шума | 0.07 | 3 | 4 | 3 | 0,06 | 0,08 | 0,06 |
| 5. Безопасность | 0.07 | 4 | 4 | 2 | 0,4 | 0,4 | 0,2 |
| 6. Простота в эксплуатации | 0.05 | 3 | 4 | 1 | 0,15 | 0,2 | 0,05 |
| 7.Качество интеллектуального интерфейса | 0.06 | 3 | 3 | 2 | 0,24 | 0,24 | 0,16 |
| 8.Возможность подключения в сеть ЭВМ | 0.06 | 2 | 2 | 2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| 9. Качество синтеза | 0.1 | 5 | 3 | 3 | 0,5 | 0,3 | 0,3 |
| 10. Высокая скорость синтеза | 0.1 | 5 | 4 | 5 | 0,4 | 0,4 | 0,2 |
| Экономические критерии оценки эффективности | | | | | | | |
| 1. Конкурентоспособность продукта | 0.08 | 5 | 4 | 5 | 0,45 | 0,36 | 0,45 |
| 2. Цена | 0.07 | 4 | 4 | 2 | 0,4 | 0,4 | 0,2 |
| 3.Послепродажное обслуживание | 0.03 | 5 | 5 | 5 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| 4. Финансирование научной разработки | 0.02 | 4 | 1 | 5 | 0,16 | 0,04 | 0,2 |
| 5. Срок выхода на рынок | 0.01 | 4 | 5 | 2 | 0,12 | 0,15 | 0,06 |
| 6. Наличие сертификации разработки | 0.07 | 5 | 4 | 5 | 0,45 | 0,36 | 0,45 |
| Итого | 1 | | | | 4,88 | 4,53 | 3,43 |

где B_{ϕ} – экспертный метод;

$B_{к1}$ – статистический метод;

$B_{к2}$ – аналитический метод;

$K_{к1}$ – конкурентоспособность научной разработки;

$K_{к2}$ – конкурентоспособность конкурента.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице 4.2, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5

- наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле 1:

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

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Из анализа существующих конкурентных технических решений (таблица 4.2), следует, что предлагаемая технология для получения композитного нанопорошка $Al_2O_3 - MgO$ на установке Nano Spray Dryer B-90 основана на способах получения высококачественных материалов с сохранением их нанокристаллической структуры. Химический метод позволяет широко варьировать кристаллическую структуру и химический состав частицы. Несмотря на то, что данный метод обладает низкой себестоимостью и подходит для промышленного производства, получаемые порошки подвержены высокой степени агломерации и имеют широкий диапазон размеров частиц. В отличие химического метода, метод распылительной сушки не имеет данных недостатков, что связано с быстрым удалением растворителя.

4.1.3. FAST – анализ

В рамках магистерской диссертации в качестве объекта FAST-анализа выступает объект исследования. Объектом исследования в данной работе является керамика на основе $Al_2O_3 - MgO$ с разными соотношениями, синтезированная методом нанораспылительной сушки.

Главной функцией объекта исследования в данной работе является синтезирование порошков на основе $Al_2O_3 - MgO$.

Основной функцией является исследование структуры и свойств порошков и керамических материалов. Вспомогательной функцией является

подготовка опытных образцов к исследованиям. В таблице 4.3 приведены все процессы с описанием их функций.

Таблица 4.3 – Классификация функций, выполняемых объектом исследования

| Наименование процесса | Выполняемая функция | Ранг функции | | |
|--|---|--------------|----------|-----------------|
| | | Главная | Основная | Вспомогательная |
| Подготовка смеси | Получить суспензии из солей алюминия и магния | X | | |
| Синтез порошков методом нанораспылительной сушки (НРС) | Изготовление керамических образцов на основе оксида алюминия и магния | X | | |
| Исследование структуры и свойств | Исследования свойства полученных порошков | | X | |
| Пробоподготовка | Подготовка опытных образцов к исследованиям | | | X |

Для оценки значимости функций был использован метод расстановки приоритетов, предложенный Блумбергом В.А. и Глуценко В.Ф. В основу данного метода положено расчетно-экспертное определение значимости каждой функции.

На первом этапе построена матрица смежности функции (таблица 4.4) на основании ранга функций (таблица 4.3).

Таблица 4.4 – Матрица смежности

| | Функция 1 | Функция 2 | Функция 3 | Функция 4 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Функция 1 | = | = | < | < |
| Функция 2 | = | = | < | < |
| Функция 3 | > | > | = | < |
| Функция 4 | > | > | > | = |

Примечание: «<» – менее значимая; «=» – одинаковые функции по значимости; «>» – более значимая

Стадия 2. Матрица смежности преобразована в матрицу количественных соотношений функций (таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Матрица количественных соотношений функций

| | Функция 1 | Функция 2 | Функция 3 | Функция 4 | ИТОГО |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Функция 1 | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | 3 |
| Функция 2 | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | 3 |
| Функция 3 | 1,5 | 1,5 | 1 | 0,5 | 4,5 |
| Функция 4 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1 | 5,5 |
| <i>Примечание: 0,5 при «<»; 1,5 при «>»; 1 при «=»</i> | | | | | $\Sigma=16$ |

В рамках 3 стадии происходит определение значимости функций путем деления балла, полученного по каждой функции, на общую сумму баллов по всем функциям. Так, для функции 1 относительная значимость равна $3/16 = 0,19$; для функции 2 – $3/16 = 0,19$; для функции 3 – $4,5/16 = 0,28$; для функции 4 – $0,34$.

Стадия 4. Анализ стоимости функций, выполняемых объектом исследования (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Определение стоимости функций, выполняемых объектом исследования

| Наименование детали (узла, процесса) | Выполняемая функция | Норма расхода, кг | Трудовыемкость, нормоч | Стоимость материала, руб. | Заработная плата, руб. | Себестоимость, руб. |
|--------------------------------------|--|-------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| Приготовление суспензии | Приготовление суспензии из солей алюминия и магния | – | – | – | – | 685 0,016 |
| Синтез керамики методом НРС | Изготовление керамических образцов на основе оксида алюминия с добавлением оксида магния | – | – | – | – | 21876 0,52 |
| Исследование структуры и свойств | Исследования материалovedческими методами порошков и керамики | – | – | – | – | 16272 0,39 |
| Пробоподготовка | Подготовка опытных образцов к исследованиям. | – | – | – | – | 2960 0,07 |
| Итого | | | | | | 41793 |

Стадия 5. Построение функционально-стоимостной диаграммы объекта и ее анализ

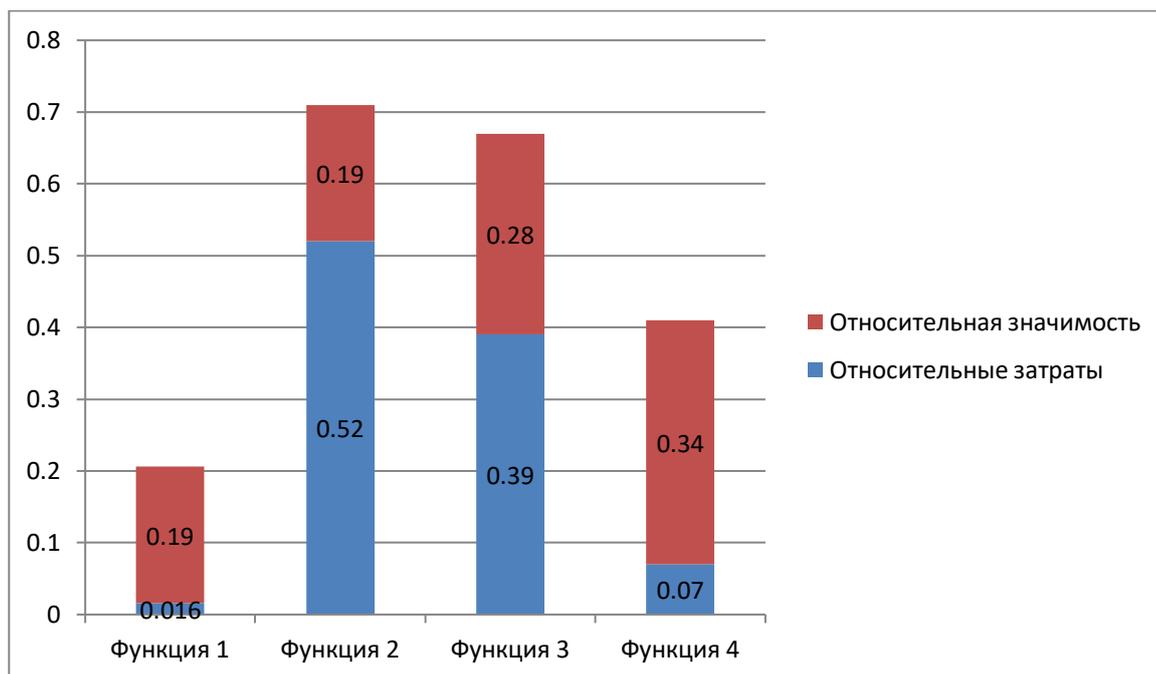


Рисунок 4.1 – Функционально-стоимостная диаграмма

Анализ приведенной выше ФСД (рисунок 4.1) показывает основные затраты связаны с материаловедческими исследованиями. Хотелось отметить, что при достижении оптимальных результатов и запуске производства, необходимость в них практически отсутствует. В конечном счете результатом проведения FAST-анализа высокотехнологической и ресурсоэффективной разработки должно быть снижение затрат на единицу полезного эффекта, достигаемое путем:

- уменьшения затрат при сохранении уровня качества;
- повышение ремонтпригодности;
- оптимизации технических параметров.

4.1.4. SWOT – анализ

SWOT-анализ – это выявление сильных (S – strength) и слабых (W – weakness) сторон исследуемого объекта, что описывает внутреннюю среду, а

также возможностей (O – opportunities) и угроз (T – troubles) внешней среды. SWOT-анализ дает возможность принимать любые управленческие решения.

Результаты SWOT-анализа учитываются при разработке структуры работ, выполняемых в рамках научно-исследовательского проекта.

Таблица 4.7 - Матрица SWOT

| Сильные стороны | Возможности |
|---|--|
| <p>С1. Уникальность метода</p> <p>С2. Получение высококачественных нанопорошков</p> <p>С3. Данная методика является экономически выгодной, ресурсоэффективной</p> <p>С4. Возможность применения методики для получения большинства керамических материалов</p> <p>С5. Методика является перспективной;</p> <p>С6. Высококачественное изготовление образцов по сравнению с аналогами</p> | <p>В1. Возможность получения патента;</p> <p>В2. Использование во многих отраслях;</p> <p>В3. Появление большого спроса на продукцию.</p> |
| Слабые стороны | Угрозы |
| <p>Сл1. Дорогое оборудование;</p> <p>Сл2. Сложность подбора режима;</p> <p>Сл3. Нет возможности обеспечения крупносерийное производство.</p> | <p>У1. Частота замены сопла оборудования;</p> <p>У2. Рост стоимости сырья;</p> <p>У3. Не обеспечение нужного количества получаемых порошков</p> |

Анализ таблицы 4.7 приводит к следующим выводам: сильные стороны метода, а также возможности способствуют развитию спроса.

Проведен комплексный анализ научного исследования. Самое большое негативное влияние оказывает невозможность подбора оптимального режима обработки деталей, и, как следствие, несоответствие техническим требованиям заказчика. Неотъемлемым плюсом считается экологичность данной технологии, которая не несет каких-либо вредных воздействий на окружающую среду.

Установка распылительной сушки NanoSpray B-90 имеет относительно большое количество потенциальных потребителей из-за производительности и легкости метода, однако, развитие технологий со временем нивелирует данные трудности из-за частоты смены сопла (форсунка).

4.1.5. 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 этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта. Перечень вопросов приведен в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

| № п/п | Наименование | Степень проработанности научного проекта | Уровень имеющихся знаний у разработчика |
|-------|--|--|---|
| 1. | Определен имеющийся научно-технический задел | 4 | 4 |
| 2. | Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела | 3 | 2 |
| 3. | Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке | 3 | 2 |
| 4. | Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок | 4 | 3 |
| 5. | Определены авторы и осуществлена охрана их прав | 3 | 2 |
| 6. | Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности | 2 | 2 |
| 7. | Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта | 3 | 2 |
| 8. | Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки | 2 | 2 |
| 9. | Определены пути продвижения научной разработки на рынок | 3 | 2 |
| 10. | Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки | 3 | 2 |
| 11. | Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок | 2 | 2 |

| | | | |
|-----|---|----|----|
| 12. | Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот | 2 | 2 |
| 13. | Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки | 3 | 2 |
| 14. | Имеется команда для коммерциализации научной разработки | 4 | 2 |
| 15. | Проработан механизм реализации научного проекта | 3 | 2 |
| | ИТОГО БАЛЛОВ | 44 | 33 |

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле 2:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (2)$$

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

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так как значения входят в границы от 30 до 44, то можно считать: перспективность средняя.

4.2. ИНИЦИАЦИЯ ПРОЕКТА

Организационная структура проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта.

Устав проекта документирует бизнес-потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

Устав научного проекта магистерской работы имеет следующую структуру: Цели и результат проекта.

Информацию по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Заинтересованные стороны проекта

| Заинтересованные стороны проекта | Ожидания заинтересованных сторон |
|---|--|
| Употребители керамических порошков | Разработанная методика по изготовлению керамических порошков на основе оксида алюминия с добавлением оксида магния в разных соотношениях |
| Компании по производству протезов | Разработка методов получения порошкового материала для высокочистой биосовместимой керамики |

В таблице 4.10 представлена информация о иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 4.10 – Цели и результат проекта

| | |
|---------------------------------|--|
| Цели проекта: | Разработка бактерицидных композитных материалов на основе оксидных керамик и наночастиц серебра |
| Ожидаемые результаты проекта: | Получения высокочистого композиционного порошка на основе оксидов алюминия – магния |
| Критерий достижения результата: | Результаты фазового, морфологического и химического состава полученного оксидного порошка; количество; |

| | |
|----------------------------------|--|
| | качество (содержание примесей) |
| Требования к результату проекта: | Требования: |
| | Применимость метода для получения нанопорошков |
| | Получение высокочистого композиционного порошка с наилучшими прочностными свойствами |
| | Улучшить характеристику получаемого порошка и уменьшить затраты для использования данного метода |
| | Систематизация, выявление закономерностей и анализ полученных результатов |

Информация об участниках проекта представлена в табличной форме (таблица 4.11).

Таблица 4.11 - Рабочая группа проекта

| № п/п | ФИО, основное место работы, должность | Роль в проекте | Функции |
|-------|---|------------------------|--|
| 1 | Лямина Г.В., доцент кафедры НМНТ | Руководитель проекта | Отвечает за реализацию, координирует деятельность участников проекта |
| 2 | Айтмагамбетова А.Ж., магистр кафедры НМНТ | Исполнитель по проекту | Выполнение экспериментальной части |

Ограничения и допущения проекта. Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Таблица 4.12 – Ограничения проекта

| Фактор | Ограничения/ допущения |
|---|---|
| 3.1. Бюджет проекта | 638 056 руб. |
| 3.1.1. Источник финансирования | ----- |
| 3.2. Сроки проекта: | |
| 3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом | 20.10.2019 |
| 3.2.2. Дата завершения проекта | 10.05.2020 |
| 3.3. Прочие ограничения и допущения* | Ограничения по времени нахождения в лаборатории |

Примечания: К прочим ограничениям могут относиться ограничения на количество ресурсов (например, ограничения по времени использования научного оборудования, времени работы участников проекта), ограничения, связанные с законодательством, окружающей средой и т.д.

4.3. ПЛАНИРОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИМ ПРОЕКТОМ

4.3.1. Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта.

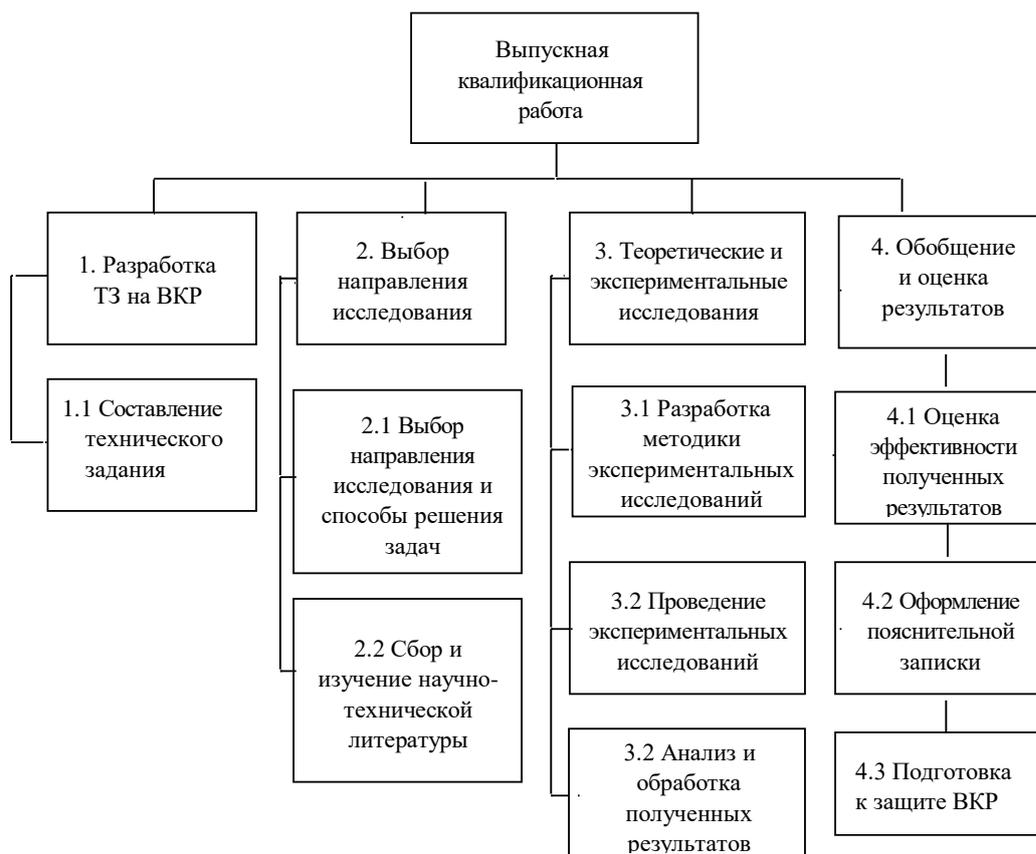


Рисунок 4.2 – Иерархическая структура по ВКР

4.3.2. Контрольные события проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный и сетевой графики проекта. Линейный график представляется в виде таблицы (таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Календарный план проекта

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Инженер (дипломник) | 7 | ■ | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Руководитель, инженер | 21 | | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Инженер (дипломник) | 7 | | | | ■ | | | | | | | | | | | |
| 4 | Руководитель, инженер | 7 | | | | | ■ | | | | | | | | | | |
| 5 | Руководитель, инженер | 14 | | | | | | ■ | | | | | | | | | |
| 6 | Руководитель, инженер | 14 | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | | |
| 7 | Инженер (дипломник) | 45 | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| 8 | Инженер (дипломник) | 14 | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ |

Заливка ■ - руководитель и инженер, ■ - инженер.

4.3.4. Определение трудоемкости выполнения работ

Расчет трудоемкости осуществляется опытно-статистическим методом, основанным на определении ожидаемого времени выполнения работ в человеко-днях по формуле (3):

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5} \quad (3)$$

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

Для построения линейного графика необходимо рассчитать длительность этапов в рабочих днях, а затем перевести ее в календарные дни. Расчет продолжительности выполнения каждого этапа в рабочих днях ($T_{РД}$) ведется по формуле 4:

$$T_{РД} = t_{ож} / K_{вн} \cdot K_{д} \quad (4)$$

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

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

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

$$T_{КД} = T_{РД} \cdot K_{д}, \quad (5)$$

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

$T_{к}$ – коэффициент календарности, позволяющий перейти от длительности работ в рабочих днях к их аналогам в календарных днях, и рассчитываемый по формуле 6:

$$T_{к} = T_{кал} / (T_{кал} - T_{вд} - T_{пд}) \quad (6)$$

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

$T_{ВД}$ – выходные дни ($T_{ВД} = 118$);

$T_{ПД}$ – праздничные дни ($T_{ПД} = 14$).

$$T_K = 1,41 \quad (7)$$

Расчёт трудозатрат на поиск и изучение материалов:

Определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ож}$:

$$T_{ож} = (3 \cdot 4 + 2 \cdot 5) / 5 = 4,4 \quad (8)$$

Расчет продолжительности выполнения каждого этапа в рабочих днях ($T_{рд}$), при $КД = 1,2$:

$$T_{рд} = 4,4 \cdot 1,2 / 1 = 5,28 \quad (9)$$

Расчет продолжительности выполнения каждого этапа в рабочих днях ($T_{рд}$) для научного руководителя, при $КД = 1,2$:

$$T_{рд} = 4,4 \cdot 1,2 \cdot 1 / 1 = 5,28 \quad (10)$$

Расчет продолжительности выполнения каждого этапа в рабочих днях ($T_{рд}$) для студента, при $КД = 1,2$:

$$T_{рд} = 4,4 \cdot 1,2 \cdot 1 / 1 = 5,28 \quad (11)$$

Продолжительность выполнения этапа в календарных днях:

$$T_{кд} = 5,28 \cdot 1,41 = 7,44 \quad (12)$$

Продолжительность выполнения этапа в календарных днях ($T_{кд}$) для научного руководителя:

$$T_{кд} = 5,28 \cdot 1,41 \cdot 0,2 = 1,48 \quad (13)$$

Продолжительность выполнения этапа в календарных днях ($T_{кд}$) для студента:

$$T_{кд} = 5,28 \cdot 1,41 = 7,44 \quad (14)$$

4.4. РАСЧЕТ СМЕТЫ ЗАТРАТ НА ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОЕКТА

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В состав затрат на создание проекта включается величина всех расходов, необходимых для реализации комплекса работ, составляющих содержание данной разработки. Расчет сметной стоимости ее выполнения производится по следующим статьям затрат:

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

4.4.1. Расчет затрат на материалы

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода. Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов).

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Таблица 4.15 - Затраты на сырье на проведение НИР

| Наименование | Формула | Кол-во | Цена за единицу, руб. | Сумма, руб. |
|--------------------|--------------|--------|-----------------------|-------------|
| Нитрат алюминия | $Al(NO_3)_3$ | 0,5кг | 890 | 445 |
| Сульфат магния | $MgSO_4$ | 0,5кг | 450 | 225 |
| Аммиак | NH_4OH | 0,3кг | 200 | 60 |
| Всего за материалы | | | | 730 |

4.4.2. Расчет затрат на оборудование

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме (таблица 4.16). Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Таблица 4.16 – Список оборудования для исследования

| № | Наименование оборудования | Количество |
|---|--|------------|
| 1 | Распылительная сушка NanoSprayDryer B-90 | 1 |
| 2 | Сушильный шкаф SNOL 420/300 | 1 |
| 3 | Печь атмосферная LHT 02/16 - 08/18 | 1 |

Вышеуказанное спецоборудование для научных работ находилось в лаборатории. Дополнительных расходов не требовалось.

4.4.3. Расчет затрат на электроэнергию

Данный вид расходов включает в себя затраты на электроэнергию, потраченную в ходе выполнения проекта на работу используемого оборудования, рассчитываемые по формуле:

$$\mathcal{E} = \mathcal{C} \cdot N \cdot n \cdot t_{\text{зан.ч}}, \quad (15)$$

где \mathcal{C} — стоимость 1 кВт/ч электроэнергии, руб;

N — мощность оборудования, кВт;

n — количество единиц оборудования одного вида, ед.;

$t_{\text{зан.ч}}$ — время занятости оборудования, ч.

Тариф на электроэнергию для ТПУ ЦЭ = 5,748 руб./кВт·час (с НДС).

Для распылительной сушки : 1,4кВт · 360ч = 540кВт·ч

Расход : 540 · 5,748 = 3104 руб.

Таблица 4.17- Затраты на электроэнергию

| № п/п | Наименование оборудования | Цена, Ц, руб | Мощность, N, кВт | $t_{\text{зан.ч}}$, ч | Затраты, р. |
|--------------|---------------------------|--------------|------------------|------------------------|-------------|
| 1. | Распылительная сушка | 2870 | 1,4 | 360 | 3104 |
| 2. | Печь атмосферная | 500 | 12 | 60 | 4139 |
| 3. | Сушильный шкаф | 350 | 6 | 60 | 2069 |
| ИТОГО | | | 19,4 | 480 | 9312 |

4.4.4. Расчет амортизационных расходов

Затраты на амортизацию оборудования рассчитываются по формуле:

$$Z_{\text{об}} = (\mathcal{C} \cdot F_{\text{ф}}) / (F_{\text{н}} \cdot F_{\text{сс}}) \quad (16)$$

где \mathcal{C} — цена оборудования, руб.;

$F_{\text{н}}$ — номинальный фонд времени (рабочее время в году), ч;

F_{cc} – срок службы оборудования, год;

$F_{ф}$ – фактическое время занятости оборудования, ч.

$F_{н} = 250 \text{ дней} = 6000 \text{ ч.}$

Вычисленная амортизация оборудования представлена в таблице 4.18. Данные взяты на основе отчета лаборатории.

Таблица 4.18- Расчет амортизационных расходов

| Номер | Наименование оборудования | Цена единицы оборудования, Ц, руб. | F_{cc} , год | $F_{ф}$, ч. | $Z_{об}$, руб. |
|--------|---------------------------|------------------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| 1 | Распылительная сушка | 3 млн. | 20 | 360 | 9000 |
| 2 | Печь атмосферная | 500 тыс. | 20 | 60 | 250 000 |
| 3 | Сушильный шкаф | 350 тыс. | 20 | 60 | 175 000 |
| Итого: | | | | | 434 000 |

4.4.5. Расчет заработной платы

Заработная плата определяется в соответствии с количеством отработанного времени по теме и установленным штатно-должностным окладом.

Для инженера 0,5 ставки по тарифу зарплата составляет $Q_{инж}=3741,79$ руб/мес, для руководителя (профессор 0,5 ставки) $Q_{рук}=23,552$ руб/мес.

Основная заработная плата руководителя (профессора) рассчитывается по следующей формуле:

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп} \quad (17)$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (12-15 % от $Z_{осн}$).

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

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p \quad (18)$$

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

T_p – продолжительность работы данного сотрудника, рабочие дни;

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

Среднедневная заработная плата:

$$Z_{д} = (Z_{м} \cdot M) / F_{д} \quad (19)$$

где $F_{д}$ – количество рабочих дней в одном месяце (26 для 6-дневной рабочей недели, 22 для 5-дневной рабочей недели), рабочие дни;

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

$Z_{допл}$ – надбавки и доплаты, руб. (15-20 % от $Z_{тс}$);

$Z_{рк}$ – районный коэффициент, руб. (30% от $Z_{тс}$ для Томской области).

Расчёт основной заработной платы для членов команды проекта представлен в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Основная заработная плата

| Роль | $Z_{тс}$, руб. | $Z_{допл}$, руб. | $Z_{рк}$, руб. | $Z_{м}$, руб. | $Z_{дн}$, руб. | $T_{р}$, раб. дн. | $Z_{осн}$, руб. |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------------|------------------|
| Руководитель | 25000 | 3750 | 7500 | 36250 | 1647,73 | 39 | 64261,36 |
| Исполнитель | 8000 | 1200 | 2400 | 11600 | 446,15 | 154 | 68707,1 |
| $Z_{осн}$, руб. | | | | | | | 132968,5 |

Размер дополнительной заработной платы составляет 12 – 15%, расчет дополнительной заработной платы представлен в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Дополнительная заработная плата

| Роль | $k_{доп}$ | $Z_{осн}$, руб. | $Z_{доп}$, руб. | $Z_{зп}$, руб. |
|------------------|-----------|------------------|------------------|-----------------|
| Руководитель | 0,15 | 64261,36 | 9639,2 | 73900,56 |
| Исполнитель | 0,12 | 68707,1 | 8244,9 | 76952 |
| $Z_{осн}$, руб. | | 132968,5 | 17884,1 | 150852,56 |

Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}) \quad (20)$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды

Отчисления во внебюджетные фонды составят:

$$Z_{внеб} = 0,3 \cdot (132968,5 + 17884,1) = 45255 \text{ руб.} \quad (21)$$

Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание. Накладные расходы составляют 80-100 % от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы. Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл.}} = k_{\text{накл.}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}) \quad (22)$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов, равный 0,8

$$C_{\text{накл}} = 0,8 \cdot (17624,14 + 2114,89) = 15791,22 \quad (23)$$

4.5. РАСЧЕТ ОБЩЕЙ СЕБЕСТОИМОСТИ РАЗРАБОТКИ

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Полная смета затрат

| Статьи | Затраты, руб. |
|--------------------------------|---------------|
| Амортизация оборудования | 434 000 |
| Затраты на электроэнергию | 9312 |
| Затраты на материалы | 730 |
| Заработная плата | 132968,5 |
| Отчисления на социальные нужды | 45255 |
| Накладные расходы | 15791,22 |
| Итого: | 638 056,72 |

4.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСУРСНОЙ (РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕЙ), ФИНАНСОВОЙ, БЮДЖЕТНОЙ, СОЦИАЛЬНОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения эффективности исследования проведем сравнение методов спекания: метод SPS и метод горячего прессования. Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I = \Phi_{pi} / \Phi_{max} \quad (24)$$

где 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 удешевление стоимости разработки в размах.

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p \quad (25)$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b^a, b^b – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности рекомендуется проводить в форме таблицы (таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

| Критерии | Весовой коэффициент параметра | Порошок, полученный методом распылительной сушки | Порошок, полученный методом механического синтеза |
|--|-------------------------------|--|---|
| Рост производства | 0,1 | 5 | 3 |
| Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей) | 0,1 | 4 | 3 |
| Цена (уменьшение себестоимость продукции) | 0,2 | 5 | 3 |
| Энергосбережение | 0,2 | 4 | 2 |
| Надежность | 0,2 | 4 | 4 |
| Материалоемкость | 0,2 | 4 | 3 |
| Итого: | 1 | | |
| | | 4,3 | 3 |

Интегральный показатель ресурсоэффективности:

$$I_{pi}=5 \cdot 0,1 + 4 \cdot 0,1 + 5 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,1 \cdot 3 = 4,3 \text{ баллов,}$$

$$I_{pi}=3 \cdot 0,1 + 3 \cdot 0,1 + 3 \cdot 0,2 + 2 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,2 + 3 \cdot 0,2 = 3 \text{ баллов} \quad (26)$$

ВЫВОД ПО РАЗДЕЛУ «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Исходя из раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» можно сделать выводы:

- При оценке сравнительной эффективности производства порошка методом механического синтеза и методом распылительной сушки, который является использованным в данном проекте, можно сделать вывод, что настоящий проект является более ресурсоэффективным по сравнению с имеющимися аналоговыми конкурентами, даже учитывая высокие затраты на проведение исследований.
- Календарный план составлялся при помощи диаграммы Ганта, которая оптимизирует выполнение работы.
- Бюджет научного исследования составил примерно *638 тыс.* рублей. Столь высокую сумму можно обосновать дорогой техникой.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

| Группа | ФИО |
|--------|-------------------------------|
| 4БМ82 | Айтмагамбетова Асем Жайыккызы |

| Школа | ИШНПТ | Отделение (НОЦ) | ОМ |
|---------------------|--------------|---------------------------|---|
| Уровень образования | Магистратура | Направление/специальность | 22.04.01 Материаловедение и технологии материалов |

Тема ВКР:

Разработка бактерицидных композиционных материалов на основе оксидных керамик и наночастиц серебра

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

| | |
|---|---|
| <p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p> | <p><i>Объект исследования – нанопорошки, полученные из суспензии методом обратного осаждения раствора из солей алюминия и магния и методом распылительной сушки.</i></p> <p><i>Рабочая зона – лаборатория на кафедре ОМ, ТПУ. Процесс включает в себя следующие виды работ: неорганические вещества: нитрат, сульфат алюминия, сульфат магния, а также раствор аммиака и гидроксида натрия. Рабочей зоной являлась лаборатория площадью 12м². В лаборатории расположены распылительная сушка NanoSpray В-90, рН-метр, спектрофотометр Arpel PD 303, вытяжные шкафы, лабораторные столы.</i></p> <p><i>Области применения – фармацевтическая промышленность, медицина (для адресной доставки)</i></p> |
|---|---|

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

| | |
|--|---|
| <p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</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><i>Правовое обеспечение и организационные мероприятия согласно ГОСТ 12.4.299-2015 и ТК РФ от 01.06.2016 N197-ФЗ</i></p> <p><i>Законодательные и нормативные документы по теме:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Федеральный закон №426-ФЗ от 27.12.2018г. 2. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. ГОСТ 12.2.032-78. ССБТ. 3. ГОСТ 12.1.005-88 4. ГОСТ 12.1.003-83. 5. ГОСТ 12.0.003-2015 6. СН 2.2.4/2.1.8.566-96 7. СП 52.13330.2016 8. ГОСТ 12.1.019-2017 9. ГОСТ 12.1.033-81 10. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03. 11. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1031-01 12. ГОСТ 12.1.002-84.11. ГОСТ Р 22.0.01-2016 13. ГОСТ 12.0.004-2015. 14. Федеральный закон №421-ФЗ от 28.12.2013г. 15. Федеральный закон №123-ФЗ от 22.07.2008г. |
|--|---|

| | |
|---|--|
| | <i>16. Конституция Российской Федерации;</i> |
| 2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия | <i>При работе в лаборатории на производительность труда могут оказывать влияние вредные производственные факторы:</i> 1) Неблагоприятные метеоусловия 2) Недостаточная освещенность 3) Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны 4) Повышенный уровень шума и вибрации (неконтактная вибрация) 5) Психофизиологические факторы (монотонность труда, график работы, перегрузка) <i>Опасные производственные факторы:</i> 1) Опасность поражения электрическим током 2) Термические опасности, приводящие к термическим ожогам 3) Пожаровзрывобезопасность. <i>Предлагаемые средства защиты в лаборатории:</i> коллективная защита (вытяжные шкафы, вентиляция); индивидуальные средства защиты (перчатки, маски, очки, ухватывы, респираторы). |
| 3. Экологическая безопасность: | – выбросы вредных веществ в атмосферу: летучие нанопорошки – смыв в канализацию (нейтрализация) – утилизация ТБО, люминесцентных ламп (сбор мусора, сжигание, захоронение на полигоне) |
| 4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: | – Наиболее вероятными ЧС в лаборатории: пожар Для профилактических мероприятий, требуются рассмотреть: 1. использование огнетушителя, пожарного крана; 2. обеспечение средствами индивидуальной защиты; 3. организационная эвакуация работников 4. Превентивные меры по ПБ (детекторы дыма, действия в случае пожара, порядок в доме и окрестностях) |

| | |
|--|------------|
| Дата выдачи задания для раздела по линейному графику | 02.03.2020 |
|--|------------|

Задание выдал консультант:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-------------------------|------------------------|---------|------|
| доцент | Романцов Игорь Иванович | к.т.н. | | |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|-------------------------------|---------|------|
| 4БМ82 | Айтмагамбетова Асем Жайыккызы | | |

5. СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Научно-исследовательская работа была направлена на получение и изучение системы $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}/\text{Ag}$. Композиционные носители (Al_2O_3 , $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$) и широко применяются для получения керамических изделий, используемых для создания высокотемпературной техники и конструкций, испытывающих циклические термические нагрузки. Порошки были получены методом распылительной сушки. Суспензии для распыления были получены в растворе аммиака и гидроксида натрия методом обратного осаждения из солей алюминия и магния. Полученные порошки были отожжены в атмосферной печи при 350°C , 500°C и 1000°C градусах в разных скоростях в разные время.

Научно-исследовательская работа была выполнена в Научно-образовательном инновационном центре «Наноматериалы и нанотехнологии», кафедра НМНТ, ТПУ. Рабочей зоной являлось помещение лаборатории площадью 12 м^2 , включающее установку для проведения эксперимента NanoSpray Dryer B-90, вытяжные шкафы, а также шкафы для хранения лабораторной посуды и органических веществ.

В данном разделе рассмотрены вредные и опасные факторы, влияющие на сотрудника лаборатории, разработаны требования безопасности и комплекс защитных мероприятий на рабочем месте.

5.1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

5.1.1. Правовые нормы трудового законодательства

При организации рабочих мест учитывается то, что конструкция рабочего места, его размеры и взаимное расположение его элементов соответствуют антропометрическим, физиологическим и психофизиологическим данным человека. Также не создают угрозы здоровью человека и выполняемой при минимальной затрате биологических ресурсов. В

лаборатории находится 5 рабочих мест, при этом они расположены так, что обеспечивают безопасный доступ на рабочее место и возможность быстрой эвакуации в случае опасности. Режим рабочего времени зависит от объема работы (с 10 до 18).

Защита персональных данных работника относится к частной жизни гражданина, которая является конституционным правом каждого. Для этого существует Указ Президента РФ от 6.03.1997 г. за № 188, в котором сказано, что персональные сведения носят конфиденциальный характер, а значит должны оставаться не доступными для общественности (ТК РФ от 01.06.2016 N197-ФЗ [24]).

Компенсации за вредные условия труда осуществляется по ГОСТ 12.2.032-78. ССБТ [25].

5.1.2. Эргономические требования к правильному расположению и компоновке рабочей зоны

Эргономическая оценка рабочих мест, в производственных условиях, проводится комплексно согласно методическим рекомендациям Минздрава: «Основные принципы и методы эргономической оценки рабочих мест для выполнения работ сидя и стоя. Методические рекомендации». Рабочее место должно соответствовать требованиям ГОСТ 12.1.007-76 [26]:

- конструкцией рабочего места должно быть обеспечено выполнение трудовых операций в пределах зоны досягаемости моторного поля;
- конструкцией производственного оборудования и рабочего места должно быть обеспечено оптимальное положение работающего.

5.2. ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ.

В условиях НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии», на производительность труда инженера-исследователя, находящегося на рабочем месте, влияют следующие вредные производственные факторы (Опасные и вредные производственные факторы ГОСТ 12.0.003-2015) [27]:

Таблица 5.1 – Возможные опасные и вредные факторы

| Факторы (ГОСТ 12.0.003- 2015) | Этапы работ | | | Нормативные документы |
|--|----------------|--------------|--------------|--|
| | разработка | изготовление | эксплуатация | |
| Опасные факторы | + | + | + | Опасные производственные факторы: 1) Опасность поражения электрическим током. ГОСТ 12.1.019-2017. Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность [28] 2) Термические опасности, приводящие к термическим ожогам; 3) Пожаровзрывобезопасность. ГОСТ 12.1.033-81 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность [29] |
| Неблагоприятные метеословия | + | + | + | СанПиН 2.2.1/2.1.1.1031-01 Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов [30] |
| Недостаточная освещенность | + | + | + | СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* [31] СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий [32] |
| Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны | + | + | | ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [33] |
| Повышенный уровень шума и | + | | | ГОСТ 12.1.003-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (с Изменением N1) [34] |

| | | | | |
|------------------------------|---|---|--|---|
| вибрации | | | | СН 2.2.4/2.1.8.566-96 Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий. Санитарные нормы [35] |
| Психофизиологические факторы | + | + | | ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация [27] |

Опасные факторы (электробезопасность, термическая безопасность, пожаробезопасность)

В отличие от вредных факторов опасные факторы приводят к травме, в том числе смертельной. Ниже описана вся совокупность неблагоприятных производственных факторов. Часто эти факторы появляются при чрезмерного употребления электроэнергии и несоблюдения ТБ.

Электробезопасность

Электрические установки, к которым относятся ЭВМ, представляют для человека большую потенциальную опасность. В процессе эксплуатации или при проведении профилактических работ человек может коснуться частей, находящихся под током.

Согласно классификации помещений по электробезопасности дипломный проект разрабатывался в помещении без повышенной опасности (класс 01 по ГОСТ 12.1.019 – 2017), характеризующимся наличием следующих условий:

- напряжение питающей сети 220В, 50Гц;
- относительная влажность воздуха не более 75%;
- средняя температура не более 35°С;
- наличие деревянного полового покрытия.

При нормальном режиме работы оборудования опасность электропоражения невелика, однако, возможны режимы, называемые аварийными, когда происходит случайное электрическое соединение частей оборудования, находящихся под напряжением с заземленными конструкциями.

Наиболее частые причины электротравм:

1) Прикосновение или приближение на недопустимое расстояние к токоведущим частям, находящимся под напряжением.

2) Прикосновение к металлическому корпусу электроприбора, если он оказался под напряжением вследствие повреждения изоляции.

В промышленных электроустановках средством защиты служит заземление корпуса. Средством защиты служат полы, изготовленные из изолирующих материалов (дерево, линолеум и др.). Поэтому электрический прибор в металлическом корпусе может быть установлен только на таком полу.

В нашей лаборатории используются для питания приборов напряжение 220 В переменного тока с частотой 50 Гц. Это напряжение опасно для жизни, поэтому обязательны предосторожности. Все приборы в лаборатории заземлены и пол покрыт линолеумом.

Мерами предупреждения и устранения опасности поражения электрическим током являются:

- надежная изоляция проводников;
- заземление оборудования, находящегося под напряжением или могущего служить проводником;
- ограждение источников электрического тока или изоляция их в отдельное помещение;
- применение средств индивидуальной защиты (резиновые перчатки, диэлектрическая обувь и одежда и т.п.).

Термическая безопасность

Термическая безопасность – это отсутствие недопустимого риска, наносимого потребителю воздействием высоких температур при эксплуатации и потреблении товаров.

Показатель термической безопасности – температура поверхности, доступной для прикосновения в режиме эксплуатации. Контактные ожоги возникают в результате прикосновения к коже горячими предметами (сильно нагретой поверхностью, утюгом и др.). Чаще всего такие ожоги небольшие по площади и равномерные. Белки эпидермиса могут быть денатурированы при

температуре 50-60°C (поэтому можно получить ожоги даже при длительном использовании медицинской грелки). Ожоги возникают и при контакте с горящими жирами, маслами.

Меры по оказанию при термических ожогах:

- первая помощь;
- ограждать очаги с огнем;
- применять правила безопасности при обращении с бытовыми приборами.

Пожаробезопасность

Основная цель проектирования противопожарной безопасности здания - минимизировать последствия пожара.

Сотрудники ответственные за обеспечение пожарной безопасности помещений назначаются приказом директора учреждения. Лица, назначенные приказом, являются ответственными за обеспечение пожарной безопасности помещений или участков территории. Ответственные за пожарную безопасность обязаны в конце рабочего дня производить ежедневный осмотр закрепленных за ними объектов (ГОСТ 12.1.033-81).

Для предотвращения возникновения пожаров от электрического тока, искрения, нагрева токоведущих частей, дугового разряда и т.п. необходимо неукоснительно соблюдать «Правила техники безопасности при эксплуатации электроустановок потребителей», инструкции по эксплуатации электрических приборов. Все помещения должны быть обеспечены первичными средствами пожаротушения согласно нормам и правилам пожарной безопасности. Средства пожаротушения должны размещаться в пожарных шкафах, и обязательно отмечены соответствующим знаком пожарной безопасности. Все имеющиеся первичные средства пожаротушения должны постоянно содержаться в исправном, состоянии и регулярно, в соответствии с техническими условиями эксплуатации, испытываться на пригодность к использованию. Сотрудники учреждения обязаны выполнять правила пожарной безопасности.

Неблагоприятные метеоусловия

В помещении, где проводятся испытательные работы в силу различных причин, может появиться такой фактор, как отклонение температуры и влажности от норм. Оптимальные и допустимые метеорологические условия температуры и влажности устанавливаются согласно ГОСТ 12.1.005-88 (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Оптимальные и допустимые нормы метеоусловий для нормального протекания трудового процесса.

| Период года | Категория работы | Температура, °С | | | Относительная влажность, % | | Скорость движения воздуха, м/с | |
|-------------|------------------|-----------------|------------|-----|----------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | | Оптимальная | Допустимая | | Оптимальная | Допустимая | Оптимальная | Допустимая |
| | | | Вр. | Нж. | | | | |
| Холодный | легкая Ib | 21-23 | 4 | 0 | 40-60 | 75 | 0.1 | 0.2< |
| Теплый | легкая Ib | 22-24 | 8 | 1 | 40-60 | 60 | 0.2 | 0.1-0.3 |

Для обеспечения нормальных условий труда санитарные нормы СанПиН 2.2.1/2.1.1.1031-01 устанавливают, что на одного рабочего должно приходиться 4,5 м² площади помещения и 20 м³ объема воздуха.

Помещение лаборатории имеет следующие параметры: длина помещения - 4 м; ширина - 3 м; высота - 3 м. Исходя из этих параметров, площадь и объем данного помещения составляет:

$$S = 3 \cdot 4 = 12 \text{ м}^2; V = 3 \cdot 4 \cdot 3 = 36 \text{ м}^3.$$

В лаборатории работает 2 человека. Значит, на каждого человека приходится 6 м² рабочей площади и 36 м³ объема воздуха. Это удовлетворяет санитарным нормам.

Недостаточная освещенность

К современному освещению предъявляются высокие требования как гигиенического, так и технико-экономического характера. Существует три вида освещения – естественное, искусственное и комбинированное.

Требования к естественному освещению:

1) Коэффициент естественного освещения для производственных помещений со зрительно напряженными работами должен составлять в соответствии со СП 52.13330.2016:

- 0,035 (3,5%) - при одном боковом освещении для наивысшей точности;
- 0,025 (2,5%) - при одном боковом освещении для работ высокой точности;
- 0,020 (2%) - при боковом освещении для работ высокой точности.

2) Световые проемы производственных помещений должны быть ориентированы на север, кроме того, должны быть предусмотрены солнцезащитные приспособления (жалюзи, козырьки, экраны, шторы, матовая окраска стекол и так далее), устраняющие слепящее действие солнечного света на рабочих местах.

В действующих нормах проектирования производственного освещения СП 52.13330.2016 и СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 задаются как количественная (величина минимальной освещенности), так и качественные характеристики (показатель ослепленности и дискомфорта, глубина пульсаций освещенности) искусственного освещения.

Требования к искусственному освещению:

1) Освещенность рабочей поверхности при комбинированном (общем и местном) освещении должна соответствовать нормам. Освещенность рабочих мест светильниками общего освещения в системе комбинированного должна быть не выше 500 и не ниже 150 лк [30].

2) Освещенность рабочих мест в производственных помещениях без естественного освещения должна соответствовать СП 52.13330.2016:

не менее 300 лк - для работы I и II разряда;

не менее 200 лк - для работы III и IV разряда.

В лаборатории для работы над дипломным проектом используется комбинированный вид освещения. Рабочее место соответствует норме.

Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны

В работе используются неорганические и органические вещества, такие как нитрат алюминия ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), сульфат алюминия ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$), сульфат магния ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) и гидроксид аммония (NH_4OH), гидроксид натрия (NaOH).

Вредные вещества в воздухе рабочей зоны нормируются предельно допустимой концентрацией ПДК. Данные по вредным веществам представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Показатели, характеризующие токсичность используемых химических соединений по ГОСТ 12.1.005-88 [33]

| Название вещества | Величина ПДК, мг/м ³ | Преимущественное агрегатное состояние в условиях производства | Класс опасности | Особенность и действия на организм |
|---|---------------------------------|---|-----------------|------------------------------------|
| Al_2O_3 | 6 | А* | 3 | Ф* |
| MgO | 6 | А | 3 | Ф |
| $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ | 10 | А | 3 | - |
| NaNO_3 | 0,1 | А | 1 | - |
| Серебра неорганические соединения | 0,5 | А | 2 | - |
| А-аэрозоль | | | | |
| Ф-аэрозоли. преимущественно фиброгенного действия | | | | |

Аэрозоль оксида магния и алюминия может вызывать раздражение глаз и кожных покровов легкой степени. Вдыхание оксида магния может спровоцировать раздражение горла и носа. Рекомендуется избегать вдыхания и попадание аэрозоля оксида алюминия в глаза и на кожные покровы.

Необходимо соблюдение правил безопасности. Соблюдать правила работы с пожаро- и взрывоопасными веществами. При длительной работе необходима приточно-вытяжная вентиляция.

Средства коллективной защиты: вытяжной шкаф, вентиляция.

Индивидуальная защита: респираторы газопылезащитные РПГ-67, медицинские маски, акриловые перчатки, противогаз марки А (при высоких концентрациях в воздухе рабочей зоны), защита глаз и кожи, герметизация процессов для препятствия выделению паров акриловой кислоты и соответственная вентиляция.

Для охраны труд работника используется инструктаж по безопасности труда (вводный, первичный на рабочем месте, повторный, внеплановый, целевой).

Повышенный уровень шума

Шум является одним из наиболее распространенных в производстве вредных факторов. Люди, работающие в условиях повышенного шума, жалуются на быструю утомляемость, головную боль, бессонницу. Настоящий стандарт распространяется на машины, технологическое оборудование и другие источники шума, которые создают в воздушной среде все виды шумов по ГОСТ 12.1.003-83.

Для оценки шума используют частотный спектр измеряемого уровня звукового давления, выраженного в дБ, в октавных полосах частот, который сравнивают с предельным спектром, приведены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Допустимые уровни звукового давления и уровня звука на рабочих местах [11].

| Рабочее место | Уровни звукового давления, дБ в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц | | | | | | | | Уровни звука, дБ |
|---|---|-----|-----|-----|------|------|------|------|------------------|
| | 63 | 125 | 250 | 500 | 1000 | 2000 | 4000 | 8000 | |
| Лаборатория для проведения экспериментальных работ. | 94 | 87 | 82 | 78 | 75 | 73 | 71 | 70 | 80 |

Защита от шума должна обеспечиваться разработкой шумобезопасной техники, применением средств и методов коллективной защиты, в том числе строительно-акустических: звукоизолирующие кожухи, кабины, акустические экраны, выгородки.

Средства индивидуальной защиты (СИЗ) применяются в том случае, если другими способами обеспечить допустимый уровень шума на рабочем месте не удастся. Средства индивидуальной защиты органов слуха работающих установлены: это противошумные шлемофоны (шлемы), наушники, заглушки, вкладыши.

По физической природе вибрация, также как и шум, представляет собой колебательное движение материальных тел. Санитарные нормы СН 2.2.4/2.1.8.566-96 «Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий» устанавливают классификацию, нормируемые параметры, предельно допустимые значения производственных вибраций, допустимые значения вибраций в жилых и общественных зданиях.

Таблица 5.5 – Предельно допустимые величины нормируемых параметров производственной локальной вибрации при длительности вибрационного воздействия 480 мин (8 ч)

| Среднегеометрические частоты октавных полос, Гц | *Предельно допустимые значения по осям X_l, Y_l, Z_l | | | |
|---|--|-----|----------------------|-----|
| | виброускорения | | виброскорости | |
| | м/с ² | дБ | м/с·10 ⁻² | дБ |
| 8 | 8 | 123 | 2,8 | 115 |
| 16 | 16 | 123 | 1,4 | 109 |
| 31,5 | 31,5 | 129 | 1,4 | 109 |
| 63 | 63 | 135 | 1,4 | 109 |
| 125 | 125 | 141 | 1,4 | 109 |
| 250 | 250 | 147 | 1,4 | 109 |
| 500 | 500 | 153 | 1,4 | 109 |
| 1000 | 1000 | 159 | 1,4 | 109 |
| Корректированные и эквивалентные корректированные значения и их уровни | 2,0 | 126 | 2,0 | 112 |
| * Работа в условиях воздействия вибрации с уровнями, превышающими настоящие санитарные нормы более чем на 12 дБ (в 4 раза) по интегральной оценке или в какой-либо октавной полосе, не допускается. | | | | |

Наша лаборатория соответствует по вышеуказанным параметрам.

Психофизиологические факторы

В течение эксперимента и текущем работе в лаборатории возникают следующие опасные и вредные производственные факторы: физическая нагрузка, перегрузка, монотонность труда, график работы.

Для устранения и уменьшения воздействия психофизиологического фактора надо правильно подобрать график работы и взять перерыв своевременно. Статьей 117 ТК РФ установлено, что работникам, занятым в условиях с неблагоприятным воздействием на здоровье человека вредных физических, химических, биологических и иных факторов, предоставляется ежегодный дополнительный оплачиваемый отпуск.

5.3 ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Лаборатория находится в учебном корпусе ТПУ, рядом находятся другие учебные корпуса. Расстояние до ближайшего жилого дома составляет около 500 м.

Защита атмосферы

Основными загрязнителями атмосферного воздуха являются соединения азота (NO_x , NH_3) и твердые частицы – аэрозоли. Для защиты атмосферы от негативного антропогенного воздействия используются следующие основные меры:

- Экологизация технологических процессов
- Очистка технологических газовых выбросов от вредных примесей
- Рассеивание газовых выбросов в атмосфере
- Устройство санитарно-защитных зон, архитектурно-планировочные решения.

Защита гидросферы

Основными источниками загрязнения гидросферы являются изменения физических и органолептических свойств, увеличении содержания сульфатов,

хлоридов, нитратов, токсичных тяжелых металлов, сокращения растворенного в воде кислорода, появлении радиоактивных элементов, болезнетворных бактерий и других загрязнителей.

Для защиты поверхностных вод от загрязнения предусматриваются следующие экозащитные мероприятия:

- Развитие безотходных и безводных технологий, внедрение систем оборотного

- Очистка сточных вод.

- Очистка и обеззараживание поверхностных вод, используемых для водоснабжения и других целей.

Защита литосферы

Основные значимые составляющие литосферы: почвы, горные породы и их массивы, недра. Причины нарушения верхних слоев земной коры:

- добыча полезных ископаемых;

- захоронение бытовых и промышленных отходов;

- проведение военных учений и испытаний;

- внесение удобрений;

- применение пестицидов.

Утилизация ТБО и люминесцентных ламп

Утилизация представляет собой переработку отходов, имеющую целью использование полезных свойств отходов или их компонентов. В этом случае отходы выступают в качестве вторичного сырья. При сборе отходы должны разделяться по признакам, указанным выше, и в зависимости от дальнейшего использования, способа переработки, утилизации, захоронения.

После сбора отходы подвергаются переработке, утилизации и захоронению. Перерабатываются такие отходы, которые могут быть полезны.

Широкое распространение получила термическая переработка отходов (пиролиз, плазмолиз, сжигание) с последующим использованием теплоты. Мусоросжигающие заводы должны оборудоваться высокоэффективными

системами пыле- и газоочистки, так как существуют проблемы с образованием газообразных токсичных выбросов.

Отходы, не подлежащие переработке и дальнейшему использованию в качестве вторичных ресурсов, подвергаются захоронению на полигонах. Полигоны должны располагаться вдали от водоохраных зон и иметь санитарно-защитные зоны. В местах складирования выполняется гидроизоляция для исключения загрязнения грунтовых вод.

Для утилизации нанопорошков применяются спекания частиц и сжижения качества порошков: увеличение степени агломерации частиц, укрупнение их размеров.

В мире распространены 4 основных способа, позволяющих утилизировать осветительные приборы с ртутью (механический, механико-химический, термический, термовакуумный с криоконденсацией).

В России наиболее распространен способ термовакуумного воздействия. Сначала утилизируемые осветительные приборы собираются, складываются. Когда приборы помещают в печь, их освобождают от упаковки. Далее в печи происходит нагревание до 400°C, при такой температуре происходит переход ртути в газообразное состояние, образовавшийся газ отводится через вытяжку.

Концентрации химических реактивов, используемых в лаборатории, не превышают предельно допустимых концентраций в воздухе. В соответствии с санитарными нормами при работе с водным аммиаком загрязнение окружающей среды не представляет опасности для здоровья людей. Полученные отходы полностью утилизируются.

5.4 БЕЗОПАСНОСТЬ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

На случай возникновения чрезвычайной ситуации (землетрясение, наводнение, пожары, химическое либо радиоактивное заражение и т.п.) должен быть предусмотрен следующий комплекс мероприятий:

- рассредоточение и эвакуация;

- укрытие людей в защитных сооружениях;
- обеспечение индивидуальными средствами защиты;
- организация медицинской помощи пострадавшим.

В чрезвычайной обстановке особенно важное значение имеют сроки эвакуации людей за пределы зон возможного поражения или разрушений (ГОСТ Р 22.0.01-2016, ГОСТ 12.1.002-84.11.).

Очень важно обеспечить общественный порядок, что даст возможность свободному прибытию формирований гражданской обороны (ГО) к месту аварий. Формирования охраны общественного порядка должны приступить к работе в первую очередь.

Используемый технологический процесс в условиях НОИЦ ТПУ относится к категории В, так как используются горючие вещества. В данном случае источником возгорания может оказаться неисправность и неправильная эксплуатация электроустановок.

Существует 5 степеней огнестойкости зданий, сооружений. Помещение лаборатории можно отнести к первой степени огнестойкости.

Предусмотренные средства пожаротушения (согласно требованиям противопожарной безопасности ГОСТ 12.0.004-2015 ССБТ, ГОСТ 12.1.033-81): огнетушитель ручной углекислотный ОУ-5, пожарный кран с рукавом и ящик с песком (в коридоре). Кроме того, каждое помещение оборудовано системой противопожарной сигнализации.

Основными мероприятиями, обеспечивающими успешную эвакуацию людей и имущества из горящего здания, являются:

- составление планов эвакуации;
- назначение лица, ответственного за эвакуацию;
- ознакомление работающих в лаборатории сотрудников с планом эвакуации, который должен висеть на видном месте.
- Инструктаж по ПБ.

ВЫВОДЫ

1. Проведен литературный поиск по методам получения наноразмерных оксидов металлов и антибактериальным свойствам наночастиц серебра и показано, что выбранное направление является актуальным.

2. Установлено, что максимальная температура обжига порошков, полученных методом нанораспылительной сушки (Nano Spray Dryer B-90), обеспечивающая значение удельной поверхности выше $100 \text{ м}^2/\text{г}$, составляет для Al_2O_3 – $600 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3 = 70,6$; $\theta\text{-Al}_2\text{O}_3 = 29,4 \%$), для $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ – $500 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\text{MgO}_{\text{кр}}$, Al_2O_3 – аморф.).

3. Показано, что увеличение скорости нагрева с 3 до 12 К/мин при термообработке позволяет увеличить пористость систем.

4. Продемонстрированно, что максимальное количество оксида серебра осаждается в системах вода – полиэтиленгликоль и вода – глицерин.

5. Установлено, что в растворах с глицерином происходит частичное разрушение сфер носителя и оксид серебра располагается как внутри частиц носителя, так и на поверхности.

6. На модельных системах с пектином показано, что системы $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO/Ag}$ и $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ предотвращают образование плесени.

7. Рабочее место, использованное при выполнении диссертации, соответствует предписаниям НТД.

8. При оценке сравнительной эффективности производства порошка методом механического синтеза и методом распылительной сушки, который является использованным в данном проекте, можно сделать вывод, что настоящий проект является более ресурсоэффективным по сравнению с имеющимися аналоговыми конкурентами, даже учитывая высокие затраты на проведение исследований.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1) Айтмагамбетова А.Ж., Ескожа Д.М., Черемнов А.М. «Разработка и синтез носителя для лекарственных препаратов на основе оксидов алюминия и железа». Международная научная конференция «ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И ТЕХНОЛОГИИ», Россия, г.Томск, 2019.

2) Сюэ Мэн, Айтмагамбетова А.Ж., Ескожа Д.М. «Система Al_2O_3 -магнетит как носитель для лекарственных препаратов». XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ НАУК», Россия, г.Томск, 2019.

3) Айтмагамбетова А.Ж., Черемнов А.М. «Носитель на основе оксидов алюминия и магния». XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ НАУК», Россия, г.Томск, 2019.

4) А.Ж.Айтмагамбетова, Чжоу Линь. «Синтез и исследование наночастиц Al_2O_3/Ag ». XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», Россия, г.Томск, 2020.

5) А.Ж.Айтмагамбетова. «Синтез и исследование наночастиц $Ag/MgAl_2O_4$ ». X Всероссийская научно-практическая конференция «НАУЧНАЯ ИНИЦИАТИВА ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ РОССИЙСКИХ ВУЗОВ», Россия, г.Томск, 2020.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Banerjee S., Sen K. K. Aquasomes: A novel nanoparticulate drug carrier / S. Banerjee, K. K. Sen // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2018. – Vol.43. – P. 446–452.
2. Meng L-Y, Jiang W., Piao W.X., Meng W. Effect of bio-template on the properties of SiO₂/Al₂O₃ composites for drug delivery / L.-Y. Meng et al. // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2016. – Vol. 37. – P. 14–17.
3. Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Королев Д. В., Галагудза М. М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов // *Биоэлектроника и биосенсорика*. – Т.30. – № 6. – 2013. – С. 16-27.
4. Miriyala N., Ouyang D., Perrie Y., Lowry D., Kirby D.J. Activated carbon as a carrier for amorphous drug delivery: Effect of drug characteristics and carrier wettability / N. Miriyala et al. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2017. – Vol.115. – P. 197–205.
5. Jiao X.G., Wang Z., Xiu J.D., Dai W.H., Zhao L., Xu T.L., Du X., Wen Y.Q., Zhang X. NIR powered Janus nanocarrier for deep tumor penetration / X. Jiao, Z. Wang, J. Xiu et al. // *Applied Materials Today*. – 2020. – Vol.18. – P. 100504.
6. Zhang S., Chu Z.Q., Yin C., Zhang C.Y., Lin G., Li Q. Controllable Drug Release and Simultaneously Carrier Decomposition of SiO₂-Drug Composite Nanoparticles / [dx.doi.org/10.1021/ja3123015](https://doi.org/10.1021/ja3123015) // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol.135. – P. 5709–5716.
7. Khatti Z., Hashemianzadeh S.M. Boron nitride nanotube as a delivery system for platinum drugs: Drug encapsulation and diffusion coefficient prediction / Z. Khatti, S.M. Hashemianzadeh // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol.88. – P. 291–297.
8. Сенина М.О., Лемешев Д.О. Получение порошка алюмомагнезиальной шпинели методом совместного осаждения // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2017. – Т.31. – № 6. – С. 75-76.

9. Галимов Г.Г., Валеев А.К., Терешенок А.П. Исследование реакции образования шпинели из химически соосажденной смеси из гидроксоалюмината хлорида магния и гидроксида алюминия // Огнеупоры и техническая керамика. – 2014. – № 11-12. – С. 37-39.

10. Сивков А.А., Ивашутенко А.С., Рахматуллин И.А., Шаненкова Ю.Л. Исследование фазового состава и структуры нанодисперсного порошка системы Al-O, полученного плазмодинамическим методом // Российские нанотехнологии. – 2018. – Т13. – № 1-2. – С. 79-86.

11. Морозова Л.В., Белорусова О.Л., Панова Т.И., Шорников Р.С. Золь-гель синтез нанокристаллической алюмомагниево́й шпинели и получение на ее основе плотной, пористой и прозрачной керамики // Физика и химия стекла. – Т.38. – №6. – С. 768-776.

12. Li Z., Kai D., Chen Z.W., Ren J.S. Near-infrared absorbing mesoporous carbon nanoparticle as an intelligent drug carrier for dual-triggered synergistic cancer therapy // Carbon. – 2015. – Vol.82. – P. 479-488.

13. Samira N., Bizhan M-N. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers in oral cancer drug delivery / S. Nasirizadeh and B. Malaekheh-Nikouei // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2020. – Vol.55. – P. 101458.

14. Туранская С.П., Четыркин А.Д., Дубровин И.В., Туров В.В. Синтез, свойства и применение в экспериментальной медицине и биологии магниточувствительных нанокомпозитов, содержащих благородные металлы // Поверхность. – 2011. – Т.3. – №18. – С. 343–366.

15. Баранов Д. А., Губин С. П. Магнитные наночастицы: достижения и проблемы химического синтеза // Наносистемы. – 2009. – Т1. – №1-2. – С. 129-147.

16 . Финстерле В.В., Бехтгольд Д.В., Корягина А.С. Получение наноразмерного порошка оксида железа (III) и изучение его влияния на биологические объекты // Сборник материалов восьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского

государственного медицинского университета / под редакцией В.А. Лазаренко, П.В. Ткаченко. – Курск. – 2017. – С. 153-155.

17. Петракова А.В., Урусов А. Е., Костенко С.Н., Придворова С.М. Синтез магнитных наночастиц оксида железа для применения в иммуноанализе // Научное обозрение. Химические науки. – 2014. – № 1. – С. 28-29.

18 . Марнаутов Н.А., Комиссарова Л.Х., Татиколов а.С., Ларкина Е.А. Разработка оптимального способа получения однородных по химическому составу и размерам наночастиц магнетита для биомедицинских целей // Успехи современного естествознания. – 2017. – № 6. – С. 23-27.

19. Мильто И.В., Суходоло И.В. Структура печени, легкого, почек, сердца и селезенки крыс после многократного внутривенного введения суспензии наноразмерных частиц магнетита // вестник РАМН. – 2012. – № 3. – С. 75-79.

20 . Полонский В.И., Асанова А.А. Влияние наночастиц серебра на биологические объекты // вестник Крас ГАУ. – 2018. – № 6. – С. 271-276.

21 . Fordham W.R., Redmond S., Westerland A., Cortes E.G. Silver as a bactericidal coating for biomedical implants / W.R. Fordham et al. // Surface & Coatings Technology. – 2014. – Vol.253. – P. 52-57.

22. Pareek V., Gupta R., Panwar J. Do physico-chemical properties of silver nanoparticles decide their interaction with biological media and bactericidal action? A review / V. Pareek et al. // Materials Science & Engineering C. – 2018. – Vol.90. – P. 739–749.

23 . Shanmugasundarama T., Radhakrishnan M., Gopikrishnan V., Pazhanimurugan R. A Study of the bactericidal, anti-biofouling, cytotoxic and antioxidant properties of actinobacterially synthesised silver nanoparticles / T. Shanmugasundaram et al. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2013. – Vol.111. – P. 680– 687.

24. ТК РФ N197-ФЗ. Трудовой кодекс российской федерации. – Введ. 2001-12-26. – М: Стандартинформ, 2016.

25. ГОСТ 12.2.032-78. ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. – Введ. 1979-01-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2001.

26 . ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). – Введ. 1977-01-01. – М.: Стандартиформ, 2007.

27. ГОСТ 12.0.003-2015. ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. – Введ. 2017-03-01. – М.: Стандартиформ, 2019.

28 . ГОСТ 12.1.019-2017. Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. – Введ. 2019-01-01. – М.: Стандартиформ, 2019.

29. ГОСТ 12.1.033-81 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. – Введ. 1982-07-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2001.

30 . СанПиН 2.2.1/2.1.1.1031-01. Проектирование, строительство, реконструкция и эксплуатация предприятий, планировка и застройка населенных мест. Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов. – Введ. 2001-05-17. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2001.

31. СП 52.13330.2016. Естественное и искусственное освещение. – Введ. 2017-05-08. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2001.

32 . СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий. – Введ. 2003-06-15. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2003.

33. ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. – Введ. 1989-01-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2001.

34. ГОСТ 12.1.003-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (с Изменением N1). – Введ. 1984-07-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2002.

35 . СН 2.2.4/2.1.8.566-96 Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий. Санитарные нормы. – Введ. 1996-10-31. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2004.

Раздел (1)
LITERATURE REVIEW

Студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|---------------------|---------|------|
| 4БМ82 | Айтмагамбетова А.Ж. | | |

Консультант школы отделения ИЯФТ, отделения ИЯ:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------------------|---------------------|------------------------------|---------|------|
| Старший преподаватель | Ажель Юлия Петровна | Отделение иностранных языков | | |

1. LITERATURE REVIEW

1.1. Carriers for drugs

Currently, there is a serious problem to develop new, effective, environmentally friendly, cheap and biodegradable materials with slow / controlled release as drug carrier materials in medicine and the pharmaceutical industry. In recent years, various nanocarriers have been developed and manufactured using different methods to achieve effective loading and controlled release of drugs, which has attracted great attention of researchers to the field of cancer therapy. Various mature targeted drug delivery vehicles, such as metal oxides, silicon materials, polymers, carbon materials, and others have been investigated.

In the research [**Error! Bookmark not defined.**], nanoparticle (NP) with several features including effective cellular uptake, controllable release, and safe excretion from the biological system after functioning has demonstrated an ideal carrier-drug system (Figure 1.1).

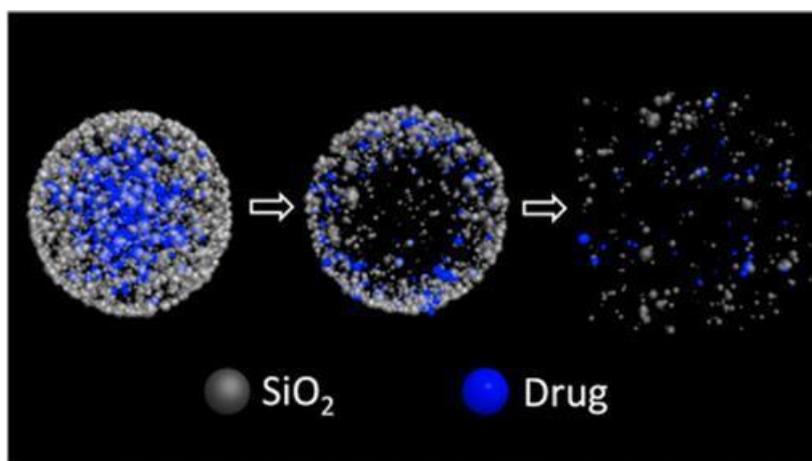


Figure 1.1 – Drug release simultaneously with carrier degradation

Taking methylene blue (MB) as an example, it has been shown that by creating a radial concentration gradient of MB in the NP, MB release occurs simultaneously with the SiO₂ carrier decomposition caused by drug molecule diffusion. The key factors determining the specific MB release and SiO₂ carrier decomposition characteristics have been identified. The experimental results allow developing the most attractive and promising NPs carrier-drug system for diagnostic and therapeutic applications. As well, it has been shown that such a simple growth

mechanism can be applied to many other molecules employing the SiO₂ NP carrier with the same achieved characteristic.

Figure 1.2 demonstrates a typical transmission electron microscopy (TEM) image of the as-synthesized silica-MB NPs. They have spherical shape with an average diameter of ~80 nm. Successful incorporation of the MB into the NPs using the absorption spectrum taken from the NP sample was suggested. Compared to the pure MB absorption measured in aqueous solution, its characteristic absorption at ~665 nm (for monomer absorption) and ~600 nm (for dimer absorption) were clearly observed in the SiO₂-MB NP sample, but not in the control sample containing pure SiO₂ NPs (Figure 1.2b). The relatively higher intensity of the dimer absorption peak (as compared to the monomer one) indicated aggregation of MB molecules, which occurred when they were grown into the SiO₂ NPs. This served as an additional piece of evidence that MB resided inside the SiO₂ NPs.

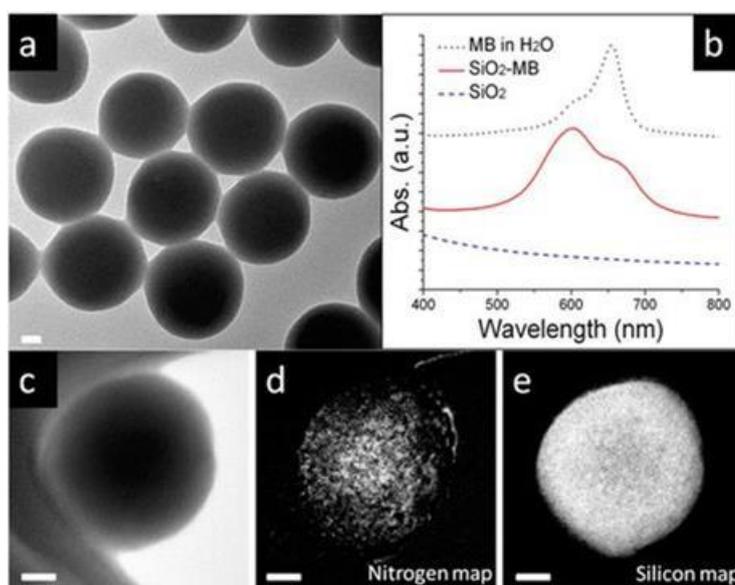


Figure 1.2 – Characterizations of SiO₂-MB NPs. (a) Typical TEM image of the SiO₂-MB NPs. (b) Absorption spectra taken from pure MB, SiO₂-MB NPs, and pure SiO₂ NPs in aqueous solutions. (c) Filtered bright-field TEM image of single NP and the corresponding EELS maps of (d) nitrogen and (e) silicon. The scale bar is 20 nm.

The MB release/SiO₂ decomposition rate can be manipulated by controlling the source MB concentration during the NP growth. Figure 1.3 shows the comparison of morphology evolution of three SiO₂-MB NP samples (M1–M3 with MB loading amount as 75, 110, and 230 μg MB/mg NP, respectively.)

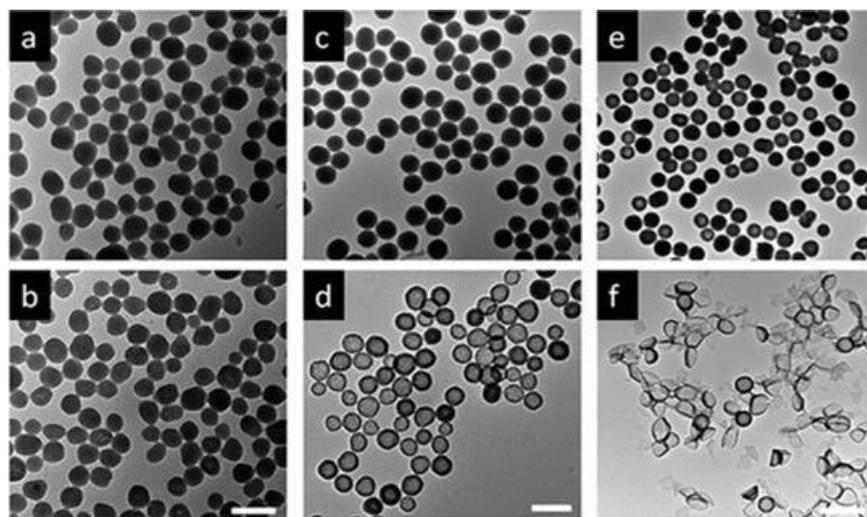


Figure 1.3 – Controllable drug release and self-decomposition of SiO₂-MB NPs. TEM images of the freshly prepared SiO₂-MB NPs (top row) and those after being immersed in deionized water for 2 days (bottom row). Samples (a,b) M1, (c,d) M2, and (e,f) M3. The scale bar is 100 nm for (a,b), 200 nm for (c,d), and 2 μm for (e,f).

The experimental results allows us to suggest the most attractive and promising NPs carrier-drug system for diagnostic and therapeutic applications. This simple growth mechanism can be applied to many other molecules employing the SiO₂ NP carrier with the same achieved characteristic.

In the work [**Error! Bookmark not defined.**], the production of aluminum-magnesium spinel by coprecipitation is presented. Precipitation from aqueous solutions is the most productive and simple method, which does not require elevated temperatures and pressures, organic solvents. A relatively short reaction time is also an advantage. In the study the salts of Mg(NO₃)₂, Al(NO₃)₃·6H₂O and a solution of ammonia as a precipitant were used. As a result of deposition, an amorphized powder with a particle size of 100-500 μm calcined at temperatures from 800 to 1300°C was obtained (Figure 1.4 a). It has been established that the spinel formation process depends on many factors: the dispersion of the initial components, their nature and type of impurities, specially introduced additives, annealing conditions, etc. Spinel formation begins at 397-497°C.

However, the resulting spinel is in this extremely fine, almost amorphous state. Good crystallization of spinel can be observed at a synthesis temperature of 697-897°C.

According to the differential thermal analysis (DTA) (Figure 1.4 b), it can be said that the spinel formation process in the resulting powder begins at a temperature of 390°C and ends at 870°C.

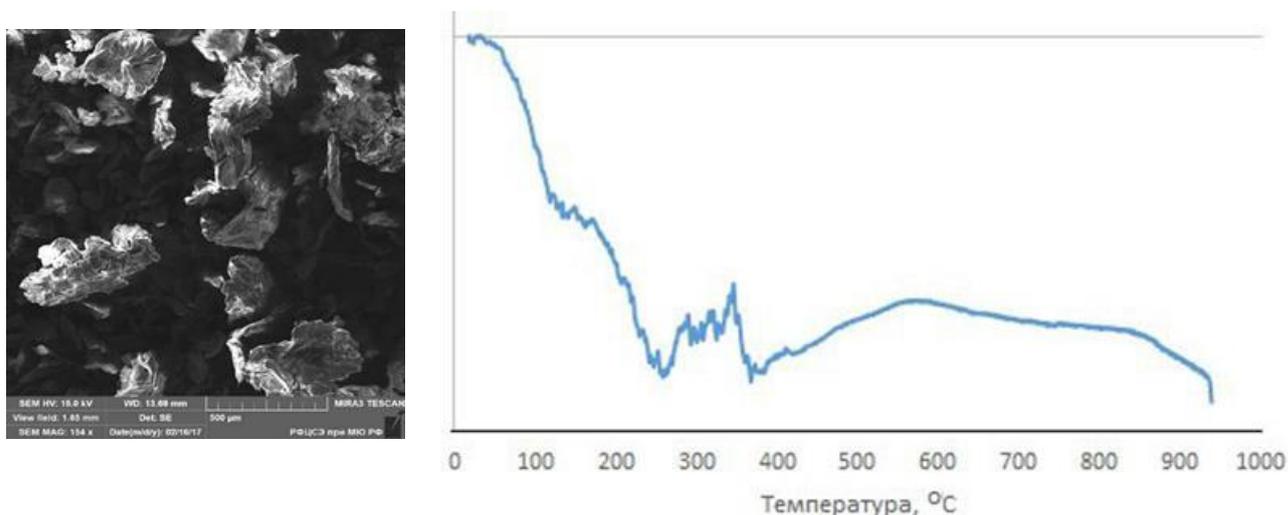


Figure 1.4 – a) SEM powder obtained by coprecipitation; б) DTA Powder Results

However, the data of X-ray phase analysis carried out for the powders obtained at 800 and 950°C allow us to conclude that at these temperatures the formation of a pure phase of alumina-magnesian spinel does not occur, since the presence of extraneous phases is detected in the powder. In this regard, it is advisable to synthesize MgAl_2O_4 spinel at a higher temperature.

The authors of the papers [**Error! Bookmark not defined.**] have synthesized MgAl_2O_4 aluminum-magnesium spinel at relatively low temperatures from a chemically precipitated mixture of magnesium chloride hydroxoaluminate and aluminum hydroxide. In the course of research it was found that the reaction of spinel formation from the specified mixture also begins at 280-300°C.

Heating of the precipitate is accompanied by endothermic effects at 150, 320 and 420°C (Figure 1.5).



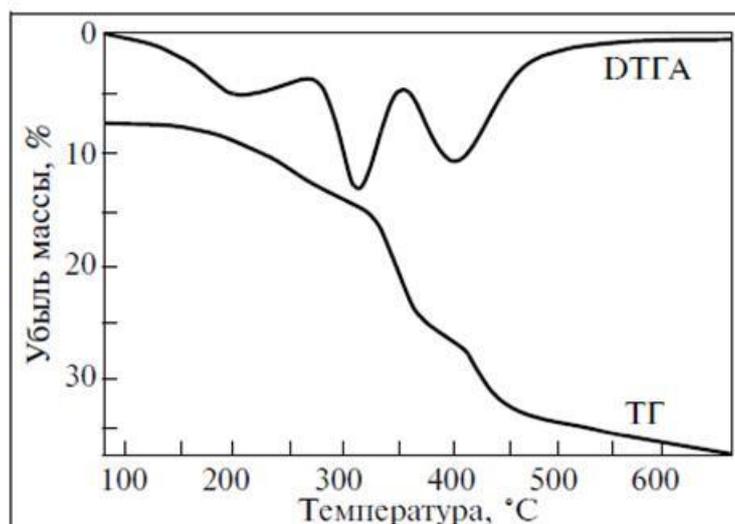


Figure 1.5 – Differential Thermogravimetric Analysis Curves

It was found that the spinel is formed from the mixture in two phases: at 280-300°C per 1/6 part and at temperature of at least 400°C for the remaining 5/6 parts.

In the work [Error! Bookmark not defined.] the results of experimental studies of the phase composition and structure of nanodispersed Al-O powder obtained using the plasma-dynamic method have been shown. Using X-ray diffractometry and TEM, it was found that the resulting product contains σ -Al₂O₃ and MgAl₂O₄ (Figure 1.6).

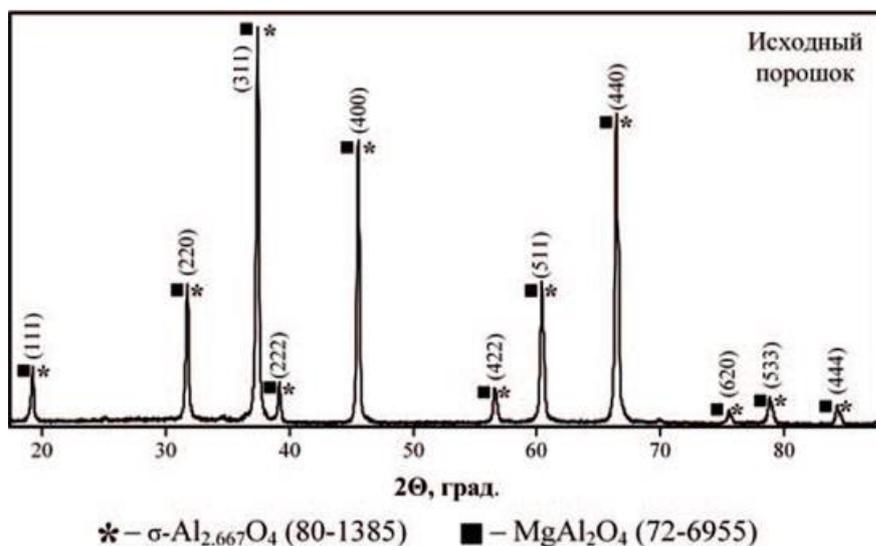


Figure 1.6 – XRD picture of product

Figure 1.7 demonstrates the TEM data of the plasma dynamic synthesis product (PDS). The bright-field TEM image of a typical cluster of particles shows that the majority of particles belong to the nanoscale fraction with a size distribution from ~ 10 to ~ 200 nm.

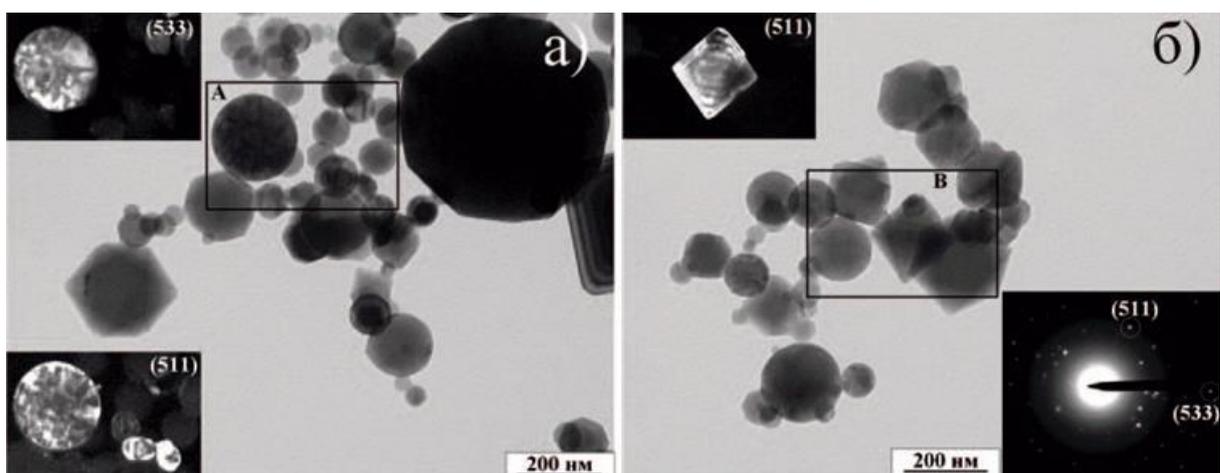


Figure 1.7 – TEM images of the obtained PDS product: a) cluster №1; b) cluster №2

Studies of the phase composition evolution of the initial product of plasmodynamic synthesis during its heat treatment are presented in Figure 1.8.

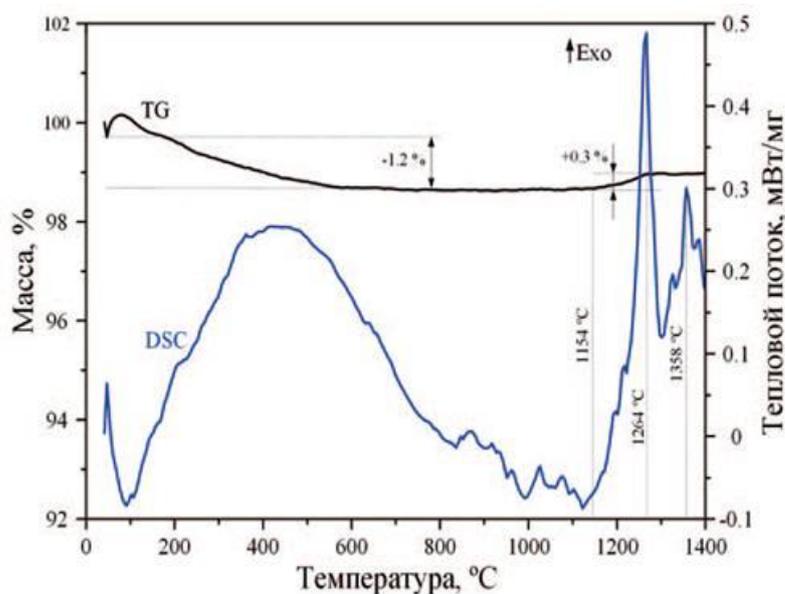


Figure 1.8 – Thermogravimetry and Differential Scanning Calorimetry

Thermogravimetric analysis conducted in an argon atmosphere did not demonstrate a change in the mass of the sample upon heating, but DSC showed a noticeable manifestation of the endothermic effect.

Noticeable changes occur in the XRD patterns of the powders after annealing at 1000°C and more (Figure 1.9).

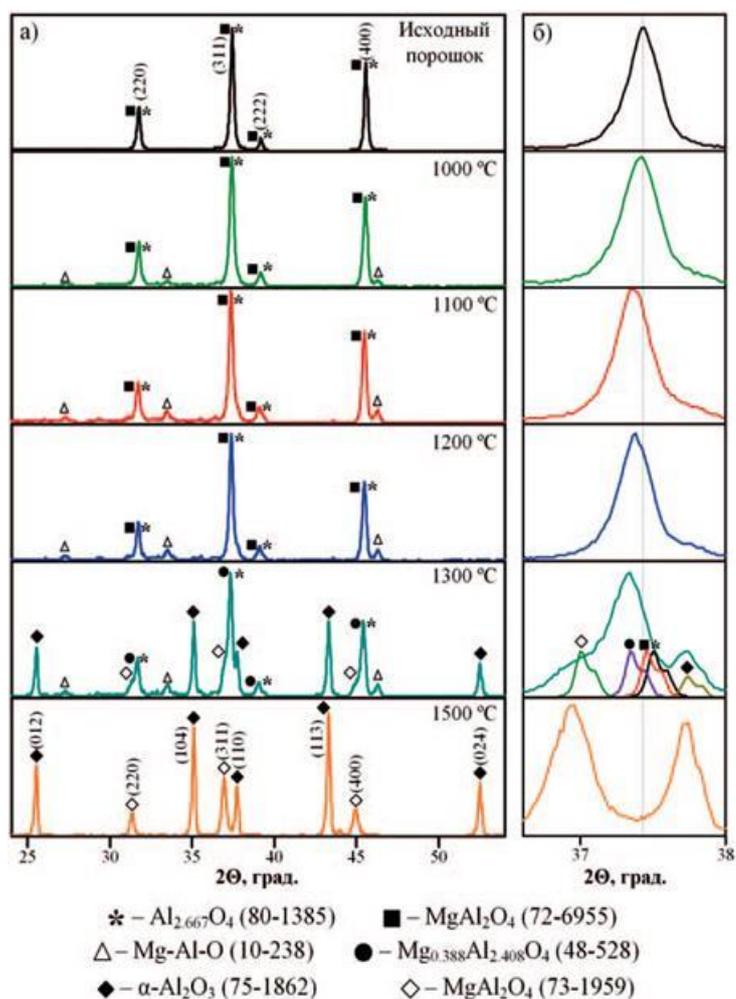


Figure 1.9 – X-ray phase analysis of the PDS product in the temperature course: a) full view of XRD patterns; b) XRD picture of the selected main reflection of the α - Al_2O_3 phase

All dark-field TEM images, particularly in the light of diffracted beams marked on the selected diffraction area (VPD) (Figure 1.10) show that there is no spherical objects with a polycrystalline nanostructure specific to the initial powder. It is an expected result due to the advantage of phase transformations and recrystallization in nanostructured systems.

The results obtained in the work allow further use of the product to create durable ceramics of aluminum oxide with improved performance characteristics for various fields of science and technology, for example, in the manufacture of wear-resistant tools, heat-loaded parts of gas turbines, and internal combustion engines. Due to the special magnetic, dielectric and optical properties, Al_2O_3 -based ceramics are promising for the creation of high-temperature fuel cells, permanent magnets, microelectronic products with a high density of elements, nanomembranes, etc.

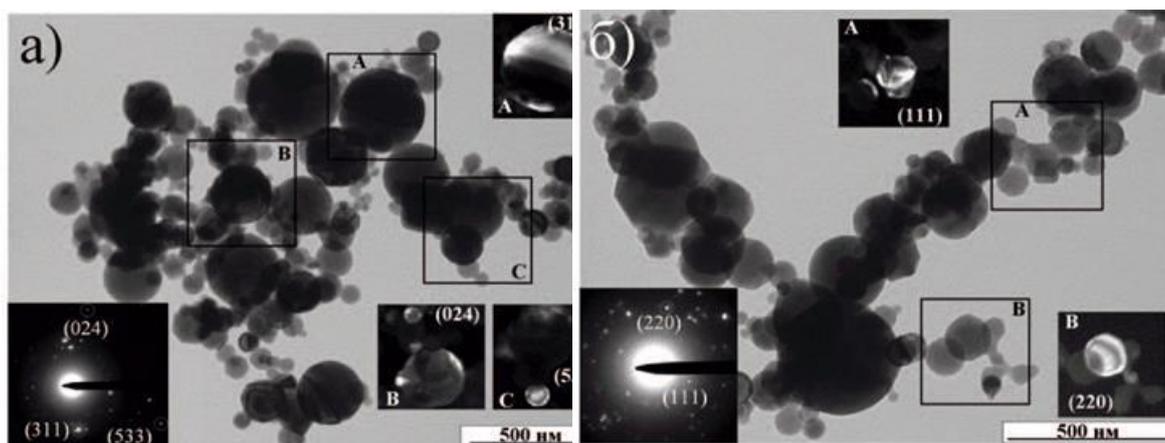


Figure 1.10 – TEM images of the annealed material at temperature of 1300 ° C: a) cluster №1; b) cluster №2

According to [Error! Bookmark not defined.], MCNs used in the study function not only as near-infrared absorbing agents, but also as nanocarriers with a high drug loading efficiency. The surface modification of MCN with biomacromolecules (hyaluronic acid) through disulfide unit makes the system sensitive to both intracellular hyaluronidase-1 and GSH to release the carried drug. The hyaluronic acid on MCN simultaneously confers the system biocompatibility and a cancer cell targeting ability. By combining these capabilities, the multifunctional nanoplatform shows an effective therapeutic efficiency toward the target cells (Figure 1.11).

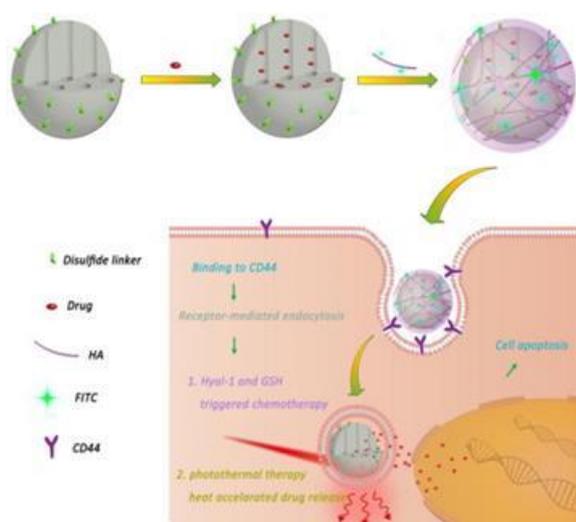


Figure 1.11 – Schematic of the preparation process of DOX-MCN-HA and intra-cellular Hyal-1 and GSH-responsive chemotherapy and NIR triggered photothermal therapy.

Having demonstrated the internalization experiments, we were in a position to evaluate the intracellular distribution of MCN-HA. LysoTracker dye and DAPI were

used to stain the acidic organelles and cellular nuclei of MDA-MB-231 cells, respectively. We found that MCN-HA was dominantly localized in Lysotracker-labeled acidic organelles after 3 h of incubation (Fig. 1.12). Those nanoparticles that were trapped inside endosome/lysosome were yellow in color being the result of the overlap between red (Lysotracker) and green (MCN-HA) spots. The behavior would be beneficial for releasing drug molecules in the MCN through the Hyal-1 initiated HA degradation.

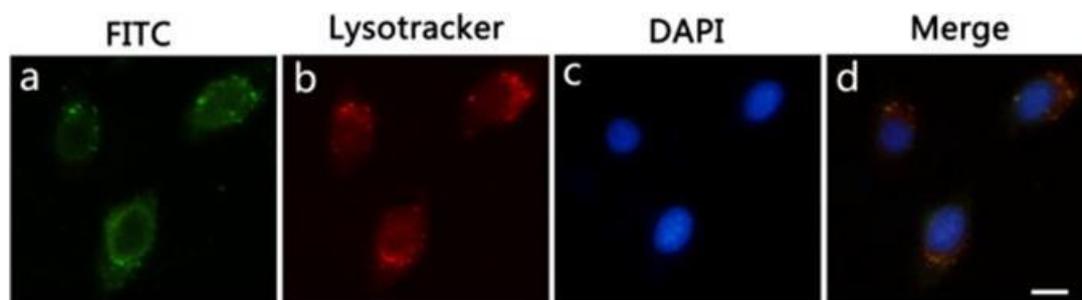


Figure 1.12 – Intracellular delivery MCN-HA observed by CLSM. The acidic organelles were stained by Lysotracker Red, and the nuclei were stained by DAPI. The scale bar is 20 μm .

In the work [**Error! Bookmark not defined.**] the effects of SLN and NLC encapsulating on stability, cellular toxicity, tumor inhibitory effects, oral bioavailability, and biodistribution of synthetic and herbal anticancer medicines are discussed.

SLNs and NLCs have numerous advantages, such as preparation without organic solvents and construction using biocompatible and biodegradable ingredients, encapsulating drugs and decreasing their side effects on the GI tract, saving sensitive drugs from acidic environment, and ability to encapsulate lipophilic drugs more easily.

Depending on the type of ingredients and the preparation method, solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers are divided into several types. One type of SLN and NLC are shown in Fig. 1.13.

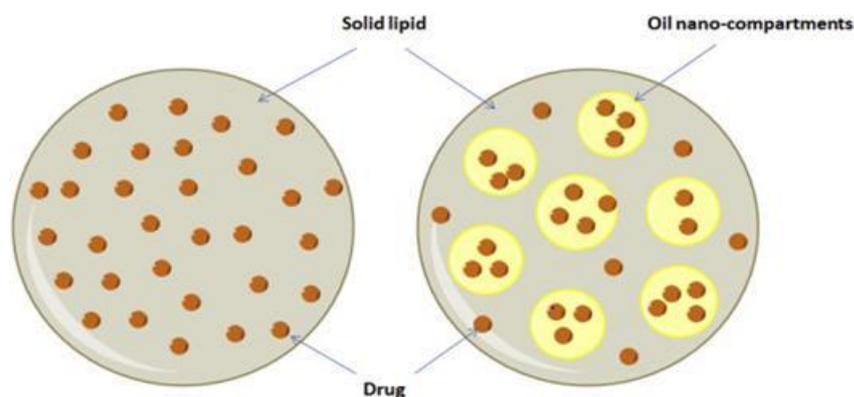


Figure 1.13 – Solid lipid nanoparticle (left) and nanostructured lipid carrier (right) schematic structure

Lipid nanoparticles are prepared in various ways, including high shear homogenization and sonication. Lyophilization and spray drying are methods that are used to create pharmaceutical solid products from aqueous dispersion.

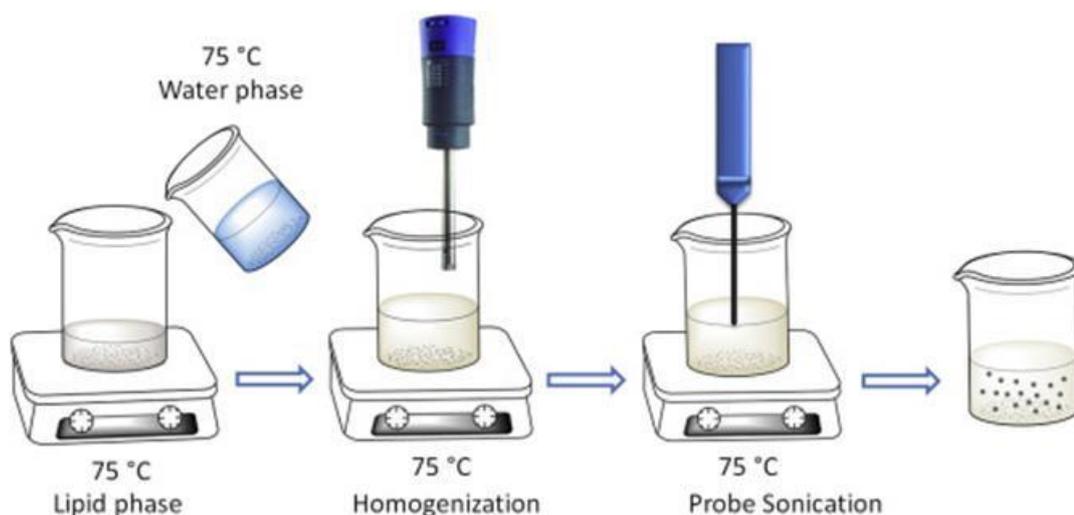


Figure 1.14 – Scheme of hot homogenization and sonication methods

SLNs can affect *in vitro* cell toxicity and uptake and drug efficacy. Many researchers studied these cellular effects on numerous cell lines.

1.2. Bactericidal properties of Ag

Being an unprecedented class of industrial environmental pollution, nanoparticles directly affect almost all types of organisms. It has been established that technogenic silver nanoparticles can have positive, negative and neutral effects on various test objects. The most sensitive test objects to the action of silver nanoparticles are unicellular algae and water crustaceans, which makes aquatic

ecosystems one of the most vulnerable environmental objects to their effects. The high sensitivity of these organisms puts them in a number of very promising test objects for operational monitoring of the quality of media contaminated with silver nanoparticles [Error! Bookmark not defined].

Silver has long been known as a broad-spectrum bactericide.

In the work [Error! Bookmark not defined.], the mechanisms of the confrontation of bacteria with various drugs and the effect of the physicochemical properties of silver species on their bactericidal effect are discussed. Fig. 1.15 pictorially depicts the effect of various parameters on the dissolution of silver ions from Ag NPs in aqueous biological medium.

The probable action of Ag NPs can be defined using hindering the energy (ATP) generation due to uncoupling of oxidative phosphorylation from respiratory electron transport, intrusion in membrane permeability, inhibiting respiratory chain enzymes, decreasing the functionality of other intracellular components by generating free reactive oxygen species (ROS), etc. (Fig. 1.16).

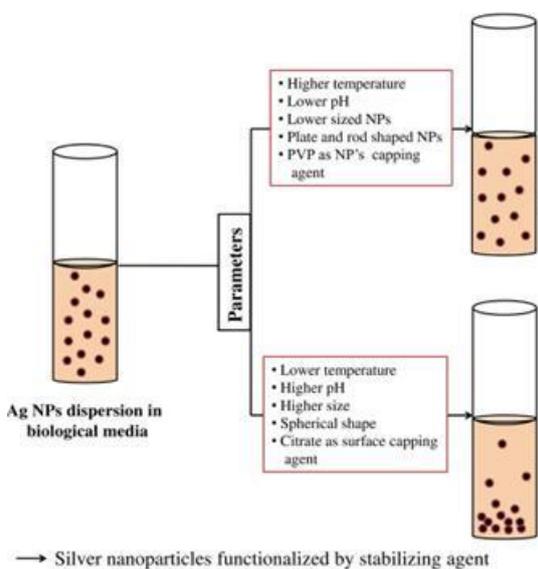


Figure 1.15 – Effect of various physico-chemical parameters (temperature, pH, size, shape and surface capping) on the stability of Ag NPs and dissolution kinetics of Ag⁺ in aqueous biological medium

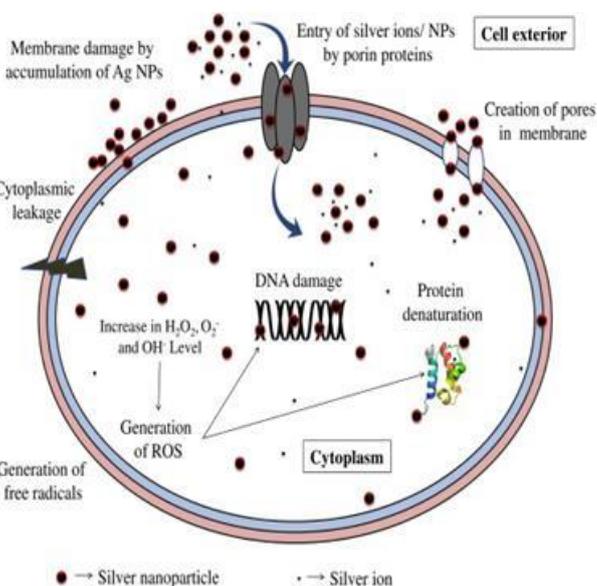


Figure 1.16 – Effects of Ag NPs on the molecular machinery of bacterial cell

However, the behavior of Ag species (Ag⁰ NPs/Ag⁺ ions) in the aqueous biological media, in which their antimicrobial activity is tested, remains unclear. This

also depends on the physico-chemical parameters (size, shape, crystallinity, surface coating etc.) of NPs as well as the physical conditions of the media.

In this study [**Error! Bookmark not defined.**], AgNPs were successfully synthesised using extremophilic actinobacterium *Streptomyces naganishii*. To select the production of nanoparticles, 25 strains of actinobacteria were selected. Of these strains, strain MA7 showed good production and was selected for extracellular synthesis of Ag NP. The color intensity of the culture filtrate in the synthesis of nanoparticles was studied with various parameters.

The morphology and size of Ag NP are more clearly shown in the image recorded at high magnification. Ag nanoparticles were mainly spherical in shape and had a large size distribution of 5 to 50 nm (Fig. 1.17).

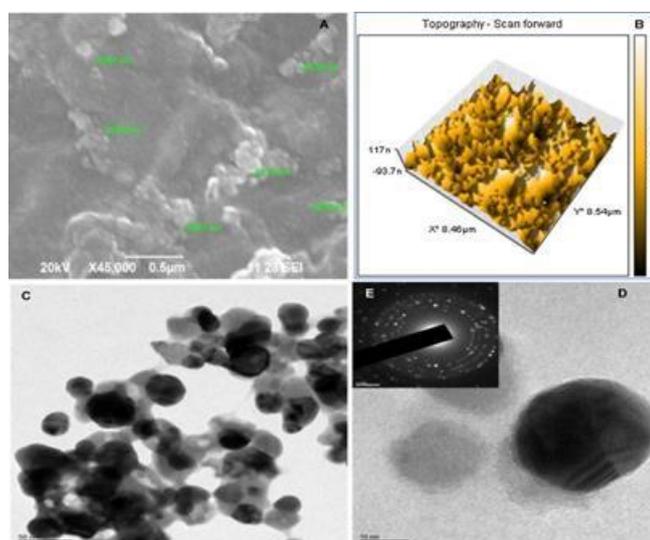


Figure 1.17 – Morphology of synthesised AgNPs (A – Scanning electron microscopic observation at 45,000 \times , B – 3D topography of atomic force microscopic observations, C & D – Transmission electron microscopic images (C = TEM, D = HR-TEM) & E – Selected area electron diffraction pattern of microbially synthesised AgNPs).

Based on the experimental results, the interaction between the surface and biomolecules secreted by actinobacteria was very strong and led to crystal growth, which was inhibited by inhibiting the accumulation of silver atoms on the surface.

A panel of pathogenic bacteria was selected and analyzed to evaluate the antimicrobial activity of the synthesized nanoparticles. The panel included both gram-positive and gram-negative bacterial strains. Figure 1.18 (A – B) shows only nanoparticles that showed significant antibacterial activity compared to silver nitrate

and standard antibiotics such as erythromycin, chloramphenicol, tetracycline and vancomycin.

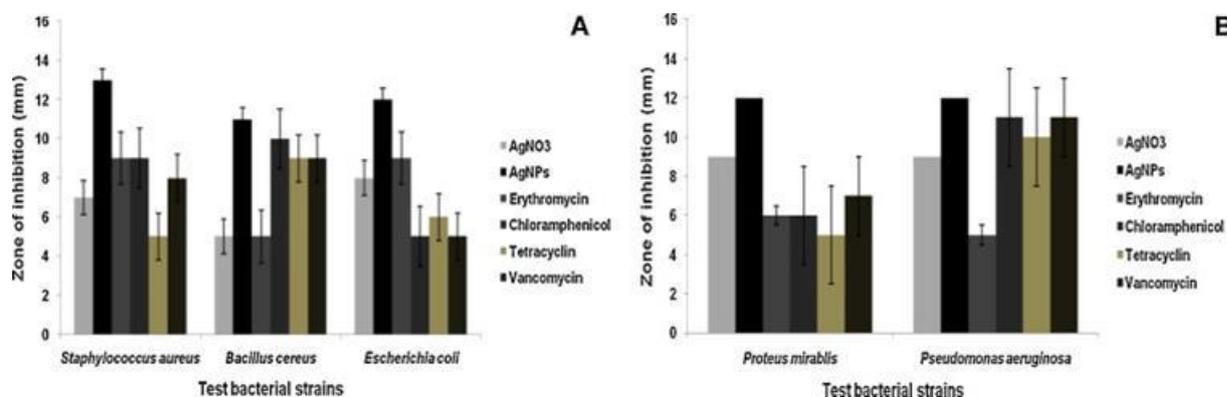


Figure 1.18 – Antibacterial activity of AgNPs against bacterial strains. Error bars represent mean \pm standard deviation (n = 3).

The compounds were tested against the human cervical (HeLa) cancer cell line. The test compounds exhibited potent cytotoxicity/anticancer activity in the tested cell line. The AgNPs exhibited high cell growth inhibition compared to AgNO₃ (Fig. 1.19). The results showed that the growth inhibition (GI50) and lethal concentration (LC50) of the AgNPs were 1.53 and 24.39 μ g, respectively. The mortality data obtained in this study allow us to predict their potential as cytotoxic and anti-tumour agents.

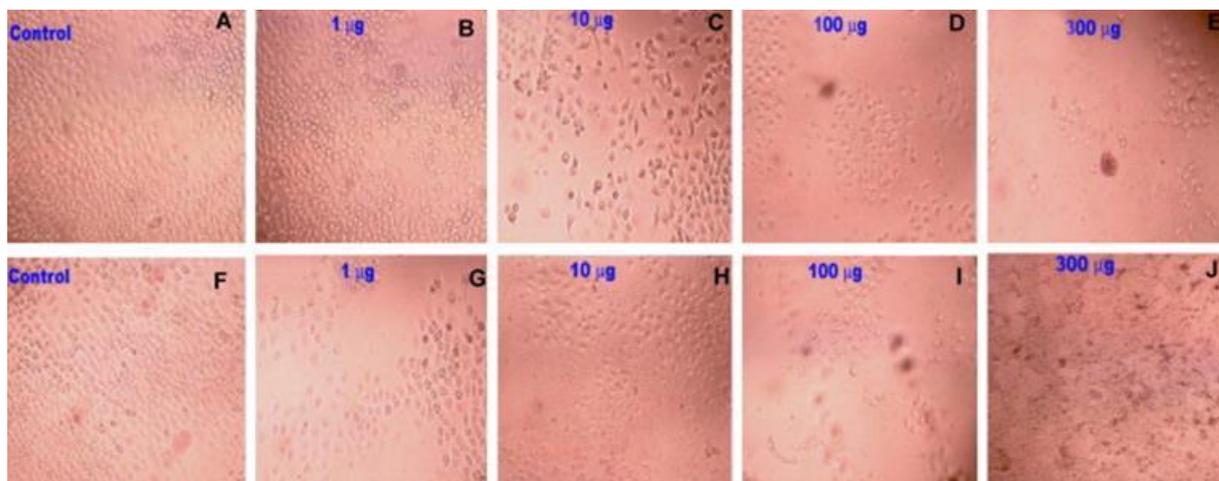
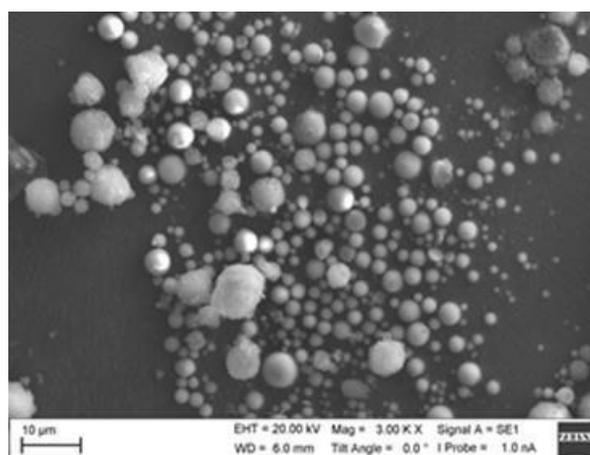
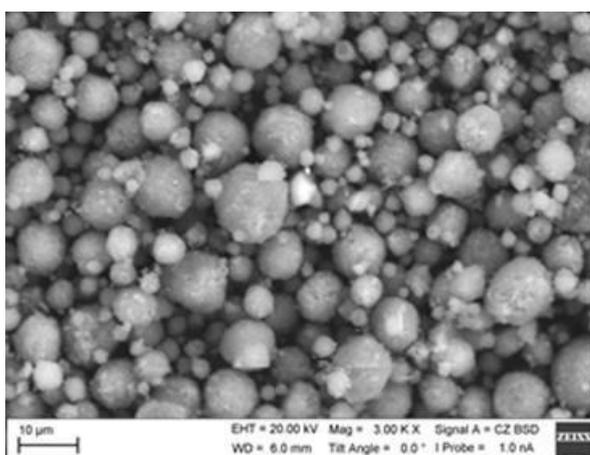
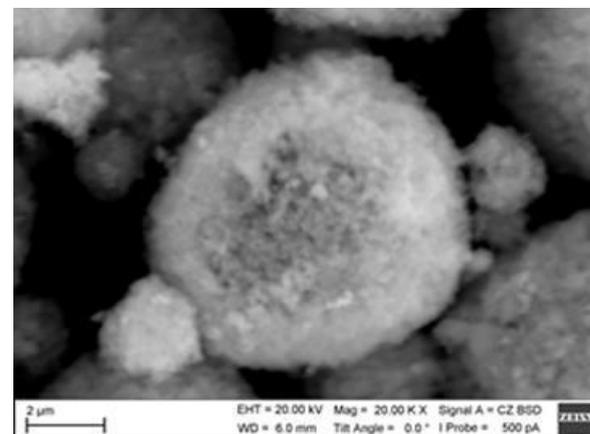
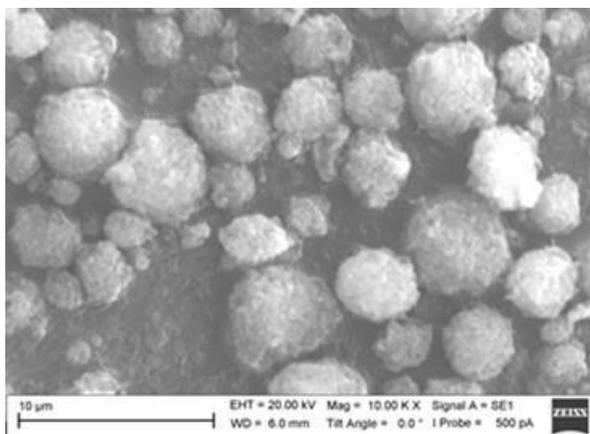
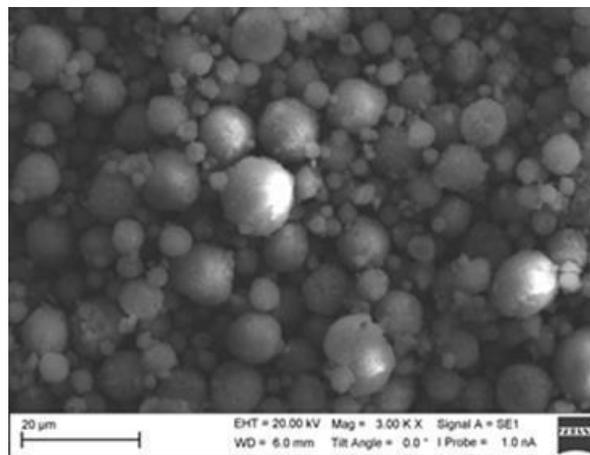
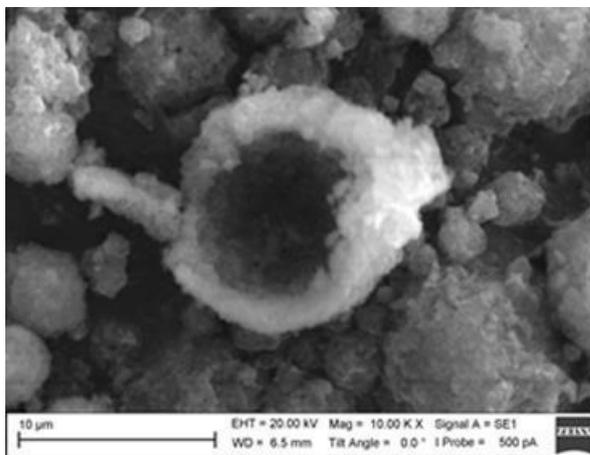


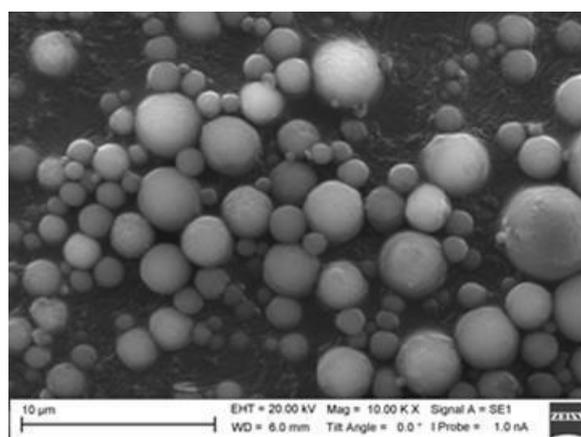
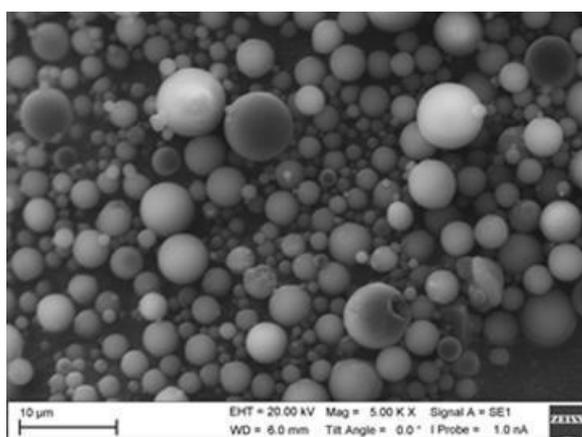
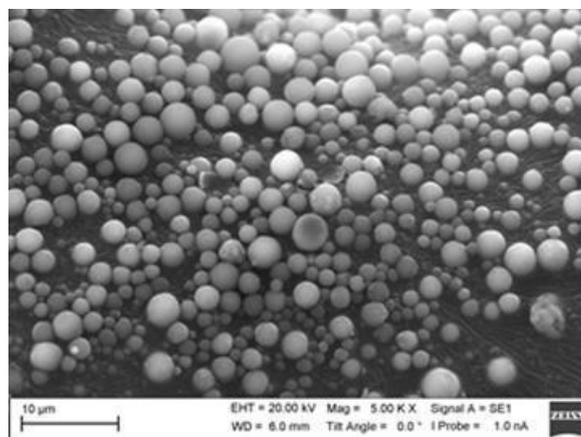
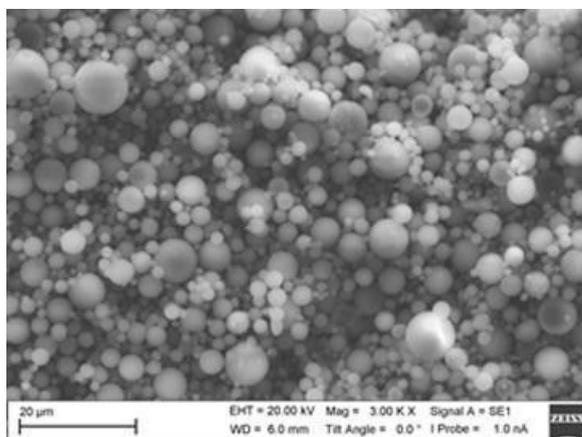
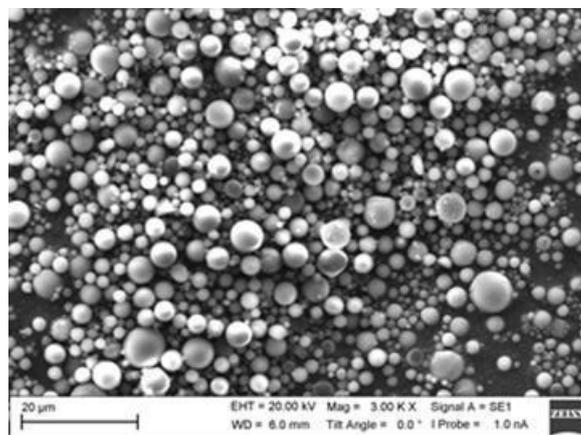
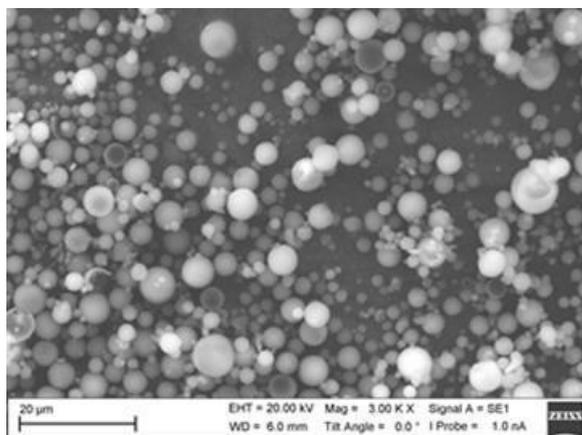
Figure 1.19 – Cytotoxic activity of AgNPs (A–E) and AgNO₃ (F–J) on the HeLa cell line at different concentrations

The current study allows determining that the actinobacterium *S naganishii* (MA7) is a potential source for the synthesis of AgNPs with very good antibacterial, anti-biofouling, antioxidant and cytotoxic effects.

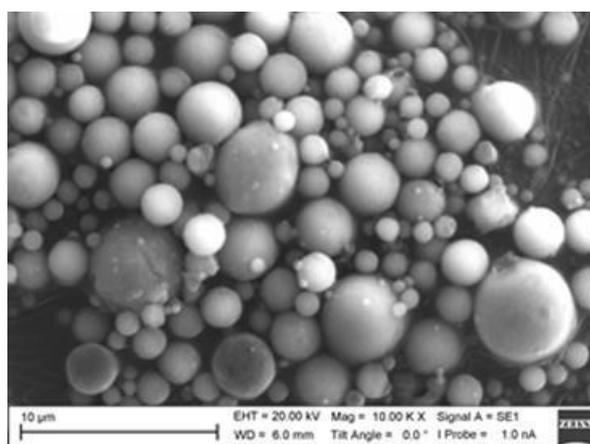
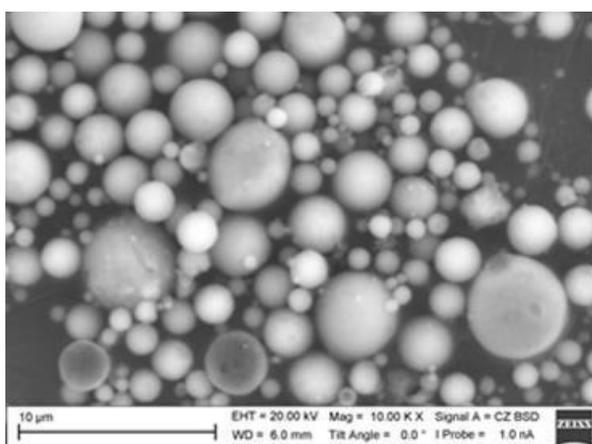
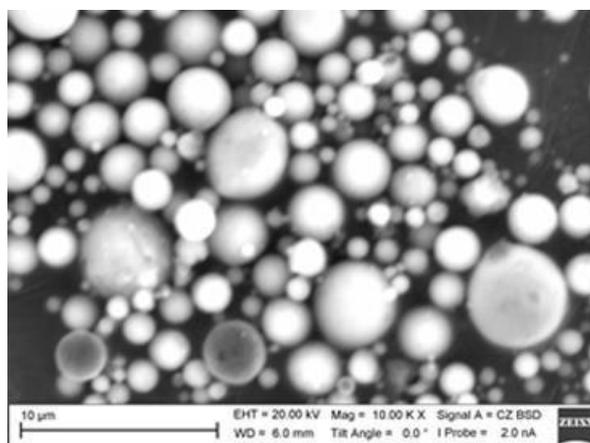
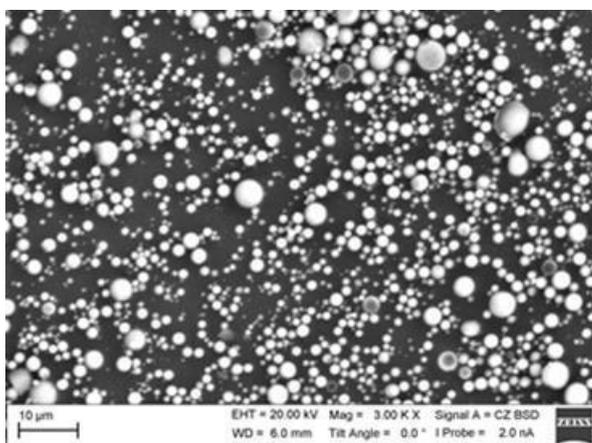
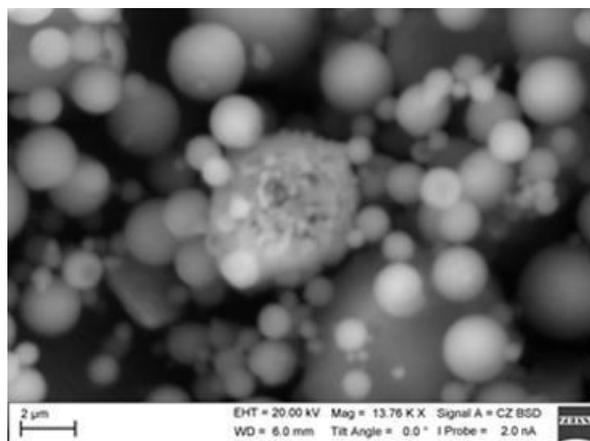
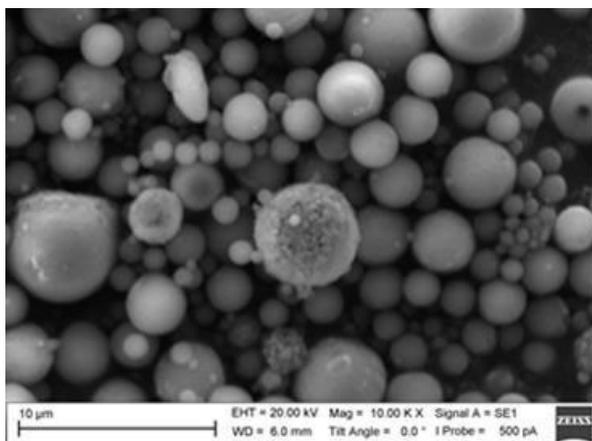
1. РЭМ-ИЗОБРАЖЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ



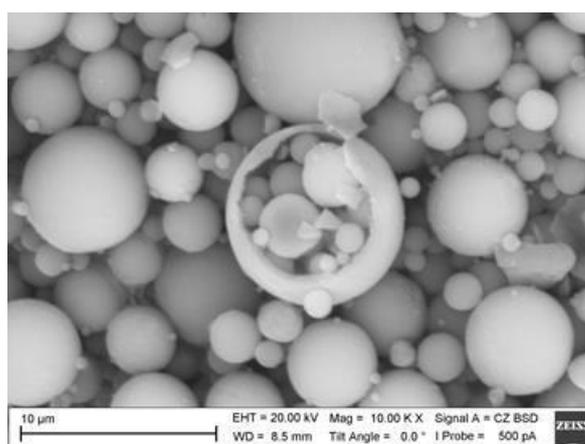
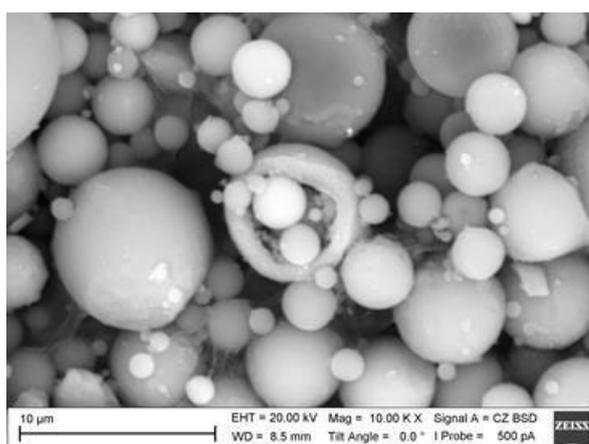
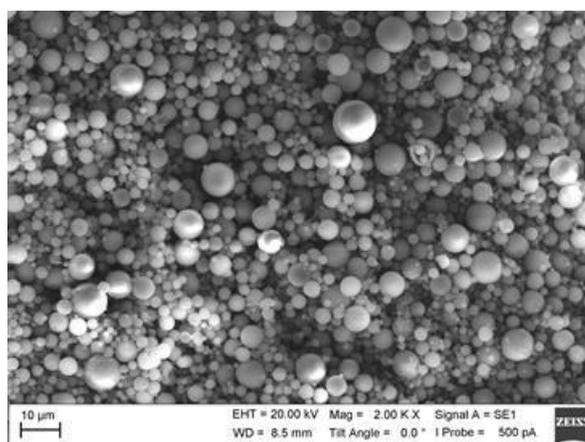
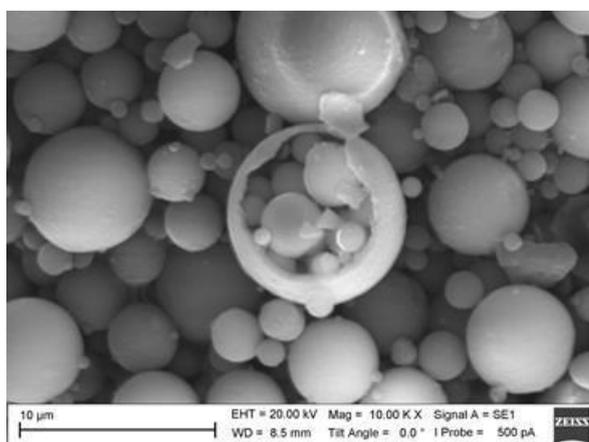
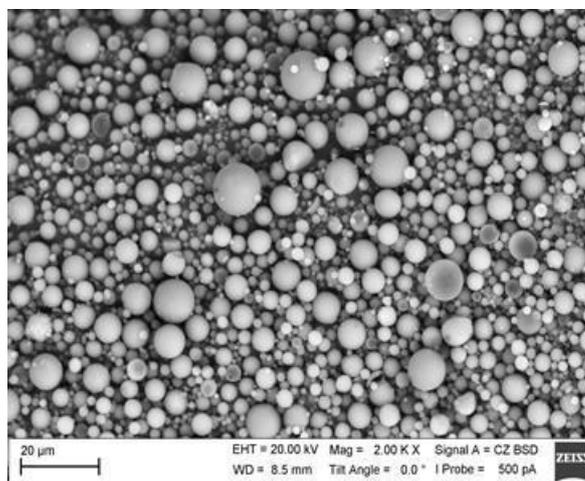
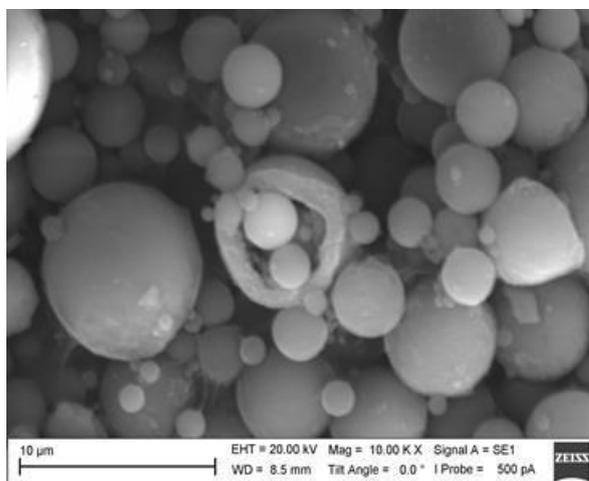
2. РЭМ-ИЗОБРАЖЕНИЯ НЧ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ 500°C, СКОРОСТЬ 3К/МИН, ВЫДЕРЖКА 60МИН



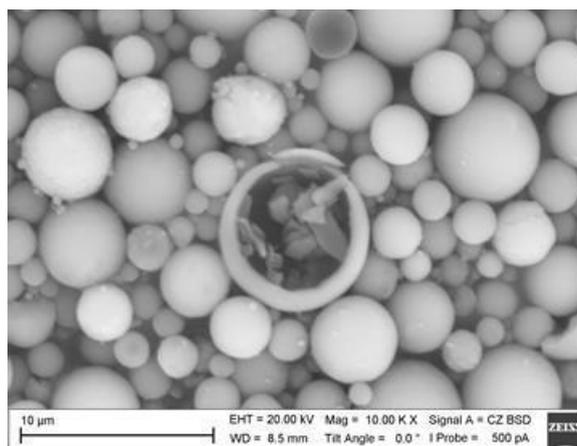
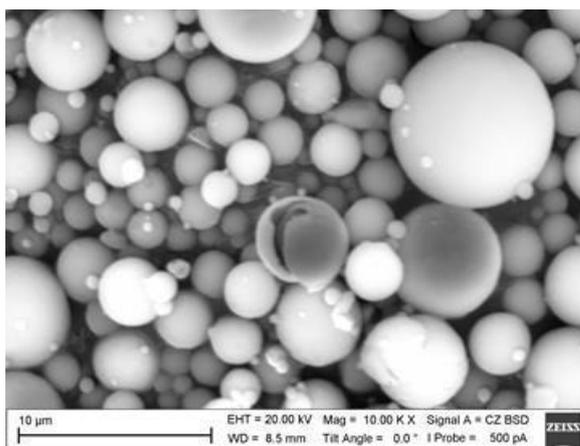
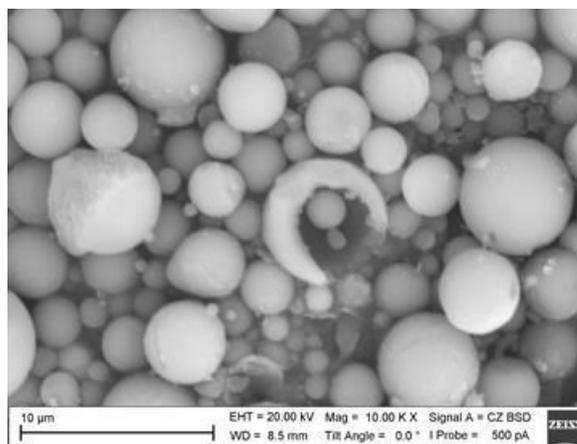
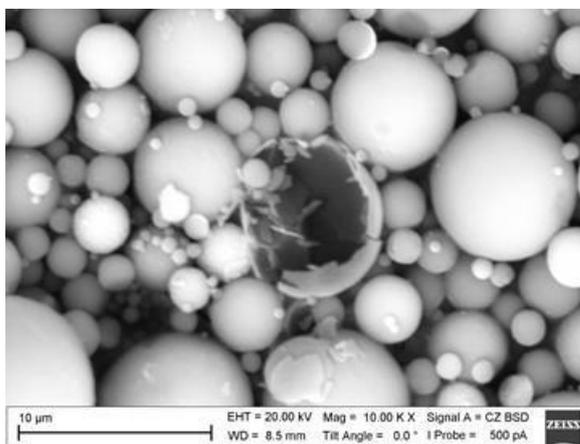
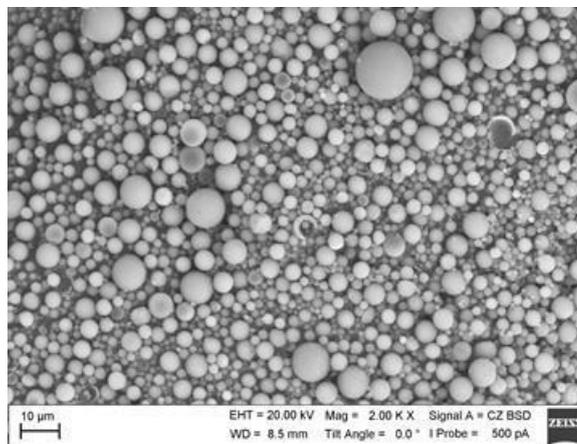
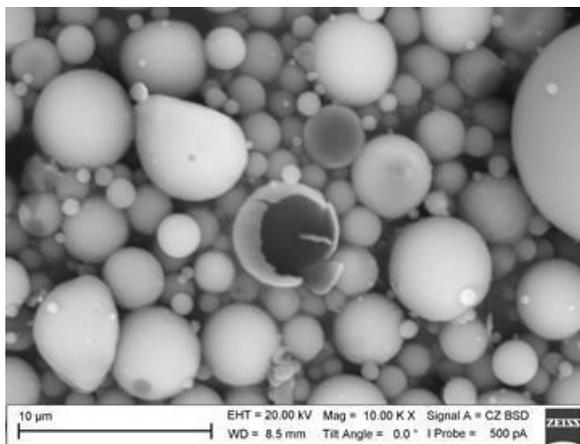
3. РЭМ-ИЗОБРАЖЕНИЯ НЧ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ 1000°C, СКОРОСТЬ 3К/МИН, ВЫДЕРЖКА 60МИН



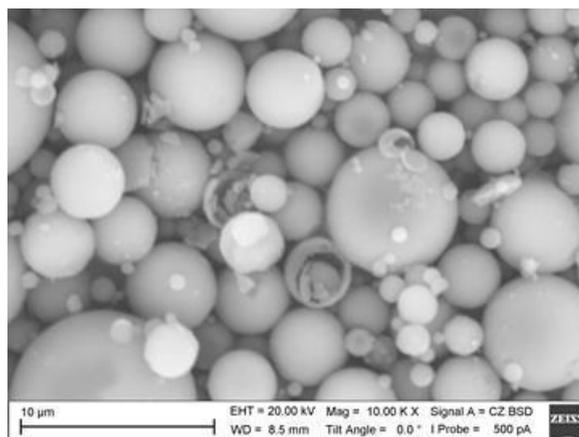
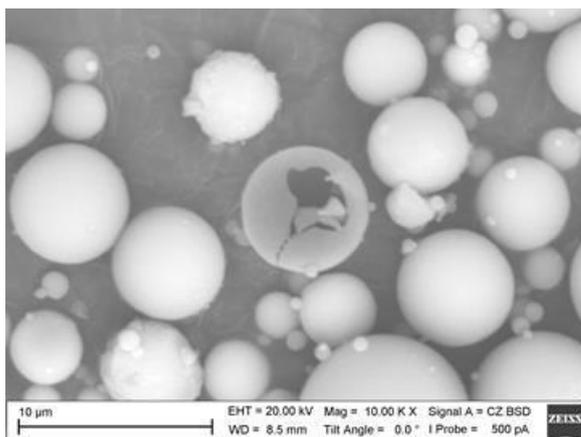
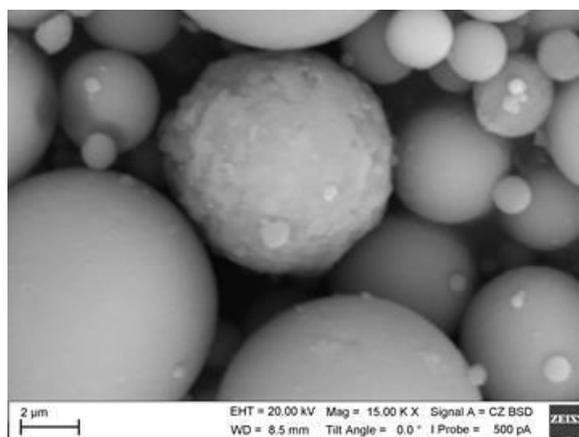
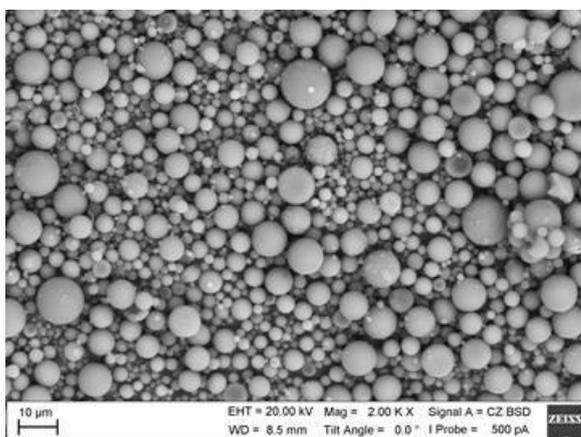
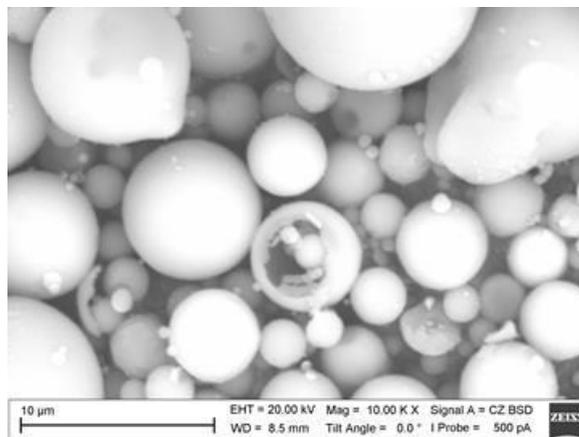
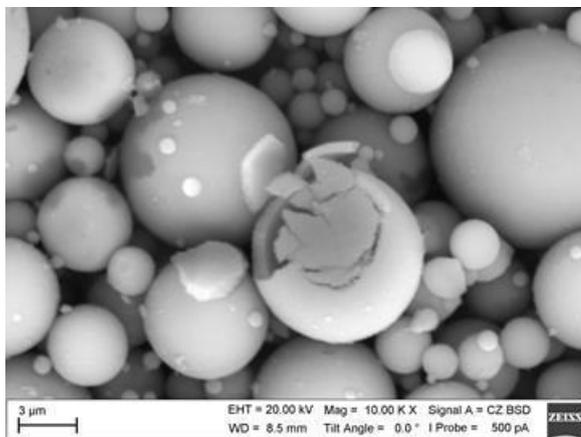
4. РЭМ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЧ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ 350°C, СКОРОСТЬ 12К/МИН, ВЫДЕРЖКА 30МИН



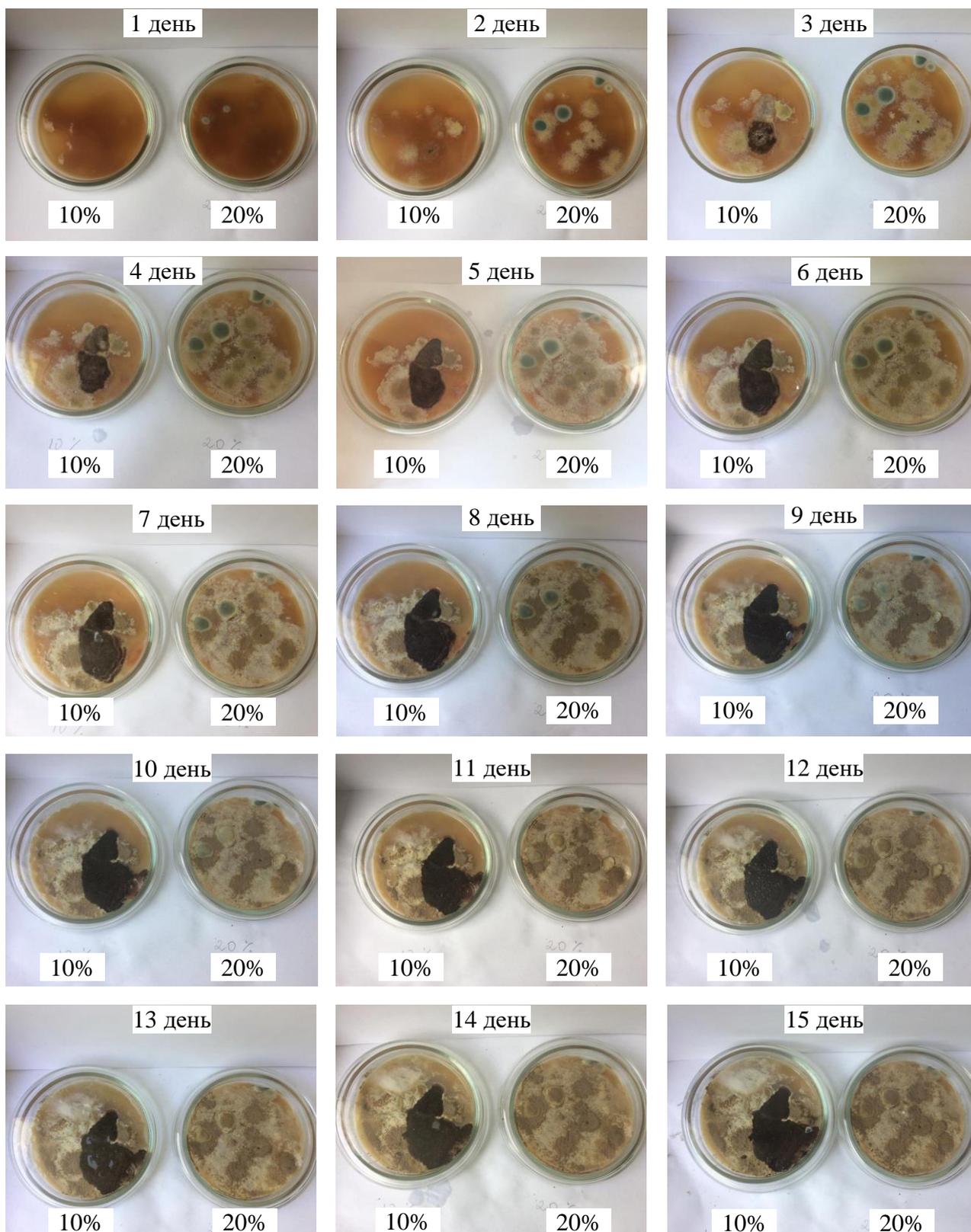
**5. РЭМ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЧ Al_2O_3 - MgO 500°C, СКОРОСТЬ 12К/МИН,
ВЫДЕРЖКА 30МИН**



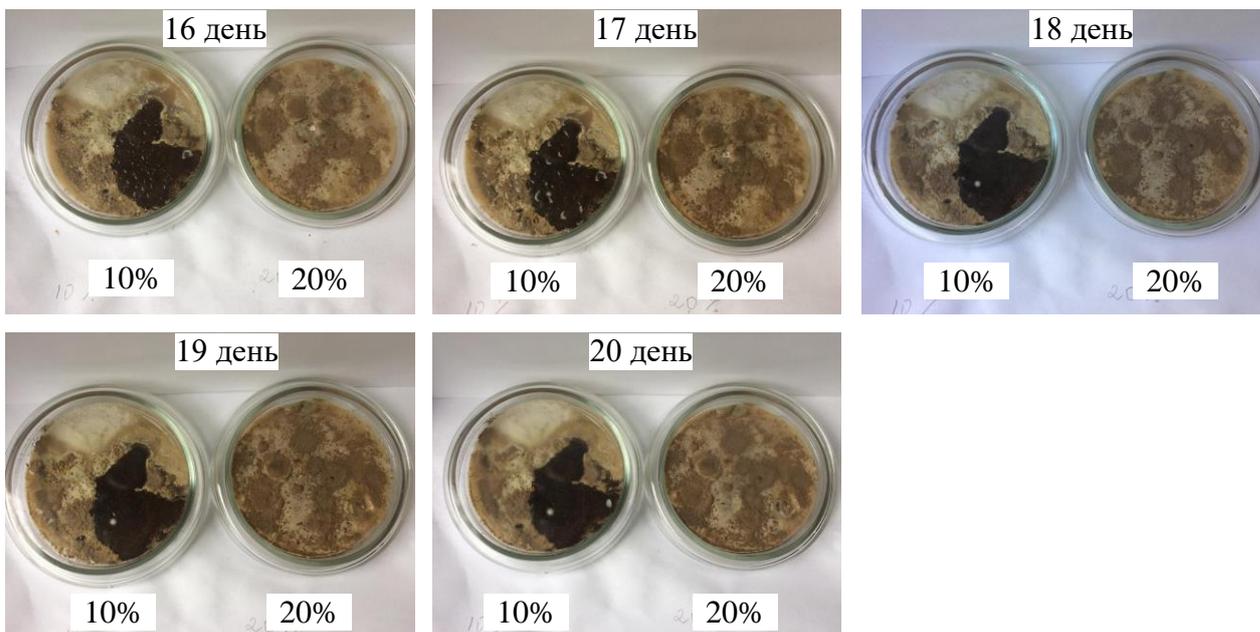
**6. РЭМ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЧ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ 1000°C, СКОРОСТЬ 12К/МИН,
ВЫДЕРЖКА 30МИН**



1. РОСТ ПЛЕСЕНИ В 10, 20% ПЕКТИНОВОМ РАСТВОРЕ

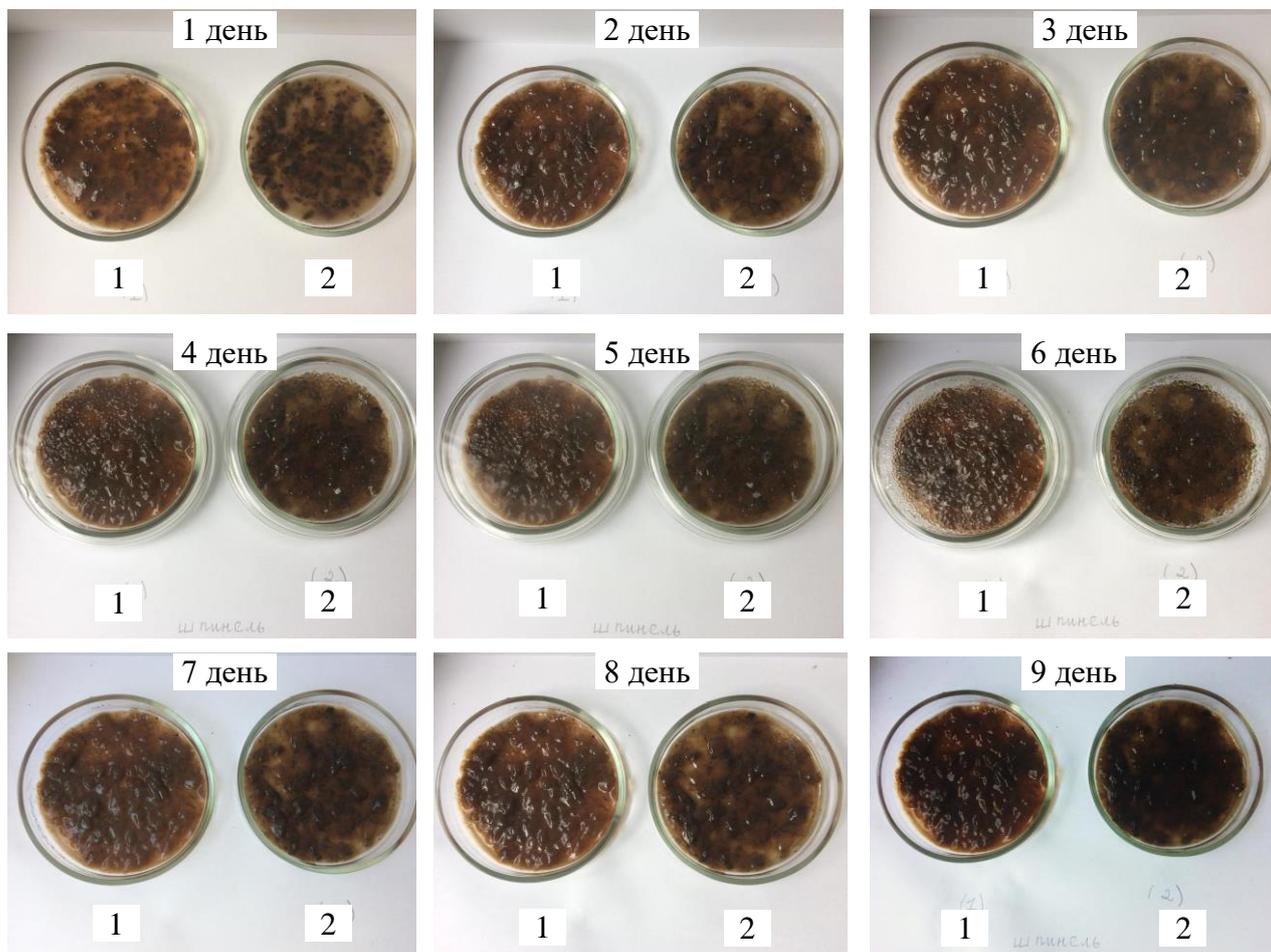


1. РОСТ ПЛЕСЕНИ В 10, 20% ПЕКТИНОВОМ РАСТВОРЕ



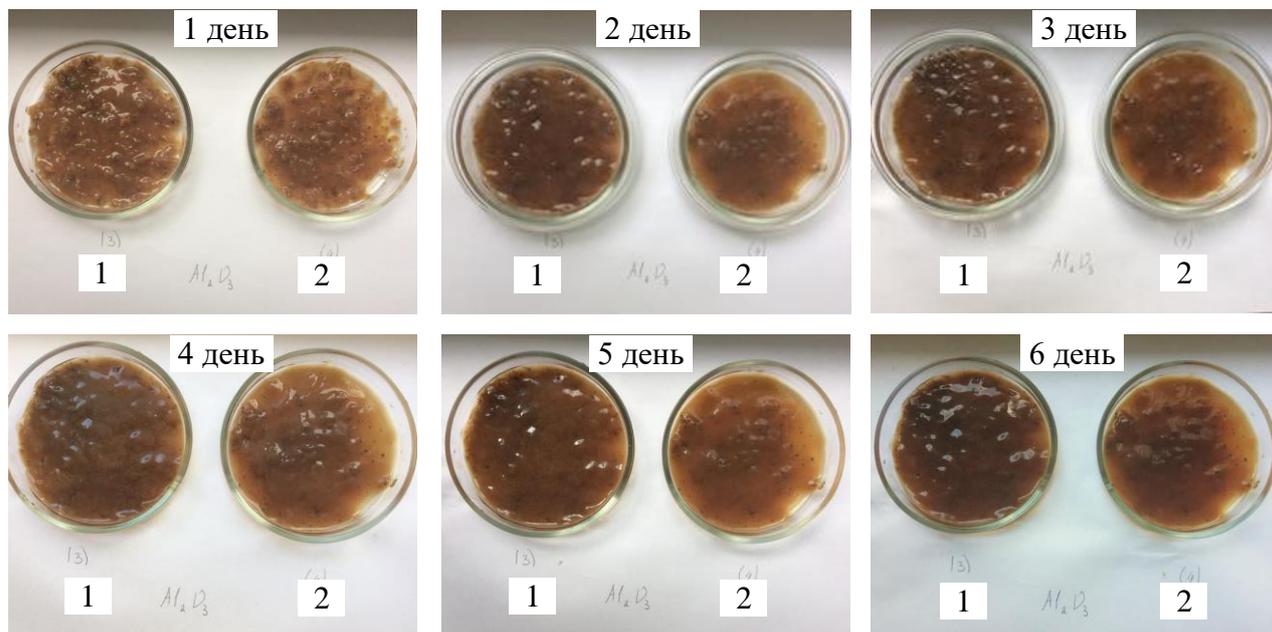
2. РОСТ ПЛЕСЕНИ В 20% ПЕКТИНОВОМ РАСТВОРЕ с Al_2O_3 -MgO

1) полиэтиленгликоль; 2) глицерин

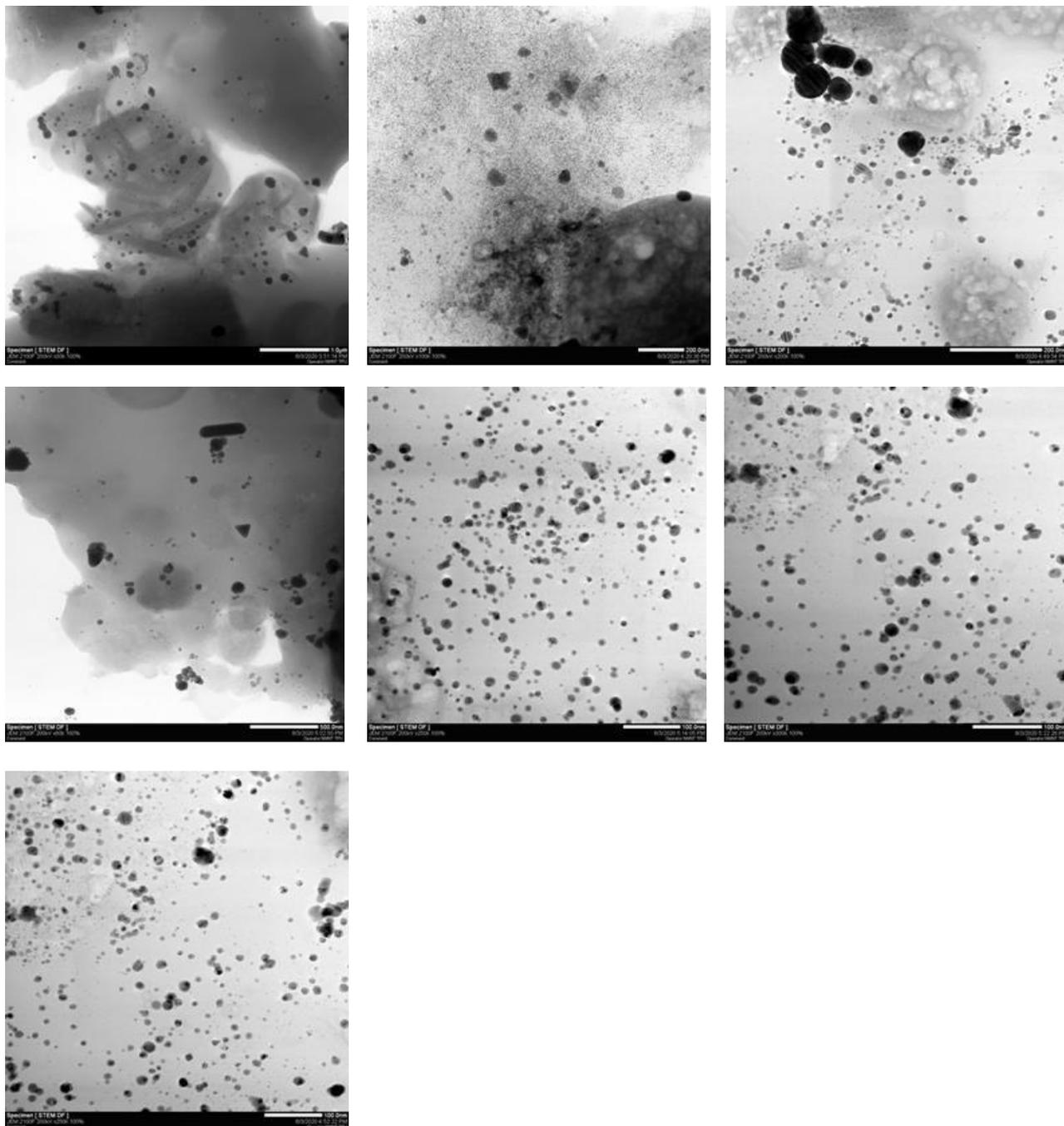


3. РОСТ ПЛЕСЕНИ В 20% ПЕКТИНОВОМ РАСТВОРЕ с Al_2O_3

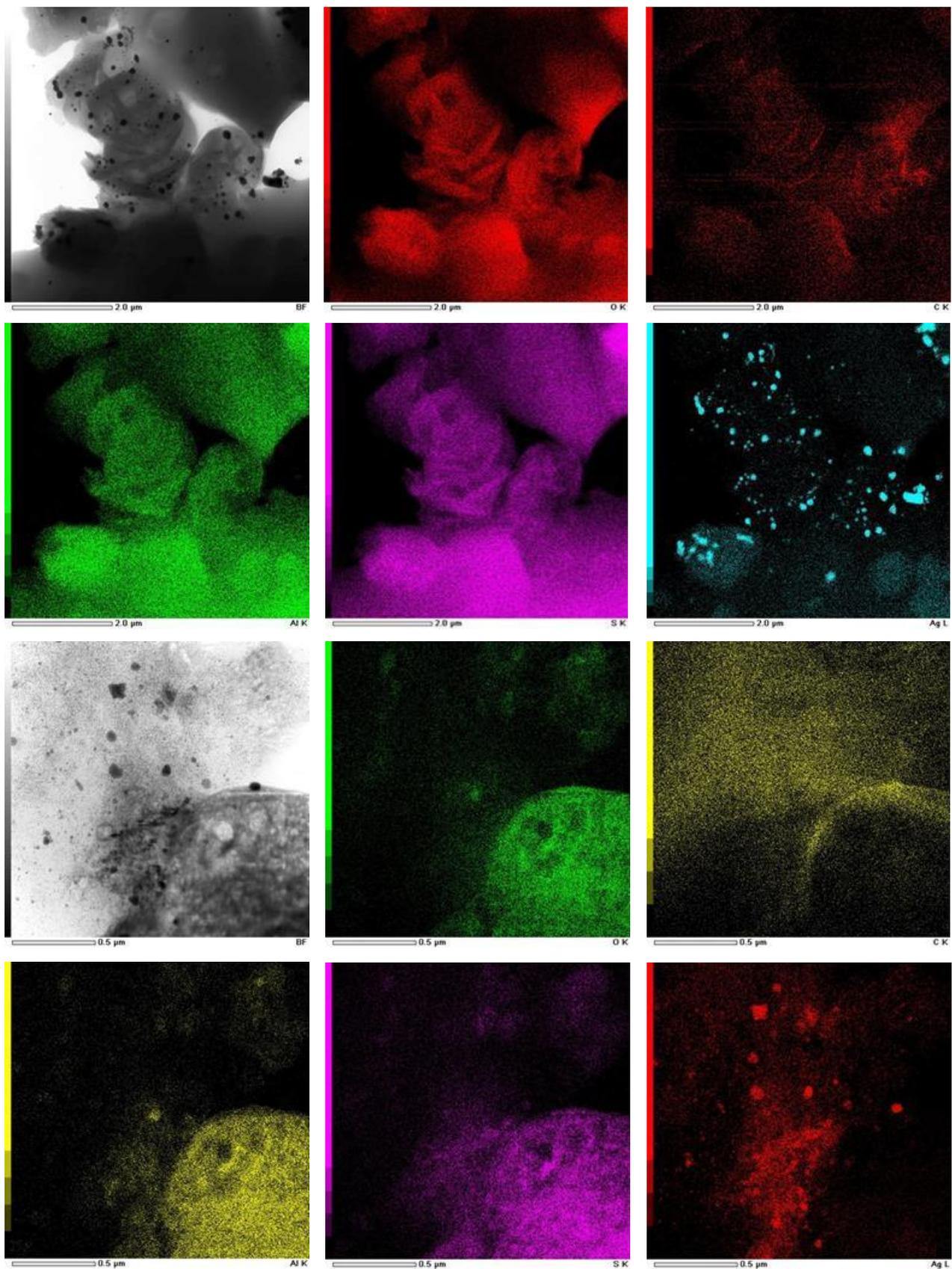
1) полиэтиленгликоль; 2) глицерин



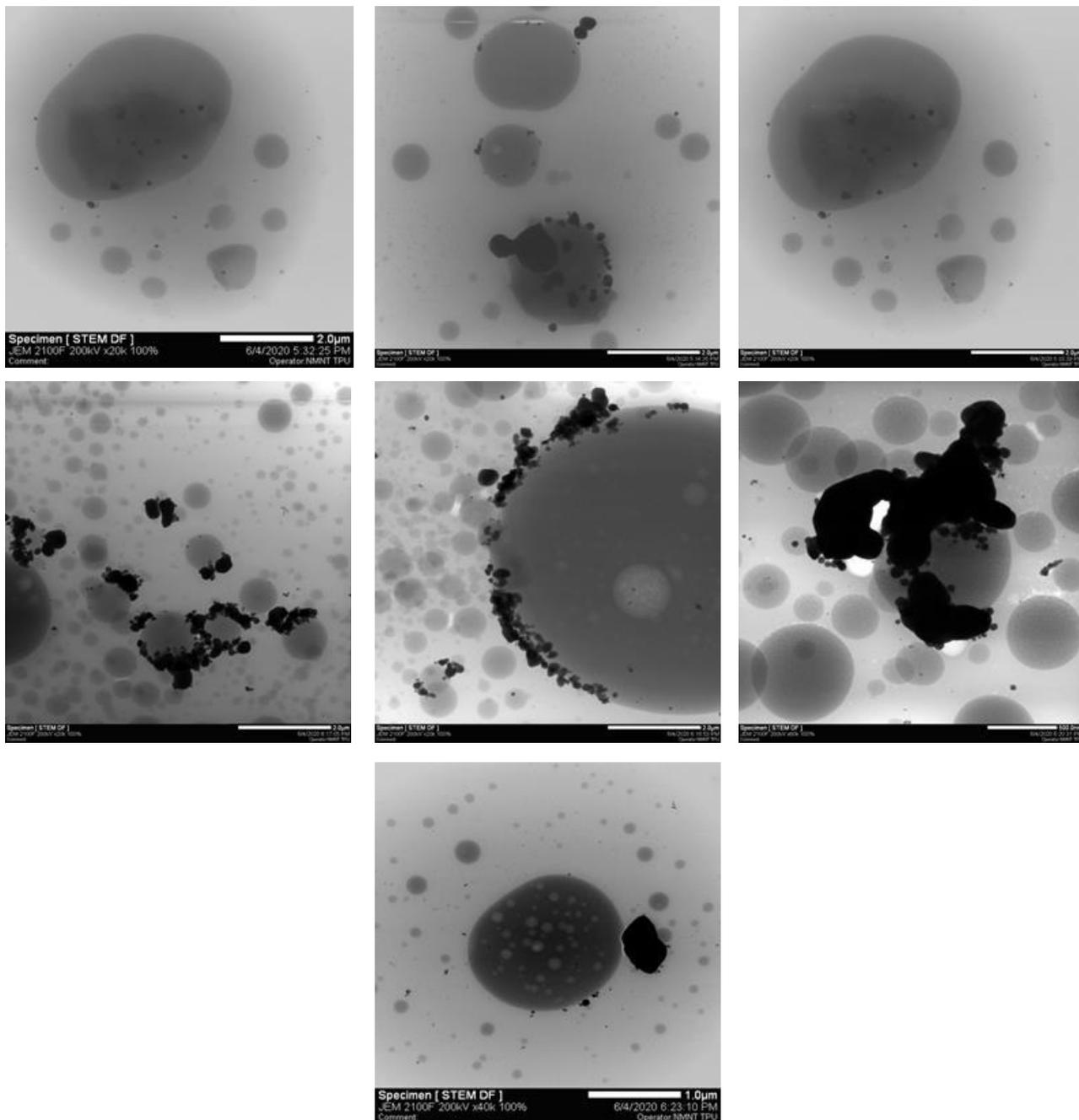
1. ПЭМ-ИЗОБРАЖЕНИЯ СИСТЕМ ОКСИД АЛЮМИНИЯ –
ОКСИД СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫЕ В ВОДНО-ГЛИЦЕРИНОВОМ
РАСТВОРЕ (3)



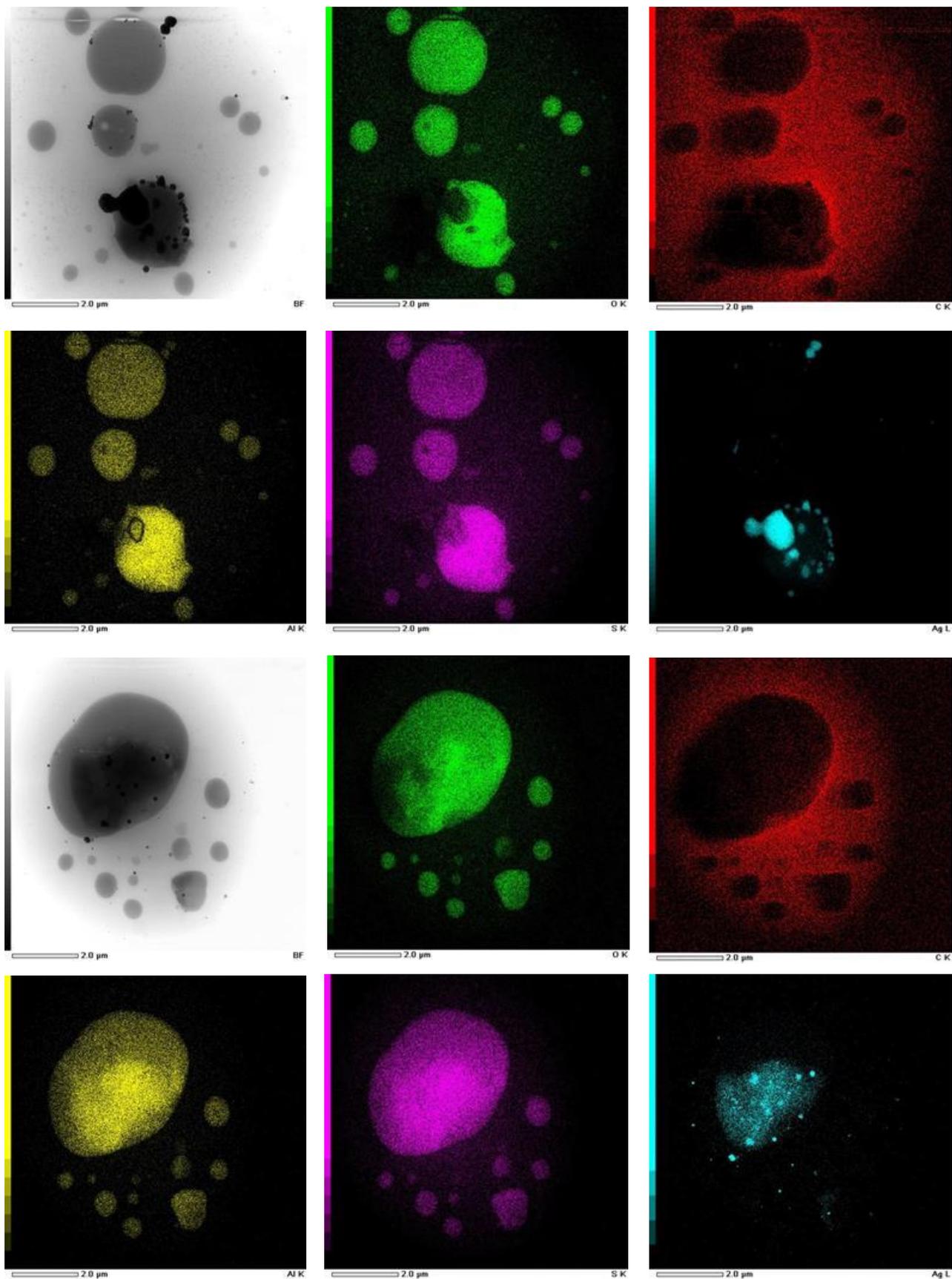
2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭДС-АНАЛИЗА СИСТЕМ ОКСИД АЛЮМИНИЯ – ОКСИД СЕРЕБРА (3)



3. ПЭМ-ИЗОБРАЖЕНИЯ СИСТЕМ ОКСИД АЛЮМИНИЯ – ОКСИД СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫЕ В РАСТВОРЕ ПЭГ (4)



4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭДС-АНАЛИЗА СИСТЕМ ОКСИД АЛЮМИНИЯ – ОКСИД СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫЕ В РАСТВОРЕ ПЭГ (4)



5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭДС-АНАЛИЗА СИСТЕМ ОКСИД АЛЮМИНИЯ – ОКСИД СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫЕ В РАСТВОРЕ ПЭГ (4)

