

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

Школа Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки 03.04.02 Физика
 Отделение школы (НОЦ) Экспериментальной физики

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Синтез и исследование гибридных биodeградируемых скэффолдов, содержащих магнетит

УДК 602.4:661.8'062.2:546.46

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ91	Карпенко Екатерина Сергеевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
с.н.с. НИЦ ФМКМ ИШХБМТ	Сурменова Мария Александровна	к.ф.-м.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Киселева Елена Станиславовна	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

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

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Заведующий кафедрой - руководитель отделения на правах кафедры	Лидер Андрей Маркович	д.т.н., профессор		

Запланированные результаты освоения ООП

Код	Результат освоения ООП
Общекультурные компетенции	
ОК-1	Способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу
ОК-2	Готовность действовать в нестандартных ситуациях, нести социальную и этическую ответственность за принятые решения
ОК-2	Готовность действовать в нестандартных ситуациях, нести социальную и этическую ответственность за принятые решения
ОК-3	Готовность к саморазвитию, самореализации, использованию творческого потенциала
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах, на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности
ОПК-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК-3	Способность к активной социальной мобильности, организации научно-исследовательских и инновационных работ
ОПК-4	Способность адаптироваться к изменению научного профиля своей профессиональной деятельности, социокультурных и социальных условий деятельности
ОПК-5	Способность использовать свободное владение профессионально-профилированными знаниями в области компьютерных технологий для решения задач профессиональной деятельности, в том числе находящихся за пределами направленности (профиля) подготовки
ОПК-6	Способность использовать знания современных проблем и новейших достижений физики в научно-исследовательской работе
ОПК-7	Способность демонстрировать знания в области философских вопросов естествознания, истории и методологии физики
Профессиональные компетенции	
ПК-1	Способность самостоятельно ставить конкретные задачи научных исследований в области физики и решать их с помощью современной аппаратуры и информационных

Код	Результат освоения ООП
	технологий с использованием новейшего отечественного и зарубежного опыта
ПК-2	Способность свободно владеть разделами физики, необходимыми для решения научно-инновационных задач, и применять результаты научных исследований в инновационной деятельности
ПК-3	Способность принимать участие в разработке новых методов и методических подходов в научно-инновационных исследованиях и инженерно-технологической деятельности
ПК-6	Способность методически грамотно строить планы лекционных и практических занятий по разделам учебных дисциплин и публично излагать теоретические и практические разделы учебных дисциплин в соответствии с утвержденными учебно-методическими пособиями при реализации программ бакалавриата в области физики
ПК-7	Способность руководить научно-исследовательской деятельностью в области физики обучающихся по программам бакалавриата
Профессиональные компетенции университета	
ДПК(У)-1	Способность планировать и проводить фундаментальные исследования в проектах в области ядерно-физических исследований, взаимодействия излучения с веществом, а также модернизация современных и создание методов изучения механических, электрических, магнитных, тепловых свойств твердых тел
ДПК(У)-2	Способность обрабатывать, анализировать и обобщать научно-техническую информацию, передовой отечественный и зарубежный опыт в профессиональной деятельности, осуществлять презентацию научной деятельности

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

Школа Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки 03.04.02 Физика
 Отделение школы (НОЦ) Экспериментальной физики

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП

 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
ОБМ91	Карпенко Екатерине Сергеевне

Тема работы:

Синтез и исследование гибридных биodeградируемых скэффолдов, содержащих магнетит	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	Приказ № 27-32/с от 27.01.2021

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объектом исследования являются гибридные биodeградируемые скэффолды ПГБ/Fe₃O₄. Образцы скэффолдов были получены методом электроформования. Концентрация Fe₃O₄ составляла 8 мас.% от массы ПГБ. Исследование механических и магнитных свойств проводилось при комнатной температуре.</p>
---	--

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – Обзор литературных источников; – Постановка задач; – Получение скэффолдов ПГБ/Fe₃O₄; – Оптический анализ поверхности исследуемых образцов; – Электронно-микроскопическое исследование структуры скэффолдов ПГБ/Fe₃O₄; – Исследование фазового состава образцов; – Исследование намагниченности насыщения; – Исследование механических свойств методом одноосного растяжения; – Анализ полученных результатов; – Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; – Социальная ответственность; – Заключение.
--	---

<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Антоневич Ольга Алексеевна, доцент ООД ШБИП</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Киселева Елена Станиславовна, доцент ОСГН ШБИП</p>
<p>Иностранный язык</p>	<p>Зяблова Наталия Николаевна, доцент ОИЯ ШБИП</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</p>	
<p>1 Получение биоматериалов на основе полиоксиканоатов и исследование их свойств для биомедицинских применений</p>	

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
с.н.с. НИЦ ФМКМ ИШХБМТ	Сурменова Мария Александровна	к.ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ91	Карпенко Екатерина Сергеевна		

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

Студенту:

Группа	ФИО
ОБМ91	Карпенко Екатерине Сергеевне

Школа	ИЯТШ	Отделение школы (НОЦ)	ОЭФ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	03.04.02 Физика

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска. Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Транспортно-заготовительные расходы - 15%, амортизационные расходы - 10%, накладные расходы - 80%, районный коэффициент - 30%.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	– Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды – 30,2 %.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	1. Потенциальные потребители результатов исследования; 2. Анализ конкурентных технических решений; 3. SWOT – анализ.
2. Разработка устава научно-технического проекта	1. Цели и результат проекта. 2. Организационная структура проекта. 3. Ограничения и допущения проекта
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	1. Структура работ в рамках научного исследования; 2. Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения научного исследования; 3. Расчет бюджета научно - технического исследования (НТИ).
4. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой и экономической эффективности исследования	1. Определение интегрального финансового показателя разработки; 2. Определение интегрального показателя ресурсоэффективности разработки; 3. Определение интегрального показателя эффективности.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

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

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОГСН ШБИП	Киселева Елена Станиславовна	К.Э.Н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ91	Карпенко Екатерина Сергеевна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
ОБМ91	Карпенко Екатерине Сергеевне

Школа	Инженерная школа ядерных технологий	Отделение (НОЦ)	ОЭФ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	03.04.02 «Физика»

Тема ВКР:

Синтез и исследование гибридных биodeградируемых скэффолдов, содержащих магнетит	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p>Объект исследования: полимерные гибридные биodeградируемые скэффолды Условия для работы: сидячее положение в офисном и производственном помещении с использованием установки для электроформования Область применения: адресная доставка лекарств, ускорение регенерации костной ткани</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. 	<ul style="list-style-type: none"> – ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования; – ГОСТ Р 50923-96. Дисплеи. Рабочее место оператора. Общие эргономические требования и требования к производственной среде. Методы измерения; – ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). – требования охраны труда при работе с химическими веществами - ГОСТ 12.1.007-76.
<p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Вредные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – повышенный уровень шума; – повышенный уровень локальной вибрации; – недостаточная освещенность рабочего места – отклонение показателей микроклимата <p>Опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание

	которой может пройти через тело человека;
3. Экологическая безопасность:	– вредное воздействие паров летучих растворителей, влияющих на загрязнения атмосферного воздуха
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	– пожар; – взрыв. – Наиболее типичной чрезвычайной ситуацией является возгорание.

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД ИШНКБ ТПУ	Антоневич Ольга Алексеевна	к.б.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ91	Карпенко Екатерина Сергеевна		

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

Школа Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки (специальность) 03.04.02 Физика
 Уровень образования Магистратура
 Отделение школы (НОЦ) Отделение экспериментальной физики
 Период выполнения (осенний / весенний семестр 20 /20 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
01.02.2021	Аналитический обзор литературы	15
20.02.2021	Постановка задач и получение скэффолдов ПГБ/Fe ₃ O ₄	12
10.03.2021	Оптический анализ поверхности исследуемых образцов, электронно-микроскопическое исследование структуры скэффолдов ПГБ/Fe ₃ O ₄ ;	12
30.03.2021	Исследование фазового состава образцов, исследование намагниченности насыщения, исследование механических свойств методом одноосного растяжения	12
10.04.2021	Анализ полученных результатов	12
30.04.2021	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	10
25.05.2021	Социальная ответственность	10
31.05.2021	Заключение	5

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
с.н.с. НИЦ ФМКМ ИШХБМТ	Сурменева Мария Александровна	к.ф.-м.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Заведующий кафедрой - руководитель отделения на правах кафедры	Лидер Андрей Маркович	д.т.н., профессор		

Реферат

Выпускная квалификационная работа 117 с., 16 рисунков, 24 таблицы, 92 источника литературы, 1 приложение.

Ключевые слова: магнетит, скэффолд, намагниченность насыщения, фазовый состав, полигидроксibuтират, механические свойства.

Объектом исследования являются гибридные биodeградируемые скэффолды ПГБ/ Fe_3O_4 , полученные методом электроформования, с концентрацией Fe_3O_4 8 мас.% от массы ПГБ.

Целью работы является получение и исследование свойств гибридных биodeградируемых скэффолдов на основе ПГБ, содержащих магнетит.

Для достижения поставленной цели нужно было выполнить ряд задач: получение скэффолдов на основе ПГБ с магнетитом методом электроформования; исследование влияния магнетита на структуру и фазовый состав скэффолдов; исследование магнитных свойств для применения в области биомедицины; исследование влияния магнетита на механические свойства полученных скэффолдов.

В первой главе представлен обзор литературы, посвященный описанию полиоксисилканоатов, их представителям, свойствам и структуре. Приведены способы улучшения свойств полигидроксibuтирата. Также рассмотрены основные методы получения полимерных биометериалов, преимущества и недостатки каждого из методов.

Во второй главе описан метод получения полимерных волокнистых скэффолдов ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 , а также методы исследования их структуры и физико-химических свойств.

В третьей главе представлены результаты исследований структуры, фазового состава, магнитных свойств скэффолдов ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 , полученных методом электроформования. Описано влияние добавления Fe_3O_4 на структуру,

фазовый состав, магнитные свойства, механические свойства полученных образцов.

В четвертой главе представлены организационная структура проекта; иерархическая структура работ; календарный план и линейный график проекта; бюджет научно – технического исследования.

В пятой главе приведены вредные и опасные факторы, действующие на сотрудника в лаборатории; разработаны требования безопасности и комплекс защитных мероприятий на рабочем месте; подразделы охраны окружающей среды и чрезвычайных ситуаций.

В приложении А приведена часть диплома на английском языке.

Оглавление	
Введение.....	16
1 Получение биоматериалов на основе полиоксисилканоатов и исследование их свойств для биомедицинских применений.....	18
1.1 Полиоксисилканоаты как биоматериалы: основные представители, их свойства, структура.....	18
1.2 Улучшение свойств полигидроксипутирата с помощью различных материалов-добавок	20
1.3 Способы получения полимерных биоматериалов.....	24
1.3.1 Экструзия со вспенивателями	24
1.3.2 Компрессионное формование-выщелачивание частиц	25
1.3.3 Литье в растворитель-выщелачивание частиц	26
1.3.4 Матрицы, полученные методами замораживания-экстракции и замораживания-гелеобразования	26
1.3.5 Электроформование.....	28
2 Материалы и методы исследования.....	30
2.1 Материалы и реактивы	30
2.3 Методы исследования.....	32
2.3.1 Сканирующая электронная микроскопия	32
2.3.2 Рентгенофазовый анализ	34
2.3.3 Рамановская спектроскопия.....	35
2.3.4 Исследование намагниченности.....	36
2.3.5 Исследование физико-механических свойств	37
3 Результаты и их обсуждение.....	39
3.1 Влияние содержания магнетита на морфологию поверхности и фазовый состав скэффолдов	39
3.2 Влияние добавления магнетита на магнитные свойства скэффолдов.....	46
3.3 Исследование влияние магнетита на механические свойства скэффолдов.....	48
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	53

4.1	Потенциальные потребители результатов исследования	53
4.2	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	54
4.3	SWOT-анализ.....	57
4.4	Организационная структура проекта	60
4.5	Ограничения и допущения проекта	61
4.6	План проекта.....	61
4.7	Разработка графика проведения НИОКР	63
4.8	Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	65
4.9	Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов).....	65
4.10	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ ...	66
4.11	Основная заработная плата исполнителей темы	67
4.12	Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала	69
4.13	Отчисления во внебюджетные фонды.....	70
4.14	Накладные расходы	71
4.15	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	71
4.16	Реестр рисков проекта	72
4.17	Оценка сравнительной эффективности исследования.....	73
5	Социальная ответственность	78
	Введение.....	78
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	78
5.1.1	Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства	78
5.1.2	Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя	79
5.2	Производственная безопасность	81
5.2.1	Анализ вредных производственных факторов	82

5.2.1.1 Повышенный уровень локальной вибрации	82
5.2.1.2 Повышенный уровень шума	83
5.2.1.3 Недостаточная освещенность рабочего места	84
5.2.1.4 Отклонение показателей микроклимата	88
5.2.2 Анализ опасных факторов	89
5.2.2.1 Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может пройти через тело человека	89
5.3 Экологическая безопасность	91
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	92
5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований	92
5.4.2 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	93
Выводы по разделу «Социальная ответственность»	95
Заключение	96
Список литературы	97

Введение

Восстановление поврежденных тканей является важной областью применения волокнистых полимерных материалов, называемых скэффолдами. Высокая пористость и волокнистая структура скэффолдов способствует адгезии и пролиферации клеток [1, 2]. Множество исследований показывают успешное применение скэффолдов за счет их свойства биodeградации [3, 4]. Биodeградируемые полимеры являются перспективным материалом за счет возможности их применения в таких областях как регенеративная медицина, выращивание тканей и контролируемая доставка лекарств [5].

В последнее время начали активно исследоваться пьезоэлектрические свойства полимеров для применения в области биомедицины [6]. Было выявлено, что заряженная поверхность, которая образуется при деформации пьезоэлектрического материала, положительно влияет на такие свойства клеток как адгезию, рост и морфологию [7]. По сравнению с пьезоэлектрической керамикой, которая обладает высокими пьезоэлектрическими константами, пьезоэлектрические полимеры являются гибкими материалами, а некоторые из них являются биodeградируемыми, что является существенным преимуществом для потенциального их применения в области биомедицины.

Полигидроксibuтират (ПГБ) является наиболее распространенным синтетическим полимером за счет своей биосовместимости, биodeградации и отсутствию цитотоксичности. Кроме того, за счет асимметричности кристаллической решетки, ПГБ обладает пьезоэлектрическими свойствами [8]. Однако ПГБ обладает низкими пьезоэлектрическими константами (1,6-2 пКл/Н) [9]. Таким образом, для улучшения свойств ПГБ скэффолдов необходимо увеличение их пьезоэлектрических свойств.

Оксид железа (Fe_3O_4) продемонстрировал большой потенциал в различных биомедицинских областях благодаря своим уникальным свойствам, таким как магнитно-резонансная томография, биологическое разделение,

адресная доставка лекарств, биосенсоры и гипертермия рака [10-15]. Fe_3O_4 обладает магнитными свойствами, что в свою очередь позволит улучшить пьезоэлектрические свойства ПГБ скэффолдов. Все вышеперечисленные свойства Fe_3O_4 важны с точки зрения его применения в биомедицинской области и делают Fe_3O_4 хорошим кандидатом для модифицирования скэффолдов.

Таким образом, цель данной работы заключается в получении и исследовании свойств гибридных биodeградируемых скэффолдов на основе ПГБ, содержащих магнетит. Для достижения поставленной цели нужно было выполнить ряд задач:

- получение скэффолдов на основе ПГБ с магнетитом методом электроформования;
- исследование влияния магнетита на структуру и фазовый состав скэффолдов;
- исследование магнитных свойств для применения в области биомедицины;
- исследование влияния магнетита на механические свойства полученных скэффолдов.

Положение, выносимое на защиту:

- Добавление магнетита придает магнитные свойства получаемым полимерным биodeградируемым скэффолдам ПГБ/ Fe_3O_4 с незначительным уменьшением механических характеристик.

1 Получение биоматериалов на основе полиоксиалканоатов и исследование их свойств для биомедицинских применений

1.1 Полиоксиалканоаты как биоматериалы: основные представители, их свойства, структура

Полигидроксиалканоаты (ПГА) представляют собой сложные полиэфиры различных гидроксиалканоатов, которые синтезируются многочисленными микроорганизмами в качестве запаса энергии [16], как правило, когда содержание необходимого питательного вещества, такого как азот или фосфор, ограничено в присутствии избыточного источника углерода [17]. ПГА считаются сильными кандидатами для биоразлагаемых полимерных материалов, поскольку они обладают свойствами материалов, аналогичными свойствам различных синтетических термопластов и эластомеров [18], и при утилизации они полностью разлагаются до воды и диоксида углерода под действием микроорганизмов в различных средах, таких как почва, морская и озерная вода и сточные воды. Группа химических структур семейства ПГА в основном происходит из насыщенной или ненасыщенной гидроксиалканоевой кислоты. Основная цепь их мономеров является разветвленной или неразветвленной, что напрямую зависит от количества задействованных микроорганизмов и источников углерода, в результате чего они состоят из 3, 4 или 5-гидроксиалкиловой кислоты или от 3 до более чем 15 атомов углерода [19]. В настоящее время известно около 100 полимеров, синтезируемых микроорганизмами [20]. Особенно активно на практике используются следующие полимеры: полимолочная кислота, поли (гликолевая кислота), поликапролактон, полигидроксibuтират, а также их сополимеры [21].

Полигидроксibuтират (ПГБ) представляет собой частично кристаллический полимер, который имеет свойства материала, аналогичные свойствам полипропилена и является наиболее широко распространенным и

лучше всего охарактеризованным представителем ПГА. ПГБ имеет ряд уникальных свойств, таких как пьезоэлектричество, которое, как утверждается, вызывает образование новой кости на участках нагрузки [16]. Также сообщалось, что ПГБ потенциально применим для высвобождения захваченных лекарств за счет поверхностной эрозии [22]. Основное преимущество ПГБ перед синтетическими аналогами состоит в том, что он имеет биологическое происхождение и производится бактериями из природного сырья и действительно может легко разрушаться микроорганизмами в различных условиях. Биосинтез позволяет избежать использования химических катализаторов или инициаторов, которые могут вызвать токсикологические проблемы, если они останутся в фармацевтическом продукте. Вовлечение микробных ферментов приводит к образованию полимеров, которые являются регулярными со стереохимической точки зрения, что приводит к хорошо воспроизводимым физическим свойствам ПГБ [22]. Сообщалось, что скорость биоразложения ПГБ и его сополимеров намного ниже, чем скорость биоразложения синтетических полимеров полимолочной кислоты, поли(гликолевой кислоты) и их сополимеров; при воздействии агрессивной среды (в том числе бактерий в ЖКТ) это делает более актуальным использование ПГБ для регенерации органов ЖКТ [23]. Однако промышленное применение ПГБ затруднено из-за его низкой термической стабильности, высокой степени кристалличности [24] и плохих механических свойств при хранении [17, 18].

Также в микроорганизмах ПГБ может служить в качестве внутриклеточного продукта для хранения энергии и углерода во многом так же, как гликоген в тканях млекопитающих. Полимер накапливается в дискретных, связанных с мембраной гранулах в бактериальной клетке, из которых он может быть извлечен непосредственно с помощью органических растворителей, таких как хлороформ [22].

В настоящее время считается, что в природе существует три типа ПГБ, различающихся по молекулярной массе и функционально: высокомолекулярный

резервный ПГБ, который состоит из более чем 1000 3-гидроксибутиратных элементов; низкомолекулярные гидрофобные ПГБ с длиной цепи 100–200 мономеров; комплексообразующий ПГБ, который состоит не более чем из 30 остатков 3-гидроксимасляной кислоты, является относительно гидрофильным, ковалентно связан с белками и образует комплексы с другими биополимерами [21].

1.2 Улучшение свойств полигидроксибутирата с помощью различных материалов-добавок

ПГБ – это нерастворимый в воде биоразлагаемый полимер с высокой кристалличностью, биосовместимостью, биоразлагаемостью, проницаемостью и технологичностью [25]. Тем не менее, эти потенциальные применения ПГБ были ограничены из-за его сильной хрупкости, которая вызвана его низкой плотностью зародышеобразования кристаллизации, и низкой ударной вязкостью [26]. ПГБ имеет низкий предел текучести при растяжении (< 10 МПа) и низкое удлинение при разрыве ($< 5\%$) [27, 28]. Поэтому улучшение свойств ПГБ с помощью различных материалов-добавок проводится часто, и всегда используются натуральные материалы-добавки из-за их биосовместимости и биоразлагаемости [29].

В работе [30] улучшали механические свойства ПГБ с помощью добавления эпоксицированного масла канолы (эМК) и нанокристаллов целлюлозы (НКЦ) [31]. При добавлении 5-10 мас.% эМК к чистому ПГБ наблюдалось увеличение относительного удлинения при разрыве с $2,69\% \pm 0,23\%$ до $4,01\% \pm 0,17\%$. Эти изменения могли происходить из-за того, что пластификаторы уменьшали количество вторичных связей между полимерными цепями, уменьшая общие взаимодействия между молекулами полимера и увеличивая свободный объем, подвижность и гибкость цепей [31]. Добавление 5 мас.% НКЦ в матрицу ПГБ также привело к увеличению относительного

удлинения при разрыве с $2,69\% \pm 0,23\%$ до $3,39\% \pm 0,18\%$. Это улучшение механических свойств связано с поведением, связанным с эффективным диспергированием НКЦ, что обеспечивает более высокую межфазную адгезию между ними и матрицей [32, 33]. Данная зависимость также была замечена в работе [34].

Улучшение механических свойств ПГБ было сделано с помощью добавления ванилина в работе [35]. Толщина чистых пленок ПГБ составила 51,40 мкм, а толщина пленок ПГБ/ванилин – 93,40 мкм. Добавление ванилина, как видно, способствовало увеличению толщины пленок. Пленки стали мягкими из-за добавления ванилина, что показано снижением прочности на разрыв: для ПГБ – $9,4 \pm 0,81$ МПа, для ПГБ/ванилин – $1,89 \pm 0,32$ МПа. Однако, относительное удлинение при разрыве для пленок из ПГБ/ванилин улучшилось до 2,09%, тогда как для пленок из чистого ПГБ оно составило 0,91%. Похожие результаты были установлены в работе [36], а именно снижение прочности на разрыв пленок ПГБ с введением эвгенола, в то время как процентное удлинение до разрыва полимера улучшились.

В работе [37] приведено сравнение механических характеристик ПГБ в зависимости от используемого растворителя, а именно хлороформа и уксусной кислоты. Значение деформации от разрушения получилось несколько больше у образца ПГБ с растворителем хлороформа, однако, предел прочности получился больше у полимера ПГБ с растворителем в виде уксусной кислоты. Таким образом, образцы, полученные с уксусной кислотой, имеют сопоставимые механические свойства с образцами, полученными с хлороформом.

Авторы статьи [38] проводили тестирование механических свойств образцов ПГБ и поливиниловый спирт-полигидроксибутират/поли (ϵ -капролактон) (ПВС-ПГБ/ПКЛ), полученные методом электроформования. У волокон ПГБ предел прочности и относительное удлинение получились равными $1,3 \pm 0,2$ МПа и $6,8 \pm 0,6$ %, соответственно. Однако, эти значения для ПВС-ПГБ/ПКЛ оказались значительно выше, а именно $4,3 \pm 0,8$ МПа предел

прочности и $233,3 \pm 25,5$ % относительное удлинение. Образец ПВС-ПГБ/ПКЛ увеличил свою длину в несколько раз, что связано с эффектом добавления ПКЛ и его высокой пластичностью [39]. В момент, когда напряжение достигало максимального значения, в образцах образовывались шейки, что приводило к сильному уменьшению поперечного сечения образцов в этой области. Дальнейшее увеличение деформации приводило к распространению шейки по длине образца с небольшим увеличением напряжения, которое заканчивалось разрушением образца.

Эти результаты, а также наличие образования шейки, дополнительно продемонстрировали, что добавление ПКЛ к ПГБ улучшает эластичность и способствует снижению хрупкости полученных материалов. Таким образом, можно предположить, что материалы ПГБ/ПКЛ, полученные методом электроформования, могут выдерживать более высокие нагрузки.

Также использование добавок может и наоборот ухудшить механические свойства ПГБ, что показано в работе [40], однако эту проблему можно решить с помощью функционализации поверхности частиц [41].

ПГБ имеет гидрофобную поверхность [42], что ограничивает их применение в тканевой инженерии и регенеративной медицине [43]. Данную проблему авторы статьи [44] пытаются решить с помощью использования тозилата 3,4-дикарбоксибензолдиазония ($\text{ADT}-(\text{COOH})_2$), так как данный модифицирующий агент повышает гидрофильность и биосовместимость из-за присутствия 2 карбоксильных групп [45]. Кроме того, сообщалось, что полярные карбоксильные группы способны увеличивать образование неорганической костной фазы [46]. В результате использования данного материала-добавки с ПГБ, было изменено значение смачиваемости полимерных каркасов от гидрофобного до гидрофильного с уменьшением значений краевого угла смачивания водой для волокон ПГБ с $126 \pm 4^\circ$ до $78 \pm 2^\circ$. Также было выяснено, что смачиваемость скэффолдов не изменилась в течение 21 дня после поверхностной трансплантации. Также наблюдалось, что модифицированный

химический состав поверхности и улучшенная гидрофильность скэффолдов ПГБ значительно усиливают адгезию и пролиферацию остеобластических клеток через 7 дней инкубации по сравнению с исходными скэффолдами.

Добавление магнитных наночастиц также было рассмотрено в литературе для улучшения свойств ПГБ и других полимерных скэффолдов. Магнитные нанокompозиты обычно обладают малым весом, термической стабильностью, электропроводностью и химической стойкостью [47]. Уникальные свойства магнитных нанокompозитов включают суперпарамагнетизм, пересыщение и магнитную восприимчивость, которые происходят из-за их внутренних магнитных свойств [48]. Эти материалы находят множество применений, включая доставку лекарств, гипертермию, магнитно-резонансную томографию, разделение клеток и тканевую инженерию [49]. Полимеры, такие как декстран, хитозан, полиэтилен и полигидроксиалканоаты, придают прочность и стабильность магнитным частицам, создавая покрытие, которое делает их нетоксичными и поглощает определенные биологические соединения через модификацию химической поверхности [50, 51]. Механизм действия магнитных наночастиц в волокнистых скэффолдах состоит в том, что магнитные наночастицы, включенные в полимерные нановолокна, образуют агломераты в скэффолде [52], движение которых создают силы в полимерных волокнах, когда скэффолды намагничиваются внешним магнитным полем, за счет стимуляции клеток механическим сигналом [53]. Силы вызывают деформацию и релаксацию по всем волокнам, которые генерируют растягивающие и изгибающие [53, 54] или сократительные силы [55] в клетках, прикрепленных к скэффолду.

Пьезоэлектрические материалы имеют большой интерес в исследованиях, поскольку они могут электрически стимулировать клетки [56], однако ПГБ обладает низкими пьезоэлектрическими константами [9], поэтому данную проблему можно также решить с помощью различных материалов-добавок. Легирование полимера ПГБ проводящим полианилином позволило значительно увеличить коэффициент пьезоэлектрического заряда и поверхностный

электрический потенциал чистых скэффолдов ПГБ [8]. В работе [57] пьезоэлектрические свойства полиуретана улучшили с помощью добавления поливинилиденфторида, что оказало большое влияние на активность фибробластов *in vitro* и *in vivo*, причем чем больше пьезоэлектрические константы скэффолдов, тем больше активность. Положительное влияние многослойных углеродных нанотрубок (МУНТ) на постоянную пьезоэлектрического заряда ПГБ было показано в [58]. Это явление связано с тем, что образуется больше кристаллов β -формы. Кристаллы β -формы имеют полностью транс-конформацию, в которой все его диполи ориентированы в одном и том же направлении, перпендикулярном оси цепи. Его элементарная ячейка состоит из двух полностью транс-цепей, упакованных диполями в одном направлении. Таким образом, молекулярные диполи в β -фазе полностью ориентированы в одном направлении; поэтому эта кристаллическая форма может генерировать самую большую спонтанную поляризацию и проявлять более высокие пьезоэлектрические свойства.

1.3 Способы получения полимерных биоматериалов

Существует множество методов получения скэффолдов, позволяющих получать желаемую структуру и геометрию конструкций, которые обеспечивают получение пористой структуры для поддержания клеточной активности и образования новой костной.

Таким образом, для получения скэффолдов с желаемой структурой и геометрией, нужно основательно подойти к выбору метода их получения.

Ниже рассмотрены основные методы для получения скэффолдов.

1.3.1 Экструзия со вспенивателями

В процессе экструзии полимеры предварительно смешиваются с вспенивающими агентами [59]. Для обработки макропористых структур полимерные диски, отлитые из растворителя, загружаются в камеру высокого давления, и в камеру вводится газ CO_2 , достигая конечного давления 5,5 МПа. Образцы насыщаются газом в течение 72 часов с образованием однофазного раствора полимер/газ. В течение этого времени камера выдерживается, как правило, при комнатной температуре (приблизительно 20-23 °С) (т.е. при изотермическом насыщении). В конце периода уравнивания газ быстро выпускается (примерно 15 секунд декомпрессии), доводя камеру до атмосферного давления [60].

Метод вспенивания с использованием газовой техники высокого давления исключает использование органических растворителей и высоких температур [60]. Однако данный метод обычно дает структуру с закрытыми порами [61], что является невыгодным во многих применениях. Кроме того, на внешней поверхности вспененной матрицы образуется твердая пленка из полимера, что часто нежелательно.

1.3.2 Компрессионное формование-выщелачивание частиц

Метод компрессионного формования и выщелачивания частиц основан на смешивании полимера на основе крахмала (в форме порошка) и вымываемых частиц (частиц соли) различного размера, от 50 до 1000 мкм, в количествах, достаточных для обеспечения непрерывной фазы полимера и дисперсной фазы вымываемых частиц в смеси. Затем смеси формуют под давлением в желаемую форму. Геометрия формы варьируется в зависимости от требуемых задач. Например, в работе [59] используемая форма – диски диаметром 6 см и высотой примерно 1 см. Затем полученные образцы погружаются в дистиллированную воду для удаления вымываемых частиц.

Метод выщелачивания обеспечивает легкий контроль структуры пор и хорошо зарекомендовал себя при изготовлении пористых трехмерных скэффолдов для тканевой инженерии [62]. Пористостью, размером пор и морфологией пор можно легко управлять, контролируя свойства соли, также процесс является воспроизводимым. Основным недостатком метода является проблема остаточных кристаллов соли, затрудняющих изготовление толстых структур. Кроме того, метод ограничивает формирование пор со структурой, отличной от структуры соли.

1.3.3 Литье в растворитель-выщелачивание частиц

С помощью этого метода полимеры сначала растворяют в соответствующем органическом растворителе (уксусная кислота, диметилформамид и диметилсульфоксид) и смешивают с частицами соли разного размера. Как правило, добавляется массовая доля соли 60–70% (в расчете на общую массу полимера и соли) [59]. Размер используемых частиц составляет от 50 до 1000 мкм. Затем смесь полимерного раствора с частицами соли выливают в форму (стеклянную чашу Петри диаметром 3 см) и помещают в печь, чтобы обеспечить постепенное испарение растворителя. Наконец, когда образцы полностью затвердевают, их погружают в дистиллированную воду для выщелачивания частиц соли и затем сушат. С помощью этого метода можно формировать высокопористые скэффолды со значениями пористости до 93% и средним диаметром пор до 500 мкм [63]. Недостатком этого метода является то, что его можно использовать только для изготовления тонких мембран толщиной до 3 мм [64].

1.3.4 Матрицы, полученные методами замораживания-экстракции и замораживания-гелеобразования

На первом этапе полимеры растворяют в растворителях (диоксан, диметилсульфоксид (ДМСО), Диметилформамид (ДМФА)) с образованием 3 мас.% раствора полимера [65]. Затем раствор полимера помещают в стеклянный сосуд Петри и замораживают при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Растворитель, содержащийся в замороженном растворе, затем удаляется либо сушкой вымораживанием, либо экстракцией вымораживанием. Ниже описана процедура замораживания-экстракции [65]. Замороженный раствор полимера погружали в водный раствор этанола, который предварительно охлаждали до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Из-за смешиваемости между растворителем (диоксаном или ДМСО) и водным раствором этанола, растворитель экстрагировали и заменяли водным раствором этанола. После экстракции проводили сушку при комнатной температуре для удаления водного раствора этанола, содержащегося в полимерной матрице.

Далее описана процедура замораживания-гелеобразования. Приготовление хитозановых и альгинатных скэффолдов: хитозан растворяли в водном растворе уксусной кислоты с образованием 2 мас.% раствора полимера. Раствор полимера помещали в стеклянный сосуд Петри и замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Замороженный раствор хитозана погружали в водный раствор NaOH/этанол, чтобы довести его pH до гелеобразования хитозана. Водный раствор NaOH/этанол предварительно охлаждали до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, чтобы гелеобразование происходило ниже точки замерзания раствора хитозана; отсюда процесс называется «замораживанием-гелеобразованием». Для сравнения также была проведена сублимационная сушка для удаления водного раствора, содержащегося в замороженном растворе хитозана. Процедуры приготовления альгинатных скэффолдов аналогичны процедурам для хитозановых каркасов. Альгинат растворяли в деионизированной воде с образованием 2 мас.% раствора, который затем замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Замороженный раствор погружали в водно-этанольный раствор CaCl_2 при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, чтобы вызвать гелеобразование альгината. Сушку при комнатной температуре проводили после гелеобразования для получения альгинатных скэффолдов.

Преимуществом методов замораживания-экстракции и замораживания-гелеобразования является возможность синтеза высокопористых структур. Фактически пористая структура образуется на стадии разделения фаз. После удаления жидкого или замороженного растворителя, содержащегося в расслоенном растворе, пространство, первоначально занятое растворителем, станет порами в подготовленных каркасах. Хотя сублимационная сушка может предотвратить разрушение пористой структуры, она требует таких затрат времени и энергии, что весь процесс изготовления скэффолдов становится неэффективным и экономически неконкурентоспособным.

1.3.5 Электроформование

Получение нановолокон методом электроформования основано на одноосном растяжении вязкоупругого раствора [66]. При электроформовании используются электростатические силы для растягивания раствора по мере его затвердевания. Подобно обычным методам прядения волокна, вытягивание раствора для формирования волокна будет продолжаться до тех пор, пока имеется достаточно раствора для подачи в струю электроформования. Таким образом, без разрушения струи формирование волокна будет непрерывным.

Для типичной установки электроформования, показанной на рисунке 1, раствор сначала подают через фильеру. К раствору прикладывают высокое напряжение так, что при критическом напряжении, обычно более 5 кВ, сила отталкивания в заряженном растворе превышает его поверхностное натяжение, и струя вырывается из наконечника фильеры. Хотя струя стабильна вблизи конца фильеры, она вскоре переходит в стадию изгибной неустойчивости с дальнейшим растяжением струи раствора под действием электростатических сил в растворе по мере испарения растворителя, и направляется на заземленный коллектор.



Рисунок 1 – Схематическое изображение установки электроформования

Недостатком данного метода может считаться то, что форма получаемого скэффолда, полностью зависит от типа коллектора, а размер пор ограничен диаметром волокон. Однако, благодаря возможности регулирования множеством параметров процесса (вязкость раствора, значение напряжения, скорость подачи раствора, скорость вращения коллектора, расстояние между фильерой и коллектором) возможно изготовление полимерных скэффолдов с диаметром волокон от нескольких микрон до нанометров, при этом волокна могут располагаться как в хаотичном, так и в организованном порядке с высокой взаимосвязанностью пор, имитируя структуру внеклеточного матрикса костной ткани [57]. Также метод электроформования позволяет использовать различные полимерные материалы с возможностью использования различных материалов-добавок, что расширяет его области применения.

Таким образом, в результате проведения анализа методов получения волокнистых скэффолдов, был выбран метод электроформования, благодаря его установки, позволяющий регулирование множество параметров, с помощью которых можно получить скэффолды с желаемой структурой, размером и направлением волокон.

2 Материалы и методы исследования

2.1 Материалы и реактивы

Для получения полимерных скэффолдов использовали полигидроксibuтират (ПГБ) в виде порошка, хлороформ (CHCl_3) плотностью $1,49 \text{ г/см}^3$ служил в качестве растворителя. В качестве наполнителя для полимерных скэффолдов использовали синтезированные порошки магнетита (Fe_3O_4).

Растворы для электроформования готовили путем добавления определенного количества ПГБ в хлороформ. Расчеты количества полимера определенной концентрации (в данном случае 6%) в растворителе производились по формуле:

$$m = \frac{m_{\text{CHCl}_3} * \rho_{\text{CHCl}_3} * 6\%}{100 - 6\%}$$

где m – масса ПГБ (г), m_{CHCl_3} и ρ_{CHCl_3} – масса (г) и плотность (г/см^3) хлороформа.

Для приготовления растворов для скэффолдов из чистого ПГБ использовалась следующая процедура: ПГБ с хлороформом перемешивали на магнитной мешалке с подогревом РИВА-03.3 в течении 180 минут при $60 \text{ }^\circ\text{C}$.

Для приготовления композитных смесей Fe_3O_4 (8 мас.% от общей массы полимера) с хлороформом подвергались ультразвуковой обработке (УЗО) при комнатной температуре в течение 60 минут, затем раствор также перемешивался на магнитной мешалке в течение 180 минут при $60 \text{ }^\circ\text{C}$.

Последним этапом для обоих случаев являлось дополнительная обработка в УЗО в течении 15 минут для предотвращения образования агломератов.

2.2 Установка электроформования

Для создания скэффолдов использовалась стандартная установка электроформования, разработанная на базе Национального исследовательского Томского политехнического университета (Россия). На рисунке 2 приведена типичная схема метода электроформования, основные компоненты которой: источник высокого напряжения, электрод-фильтра в виде иглы малого диаметра, инжектирующее устройство и электрод-коллектор.

Таким образом, полученные растворы для скэффолдов переливались в шприц, который устанавливался в помпу шприцевую инфузионную АТЕС 2016. Через катетер шприц соединялся с иглой, которая через электрод-фильтру была подключена к источнику высокого напряжения.

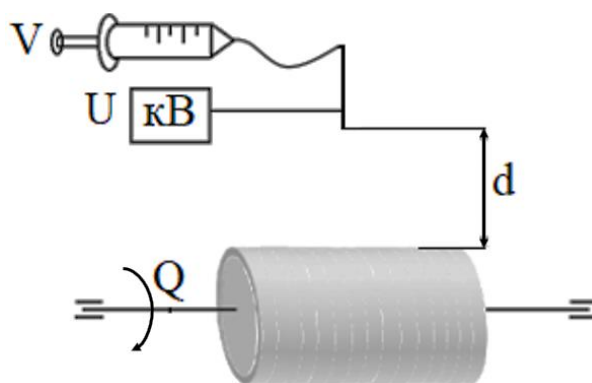


Рисунок 2 – Типичная схема метода электроформования, основные параметры установки: V - скорость подачи полимера с помощью инжектирующего устройства; U - подаваемое напряжение; d - расстояние между иглой и коллектором; Q - скорость вращения вала

Принцип получения полимерного скэффолда состоит в том, постоянное напряжение подается к раствору. Затем подается полимерный раствор с помощью инжектирующего устройства с заданной постоянной скоростью. Далее, по пути движения полимерной струи к коллектору растворитель испаряется, и это, в свою очередь, приводит к отвердеванию струи в виде полимерного скэффолда, состоящего из волокон, осажденных на вращающейся с постоянной скоростью коллектор.

Для стабильного процесса электроформования были использованы следующие параметры: скорость подачи полимера – 0,9 мл/ч, напряжение – 13,5 кВ, расстояние между иглой и коллектором – 14 см, скорость вращения вала – 200 об/мин.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Сканирующая электронная микроскопия

Для исследования влияния магнетита на морфологию поверхностей скэффолдов из чистого ПГБ и ПГБ/Fe₃O₄ использовались сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) и оптический микроскоп (ОМ).

Исследования морфологии с помощью ОМ не требовало никакой дополнительной обработки образцов скэффолдов.

Оптический микроскоп выполняет следующие две основные функции.

- Создание увеличенного изображения образца.
- Освещение образца.

Функция создания увеличенного изображения образца состоит из трех основных функций: «получение четкого, резкого изображения», «изменение увеличения» и «фокусировка». Оптическая система для реализации этих функций называется оптической системой наблюдения.

Между тем, функция освещения образца состоит из трех основных функций: «подачи света», «сбора света» и «изменения интенсивности света». Оптическая система для реализации этих функций называется оптической системой освещения. Другими словами, оптическая система наблюдения проецирует образец через оптическую систему и, кроме того, направляет проецируемое изображение в глаза или на считывающее устройство, такое как ПЗС-матрица.

Перед исследованием морфологии с помощью СЭМ на образцы квадратов со стороной 1 см было нанесено проводящее покрытие из золота. СЭМ

проводился на приборе Quanta 600 (Thermo Fisher, Япония)), оснащенном энергодисперсионным спектроскопическим анализом (ЭДРА), с помощью которого проводилась оценка элементного состава образцов. СЭМ-изображения позволили определить влияние добавления магнетита к ПГБ на морфологию волокон скэффолда и на их размер. Распределение диаметров волокон измеряли с помощью программы ImageJ.

СЭМ сканирует сфокусированный электронный луч по поверхности для создания изображения. Электроны в пучке взаимодействуют с образцом, создавая различные сигналы, которые можно использовать для получения информации о топографии и составе поверхности. Схематическое изображение СЭМ представлено на рисунке 3.

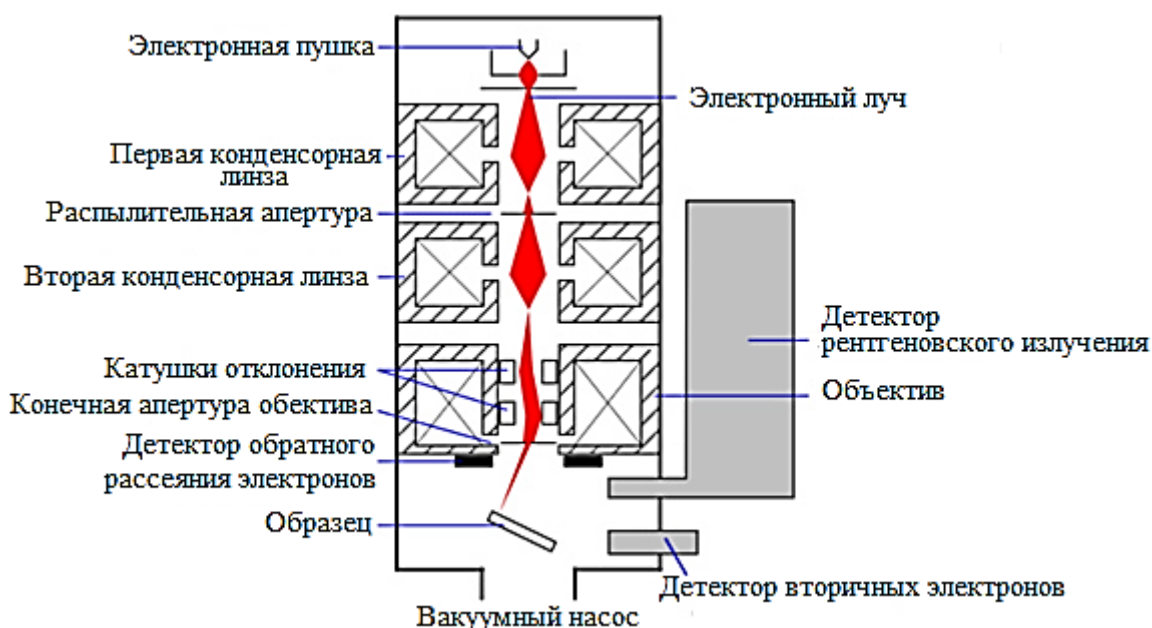


Рисунок 3 – Схематическое изображение СЭМ

Основные компоненты СЭМ включают:

- Источник электронов.
- Столбец, вниз по которому движутся электроны с электромагнитными линзами.
- Электронный детектор.

- Камера для образцов.
- Компьютер и дисплей для просмотра изображений.

Принцип работы СЭМ заключается в том, что электроны образуются в верхней части столбца, ускоряются вниз и проходят через комбинацию линз и отверстий, чтобы произвести сфокусированный пучок электронов, который попадает на поверхность образца.

Положение электронного луча на образце контролируется сканирующими катушками, расположенными над линзой объектива. Эти катушки позволяют сканировать луч по поверхности образца. Растрирование или сканирование луча, как следует из названия микроскопа, позволяет собирать информацию об определенной области на образце. В результате взаимодействия электрона с образцом возникает ряд сигналов. Эти сигналы затем обнаруживаются соответствующими детекторами.

2.3.2 Рентгенофазовый анализ

Для исследования фазового состава полученных скэффолдов использовался метод рентгенофазового анализа. Фазовый состав анализировали на дифрактометре Shimadzu XRD 7000S (CuK_α -излучение), оборудованном высокоскоростным 1280-канальным детектором OneSight. Исследование проводилось в автоматическом режиме в диапазоне углов рассеяния от 15 до 65°. Полученные данные обрабатывались с использованием программного обеспечения Match.

Дифракция рентгеновских лучей - это быстрый аналитический метод, который используется для фазовой идентификации кристаллического материала и может предоставить информацию о размерах элементарной ячейки. Анализируемый материал тонко измельчается, гомогенизируется и определяется средний насыпной состав.

Рентгеновские дифрактометры состоят из трех основных элементов: рентгеновской трубки, держателя образца и детектора рентгеновского излучения.

Рентгеновские лучи генерируются в электронно-лучевой трубке путем нагрева нити накала для образования электронов, ускорения электронов по направлению к цели путем приложения напряжения и бомбардировки материала мишени электронами. Когда электроны обладают достаточной энергией, чтобы вытеснить электроны внутренней оболочки материала мишени, создаются характерные рентгеновские спектры. Эти спектры состоят из нескольких компонентов, наиболее распространенными из которых являются K_{α} и K_{β} . K_{α} частично состоит из $K_{\alpha 1}$ и $K_{\alpha 2}$. $K_{\alpha 1}$ имеет немного меньшую длину волны и вдвое большую интенсивность, чем $K_{\alpha 2}$. Определенные длины волн характерны для материала мишени (Cu, Fe, Mo, Cr). Для получения монохроматических рентгеновских лучей, необходимых для дифракции, требуется фильтрация фольгой или кристаллическими монохроматорами. $K_{\alpha 1}$ и $K_{\alpha 2}$ достаточно близки по длине волны, поэтому используется их средневзвешенное значение. Рентгеновские лучи коллимируются и направляются на образец. При вращении образца и детектора регистрируется интенсивность отраженных рентгеновских лучей. Когда геометрия падающих рентгеновских лучей и падающих лучей на образец удовлетворяет уравнению Брэгга (1), возникает конструктивная интерференция и возникает пик интенсивности. Детектор регистрирует и обрабатывает этот рентгеновский сигнал и преобразует сигнал в скорость счета, которая затем выводится на устройство, такое как принтер или монитор компьютера.

2.3.3 Рамановская спектроскопия

Для определения химических свойств скэффолдов ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 .

Рамановская спектроскопия (РАМАН) - это метод неразрушающего химического анализа, который предоставляет подробную информацию о химической структуре, фазе и полиморфности, кристалличности и молекулярных взаимодействиях. Он основан на взаимодействии света с химическими связями в материале.

РАМАН - это метод светорассеяния, при котором молекула рассеивает падающий свет от источника лазерного света высокой интенсивности. Большая часть рассеянного света имеет ту же длину волны (или цвет), что и лазерный источник, и не дает полезной информации - это называется рассеянием Рэлея. Однако небольшое количество света (обычно 0,0000001%) рассеивается на разных длинах волн (или цветах), которые зависят от химической структуры анализируемого вещества - это называется рамановским рассеянием.

Рамановский спектр имеет ряд пиков, показывающих интенсивность и положение по длине волны рамановского рассеянного света. Каждый пик соответствует определенному колебанию молекулярной связи, включая отдельные связи, такие как C-C, C = C, N-O, C-H и т. д., и группы связей, такие как режим дыхания бензольного кольца, колебания полимерной цепи, моды решетки и т. д.

Рамановская спектроскопия исследует химическую структуру материала и предоставляет следующую информацию:

- Химическая структура и идентичность.
- Фаза и полиморфизм.
- Собственное напряжение/деформация.
- Загрязнение и примеси.

2.3.4 Исследование намагниченности

Исследование намагниченности насыщения образца ПГБ/Fe₃O₄ проводилось на автоматизированном комплексе для исследования магнитных

характеристик в импульсных магнитных полях. Параметры съемки представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры съемки

Величина намагничивающего поля, кЭ	6,5
Длительность импульса, мс	16
Частота дискретизации, кГц	50 кГц (1200 точек на кривые)
Время измерения и расчета, мин	120

Измерение намагниченности производилось с помощью магнитометра с вибрирующим образцом, который используется для измерения магнитных свойств твердых тел и жидкостей. Магнитометр измеряет магнитный момент как функцию приложенного магнитного поля. Уникальной особенностью этой системы является возможность измерения (обратной) магнитострикции с помощью специального держателя образца, который деформирует образец во время измерения.

2.3.5 Исследование физико-механических свойств

Механическая прочность является важным свойством, влияющим на эффективность конструкции скэффолда. Испытания на растяжение проводились с помощью испытательной разрывной машины Instron 3369 (Instron, Великобритания). Физические размеры образцов ПГБ и ПГБ/Fe₃O₄ составили: рабочая длина – 50 мм, ширина – 10 мм, толщина – 0,2 мм. Скорость деформации составила 1 мм/мин. Для каждого образца было выполнено шесть измерений.

Во время испытания при разрыве фиксировалось наибольшее усилие и рассчитывалось механическое напряжение (предел прочности) при растяжении по формуле:

$$\sigma_B = \frac{F_{max}}{S_0},$$

где F_{max} – максимальная продольная сила, при которой происходит разрушение образца, S_0 – начальная площадь поперечного сечения.

Также определяли относительное удлинение:

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0} * 100\%,$$

где Δl – абсолютное удлинение образца при разрыве, l_0 – начальная длина образца до разрыва.

3 Результаты и их обсуждение

3.1 Влияние содержания магнетита на морфологию поверхности и фазовый состав скэффолдов

На рисунке 4 представлены СЭМ-изображения скэффолдов из чистого ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 с концентрацией 8 мас.% Fe_3O_4 при различных увеличениях.

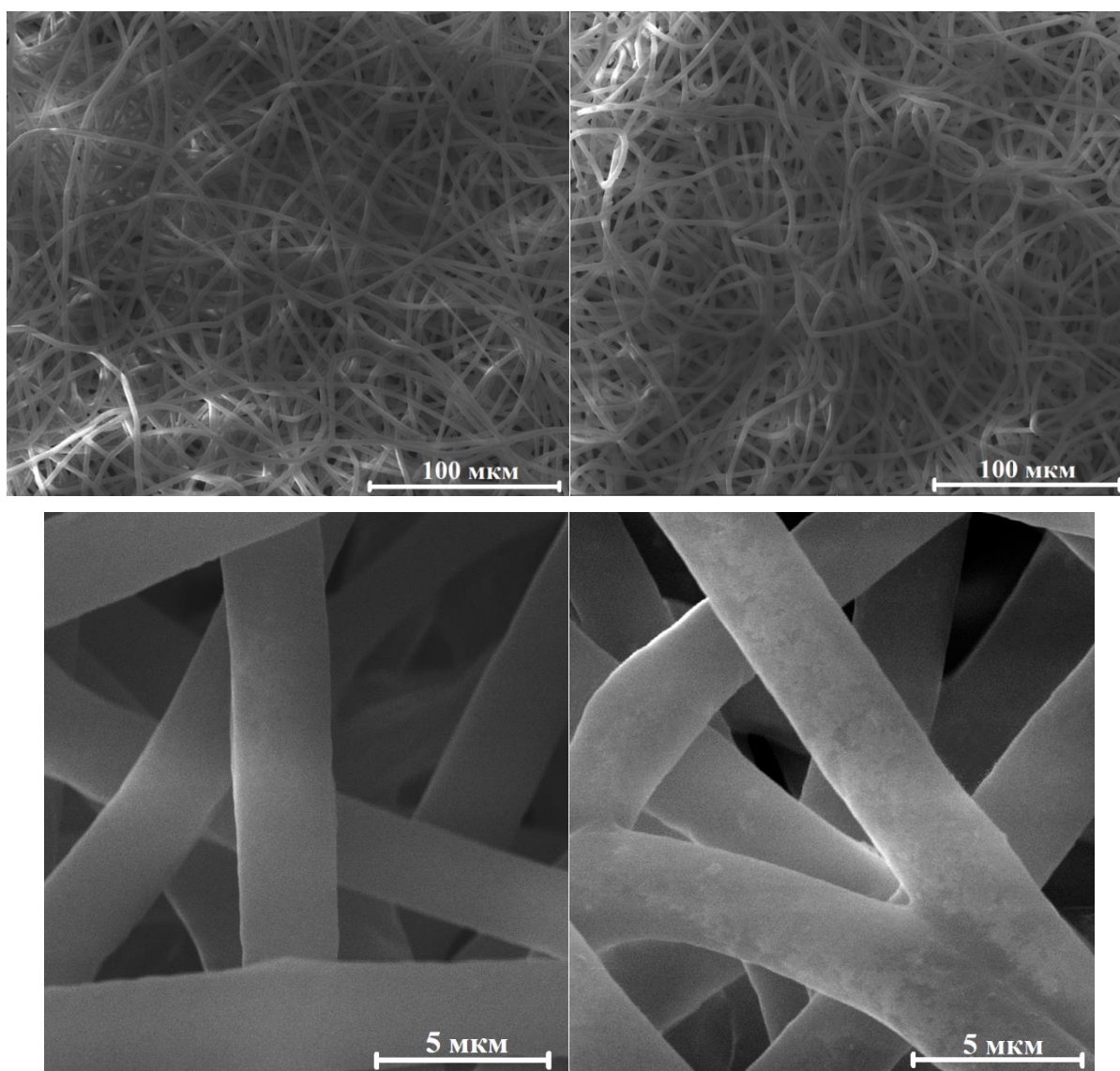


Рисунок 4 – СЭМ-изображения скэффолдов ПГБ (слева), ПГБ/ Fe_3O_4 с 8 мас.% Fe_3O_4 (справа), полученные методом электроформования

Из рисунка видно, что скэффолды обладают гладкой бездефектной волокнистой структурой, также на нижнем рисунке СЭМ-изображения ПГБ/ Fe_3O_4 видно расположение Fe_3O_4 по объему волокна.

Основное влияние на структуру волокнистых скэффолдов оказывают свойства раствора (вязкость) и параметры процесса электроформования (напряжение, межэлектродное расстояние, скорость вращения волокнообразующего электрода). В работах [67, 68] доказали, что значительная разница между значениями параметров растворимости полимера и растворителя вызывает уменьшение объема молекул полимера и создает слабое взаимодействие между молекулами полимера и растворителя, что может привести к образованию волокон с «бусинами». В работе [69] показали, что растворы с низкой концентрацией полимера имеют волокна неправильной волнообразной формы с большими вариациями диаметра вдоль одного волокна, имеют многочисленные соединенные пучки волокон. С высокой и подходящей концентрацией полимера волокна имеют правильную цилиндрическую морфологию и в среднем имеют больший и более равномерный диаметр. Также имеется зависимость увеличения диаметра волокон при увеличении вязкости раствора [67, 69].

В работе [67] было замечено, что по мере увеличения приложенного напряжения увеличивалось образование дефектов в виде «бусин». Также было выявлено, что при увеличении напряжения, уменьшается диаметр волокно.

Зависимость влияния межэлектродного расстояния была исследована в работа [70, 71]. Исследование морфологии и среднего диаметра волокон при варьировании параметра межэлектродного расстояния показало, что при значениях расстояния ≤ 15 см, на формируемых волокнах наблюдались дефекты в виде шариков, капель или склеенных волокон. Дальнейшее увеличение расстояния приводило к снижению вероятности появления дефектов, которые практически не образовывались при значениях расстояния ≥ 21 см и формируемые волокна имели цилиндрическую форму с гладкой и ровной

поверхностью. Исследование влияния расстояния на диаметр волокон показало, что средний диаметр волокон уменьшается с ростом расстояния [70, 72].

Влияние скорости вращения коллектора на морфологию и структуру скэффолдов исследовалось в работе [73]. Авторы показали, что при увеличении скорости волокна имеют более гладкую структуру и уменьшается диаметр.

Из рисунка 4 также видно, что скэффолды ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 обладают пористой структурой, состоящей из случайно ориентированных волокон. Это связано с тем, что скорость вращения коллектора была мала, а именно 200 об/мин. Со скоростью вращения коллектора больше 800 об/мин волокна становятся ориентированными вдоль продольной оси, а также уменьшается количество пор [73]. Высокопористая структура обеспечивает большую площадь поверхности для прикрепления клеток, способствует транспортировке жидкости организма и способствует прорастанию костной ткани, что полезно для улучшения фиксации имплантатов к кости человека [74].

Таким образом, существенных изменений с добавлением Fe_3O_4 в структуре волокон не наблюдается.

На рисунке 5 представлены распределения по диаметрам волокон ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 , полученные из СЭМ-изображений (рисунок 1), и посчитанные с помощью программы ImageJ.

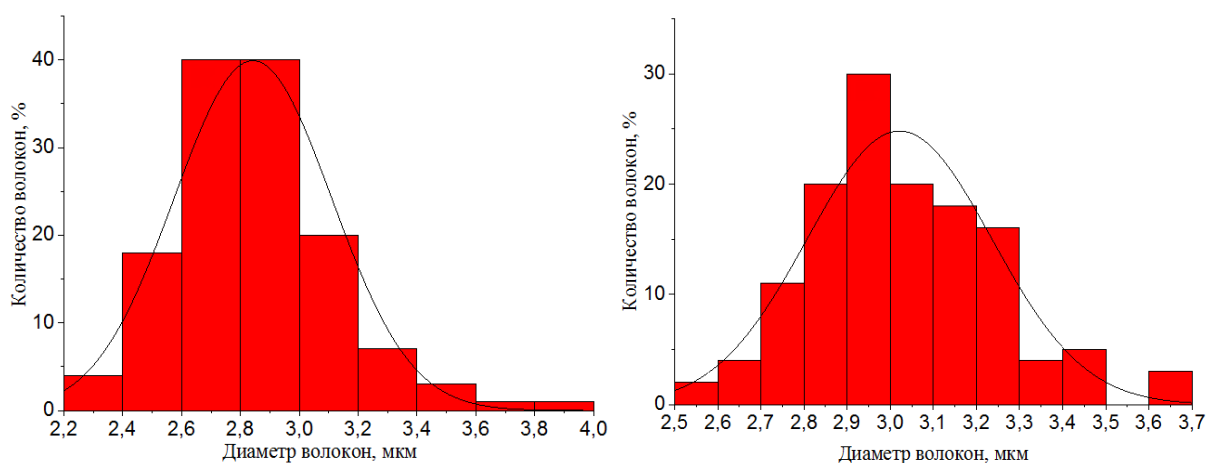


Рисунок 5 – Распределение по диаметрам волокон скэффолдов ПГБ (слева), ПГБ/ Fe_3O_4 с 8 мас.% Fe_3O_4 (справа), полученных методом электроформования

Средний диаметр ПГБ составляет $2,8 \pm 0,3$ мкм, средний диаметр ПГБ/ Fe_3O_4 – $3,0 \pm 0,2$ мкм. Как видно, добавление магнетита несколько увеличивает диаметр волокон, при этом распределение по размерам волокон становится более узким. В литературе присутствуют аналогичные результаты, в работе [75] средний диаметр волокон при добавлении наночастиц увеличился с 1,02 до 1,26 мкм. Это объясняется тем, что при добавлении наночастиц увеличивается вязкость раствора, следовательно, и диаметр волокон, что также подтверждается в работе [76].

На рисунках 6,7 представлены определения химического состава ПГБ и ПГБ/ Fe_3O_4 , полученные методом энергодисперсионного рентгеновского анализа (ЭДРА).

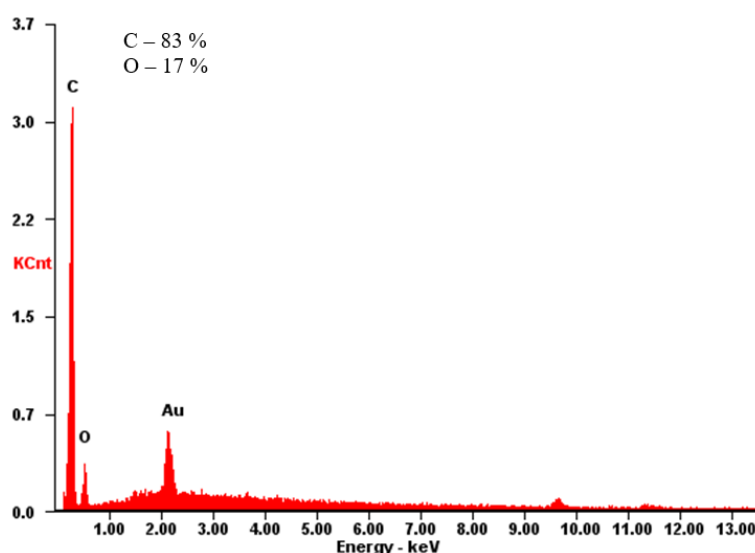


Рисунок 6 – Спектр ЭДРА для определения химического состава скэффолда ПГБ, полученного методом электроформования

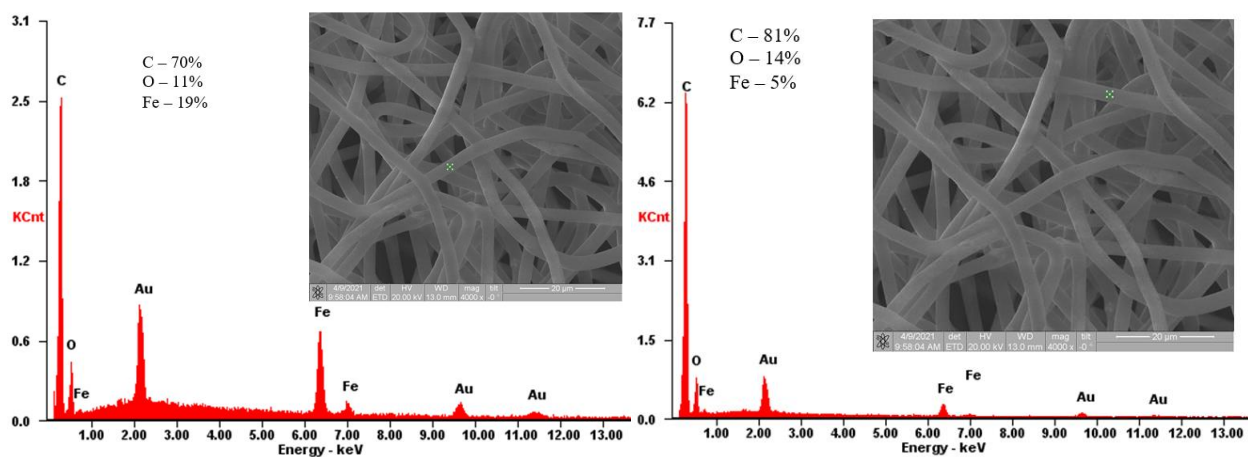


Рисунок 7 – Спектр ЭДРА для определения химического состава скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 с 8 мас.% Fe_3O_4 , полученного методом электроформования

Согласно методу ЭДРА, в композите ПГБ/ Fe_3O_4 присутствует железо (рисунок 7), но оно распределено не равномерно по волокну полимера ПГБ, поэтому содержание железа сильно варьируется (5-19%).

Также были выполнены снимки скэффолдов на оптическом микроскопе для подтверждения нахождения магнетита в волокнистой структуре ПГБ/ Fe_3O_4 (рисунок 8).

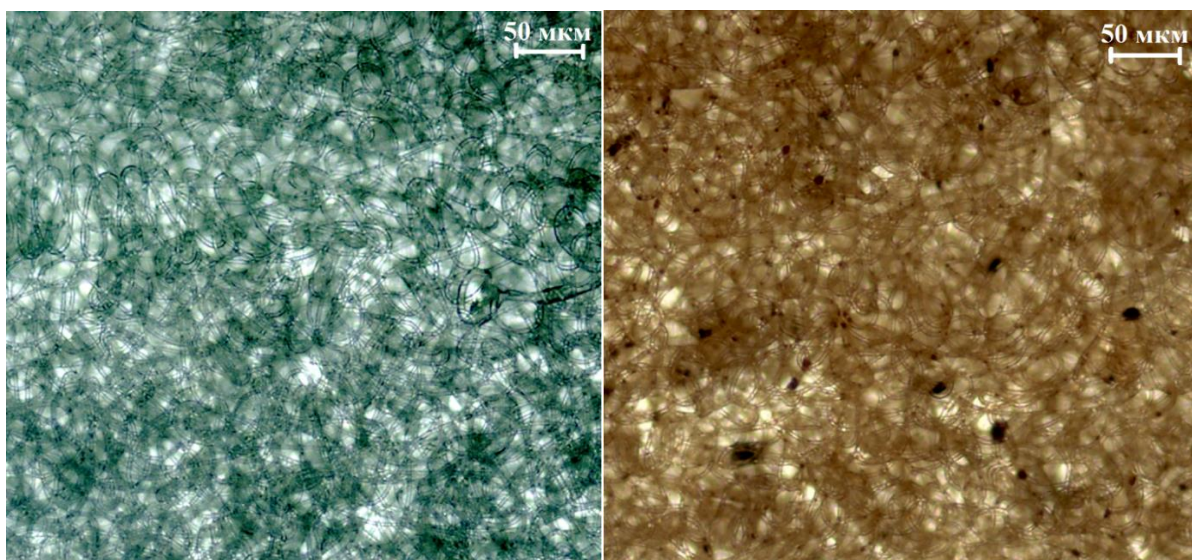


Рисунок 8 – Снимки с оптического микроскопа для скэффолдов ПГБ (слева) и ПГБ/ Fe_3O_4 (справа), полученных методом электроформования

Из рисунка видно, что агломераты магнетита расположены в скэффолде ПГБ/ Fe_3O_4 . Агломерация магнитных наночастиц неизбежна из-за сил Ван-дер-Ваальса между очень маленькими частицами, благодаря чему они притягиваются друг к другу. Поэтому поверхности наночастиц покрывают различными типами стабилизаторов, такими как олеиновая кислота, поли (метакриловая кислота) или поли (моноакрилат глицерина), чтобы получить стабильные коллоидные суспензии [77-79].

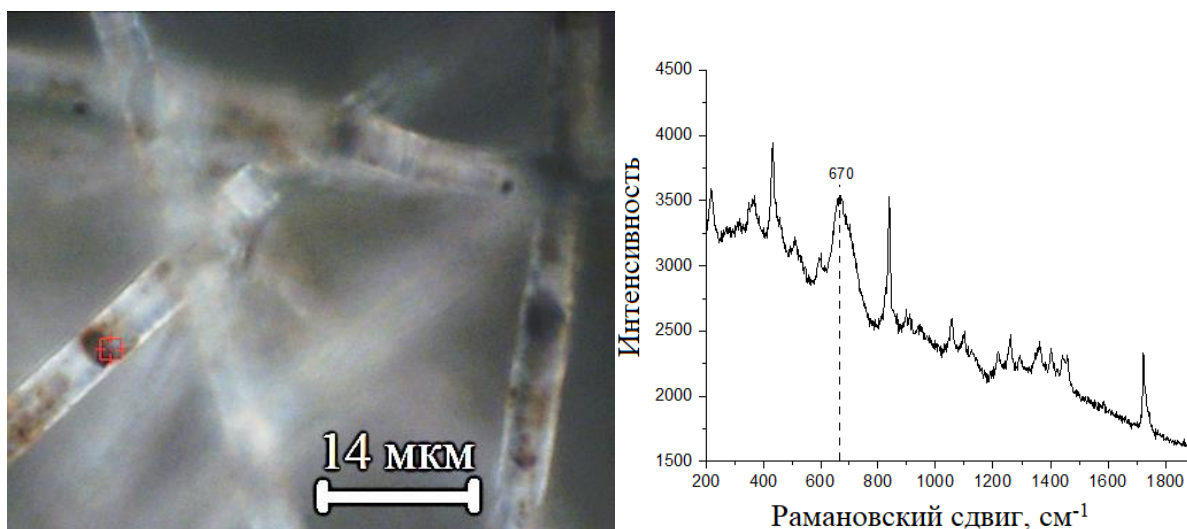


Рисунок 9 – Снимок с оптического микроскопа (слева) и спектр комбинационного рассеяния света (справа) для скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 , полученного методом электроформования

Снимок скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 с оптического микроскопа представлен на рисунке 9 (слева). Наблюдаются бездефектные волокна ПГБ с наночастицами магнетита, распределенными по объему волокон. Рамановский спектр композитного скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 представлен на рисунке 9 (справа). Рамановский спектр области чистого полимера типичен для ПГБ (таблица 2). Также видно, что в образце присутствует дополнительный пик при 670 см^{-1} , соответствующий валентным симметричным колебаниям Fe – O магнетита.

Таблица 2 – Рамановские сдвиги, соответствующие ПГБ [80]

Рамановский сдвиг, см ⁻¹	Соответствие
1725	C=O валентные колебания (кристаллическая фаза)
1460	CH ₃ асимметричные изгибные колебания
1443	CH ₂ изгибные колебания
1402	CH ₃ симметричные изгибные колебания
1365	CH изгибные колебания и симметричные изгибные колебания CH ₃
1295	CH изгибные колебания
1261	C–O–C валентные колебания и изгибные колебания CH
1220	COС асимметричные растягивающие колебания
1101	COС симметричные валентные колебания
1058	C–O растягивающие колебания
953	СС растягивающие колебания и CH ₃ раскачиваемые изгибные колебания
841	C–COO растягивающие колебания
691	C=O изгибные колебания (в плоскости)
680	C=O изгибные колебания (вне плоскости)
598	C–CH ₃ и CCO изгибные колебания
510	C–CH ₃ и CCO изгибные колебания
367	C–CH ₃ и CCO изгибные колебания
351	C–CH ₃ и CCO изгибные колебания
222	CH ₃ крутильные изгибные колебания

Для изучения фазового состава был проведен РФА анализ скэффолдов ПГБ и ПГБ/Fe₃O₄, результаты которого представлены на рисунке 10.

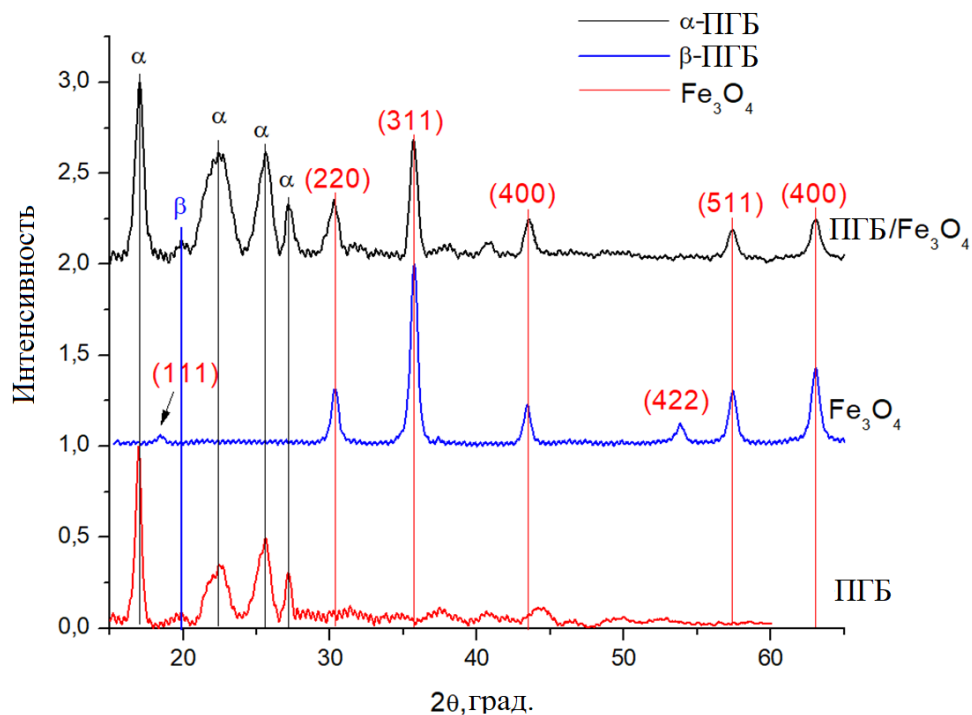


Рисунок 10 – Дифрактограмма образцов скэффолда ПГБ/Fe₃O₄ в сравнении со скэффолдом ПГБ, полученными методом электроформования, и наночастицами Fe₃O₄

На представленной дифрактограмме показаны результаты РФА скэффолда ПГБ с Fe₃O₄ в количестве 8 масс %. На полученной дифрактограмме ПГБ/Fe₃O₄ четко обнаруживаются характеристические рефлексы кристаллической фазы ПГБ, наблюдаемые при значениях 2θ 16,9° (110). Также в образце присутствуют наиболее выделяющиеся рефлексы в области 22,4° (111), 25,5° (031/130), 26,9° (040), принадлежащие к плоскостям α -фазы, а также малоинтенсивный рефлекс в области 19,9° (021), принадлежащий к плоскостям β -фазы (card - 00-068-1411) [58]. Также в образце ПГБ/Fe₃O₄ присутствуют рефлексы, принадлежащие фазе магнетита Fe₃O₄ при значениях $2\theta = 30,37^\circ$ (220), $35,57^\circ$ (311), $42,89^\circ$ (400), $57,64^\circ$ (511) и $63,32^\circ$ (400).

3.2 Влияние добавления магнетита на магнитные свойства скэффолдов

Магнитные свойства исследуемых скэффолдов ПГБ/ Fe_3O_4 особенно важны для биомедицинских приложений. Предположительно, добавление магнитного материала будет способствовать его восстановлению при приложении внешнего магнитного поля.

На рисунке 11 показаны кривые намагничивания для чистого магнетита и скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 .

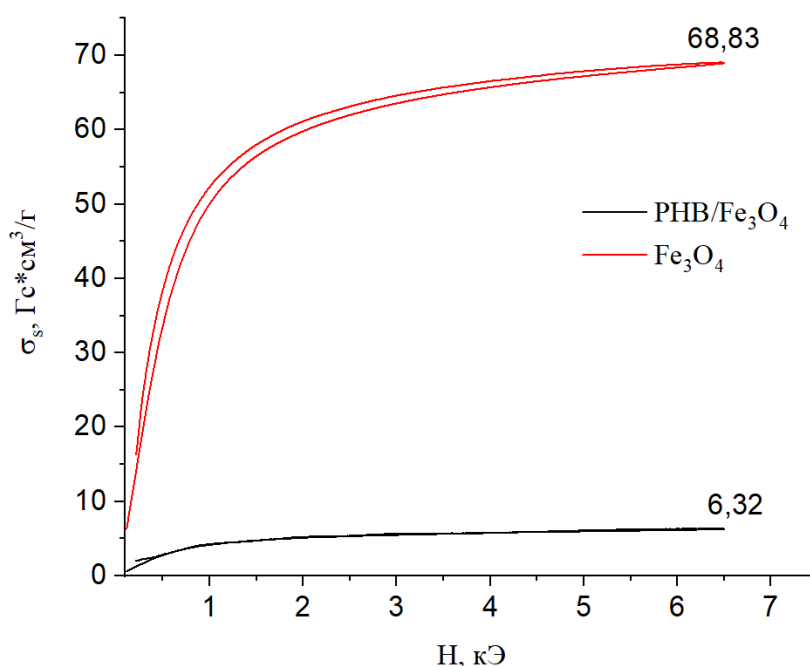


Рисунок 11 – Кривые намагничивания для наночастиц Fe_3O_4 и скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 , полученного методом электроформования

Магнитные свойства наночастиц Fe_3O_4 и скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 были изучены от 0 до 6,5 кЭрстед. Из рисунка видно, что добавление магнетита в структуру полимера ПГБ способствует приданию магнитных свойств композитному скэффолду ПГБ/ Fe_3O_4 , однако значение намагниченности для наночастиц магнетита ($68,83 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3/\text{г}$) и скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 ($6,32 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3/\text{г}$) сильно отличаются. Это можно объяснить следующими причинами: 1) существованием полимерных матриц, инкапсулирующих наночастицы Fe_3O_4 и влияющих на эффективную намагниченность наночастиц [81]; 2) малый размер

частиц, который приводит к уменьшению магнитного момента в таких наночастицах [82]; и 3) добавление небольшого количества магнитных частиц.

Таким образом, в результате был получен скэффолд ПГБ/ Fe_3O_4 с намагниченностью насыщения 6,32 Гс*см³/г. Данный результат является наилучшим среди полученных ранее результатов [38, 83, 84]. Известно, что при увеличении намагниченности насыщения увеличивается магнитный отклик скэффолда, что также может положительным образом повлиять на локализацию магнитоцитолита и адресную доставку лекарства магнитным полем [85].

3.3 Исследование влияние магнетита на механические свойства скэффолдов

Механическая прочность является одним из основных свойств, определяющих эффективность конструкции скэффолда.

Анализ деформации растяжения скэффолдов проводили при комнатной температуре со скоростью деформации 1 мм/мин. Образцы скэффолда ПГБ разрезали на срезы 80 мм × 10 мм × 0,20 мм, скэффолды ПГБ/ Fe_3O_4 – 80 мм × 10 мм × 0,20 мм.

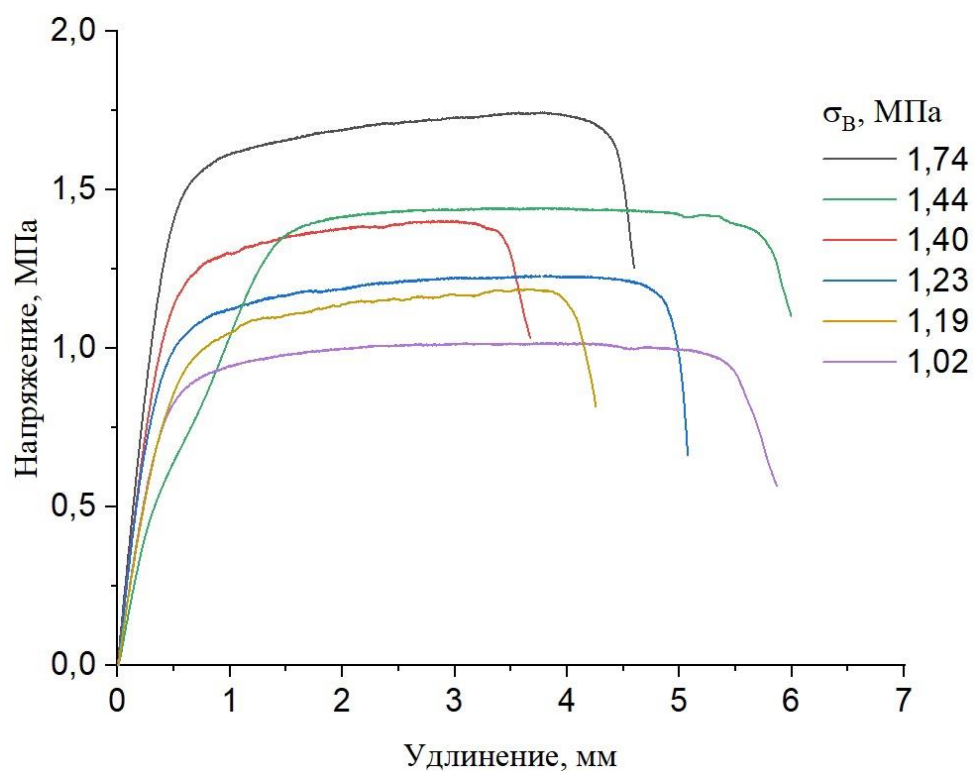


Рисунок 12 – Кривые растяжения ПГБ, σ_B – предел прочности

Таблица 3 – Механические характеристики для ПГБ

	Удлинение, мм	Деформация, мм/мм	Модуль Юнга, МПа	Предел прочности, МПа
ПГБ	4,59	0,1	183,36	1,74
	3,67	0,08	163,63	1,40
	5,07	0,11	161,87	1,23
	5,99	0,14	92,62	1,44
	5,87	0,13	125,79	1,02
	4,26	0,09	120,53	1,19
Ср. значение	4,91	0,11	141,30	1,37
Ср. отклонение	0,91	0,02	33,86	0,27

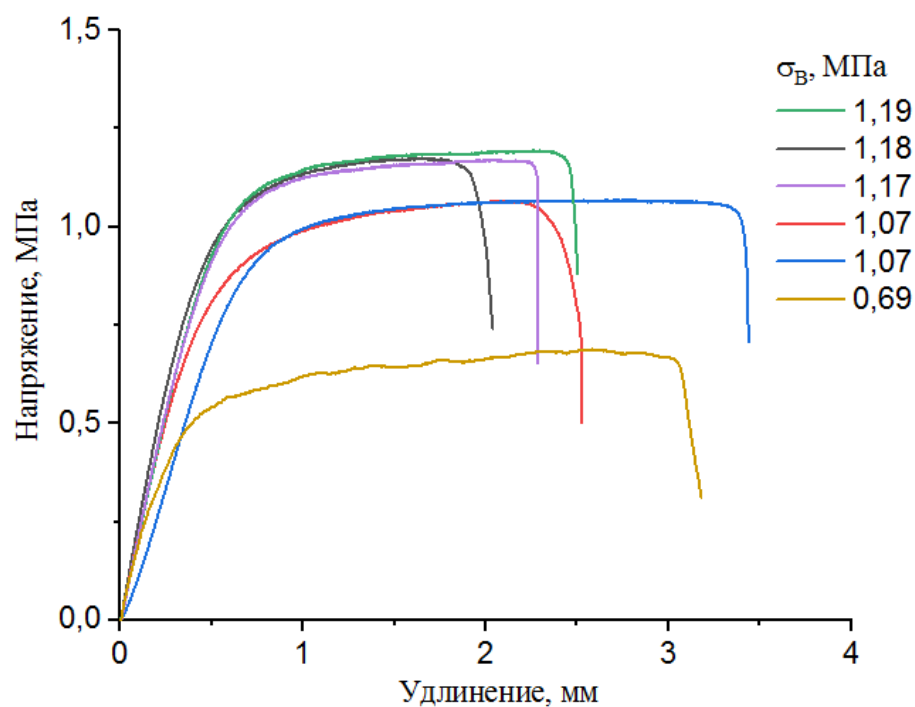


Рисунок 13 – Кривые растяжения ПГБ/Fe₃O₄, σ_B – предел прочности

Таблица 4 – Механические характеристики для ПГБ/Fe₃O₄

	Удлинение, мм	Деформация, мм/мм	Модуль Юнга, МПа	Предел прочности, МПа
ПГБ/Fe ₃ O ₄	2,04	0,04	129,48	1,18
	2,56	0,05	113,7	1,07
	3,44	0,09	78,32	1,07
	2,50	0,05	110,05	1,19
	2,29	0,05	114,38	1,17
	3,18	0,07	104,69	0,69
Ср. значение	2,67	0,06	108,44	1,14
Ср. отклонение	0,54	0,02	16,901	0,06

На рисунках 12 и 13 изображены кривые растяжения образцов ПГБ и ПГБ/Fe₃O₄.

Предел прочности – это максимальное значение напряжения, которое может выдержать образец без разрушения (на кривой – точка максимального напряжения). За удлинение образца отвечает участок, определяющий полный

разрыв образца, то есть конец кривой растяжения. Удлинение при растяжении скэффолдов ПГБ/ Fe_3O_4 (таблица 4), в сравнении с чистым полимером ПГБ (таблица 3), уменьшилось на $\sim 46\%$ от 4,91 до 2,67 мм. Предел прочности и деформация также уменьшились на $\sim 32\%$ от 1,37 до 1,14 МПа и на $\sim 45\%$ от 0,11 до 0,06 мм/мин, соответственно. Снижение механических характеристик с добавлением наночастиц Fe_3O_4 в полимер происходит из-за агломерации наночастиц, то есть чем более однородна дисперсия наночастиц в полимере и чем сильнее взаимодействие между наночастицами и полимерной матрицей, тем лучше будут механические свойства, что также доказывается в работе [40]. Одним из подходов к улучшению диспергирования наночастиц в полимерном скэффолде и усилению связи частицы с полимером является функционализация поверхности частиц. Например, [41]. Функционализировали наночастицы оксида железа (Fe_2O_3) бифункциональным связующим агентом метакрилоксипропил-триметоксисиланом и наблюдали лучшее диспергирование наночастиц и, таким образом, более высокую прочность на разрыв по сравнению с нанокompозитами на основе винилэфирных смол в исходном состоянии, наполненных наночастицами. Это происходит потому, что хорошо диспергированные наночастицы прочно связаны с полимерной матрицей за счет эффекта связывания между наночастицами и полимерной матрицей. Следовательно, в композитах на основе винилэфирных смол, армированных функционализированными наночастицами оксида железа, напряжения могут легче переноситься от матрицы к частицам, тем самым снижая концентрацию напряжений.

Также на механические характеристики влияет ориентация волокон. В работе [86] показали, что случайно ориентированные волокна показали более низкий предел прочности, но более высокое удлинение при разрыве по сравнению с ориентированными волокнами вдоль одной оси. Также было выяснено, что параллельная ориентация волокон определила большее снижение содержания ДНК по сравнению с произвольными волокнами, что предполагает

более быстрое продвижение клеточной дифференцировки по сравнению с параллельными волокнами.

Исходя из результатов, механические характеристики для скэффолдов из чистого ПГБ значительно выше в сравнении с композитами ПГБ/ Fe_3O_4 .

В работе [87] показали диапазон механической прочности для большеберцовой кости, который находился в пределах 0,2 – 6,7 МПа. Основываясь на полученных данных механических испытаний, а также сравнении их с литературными данными позволяет сделать вывод о том, что разработка скэффолдов ПГБ/ Fe_3O_4 является перспективным направлением в области лечения костных тканей.

Тема магистерской диссертации: Синтез и исследование гибридных биodeградируемых скэффолдов, содержащих магнетит.

Цель данного раздела магистерской диссертации заключается в экономическом планировании и оценке ресурсоэффективности получения гибридных биodeградируемых скэффолдов Fe_3O_4 /ППГБ. Необходимо оценить полные денежные затраты на исследование, а также дать приближенную экономическую оценку результатов ее внедрения. Это в свою очередь позволит с помощью традиционных показателей эффективности инвестиций оценить экономическую целесообразность осуществления работы.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- проанализировать коммерческий потенциал и перспективность разработки новой методики анализа;
- провести SWOT-анализ для выявления сильных и слабых сторон проекта;
- создать диаграмму Гантта;
- произвести планирование научно-исследовательских работ;
- определить бюджет научного проекта;
- определить ресурсоэффективность проекта.

4.1 Потенциальные потребители результатов исследования

С целью выявления потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором в будущем будет продаваться разработка. В свою очередь, сегмент рынка – это особым образом

выделенная часть рынка, группы потребителей, обладающих определенными общими признаками.

Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар (услуга).

Объектом исследования являются гибридные полимерные биodeградируемые скэффолды из полигидроксibuтирата.

Выбор наиболее оптимального способа модифицирования биodeградруемых полимеров путем добавления магнетита даст возможность получить скэффолды медицинского назначения, свойства которых будут удовлетворять всем требованиям касательно не только физики и механики, а также мировым стандартам в биологии.

Потенциальными потребителями являются коммерческие и государственные организации, связанные с производством медицинских имплантатов, а также научно-исследовательские центры, занимающиеся разработкой и исследованиями новых материалов биомедицинского назначения.

4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

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

С этой целью может быть использована вся имеющаяся информация о конкурентных разработках:

- технические характеристики разработки;
- конкурентоспособность разработки;

- уровень завершенности научного исследования (наличие макета, прототипа и т.п.);
- бюджет разработки;
- уровень проникновения на рынок;
- финансовое положение конкурентов, тенденции его изменения и т.д.

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

Данный анализ был проведен с помощью оценочной карты, приведенной в табл. 1. Основными конкурентами полимерных скэффолдов с добавлением магнетита являются полимерные скэффолды без добавок (К1) и металлические имплантаты (К2), которые в настоящее время широко используются в костной имплантологии.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице 5, подбирались, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации. Основными критериями оценки материалов биомедицинского назначения будут являться: удобство в эксплуатации, безопасность материалов с точки зрения надежности и вероятности отторжения материала организмом, и предоставляемые возможности, которые заключаются в таких свойствах как механические характеристики, биodeградируемость, биоактивность, а также простота изготовления имплантата.

Таблица 5 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы	Конкурентно-способность
-----------------	--------------	-------	-------------------------

		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. Отсутствие токсичности	0,2	5	4	4	1	0,8	0,8
2. Биоактивность	0,3	5	3	2	1,5	0,9	0,6
3. Биodeградируемость	0,2	5	5	1	1	1	0,2
4. Механические свойства	0,2	3	3	4	0,6	0,6	0,8
5. Простота в изготовлении	0,1	4	5	2	0,4	0,5	0,2
Итого	1	22	19	13	4,5	3,8	2,6

Позиция разработки и конкурентов оценивалась 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 были составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определялся по формуле:

$$K = \sum B_i * B_i,$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Основываясь на знаниях о конкурентах, можно выделить, что уязвимой позицией полимерных скэффолдов и металлических имплантатов является их низкие биологические свойства. Плохие свойства поверхности полимерных скэффолдов без добавок снижают конкурентоспособные свойства данного материала на рынке. К тому же на рынке уже есть биodeградируемые полимерные скэффолды из подобных материалов с похожими свойствами.

Представителей медицинских имплантатов из биодергадируемых полимерных скэффолдов с добавлением магнетита, которое позволяет повысить биосовместимость материала, пока на рынке нет. Это дает конкурентное преимущество товару не только в качестве, но и позволяет занять свою нишу на рынке без прямых конкурентов.

Таким образом, итогом данного анализа является выработка конкурентного преимущества в виде высокого уровня качества медицинских имплантатов из гибридных, биодергадируемых полимерных материалов, удовлетворяющих всем требованиям контроля.

4.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 6 – Матрица SWOT-анализа

	Сильные стороны	Слабые стороны
Внутренняя среда	S (Strengths)	W (Weakness)
	С1. Экономичность и ресурсоэффективность технологии. С2. Экологичность технологии. Комплекс физико-механических и биологических свойств продукта. С3. Низкая стоимость производства по сравнению с аналоговыми технологиями.	Сл1. Длительный период проведения биологических исследований. Сл2. Отсутствие необходимого оборудования для проведения ряда исследований в ТПУ. Сл3. Недостаток финансовых средств.
	Возможности	Угрозы
Внешняя среда	O (Opportunities)	T (Threats)

	<p>V1. Использование научно-технической базы ТПУ и ТГУ для проведения необходимых исследований.</p> <p>V2. Повышение стоимости конкурентных разработок.</p>	<p>У1. Отсутствие спроса на скэффолды с добавлением магнетита со стороны предприятий и научно-исследовательских центров.</p> <p>У2. Снижение финансирования.</p>
--	---	--

В таблице 7 представлена интерактивная матрица проекта, в которой показано соотношение сильных сторон с возможностями, что позволяет более подробно рассмотреть перспективы разработки.

Таблица 7 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта				
Возможности проекта		C1	C2	C3
	V1	+	+	+
	V2	+	+	0

Из анализа интерактивной матрицы проекта можно выявить преобладающее направление реализации проекта: V1C1C2C3.

В таблице 8 представлен SWOT-анализ виде таблицы, так же показаны результаты пересечений сторон, возможностей и угроз.

Таблица 8 – итоговая матрица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>C1. Экономичность и ресурсоэффективность технологии.</p> <p>C2. Экологичность технологии. Комплекс</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Длительный период проведения биологических исследований.</p> <p>Сл2. Отсутствие необходимого</p>
--	---	---

	<p>физико-механических и биологических свойств продукта.</p> <p>СЗ. Низкая стоимость производства по сравнению с аналоговыми технологиями.</p>	<p>оборудования для проведения ряда исследований в ТПУ.</p> <p>СЛЗ. Недостаток финансовых средств.</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование научно-технической базы ТПУ и ТГУ для проведения необходимых исследований.</p> <p>В2. Повышение стоимости конкурентных разработок.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Использование научно-технической базы ТПУ и ТГУ для дальнейшего улучшения качества электроформования и как следствие биоактивности скэффолдов. Повышение интереса со стороны производителей имплантатов и научно-исследовательских групп при увеличении стоимости конкурентных разработок. 	<ul style="list-style-type: none"> Использование научно-технической базы ТГУ для снижения необходимых финансовых средств при проведении дальнейших исследований.
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на скэффолды с добавлением магнетита со стороны предприятий и научно-исследовательских центров.</p> <p>У2. Снижение финансирования.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Экономичность, энергоэффективность и низкая стоимость технологии может повысить спрос. Низкая стоимость производства позволит вывести технологию на рынок без финансирования со стороны государства. 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие спроса и длительное проведение биологических исследований приведет к трудностям при выводе продукта на рынок. Снижение финансирования при уже существующем недостатке финансовых средств усложнит и замедлит проведение дальнейших исследований.

Таким образом, проанализировав характер НТР, можно сделать вывод, что наиболее оптимальной стратегией выхода разработки на рынок является

стратегия сотрудничества с Томским Государственным университетом и другими университетами, а также проведение совместной предпринимательской деятельности. Совместная предпринимательская деятельность – это стратегия, которая основана на соединении общих усилий фирмы с коммерческими предприятиями партнера для создания производственных и маркетинговых мощностей. Эта стратегия выбрана, так как необходимо найти стабильный рынок заказов и сбыта товара.

4.4 Организационная структура проекта

На данном этапе работы необходимо решить следующие вопросы: кто будет входить в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Данная информация представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, часы
1	Сурменова М.А.	Руководитель проекта	Координация реализации научного исследования	35
2	Карпенко Е.С.	Исполнитель проекта	Проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных	588
ИТОГО:				623

В ходе реализации научного проекта, помимо магистранта, задействован ряд специалистов:

Руководитель проекта – отвечает за реализацию проекта в пределах заданных ограничений по ресурсам, координирует деятельность участников проекта. В большинстве случаев эту роль выполняет руководитель магистерской диссертации.

Исполнитель проекта – специалист, выполняющий отдельные работы по проекту. В случае, если магистерская работа является законченным научным исследованием – исполнителем проекта является магистрант. В случае, если магистерская работа является частью научного проекта, исполнителей может быть несколько.

4.5 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 10 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
3.1. Бюджет проекта	228 592 руб.
3.1.1. Источник финансирования	НИ ТПУ
3.2. Сроки проекта:	01.02.2021 – 30.05.2021
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	20.12.2020
3.2.2. Дата завершения проекта	14.06.2021
3.3 Прочие ограничения и допущения	нет

4.6 План проекта

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;

- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 11.

Таблица 11 – План проекта с этапами работ и распределением исполнителей по их видам

Номер работ	Название	Длительность, дни	Дата начало работ	Дата окончания работ	Должность исполнителя
1	Составление и утверждение технического задания	5	01.02.2021	06.02.2021	Руководитель
2	Подбор и изучение материалов по теме исследования	17	07.02.2021	24.02.2021	Инженер (дипломник)
3	Выбор направления исследований	4	25.02.2021	01.03.2021	Руководитель, Инженер (дипломник)
4	Календарное планирование работ по теме	4	02.03.2021	06.03.2021	Руководитель
5	Отработка параметров и получение скэффолдов	22	07.03.2021	29.03.2021	Инженер (дипломник)
6	Отработка параметров и модифицирование полученных скэффолдов	20	30.03.2021	19.04.2021	Инженер (дипломник)
7	Исследование полученных материалов	9	20.04.2021	29.04.2021	Руководитель, Инженер (дипломник)
8	Систематизация и обработка	4	30.04.2021	03.05.2021	Руководитель, Инженер (дипломник)

	полученных данных				
9	Оценивание правильности полученных данных	2	04.05.2021	06.05.2021	Инженер (дипломник)
10	Составление пояснительной записки (эксплуатационно-технической документации)	13	07.05.2021	20.05.2021	Инженер (дипломник)
11	Проверка правильности выполнения ГОСТа пояснительной записки, составление презентации и подготовка к защите	9	21.05.2021	30.05.2021	Руководитель, Инженер (дипломник)
Итого		35 100			

4.7 Разработка графика проведения НИОКР

Для удобства и наглядности была выбрана «Диаграмма Гантта».

Календарный план-график строится для максимального по длительности исполнения работ в рамках научно-исследовательского проекта и представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Календарный план-график проведения НИОКР по теме

№ работ	Вид работ	Исполнитель	Т _{кi} , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ														
				февр.			март			апрел.			май			июнь		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	
1	Составление и утверждение технического задания	Р	5															

2	Подбор и изучение материалов по теме исследования	И	17																
3	Выбор направления исследований	Р, И	4																
4	Календарное планирование работ по теме	Р	4																
5	Отработка параметров и получение скэффолдов	И	22																
6	Отработка параметров и модифицирование полученных скэффолдов	И	20																
7	Исследование полученных материалов	Р, И	9																
8	Систематизация и обработка полученных данных	Р, И	4																
9	Оценивание правильности полученных данных	И	2																
10	Составление пояснительной записки (эксплуатационно-технической документации)	И	13																
11	Проверка правильности выполнения ГОСТа пояснительной записки, составление презентации и подготовка к защите	Р, И	9																

Таким образом, был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей, а также рассчитано количество дней, в течение которых работал каждый из исполнителей.

4.8 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- затраты научные и производственные командировки;
- контрагентные расходы;
- накладные расходы.

4.9 Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов)

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

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам.

Эксперименты проводились 32 дня по 4 часа в день (128 часов), приблизительная мощность установки для электроформования полимерных скэффолдов составляет 2 кВт/час.

Работа за компьютером проводилась в течение 42 дней по 4 часа в день (168 часа). Потребление электроэнергии компьютером составляло 90 Вт/ч.

Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле:

$$C_{эл} = C_{эл} \cdot P \cdot F_{об}, \quad (8)$$

где $C_{эл}$ – тариф на электроэнергию (5,8 руб за 1 кВт/ч); P – мощность оборудования, кВт; $F_{об}$ – время использования оборудования, ч.

$$C_{эл} = 5,8 \cdot (2 \cdot 128 + 0,09 \cdot 168) = 1572 \text{ руб.}$$

Расчет стоимости материальных затрат на материалы представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

№	Материал	Единица материала	Цена, руб/ед.	Количество материала	Затраты, руб.
1	Полигидроксибутират	кг	757660	0,1	75766
2	Хлороформ	л	360	1	300
3	Ацетон	л	450	1	450
4	Магнетит	кг	12120	0,1	1212
Итого					77728

Таблица 14 – Статья на все материальные затраты

Наименование	Сумма, руб.
Затраты на электроэнергию	1572
Затраты на сырье, материалы и комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты	77728
Итого	79300

4.10 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

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

Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного научного проекта, учитывалась в виде амортизационных отчислений. Сумма амортизации за один год рассчитывается по формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{F_{\text{п}} * a}{100\%}, \quad (9)$$

где $F_{\text{п}}$ - первоначальная стоимость оборудования, a – норма амортизации, рассчитываемая по формуле:

$$a = \frac{1}{t} * 100\%, \quad (10)$$

где t – это срок полезного использования установки.

Первоначальную стоимость установки для электроформования можно оценить в 500000 руб, а срок полезного использования 20 лет, тогда годовая сумма амортизационных отчислений – $A_{\text{год}} = \frac{50000 * 5}{100\%} = 2500$ руб. В рамках данного исследования установка использовалась в течение 32 дней, поэтому сумма амортизации составит:

$$a = \frac{2500 * 32}{365} = 219 \text{ руб.}$$

4.11 Основная заработная плата исполнителей темы

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

ставок. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20–30 % от тарифа или оклада. Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (11)$$

где, $Z_{осн}$ – основная заработная плата, $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (10 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата руководителя:

$$Z_{осн} = Z_{дн} * T_p * (1 + k_{пр} + k_d) * k_p, \quad (12)$$

где $Z_{осн}$ – *основная* заработная плата одного работника, T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн., $Z_{дн}$ – *среднедневная* заработная плата работника, руб., $k_{пр}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от $Z_{тс}$), k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5, k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томской области).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m * M}{F_d}, \quad (13)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года; при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 15).

Таблица 15 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Магистр
Календарное число дней	365	365

Количество нерабочих дней	52	52
- выходные дни	14	14
- праздничные дни		
Потери рабочего времени	48	48
- отпуск		
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	251

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{тс} * (1 + k_{пр} + k_d) * k_p, \quad (14)$$

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

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от $Z_{тс}$);

k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

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

Расчёт основной заработной платы приведён в таблице 16.

Таблица 16 – Расчёт основной заработной платы

Исполнители	$Z_{тс}$, руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	35120	0,3	-	1,3	59352	2459	6	24934
Инженер	16140	0	-	1,3	27277	1130	98	187151
Итого $Z_{осн}$								212085

4.12 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

Дополнительная заработная плата включает оплату за непроработанное время (очередной и учебный отпуск, выполнение государственных обязанностей, выплата вознаграждений за выслугу лет и т.п.) и рассчитывается

исходя из 10% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} * Z_{\text{осн}} = 21209, \quad (15)$$

где $Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.; $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты ($k_{\text{доп}} = 0,1$); $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 17 – приведен расчёт основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 17 – Заработная плата исполнителей НИР

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата	24934	187151
Дополнительная зарплата	2493	18715
Зарплата исполнителя	27424	205866
Итого по статье <i>Сзн</i> , руб	233290	

4.13 Отчисления во внебюджетные фонды

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (16)$$

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

На 2014 г. в соответствии с Федеральным закона от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2021 году – 30,2 %.

Отчисления во внебюджетные фонды рекомендуется представлять в таблице 18.

Таблица 18 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Руководитель	Инженер
Основная заработная плата, руб.+дополнит.	27424	205866
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	0,302
Сумма отчислений	8282	62171
Итого	70453	

4.14 Накладные расходы

В данную статью входят расходы на содержание аппарата управления и общехозяйственных служб. По этой статье учитываются оплата труда административно-управленческого персонала, содержание зданий, оргтехники и хозяйинвентаря, амортизация имущества, расходы по охране труда и подготовке кадров.

Накладные расходы составляют 30 % от суммы основной и дополнительной заработной платы работников, участвующих в выполнении темы. Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = K_{\text{накл}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (17)$$

где $K_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов.

Накладные расходы составят:

$$C_{\text{накл}} = 0,3 \cdot (212085 + 21209) = 69988 \text{ руб.}$$

4.15 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при

формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 19.

Таблица 19 – Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.
1. Материальные затраты НИИ	79300
2. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	212085
3. Отчисления во внебюджетные фонды	70453
4. Прочие прямые затраты	1572
5. Накладные расходы	69988
Бюджет затрат НИИ	433398

Таким образом, бюджет исследования, включающий в себя материальные затраты, амортизационные расходы, затраты на основную и дополнительную заработную плату, отчисления во внебюджетные фонды и накладные расходы составил 433398 рублей. Самыми затратными статьями расходов являются заработная плата, как основная, так и дополнительная, а также накладные расходы.

4.16 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Данные рисков проекта сведены в таблицу 20.

Таблица 20 – Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное	Вероятность наступл	Влияние	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
---	------	---------------	---------------------	---------	---------------	-------------------------	---------------------

		воздействие	ения (1-5)	риска (1-5)			
1	Получение дефектных скэффолдов	Негативное воздействие при биологических экспериментах	3	2	Средний	Исследование полученных скэффолдов на микроскопе	Использование неподходящих параметров процесса электроформования
2	Невозможность добавления магнетита	Отсутствие улучшения свойств скэффолда	1	4	Средний	Поиск альтернативного добавочного материала	Отсутствие магнитных свойств в полученных скэффолдах

4.17 Оценка сравнительной эффективности исследования

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:

$$I_{\Phi}^{p,a1,a2} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}}, \quad (18)$$

где I_{Φ}^p - интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{pi} - стоимость i -го варианта исполнения; Φ_{max} - максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналог).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное удешевление стоимости разработки в разы. В данной работе интегральные финансовые показатели разработки и

аналогов были взяты за 1 из-за сложности расчета финансовых затрат на разработку аналогов.

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, \quad (19)$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов; a_i – весовой коэффициент i -го параметра; b_i^a, b_i^p – бальная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания; n – число параметров сравнения.

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

Таблица 21 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Экономичность технологии	0,1	4	5	3
2. Экологичность технологии	0,1	4	5	3
3. Отсутствие токсичности	0,2	4	4	3
4. Биоактивность материала	0,3	5	2	1
5. Биodeградируемость материала	0,3	5	5	1
ИТОГО	1	28	21	11

$$I_m^p = 4 \cdot 0,1 + 5 \cdot 0,1 + 4 \cdot 0,2 + 5 \cdot 0,3 + 5 \cdot 0,3 = 4,7$$

$$I_1^{a1} = 5 \cdot 0,1 + 5 \cdot 0,1 + 4 \cdot 0,2 + 2 \cdot 0,3 + 5 \cdot 0,3 = 3,9$$

$$I_1^{a2} = 3 \cdot 0,1 + 3 \cdot 0,1 + 3 \cdot 0,2 + 1 \cdot 0,3 + 1 \cdot 0,3 = 1,8$$

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

$$I_{\text{финр}}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p} = \frac{4,7}{1} = 4,7$$

$$I_{\text{финр}}^{a1} = \frac{I_m^{a1}}{I_{\phi}^{a1}} = \frac{3,9}{1} = 3,9$$

$$I_{\text{финр}}^{a2} = \frac{I_m^{a2}}{I_{\phi}^{a2}} = \frac{1,8}{1} = 1,8$$

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

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{финр}}^p}{I_{\text{финаi}}^{ai}}, \quad (20)$$

где $\mathcal{E}_{\text{ср}}$ – сравнительная эффективность проекта; $I_{\text{финр}}^p$ – интегральный показатель разработки; $I_{\text{финаi}}^{ai}$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Таблица 22 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	1	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,7	3,9	1,8
3	Интегральный показатель эффективности	4,7	3,9	1,8
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	1,2	2,6

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет судить о приемлемости существующего варианта решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности. Как видно из таблицы 22, гибридные полимерные скэффолды с добавлением магнетита превосходят свои аналоги с точки зрения финансовой и ресурсной эффективности.

Выводы по главе «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

1. Объектом исследования являются гибридные полимерные биodeградируемые скэффолды из полигидроксibuтирата. Потенциальными потребителями являются коммерческие и государственные организации, связанные с производством медицинских имплантатов, а также научно-исследовательские центры, занимающиеся разработкой и исследованиями новых материалов биомедицинского назначения.

2. Анализ конкурентных решений проекта показал, что возможные аналоги в виде скэффолдов без добавок и металлических имплантатов имеют более низкие показатели конкурентоспособности (3,8 и 2,6, соответственно), чем полимерные скэффолды с добавлением магнетита (4,5). Таким образом, данная научно-исследовательская разработка является конкурентоспособной и имеет преимущество в области биомедицинских разработок.

3. В результате SWOT – анализа были выявлены сильные и слабые стороны исследования, а также угрозы и возможности последнего. Показано, что не смотря на имеющиеся недостатки и явные угрозы, в виде отсутствия спроса на скэффолды с добавлением магнетита со стороны предприятий и научно-исследовательских центров и слабого финансирования, исследование характеризуется огромным потенциалом в виде повышения интереса со стороны производителей имплантатов и научно-исследовательских групп при увеличении стоимости конкурентных разработок.

4. В результате планирования исследования были выявлены основные этапы выполнения работы, их продолжительность в календарных днях, а также ответственные исполнители. По результатам расчетов была построена диаграмма Гантта. Общая продолжительность исследования составила 135 календарных дней. На основе временных показателей по каждой из произведенных работ был построен календарный план-график, построенный на основе диаграммы Гантта, по которому можно увидеть, что самые продолжительные по времени работы – это теоретические и экспериментальные исследования.

5. В работе был определен бюджет научного исследования. В ходе расчетов было выявлено, что материальные и амортизационные затраты составили соответственно 79300 и 219 рублей. Заработная плата исполнителей складывается из основной и дополнительной, составившие 27424 и 205866 рублей, соответственно. Отчисления во внебюджетные фонды, принятые как 30,2% от заработной платы, составили 70453 рублей. Накладные расходы равны 69988 рублей. Таким образом, бюджет затрат научно-технического исследования составил 433398 рубля.

5 Социальная ответственность

Введение

В современных условиях труда для снижения производственного травматизма и профессиональной заболеваемости важным является внедрение системы целенаправленных действий по защите и охране труда на всех стадиях производственного процесса.

В данной работе эксперимент производился на установке для электроформования волокон, в состав которой входит блок питания высокого напряжения, камера для электроформования и генератор азота. Для приготовления раствора и промывки химической посуды использовались такие химические вещества как диметилформамид и ацетон.

Кроме того, в ходе работы использовалась персональная электронно-вычислительная машина (ПЭВМ). Следовательно, для внедрения определенных правил и мер предосторожности требуется разработать комплекс мероприятий технического, организационного, режимного и правового характера, минимизирующих негативные последствия.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

5.1.1 Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства

Весь персонал обязан знать и строго соблюдать правила техники безопасности. Обучение персонала технике безопасности и производственной санитарии состоит из вводного инструктажа, и инструктажа на рабочем месте ответственным лицом [88].

Проверка знаний правил техники безопасности проводится квалификационной комиссией после обучения на рабочем месте. Проверяемому,

присваивается соответствующая его знаниям и опыту работы квалификационная группа по технике безопасности и выдается специальное удостоверение.

К работе с установкой для электроформования и всеми узлами данной установки допускаются лица не моложе 18 лет, не имеющих медицинских противопоказаний, прошедших вводный инструктаж и инструктаж по безопасности труда на рабочем месте. К самостоятельной работе допускаются работники после специального обучения и проверки знаний правил электробезопасности, приобретенных навыков и безопасных способов выполнения работы с данной установкой, ознакомленные с инструкцией по эксплуатации прибора и имеющие не менее II группы по электробезопасности [89].

Повторная проверка знаний норм и правил электробезопасности, правил безопасной работы с химическими веществами проводится с работниками не реже 1 раза в 12 месяцев, повторный инструктаж на рабочем месте – не реже 1 раза в 3 месяца.

Проведение всех видов инструктажа должно оформляться в Журнале регистрации инструктажа установленного образца, с обязательными подписями получившего и проводившего инструктаж, с указанием даты проведения инструктажа, наименования и номеров инструкции на виды работ, по которым проводится инструктаж.

1. При введении в эксплуатацию нового оборудования сотрудники, которые будут работать на нем, должны пройти внеплановый инструктаж по правилам эксплуатации и безопасной работе на данном оборудовании согласно ГОСТ Р 12.1.019-2009 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты.

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя

Рациональная планировка рабочего места предусматривает четкий порядок и постоянство размещения предметов, средств труда и документации. То, что требуется для выполнения работ чаще должно располагаться в зоне легкой досягаемости рабочего пространства, как показано на рисунке 14.

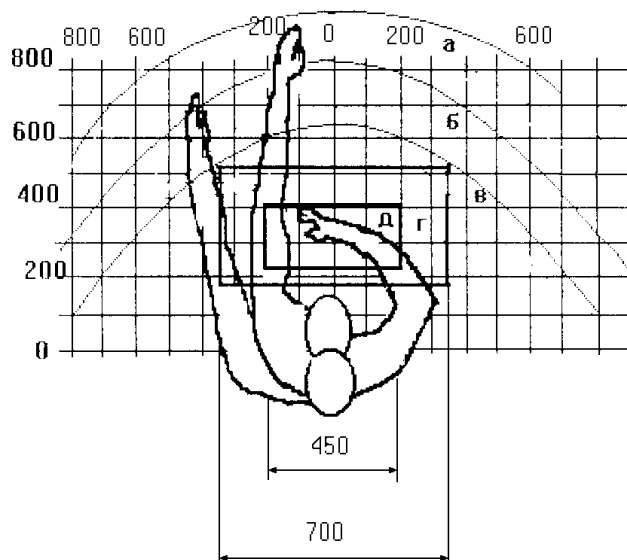


Рисунок 14 – Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости: а – зона максимальной досягаемости рук; б – зона досягаемости пальцев при вытянутой руке – зона легкой досягаемости ладони; г – оптимальное пространство для грубой ручной работы; д – оптимальное пространство для тонкой ручной работы

Оптимальное размещение предметов труда и документации в зонах досягаемости рук: дисплей размещается в зоне а (в центре); клавиатура – в зоне г/д; системный блок размещается в зоне б (слева); принтер находится в зоне а (справа); документация – в зоне легкой досягаемости ладони – в (слева) – литература и документация, необходимая при работе; в выдвижных ящиках стола – литература, не используемая постоянно.

При проектировании письменного стола должны быть учтены следующие требования. Высота рабочей поверхности стола рекомендуется в пределах 680-800 мм [90]. Высота рабочей поверхности, на которую устанавливается

клавиатура, должна быть 650 мм. Рабочий стол должен быть шириной не менее 700 мм и длиной не менее 1400 мм. Должно иметься пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног – не менее 650 мм.

Рабочее кресло должно быть подъёмно-поворотным и регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а также расстоянию спинки до переднего края сиденья. Рекомендуется высота сиденья над уровнем пола 420-550 мм. Конструкция рабочего кресла должна обеспечивать: ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм; поверхность сиденья с заглублённым передним краем. Монитор должен быть расположен на уровне глаз оператора на расстоянии 500-600 мм согласно ГОСТ 22269-76 Система «человек-машина». Рабочее место оператора. Взаимное расположение элементов рабочего места. Общие эргономические требования. Согласно нормам, угол наблюдения в горизонтальной плоскости должен быть не более 45 градусов к нормали экрана. Лучше если угол обзора будет составлять 30 градусов. Кроме того, должна быть возможность выбирать уровень контрастности и яркости изображения на экране.

Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии 100-300 мм от края. Нормальным положением клавиатуры является её размещение на уровне локтя оператора с углом наклона к горизонтальной плоскости 15 градусов. Более удобно работать с клавишами, имеющими вогнутую поверхность, четырёхугольную форму с закруглёнными углами. Конструкция клавиши должна обеспечивать оператору ощущение щелчка. Цвет клавиш должен контрастировать с цветом панели.

5.2 Производственная безопасность

При работе с установкой для электроформования и ПЭВМ на сотрудников могут воздействовать опасные и вредные факторы, приведенные в таблице 23.

Таблица 23 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы.

Факторы (ГОСТ 12.0.003–2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Разработка	Изготовлен	Эксплуатац	
1. Повышенный уровень локальной вибрации	-	+	-	СН 2.2.4/2.1.8.566–96. Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий
2. Повышенный уровень шума	-	+	-	ГОСТ 12.1.029-80 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства и методы защиты от шума. Классификация»
3. Недостаточная освещенность рабочего места	+	+	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение
4. Отклонение показателей микроклимата	-	+	-	СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений
5. Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может пройти через тело человека	-	+	+	ГОСТ ИЕС 61140-2012 Защита от поражения электрическим током. Общие положения безопасности установок и оборудования
6. Воздействие химических токсических веществ	-	+	-	ГОСТ 12.1.007–76 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности»

5.2.1 Анализ вредных производственных факторов

5.2.1.1 Повышенный уровень локальной вибрации

Воздействие вибрации может приводить к нарушениям сердечной деятельности, расстройству нервной системы, спазму сосудов, изменению в суставах, приводящему к ограничению подвижности и изменению в вестибулярном аппарате [91]. Длительное воздействие вибрации приводит к вибрационной болезни.

Помещение, в котором находится установка для электроформования относится к категории 3 – технологического типа «а», согласно СН 2.2.4/2.1.8.566-96 Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий.

Источником вибрации частотой 50 Гц является генератор азота с виброскоростью не превышающей 0,005 м/с. Согласно требованиям, при среднегеометрической частоте полос 50 Гц, виброскорость должна соответствовать значениям меньше 0,11 м/с. Таким образом, используемое оборудование полностью соответствует требованиям уровня локальной вибрации. В качестве защиты в лаборатории присутствует СКЗ от вибрации – виброзащитные подставки.

5.2.1.2 Повышенный уровень шума

Шум ухудшает условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне. При выполнении работы на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 50 дБ, согласно СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шумы на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки.

Основным источником шума на рабочем месте являются генератор азота и вращающиеся механизмы установки для электроформования. Допустимый уровень шума при работе с повышенными требованиями к процессам наблюдения и дистанционного управления производственными циклами на рабочих местах в помещениях лабораторий с шумным оборудованием, составляет 75 дБ, согласно СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Следовательно, средства и методы защиты от шума должны обеспечивать уровень шума на рабочем месте не выше 75 дБ. Для избегания негативного влияния шума в лаборатории процесс работы на ПЭВМ осуществляется только при выключенном генераторе азота и установки для электроформования.

Снижение шума, воздействующего на человека на рабочих местах до значений, не превышающих допустимые, достигается применением средств и методов коллективной защиты, применением средств индивидуальной защиты. В лаборатории применяются противошумовые наушники при работе с генератором азота и на установке для электроформования.

5.2.1.3 Недостаточная освещенность рабочего места

Уровень освещенности на рабочем месте должен соответствовать условиям работы и быть оптимальным по яркости (не более 500 кд/м² для площади рабочей поверхности более 0,1 м²), согласно СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Световой спектр должен максимально соответствовать дневному освещению, так как оно оптимально соответствует человеческой физиологии. Очень высокий уровень освещенности, так же, как и недостаточный, приводит к быстрому утомлению зрения. Освещение должно быть равномерным на всей площади рабочего места, так как при переносе взгляда с более освещенных на менее освещенные участки рабочего места и наоборот происходит понижение остроты зрения на достаточно долгий

промежуток времени. Помещение, в котором располагается установка для электроформования, имеет линейные размеры 6×5 м и высоту 3 м.

Учитывая особенности процесса работы на установке для электроформования (характеристика зрительной работы IV средней точности при норме наименьшего размера объекта различения от 0,5 до 1) возможно применение схемы общего равномерного освещения. Согласно нормам освещённости на рабочих местах производственных помещений при искусственном освещении в лаборатории требуется создать освещённость $E = 200$ лк, согласно СП 52.13330.2016. «Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95*».

В лаборатории применяется общая система освещения люминесцентными лампами ЛД. Интегральным критерием оптимальности расположения светильников является величина λ , которая для люминесцентных светильников с защитной решеткой лежит в диапазоне 1,1–1,3. Принимаем $\lambda = 1,2$, расстояние светильников от перекрытия (свес) $h_c = 0,2$ м.

Высота светильника над рабочей поверхностью определяется по формуле:

$$h = h_n - h_p,$$

где h_n – высота светильника над полом, h_p – высота рабочей поверхности над полом.

Высота светильника над полом в помещении высотой H равной 3 м:

$$h_n = H - h_c = 3 - 0,2 = 2,8 \text{ м}$$

Высота рабочей поверхности $h_{pp} = 0,8$ м. Высота светильника над рабочей поверхностью:

$$h = h_n - h_{pp} = 2,8 - 0,8 = 2,0 \text{ м.}$$

Расстояние между соседними светильниками или рядами определяется по формуле:

$$L = \lambda \cdot h = 1,2 \cdot 2,0 = 2,4 \text{ м.}$$

Количество рядов светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле

$$n_{\text{ряд}} = \frac{(B - \frac{2}{3}L)}{L} + 1 = 2,4 \approx 2$$

где $n_{\text{ряд}}$ – количество рядов; B – ширина помещения, м.

Длина светильника $l_{\text{св}} = 1,23$ м.

Количество светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

$$n_{\text{св}} = \frac{(A - \frac{2}{3}L)}{l_{\text{св}} + 0,5} = 2,41 \approx 2$$

где $n_{\text{св}}$ – количество светильников в ряду; A – длина помещения, м.

Общее количество светильников с люминесцентными лампами в помещении определяется по формуле:

$$N = n_{\text{ряд}} \cdot n_{\text{св}} = 2 * 2 = 4$$

где N – общее количество светильников; $n_{\text{ряд}}$ – количество рядов; $n_{\text{св}}$ – количество светильников в ряду.

Светильники размещаются в два ряда. В каждом ряду можно установить 2 светильника типа ОД мощностью 40 Вт (с длиной 1,23 м), при этом разрывы между светильниками в ряду составят 2,4 м. План помещения и размещения на нем светильников представлен на рисунке 15. Учитывая, что в каждом светильнике установлено две лампы, общее число ламп в помещении равно $N=8$.

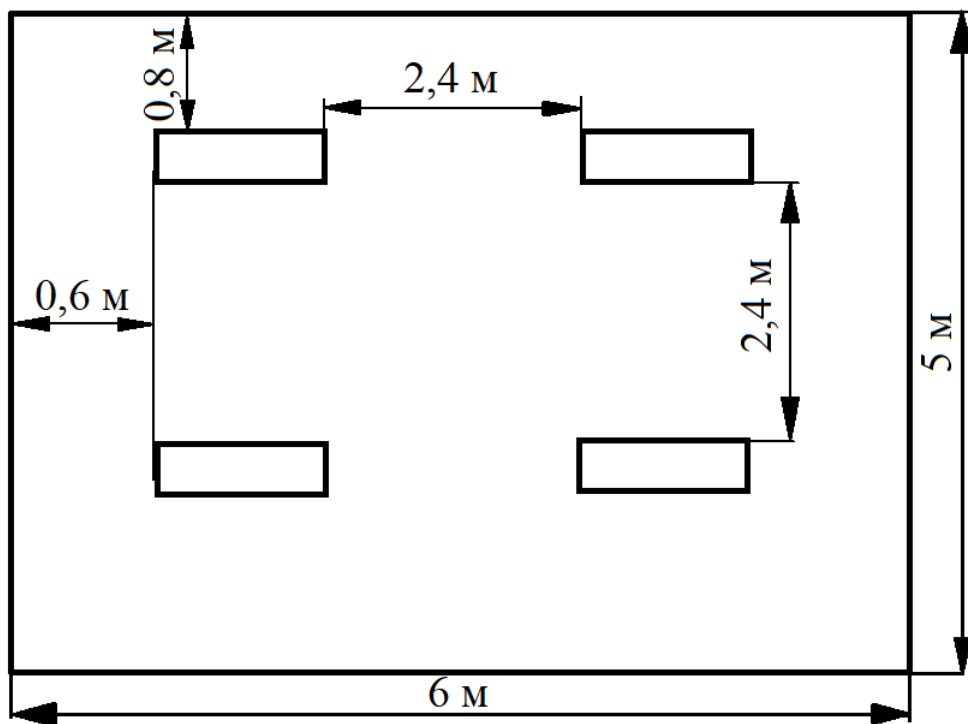


Рисунок 15 – План помещения и размещения светильников с люминесцентными лампами

Находим индекс помещения:

$$i = \frac{S}{h(A + B)} = \frac{30}{2,0 \cdot (6 + 5)} = 1,36$$

Для коэффициентов отражения берутся приблизительные значения: 30% для стен и 50% для потолка. Коэффициент использования светового потока η светильников с люминесцентными лампами с учетом индекса помещения соответственно равен 51 %.

Потребный световой поток ламп в каждом из рядов:

$$\Phi = \frac{E_H \cdot S \cdot K_3 \cdot Z}{N_l \cdot \eta} = \frac{200 \cdot 30 \cdot 1,5 \cdot 1,2}{8 \cdot 0,51} = 2647 \text{ лм}$$

Ближайшая стандартная лампа – ЛД 40 Вт с потоком 2500 лм. Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{\text{л.станд}} - \Phi_{\text{л.расч}}}{\Phi_{\text{л.станд}}} \cdot 100\% \leq +20\%$$

$$-10\% \leq -5,88\% \leq +20\%$$

Таким образом, электрическая мощность осветительной установки:

$$P = 8 * 40 = 320 \text{ Вт.}$$

5.2.1.4 Отклонение показателей микроклимата

Воздух рабочей зоны (микроклимат) производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Оптимальные значения характеристик микроклимата для категории Ia (уровень энергозатрат до 139 Вт) приведены в таблице 24 согласно СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.

Таблица 24 – Оптимальные и допустимые параметры микроклимата

Период года	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный и переходный	22-24	21-25	60-40	0,1
Теплый	23-25	22-26	60-40	0,1

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в производственном помещении относятся: правильная организация вентиляции и кондиционирования воздуха, отопление помещений. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. В помещение должны подаваться следующие объёмы наружного воздуха: при объёме помещения до 20 м³ на человека – не менее 30 м³ в час на человека; при объёме помещения более 40 м³ на человека и отсутствии выделения вредных веществ допускается естественная вентиляция.

Система отопления должна обеспечивать достаточное, постоянное и равномерное нагревание воздуха. В помещениях с повышенными требованиями

к чистоте воздуха должно использоваться водяное отопление. Параметры микроклимата в используемой лаборатории регулируются системой центрального отопления, и имеют следующие значения: влажность – 40%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с, температура летом -20–25 °С, зимой -13–15 °С. В лаборатории осуществляется естественная вентиляция. Воздух поступает и удаляется через щели, окна, двери. Основной недостаток такой вентиляции в том, что приточный воздух поступает в помещение без предварительной очистки и нагревания.

5.2.2 Анализ опасных факторов

5.2.2.1 Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может пройти через тело человека

Работа установки для электроформования предполагает использование высокого напряжения блока питания (до 15 кВ) и напряжения сети 380\220 В, которое может привести к поражению электрическим током. Источником поражения электрическим током могут быть незащищенные и неизолированные электропровода, поврежденные электродвигатели, открытые коммутаторы, не заземленное оборудование и др.

Персональный компьютер работает при переменном токе частотой 50 Гц и напряжении 220 В. Таким образом, согласно ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов, предельно допустимая продолжительность воздействия напряжения 220 В при частоте переменного тока 50 Гц составляет от 0,01 до 0,08 с.

Проходя через живые ткани, электрический ток оказывает термическое, электролитическое и биологическое воздействия. Это приводит к различным нарушениям в организме, вызывая как местное поражение тканей и органов, так

и общее поражение организма. Самый опасный – переменный ток частотой 50 – 60 Гц.

Электрозащитные средства – это переносимые и перевозимые изделия, служащие для защиты людей, работающих с электроустановками, от поражения электрическим током, от воздействия электрической дуги. Эти средства должны обеспечивать высокую степень защиты и удобство при эксплуатации. Их выбирают с учетом требований безопасности для данного вида работ. В первую очередь безопасность обеспечивается применением средств коллективной защиты, а затем, если она не может быть обеспечена, применяют средства индивидуальной защиты.

Для обеспечения защиты от прямого прикосновения в лаборатории применяются следующие технические способы и средства, согласно ГОСТ 12.4.002-97 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты рук от вибрации.

Технические требования и методы испытаний:

1. основная изоляция;
2. защитные оболочки;
3. безопасное расположение токоведущих частей, размещение их вне зоны досягаемости частями тела, конечностями;
4. защитное отключение;
5. ограничение установившегося тока прикосновения и электрического заряда;

При поражении работника электрическим током необходимо:

1. освободить пострадавшего от действия электрического тока и оценить состояние пострадавшего;
2. вызвать скорую медицинскую помощь или врача, либо принять меры для транспортировки пострадавшего в ближайшее лечебное учреждение;
3. если пострадавший находится в сознании, но до этого был в состоянии обморока или продолжительное время находился под действием тока, ему до

прибытия врача необходимо обеспечить полный покой и в дальнейшем медицинское наблюдение в течение 2-3 часов;

4. если пострадавший находится в бессознательном состоянии, но с сохранившимся дыханием, его следует ровно и удобно положить, расстегнуть одежду, создать приток свежего воздуха и обеспечить полный покой, дать понюхать нашатырный спирт. Если пострадавший плохо дышит, необходимо сделать искусственное дыхание и непрямой массаж сердца;

5. при отсутствии признаков жизни (отсутствие дыхания, пульса, реакции зрачка на свет) нельзя считать пострадавшего мертвым. Ему должна быть оказана первая медицинская помощь в виде искусственного дыхания и непрямой массаж сердца. Искусственное дыхание и непрямой массаж сердца следует делать непрерывно до прибытия врача;

6. переносить пострадавшего в другое место следует только в тех случаях, когда ему или лицу, оказывающему помощь, продолжает угрожать опасность или когда оказание помощи на месте невозможно.

5.3 Экологическая безопасность

В данном подразделе рассматривается характер воздействия проектируемого решения на окружающую среду. Наибольшую опасность при изготовлении образцов представляют пары ацетона.

Ацетон – это бесцветная жидкость с характерным запахом. Его пары тяжелее воздуха и он может стелиться по земле; возможно возгорание на расстоянии. Вещество может образовать взрывоопасные перекиси при контакте с сильными окислителями, такими как уксусная кислота, азотная кислота, перекись водорода. Реагирует с хлороформом и бромформом при обычных условиях с опасностью пожара и взрыва. Агрессивно в отношении пластика. При утечке нужно собрать подтекающую жидкость в герметичные контейнеры, засыпать оставшуюся жидкость песком или инертным абсорбентом, собрать и

удалить его в безопасное место. Затем смыть большим количеством воды. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4-й категории опасности – вещества малоопасные (согласно ГОСТ 2603-79 Ацетон. Технические условия, ПДК ацетона – 200 мг/м³).

Диметилформамид – бесцветная до желтой жидкость с характерным запахом. Вещество разлагается при разогреве или при сжигании с образованием токсичных дымов оксидов азота. Реагирует бурно с окислителями, нитратами и галогенированными углеводородами. При утечке удалить все источники огня, как можно скорее собрать подтекающую и пролитую жидкость в герметичные контейнеры. Засыпать оставшуюся жидкость песком или инертным абсорбентом, собрать и удалить его в безопасное место. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к 3-й категории опасности – вещества умеренно опасные (Согласно ГОСТ 20289-74 Диметилформамид. Технические условия, ПДК диметилформамида – 10 мг/м³).

Согласно ПНД Ф 12.13.1-03 при выполнении работ, связанных с выделением ядовитых газов и пыли, для защиты органов дыхания следует применять респираторы или противогазы и другие средства защиты. При выполнении работ с ацетоном и диметилформамидом, для защиты органов дыхания в лаборатории применяются респираторы и вытяжной шкаф. Для защиты рук от действия этих растворителей применяются резиновые перчатки.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

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

При обнаружении неисправностей работы установки для электроформования необходимо выполнить следующие действия:

- отключить питание установки для электроформования;

- отключить питание компьютера;
- отключить генератор азота;
- известить об этом вышестоящего руководителя.

При возникновении возгорания необходимо немедленно прекратить работу, отключить электрооборудование, позвонить в подразделение пожарной охраны по телефону 01 или 112, сообщить о случившемся руководителю подразделения и приступить к тушению огня первичными средствами пожаротушения [92].

При поражении работника электрическим током необходимо как можно скорее освободить пострадавшего от воздействия электрического тока, проверить состояние пострадавшего и вызвать при необходимости скорую помощь, до приезда скорой помощи оказать пострадавшему необходимую первую помощь или, при необходимости, организовать доставку пострадавшего в ближайшее лечебное учреждение, о произошедшем несчастном случае поставить в известность руководителя структурного подразделения.

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

Самым распространенным видом ЧС является пожар. Причины возникновения пожара электрического характера: короткое замыкание, перегрузки по току, статическое электричество и т. д. Для устранения причин возникновения и локализации пожаров в помещении лаборатории должны проводиться следующие мероприятия:

- 1) использование только исправного оборудования;
- 2) проведение периодических инструктажей по пожарной безопасности;

3) отключение электрооборудования, освещения и электропитания при предполагаемом отсутствии обслуживающего персонала или по окончании работ;

4) содержание путей и проходов для эвакуации людей в свободном состоянии.

Для локализации или ликвидации загорания на начальной стадии используются первичные средства пожаротушения. Первичные средства пожаротушения обычно применяют до прибытия пожарной команды.

В общественных зданиях и сооружениях на каждом этаже должно размещаться не менее двух переносных огнетушителей. Огнетушители следует располагать на видных местах вблизи от выходов из помещений. Размещение первичных средств пожаротушения в коридорах, переходах не должно препятствовать безопасной эвакуации людей.



Рисунок 16 – План эвакуации при пожаре и других ЧС из помещений учебного корпуса № 3

Здание должно соответствовать требованиям пожарной безопасности, а именно, наличие охранно-пожарной сигнализации, плана эвакуации (рисунок 16), порошковых или углекислотных огнетушителей с поверенным клеймом, табличек с указанием направления к выходу.

Выводы по разделу «Социальная ответственность»

В данной главе были определены вредные и опасные факторы, формируемые при производстве и модифицировании гибридных полимерных скэффолдов, среди которых можно выделить повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека, повышенный уровень шума, пожаровзрывоопасность. Описаны методики снижения воздействия вредных факторов, а также регламент действий при возникновении чрезвычайных ситуаций, к которым могут привести опасные факторы.

Заключение

В ходе работы были получены полимерные волокнистые скэффолды ПГБ/ Fe_3O_4 методом электроформования. Было изучено влияние Fe_3O_4 на различные свойства полимерных волокнистых скэффолдов.

Проведенные исследования показали, что полученные ПГБ/ Fe_3O_4 скэффолды обладают пористой, волокнистой структурой из случайно ориентированных волокон со средним диаметров волокон для ПГБ – $2,8 \pm 0,3$ мкм, для ПГБ/ Fe_3O_4 – $3,0 \pm 0,2$ мкм. Видно, что магнетит незначительно увеличивает диаметр волокон. Оптические снимки скэффолдов показали, что Fe_3O_4 распределен по объему волокна ПГБ.

Результаты рентгенофазового анализа подтвердили наличие чистого по фазовому составу Fe_3O_4 . Из спектров комбинационного рассеяния света были обнаружены валентные симметричные колебания Fe – O магнетита в скэффолде ПГБ/ Fe_3O_4 .

Исследование магнитных свойств показало, что добавление магнетита в структуру полимера ПГБ способствует приданию магнитных свойств скэффолду ПГБ/ Fe_3O_4 , значение намагниченности для ПГБ/ Fe_3O_4 получилось равным $6,32$ Гс*см³/г.

Влияние Fe_3O_4 на механические свойства скэффолда ПГБ/ Fe_3O_4 в сравнении с чистым ПГБ показало, что удлинение при растяжении уменьшилось на ~ 46 % от 4,91 до 2,67 мм. Предел прочности также уменьшился на ~ 32 % от 1,37 до 1,14 МПа.

Список литературы

1. Ramier, J., et al., *Biocomposite scaffolds based on electrospun poly (3-hydroxybutyrate) nanofibers and electrospayed hydroxyapatite nanoparticles for bone tissue engineering applications*. Materials Science and Engineering: C, 2014. **38**: p. 161-169.
2. Villarreal-Gómez, L.J., et al., *Electrospinning as a powerful technique for biomedical applications: a critically selected survey*. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2016. **27**(2): p. 157-176.
3. Xu, Y., M. Takai, and K. Ishihara, *Protein adsorption and cell adhesion on cationic, neutral, and anionic 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine copolymer surfaces*. Biomaterials, 2009. **30**(28): p. 4930-4938.
4. Rogina, A., *Electrospinning process: Versatile preparation method for biodegradable and natural polymers and biocomposite systems applied in tissue engineering and drug delivery*. Applied Surface Science, 2014. **296**: p. 221-230.
5. Nair, L.S. and C.T. Laurencin, *Biodegradable polymers as biomaterials*. Progress in polymer science, 2007. **32**(8-9): p. 762-798.
6. Tandon, B., J.J. Blaker, and S.H. Cartmell, *Piezoelectric materials as stimulatory biomedical materials and scaffolds for bone repair*. Acta biomaterialia, 2018. **73**: p. 1-20.
7. Pohanka, M., *Overview of piezoelectric biosensors, immunosensors and DNA sensors and their applications*. Materials, 2018. **11**(3): p. 448.
8. Chernozem, R.V., M.A. Surmeneva, and R.A. Surmenev, *Hybrid biodegradable scaffolds of piezoelectric polyhydroxybutyrate and conductive polyaniline: Piezocharge constants and electric potential study*. Materials Letters, 2018. **220**: p. 257-260.
9. Fukada, E. and Y. Ando, *Piezoelectric properties of poly- β -hydroxybutyrate and copolymers of β -hydroxybutyrate and β -hydroxyvalerate*. International Journal of Biological Macromolecules, 1986. **8**(6): p. 361-366.

10. McCarthy, J.R. and R. Weissleder, *Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy*. *Advanced drug delivery reviews*, 2008. **60**(11): p. 1241-1251.
11. Salgueiriño-Maceira, V. and M.A. Correa-Duarte, *Increasing the complexity of magnetic core/shell structured nanocomposites for biological applications*. *Advanced Materials*, 2007. **19**(23): p. 4131-4144.
12. Zhang, M., et al., *A multifunctional nanoparticulate theranostic system with simultaneous chemotherapeutic, photothermal therapeutic, and MRI contrast capabilities*. *RSC advances*, 2016. **6**(33): p. 27798-27806.
13. Zelina, P., et al., *Versatile low-pressure plasma-enhanced process for synthesis of iron and iron-based magnetic nanopowders*. *World Journal of Engineering*, 2012.
14. Hou, M., et al., *Conjugated polymer containing organic radical for optical/MR dual-modality bioimaging*. *ACS applied materials & interfaces*, 2017. **9**(51): p. 44316-44323.
15. Oh, J.K. and J.M. Park, *Iron oxide-based superparamagnetic polymeric nanomaterials: design, preparation, and biomedical application*. *Progress in polymer Science*, 2011. **36**(1): p. 168-189.
16. Gürsel, İ., et al., *In vivo application of biodegradable controlled antibiotic release systems for the treatment of implant-related osteomyelitis*. *Biomaterials*, 2000. **22**(1): p. 73-80.
17. Elmowafy, E., et al., *Polyhydroxyalkanoate (PHA): applications in drug delivery and tissue engineering*. *Expert review of medical devices*, 2019. **16**(6): p. 467-482.
18. Lee, S.Y., *Plastic bacteria? Progress and prospects for polyhydroxyalkanoate production in bacteria*. *Trends in biotechnology*, 1996. **14**(11): p. 431-438.

19. Rehm, B.H., *Biogenesis of microbial polyhydroxyalkanoate granules: a platform technology for the production of tailor-made bioparticles*. Current issues in molecular biology, 2007. **9**(1): p. 41.
20. Oehr, C., *Plasma surface modification of polymers for biomedical use*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2003. **208**: p. 40-47.
21. Bonartsev, A., V. Voinova, and G. Bonartseva, *Poly (3-hydroxybutyrate) and human microbiota*. Applied biochemistry and microbiology, 2018. **54**(6): p. 547-568.
22. Pouton, C.W. and S. Akhtar, *Biosynthetic polyhydroxyalkanoates and their potential in drug delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews, 1996. **18**(2): p. 133-162.
23. Bonartsev, A., et al., *Hydrolytic degradation of poly (3-hydroxybutyrate), polylactide and their derivatives: kinetics, crystallinity, and surface morphology*. Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2012. **556**(1): p. 288-300.
24. Николаева, Е., et al., *Сравнительное исследование клеточных носителей, полученных из резорбируемых полигидроксиалканоатов различного химического состава*. Гены и клетки, 2011. **6**(4).
25. De Carvalho, K.C.C., et al., *Polyhydroxyalkanoates and their nanobiocomposites with cellulose nanocrystals*, in *Design and applications of nanostructured polymer blends and nanocomposite systems*. 2016, Elsevier. p. 261-285.
26. Seoane, I.T., et al., *Effect of cellulose nanocrystals and bacterial cellulose on disintegrability in composting conditions of plasticized PHB nanocomposites*. Polymers, 2017. **9**(11): p. 561.
27. Zhang, M. and N.L. Thomas, *Blending polylactic acid with polyhydroxybutyrate: The effect on thermal, mechanical, and biodegradation properties*. Advances in Polymer Technology, 2011. **30**(2): p. 67-79.

28. Bhardwaj, U., et al., *Polyhydroxyalkanoates (PHA)-cellulose based nanobiocomposites for food packaging applications*, in *Food additives and packaging*. 2014, ACS Publications. p. 275-314.
29. Chen, J., et al., *Insights into the nucleation role of cellulose crystals during crystallization of poly (β -hydroxybutyrate)*. *Carbohydrate polymers*, 2015. **134**: p. 508-515.
30. Lopera-Valle, A., et al., *Influence of epoxidized canola oil (eCO) and cellulose nanocrystals (CNCs) on the mechanical and thermal properties of polyhydroxybutyrate (PHB)—poly (lactic acid)(PLA) blends*. *Polymers*, 2019. **11**(6): p. 933.
31. Seydibeyoğlu, M.Ö., M. Misra, and A. Mohanty, *Synergistic improvements in the impact strength and% elongation of polyhydroxybutyrate-co-valerate copolymers with functionalized soybean oils and POSS*. *International Journal of Plastics Technology*, 2010. **14**(1): p. 1-16.
32. Arrieta, M.P., et al., *PLA-PHB/cellulose based films: Mechanical, barrier and disintegration properties*. *Polymer Degradation and Stability*, 2014. **107**: p. 139-149.
33. Arrieta, M.P., et al., *Ternary PLA–PHB–Limonene blends intended for biodegradable food packaging applications*. *European Polymer Journal*, 2014. **50**: p. 255-270.
34. Zhang, B., et al., *Effects of cellulose nanocrystals and cellulose nanofibers on the structure and properties of polyhydroxybutyrate nanocomposites*. *Polymers*, 2019. **11**(12): p. 2063.
35. Xavier, J.R., et al., *Material properties and antimicrobial activity of polyhydroxybutyrate (PHB) films incorporated with vanillin*. *Applied biochemistry and biotechnology*, 2015. **176**(5): p. 1498-1510.
36. Narayanan, A. and K.V. Ramana, *Synergized antimicrobial activity of eugenol incorporated polyhydroxybutyrate films against food spoilage*

microorganisms in conjunction with pediocin. Applied biochemistry and biotechnology, 2013. **170**(6): p. 1379-1388.

37. Anbukarasu, P., D. Sauvageau, and A. Elias, *Tuning the properties of polyhydroxybutyrate films using acetic acid via solvent casting*. Scientific reports, 2015. **5**(1): p. 1-14.

38. Korina, E., et al., *Polymer fibers with magnetic core decorated with titanium dioxide prospective for photocatalytic water treatment*. Journal of Environmental Chemical Engineering, 2018. **6**(2): p. 2075-2084.

39. Ding, Y., et al., *Fabrication of electrospun poly (3-hydroxybutyrate)/poly (ϵ -caprolactone)/silica hybrid fibermats with and without calcium addition*. European polymer journal, 2014. **55**: p. 222-234.

40. Liu, H. and T.J. Webster, *Mechanical properties of dispersed ceramic nanoparticles in polymer composites for orthopedic applications*. International journal of nanomedicine, 2010. **5**: p. 299.

41. Guo, Z., et al., *Fabrication and characterization of iron oxide nanoparticles reinforced vinyl-ester resin nanocomposites*. Composites Science and Technology, 2008. **68**(6): p. 1513-1520.

42. Chernozem, R., et al., *Piezoelectric 3-D fibrous poly (3-hydroxybutyrate)-based scaffolds ultrasound-mineralized with calcium carbonate for bone tissue engineering: inorganic phase formation, osteoblast cell adhesion, and proliferation*. ACS applied materials & interfaces, 2019. **11**(21): p. 19522-19533.

43. Choi, S.-M., et al., *Effect of surface modification on the in vitro calcium phosphate growth on the surface of poly (methyl methacrylate) and bioactivity*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2010. **76**(1): p. 326-333.

44. Chernozem, R., et al., *Diazonium chemistry surface treatment of piezoelectric polyhydroxybutyrate scaffolds for enhanced osteoblastic cell growth*. Applied Materials Today, 2020. **20**: p. 100758.

45. Zhao, K., et al., *Effect of lipase treatment on the biocompatibility of microbial polyhydroxyalkanoates*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2002. **13**(9): p. 849-854.
46. Murphy, W.L. and D.J. Mooney, *Bioinspired growth of crystalline carbonate apatite on biodegradable polymer substrata*. Journal of the American Chemical Society, 2002. **124**(9): p. 1910-1917.
47. Ai, J., et al., *Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs*. International journal of nanomedicine, 2011. **6**: p. 1117.
48. Cai, W., et al., *Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology*. Nanotechnology, science and applications, 2008. **1**: p. 17.
49. Varanda, L.C., M.J. Júnior, and W.B. Júnior, *Magnetic and multifunctional magnetic nanoparticles in nanomedicine: challenges and trends in synthesis and surface engineering for diagnostic and therapy applications*. Biomedical Engineering, Trends in Materials Science, 2011: p. 397-424.
50. Biazar, E., *Polyhydroxyalkanoates as potential biomaterials for neural tissue regeneration*. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 2014. **63**(17): p. 898-908.
51. Zeinali, R., et al., *Regeneration of full-thickness skin defects using umbilical cord blood stem cells loaded into modified porous scaffolds*. Asaio Journal, 2014. **60**(1): p. 106-114.
52. Meng, J., et al., *Super-paramagnetic responsive nanofibrous scaffolds under static magnetic field enhance osteogenesis for bone repair in vivo*. Scientific reports, 2013. **3**(1): p. 1-7.
53. Sapir, Y., et al., *The promotion of in vitro vessel-like organization of endothelial cells in magnetically responsive alginate scaffolds*. Biomaterials, 2012. **33**(16): p. 4100-4109.
54. Fuhrer, R., et al., *Pressureless mechanical induction of stem cell differentiation is dose and frequency dependent*. PloS one, 2013. **8**(11): p. e81362.

55. Cezar, C.A., et al., *Biologic-free mechanically induced muscle regeneration*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016. **113**(6): p. 1534-1539.
56. Surmenev, R.A., et al., *Hybrid lead-free polymer-based nanocomposites with improved piezoelectric response for biomedical energy-harvesting applications: A review*. Nano Energy, 2019. **62**: p. 475-506.
57. Guo, H.-F., et al., *Piezoelectric PU/PVDF electrospun scaffolds for wound healing applications*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2012. **96**: p. 29-36.
58. Cai, Z., et al., *Improved piezoelectric performances of highly orientated poly (β -hydroxybutyrate) electrospun nanofiber membrane scaffold blended with multiwalled carbon nanotubes*. Materials Letters, 2019. **240**: p. 213-216.
59. Gomes, M.E., et al., *Alternative tissue engineering scaffolds based on starch: processing methodologies, morphology, degradation and mechanical properties*. Materials Science and Engineering: C, 2002. **20**(1-2): p. 19-26.
60. Mooney, D.J., et al., *Novel approach to fabricate porous sponges of poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents*. Biomaterials, 1996. **17**(14): p. 1417-1422.
61. Baldwin, D.F., M. Shimbo, and N.P. Suh, *The role of gas dissolution and induced crystallization during microcellular polymer processing: a study of poly (ethylene terephthalate) and carbon dioxide systems*. 1995.
62. Oberpenning, F., et al., *De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering*. Nature biotechnology, 1999. **17**(2): p. 149-155.
63. Zhu, N. and X. Chen, *Biofabrication of tissue scaffolds*. Advances in biomaterials science and biomedical applications, 2013: p. 319.
64. Mikos, A.G., et al., *Biocompatible polymer membranes and methods of preparation of three dimensional membrane structures*. 1996, Google Patents.
65. Ho, M.-H., et al., *Preparation of porous scaffolds by using freeze-extraction and freeze-gelation methods*. Biomaterials, 2004. **25**(1): p. 129-138.

66. Teo, W.E. and S. Ramakrishna, *A review on electrospinning design and nanofibre assemblies*. Nanotechnology, 2006. **17**(14): p. R89.
67. Lasprilla-Botero, J., M. Álvarez-Láinez, and J. Lagaron, *The influence of electrospinning parameters and solvent selection on the morphology and diameter of polyimide nanofibers*. Materials Today Communications, 2018. **14**: p. 1-9.
68. Wannatong, L., A. Sirivat, and P. Supaphol, *Effects of solvents on electrospun polymeric fibers: preliminary study on polystyrene*. Polymer International, 2004. **53**(11): p. 1851-1859.
69. Deitzel, J.M., et al., *The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles*. Polymer, 2001. **42**(1): p. 261-272.
70. Тюрин, А., et al., *ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЯ НА УПРАВЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЕЙ И ДИАМЕТРОМ НАНОВОЛОКОН АЦЕТИЛАЦЕТОНАТ ЦИРКОНИЯ/ПОЛИАКРИЛОНИТРИЛ*. Международный научно-исследовательский журнал, 2019(9-1 (87)).
71. Buchko, C.J., et al., *Processing and microstructural characterization of porous biocompatible protein polymer thin films*. Polymer, 1999. **40**(26): p. 7397-7407.
72. Алексеев, И.С., et al., *Влияние технологических параметров процесса электроформования полимера и характеристик раствора на структуру и свойства нетканых материалов*. Вестник Витебского государственного технологического университета, 2015(2 (29)).
73. Gorodzha, S.N., M. Surmeneva, and R. Surmenev. *Fabrication and characterization of polycaprolactone cross-linked and highly-aligned 3-D artificial scaffolds for bone tissue regeneration via electrospinning technology*. in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2015. IOP Publishing.
74. Karageorgiou, V. and D. Kaplan, *Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis*. Biomaterials, 2005. **26**(27): p. 5474-5491.

75. Wutticharoenmongkol, P., et al., *Preparation and characterization of novel bone scaffolds based on electrospun polycaprolactone fibers filled with nanoparticles*. *Macromolecular bioscience*, 2006. **6**(1): p. 70-77.
76. Jose, M.V., et al., *Aligned PLGA/HA nanofibrous nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering*. *Acta biomaterialia*, 2009. **5**(1): p. 305-315.
77. Shen, L., et al., *Polymerization of olefin-terminated surfactant bilayers on magnetic fluid nanoparticles*. *Langmuir*, 2000. **16**(25): p. 9907-9911.
78. Wan, S., et al., *Fe₃O₄ nanoparticles coated with homopolymers of glycerol mono (meth) acrylate and their block copolymers*. *Journal of Materials Chemistry*, 2005. **15**(33): p. 3424-3430.
79. Guo, Z., et al., *Synthesis of poly (methyl methacrylate) stabilized colloidal zero-valence metallic nanoparticles*. *Journal of Materials Chemistry*, 2006. **16**(18): p. 1772-1777.
80. Furukawa, T., et al., *Structure, dispersibility, and crystallinity of poly (hydroxybutyrate)/poly (L-lactic acid) blends studied by FT-IR microspectroscopy and differential scanning calorimetry*. *Macromolecules*, 2005. **38**(15): p. 6445-6454.
81. Wang, S., et al., *Preparation of Fe₃O₄/PVA nanofibers via combining in-situ composite with electrospinning*. *Materials Letters*, 2010. **64**(1): p. 9-11.
82. Wang, Z., et al., *Preparation of one-dimensional CoFe₂O₄ nanostructures and their magnetic properties*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2008. **112**(39): p. 15171-15175.
83. Sangsanoh, P. and P. Supaphol, *Poly (3-hydroxybutyrate)/magnetite composite nanofibers obtained via combined electrospinning and ammonia gas-enhancing in situ co-precipitation: Preparation and potential use in biomedical applications*. *Chiang Mai J. Sci*, 2014. **41**: p. 676-690.
84. Pramanik, N., et al., *Polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate copolymer modified graphite oxide based 3D scaffold for tissue engineering application*. *Materials Science and Engineering: C*, 2019. **94**: p. 534-546.

85. Roger, J., et al., *Some biomedical applications of ferrofluids*. The European Physical Journal Applied Physics, 1999. **5**(3): p. 321-325.
86. Ricotti, L., et al., *Proliferation and skeletal myotube formation capability of C2C12 and H9c2 cells on isotropic and anisotropic electrospun nanofibrous PHB scaffolds*. Biomedical Materials, 2012. **7**(3): p. 035010.
87. Lindahl, O., *Mechanical properties of dried defatted spongy bone*. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1976. **47**(1): p. 11-19.
88. Коноплев, П., Е. Коноплев, and Г. Никитенко, *Организация обучения безопасности труда*. 2015.
89. Независимых, Ф., *МЕЖОТРАСЛЕВЫЕ ПРАВИЛА по охране труда (правила безопасности) при эксплуатации электроустановок ПОТ Р М-016-2001 РД 153-34.0-03.150-00*. Персонал, 2003. **18**(2003).
90. ГОСТ, Р., 50923-96. *Дисплеи. Рабочее место оператора. Общие эргономические требования и требования к производственной среде. Методы измерения*, 2008.
91. Назаренко, О. and Ю. Амелькович, *Безопасность жизнедеятельности: учебное пособие*. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2013: p. 55090-2012.
92. ГОСТ, Р., 51057-2001. *Техника пожарная. Огнетушители переносные. Общие технические требования. Методы испытаний*, 2001.

Приложение А

Раздел 1

Получение биоматериалов на основе полиоксисилканоатов и исследование их свойств для биомедицинских применений

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ91	Карпенко Екатерина Сергеевна		

Руководитель ВКР (НОЦ) Экспериментальной физики:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
с.н.с. НИЦ ФМКМ ИШХБМТ	Сурменова Мария Александровна	к.ф.-м.н.		

Консультант – лингвист отделения иностранных языков ШБИП:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОИЯ ШБИП	Зяблова Наталия Николаевна	к.ф.н.		

1 Obtaining biomaterials based on polyhydroxyalkanoates and studying their properties for biomedical applications

1.1 Polyoxyalkanoates as biomaterials: main representatives, their properties, structure

Polyhydroxyalkanoates (PHAs) are polyesters of various hydroxyalkanoates that are synthesized by numerous microorganisms as an energy store [16], usually when the content of an essential nutrient, such as nitrogen or phosphorus, is limited in the presence of an excess carbon source [17]. PHAs are considered strong candidates for biodegradable polymeric materials because they have material properties similar to those of various synthetic thermoplastics and elastomers [18], and upon disposal, they are completely decomposed to water and carbon dioxide under the action of microorganisms in various environments, such as soil, marine and lake water and waste water. The group of chemical structures of the PHA family is mainly derived from saturated or unsaturated hydroxyalkanoic acid. The main chain of their monomers is branched or unbranched, which directly depends on the number of microorganisms and carbon sources involved, as a result of which they consist of 3, 4 or 5-hydroxyalkyl acid or from 3 to more than 15 carbon atoms [19]. Currently, there are about 100 known polymers synthesized by microorganisms [20]. The following polymers are especially actively used in practice: polylactic acid, poly (glycolic acid), polycaprolactone, polyhydroxybutyrate, and their copolymers [21].

Polyhydroxybutyrate (PHB) is a partially crystalline polymer that has material properties similar to polypropylene and is the most widespread and best characterized PHAs. PHB has a number of unique properties, such as piezoelectricity, which is said to induce new bone formation at load sites [16]. It has also been reported that PHB is potentially useful for the release of entrained drugs through surface erosion [22]. The main advantage of PHB over synthetic analogs is that it is of biological origin and is produced by bacteria from natural raw materials and can indeed be easily destroyed by

microorganisms under various conditions. Biosynthesis avoids the use of chemical catalysts or initiators, which can cause toxicological problems if they remain in the pharmaceutical product. The involvement of microbial enzymes leads to the formation of polymers that are regular from a stereochemical point of view, which leads to well reproducible physical properties of PHB [22]. It has been reported that the rate of biodegradation of PHB and its copolymers is much lower than the rate of biodegradation of synthetic polymers of polylactic acid, poly (glycolic acid) and their copolymers; when exposed to an aggressive environment (including bacteria in the gastrointestinal tract), this makes the use of PHB for the regeneration of the gastrointestinal tract more relevant [23]. However, the industrial application of PHB is difficult because of its low thermal stability, high degree of crystallinity [24], and poor mechanical properties during storage [17, 18].

Also in microorganisms, PHB can serve as an intracellular product for storing energy and carbon in much the same way as glycogen in mammalian tissues. The polymer accumulates in discrete membrane-bound granules in the bacterial cell, from which it can be recovered directly using organic solvents such as chloroform [22].

Currently, it is believed that there are three types of PHB in nature, differing in molecular weight and functionally: high molecular weight reserve PHB, which consists of more than 1000 3-hydroxybutyrate elements; low molecular weight hydrophobic PHB with a chain length of 100–200 monomers; complexing PHB, which consists of no more than 30 residues of 3-hydroxybutyric acid, is relatively hydrophilic, covalently bound to proteins, and forms complexes with other biopolymers [21].

1.2 Improving the properties of polyhydroxybutyrate using various additive materials

PHB is a water-insoluble biodegradable polymer with high crystallinity, biocompatibility, biodegradability, permeability, and manufacturability [25]. However, these potential applications of PHB have been limited due to its strong

brittleness, which is caused by its low nucleation density and low toughness [26]. PHB has a low tensile yield strength (<10 MPa) and a low elongation at break (<5%) [27, 28]. Therefore, the improvement of PHB properties with the help of various additive materials is often carried out, and natural additives are always used because of their biocompatibility and biodegradability [29].

In [30], the mechanical properties of PHB were improved by adding epoxidized canola oil (eCO) and cellulose nanocrystals (NCC) [31]. With the addition of 5-10 wt% eCO to pure PHB, an increase in elongation at break from $2.69\% \pm 0.23\%$ to $4.01\% \pm 0.17\%$ was observed. These changes could occur due to the fact that plasticizers reduced the number of secondary bonds between polymer chains, decreasing the overall interactions between polymer molecules and increasing the free volume, mobility, and flexibility of the chains [31]. The addition of 5 wt% NCC to the PHB matrix also increased the elongation at break from $2.69\% \pm 0.23\%$ to $3.39\% \pm 0.18\%$. This improvement in mechanical properties is associated with the behavior associated with effective dispersion of NCCs, which ensures higher interfacial adhesion between them and the matrix [32, 33]. This dependence was also noted in [34].

An improvement in the mechanical properties of PHB was done with the addition of vanillin in [35]. The thickness of the pure PHB films was $51.40 \mu\text{m}$, and the thickness of the PHB / vanillin films was $93.40 \mu\text{m}$. The addition of vanillin, as can be seen, contributed to an increase in the thickness of the films. The films became soft due to the addition of vanillin, which is shown by a decrease in tensile strength: for PHB - $9.4 \pm 0.81 \text{ MPa}$, for PHB / vanillin - $1.89 \pm 0.32 \text{ MPa}$. However, the elongation at break for the PHB / vanillin films improved to 2.09%, while for the pure PHB films it was 0.91%. Similar results were established in [36], namely, a decrease in the tensile strength of PHB films with the introduction of eugenol, while the percentage elongation to break of the polymer improved.

The work [37] compares the mechanical characteristics of PHB depending on the solvent used, namely chloroform and acetic acid. The value of deformation from fracture turned out to be slightly higher for the PHB sample with a chloroform solvent,

however, the ultimate strength was higher for the PHB polymer with a solvent in the form of acetic acid. Thus, the samples obtained with acetic acid have comparable mechanical properties to the samples obtained with chloroform.

The authors of [38] tested the mechanical properties of samples of PHB and polyvinyl alcohol-polyhydroxybutyrate/poly (ϵ -caprolactone) (PVA-PHB/PCL) obtained by electrospun. For PHB fibers, the tensile strength and elongation were found to be 1.3 ± 0.2 MPa and $6.8 \pm 0.6\%$, respectively. However, these values for PVA-PHB / PCL turned out to be significantly higher, namely 4.3 ± 0.8 MPa ultimate strength and $233.3 \pm 25.5\%$ relative elongation. The PVA-PHB / PCL sample increased its length by several times, which is associated with the effect of the addition of PCL and its high plasticity [39]. At the moment when the stress reached its maximum value, necks were formed in the samples, which led to a strong decrease in the cross section of the samples in this region. A further increase in deformation led to the propagation of the neck along the length of the sample with a slight increase in stress, which ended in fracture of the sample.

These results, as well as the presence of neck formation, further demonstrated that the addition of PCL to PHB improves elasticity and helps to reduce the brittleness of the resulting materials. Thus, it can be assumed that PHB/PCL materials obtained by electrospun can withstand higher loads.

Also, the use of additives can, and vice versa, worsen the mechanical properties of PHB, as shown in [40], but this problem can be solved by functionalizing the particle surface [41].

PHB has a hydrophobic surface [42], which limits their use in tissue engineering and regenerative medicine [43]. The authors of [44] try to solve this problem by using 3,4-dicarboxybenzenediazonium tosylate (ADT-(COOH)₂), since this modifying agent increases hydrophilicity and biocompatibility due to the presence of 2 carboxyl groups [45]. In addition, it has been reported that polar carboxyl groups are capable of increasing the formation of the inorganic bone phase [46]. As a result of the use of this material-additive with PHB, the value of the wettability of polymer

frameworks was changed from hydrophobic to hydrophilic with a decrease in the values of the contact angle of wetting with water for PHB fibers from $126 \pm 4^\circ$ to $78 \pm 2^\circ$. It was also found that the wettability of scaffolds did not change within 21 days after superficial transplantation. It was also observed that the modified surface chemistry and improved hydrophilicity of PHB scaffolds significantly enhance the adhesion and proliferation of osteoblastic cells after 7 days of incubation compared to the original scaffolds.

The addition of magnetic nanoparticles has also been considered in the literature to improve the properties of PHB and other polymer scaffolds. Magnetic nanocomposites usually have low weight, thermal stability, electrical conductivity, and chemical resistance [47]. The unique properties of magnetic nanocomposites include superparamagnetism, supersaturation, and magnetic susceptibility, which are due to their intrinsic magnetic properties [48]. These materials find many applications, including drug delivery, hyperthermia, magnetic resonance imaging, cell separation, and tissue engineering [49]. Polymers such as dextran, chitosan, polyethylene, and polyhydroxyalkanoates impart strength and stability to magnetic particles, creating a coating that makes them non-toxic and absorbs certain biological compounds through chemical surface modification [50, 51]. The mechanism of action of magnetic nanoparticles in fibrous scaffolds is that magnetic nanoparticles included in polymer nanofibers form agglomerates in a scaffold [52], the movement of which is created by forces in polymer fibers, when the scaffolds are magnetized by an external magnetic field, due to the stimulation of cells by a mechanical signal [53]. The forces cause deformation and relaxation along all fibers, which generate tensile and bending forces [53, 54] or contractile forces [55] in the cells attached to the scaffold.

Piezoelectric materials are of great interest in research, since they can electrically stimulate cells [56]; however, PHB has low piezoelectric constants [9], so this problem can also be solved using various additive materials. Doping of the polymer with PHB with conducting polyaniline made it possible to significantly increase the piezoelectric charge coefficient and the surface electric potential of pure PHB scaffolds

[8]. In [57], the piezoelectric properties of polyurethane were improved by adding polyvinylidene fluoride, which had a great influence on the activity of fibroblasts in vitro and in vivo, and the higher the piezoelectric scaffold constants, the greater the activity. The positive effect of multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs) on the constant of the piezoelectric charge of PHB was shown in [58]. This phenomenon is due to the fact that more crystals of the β -form are formed. Crystals of the β -form have a completely trans-conformation, in which all its dipoles are oriented in the same direction perpendicular to the chain axis. Its unit cell consists of two completely trans-chains packed with dipoles in the same direction. Thus, molecular dipoles in the β -phase are completely oriented in one direction; therefore, this crystalline form can generate the largest spontaneous polarization and exhibit higher piezoelectric properties.

1.3 Methods for obtaining polymer biomaterials

There are many methods of scaffold production to obtain the desired structure and geometry of structures, which provide a porous structure to maintain cellular activity and the formation of new bone.

Thus, in order to obtain scaffolds with the desired structure and geometry, it is necessary to thoroughly approach the choice of the method of obtaining them.

Below are the main methods for obtaining scaffolds.

1.3.1 Extrusion with blowing agents

During extrusion, polymers are premixed with blowing agents [59]. For the treatment of macroporous structures, solvent-cast polymer disks are loaded into a high-pressure chamber and CO₂ gas is introduced into the chamber, reaching a final pressure of 5.5 MPa. The samples are gassed for 72 hours to form a single phase polymer/gas solution. During this time, the chamber is kept, as a rule, at room temperature

(approximately 20-23 °C) (i.e. at isothermal saturation). At the end of the equilibration period, gas is rapidly released (approximately 15 seconds of decompression), bringing the chamber to atmospheric pressure [60].

The foaming method using high pressure gas technology excludes the use of organic solvents and high temperatures [60]. However, this method usually produces a closed cell structure [61], which is disadvantageous in many applications. In addition, a solid polymer film forms on the outer surface of the foamed matrix, which is often undesirable.

1.3.2 Compression molding-particle leaching

The method of compression molding and leaching of particles is based on mixing a polymer based on starch (in the form of a powder) and eluted particles (salt particles) of various sizes, from 50 to 1000 μm , in quantities sufficient to provide a continuous phase of the polymer and a dispersed phase of eluted particles in the mixture. The mixtures are then compressed into the desired shape. The geometry of the shape varies depending on the required tasks. For example, in [59], the used form is discs 6 cm in diameter and approximately 1 cm in height. Then, the obtained samples are immersed in distilled water to remove the eluted particles.

The leaching method provides easy control of the pore structure and has proven itself in the manufacture of porous three-dimensional scaffolds for tissue engineering [62]. The porosity, pore size and pore morphology can be easily controlled by controlling the properties of the salt, and the process is reproducible. The main disadvantage of this method is the problem of residual salt crystals, which complicate the fabrication of thick structures. In addition, the method limits the formation of pores with a structure other than that of a salt.

1.3.3 Solvent Casting - Particle Leaching

With this method, polymers are first dissolved in an appropriate organic solvent (acetic acid, dimethylformamide and dimethyl sulfoxide) and mixed with salt particles of different sizes. As a rule, a mass fraction of salt of 60–70% is added (based on the total weight of the polymer and salt) [59]. The particle size used is between 50 and 1000 μm . Then the mixture of polymer solution with salt particles is poured into a mold (glass Petri dish 3 cm in diameter) and placed in an oven to ensure gradual evaporation of the solvent. Finally, when the samples are completely solid, they are immersed in distilled water to leach out the salt particles and then dried. This method can be used to form highly porous scaffolds with porosity values up to 93% and an average pore diameter up to 500 μm [63]. The disadvantage of this method is that it can only be used for the manufacture of thin membranes up to 3 mm thick [64].

1.3.4 Freeze-Extraction and Freeze-Gel Matrices

At the first stage, polymers are dissolved in solvents (dioxane, dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF)) to form a 3 wt% polymer solution [65]. Then the polymer solution is placed in a glass Petri vessel and frozen at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solvent contained in the frozen solution is then removed by either freeze drying or freeze extraction. The freeze-extraction procedure is described below [65]. The frozen polymer solution was immersed in an aqueous ethanol solution that had been pre-cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Due to the miscibility between the solvent (dioxane or DMSO) and aqueous ethanol, the solvent was extracted and replaced with aqueous ethanol. After extraction, drying was carried out at room temperature to remove the ethanol aqueous solution contained in the polymer matrix.

The following describes the freeze-gel procedure. Preparation of chitosan and alginate scaffolds: chitosan was dissolved in an aqueous solution of acetic acid to form a 2 wt% polymer solution. The polymer solution was placed in a glass Petri vessel and frozen at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The frozen chitosan solution was immersed in an aqueous NaOH/ethanol solution to adjust its pH until the chitosan gelled. The aqueous

NaOH/ethanol solution was pre-cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ so that gelation occurred below the freezing point of the chitosan solution; hence the process is called "freeze-gelling". For comparison, freeze drying was also carried out to remove the aqueous solution contained in the frozen chitosan solution. The procedures for preparing alginate scaffolds are similar to those for chitosan scaffolds. The alginate was dissolved in deionized water to form a 2 wt% solution, which was then frozen at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The frozen solution was immersed in an aqueous-ethanol CaCl_2 solution at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to cause the alginate to gel. Drying at room temperature was carried out after gelation to obtain alginate scaffolds.

The advantage of freeze-extraction and freeze-gelation methods is the possibility of synthesizing highly porous structures. In fact, a porous structure is formed at the stage of phase separation. After removing the liquid or frozen solvent contained in the exfoliated solution, the space initially occupied by the solvent will become pores in the prepared frameworks. Although freeze-drying can prevent the destruction of the porous structure, it requires such an investment of time and energy that the entire process of making scaffolds becomes inefficient and economically uncompetitive.

1.3.5 Electrospun

The production of nanofibers by electrospun is based on uniaxial stretching of a viscoelastic solution [66]. Electrospun uses electrostatic forces to stretch a solution as it hardens. Similar to conventional fiber spinning methods, drawing of the fiberizing solution will continue as long as there is sufficient solution to be fed into the electrospun jet. Thus, without breaking the jet, the formation of the fiber will be continuous.

For a typical electrospun plant shown in Figure 1, the solution is first fed through a die. A high voltage is applied to the solution so that at a critical voltage, usually more than 5 kV, the repulsive force in the charged solution exceeds its surface

tension, and a jet is ejected from the tip of the spinneret. Although the jet is stable near the end of the die, it soon passes into the stage of flexural instability with further stretching of the jet of solution under the action of electrostatic forces in the solution as the solvent evaporates, and is directed to the grounded collector.

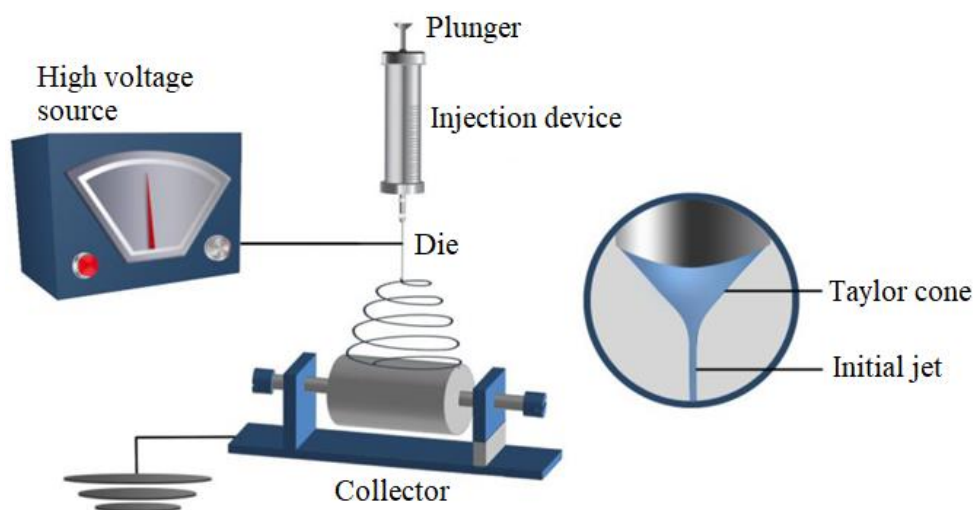


Figure 1 - Schematic representation of an electroforming unit

The disadvantage of this method can be considered that the shape of the resulting scaffold depends entirely on the type of reservoir, and the pore size is limited by the diameter of the fibers. However, due to the ability to control many process parameters (solution viscosity, voltage value, solution feed rate, collector rotation speed, distance between the die and the collector), it is possible to manufacture polymer scaffolds with fiber diameters from several microns to nanometers, while the fibers can be arranged as in a chaotic and in an organized manner with a high interconnection of pores, imitating the structure of the extracellular matrix of bone tissue [57]. Also, the electrospun method allows the use of various polymer materials with the possibility of using various additive materials, which expands its scope.

Thus, as a result of the analysis of methods for producing fibrous scaffolds, the method of electrospun was chosen, thanks to its installation, which allows the regulation of many parameters with which it is possible to obtain scaffolds with the desired structure, size and direction of the fibers.