



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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий  
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология  
ООП «Перспективные химические и биомедицинские технологии»

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРАНТА**

Тема работы
<b>Разработка стратегии синтеза водорастворимых 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов и исследование их применения в фотодинамической терапии</b>

УДК 547.883.05:616-006

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Петунин П. В.	к.х.н.		

**КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Маланина В. А.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Авдеева И. И.	—		

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Романенко С.В.	д.х.н.		

**ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП  
«Перспективные химические и биомедицинские технологии»**

<b>Код компетенции</b>	<b>Наименование компетенции</b>
<b>Универсальные компетенции</b>	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языке (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
<b>Общепрофессиональные компетенции</b>	
ОПК(У)-1	Способен организовать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок
ОПК(У)-2	Способен использовать современные приборы и методики, организовать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ОПК(У)-3	Способен разрабатывать нормы выработки, технологические нормативы на расход материалов, заготовок, топлива и электроэнергии, контролировать параметры технологического процесса, выбирать оборудование и технологическую оснастку
ОПК(У)-4	Способен находить оптимальные решения при создании продукции с учетом требований качества, надежности и стоимости, а также сроков исполнения, безопасности жизнедеятельности и экологической чистоты
<b>Профессиональные компетенции выпускников</b>	
ПК(У)-1	Способен к поиску, обработке, анализу и систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик и средств решения задачи
ПК(У)-2	Способен к созданию химических соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и (или) их физико-химического анализа
ПК(У)-3	Способен к применению методов математического моделирования химических соединений, материалов биомедицинского назначения и процессов химических и биомедицинских технологий
ПК(У)-4	Способен к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
ПК (У)-5	Способен проектировать и организовывать учебный процесс по образовательным программам с использованием современных образовательных технологий

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий  
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология  
 ООП «Перспективные химические и биомедицинские технологии»

УТВЕРЖДАЮ:  
 Руководитель ООП  
 18.04.01 Химическая технология  
 \_\_\_\_\_ С.В. Романенко  
 14.03.2023 г.

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

Обучающийся:

Группа	ФИО
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна

Тема работы:

Разработка стратегии синтеза водорастворимых 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов и исследование их применения в фотодинамической терапии	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	34-38/с от 03.02.2023 г.

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	13.06.2023 г.
--	---------------

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

Исходные данные к работе	Техническое задание
<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>	Объектом исследования являются 1,2,4,6-замещенные-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-оны; вид сырья – химические реактивы; требования к продукту – чистота, соответствие структуре, водорастворимость в терапевтических концентрациях, стабильность без облучения, цитотоксичность при облучении; при работе с токсичными веществами необходимо использование СИЗ; соблюдение правил техники безопасности и пожарной безопасности.

<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p><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>	<p>Обзор литературы; экспериментальная часть; результаты проведенного исследования; финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; социальная ответственность.</p>
--	--

<p><b>Перечень графического материала</b> <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Не предусмотрено</p>
---	-------------------------

**Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы** *(с указанием разделов)*

Раздел	Консультант
Социальная ответственность	Авдеева И. И., старший преподаватель ООД ШБИП
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Маланина В. А., к.э.н., доцент ОСГН ШБИП
Раздел ВКР на иностранном языке	Гончарова Л. А., к.п.н., доцент ОИЯ ШБИП

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

Разделы, написанные на русском языке: литературный обзор; обсуждение результатов; экспериментальная часть; финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; социальная ответственность.

Разделы, написанные на иностранном языке: литературный обзор.

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	14.03.2023 г.
---	---------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Петунин П. В,	к.х.н.		14.03.2023 г.

**Задание принял к исполнению обучающийся:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна		14.03.2023 г.

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий  
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология  
 ООП «Перспективные химические и биомедицинские технологии»  
 Уровень образования магистратура  
 Период выполнения весенний семестр 2022/2023 учебного года

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

Обучающийся:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна

Тема работы:

Разработка стратегии синтеза водорастворимых 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов и исследование их применения в фотодинамической терапии
---

Срок сдачи студентом выполненной работы:	13.06.2021 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
22.03.2023 г.	Разработка раздела «Введение»	10
05.04.2023 г.	Разработка раздела «Литературный обзор. Фотодинамическая терапия: принцип действия, агенты, границы применения и перспективы развития»	10
19.04.2023 г.	Разработка раздела «Экспериментальная часть»	10
10.05.2023 г.	Разработка разделов «Результаты проведенного исследования»	10
24.05.2023 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10
01.06.2023 г.	Оформление ВКР	10
15.06.2023 г.	Представление ВКР	40

**СОСТАВИЛ:**

**Руководитель ВКР**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Петунин П. В.	к.х.н.		15.03.2023

**СОГЛАСОВАНО:  
Руководитель ООП**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Романенко С. В.	д.х.н.		15.03.2023

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 118 с., 24 рис., 21 табл., 87 источников, 2 прил.

**Ключевые слова:** гомолиз, тетразины, гликозилирование, азид-алкинное циклоприсоединение, фотодинамическая терапия.

**Объектом исследования являются** 1,2,4,6-замещенные-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-оны.

**Цель работы** – создание агентов на основе 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, растворимых в воде в терапевтических концентрациях и обладающих требуемой для фотодинамической терапии стабильностью и цитотоксичностью при облучении по отношению к раковым клеткам.

**В процессе исследования** осуществлялся синтез 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, содержащих различные гидрофильные группы, и оценка соответствующих свойств полученных соединений.

**В результате исследования** был разработан подход к синтезу водорастворимых 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, обладающих требуемыми для фотодинамической терапии свойствами.

**Область применения:** фотодинамическая терапия.

**Значимость работы** заключается в создании новых перспективных агентов для фотодинамической терапии, что открывает новые возможности ее развития как универсального эффективного метода лечения онкологических заболеваний.

**В будущем планируется** работа по подбору хромофорной группы для смещения максимума поглощения полученных соединений в область «фототерапевтического окна», а также исследование влияния положения и природы заместителей на протекание фотоиницируемого гомолиза.

## Содержание

Введение.....	11
Обозначения и сокращения.....	12
1. Основной раздел .....	13
1.1. Литературный обзор. Фотодинамическая терапия: принцип действия, агенты, границы применения и перспективы развития .....	13
1.1.1. Типы и механизм действия фотодинамической терапии.....	13
1.1.2. Фотосенсибилизаторы, применяемые в ФДТ .....	15
1.1.3. Применение ФДТ в клинической практике.....	18
1.1.4. Преимущества и ограничения ФДТ .....	20
1.1.5. ФДТ в условиях гипоксии .....	21
1.1.6. Кислородонезависимая ФДТ.....	23
1.2. Экспериментальная часть .....	28
1.2.1. Синтез мПЭГ-содержащих 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов 10 и 18.....	29
1.2.2. Синтез этинил-содержащих 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов .....	32
1.3. Результаты проведенного исследования.....	38
1.3.1. Синтез алкилвердазилов, содержащих фрагменты солей аминов, карбоновых кислот и сульфокислот .....	39
1.3.2. Синтез пегилированных алкилвердазилов .....	40
1.3.3. Синтез этинил-содержащих алкилвердазилов для проведения реакции CuAAC с получением гликозидных производных .....	44
2. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	54
2.1. Предпроектный анализ .....	54
2.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования .....	54
2.1.2. SWOT-анализ.....	55
2.1.3. Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	56
2.1.4. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования .....	58
2.2. Инициация проекта .....	58
2.2.1. Цели и результат проекта .....	58
2.2.2. Организационная структура проекта .....	59



2.3.	Планирование управления техническим проектом .....	60
2.3.1.	План проекта.....	60
2.3.2.	Бюджет научного исследования .....	61
2.3.2.1.	Сырье и материалы .....	62
2.3.2.2.	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ .....	63
2.3.2.3.	Основная заработная плата .....	64
2.3.2.4.	Дополнительная заработная плата .....	66
2.3.2.5.	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) .....	66
2.3.2.6.	Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями .....	67
2.3.2.7.	Накладные расходы .....	67
2.3.2.8.	Бюджетная стоимость НИР .....	68
2.4.	Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .....	68
3.	Социальная ответственность .....	71
3.1.	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности... ..	71
3.2.	Производственная безопасность .....	73
3.2.1.	Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований .....	73
3.2.2.	Производственные факторы, обладающие свойствами химического воздействия на организм работающего человека.....	74
3.2.3.	Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего .....	76
3.2.4.	Повышенный уровень шума .....	77
3.2.5.	Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения .....	78
3.2.6.	Производственные факторы, обладающие свойствами психофизиологического воздействия на организм человека – динамические нагрузки, связанные с повторением стереотипных рабочих движений, монотонность труда, перенапряжение анализаторов. ....	79
3.2.7.	Производственные факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека .....	79

3.2.8. Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий .....	80
3.2.9. Расчет системы общего равномерного искусственного освещения .....	81
3.3. Экологическая безопасность .....	83
3.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях .....	85
3.4.1. Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.....	85
3.4.2. Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС .....	85
Заключение .....	88
Список публикаций.....	89
Список используемых источников.....	90
Приложение А (справочное) .....	100
Приложение Б. Спектры ЯМР .....	113

## Введение

В настоящее время онкологические заболевания считаются одной из основных причин смерти в большинстве стран мира и являются серьезным препятствием на пути увеличения глобальной продолжительности жизни. Несмотря на значительные успехи развития онкологии за последние десятилетия, только в 2020 году это заболевание стало причиной более 19.2 миллиона новых случаев и 9.9 миллиона новых смертей во всем мире [1]. По этой причине создание и развитие передовых терапевтических методов, выходящих за рамки классических подходов хирургии, химиотерапии и лучевой терапии, остается важной и актуальной задачей.

Одним из таких альтернативных неинвазивных методов современной онкологии является фотодинамическая терапия, которая уже успешно применяется в клинической практике и имеет ряд преимуществ, однако фактически неэффективна в условиях гипоксии, что значительно ограничивает ее применение.

Исследуемые нами ранее 1,2,4,6-замещенные-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-оны показали себя как перспективные агенты для кислородонезависимой фотодинамической терапии, но в тоже время обладали крайне низкой водорастворимостью и требовали функционализации [2].

Таким образом, целью работы стало создание агентов на основе 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, растворимых в воде в терапевтических концентрациях и обладающих требуемой для фотодинамической терапии стабильностью и цитотоксичностью при облучении по отношению к раковым клеткам.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- подбор оптимальной гидрофильной группы;
- подбор метода введения выбранной функциональной группы;
- оценка цитотоксичности потенциального препарата.

## Обозначения и сокращения

**AlkVZ** – 1,2,4,6-замещенные-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-оны, алкилированные вердазильные радикалы, алкилвердазины;

**ФДТ** – фотодинамическая терапия;

**ФС** – фотосенсибилизатор;

**АФК** – активные формы кислорода;

**мПЭГ** – метоксиполиэтиленгликоль;

**EDC×HCl** – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид;

**ЯМР** – ядерный магнитный резонанс;

**УФ** – ультрафиолет;

**ТСХ** – тонкослойная хроматография;

**Ph** – фенил;

**Me** – метил.

## 1. Основной раздел

### 1.1. Литературный обзор. Фотодинамическая терапия: принцип действия, агенты, границы применения и перспективы развития

#### 1.1.1. Типы и механизм действия фотодинамической терапии

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это многообещающий неинвазивный метод лечения онкологических и неонкологических заболеваний, основанный на применении светочувствительных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС) – и света определенной длины волны для уничтожения злокачественных клеток и других аномальных тканей в организме.

Действие фотодинамической терапии заключается в сочетании трех основных компонентов: фотосенсибилизатора, кислорода и света. На первом этапе происходит введение нетоксичного фотосенсибилизирующего соединения в организм пациента и его накопление в опухолевых тканях.

Далее в результате облучения ФС поглощает квант света с энергией, необходимой для перехода из основного синглетного состояния ( $PS$ ) в возбужденное синглетное состояние ( $PS^*$ ). Это состояние крайне нестабильно и может перейти в основное состояние за счет флуоресценции или выделения тепла, либо в более стабильное возбужденное триплетное состояние ( $PS^*$ ), которое также за счет фосфоресценции может вернуться в основное состояние, но, что более важно, в присутствии кислорода может инициировать фотохимические реакции I и II типов [3].

Реакции I типа включают перенос электрона или протона с образованием промежуточных радикалов, взаимодействие которых с кислородом в тканях приводит к генерации цитотоксичных активных форм кислорода (АФК) – гидроксильных радикалов, пероксидов и супероксидов, инициирующих окислительный стресс.

В ходе реакций II типа происходит перенос энергии от возбужденного состояния фотосенсибилизатора ( $PS^*$ ) к молекулам кислорода в основном

триплетном состоянии ( $^3\text{O}_2$ ) с образованием высокоактивного синглетного кислорода ( $^1\text{O}_2$ ), окисляющего структурные элементы клетки.

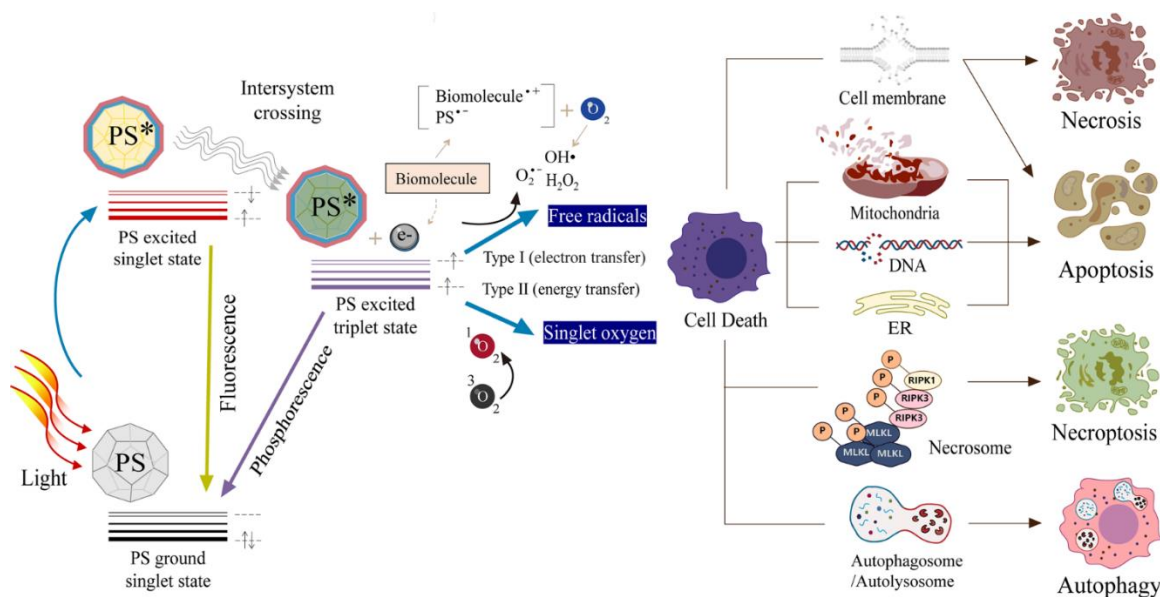


Рисунок 1.1 – Схема фотодинамических реакций I и II типа [4]

Обе реакции могут протекать одновременно и соотношение между ними зависит от типа и концентрации ФС, количества кислорода, а также интенсивности и времени облучения. Механизм II типа считается наиболее эффективным процессом, однако по мере уменьшения доступного кислорода в основном состоянии значимыми становятся реакции I типа [3, 5].

Образуемые в ходе реакций ФДТ активные формы кислорода могут вызывать гибель клеток по разным механизмам в зависимости от типа клеток, природы и концентрации фотосенсибилизатора, внутриклеточной локализации, интенсивности облучения и парциального давления кислорода [4].

Как правило, при высокой интенсивности облучения опухолевые клетки погибают путем некроза, возникающего за счет разрушения фотосенсибилизатором клеточной мембраны. При снижении интенсивности облучения характерным процессом становится апоптоз, вызываемый окислительным стрессом, характеризуемый воздействием АФК на плазматическую мембрану, а также на другие клеточные органеллы, такие

как митохондрии, ядро, лизосомы и эндоплазматический ретикулум [5]. Также ФДТ может вызывать некроптоз и аутофагию [6].

### **1.1.2. Фотосенсибилизаторы, применяемые в ФДТ**

Фотосенсибилизаторы являются ключевыми компонентами ФДТ. Идеальный ФС должен соответствовать следующим требованиям: избирательно накапливаться в опухолевых тканях, эффективно генерировать АФК, быть нетоксичным в отсутствие света, быть стабильным в растворе и растворимым в биологических средах [5].

Также в ФДТ большое значение имеет эффективность проникновения излучения в опухолевую ткань, поскольку в зависимости от длины волны и типа ткани оно может рассеиваться или поглощаться эндогенными хромофорами, такими как гемоглобин, миоглобин, цитохромы и другие [5]. Излучение с длинами волн менее 650 нм слабо проникает в ткани и в основном поглощается, но с повышением длины волны эффективность проникновения света через ткани повышается. Однако энергии длинноволнового излучения (более 850 нм) недостаточно для генерации активных форм кислорода. Таким образом, оптимальный диапазон длин волн излучения для ФДТ составляет 650-850 нм и называется «фототерапевтическим окном». Следовательно, еще одно важное требование к фотосенсибилизаторам – способность поглощать свет в данной области [7].

В настоящее время предложено более 1000 природных и синтетических ФС, которые можно разделить на разные поколения.

Первое поколение ФС представлено производными гематопорфирина. Первый клинически одобренный ФС, коммерчески известный как Фотофрин (рисунок 1.2), использовался для лечения некоторых видов рака, таких как рак легкого, пищевода, мочевого пузыря и головного мозга [8]. Несмотря на широкое применение, ФС первого поколения имеют ряд значительных ограничений и побочных эффектов, таких как высокая длительность выведения, которая приводит к гиперчувствительности кожи к свету до 6 недель, низкая водорастворимость и необходимость использования

излучения с длинами волн ниже 640 нм, что ограничивало проникновение в ткани [9].

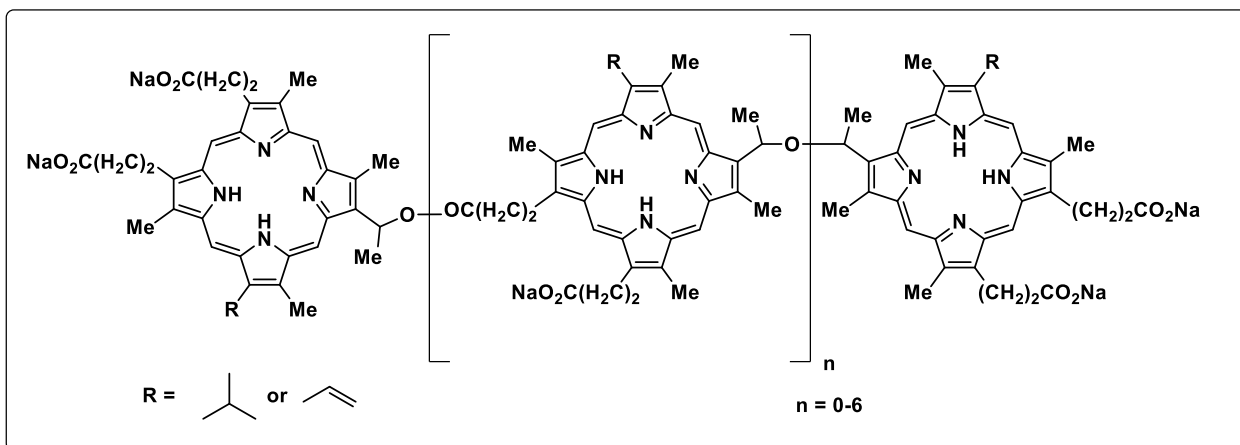


Рисунок 1.2 – Структурная формула Фотофрина

Недостатки ФС первого поколения задали направление разработке новых ФС как препаратов, активируемых излучением ближнего ИК-диапазона и способных к высокоэффективной генерации синглетного кислорода [9, 10]. Они представлены синтетическими макроциклическими соединениями – производными порфиринов и непорфириноидными молекулами, такими как фталоцианины, хлорины, бактериохлорины, порфицены, гиперцины, фенотиазины (метиленовый синий и толуидиновый синий), цианины (мероцианин-540), ксантены (бенгальский розовый), а также комплексами металлов с макроциклами фотосенсибилизаторов (рисунок 1.3) [10].

В отличие от ФС первого поколения, эти соединения обеспечивают лучшее проникновение в глубоко расположенные опухолевые ткани за счет поглощения диапазоне 650–800 нм. Кроме того, они быстрее выводятся из организма, за счет чего период фоточувствительности после лечения значительно сокращается (менее 2 недель). Однако низкая водорастворимость все еще значительно ограничивает их применение [5, 9].



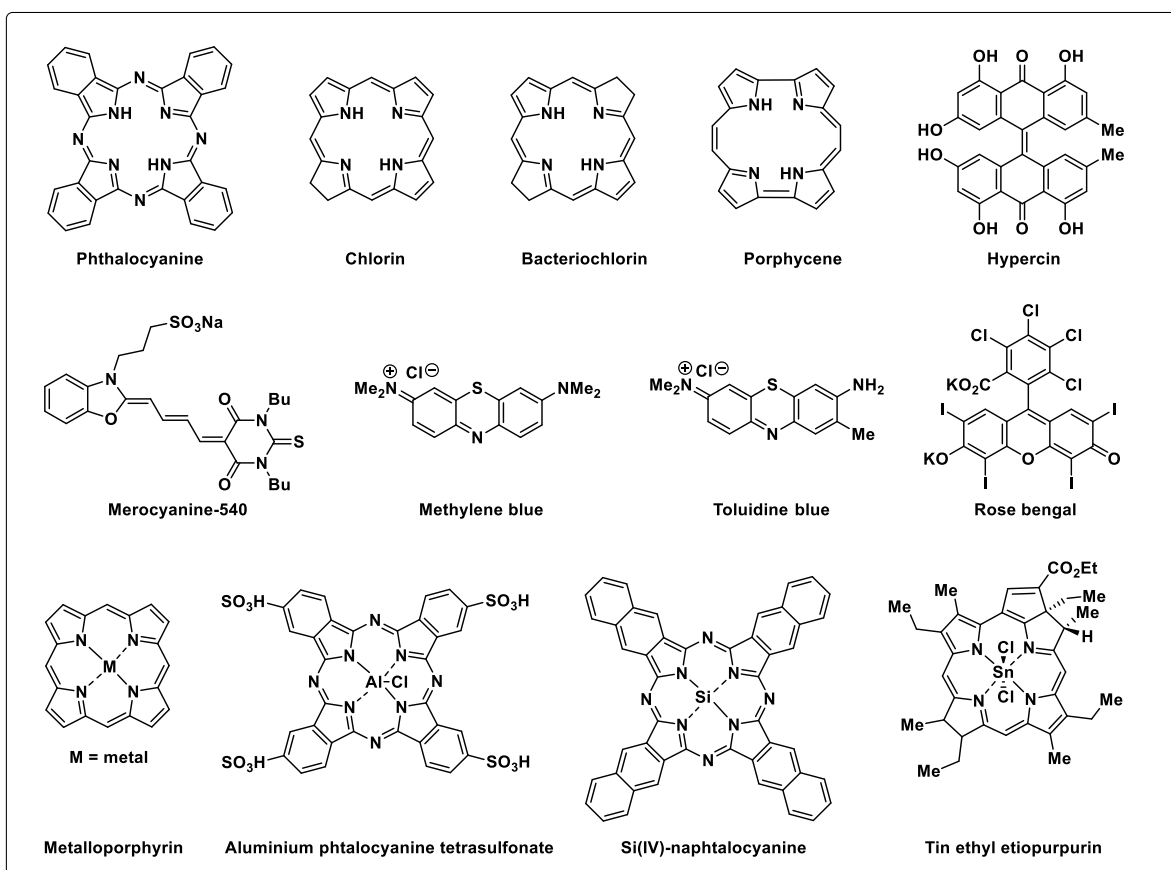


Рисунок 1.3 – Некоторые ФС второго поколения

Разработка фотосенсибилизаторов третьего поколения (рисунок 1.4) направлена на повышение селективности и биодоступности за счет применения альтернативных способов доставки, в частности – инкапсуляции фотоактивных соединений в биоразлагаемые носители и их связывание с нацеливающими на опухоли биомолекулами [11, 12].

Несмотря на значительные успехи в разработке и совершенствовании свойств фотосенсибилизаторов, все еще не существует идеального безопасного и селективного препарата.

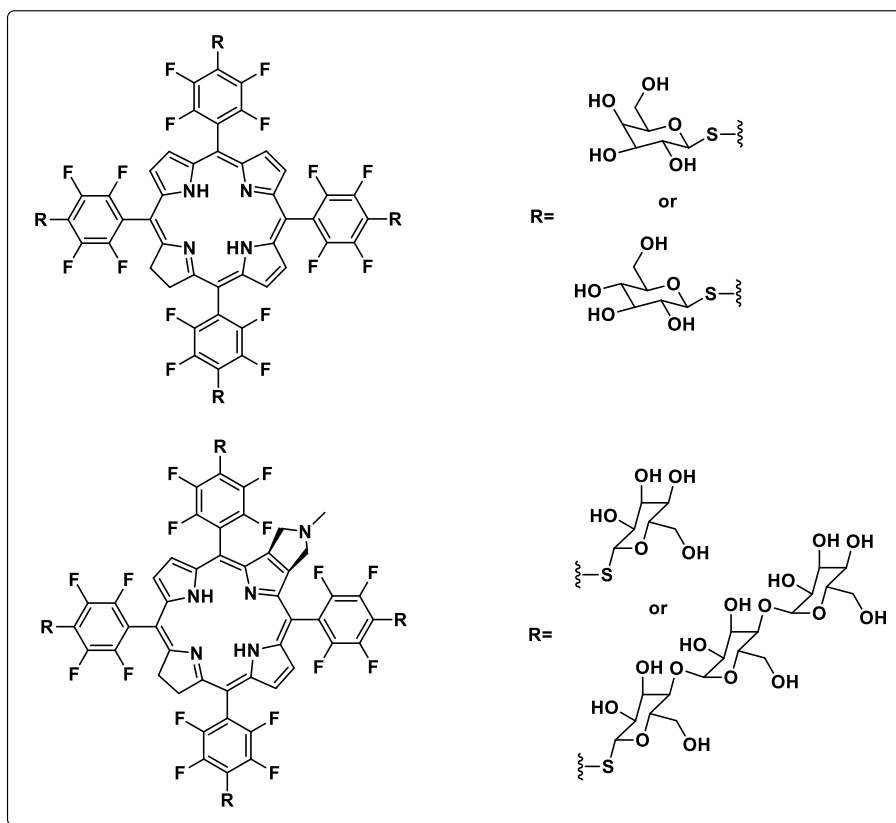


Рисунок 1.4 – Пример ФС третьего поколения (конъюгированные с сахарами хлорины) [10]

### 1.1.3. Применение ФДТ в клинической практике

Несмотря на многочисленные исследования с участием большого количества соединений, только некоторые ФС одобрены для клинического применения (таблица 1.1). Тем не менее, они охватывают широкий спектр онкологических и неонкологических заболеваний.

Таблица 1.1 – Фотосенсибилизаторы, используемые в клинической практике [9, 10, 13].

Фотосенсибилизатор	Коммерческое название	$\lambda_{\max}$ , нм	Показания
Производные гематопорфирина	Фотофрин, Фотогем, Фотосан	630	Рак легкого, пищевода, мочевого пузыря, желудка, рак шейки матки на ранних стадиях, злокачественные и незлокачественные заболевания кожи
5-аминолевулиновая кислота	Левулан	635	Актинический кератоз, базальноклеточная карцинома, рак головы и шеи

Продолжение таблицы 1.1.

мета-(Тетрагидроксифенил) хлорин	Фоскан	652	Рак головы и шеи, молочной железы, предстательной железы и поджелудочной железы
Метиламинолевулинат	Метвикс	635	Актинический кератоз, базальноклеточная карцинома
Гидроксиалюминия трисульфогталоцианин	Фотосенс	675	Рак губы, кожи, гортани, опухоли слизистой оболочки полости рта, в т.ч. рак языка, рак шейки матки на ранних стадиях
Бензопорфирина моноокислот а, кольцо А (BPD-MA)	Вертепорфин, Визудин	690	Возрастная макулярная дегенерация
Моно-L-аспартил-хлорин E6 (NPe6)	Лазерфин, Талапорфин	664	Рак легкого

Эффективность ФДТ доказана при локализации патологического процесса в практически каждой системе органов и используется для лечения предопухолевых заболеваний (актинический кератоз) и рака кожных покровов (базально-плоскоклеточный рак кожи), предопухолевых заболеваний полости рта, вульвы и шейки матки (лейкоплакии, дисплазии), злокачественных новообразований головы и шеи (включая рак горла и рак языка), легких, пищевода, поджелудочной железы, простаты, шейки матки, злокачественных глиом и др. [5, 14, 15].

ФДТ может использоваться по радикальной программе при лечении предопухолевых заболеваний (лейкоплакии, дисплазии и др.) и начальных стадий злокачественных новообразований (рак кожных покровов и слизистых оболочек и др.), а также по паллиативным программам может быть включена в схемы комбинированного и комплексного лечения поздних стадий злокачественных новообразований для реканализации при раке пищевода, трахеи, бронхов, а также для уменьшения объема опухолевого поражения в случае существования риска распада опухолей кожных покровов и слизистых оболочек [14, 16].

Неонкологические применения ФДТ включают [9, 17, 18]:

- лечение кожных заболеваний, в частности – тяжелых форм акне в случаях, когда другие виды терапии нерезультативны;
- лечение бактериальных и грибковых инфекций кожи, ротовой полости, дыхательных путей, мочевыводящих путей и др.;
- лечение вирусных инфекций, таких как герпес и ВПЧ.
- лечение возрастной макулярной дегенерации;

В Российской Федерации и странах СНГ фотодинамическая терапия применяется при раке кожи, внутрикожных метастазах меланомы, раке гортани, молочной железы и головного мозга [14].

#### **1.1.4. Преимущества и ограничения ФДТ**

Фотодинамическая терапия имеет следующие преимущества по сравнению с другими методами лечения рака и предраковых состояний [5, 6, 9]:

- 1) ФДТ неинвазивна и малотравматична. В отличие от хирургических вмешательств или других видов лечения, которые могут приводить к осложнениям и риску инфекции, ФДТ не требует операции, не повреждает здоровые ткани и может быть проведена в амбулаторных условиях.
- 2) ФДТ не вызывает долгосрочных и системных побочных эффектов и, как правило, не требует длительного восстановления, как химиотерапия и лучевая терапия, поскольку направлена исключительно на пораженную ткань.
- 3) ФДТ может использоваться в сочетании с другими методами лечения, например, химиотерапией или лучевой терапией, для повышения эффективности и уменьшения доз лекарств.
- 4) ФДТ может использоваться для лечения рака и предраковых состояний на ранней стадии, что повышает шансы на полное выздоровление.

5) В отличие от лучевой терапии или химиотерапии, которые за счет высокой токсичности не могут использоваться повторно, ФДТ может быть использована повторно для лечения рецидивов заболевания.

Несмотря на значительные преимущества и успехи в клинической практике ФДТ также имеет ряд ограничений, среди которых выделяют следующие [5, 19]:

- 1) Ограниченная эффективность при определенной локализации опухоли: для обеспечения облучения в достаточной степени, опухоль должна быть доступной без хирургических вмешательств (находиться на коже или непосредственно под ней или на слизистой оболочке внутренних органов или полостей) по причине ограниченного проникновения света через ткани.
- 2) Ограниченность в применении в условиях гипоксии: классическая ФДТ основана на реакции фотосенсибилизатора с кислородом, поэтому она неэффективна в случае новообразований, окруженных некротической тканью, или плотных опухолевых масс.
- 3) Побочные эффекты, такие как фоточувствительность, болезненность, кожная сыпь и отеки в области облучения. Также возможны аллергические реакции на фотосенсибилизаторы.
- 4) За счет избирательного возникновения фотодинамического эффекта в облучаемом участке, ФДТ не может применяться в случае метастатического рака.

#### **1.1.5. ФДТ в условиях гипоксии**

Как было отмечено ранее, низкое содержание кислорода в опухолевых тканях является одним из ключевых ограничений фотодинамической терапии. Гипоксия является распространенным явлением и часто встречается в различных типах новообразований. Она возникает из-за быстрого роста тканей, который приводит к тому, что опухоль потребляет больше кислорода и питательных веществ, чем могут обеспечить окружающие ткани. Кроме того, опухоль может вызывать сужение сосудов, что приводит к уменьшению

поступления кислорода и питательных веществ к тканям. Помимо этого, опухоль может иметь аномальную структуру с неравномерным распределением кровеносных сосудов, что также приводит к низкому содержанию кислорода в некоторых областях опухоли. Особенно сильно гипоксия проявляется в опухолях, которые растут быстро и имеют высокую плотность клеток [20]. В условиях гипоксии опухоль может проявлять более агрессивное поведение, более склонна к метастазированию и сложнее поддается лечению [20, 21].

Более того, само применение классической ФДТ может провоцировать и усиливать опухолевую гипоксию, поскольку в процессе терапии разрушаются кровеносные сосуды и дополнительно блокируется поступление кислорода к опухолевым участкам [21], что может значительно усложнять дальнейшее лечение. Таким образом, адаптация ФДТ к условиям пониженного содержания кислорода является первостепенной задачей для развития данного метода.

Ранние стратегии решения этой проблемы включали дыхание гипербарическим кислородом и чистым кислородом при атмосферном давлении. Они не получили широкого распространения за счет низкой терапевтической эффективности и тяжелых побочных эффектов, таких как гипероксические судороги и баротравма [22]. Современные исследования предлагают различные направления преодоления ограничений ФДТ, вызванных опухолевой гипоксией, которые можно разделить на три категории [23]:

- i. **Повышение концентрации кислорода в опухоли**, в том числе: прямую доставку  $O_2$  в опухолевую ткань с использованием гемоглобина и перфторуглерода в качестве носителей; улучшение кровотока в опухолях с помощью мягкого нагрева; оксигенацию опухолевой ткани *in situ* и регуляцию микроокружения опухоли [24].
- ii. **Снижение потребления кислорода в ФДТ**, включая использование фракционного (прерывистого) облучения с возможностью пополнять

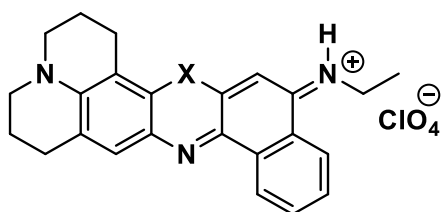
запас кислорода в перерывах между периодами облучения; ингибирование пути окислительного фосфорилирования в митохондриях раковых клеток с целью экономии кислорода для реакций ФДТ и усиление реакций ФДТ I типа [23, 24].

- iii. **Создание кислородонезависимой ФДТ** за счет применения агентов, способных оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки без участия кислорода.

### **1.1.6. Кислородонезависимая ФДТ**

Стратегии преодоления зависимости ФДТ от кислорода одновременно с сохранением высокой специфичности воздействия на опухолевую ткань предполагают генерацию цитотоксических веществ, отличных от активных форм кислорода, при облучении светом [23]. Это достигается за счет фотодинамических реакций типов III и IV, основанных на прямой активации фотосенсибилизатора, который далее не требует вторичных кислородозависимых реакций [25].

В фотодинамических реакциях III типа фотосенсибилизатор обладает специфическим свойством нацеливания на белки, нуклеиновые кислоты и другие биомакромолекулы в клетках. После прямого сочетания с ФС биологическая молекула-мишень может быть непосредственно разрушена фотосенсибилизатором в его возбужденном триплетном состоянии [26]. ФС III типа чаще всего представляют собой модифицированные молекулы исследованных ранее фотосенсибилизаторов [25, 27]. Так, в опубликованной в 2021 году работе группы Xiaojun Peng [28] сообщалось о разработке семейства кислородонезависимых фотосенсибилизаторов NBEX (рисунок 1.5), способных селективно связываться с молекулами РНК и после активации светом эффективно разрушать их посредством прямой передачи накопленной энергии нуклеотидной цепи.



**X = S, Se, Te**

Рисунок 1.5 – Структура NBEX

Фотодинамические реакции IV типа предполагают использование определенных светоиндуцируемых молекул и не включают взаимодействие возбужденного триплетного состояния ФС с какой-либо биомолекулой с образованием цитотоксичных частиц [25].

Одним из примеров таких реакций стала описанная в работах Anthony W. Parker и др. [29] фотоизомеризация практически нетоксичных *E*-комбретастинов в клинически активные *Z*-изомеры (схема 1.1).

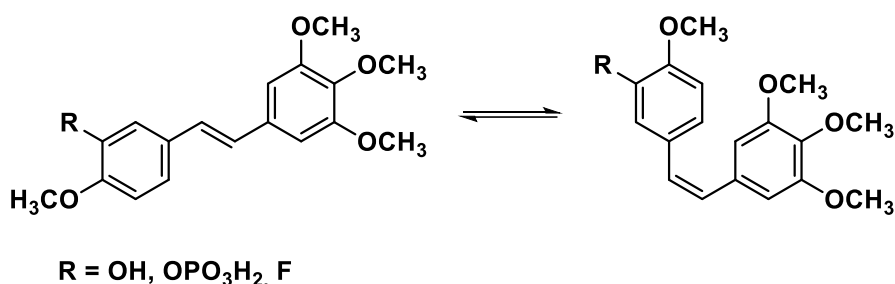


Схема 1.1 – Фотоизомеризация комбретастинов

Другим направлением стала фотокислотная терапия, основанная на использовании генераторов фотокислот – молекул, способных вызвать снижение pH в клетках за счет образования кислоты посредством диссоциации при облучении [30- 33].



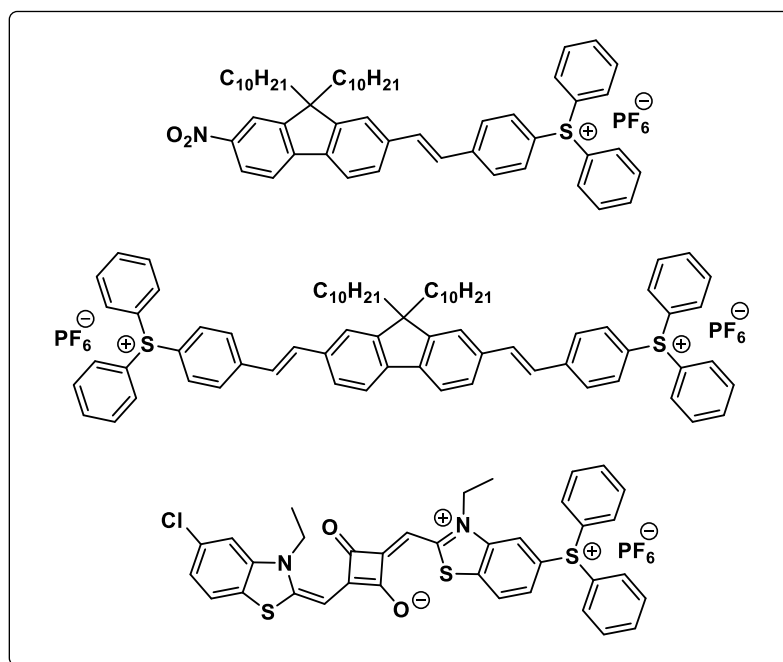


Рисунок 1.6 – Структуры генераторов фотокислот на основе сульфониевых солей [30]

Большое внимание привлекает стратегия кислородонезависимой фотоиндуцируемой генерации алкильных радикалов, которые, как и АФК, могут оказывать цитотоксическое воздействие на нежелательные клетки.

В этом контексте рассматривается использование лабильных азосоединений (чаще всего – нетоксичного водорастворимого азоинициатора 2,2'-азобис[2-(2-имидазолин-2-ил)пропана] (AIBI)), которые могут генерировать алкильные радикалы без участия кислорода за счет термической стимуляции (схема 1.2). Для применения в ФДТ такие радикальные инициаторы объединяют с носителями, способными преобразовывать световую энергию в тепловую, способствуя термическому распаду азосоединения с высвобождением алкильных радикалов после облучения [34-37].

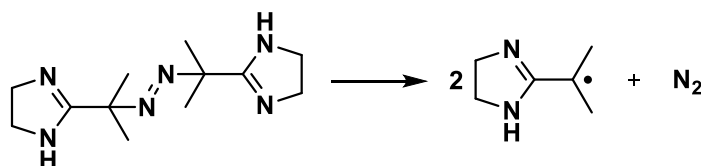


Схема 1.2 – Реакция термолита AIBI [37]

В 2018 году в работе Ming-De Li и др. [38] сообщалось о перспективном исследовании другого соединения – блеббистатина, – как фотоактивного агента. Его активация облучением ведет к непосредственному высвобождению гидроксильных радикалов (схема 1.3). Для данного соединения генерация радикалов возможна под действием синей области видимой части спектра, а также посредством двухфотонной адсорбции в ближней инфракрасной области.

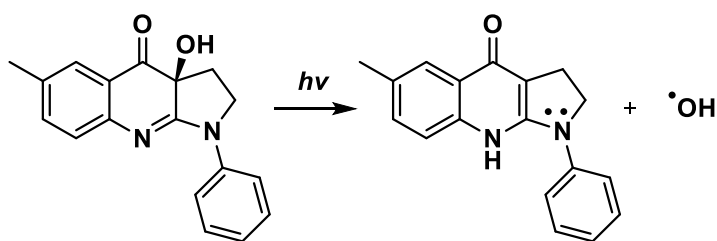


Схема 1.3 – Фотохимический распад блеббистатина

Еще одним направлением стали исследования лабильных алкоксиаминов. В работах Sylvain R. A. Marque и др. они рассматриваются как перспективные агенты для комбинированной диагностики и терапии рака за счет способности генерировать два типа радикалов: стабильные нитроксильные, которые могут быть использованы как диагностические агенты, и высокоактивные алкильные радикалы [39]. Поскольку гомолиз связи C-ON происходит при физиологических температурах, обсуждаются различные методы активации препарата [40, 41], в том числе, специфическая ферментативная активация и соответствующие требования к молекулярному дизайну [42, 43].

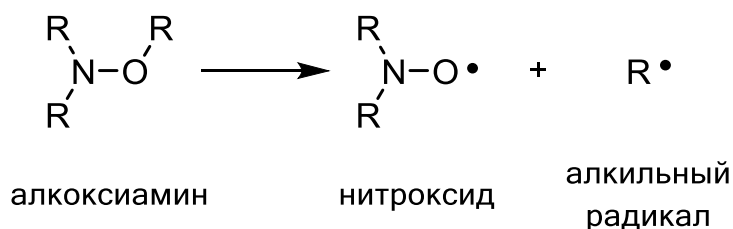


Схема 1.4 – Реакция гомолиза алкоксиаминов

Показано, что данная концепция имеет большие перспективы применения в кислородонезависимой ФДТ, однако фотоиницируемый гомолиз алкоксиаминов протекает только под действием УФ-излучения, что ограничивает их применение исключительно в рамках *in vitro* экспериментов. К сожалению, структурные особенности алкоксиаминов не позволяют получать соединения, способные к гомолизу под действием видимого излучения. По этой причине необходим поиск новых классов соединений, способных к фото-иницируемой генерации активных радикалов и разработка новых агентов на их основе, подвергающихся гомолизу под действием длинноволнового излучения [44].

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

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ11	Ковальской Екатерине Сергеевне

Школа	ИШХБМТ	Отделение школы (НОЦ)	–
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

**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. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Районный коэффициент для г. Томска равен 1.3. Отчисления во внебюджетные фонды 30,2 %

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

1. Оценка коммерческого и перспективности НТИ	Сегментирование рынка. SWOT – анализ. Оценка готовности проекта к коммерциализации
2. Планирование реализации НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка календарного графика проведения исследования. Расчет бюджетной стоимости НТИ.

**Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):**

1. Сегментирование рынка
2. Матрица SWOT
3. График проведения и бюджет НТИ

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

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Маланина Вероника Анатольевна	к.э.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна		

## 2. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

В выпускной квалификационной работе представлены результаты исследований по химическому синтезу новых агентов для фотодинамической терапии на основе 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов. Полученные соединения показали себя эффективными против клеток рака, что говорит о больших перспективах их применения и открывает новые возможности развития фотодинамической терапии как универсального эффективного метода лечения онкологических заболеваний. Исследование было выполнено на базе НИ ТПУ.

### 2.1. Предпроектный анализ

#### 2.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Результатом данного исследования является разработка методов получения потенциальных агентов для фотодинамической терапии. Целевым рынком является медицинская отрасль, потенциальными потребителями – медицинские учреждения. Карта сегментирования рынка по области применения приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Карта сегментирования рынка по области применения фотодинамической терапии [9]

Область применения	Доля, %
Лечение предраковых заболеваний	30
Онкология	50
Офтальмология	15
Дерматология	5

Как в зарубежных, так и в российских медицинских учреждениях фотодинамическая терапия активно применяется в клинической практике, однако при этом используются фоточувствительные агенты первого поколения, применение которых неэффективно в случае часто встречающейся опухолевой гипоксии. Таким образом, есть потребность в фотоактивных агентах нового поколения, которые смогут преодолеть данное ограничение. В связи с этим, имеются и потенциальные потребители данной

технологии. В качестве реализуемого конечного продукта могут выступать патент на технологию или готовые вещества.

### 2.1.2. SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научного проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Матрица SWOT

	<p><b>Сильные стороны:</b>  С1. Поэтапная разработка синтеза.  С2. Получение продукта из простых и доступных субстратов.  С3. Собственная уникальная технология.</p>	<p><b>Слабые стороны:</b>  Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки.  Сл2. Большое количество стадий синтеза.  Сл3. Сложность переноса проекта на большие масштабы.</p>
<p><b>Возможности:</b>  В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ.  В2. Появление дополнительного спроса на новый уникальный препарат.  В3. Высокая потребность в инновационных отечественных препаратах.</p>	<p><b>СиВ</b>  1. Успешная разработка способа получения и изучение свойств новых агентов для фотодинамической терапии на основе 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов.  2. Дополнительная государственная поддержка перспективных научных исследований, направленных на разработку новых лекарственных препаратов.</p>	<p><b>СЛиВ</b>  1. Проведение дополнительных исследований на базе инновационной структуры ТПУ.  2. Привлечение партнеров для совместных исследований по масштабированию синтеза за счет высокого интереса к продукту.</p>
<p><b>Угрозы:</b>  У1. Отсутствие спроса на новые технологии.  У2. Недостаточное финансовое обеспечение научного исследования.  У3. Введение дополнительных государственных требований к сертификации продукции.</p>	<p><b>СиУ</b>  1. Создание спроса на новые технологии в производстве.  2. Продвижение продукта с акцентированием внимания на его научной ценности и перспективности для привлечения дополнительных ресурсов.  2. Продвижение продукта с акцентированием внимания на доступности субстратов.</p>	<p><b>СЛиУ</b>  1. Проведение дополнительных исследований оптимизации синтеза.  2. Поиск новых партнеров и альтернативных источников финансирования.</p>

Анализ соответствия сильных и слабых сторон проекта внешним условиям окружающей среды отражён в интерактивной матрице проекта.

Таблица 2.3 – Интерактивная матрица проекта

<b>Сильные стороны проекта</b>				
Возможности проекта		C1	C2	C3
	B1	+	-	-
	B2	-	-	-
	B3	-	+	+
Угрозы		C1	C2	C3
	У1	-	+	-
	У2	-	+	-
	У3	+	-	+
<b>Слабые стороны проекта</b>				
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3
	B1	+	+	-
	B2	-	-	+
	B3	-	+	+
Угрозы		Сл1	Сл2	Сл3
	У1	-	+	+
	У2	-	+	+
	У3	-	-	-

На основе SWOT-анализа были сформулированы различные направления реализации проекта в зависимости от благоприятных и неблагоприятных внешних условий. По результатам анализа можно сделать вывод о том, что разрабатываемая технология достаточно стабильна и имеет высокие шансы на дальнейшее развитие, продвижение и практическое применение.

### **2.1.3. Оценка готовности проекта к коммерциализации**

Оценка готовности проекта к коммерциализации приведена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Бланк оценки степени готовности научно-исследовательского проекта к коммерциализации

Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	3	3
Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	5
Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	5	5
Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	5
Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	1	2
Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	2	3
Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	3
Определены пути продвижения научной разработки на рынок	2	3
Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	4
Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	5
Проработан механизм реализации научного проекта	5	5
<b>ИТОГО БАЛЛОВ</b>	<b>40</b>	<b>47</b>

Для характеристики готовности проекта к коммерциализации рассчитывается суммарное количество баллов по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (2.1.)$$

где  $B_{\text{сум}}$  – суммарное количество баллов по каждому направлению,  $B_i$  – балл по  $i$ -му показателю.

Оценка готовности научной разработки к коммерциализации показала, что перспективность разработки с точки зрения инвестирования – выше средней, однако проект нуждается в более детальной проработке.



#### 2.1.4. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

В качестве метода коммерциализации проекта выберем торговлю патентными лицензиями, т.е. передачу третьим лицам права использования объектов интеллектуальной собственности на лицензионной основе. Этот метод является оптимальным на данном этапе для разработанных технологий синтеза новых перспективных соединений в лабораторных условиях. С точки зрения капиталовложений он наименее рискованный, но при этом весьма перспективный, поскольку данные соединения представляют высокий интерес.

### 2.2. Инициация проекта

#### 2.2.1. Цели и результат проекта

В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание проекта и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. На первом этапе определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны (таблица 2.5).

Таблица 2.1 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
РНФ (инвестор)	Проведение научного исследования, представление результатов в виде докладов на конференциях разного уровня, статей в высокорейтинговых журналах, патентов.
Общественность	Создание нового эффективного агента для неинвазивной терапии онкологических заболеваний.

В таблице 2.6 представлена информация о иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 2.6 – Цели и результат проекта

Цели проекта	Создание агентов на основе 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, растворимых в воде в терапевтических концентрациях и обладающих требуемой для фотодинамической терапии стабильностью и способностью к генерации активных радикалов при облучении.
--------------	--

Продолжение таблицы 2.6.

<b>Ожидаемые результаты проекта</b>	Разработка методов синтеза, синтез соответствующих производных 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, выделение их в чистом виде; исследование возможности их применения в фотодинамической терапии.
<b>Критерии приемки результата проекта</b>	Факт разработки методик синтеза, доказательство структуры полученных веществ и их характеристика, и результаты исследования их соответствия требованиям для агентов для фотодинамической терапии.
<b>Требования к результату проекта</b>	Водорастворимость полученных соединений в воде в терапевтических концентрациях.
	Стабильность соединений без облучения.
	Способность соединений к генерации активных радикалов при облучении.
	Воспроизводимость методики.
	Максимальная технологическая простота синтеза.

### 2.2.2. Организационная структура проекта

Для выполнения проектировочных расчётов сформирована рабочая группа, в состав которой входят: научный руководитель, магистрант (инженер-исследователь), консультант по разделу «Социальная ответственность» (СО), консультант по разделу «Финансовый менеджмент» (ФМ) и консультант по разделу на английском языке (АЯ) выпускной квалификационной работы (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Рабочая группа проекта

<b>ФИО, основное место работы, должность</b>	<b>Роль в проекте</b>	<b>Функции</b>	<b>Трудозатраты, раб. дн.</b>
Петунин П.В., к.х.н., доцент ТПУ	Руководитель проекта	Руководство над проектом	16
Ковальская Е.С., магистрант ТПУ	Исполнитель проекта	Разработка методов синтеза; выполнение основных работ	118
Авдеева И.И., старший преподаватель ТПУ	Эксперт проекта	Консультирование по разделу СО	4
Маланина В.А, к.э.н., доцент ТПУ	Эксперт проекта	Консультирование по разделу ФМ	4
Гончарова Л. А., к.п.н., доцент ТПУ	Эксперт проекта	Консультирование по разделу на АЯ	4
<b>ИТОГО:</b>			146

## 2.3. Планирование управления техническим проектом

### 2.3.1. План проекта

В рамках планирования научного проекта был построен линейный график (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Календарный план проекта

Код	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	Составление и утверждение технического задания	3	01.02.2023	03.02.2023	Петунин П.В. Ковальская Е.С.
2	Календарное планирование работ	1	04.02.2023	04.02.2023	Петунин П.В. Ковальская Е.С.
3	Подбор и изучение теоретических материалов по теме исследования	17	05.02.2023	21.02.2023	Ковальская Е.С.
4	Проведение практических работ в лаборатории	33	22.02.2023	26.03.2023	Ковальская Е.С.
5	Интерпретация полученных результатов	5	27.03.2023	31.03.2023	Петунин П.В. Ковальская Е.С.
6	Написание основного раздела ВКР	21	1.04.2023	21.04.2023	Ковальская Е.С.
7	Проверка основного раздела ВКР	7	22.04.2023	28.04.2023	Петунин П.В.
8	Написание раздела ВКР на английском языке	5	22.04.2023	26.04.2023	Ковальская Е.С.
9	Написание раздела ВКР «Социальная ответственность»	10	27.04.2023	6.05.2023	Ковальская Е.С.
10	Написание раздела ВКР «Финансовый менеджмент»	10	7.05.2023	16.05.2023	Ковальская Е.С.
11	Проверка разделов на АЯ, СО и ФМ	4	17.05.2023	20.05.2023.	Гончарова Л.А., Авдеева И.И., Маланина В.А.,
12	Оформление отчета	12	21.05.2023	01.06.2023	Ковальская Е.С.
13	Защита ВКР	1	15.06.2023	15.06.2023	Ковальская Е.С.
ИТОГО		129			

Для иллюстрации календарного плана проекта была оформлена диаграмма Ганта (рисунок 2.1).

Код	Вид работ	T <sub>к</sub> , кал.дн.	Исполнители	Фев.			Март			Апрель			Май			Июнь		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Составление и утверждение технического задания	3	Р	■														
			М	▨														
2	Календарное планирование работ	1	Р	■														
			М	▨														
3	Подбор и изучение теоретических материалов по теме исследования	17	М		▨													
4	Проведение практических работ в лаборатории	33	М			▨												
5	Интерпретация полученных результатов	5	Р							■								
			М							▨								
6	Написание основного раздела ВКР	21	М							▨								
7	Проверка основного раздела ВКР	5	Р										■					
8	Написание раздела ВКР на английском языке	5	М										▨					
9	Написание раздела ВКР «Социальная ответственность»	10	М											▨				
10	Написание раздела ВКР «Финансовый менеджмент»	10	М												▨			
11	Проверка разделов на АЯ, СО и ФМ	7	К <sub>1</sub>													▨		
			К <sub>2</sub>													▨		
			К <sub>3</sub>													▨		
12	Оформление отчета	7	М													▨		
13	Защита ВКР	1	М														▨	

■ Р – научный руководитель;  
▨ М – магистр;

▨ К<sub>1</sub> – консультант по АЯ;  
▨ К<sub>2</sub> – консультант по СО;  
▨ К<sub>3</sub> – консультант по ФМ.

Рисунок 2.1 – Календарный план-график проектирования НИР

### 2.3.2. Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научно-технического исследования учитывались все виды расходов, связанные с его выполнением, включая расходы по следующим статьям:

- сырье и материалы;
- специальное оборудование;

- основная заработная плата исполнителей;
- дополнительная заработная плата исполнителей;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- оплата работ, выполняемых сторонними организациями;
- накладные расходы.

### 2.3.2.1. Сырье и материалы

Расчет стоимости материальных затрат проводился по действующим прейскурантам. В таблице 2.9 представлены расходы на приобретение реагентов с учетом транспортных расходов (3-5%).

Таблица 2.9 – Сырье и материалы для проведения синтеза

Наименование	Размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
4-бромбензальдегид	0,5 кг	0,15	1306	196
1,4-дииодбензол	0,05	0,01	12640	126
Триэтиламин	1 л	0,1	13758	1376
Ацетон	1 л	1	700	700
Карбинол	2 л	0,5	16650	8325
Этиловый спирт	1 л	2	1250	2500
Толуол	1 л	0,5	648	324
Метилен хлористый	1л	2	700	1400
Сульфат натрия б/в	1 кг	0,2	95	19
Бензальдегид	0,25 л	0,05	2868	143
N-Бромсукцинимид	0,1 кг	0,01	3968	40
Этинилитриметилсилан	0,025 кг	0,015	23391	351
Иодид меди (I)	0,1 кг	0,01	7986	80
Трифенилфосфин	0,025 кг	0,05	4354	218
Тетрагидрофуран	1 л	0,5	18332	9166
Фенилгидразин	0,1 кг	0,05	5610	281
Пиридин	0,25 л	0,01	21805	218
Карбонат калия	0,5 кг	0,05	5661	283
Гексан	1 л	3	700	2100
n-Бутиллитий	0,025 л	0,025	8500	213
Хлороформ-D, 99,80 %	100 мл	0,4	8073	3229
Силикагель хроматографический	0,5 кг	0,5	1482	741
<b>Всего</b>				<b>32028</b>
<b>Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)</b>				<b>1281</b>
<b>Итого по статье</b>				<b>33309</b>

Помимо реагентов для синтеза также закупается лабораторное оборудование. Затраты на приобретение оборудования представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Покупные изделия для проведения работ

Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
Шпатель	1	120	120
Воронка стеклянная	5	50	250
Пластинка для тонкослойной хроматографии	1	2765	2765
Пипетка Пастера, 1 мл, уп.250 шт./кор	1	2025	2025
Цилиндр	2	230	460
Штатив	2	2100	4200
Колба круглодонная 100 мл	4	270	1080
Колба круглодонная 50 мл	2	250	500
Стакан 250 мл	4	350	1400
Колба плоскодонная 100 мл	8	236	1888
Палочки стеклянные	5	30	150
Фильтр обеззоленный	1	33	33
Колба Бунзена	1	1168	1168
Фильтр Шотта	3	819	2457
Термометр шлифованный	1	250	250
Прямой холодильник	1	450	450
Обратный холодильник	1	580	580
Якорь д/магн.мешалки КАFLON 10* (10мм-6мм)	4	350	1400
ЯМР-ампула, уп.100 шт.	1	5262	5262
<b>Итого</b>			<b>26438</b>

Таким образом, общие затраты на сырье и материалы составили 59747 руб.

### 2.3.2.2. Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включаются все затраты, связанные с приобретением специального оборудования. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам. Стоимость оборудования,

имеющегося в научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Для оборудования нужно рассчитать величину годовой амортизации по следующей формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{C_{\text{перв}} \cdot N_{\text{ам}} \cdot T_{\text{об}}}{365 \cdot 100}, \quad (2.2)$$

где  $C_{\text{перв}}$  – первоначальная стоимость оборудования, руб.;  $N_{\text{ам}}$  – норма амортизации прибора или оборудования, %;  $T_{\text{об}}$  – время использования оборудования, дней.

Значения нормы амортизации находят как:

$$N_{\text{ам}} = \frac{1}{n} \cdot 100\%, \quad (2.3)$$

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

Расчеты амортизационных затрат представлена в таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Расчет амортизационных затрат на спецоборудование

Наименование оборудования	Сперв, руб.	Н <sub>ам</sub> , %	T <sub>об</sub> , дней	A <sub>год</sub> , руб.
Испаритель ротационный типа RV-06ML1-ВІКА	149250	10	8	327,12
Хромато-масс спектрометр Agilent 5975С	4700000	10	1	1287,67
Магнитное перемешивающее устройство Heidolph MR Hei-Тес Package	17 840	8,3	30	121,70
Химическая вакуумная станция VARIO® PC 3001	2300000	5,6	10	3528,77
Весы аналитические НTR-120CE Shinko	40120	6,7	5	36,82
<b>Итого за год</b>				<b>5302,09</b>
<b>Итого за 129 дней</b>				<b>1767,36</b>

### 2.3.2.3. Основная заработная плата

В данном разделе определяется заработная плата исполнителя, руководителя и экспертов в соответствии с трудоемкостью проекта и действующей системой оплаты труда в Томском политехническом университете.

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

$$Z_{\text{осн.}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p, \quad (2.4)$$

где  $Z_{\text{дн}}$  – среднедневная заработная плата, руб.;

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых работником, дн.  
(таблица 2.12).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} \quad (2.5)$$

где  $Z_m$  – месячный должностной оклад работника, руб.;

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 56 раб. дней  $M = 10,3$  месяца, 6-дневная неделя;

при отпуске в 28 раб. дней  $M = 11,15$  месяца, 6-дневная неделя;

$F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 2.13).

Таблица 2.12 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатель рабочего времени	Научный руководитель	Магистрант	Консультант по ЭЧ	Консультант по СО	Консультант по ИЯ
Календарное число дней	365	365	365	365	365
Количество нерабочих дней (выходные/праздничные)	118	118	118	118	118
Потери рабочего времени					
- отпуск	56	28	56	56	56
- невыходы по болезни	0	0	0	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	191	219	191	191	191

Месячный должностной оклад работника рассчитывается по формуле:

$$Z_m = Z_b \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_p, \quad (2.6)$$

где  $Z_b$  – базовый оклад, руб.;

$k_{\text{пр}}$  – премиальный коэффициент;



$k_d$  – коэффициент доплат и надбавок;

$k_p$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для г. Томска).

Таблица 2.13 - Расчет основной заработной платы

Исполнитель	Должность	$Z_b$ , руб.	$k_p$	$k_{np}$	$k_d$	$Z_m$ , руб.	$Z_{дн}$ , руб.	$T_p$ , раб. дн.	$Z_{осн}$ , руб.
Руководитель	Доцент	39300	1,3	0	0	51090	2119,32	16	33909,12
Магистрант	Инженер-исследователь	24800	1,3	0	0	32240	1262,65	118	148992,70
Консультант АЯ	Доцент	39300	1,3	0	0	51090	2119,32	4	8477,28
Консультант СО	Старший преподаватель	29200	1,3	0	0	37960	1574,66	4	6298,64
Консультант ФМ	Доцент	39300	1,3	0	0	51090	2119,32	4	8477,28
<b>Итого</b>									<b>206155,02</b>

#### 2.3.2.4. Дополнительная заработная плата

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

$$Z_{доп} = Z_{осн} \cdot k_{доп}, \quad (2.7)$$

где  $Z_{доп}$  – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{доп}$  – коэффициент дополнительной зарплаты (принимается равным 0,12).

Таблица 2.14 – Дополнительная заработная плата исполнителей

Исполнитель	$Z_{осн}$ , руб.	$Z_{доп}$ , руб.
Научный руководитель	33909,12	4069,09
Магистрант	148992,7	17879,12
Консультант по АЯ	8477,28	1017,27
Консультант по СО	6298,64	755,84
Консультант по ФМ	8477,28	1017,27
<b>Итого</b>		<b>24738,60</b>

#### 2.3.2.5. Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления, установленные законодательством Российской Федерации.

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{доп}} + Z_{\text{осн}}), \quad (2.8)$$

где  $k_{\text{внеб}}$  – коэффициент отчислений во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.), равный 0,302.

Таблица 2.15 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Научный руководитель	33909,12	4069,09	11469,42
Магистрант	148992,7	17879,12	50395,29
Консультант по АЯ	8477,28	1017,27	2867,35
Консультант по СО	6298,64	755,84	2130,45
Консультант по ФМ	8477,28	1017,27	2867,35
<b>Итого</b>			<b>69729,87</b>

### 2.3.2.6. Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями

К этой статье относится стоимость контрагентных работ, т.е. работ, выполненных сторонними организациями и предприятиями по заказу данной научно-технической организации, результаты которых используются в конкретном НИТ. Величина этих расходов определяется по договорным условиям.

Использование ЯМР спектрометра (Bruker AVANCE III HD 400 MHz) на базе НИ ТГУ предполагает следующие анализы, представляющие интерес в данной тематике:

Таблица 2.16 – Расходы на проведение ЯМР-спектроскопии

Анализ	Цена за единицу, руб	Количество	Общая стоимость, руб.
ЯМР $^1\text{H}$	500	30	15000
ЯМР $^{13}\text{H}$	800	10	8000
<b>Итого</b>			<b>23000</b>

### 2.3.2.7. Накладные расходы

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

расходы, размножение материалов и т.д. Величина накладных расходов определяется по формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (2.9)$$

где  $k_{\text{накл}}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы, в расчетах принимается равным 80 %.

$$C_{\text{накл}} = 0,8 \cdot 230893,62 = 184714,90 \text{ руб.}$$

### 2.3.2.8. Бюджетная стоимость НИР

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составлен бюджет проекта. Результаты приведены в таблице 2.17.

Таблица 2.17 – Итоговые затраты на проект

Статьи	Сумма, руб.
Сырье и материалы	59747,00
Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	1767,36
Основная заработная плата	206155,02
Дополнительная заработная плата	24738,60
Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	69729,87
Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями	23000,00
Накладные расходы	184714,90
<b>Итого плановая себестоимость НТИ</b>	<b>569852,75</b>

## 2.4. Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Поскольку в данной работе рассматривается разработка подхода к синтезу потенциальной лекарственной субстанции, а не технология производства готового к реализации препарата, на данном этапе корректная оценка конкурентных решений, а также ресурсной, финансовой и экономической эффективности не представляется возможной. Однако можно сказать о высокой потенциальной социальной эффективности работы, поскольку ее результаты направлены на развитие нового и эффективного метода терапии онкологических заболеваний.

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

<b>Группа</b>		<b>ФИО</b>	
9ДМ11		Ковальской Екатерине Сергеевне	
<b>Школа</b>	<b>ИШХБМТ</b>	<b>Отделение (НОЦ)</b>	–
<b>Уровень образования</b>	магистратура	<b>Направление/специальность</b>	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

<b>Разработка стратегии синтеза водорастворимых 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов и исследование их применения в фотодинамической терапии</b>	
<b>Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:</b>	
<p><b>Введение</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Характеристика объекта исследования и области его применения.</li> <li>– Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения</li> </ul>	<p><i>Объект исследования:</i> 1,2,4,6-замещенные-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-оны.</p> <p><i>Область применения:</i> фотодинамическая терапия.</p> <p><i>Рабочая зона:</i> лаборатория 207 Научного парка ТПУ.</p> <p><i>Размеры помещения:</i> 8×10 м.</p> <p><i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> вытяжной шкаф, лабораторная электрическая плитка с перемешивающим устройством, лабораторная посуда, весы аналитические, вакуумная станция.</p> <p><i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> синтез и анализ органических веществ, использование и перемещение тар с реактивами.</p>
<b>Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:</b>	
<p><b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения);</li> <li>2. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 29.12.2020);</li> <li>3. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 ноября 2020 г. N 834н "Об утверждении Правил по охране труда при использовании отдельных видов химических веществ и материалов, при химической чистке, стирке, обеззараживании и дезактивации";</li> <li>4. ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования;</li> <li>5. ГОСТ 12.2.049-80 ССБТ. Оборудование производственное. Общие эргономические требования.</li> </ol>
<p><b>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов</li> <li>– Расчет уровня опасного или вредного производственного фактора</li> </ul>	<p><b>Вредные факторы:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Производственные факторы, обладающие свойствами химического воздействия на организм работающего человека</li> <li>2. Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего;</li> <li>3. Повышенный уровень шума;</li> </ol>

	<p>4. Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения;</p> <p>5. Производственные факторы, обладающие свойствами психофизиологического воздействия на организм человека – динамические нагрузки, связанные с повторением стереотипных рабочих движений, монотонность труда, перенапряжение анализаторов.</p> <p><b>Опасные факторы:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Производственные факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека;</li> <li>2. Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий.</li> </ol> <p><b>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов:</b> установки кондиционирования воздуха, защитные покрытия, знаки безопасности; халат, защитные очки, защитные перчатки, термостойкие рукавицы, диэлектрические перчатки.</p> <p><b>Расчет системы искусственного освещения.</b></p>
<p><b>3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения</b></p>	<p><b>Воздействие на селитебную зону:</b> вредные выбросы в атмосферу.</p> <p><b>Воздействие на литосферу:</b> утилизация твердых бытовых отходов, битого стекла, люминесцентных ламп.</p> <p><b>Воздействие на гидросферу:</b> удаление органических и неорганических отходов в канализационную сеть.</p> <p><b>Воздействие на атмосферу:</b> выбросы паров летучих растворителей и реагентов из вентиляционных систем.</p>
<p><b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения</b></p>	<p><b>Возможные ЧС:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– техногенного характера: пожар, обрушение здания, аварии на тепловых сетях (системах горячего водоснабжения) в холодное время года;</li> <li>– природного характера: землетрясения, метеорологические опасные явления.</li> </ul> <p><b>Наиболее типичная ЧС:</b> пожар.</p>
<p><b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b></p>	

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Авдеева Ирина Ивановна	–		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна		

### **3. Социальная ответственность**

#### **Введение**

В выпускной квалификационной работе приведены результаты исследований по синтезу водорастворимых 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов как потенциальных агентов для кислородонезависимой фотодинамической терапии. Полученные соединения показали себя эффективными против клеток рака различных линий, что говорит о больших перспективах их применения в фотодинамической терапии и открывает новые возможности ее развития как универсального эффективного метода лечения онкологических заболеваний.

Экспериментальная часть работы была выполнена в химической лаборатории 207 Научного парка ТПУ. Она представляет собой помещение высотой 4.5 м, где распределены снабженные вентиляцией вытяжные шкафы, которые являются основной рабочей зоной студента. Оборудование рабочей зоны включает электрические плитки с перемешивающим устройством, лабораторную посуду, весы аналитические, вакуумная станция.

При работе в химической лаборатории осуществлялись следующие процессы: химический синтез и анализ органических соединений, а также использование и перемещение тар с реактивами массой не более 800 г между приборами, которые стационарно закреплены на постоянных местах.

В данном разделе рассмотрены вопросы, касающиеся охраны и безопасности условий труда работы в химической лаборатории.

#### **3.1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности**

На работу в химические лаборатории принимаются лица не моложе 18 лет, прошедшие медицинское освидетельствование и не имеющие противопоказаний по состоянию здоровья, после прохождения инструктажа и собеседования по вопросам техники безопасности [65].

При работе в химической лаборатории необходимо надевать халат из хлопчатобумажной ткани, а также использовать следующие средства индивидуальной защиты: при выполнении работ, связанных с выделением ядовитых газов и пыли, следует применять респираторы или противогазы и другие средства защиты; при работе с едкими и ядовитыми веществами – фартуки, средства индивидуальной защиты глаз и рук. Для защиты рук от действия кислот, щелочей, солей, растворителей применяют резиновые перчатки, а для защиты глаз – очки различных типов, щитки, маски [65]. Все эти средства проходят обязательную сертификацию и выдаются работникам бесплатно, так же как и смывающие и обезвреживающие средства [66].

Государство гарантирует работникам защиту их права на труд в условиях, соответствующих требованиям охраны труда. В случае необеспечения работника в соответствии с установленными нормами средствами индивидуальной и коллективной защиты работодатель не имеет права требовать от работника исполнения трудовых обязанностей и обязан оплатить возникший по этой причине простой [66]. При организации выполнения работ, связанных с воздействием на работников вредных или опасных производственных факторов, работодатель обязан принять меры по их исключению или снижению до уровней допустимого воздействия, установленных требованиями соответствующих нормативных правовых актов [67]. В случае причинения вреда жизни и здоровью работника при исполнении им трудовых обязанностей возмещение указанного вреда осуществляется в соответствии с федеральным законом [66, 67].

Работа в вытяжном шкафу проводится стоя, соответственно, компоновка рабочей зоны осуществляется в соответствии с общими эргономическими требованиями ГОСТ 12.2.033-78: рабочее место должно обеспечивать выполнение трудовых операций в пределах зоны досягаемости моторного поля. Поскольку в работе задействованы обе руки, органы управления размещают с таким расчетом, чтобы не было перекрещивания рук [68]. Конструкция всех элементов производственного оборудования, с

которыми человек в процессе работы осуществляет непосредственный контакт, должна соответствовать его антропометрическим свойствам [69].

### 3.2. Производственная безопасность

#### 3.2.1. Анализ вредных и опасных факторов, которые могут

#### возникнуть в лаборатории при проведении исследований

Идентификация потенциально возможных вредных и опасных факторов в химической лаборатории была проведена в соответствии с ГОСТ 12.0.003-2015 [70]. Их перечень представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Возможные опасные и вредные факторы в химической лаборатории

№	Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Нормативные документы
1.	Производственные факторы, обладающие свойствами химического воздействия на организм работающего человека	ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [71].
2.	Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего	ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [72].
3.	Повышенный уровень шума	СП 51.13330.2011. Защита от шума. Актуализированная редакция СНиП 23-03-2003 [73].
4.	Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* [74].
5.	Производственные факторы, обладающие свойствами психофизиологического воздействия на организм человека – динамические нагрузки, связанные с повторением стереотипных рабочих движений, монотонность труда, перенапряжение анализаторов.	МР 2.2.9.2311 – 07. Профилактика стрессового состояния работников при различных видах профессиональной деятельности [75].
6.	Производственные факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека	ГОСТ Р 51337-99. Безопасность машин. Температуры касаемых поверхностей [76]; ГОСТ 12.4.026-2015 ССБТ. Цвета сигнальные, знаки безопасности и разметка сигнальная. Назначение и правила применения. Общие технические требования и характеристики. Методы испытаний [77].



Продолжение таблицы 3.1.

7.	Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий	ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов [78]; ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты [79].
----	---	--

### 3.2.2. Производственные факторы, обладающие свойствами

#### химического воздействия на организм работающего человека

При осуществлении синтеза 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов значительным фактором является воздействие используемых реактивов разных классов опасности и их паров на исследователя.

Опасность работы с летучими растворителями и реагентами заключается в возможности их попадания в дыхательные пути, что оказывает раздражающее и повреждающее влияние на слизистые оболочки организма человека и наносит вред органам дыхания. Твердые химические вещества могут нанести вред человеку при попадании на кожу в большом количестве и при попадании в желудочно-кишечный тракт.

Характеристики вредного воздействия веществ, используемых при выполнении ВКР, представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Характеристика вредных веществ, используемых в синтезе 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов [71]

Название вещества	Физические свойства	ПДК, мг/м <sup>3</sup> (Класс опасности)	Воздействие на организм	Первая помощь
Ацетон	Бесцветная прозрачная легколетучая жидкость; T <sub>кип</sub> = 56 °С	200 (4)	Наркотик, последовательно поражающий ЦНС, раздражает слизистые оболочки глаз, горла, носа.	При отравлении через дыхательные пути – свежий воздух, вдыхание нашатырного спирта.

Продолжение таблицы 3.2.

Этилацетат	Бесцветная летучая жидкость с резким запахом	0,2 (2)	Пары раздражают слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, при действии на кожу вызывают дерматиты и экземы.	Обеспечить подачу свежего воздуха. При попадании внутрь – промывание желудка.
Метанол	Бесцветная прозрачная жидкость, $T_{кип} = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 (3)	Обладает политропным действием с преимущественным воздействием на нервную систему, печень и почки, может вызывать смертельный исход.	При попадании внутрь необходимо промыть желудок, обеспечить обильное питье. Принять этиловый спирт в качестве противоядия (0,5 мл на 1 кг веса).
Дихлорметан	Прозрачная легкоподвижная и легколетучая жидкость с характерным запахом, $T_{кип} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$	100 (4)	Пагубно влияет на работу ЦНС, оказывает токсическое действие на внутренние органы, особенно на печень.	При отравлении пострадавшего нужно немедленно вывести на свежий воздух, покой.
Диэтиловый эфир	Очень летучая бесцветная жидкость с характерным запахом, $T_{кип} = 34,6\text{ }^{\circ}\text{C}$	300 (3)	Оказывает раздражающее действие на глаза и дыхательные пути, может оказывать действие на ЦНС.	При отравлении - вывести пострадавшего на свежий воздух, обеспечить ему доступ кислорода. При отравлении растворителем через кожные покровы — эфир нужно смыть тёплой водой с мылом.
Гексан	Бесцветная жидкость со слабым запахом, $T_{кип} = 68\text{ }^{\circ}\text{C}$	300 (4)	Вещество раздражает глаза. Проглатывание жидкости может вызвать аспирацию в легких с риском возникновения химического воспаления легких. Вещество может оказывать действие на ЦНС.	Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха и покой. Удалить загрязнённую одежду (контактные линзы) промыть поражённый участок большим количеством воды (кожу с мылом). Прополоскать рот.
Тetraгидрофуран	Бесцветная легколетучая жидкость с характерным запахом, $T_{кип} = 66\text{ }^{\circ}\text{C}$	100 (4)	Наркотик, раздражающий слизистые оболочки и вызывающий у человека поражение печени и почек. Всасывается через кожу.	При сохранённом сознании – промывание желудка содовым раствором с последующим приёмом внутрь 30 г сульфата магния, 3-5 г гидрокарбоната натрия в 100 мл воды, обильное питье; внутрь 200 мл этилового спирта; вывести на свежий воздух.

Продолжение таблицы 3.2.

Соляная кислота	Бесцветная, прозрачная, едкая жидкость, «дымящаяся» на воздухе	5 (3)	При попадании на кожу вызывает сильные химические ожоги. Пары образуют туман, раздражающий глаза и дыхательные пути человека.	Свежий воздух, при отравлении принимать растворов соды и обильное питье; при попадании на кожу, тщательно промыть мыльной водой или 3% р-ром соды. Обратиться за медицинской помощью.
Щёлочи едкие (растворы в пересчёте на гидроксид натрия)	Бесцветная жидкость	0,5 (2)	При попадании на кожу, слизистые оболочки и в глаза образуются серьёзные химические ожоги. Попадание в глаза вызывает необратимые изменения зрительного нерва (атрофию) и, как следствие, потерю зрения.	При контакте со слизистыми поверхностями промыть поражённый участок струёй воды, при попадании на кожу – слабым раствором уксусной или борной кислоты. При попадании в глаза следует немедленно промыть их сначала слабым раствором борной кислоты, а затем водой.
Фенилгидразин	Жидкость жёлтого цвета, $T_{пл} = 19,8^{\circ}\text{C}$	0,3 (1)	Сильный яд, вызывающий разрушение эритроцитов и лейкоцитов крови. При попадании на кожу вызывает экзему.	При попадании внутрь - промывание желудка или вызывание рвоты, затем прием солевых слабительных средств. При попадании на кожу - смывание спиртом или эфиром.

Для защиты от воздействия вредных веществ при работе в лаборатории органического синтеза необходимо использовать средства индивидуальной защиты (халат, перчатки, очки), проводить эксперименты исключительно в вытяжном шкафу с вентиляцией и соблюдать технику безопасного обращения и хранения химических веществ.

### 3.2.3. Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего

Микроклимат определяется действующими на организм человека показателями температуры, влажности и скорости движения воздуха. В лабораторных помещениях отклонения показателей микроклимата могут быть обусловлены необходимостью постоянной работы системы вентиляции

и длительной работой нагревательных плит во время проведения синтезов. Также важным источником отклонения показателей микроклимата является недостаточное отопление в холодное время года.

Длительное воздействие на человека неблагоприятных показателей микроклимата ухудшает его самочувствие, снижает производительность труда, вызывает быструю утомляемость и приводит к заболеваниям.

Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений позволяют поддерживать на рабочем месте здоровую, благоприятную для организма человека обстановку, создают предпосылки для высокого уровня работоспособности. Они содержатся в ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ, согласно которому, для работы в лаборатории (категория Па по интенсивности энергозатрат), оптимальны следующие величины показателей микроклимата, представленные в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Оптимальные и допустимые величины показателей микроклимата в рабочей зоне производственных помещений [72]

Период года	Температура воздуха, °С		Относительная влажность воздуха, %		Скорость движения воздуха, м/с	
	оптимальная	допустимая	оптимальная	допустимая, не более	оптимальная, не более	допустимая
Холодный	18-20	17-23	40-60	75	0,2	не более 0,3
Теплый	21-23	18-27	40-60	65 (при 26°С)	0,3	0,2-0,4

Для обеспечения требуемых микроклиматических условий требуется уделять внимание контролю работы отопительных систем. В случае отклонений от норм температурного режима необходимо предпринять установку кондиционера в рабочей зоне.

### 3.2.4. Повышенный уровень шума

Основными источниками шума в химической лаборатории являются вытяжная вентиляция, вакуумная станция, роторный испаритель, приборы для газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Шум на рабочем месте оказывает раздражающее влияние на работника, повышает его утомляемость, снижает концентрацию, а длительное воздействие повышенного уровня шума может привести к заболеваниям нервной системы и снижению слуха (тугоухости).

В соответствии с нормативными документами для помещений лабораторий для проведения экспериментальных работ эквивалентный уровень звука составляет 75 дБА, максимальный уровень звука – 90 дБА [9].

Для защиты от вредного воздействия расположение оборудования по возможности осуществляется в отдельных аудиториях, либо в отдалении от вытяжных шкафов, что значительно снижает уровень шума в рабочей зоне. Также возможно создание звукопоглощающих конструкций в местах нахождения человека. Минимизация шума вытяжной системы достигается на стадии проектирования за счет рационального выбора ее параметров, соответствующей компоновки, использования малошумных вентиляторов или использовании глушителя [73].

### **3.2.5. Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения**

Недостаток необходимого искусственного освещения в лаборатории может возникнуть по причине ошибок в проектировании системы освещения (малое количество или неправильный подбор осветительных приборов), а также несвоевременная замена вышедших из строя ламп.

Недостаточная освещенность рабочей зоны негативно воздействует на организм человека, его эмоциональное состояние, приводит к ухудшению зрения, быстрому утомлению, снижает работоспособность, вызывает дискомфорт, является причиной головной боли и бессонницы.

Норма освещенности рабочих поверхностей для научных лабораторий при комбинированном освещении составляет 300-500 лк, при общем освещении – 400 лк [74].

Нормируемые значения освещенности в лаборатории достигаются за счет рационально спроектированной и поддерживаемой системы освещения.

### **3.2.6. Производственные факторы, обладающие свойствами психофизиологического воздействия на организм человека – динамические нагрузки, связанные с повторением стереотипных рабочих движений, монотонность труда, перенапряжение анализаторов.**

Ряд процедур, осуществляемых в ходе синтеза, очистки и анализа органических соединений (колоночная хроматография, тонкослойная хроматография и др.) требует повторения стереотипных движений и монотонной работы, а также длительного визуального контроля, что вызывает перенапряжение зрительного анализатора.

Длительное и интенсивное воздействие неблагоприятных факторов трудового процесса формирует профессиональный стресс – состояние организма человека, которое характеризуется развитием состояния напряжения или утомления [75].

Для устранения накопленной усталости и нагрузки на организм человека необходимо выполнять комплекс физических упражнений на координацию движений, концентрацию внимания, комплекс упражнений на глаз, использовать методику психической саморегуляции в соответствии с МР 2.2.9.2311 – 07 «Профилактика стрессового состояния работников при различных видах профессиональной деятельности» [75].

### **3.2.7. Производственные факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека**

Источником данного фактора является использование в процессе выполнения работы и наличия в лаборатории оборудования с повышенной температурой поверхностей, в частности, электрических плиток и сушильных шкафов.

Результатом соприкосновения с горячими поверхностями данных приборов могут быть термические ожоги отдельных участков тела.

В соответствии с ГОСТ Р 51337-99 ожоговый порог при продолжительности контакта 1 с для металла составляет 65-70 °С, для стекла – 80-86 °С [76].

Поскольку возможная температура поверхностей оборудования значительно превышает ожоговые пороги, необходимо исключение их контакта с кожными покровами человека за счет использования такого средства индивидуальной защиты, как защитных рукавиц из термостойкого материала. Более того, необходимо использовать нагревательные приборы со встроенной оповестительной системой (в виде мигающей лампочки на панели управления) о нагреве прибора. В соответствии с ГОСТ 12.4.026-2015 на оборудовании, имеющем нагретые поверхности, должен быть размещен предупреждающий знак «Осторожно. Горячая поверхность» [77].

### **3.2.8. Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий**

При осуществлении синтеза 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов возникает необходимость работы на электрооборудовании, таком как электрические плитки, сушильный шкаф, роторный испаритель, вакуумная станция, прибор для газовой хроматографии, вследствие чего возникает вероятность воздействия электрического тока на организм исследователя.

Опасное и вредное воздействия на людей электрического тока проявляются в виде электротравм (судороги, остановка сердца, остановка дыхания, ожоги и др.) и заболеваний.

Согласно нормативным документам, напряжение прикосновения и токи при нормальном (неаварийном) режиме электроустановки, не должны превышать 8 В и 1 мА, соответственно (постоянный ток) или 2 В, 0,3 мА (переменный ток частотой 50 Гц) [78].

Для обеспечения защиты от прямого прикосновения необходимо

применять следующие технические способы и средства основной защиты: основную изоляцию; защитные барьеры; безопасное расположение токоведущих частей, размещение их вне зоны досягаемости частями тела, конечностями; защитное отключение; ограничение установившегося тока прикосновения и электрического заряда; предупредительная световая, звуковая сигнализации, блокировки безопасности, знаки безопасности и средства индивидуальной защиты (диэлектрические перчатки) [79]. Работники лаборатории должны обладать I группой допуска по электробезопасности, присваиваемого посредством проведения инструктажа, который должен завершаться проверкой знаний в форме устного опроса и проверкой приобретенных навыков безопасных способов работы или оказания первой помощи при поражении электрическим током [80].

### **3.2.9. Расчет системы общего равномерного искусственного освещения**

Проведем расчет общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности методом коэффициента светового потока, учитывающего световой поток, отраженный от потолка и стен.

Дано помещение с размерами: длина  $A = 10$  м, ширина  $B = 8$  м, высота  $H = 4.5$  м. Высота рабочей поверхности  $h_{pn} = 1.0$  м. Требуется создать освещенность  $E_n = 400$  лк.

Площадь помещения:

$$S = A \cdot B = 10 \cdot 8 = 80 \text{ м}^2. \quad (3.1)$$

Коэффициент отражения стен  $\rho_c = 30$  %, потолка  $\rho_n = 50$  %.

Коэффициент запаса  $k = 1.5$ , коэффициент неравномерности для люминесцентных ламп  $Z = 1.1$ .

Выбираем лампу дневного света ЛД-40, световой поток которой равен  $\Phi_{ЛД} = 2300$  Лм.



Выбираем двухламповые светильники типа ОДОР. Принимаем  $\lambda = 1.2$ ,  $h_c = 0.5$  м.

Проверяем соответствие высоты подвеса над полом  $h_n = 4.5 - 0.5 = 4.0$ , нормативному требованию для светильников ОДОР  $h_n \geq 3.5$  м:

$$h_n = H - h_c = 4.5 - 0.5 = 4.0 \text{ м} > 3.5 \text{ м} \quad (3.2)$$

Определяем высоту светильника над рабочей поверхностью:

$$h = H - h_c - h_{pn} = 4.5 - 0.5 - 1.0 = 3 \text{ м}. \quad (3.3)$$

Находим расстояние между рядами светильников и расстояние от стены до торца светильника:

$$L = 1.3 \cdot 3 = 3.9 \text{ м}, L/3 = 1.3 \text{ м}. \quad (3.4)$$

Количество рядов светильников определяем по формуле:

$$n_{\text{ряд}} = \frac{B - \frac{2}{3}L}{L} + 1 = \frac{8 - \frac{2}{3} \cdot 3.9}{3.9} + 1 = 2.38 \approx 2 \quad (3.5)$$

Количество светильников с люминесцентными лампами определяем по формуле:

$$n_{\text{св}} = \frac{A - \frac{2}{3}L}{l_{\text{св}} + 0.5} = \frac{10 - \frac{2}{3} \cdot 3.9}{1.227 + 0.5} = 4.28 \approx 4 \quad (3.6)$$

Находим общее количество светильников с люминесцентными лампами в помещении:

$$N = n_{\text{св}} \cdot n_{\text{ряд}} = 2 \cdot 4 = 8 \quad (3.7)$$

Размещаем светильники в 2 ряда. В каждом ряду можно установить 4 светильника типа ОДОР мощностью 40 Вт (с длиной 1227 мм), при этом разрывы между светильниками в ряду составят 1270 мм.

Учитывая, что в каждом светильнике установлено 2 лампы, общее число ламп в помещении  $N_{\text{л}} = 16$ .

Находим индекс помещения:

$$i = \frac{S}{h \cdot (A+B)} = \frac{80}{3 \cdot (10+8)} = 1.48 \quad (3.8)$$

Коэффициент использования светового потока:  $\eta = 0.43$

Определяем потребный световой поток ламп в каждом из рядов:

$$\Phi = \frac{E_{\text{н}} \cdot S \cdot K_3 \cdot Z}{N_{\text{л}} \cdot \eta} = \frac{400 \cdot 80 \cdot 1.5 \cdot 1.1}{16 \cdot 0.43} = 7674 \text{ лм} \quad (3.9)$$

Выбираем ближайшую стандартную лампу – ЛХБ 125 Вт с потоком 8000 лм.

Проверка полученных значений:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{\text{л.станд}} - \Phi_{\text{л.расч}}}{\Phi_{\text{л.станд}}} \leq +20\% \quad (3.10)$$

$$-10\% \leq +4,075\% \leq +20\%$$

Электрическая мощность всей осветительной системы:

$$P = N_{\text{л}} \cdot p_{\text{л}} = 16 \cdot 40 = 640 \text{ Вт} \quad (3.11)$$

План расположения светильников представлен на рисунке 3.1.

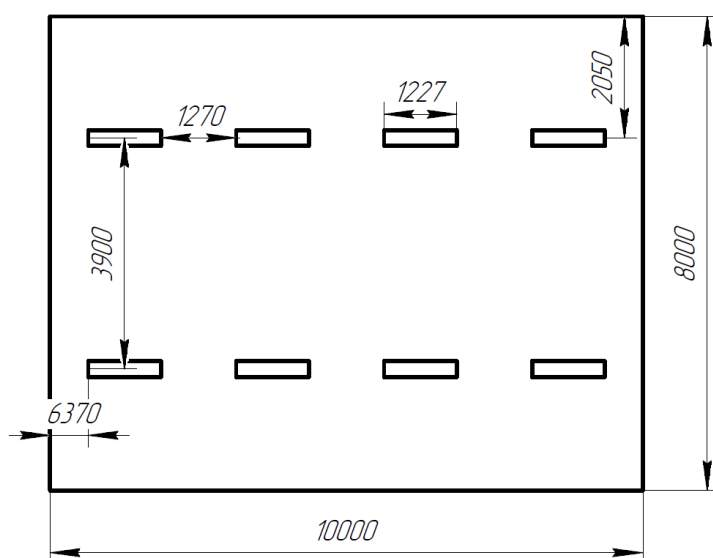


Рисунок 3.1 – План размещения светильников с люминесцентными лампами в помещении

### 3.3. Экологическая безопасность

Возможное воздействие на окружающую среду при осуществлении синтеза 1,2,4,6-замещенных-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов обусловлено использованием в работе различных летучих вредных веществ, а также наличием твердых бытовых отходов.

*Защита селитебной зоны.* При выполнении работы возможны выбросы, содержащие пары вредных веществ, в атмосферу. Для соблюдения экологической безопасности селитебной зоны необходимо наличие санитарно-защитной зоны.

Учитывая мероприятия по снижению вредного воздействия на окружающую среду и организм человека, можно установить размеры ориентировочных санитарно-защитных зон: предприятия V класса — 50 м [81]. Расположение Научного парка ТПУ соответствует данному требованию.

*Защита атмосферы.* Вредное воздействие на атмосферу могут оказывать выбросы паров летучих растворителей и реагентов из вентиляционных систем.

Во избежание загрязнения атмосферы все работы с использованием реактивов должны проводиться в оснащённом фильтром вытяжном шкафу при включенной вентиляции. Также в установках должна использоваться посуда с притертыми шлифами и реактивы должны храниться в герметичной упаковке в специально оборудованном месте.

*Защита гидросферы.* Вредное воздействие на гидросферу может быть вызвано посредством загрязнения водотоков в результате удаления неорганических и органических отходов в хозяйственно-бытовую канализационную сеть.

Для предотвращения негативного воздействия на гидросферу проводится организации раздельного сбора, хранения и обезвреживания неорганических и органических отходов различными методами: обезвреживание кислых и щелочных стоков, регенерация растворителей и т.д.

*Защита литосферы.* В лаборатории существуют твердые отходы в виде бытового мусора, битого стекла и перегоревших люминесцентных ламп.

Бытовой мусор (бумага, текстиль, пластиковая тара), а также бой стеклянной химической посуды относятся к IV классу опасности. Данные отходы по отдельности складировать в специальные контейнеры и передают специализированным организациям для утилизации или переработки.

Люминесцентные лампы относятся к I классу опасности, поскольку содержат ртуть. Их утилизируют в соответствии с ГОСТ Р 52105-2003 [82].

Для утилизации их необходимо отдельно передавать соответствующим предприятиям.

### **3.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях**

#### **3.4.1. Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований**

Вероятные чрезвычайные ситуации в лаборатории могут быть:

- техногенного характера: пожар, обрушение здания, аварии на тепловых сетях (системах горячего водоснабжения) в холодное время года;
- природного характера: землетрясения, метеорологические опасные явления.

Наиболее вероятной чрезвычайной ситуацией является пожар. Причиной пожара может стать неправильная эксплуатация и хранение легковоспламеняющихся жидкостей, несоблюдение техники безопасности с электрооборудованием, короткое замыкание, неисправность оборудования.

#### **3.4.2. Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС**

Основными мерами по предупреждению пожара является:

- проведение инструктажей по правилам пожарной безопасности;
- хранение легковоспламеняющихся жидкостей и пожароопасных веществ в соответствии с установленными правилами;
- проверка исправности проводки электрооборудования;
- наличие в лаборатории первичных средств пожаротушения.

При обнаружении пожара или признаков горения в лаборатории (задымление, запах гари, повышение температуры воздуха и др.) необходимо:

- немедленно сообщить об этом по телефону в пожарную охрану;
- принять меры по эвакуации сотрудников лаборатории согласно плану эвакуации;

- при условии отсутствия угрозы жизни и здоровью людей принять меры по тушению пожара в начальной стадии [83].

По классу пожароопасности лаборатория 207 НП ТПУ относится к категории Б – производственные помещения, в которых находятся вещества с температурой вспышки более 28 °С, горючие жидкости в таком количестве, что могут образовывать взрывоопасные пылевоздушные или паровоздушные смеси, при воспламенении которых развивается расчетное избыточное давление взрыва в помещении, превышающее 5 кПа. Возможный класс пожаров – В [84]. Согласно правилам пожарной безопасности [83], на рабочем месте у входной двери на видном месте находится углекислотный огнетушитель. В случае возгорания нерастворимых в воде веществ, следует применять сухой песок, или покрывать очаг пожара асбестом, поэтому в лаборатории также имеется резервуар с песком. Также в соответствии с установленными нормами в лаборатории присутствуют опознавательные знаки аварийных выходов и схема эвакуации.

### **Выводы по разделу**

Фактические значения всех выявленных производственных факторов в лаборатории 207 НП ТПУ соответствуют нормативным.

Категория помещения по электробезопасности согласно ПУЭ соответствует первому классу – помещения без повышенной опасности [85].

Согласно Правилам по охране труда при эксплуатации электроустановок работники лаборатории (неэлектротехнический персонал) должны обладать I группой допуска по электробезопасности. Присвоение группы I по электробезопасности производится путем проведения инструктажа, который должен завершаться проверкой знаний в форме устного опроса и (при необходимости) проверкой приобретенных навыков безопасных способов работы или оказания первой помощи при поражении электрическим током [80].

Категория тяжести работ, связанных с выполнением ВКР, определяется как Па. Данный вид работ связан с постоянной ходьбой, перемещением мелких (до 1 кг) изделий или предметов в положении стоя или сидя, требующий незначительного физического напряжения [86].

По классу пожароопасности лаборатория 207 НП ТПУ относится к категории Б. Возможный класс пожаров – В [83].

Рассмотренная лаборатория оказывает незначительное негативное воздействие на окружающую среду и относится к объектам III категории [87].

## Заключение

По результатам работы были сделаны следующие выводы:

1. Выяснено, что классические гидрофильные группы, такие как гидрохлориды аминов, соли карбоновых и сульфокислот, слабо способствуют повышению водорастворимости алкилвердазилов – концентрация насыщенных растворов в 3–4 раза меньше терапевтической дозы.
2. Показано, что наличие двух электроноакцептных групп в структуре алкилвердазилов снижает величину энергии активации реакции гомолиза до критических значений, при которых реакция протекает уже при физиологических температурах, что препятствует их применению в ФДТ.
3. Продемонстрировано, что гликозилирование алкилвердазилов при помощи реакции CuAAC позволяет достичь нужной водорастворимости, при этом полученные соединения без облучения стабильны, а при облучении – цитотоксичны по отношению к клеткам рака предстательной железы на примере линии РС-3 и лейкоза – на примере линии Jurkat.
4. Выявлено, что выполненная исследовательская работа является перспективной и социально эффективной. Бюджет проекта составил 569852,75 руб.
5. Показано, что значения всех производственных факторов на рабочем месте соответствуют нормативным, проведение исследования является безопасным как с производственной, так и с экологической точки зрения.

## Список публикаций

1. Votkina, D. E., Abramov, A. A., Kovalskaya, E. S., Plotnikov, E. V., Postnikov, P. S., Stepanova, E. V., Petunin, P. V. Sweetened Alkylated Verdazyls Effectively Kill Cancer Cells under Light Irradiation // ChemMedChem. – С. e202300026.
2. Ковальская Е. С., Воткина Д. Е., Петунин П. В. Синтез алкилированных вердазильных радикалов, содержащих терминальную ацетиленовую группу // II Всероссийская конференция "Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты": сборник тезисов докладов, Москва, 15-16 Декабря 2022. - Москва: ИОХ РАН, 2022 - С. 99.
3. Ковальская Е. С., Воткина Д. Е. Синтез водорастворимого алкилированного вердазильного радикала как нового и эффективного агента для фотодинамической терапии // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера: в 2 т., Томск, 16-19 Мая 2022. - Томск: Изд-во ТПУ, 2022 - Т. 1 - С. 237-238.
4. Ковальская Е. С., Воткина Д. Е. Повышение водорастворимости алкилированных вердазильных радикалов за счет введения фрагментов полиэтиленгликоля // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых: в 7 т., Томск, 26-29 Апреля 2022. - Томск: ТПУ, 2022 - Т. 2. Химия - С. 109-111.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2022. – Т. 61. – №. 5.
2. Votkina D. E. et al. Alkylverdazyls as a Source of Alkyl Radicals for Light-Triggered Cancer Cell Death // *Molecular pharmaceuticals*. – 2021. – Т. 19. – №. 1. – С. 354-357.
3. Warriar A. et al. Photodynamic therapy to control microbial biofilms // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2021. – Т. 33. – С. 102090.
4. Raizada K., Naik M. *Photodynamic Therapy For The Eye*. – 2020.
5. Correia J. H. et al. Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions // *Pharmaceutics*. – 2021. – Т. 13. – №. 9. – С. 1332.
6. dos Santos A. F. et al. Photodynamic therapy in cancer treatment-an update review // *Journal of cancer metastasis and treatment*. – 2019. – Т. 5. – С. 25.
7. Yoon I., Li J. Z., Shim Y. K. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy // *Clinical endoscopy*. – 2013. – Т. 46. – №. 1. – С. 7-23.
8. Kessel D. Photodynamic therapy: a brief history // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Т. 8. – №. 10. – С. 1581.
9. Niculescu A. G., Grumezescu A. M. Photodynamic therapy—an up-to-date review // *Applied Sciences*. – 2021. – Т. 11. – №. 8. – С. 3626.
10. Chen J. et al. Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: Status and challenges // *Biomaterials*. – 2020. – Т. 237. – С. 119827.
11. Kwiatkowski S. et al. Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2018. – Т. 106. – С. 1098-1107.
12. Simões J. C. S. et al. Conjugated photosensitizers for imaging and PDT in cancer research // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Т. 63. – №. 23. – С. 14119-14150.

13. Mansoori B. et al. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products //Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2019. – Т. 26. – С. 395-404.
14. Дунаевская В. В. и др. Фотодинамическая терапия в клинической онкологии (аналитический обзор и собственный опыт) //Клінічна онкологія. – 2020. – Т. 10. – №. 3-4. – С. 120-127.
15. Yanovsky R. L. et al. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature //Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. – 2019. – Т. 35. – №. 5. – С. 295-303.
16. Agostinis P. et al. Photodynamic therapy of cancer: an update //CA: a cancer journal for clinicians. – 2011. – Т. 61. – №. 4. – С. 250-281.
17. Selbo P. K. et al. Photochemical internalisation: a novel drug delivery system //Tumor biology. – 2002. – Т. 23. – №. 2. – С. 103-112.
18. Biel M. A. et al. Photodynamic therapy of antibiotic-resistant biofilms in a maxillary sinus model //International forum of allergy & rhinology. – 2013. – Т. 3. – №. 6. – С. 468-473.
19. Lange N. et al. Potential of cyanine derived dyes in photodynamic therapy //Pharmaceutics. – 2021. – Т. 13. – №. 6. – С. 818.
20. Zeng W. et al. Hypoxia and hypoxia inducible factors in tumor metabolism //Cancer letters. – 2015. – Т. 356. – №. 2. – С. 263-267.
21. Huang L. et al. Photodynamic therapy for hypoxic tumors: Advances and perspectives //Coordination Chemistry Reviews. – 2021. – Т. 438. – С. 213888.
22. Chen Q. et al. Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor Oxygenation During Photodynamic Therapy //Photochemistry and photobiology. – 2002. – Т. 76. – №. 2. – С. 197-203.
23. Hong L. et al. Recent advances in strategies for addressing hypoxia in tumor photodynamic therapy //Biomolecules. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 81.
24. Lan G. et al. Nanoscale metal–organic framework overcomes hypoxia for photodynamic therapy primed cancer immunotherapy //Journal of the American Chemical Society. – 2018. – Т. 140. – №. 17. – С. 5670-5673.

25. Scherer K. M. et al. New approaches to photodynamic therapy from types I, II and III to type IV using one or more photons // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. – 2017. – T. 17. – №. 2. – C. 171-189.
26. Martinez De Pinillos Bayona A. et al. Design features for optimization of tetrapyrrole macrocycles as antimicrobial and anticancer photosensitizers // *Chemical biology & drug design*. – 2017. – T. 89. – №. 2. – C. 192-206.
27. Jakus J., Farkas O. Photosensitizers and antioxidants: a way to new drugs? // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2005. – T. 4. – C. 694-698.
28. Yao Q. et al. The concept and examples of type-III photosensitizers for cancer photodynamic therapy // *Chem*. – 2022. – T. 8. – №. 1. – C. 197-209.
29. Scherer K. M. et al. Anticancer phototherapy using activation of E-combretastatins by two-photon-induced isomerization // *Journal of biomedical optics*. – 2015. – T. 20. – №. 5. – C. 51004-51004.
30. Yue X. et al. Selective cell death by photochemically induced pH imbalance in cancer cells // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – T. 135. – №. 6. – C. 2112-2115.
31. Zeppuhar A. N., Wolf S. M., Falvey D. E. Photoacid Generators Activated through Sequential Two-Photon Excitation: 1-Sulfonatoxy-2-alkoxyanthraquinone Derivatives // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2021. – T. 125. – №. 24. – C. 5227-5236.
32. He L. et al. A mitochondria-targeted iridium (iii)-based photoacid generator induces dual-mode photodynamic damage within cancer cells // *Chemical Communications*. – 2019. – T. 55. – №. 70. – C. 10472-10475.
33. Tian N. et al. Chloromethyl-modified Ru (ii) complexes enabling large pH jumps at low concentrations through photoinduced hydrolysis // *Chemical Science*. – 2019. – T. 10. – №. 43. – C. 9949-9953.
34. Xia R. et al. Photothermal-controlled generation of alkyl radical from organic nanoparticles for tumor treatment // *ACS applied materials & interfaces*. – 2019. – T. 11. – №. 6. – C. 5782-5790.

35. Thomas A. et al. Facile synthesis of fluorescent polymer encapsulated metal (PoeM) nanoparticles for imaging and therapeutic applications //ACS Applied Polymer Materials. – 2020. – T. 2. – №. 3. – C. 1388-1397.
36. Wang M. et al. Azo initiator loaded black mesoporous titania with multiple optical energy conversion for synergetic photo-thermal-dynamic therapy //ACS applied materials & interfaces. – 2019. – T. 11. – №. 51. – C. 47730-47738.
37. Wang X. et al. CsB<sub>4</sub>O<sub>6</sub>F: a congruent-melting deep-ultraviolet nonlinear optical material by combining superior functional units //Angewandte Chemie. – 2017. – T. 129. – №. 45. – C. 14307-14311.
38. Li M. D. et al. Dynamics of oxygen-independent photocleavage of blebbistatin as a one-photon blue or two-photon near-infrared light-gated hydroxyl radical photocage //Journal of the American Chemical Society. – 2018. – T. 140. – №. 46. – C. 15957-15968.
39. Moncelet D. et al. Alkoxyamines: toward a new family of theranostic agents against cancer //Molecular pharmaceuticals. – 2014. – T. 11. – №. 7. – C. 2412-2419.
40. Audran G., Brémond P., Marque S. R. A. Labile alkoxyamines: past, present, and future //Chemical Communications. – 2014. – T. 50. – №. 59. – C. 7921-7928.
41. Audran G. et al. Alkoxyamines: A new family of pro-drugs against cancer. Concept for theranostics //Organic & biomolecular chemistry. – 2014. – T. 12. – №. 5. – C. 719-723.
42. Audran G. et al. Enzymatic triggering of C–ON bond homolysis of alkoxyamines //Organic Chemistry Frontiers. – 2019. – T. 6. – №. 21. – C. 3663-3672.
43. Audran G., Marque S. R. A., Mellet P. Smart alkoxyamines: A new tool for smart applications //Accounts of Chemical Research. – 2020. – T. 53. – №. 12. – C. 2828-2840.

44. Larue L. et al. Design of a targeting and oxygen-independent platform to improve photodynamic therapy: A proof of concept // *ACS Applied Bio Materials*. – 2021. – T. 4. – №. 2. – C. 1330-1339.
45. Simas A. B. C. et al. An expeditious and consistent procedure for tetrahydrofuran (THF) drying and deoxygenation by the still apparatus // *Química Nova*. – 2009. – T. 32. – C. 2473-2475.
46. Votkina D. E. et al. Kinetic investigation of thermal and photoinduced homolysis of alkylated verdazyls // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2020. – T. 22. – №. 38. – C. 21881-21887.
47. Lin S. et al. A novel series of indazole-/indole-based glucagon receptor antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – T. 25. – №. 19. – C. 4143-4147.
48. Petunin P. V. et al. Oxidative addition of verdazyl halogenides to Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – T. 43. – №. 38. – C. 15293-15301.
49. Patel M. S. N. et al. Chemical Modification: A unique solutions to Solubility problem // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. – 2019. – T. 9. – №. 2. – C. 542-546.
50. Das B. et al. Structural modification aimed for improving solubility of lead compounds in early phase drug discovery // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2022. – C. 116614.
51. Chen Q. et al. Progress in Research of Chitosan Chemical Modification Technologies and Their Applications // *Marine Drugs*. – 2022. – T. 20. – №. 8. – C. 536.
52. Yang J. S., Xie Y. J., He W. Research progress on chemical modification of alginate: A review // *Carbohydrate polymers*. – 2011. – T. 84. – №. 1. – C. 33-39.
53. Madera-Santana T. J., Herrera-Méndez C. H., Rodríguez-Núñez J. R. An overview of the chemical modifications of chitosan and their advantages // *Green Materials*. – 2018. – T. 6. – №. 4. – C. 131-142.

- 54.da Costa N. F. et al. Sulfonic acid derivatives in the production of stable co-amorphous systems for solubility enhancement //Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – T. 111. – №. 12. – C. 3327-3339.
- 55.Gomez d’Ayala G., Malinconico M., Laurienzo P. Marine derived polysaccharides for biomedical applications: chemical modification approaches //Molecules. – 2008. – T. 13. – №. 9. – C. 2069-2106.
- 56.Veronese F. M. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions //Biomaterials. – 2001. – T. 22. – №. 5. – C. 405-417.
- 57.Kurita T. et al. Efficient and Convenient Heterogeneous Palladium-Catalyzed Regioselective Deuteration at the Benzylic Position //Chemistry–A European Journal. – 2008. – T. 14. – №. 2. – C. 664-673.
- 58.Schmalzbauer B., Menche D. Concise Synthesis of the Tricyclic Core of Salimabromide //Organic Letters. – 2015. – T. 17. – №. 12. – C. 2956-2959.
- 59.Rosenberger N. et al. Azurin–Poly (N-isopropylacrylamide) Conjugates by Site-Directed Mutagenesis and their Thermosensitive Behavior in Electron-Transfer Processes //Angewandte Chemie International Edition. – 2009. – T. 48. – №. 11. – C. 1946-1949.
- 60.Bahrami K., Khodaei M. M., Soheilizad M. Direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and sulfonamides //The Journal of organic chemistry. – 2009. – T. 74. – №. 24. – C. 9287-9291.
- 61.Jiménez-Castaño L. et al. Study on  $\beta$ -lactoglobulin glycosylation with dextran: effect on solubility and heat stability //Food Chemistry. – 2005. – T. 93. – №. 4. – C. 689-695.
- 62.Wu J. Y. et al. Improving aqueous solubility of natural antioxidant mangiferin through glycosylation by maltogenic amylase from *Parageobacillus galactosidasius* DSM 18751 //Antioxidants. – 2021. – T. 10. – №. 11. – C. 1817.
- 63.Zhao J., Yang J., Xie Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview //International journal of pharmaceutics. – 2019. – T. 570. – C. 118642.

64. Tietze L. F. et al. Synthesis of Fluorescence-Labelled Glycosidic Prodrugs Based on the Cytotoxic Antibiotic Duocarmycin //European Journal of Organic Chemistry. – 2010. – Т. 36. – С. 6909-6921.
65. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200044235> (дата обращения: 01.05.2023). – Текст: электронный.
66. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (с изм. на 11.04.2023) – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901807664> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
67. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 ноября 2020 г. N 834н "Об утверждении Правил по охране труда при использовании отдельных видов химических веществ и материалов, при химической чистке, стирке, обеззараживании и дезактивации" – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573161192> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
68. ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования: дата введения 1979-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200005187> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
69. ГОСТ 12.2.049-80 ССБТ. Оборудование производственное. Общие эргономические требования: дата введения 1982-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200234> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
70. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация: дата введения 2017-03-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200136071> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
71. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности:

- дата введения 1977-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200233>  
(дата обращения: 01.05.2023). – Текст: электронный.
- 72.ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ).  
Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с  
Изменением N 1): дата введения 1989-01-01. – URL:  
<https://docs.cntd.ru/document/1200003608> (дата обращения: 01.05.2023).  
Текст: электронный.
- 73.СП 51.13330.2011. Защита от шума. Актуализированная редакция СНиП  
23-03-2003: дата введения 2011-05-20. – URL:  
<https://docs.cntd.ru/document/1200084097> (дата обращения: 01.05.2023).  
Текст: электронный.
- 74.СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение.  
Актуализированная редакция СНиП 23-05-95\* (Изменениями N 1, 2): дата  
введения 2017-05-08. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456054197>  
(дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 75.МР 2.2.9.2311-07. Профилактика стрессового состояния работников при  
различных видах профессиональной деятельности: дата введения 2008-  
03-18. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200009083> (дата обращения:  
01.05.2023). Текст: электронный.
- 76.ГОСТ Р 51337-99. Безопасность машин. Температуры касаемых  
поверхностей. Эргономические данные для установления предельных  
величин горячих поверхностей: дата введения 2000-07-01. – URL:  
<https://docs.cntd.ru/document/1200009083> (дата обращения: 01.05.2023).  
Текст: электронный.
- 77.ГОСТ 12.4.026-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ).  
Цвета сигнальные, знаки безопасности и разметка сигнальная.  
Назначение и правила применения. Общие технические требования и  
характеристики. Методы испытаний (с Поправками, с Изменением N 1):  
дата введения 2017-03-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200136061>  
(дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.



- 78.ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов (с Изменением N 1): дата введения 1983-07-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200313> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 79.ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты: дата введения 2019-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200161238> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 80.Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 15 декабря 2020 года N 903н "Об утверждении Правил по охране труда при эксплуатации электроустановок" (с изм. на 29.04.2022) – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573264184> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 81.СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03 Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902065388> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 82.ГОСТ Р 52105-2003 Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Классификация и методы переработки ртути содержащих отходов. Основные положения: дата введения 2004-07-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200032452> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 83.Постановление Правительства РФ от 16.09.2020 N 1479 "Об утверждении Правил противопожарного режима в Российской Федерации" (с изм. на 24.04.2022) – URL: <https://docs.cntd.ru/document/565837297> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
- 84.Технический регламент о требованиях пожарной безопасности (с изм. на 14.07.2022) (редакция, действующая с 1.03.2023 г.) – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902111644> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.

85. Правила устройства электроустановок (ПУЭ). Глава 1.1 Общая часть: дата введения 2004-07-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200030216> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
86. СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115?section=status> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.
87. Постановление Правительства РФ от 31.12.2020 N 2398 (с изм. на 07.10.2021) "Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий" – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573292854> (дата обращения: 01.05.2023). Текст: электронный.

## Приложение А (справочное)

### Раздел 1.1 Literature review

Обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ11	Ковальская Екатерина Сергеевна		

Консультант ИШХБМТ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Петунин П. В.	к.х.н.		

Консультант – лингвист отделения иностранных языков ШБИП:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Гончарова Л. А.	к.п.н.		

## **Photodynamic therapy: principles, photosensitizers, application limits and future directions**

### **1. Photodynamic therapy working principle**

Photodynamic therapy (PDT) is a promising non-invasive form of therapy, used in the treatment of non-oncological diseases as well as cancers of various types and locations. PDT based on the combination of three factors: photosensitive compound - the photosensitizer (PS), light with a specific wavelength, and the presence of molecular oxygen.

The first stage includes the manipulating of a non-toxic photosensitizer and its accumulation in tumor tissues. Then, as a result of irradiation, the PS absorbs a quantum of light with the energy necessary to transition from the ground singlet state (PS) to the excited singlet state (PS<sup>\*</sup>). This state is extremely unstable and can decay to the ground state due to fluorescence or heat release (internal conversion). However, the singlet state can undergo intersystem crossing and progress to a more stable excited triplet state (PS<sup>\*</sup>). This excited state also can decay to the ground state through light phosphorescence, but more importantly, in presence of oxygen, can initiate type I and II photodynamic reactions [3].

Type I reactions involve an electron or a proton transfer, producing intermediate radicals, whose interacting with oxygen in tissues leads to the generation of cytotoxic reactive oxygen species (ROS), such as hydroxyl radicals, peroxides and superoxides, initiating oxidative stress. In type II reactions, (PS<sup>\*</sup>) transfers energy to the ground triplet state oxygen molecules (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>) to produce higher energy level singlet oxygen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), which can induce oxidative cell damage.

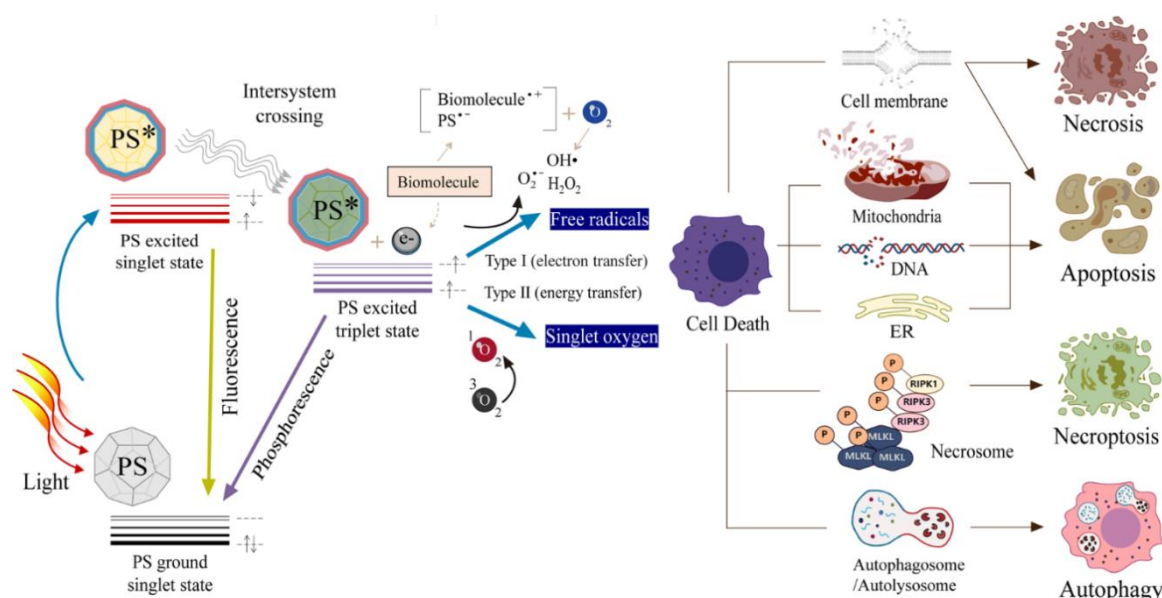


Figure 1 – Type I and II photodynamic reactions scheme [4]

Both reactions can occur simultaneously and the ratio between them depends on the type and concentration of PS, the concentration of oxygen and the intensity and duration of irradiation. The type II mechanism is considered to be the most efficient process, however, as the available oxygen in the ground state decreases, type I reactions become more significant [3, 5].

ROS produced during PDT can cause cell death by various mechanisms. At high radiation intensity, tumor cells die by necrosis, which occurs due to the destruction of the cell membrane by PS. With a decrease in the intensity of irradiation, apoptosis becomes a characteristic process caused by oxidative stress, characterized by the effect of ROS on the plasma membrane, as well as on other cell organelles, such as mitochondria, nucleus, lysosomes and endoplasmic reticulum [5]. PDT can also cause necroptosis and autophagy [6].

## 2. Photosensitizers

Photosensitizers are key components of PDT. An ideal PS should selectively accumulate in tumor tissues, efficiently generate ROS, be non-toxic in the absence of light, be stable in solution and soluble in biological media [5].

The efficiency of radiation penetration into the tumor tissue is also very important in PDT. Depending on the wavelength and tissue type, radiation can be scattered or absorbed by endogenous chromophores such as hemoglobin,

myoglobin, cytochromes [5]. Wavelengths less than 650 nm poorly penetrate tissues and is mostly absorbed, but as the wavelength increases, the efficiency of light penetration through tissues increases either. However, the energy of long-wave radiation (more than 850 nm) is not enough to generate reactive oxygen species. Thus, the optimal wavelengths range for PDT is 650-850 nm and is called the "phototherapy window". Another important requirement for photosensitizers is the ability to absorb light in this range [7].

Currently, more than 1000 natural and synthetic PSs are proposed, which can be divided into three generations. The first generation of PSs is represented by hematoporphyrin derivatives (HpD). The first clinically approved PS is commercially referred to as Photofrin, has been utilized in the treatment of various cancer (18 types), such as lung, bladder, esophageal, and brain cancer [8]. Despite their extensive use, first-generation PSs exhibit notable limitations and associated side effects: (1) prolonged half-life of these PSs, which renders the skin highly sensitive to light up to 6 weeks; (2) these PSs are not soluble in water, which limits its biological use; (3) they are generally excited by wavelengths below 640 nm. that have poor penetration depth in tissue [9].

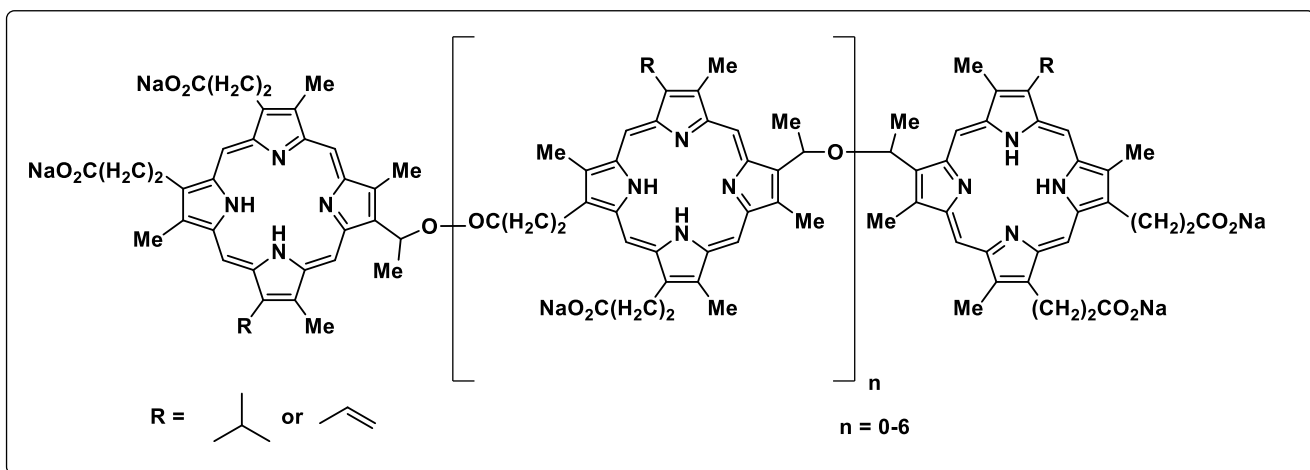


Figure 2 – Structure of Photofrin

The disadvantages of the first generation PSs triggered further research on the second generation PSs with near IR (NIR) activation and high production of singlet oxygen [9, 10]. Typically, these are macrocyclic compounds derived from

substitutions of the porphyrin moieties or direct modifications of the porphyrin core, or some new non-porphyrinoid PS molecules, including phthalocyanines, chlorins, bacteriochlorins, porphycenes, hypericin, phenothiazines (methylene blue and toluidine blue), cyanines (merocyanine-540), xanthenes (rose bengal), and metalated derivatives of PS [10].

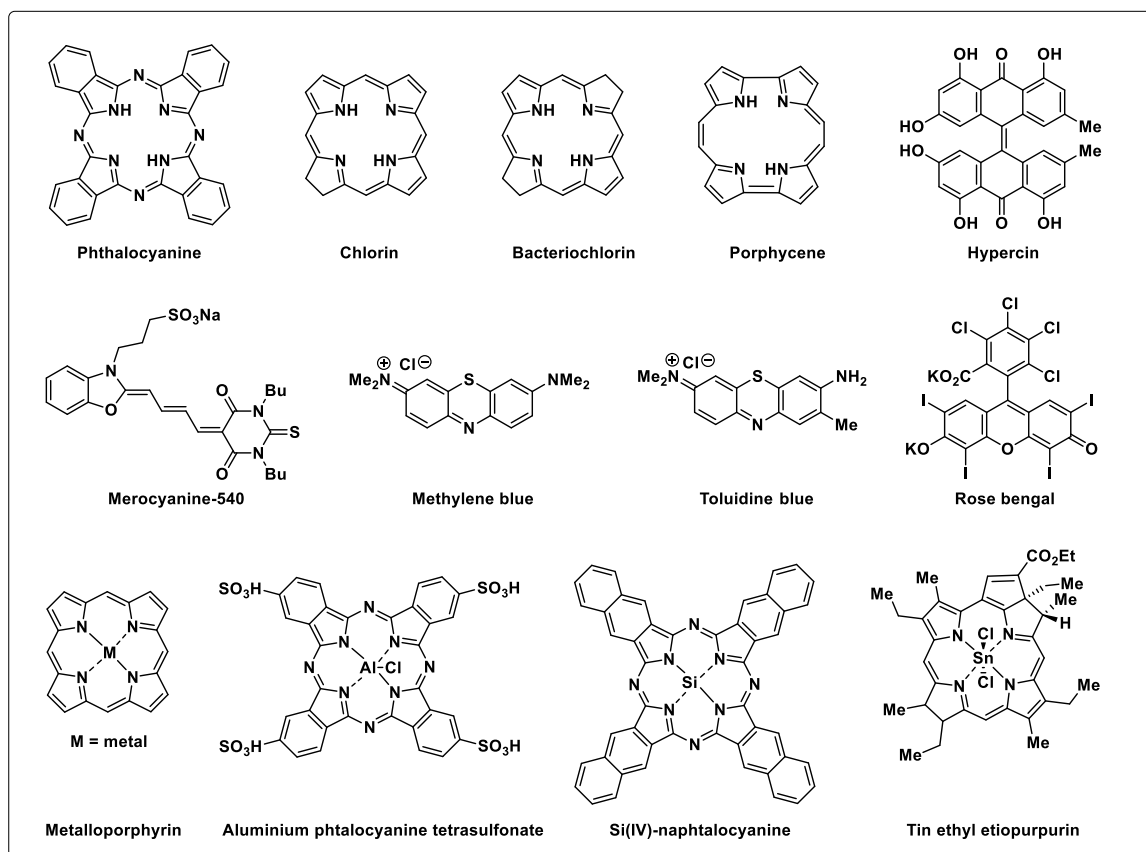


Figure 3 – Structures of some second generation PSs

Unlike the first generation PS, these compounds provide better penetration into deep tumor tissues due to absorption in the 650-800 nm range. Moreover, they are more rapidly eliminated from the body, resulting in fewer side effects and reduced period of photosensitivity (under 2 weeks). However, their low water solubility still significantly limits their application [5, 9].

Third-generation PSs are being developed with a primary emphasis on enhancing selectivity and bioavailability. This is achieved through the adoption of alternative delivery approaches, including the encapsulation of photoactive compounds within biodegradable carriers or their binding to tumor-targeting

biomolecules. These strategies aim to improve the targeting of PSs specifically to tumor cells [11, 12].

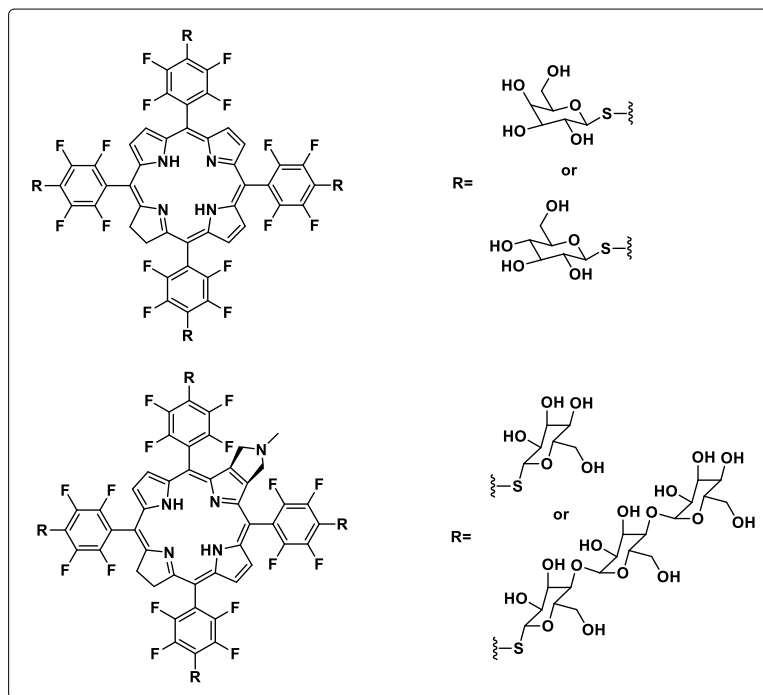


Figure 4 – Examples of third generation PSs (sugar conjugated chlorins) [10]

Despite significant progress in the development and improvement of the properties of photosensitizers, there is still no ideal effective and selective drug.

### 3. Clinical applications of Photodynamic therapy

Despite numerous studies involving a large number of photoactive compounds, only a few PS are approved for clinical use (figure 5).

Photosensitizer	Commercial name	$\lambda_{max}$ , nm	Application area
<b>Hematoporphyrin derivatives</b>	Photofrin, Photogem, Photosan	630	Lung, esophagus, bladder, stomach cancer, cervical cancer in the early stages, malignant and non-malignant skin diseases
<b>5-Aminolevulinic acid (5-ALA)</b>	Levulan	635	Actinic keratoses, basal cell carcinoma, head and neck cancer
<b>meta-Tetrahydroxy phenyl chlorine (m-THPC)</b>	Foscan	652	Prostate and pancreatic tumors, head and neck cancer
<b>Methyl aminolevulinic acid (ALA) (MLA)</b>	Metvix	635	Actinic keratoses, basal cell carcinoma
<b>Sulfonated Aluminium phthalocyanine</b>	Photosens	675	Lip, skin, larynx cancer, cervical cancer in the early stages, tumors of the oral mucosa, incl. tongue cancer.
<b>Benzoporphyrin derivative monoacid (BPD-MA)</b>	Verteporfin, Visudyne	690	Age related macular degeneration, non-melanoma skin cancer
<b>Mono-L-aspartyl chlorine E6 (NPe6)</b>	Laserphyrin, Talaporfin	664	Lung cancer

Figure 5 – Photosensitizers used in clinical PDT [13]



The effectiveness of photodynamic therapy has been proven for the pathological process location in almost every organ system. PDT is clinically used in the treatment of several oncologic human diseases, such as skin (actinic keratosis, basal cell carcinoma), esophageal, head and neck (throat and tongue cancer), lung, cervix, pancreas, prostate and bladder cancers [5, 14, 15].

PDT can be used according to a radical program in the treatment of precancerous diseases (leukoplakia, dysplasia, etc.) and the initial stages of malignant neoplasms (skin and mucous membranes cancer), as well, according to palliative programs. It can be included in the schemes of combined and complex treatment of late stages of malignant neoplasms for recanalization in esophagus, trachea and bronchi cancer, as well as to reduce the volume of tumor lesions in the event of a risk of decay of tumors of the skin and mucous membranes [14, 16].

Non-oncological applications of PDT include [9, 17, 18]:

- treatment of skin diseases (severe forms of acne in cases where other types of therapy are not effective);
- treatment of bacterial and fungal infections of the skin, mouth, respiratory tract, urinary tract, etc.;
- treatment of viral infections such as herpes and human papillomavirus infection;
- macular degeneration treatment.

In the Russian Federation and CIS countries, photodynamic therapy is used for skin cancer, intradermal melanoma metastases, larynx, breast and brain cancer [14].

#### **4. Advantages and limitations of PDT**

Photodynamic therapy has the following advantages over other treatments for cancer and precancerous conditions [5, 6, 9]:

- 1) PDT is non-invasive and less traumatic. Unlike surgery or other treatments that can lead to complications and the risk of infection, PDT does not require surgery, does not damage healthy tissue, and can be performed outpatient.

- 2) PDT does not cause long-term and systemic side effects and, unlike chemotherapy and radiation therapy, does not require long-term recovery, since it is directed exclusively at the affected tissue.
- 3) PDT can be used in combination with other treatments, such as chemotherapy or radiation therapy, to improve efficacy and reduce drug doses.
- 4) PDT can be used to treat cancer and precancerous conditions at an initial stage, which increases the chances of a full recovery.
- 5) Unlike radiotherapy or chemotherapy, which cannot be repeated due to high toxicity, PDT can be repeated to treat relapses of the disease.

Despite significant advantages and successes in clinical practice, PDT also has a number of limitations [5, 19]:

- 1) Limited use in hypoxic conditions: classical PDT is based on the reaction of a photosensitizer with oxygen, so it is ineffective in the case of neoplasms surrounded by necrotic tissue or dense tumor masses.
- 2) Limited effectiveness in certain tumor localization: in order to provide sufficient irradiation, the tumor must be accessible without surgical interventions (located on the skin or directly under it or on the mucous membrane of internal organs or cavities) due to the limited penetration of light through tissues.
- 3) Side effects such as photosensitivity, soreness, skin rash and swelling of irradiated tissues. Allergic reactions to photosensitizers are also possible.
- 4) Due to the selective occurrence of the photodynamic effect in the irradiated area, PDT cannot be used in the case of metastatic cancer.

## **5. PDT under hypoxia**

As stated earlier, tumor hypoxia characterized by deficient tissue oxygenation is a major hurdle in PDT. Hypoxia is common and often found in various types of neoplasms. It occurs due to the rapid growth of tissues, which causes the tumor to consume more oxygen and nutrients than the surrounding tissues can provide. In addition, the tumor can cause vasoconstriction, which leads

to a decrease in the supply of oxygen and nutrients to the tissues. And furthermore, the tumor may have an abnormal structure with an uneven distribution of blood vessels, which also leads to low oxygen content in some areas of the tumor. Hypoxia is especially pronounced in tumors that grow rapidly and have a high cell density [20]. Under hypoxic conditions, the tumor may exhibit more aggressive behavior, be more prone to metastasis, and be more difficult to treat [20, 21].

Moreover, the use of classical PDT itself can provoke and intensify tumor hypoxia, since blood vessels are destroyed during therapy and oxygen supply to the tumor sites is additionally blocked [21], which can significantly complicate further treatment. Thus, the adaptation of PDT to low oxygen conditions is a paramount task in the development of this method.

Early strategies for solving this problem included breathing hyperbaric oxygen and pure oxygen at atmospheric pressure. They are not widely used due to low therapeutic efficacy and severe side effects such as hyperoxic convulsions and barotrauma [22]. Modern research suggests various ways to overcome the limitations of PDT caused by tumor hypoxia, which can be divided into three categories [23]:

- i. **Increasing the oxygen concentration in the tumor** includes: direct delivery O<sub>2</sub> into tumors using an appropriate O<sub>2</sub> carrier, such as hemoglobin or perfluorocarbons; improving blood flow in tumors by mild heating; in situ O<sub>2</sub> generation and regulation of the tumor microenvironment [24].
- ii. **Economizing oxygen in PDT** through using fractionated (i.e., intermittent) light irradiation, allows oxygen replenishment during breaks between irradiation periods; inhibition of the oxidative phosphorylation (OXPHOS) pathway in mitochondria of cancer cells and enhancing type I photodynamic reactions [23, 24].
- iii. **Creation of oxygen-independent PDT** through the use of agents is capable to exert a cytotoxic effect on tumor cells without the participation of oxygen.

## 6. Oxygen-independent PDT

Strategies to overcome the dependence of PDT on oxygen, while maintaining a high specificity of the effect on tumor tissue, involve the generation of cytotoxic substances other than reactive oxygen species upon irradiation with light [23]. This is achieved through types III and IV photodynamic reactions based on direct activation of the photosensitizer, which further does not require secondary oxygen-dependent reactions [25].

In type III photodynamic reactions, the photosensitizer has the specific property of targeting proteins, nucleic acids, and other biomacromolecules in cells. After direct coupling with a PS, the biological target molecule can be directly destroyed by the excited triplet state of photosensitizer. Type III PSs are usually modified molecules of previously studied photosensitizers [25, 26, 27]. Thus, in 2021 Xiaojun Peng et al. [28] reported on the development of a family of oxygen-independent photosensitizers NBEX (figure 6) capable of selectively binding to RNA molecules and, after activation by light, effectively destroying them through direct transfer of the accumulated energy of the nucleotide chain.

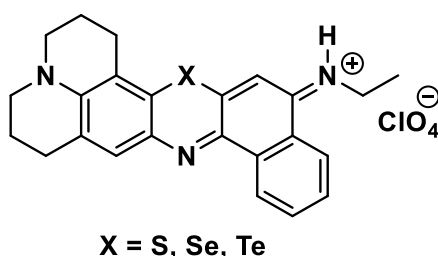
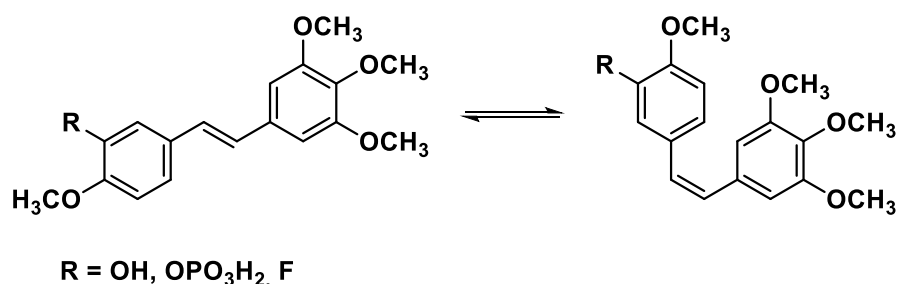


Figure 6 – Structures of NBEX

Type IV photodynamic reactions include the use of certain light-induced molecules and do not involve the interaction of an excited triplet state of PS with any biomolecule [25].

An example of such reactions was the photoisomerization of relatively nontoxic *E*-combretastatins to clinically active *Z*-isomers described by Anthony W. Parker et al. (scheme 1) [29].



Scheme 1 – Photoisomerization of a combretastatin

Another direction is photo-acid therapy based on the use of photoacid generators, which are molecules that could generate a pH drop through dissociation upon irradiation [30-33].

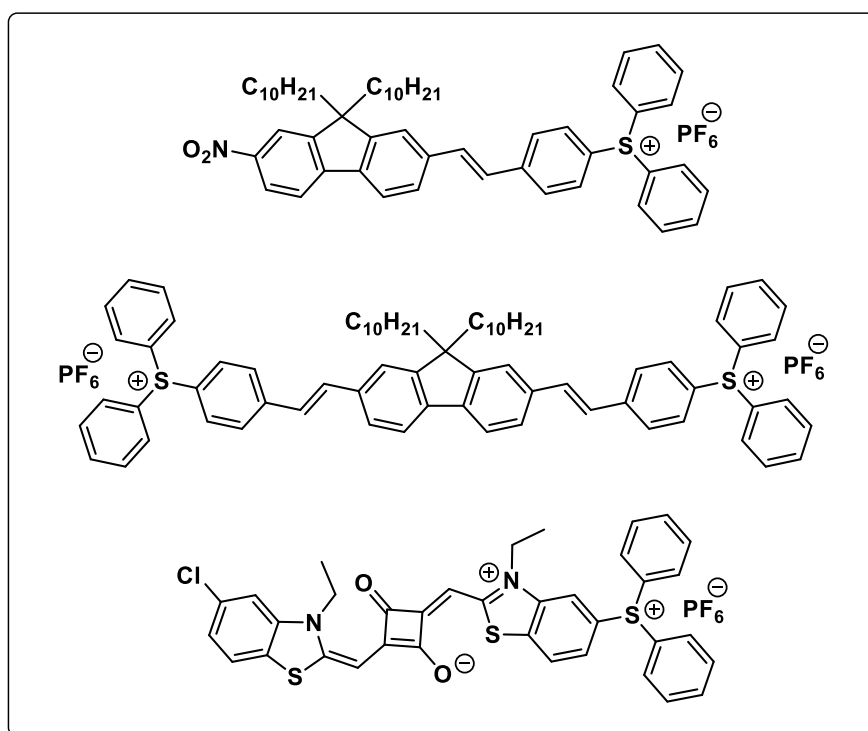
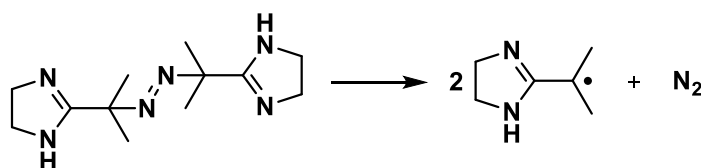


Figure 7 – Sulfonium salt photoacid generators' structures [30]

Recently, a growing number of studies have focused on the oxygen-independent photo-induced generation of alkyl radicals, which as well as ROS can have a cytotoxic effect on cancer cells.

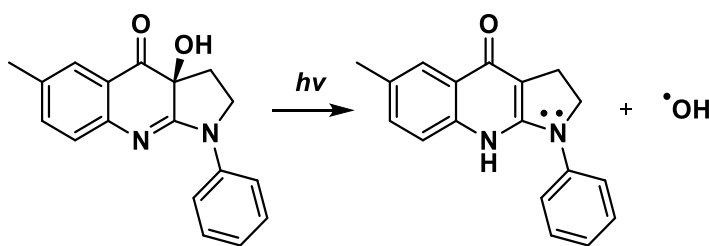
In this context, labile azo compounds (most often the non-toxic water-soluble azo-initiator 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] (AIBI)) are used. They could generate alkyl radicals without oxygen participation due to thermal stimulation (scheme 2). For PDT applications, such radical initiators are combined

with carriers capable of converting light energy into heat energy, facilitating the thermal decomposition of the azo compound with release of alkyl radicals after irradiation [34, 35, 36, 37].



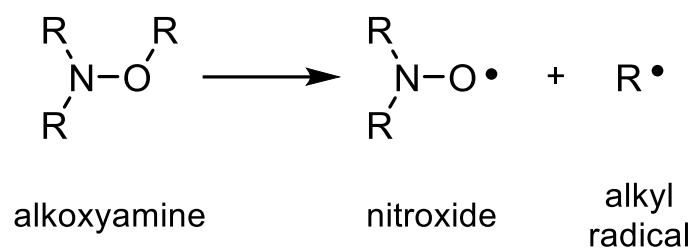
Scheme 2 – AIBI thermolysis reaction [37]

In 2018, Ming-De Li et al. [38] reported a promising study of another compound, blebbistatin, as a photoactive agent. Its activation by irradiation leads to the direct release of hydroxyl radicals (scheme 3). For this compound, the generation of radicals is possible under the action of a one-photon blue light or two-photon near infrared absorption.



Scheme 3 – Blebbistatin photoinactivation

Another direction is the study of labile alkoxyamines. In the works of Sylvain R. A. Marque et al. they are considered as promising agents with combined therapeutic and diagnostic properties. This is achieved due to the fact that alkoxyamines are able to release two different types of radicals: a rather persistent nitroxide (several minutes to several hours of life-time under biological conditions) and a transient, highly reactive, alkyl radical [39]. Since homolysis of the C-ON bond occurs at physiological temperatures, various methods of drug activation are discussed [40, 41], including specific enzymatic activation and related molecular design requirements [42, 43].



Scheme 4 –Homolysis of alkoxyamines

It was shown that this concept has great prospects for oxygen-dependent photodynamic therapy. However, the photoinitiated homolysis of alkoxyamines proceeds only under UV irradiation, which limits their use exclusively in *in vitro* experiments. Unfortunately, the structural features of alkoxyamines do not make it possible to obtain compounds capable of homolysis under visible light irradiation. For this reason it is necessary to search for new classes of compounds capable of photo-initiated generation of active radicals and to develop new agents based on them, homolyzable at higher wavelengths [44].