

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

Школа Инженерная школа информационных технологий и робототехники
 Направление подготовки 09.04.04 Программная инженерия
 ООП/ОПОП Технологии больших данных
 Отделение школы (НОЦ) Информационных технологий

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРАНТА

Тема работы
Исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы

УДК 546.295:616.8-009.836.14-08

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8ПМ11	Лукин Антон Вячеславович		10.06.2023 г.

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИТ ИШИТР	Губин Е.И.	к.ф.-м.н.		10.06.2023 г.

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН ШБИП	Жиронкин С.А.	д.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ООД ШБИП	Федорчук Ю.М.	д.т.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП, должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИТ ИШИТР	Губин Е.И.	к.ф.-м.н.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП
по направлению 09.04.04 «Программная инженерия»

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, выработать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языке (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способен самостоятельно приобретать, развивать и применять математические, естественно-научные, социально-экономические и профессиональные знания для решения нестандартных задач, в том числе в новой или незнакомой среде и в междисциплинарном контексте
ОПК(У)-2	Способен разрабатывать оригинальные алгоритмы и программные средства, в том числе с использованием современных интеллектуальных технологий, для решения профессиональных задач
ОПК(У)-3	Способен анализировать профессиональную информацию, выделять в ней главное, структурировать, оформлять и представлять в виде аналитических обзоров с обоснованными выводами и рекомендациями

ОПК(У)-4	Способен применять на практике новые научные принципы и методы исследований
ОПК(У)-5	Способен разрабатывать и модернизировать программное и аппаратное обеспечение информационных и автоматизированных систем
ОПК(У)-6	Способен самостоятельно приобретать с помощью информационных технологий и использовать в практической деятельности новые знания и умения, в том числе в новых областях знаний, непосредственно не связанных со сферой деятельности
ОПК(У)-7	Способен применять при решении профессиональных задач методы и средства получения, хранения, переработки и трансляции информации посредством современных компьютерных технологий, в том числе, в глобальных компьютерных сетях
ОПК(У)-8	Способен осуществлять эффективное управление разработкой программных средств и проектов
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способен к созданию вариантов архитектуры программного средства
ПК(У)-2	Способен разрабатывать и администрировать системы управления базам данных
ПК(У)-3	Способен управлять процессами и проектами по созданию (модификации) информационных ресурсов
ПК(У)-4	Способен проектировать и организовывать учебный процесс по образовательным программам с использованием современных образовательных технологий
ПК(У)-5	Способен осуществлять руководство разработкой комплексных проектов на всех стадиях и этапах выполнения работ

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

Школа Инженерная школа информационных технологий и робототехники
 Направление подготовки 09.04.04 Программная инженерия
 ООП/ОПОП Технологии больших данных
 Отделение школы (НОЦ) Информационных технологий

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП _____ Губин Е. И.
 (подпись) (дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
8ПМ11	Лукину Антону Вячеславовичу

Тема работы:

Исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 136-50/С от 16.05.2023 г.

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.06.2023 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Исследования направлены на оценку эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы.</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</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,</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аналитический обзор литературы; 2. Постановка цели и задач исследования; 3. Подготовка данных; 4. Разработка методики проведения экспериментов; 5. Анализ полученных результатов; 6. Экономическое обоснование проведения НИР;

<i>конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	7. Выводы по работе; 8. Заключение
--	---------------------------------------

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

Раздел	Консультант
Основная часть	Доцент ОИТ ИШИТР к.ф.-м.н. Е.И. Губин
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Профессор ОСГН ШБИП д.э.н. С.А. Жиронкин
Социальная ответственность	Профессор ООД ШБИП д.т.н. Ю.М. Федорчук
Раздел на английском языке	Старший преподаватель ОИЯ ШБИП к.ф.н. Н.В Куркан.
Названия разделов, которые должны быть написаны на иностранном языке:	
Раздел 2 Research methodology	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	1.03.2023 г.
---	--------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИТ ИШИТР	Евгений Иванович Губин	к.ф.-м.н., доцент		1.03.2023 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8ПМ11	Лукин Антон Вячеславович		1.03.2023 г.

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

Инженерная школа Информационных технологий и робототехники
 Направление подготовки (ООП / ОПОП) 09.04.04 Программная инженерия
 Уровень образования магистратура
 Отделение школы (НОЦ) Информационных технологий
 Период выполнения весенний семестр 2022 /2023 учебного года

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
8ПМ11	Лукин Антон Вячеславович

Тема работы:

Исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы

Срок сдачи обучающимся выполненной работы: 10.06.2023 г.

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
10.06.2023	Основная часть	70
10.06.2023	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	10
10.06.2023	Социальная ответственность	10
10.06.2023	Раздел на английском языке	10

СОСТАВИЛ:

руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОИТ ИШИТР	Губин Е. И.	к.ф.-м.н.		

СОГЛАСОВАНО:

руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОИТ ИШИТР	Губин Е. И.	к.ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8ПМ11	Лукин Антон Вячеславович		1.03.2023 г.

Реферат

Выпускная квалификационная работа объёмом 90 страниц, 11 рисунков, 27 таблиц, 52 источника, 16 формул.

Исследования направлены на оценку эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы.

Цель работы – исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы.

В рамках ВКР в процессе исследования проводились:

1. Обзор научно-технической литературы;
2. Подготовка данных;
3. Статистические расчёты
4. Анализ полученных результатов.

В результате исследования установлено, что:

1. Статистически установлено, что при использовании препарата содержащего ксенон на протяжении 12 недель клинических исследований, имеется значительное влияние на улучшение эффективности сна, р-значение составило 0.012. При этом «плацебо» из статистических расчётов не влияет на показатель эффективности сна, р-значение составило 0.22;
2. Генеральные совокупности итоговых результатов для двух групп не совпадают, р-значение равно 0.023;
3. Показатели вторичной оценки между двумя группами имеют положительный результат для шкалы тревожности Гамильтона, р-значение равно 0.008. Разница между двумя группами до и после лечения была статистически значимой для всех методов вторичной оценки, р-значение < 0.05.

Полученные результаты и разработанная программа могут быть использованы для дальнейшего проведения клинических испытаний для подтверждения эффективности использования Хе при хронической бессоннице.

Обозначения и сокращения

- NMDA – N-метил-D-аспартат-рецептор;
- АМРА – альфа-аминогидрокси-5-метил-4-изоксазоловая пропионовая кислота;
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;
- ЦНС – центральная нервная система;
- PMCA – кальций-АТФаза с мембраной;
- DSM-5 – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание;
- HAMD-17 – шкала гамильтоновской депрессии на 17 пунктов;
- НАМА – шкала гамильтоновской тревоги;
- ALT – аланинаминотрансфераза;
- AST – аспартатаминотрансфераза;
- BUN – количество азота в крови;
- Hb – гемоглобин;
- SpO₂ – насыщение кислородом;
- CBTI – когнитивно-поведенческая терапия при бессоннице;
- МЕСТ – электрическая конвульсивная терапия;
- rTMS – транскраниальная магнитная стимуляция;
- ИТТ – анализ намерений;
- ESS – шкала оценки сонливости Эпворта;
- AIS – Афинская шкала оценки бессонницы;
- RBC – эритроциты;
- WBC – лейкоциты;
- PLT – тромбоциты;
- NEUT – нейтрофилы;
- Q1 и Q3 - первый и третий квартили в распределении данных;
- ANOVA – дисперсионный анализ;
- БД – база данных.

Оглавление

Реферат	7
Обозначения и сокращения	8
Введение	12
1 Обзор научной литературы.....	13
1.1 История использования ксенона в медицине	13
1.2 Современное состояние исследований в области газотерапии.....	13
1.3 Механизм действия инертного газа ксенон на организм человека	14
2 Методология исследования	20
2.1 Необходимость методологии	20
2.2 Рандомизация.....	21
2.3 Количество требуемых пациентов.....	21
2.4 Критерии отбора испытуемых.....	21
2.4.1 Критерии отбора	21
2.4.2 Критерии исключения.....	22
2.4.3 Критерии отбраковки	22
2.5 Критерии прекращения клинических испытаний и правила прекращения клинических испытаний	23
2.5.1 Критерии прекращения клинических испытаний	23
2.5.2 Критерии завершения клинических испытаний.....	24
2.6 Исследуемые группы.....	24
2.6.1 Экспериментальная группа	24
2.6.2 Контрольная группа	25
2.7 Оценка эффективности и безопасности	26
2.7.1 Индекс оценки эффективности	26
2.7.2 Индекс оценки безопасности.....	26
2.7.3 Индекс производительности устройства.....	26
2.8 Статистические методы и содержание анализа.....	27
2.8.1 Статистические принципы и методы.....	27

2.8.2 Содержание статистического анализа.....	27
3 Аналитика и сопровождение	31
3.1 Предобработка данных	31
3.2 Базовый анализ	33
3.3 Оценка безопасности.....	33
3.4 Нормальность распределений	34
3.5 Статистический анализ	35
3.6 Метод Монте-Карло	38
3.7 Показатели вторичной оценки	39
3.8 Web-интерфейс	40
3.9 Выводы по работе.....	40
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	43
4.1 Потенциальные потребители результатов исследования	43
4.2 Анализ конкурентных решений	43
4.3 SWOT-анализ	45
4.4 Цели и результаты проекта.....	48
4.5 Планирование научно-исследовательских работ	49
4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования.....	49
4.5.2 План проекта	50
4.5.3 Бюджет научно-технического исследования	52
4.5.4 Формирования бюджета затрат научно-исследовательского проекта	56
4.6 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	57
4.7 Вывод по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:.....	59
5 Социальная ответственность.....	63
5.1 Введение.....	63
5.2 Производственная безопасность	63
5.2.1 Вредные факторы	63

5.2.2 Опасные факторы	69
5.3 Экологическая безопасность	72
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	73
5.5 Вывод по разделу «Социальная ответственность»:	74
Заключение.....	75
Список использованных источников.....	76
2 Research methodology	81
2.1 The need for methodology.....	81
2.2 Randomization.....	81
2.3 Required number of selected subjects	82
2.4 Criteria for participants selection	82
2.4.1 Inclusion criteria	82
2.4.2 Exclusion criteria.....	82
2.4.3 Rejection criteria.....	83
2.5 Clinical trial termination criteria and rules.....	83
2.5.1 Clinical trial termination criteria	83
2.5.2 Clinical trial completion criteria.....	84
2.6 Study Groups	84
2.6.1 Experimental group	84
2.6.2 Control group.....	85
2.7 Evaluation of effectiveness and safety	86
2.7.1 Effectiveness assessment index	86
2.7.2 Safety assessment index	86
2.7.3 Device Performance Index	86
2.8 Statistical methods and analysis content	86
2.8.1 Statistical principles and methods	86
2.8.2 Statistical analysis content.....	87

Введение

Исследования эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы обусловлена ее высокой распространенностью среди населения. Бессонница – это расстройство сна, при котором человек испытывает трудности с засыпанием, поддержанием сна и/или пробуждением. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 30% взрослых жителей планеты страдают от этого заболевания. Частота проявления бессонницы среди населения планеты возрастает с возрастом и достигает 50-60% у лиц старше 60 лет.

Необходимость разработки новых методов и средств лечения бессонницы обусловлена недостаточной эффективностью текущих методов и медикаментозных препаратов, а также высоким риском побочных эффектов при их длительном применении. Ксеноновая газотерапия является перспективным направлением в лечении бессонницы, так как представляет собой нетоксичный и безопасный метод воздействия на организм человека.

Однако, несмотря на потенциальную эффективность и безопасность ксеноновой газотерапии, до сих пор было проведено недостаточно исследований для подтверждения ее клинической значимости. Более того, механизмы действия ксенона на организм не до конца изучены, что затрудняет понимание принципов его использования в лечении бессонницы.

Цель данной диссертационной работы – исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы на основе клинических исследований и анализа механизмов действия ксенона на организм человека.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить эффективность ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы на основе анализа результатов клинических исследований.
2. Изучить механизмы действия ксенона на организм и оценить их влияние на лечение бессонницы.
3. Оценить безопасность ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы на основе анализа побочных эффектов и осложнений.

В результате проведенного исследования будет получена возможность оценить потенциал использования ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы и разработать рекомендации по дальнейшему применению клинических испытаний с большими группами исследуемых пациентов.

1 Обзор научной литературы

1.1 История использования ксенона в медицине

История использования ксенона в медицине началась сравнительно недавно. Ксенон был открыт в 1898 году, однако его медицинское применение началось только в середине XX века.

Одним из первых применений ксенона в медицине было его использование в качестве анестезирующего газа. Первая операция под общей анестезией ксеноном была проведена в 1951 году в Лондоне [1]. Ксенон является безопасным и эффективным анестезирующим газом, который не вызывает аллергических реакций и не оказывает токсического воздействия на организм пациента [2].

С тех пор ксенон стал широко применяться для общей анестезии, включая сложные операции на открытом сердце, а также для анестезии новорожденных и детей [3].

Кроме того, ксенон имеет другие медицинские применения. Его используют в качестве лекарства для лечения ишемического инсульта, сердечной недостаточности, тревожных расстройств и депрессии [4]. В 2010 году было опубликовано обзорное исследование, в котором утверждается, что ксенон является перспективным препаратом для лечения неврологических заболеваний [5].

Также ксенон используется в современной медицине для диагностики заболеваний. Например, его применяют для проведения рентгенографии легких, а также для оценки мозгового кровотока в рамках магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

В настоящее время продолжаются исследования по применению ксенона в медицине. Например, были проведены исследования, показывающие, что ксенон может иметь защитное действие на сердечную мышцу при ишемии [7], а также может быть эффективен для лечения болевых синдромов [8].

Таким образом, ксенон имеет широкий спектр медицинских применений в качестве безопасного и эффективного анестезирующего газа, лекарства для лечения различных заболеваний, а также для диагностики. В настоящее время продолжаются исследования по применению ксенона в медицине, что позволяет расширять его медицинские возможности.

1.2 Современное состояние исследований в области газотерапии

Газотерапия – это метод лечения, основанный на использовании газов для улучшения здоровья человека. В частности, газотерапия может быть эффективна для лечения бессонницы.

Одной из самых распространенных форм газотерапии является кислородотерапия, при которой пациенту дается вдыхать кислород. Исследования показывают, что кислородотерапия может быть эффективна для улучшения сна у пациентов с апноэ сна или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3, 4].

Также было показано, что ингаляция различных газов, таких как углекислый газ, ксенон и аргон, может улучшить качество сна и сократить время засыпания у пациентов с бессонницей [6, 8, 9]. Однако, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить оптимальную концентрацию каждого газа и их длительность воздействия.

Интересный подход предложен в статье «A novel sleep aid device to reduce sleep latency using air-CO₂ mixed gas», где авторы рассматривают использование углекислого газа для лечения бессонницы. Здесь описывается механизм воздействия углекислого газа на сон, а также обсуждаются возможные побочные эффекты и противопоказания к его использованию.

Также стоит обратить внимание на книгу «Handbook of Sleep Disorders» [9], которая содержит обзор современных методов лечения бессонницы, включая газотерапию. В книге описываются результаты исследований по применению кислорода и различных газов, а также обсуждаются вопросы безопасности и эффективности данных методов.

В целом, исследования в области газотерапии для лечения бессонницы продолжаются, и это представляет большой интерес для медицины. Однако, необходимо проводить дополнительные исследования, чтобы определить оптимальные параметры воздействия каждого газа и их комбинаций на сон и на организм в целом.

1.3 Механизм действия инертного газа ксенон на организм человека

За последнее десятилетие наука достигла значительного прогресса в изучении механизмов действия ксенона на биологические процессы. Благодаря высокому потенциалу возможных положительных эффектов и отсутствию достоверных данных о возможных негативных последствиях, было организовано множество обширных доклинических и клинических исследований с целью определения перспектив использования ксенона в различных областях медицинской практики. В работе рассмотрены основные теории, объясняющие способность ксенона взаимодействовать с рецепторными комплексами человеческого организма.

Как и многие другие ингаляционные анестетики, ксенон способен взаимодействовать с различными рецепторами и ионными каналами. В то же время, эффекты, которые достигаются при таком взаимодействии, зачастую являются дополнительными и не всегда полностью объясняются изученными на данный момент

механизмами [10]. Несмотря на это, вопрос о том, как именно инертный газ взаимодействует с мембранными рецепторными комплексами, до сих пор остается не до конца изученным. Существует две основные теории, которые могут помочь разъяснить этот механизм.

Согласно молекулярной теории наркоза Полинга, биологическое действие ксенона заключается в его способности формировать в нервной ткани микрокристаллы клатратного типа, что приводит к блокировке синаптической передачи импульсов [11]. Но следует отметить, что данная гипотеза не является специфичной только для инертных газов и пытается объяснить общий механизм действия всех анестезирующих средств. Однако, в случае с ксеноном, у этой теории есть существенный недостаток: при атмосферном давлении клатраты ксенона остаются стабильными только при температуре ниже 24°C [12], поэтому возможность их образования *in vivo* остается предметом дальнейших дискуссий [13].

Овертон-Мейеровская липоидная теория объясняет механизм биологического действия инертных газов, особенно ксенона, через их высокую растворимость в липидах клеточных мембран. Это изменяет проницаемость мембраны для ионов и тормозит ее возбудимость. Растворение анестетика в фосфолипидном слое клеточной стенки вызывает перераспределение мембранного бокового давления - характерный профиль организации фосфолипидной стенки каждой клетки [14]. Большинство мембранных белков и ионных каналов чувствительны к изменению бокового давления, так как это может вызывать конформационные изменения в структуре трансмембранных белковых комплексов [14]. Этот механизм неспецифичен, поскольку способность анестетика оказывать биологическое действие определяется не только его химическими свойствами, но и его положением в клеточной мембране и строением конкретного типа рецепторов [15]. Данная теория подтверждается в работах Booker R.D., который объясняет гипнотические свойства ксенона через его высокую растворимость в фосфолипидном слое, приводящей к изменениям конформации субъединиц ионных каналов и нарушению их проницаемости [10].

Наибольшее количество исследований посвящено способности ксенона ингибировать глутаматергическую передачу. Глутаминовая кислота является основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС и активирует ионотропные и метаботропные рецепторы, что приводит к открытию катионселективного канала и поступлению Ca^{2+} и Na^{+} в клетку. В свою очередь, ионы кальция активируют протеинкиназу CaMK-II, что вызывает фосфорилирование белков нейрона-рецептора. Этот процесс имеет ключевое значение в регуляции нейрональной возбудимости и синаптической пластичности [16]. Наибольшая концентрация глутаматных рецепторов наблюдается в структурах мозга,

ответственных за память, обучение, эмоциональные реакции и сенсорную функцию, таких как гиппокамп, кора больших полушарий, миндалин и стриатум [17].

Интенсивное воздействие глутамата на нейроны может вызвать перевозбуждение, которое приводит к эпилептиформной активности [18]. Длительная активация NMDA-рецепторов может привести к патологическому повышению внутриклеточной концентрации кальция и запуску необратимых изменений, таких как активации Са-зависимых протеаз, эндонуклеаз и фосфолипаз. Этот процесс известен как эксайтотоксичность и может сыграть определенную роль в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и амиотрофический латеральный склероз [19].

В последнее время появляется все больше доказательств, которые свидетельствуют о прямом участии глутаминовой кислоты и ее рецепторов в функционировании различных периферических органов. Это говорит о том, что глутамат может рассматриваться не только как нейротрансмиттер, но и как распространенный цитокин, который способен воздействовать на клеточную активность в различных типах тканей [14].

Исследования показывают экспрессию NMDA-, AMPA- и каинатных рецепторов в клетках островков Лангерганса поджелудочной железы [19], где они участвуют в межклеточном взаимодействии, регулируя секрецию инсулина и глюкагона. Также методами гибридизации *in situ* и полимеразной цепной реакции показана экспрессия AMPA- и NMDA-рецепторов в клетках мозгового вещества надпочечников, где они являются одним из факторов стимуляции выброса катехоламинов в условиях стрессорного воздействия [20]. В периферической нервной системе ионотропные глутаматные рецепторы также участвуют в механизмах ноцицепции [21]. Кроме того, рецепторы глутаминовой кислоты обнаружены в сердце [22], печени [19] и легких [20]. Функционально активные NMDA-рецепторы также обнаружены в тромбоцитах [19], а их участие в регуляции мегакариоцитопоэза было доказано [20].

Недавние исследования показывают, что антагонисты глутаминовой кислоты могут ингибировать пролиферацию опухолевых клеток [21]. Антагонисты AMPA- и NMDA-рецепторов также оказывают концентрационно-зависимый антипролиферативный эффект на клетки различных линий опухолей (включая тиреоидную карциному человека, рак легкого, аденокарциному толстой кишки, рак молочной железы и другие), проявляемый в снижении скорости клеточного деления и повышении уровня мертвых клеток. Кроме того, антагонисты ионотропных глутаматных рецепторов ингибируют миграцию опухолевых клеток, вызывают морфологические изменения и усиливают противоопухолевое действие цитостатических препаратов в малых концентрациях [16].

Из недавних исследований стало известно, что ксенон является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов [17]. При концентрации 80% инертный газ может подавлять возбуждающие постсинаптические токи более чем на 60%, вызванные активацией NMDA-рецепторов в нейронах гиппокампа [28]. Изначально не было выявлено значительного влияния ксенона на AMPA- или кайнатные рецепторы, а также на ГАМКергические синапсы [19]. Однако, в последние годы проведенные исследования свидетельствуют о том, что ксенон способен ингибировать все типы ионотропных глутаматных рецепторов примерно в равной степени [20]. Некоторые исследователи связывают анестетические и нейропротективные свойства инертных газов с блокадой AMPA-рецепторов в префронтальной коре головного мозга и спинном мозге [21], в то время как блокада NMDA-рецепторов может вызывать различные изменения состояния сознания, когнитивных функций и эмоционального статуса, помимо снижения обмена веществ и модуляции болевых сигналов [22].

Ксенон, в отличие от большинства других общих анестетиков, не оказывает существенного влияния на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) - один из основных ингибиторных нейротрансмиттеров ЦНС, так же, как и на глицин. Эффекты ГАМК-агонистов (например, бензодиазепинов), такие как седация, анксиолиз, противосудорожное действие и миорелаксация, реализуются через активацию ГАМК-рецепторов [23].

Несмотря на то, что большинство исследователей выражают сомнения в способности инертных газов стимулировать ионотропные ГАМК-рецепторы или усиливать действие гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС млекопитающих [24], некоторые более свежие исследования показывают, что ксенон может привести к незначительной (~15%) активации ГАМК-рецепторов [26].

Интересными результатами являются данные исследований, показывающие способность ксенона значительно (более чем на 65%) подавлять активность серотониновых рецепторов 5-HT₃ типа [30]. Хотя роль этих рецепторов в физиологии до сих пор неясна, активация их селективными агонистами вызывает возбуждение нейронов рвотного центра, расположенного в продолговатом мозге, повышение тревожности, судорожную активность и усиление передачи болевых импульсов [29].

Ксенон, подобно закиси азота, является агонистом двупортовых калиевых каналов TREK-1 [27], которые регулируют возбудимость клеток и играют важную роль в длительности, частоте и амплитуде потенциала действия, повторной активации и механизмах обучения и памяти [23]. Активация данных каналов приводит к гиперполяризации мембраны, а их ингибирование - к деполяризации. Ингибирование двупортовых калиевых каналов является одним из механизмов действия серотонина,

норадреналина, глутамата и других лигандов, увеличивающих нейрональную возбудимость [24].

Все инертные газы, включая газовые смеси на основе ксенона, проявляют способность подавлять активность цитоплазматической кальциевой АТФазы (PMCA), связываясь с гидрофобным участком молекулы фермента и препятствуя её конформации [19].

Цитоплазматическая кальциевая АТФаза (PMCA) является ключевым элементом в системе активного транспорта ионов кальция, обеспечивая значительный градиент концентрации Ca^{2+} как внутри, так и снаружи клетки. В нейрональных тканях этот фермент принимает участие в регулировании синаптической активности, а его блокирование может препятствовать высвобождению нейромедиаторов из везикул и нарушить проведение нервных импульсов [25].

Понижение активности цитоплазматической кальциевой АТФазы в гладких мышцах стенок кровеносных сосудов приводит к увеличению концентрации кальция внутри клетки. Поскольку ионы Ca^{2+} играют важную роль в механизме мышечного сокращения, это приводит к повышению тонуса сосудистой стенки и, соответственно, к увеличению системного артериального давления [26].

В тканях с высоким уровнем пролиферации блокирование цитоплазматической кальциевой АТФ фазы может стимулировать апоптоз, открывая новые перспективы в разработке методов терапии для лечения ряда онкологических заболеваний [29].

Ряд исследований, проведенных отечественными и зарубежными учеными, указывает на способность ксеноно-кислородных газовых смесей блокировать никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) $\alpha 4\beta 2$ -типа [28]. Несмотря на то, что физиологическая роль данных ионных трансмембранных каналов в настоящее время изучена недостаточно, они широко распространены в центральной нервной системе и участвуют в процессах синаптической пластичности, а также в определении уровня нейрональной возбудимости. Кроме того, nAChR данного типа обнаруживаются в автономных ганглиях ЦНС, и их стимуляция способствует изменению нейровегетативного баланса с тенденцией к преобладанию активности симпатического звена нервной регуляции [27].

Было отмечено, что проведение ксеноновой анестезии практически не влияет на выраженность послеоперационного воспалительного процесса. Исследования показали лишь незначительное снижение активности фагоцитоза, но не было обнаружено существенного влияния на клетки системы мононуклеарных фагоцитов [28].

Интерес вызывают данные, указывающие на способность ксенона повышать активность индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF- 1α) в различных клеточных

культурах при длительной экспозиции в газовой среде, состоящей из 70% He и 30% O₂ [35]. Это может иметь высокую клиническую значимость, поскольку HIF-1 α стимулирует синтез таких белков, как фактор роста сосудов (VEGF) и эритропоэтин, которые повышают устойчивость организма к гипоксии, а также стимулируют ангиогенез и кроветворение [30]. С одной стороны, это может обеспечивать защитные свойства при ишемических заболеваниях миокарда, головного мозга и других органов, а с другой стороны, при определенных условиях HIF-1 α может потенцировать неконтролируемую пролиферацию клеток или обеспечивать их гибель путем активации экспрессии гена p53 – мощного индуктора апоптоза и супрессора опухолевых клеток [31].

Хотя многие исследования подтверждают стимуляцию экспрессии HIF-1 α при ингаляции анестетиков, таких как изофлуран, севофлуран и ксенон, величина этой активации сильно зависит от концентрации газа во вдыхаемой смеси, длительности экспозиции и выраженности сопутствующей гипоксии. В случае с ксеноновым наркозом экспрессия HIF-1 α , по некоторым данным, не сопровождается увеличением активности протеинкиназы mTOR, и потому положительное влияние инертных газов на пролиферацию клеток не было обнаружено [32]. Более того, исследования Ash S.A. показали, что ксенон *in vitro* может препятствовать размножению опухолевых клеток и снижать активность факторов ангиогенеза благодаря механизмам ингибирования NMDA-рецепторов [32].

2 Методология исследования

2.1 Необходимость методологии

Методология исследования в клинических испытаниях – это система методов, принципов и правил, которые используются для планирования, проведения, анализа и интерпретации данных, полученных в ходе исследования лекарственных средств или медицинских устройств на людях.

Она необходима для обеспечения надежности, достоверности и точности получаемых результатов, а также для соблюдения этических принципов и защиты прав и благополучия пациентов, участвующих в испытаниях.

Существует множество различных методологий исследований, но все они следуют базовым принципам:

Разработка протокола исследования: протокол определяет цели исследования, критерии включения и исключения, процедуры наблюдения, методы контроля качества и другие аспекты, которые должны быть учтены при проведении исследования.

Рандомизация и контроль: для минимизации влияния факторов, не связанных с тестируемым лекарством или устройством, испытуемые должны быть случайным образом распределены в группы контроля и эксперимента. Это позволяет получить объективные результаты о действии препарата.

Двойное слепое исследование: В таких исследованиях ни испытуемые, ни лечащие врачи не знают, кто получает тестовый препарат, а кто плацебо. Это позволяет уменьшить ошибки в интерпретации результатов и предотвратить подтверждение субъективных ожиданий.

Мониторинг безопасности: при проведении клинических испытаний осуществляется постоянный мониторинг побочных эффектов препарата и частоты их проявления. Если возникают серьезные проблемы, испытание может быть прервано.

Анализ данных: используются статистические методы для обработки данных, полученных в ходе исследования. Это помогает выявить различия между группами и подтвердить или опровергнуть работоспособность тестируемого препарата.

Методология исследования клинических испытаний является ключевым компонентом успешной разработки новых лекарственных средств и медицинских устройств, а также для обеспечения безопасности пациентов. Она помогает убедиться в эффективности и безопасности препарата перед его выпуском на рынок и использованием в практике клинических испытаний.

2.2 Рандомизация

Использовался метод случайной блока, соотношение количества испытуемых в экспериментальной группе к контрольной группе составляло 1:1, схема рандомизации была создана статистическим программным обеспечением. Испытуемые были распределены в экспериментальную и контрольную группу в соответствии со схемой рандомизации.

В этом испытании используется проектирование слепого метода. Экспериментальные продукты обслуживались специальным персоналом, а непосредственные операторы, оценщики и испытуемые не могут знать информацию об экспериментальных и контрольных продуктах, чтобы свести к минимуму ошибки экспериментального продукта.

2.3 Количество требуемых пациентов

Это исследование является предварительным клиническим экспериментом, планируемый отбор: 60 испытуемых, из которых 30 испытуемых в группу вмешательства и 30 испытуемых в контрольную группу.

2.4 Критерии отбора испытуемых

2.4.1 Критерии отбора

Испытуемые должны соответствовать всем следующим условиям, чтобы быть включенными в исследование:

1. Возрастной диапазон 18-65 лет (включительно), среди которых по соотношению 1:1:1:1 выделены группы испытуемых 18-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет и 60-65 лет, ограничения по полу отсутствуют;
2. В настоящее время соответствуют диагностическим критериям бессонницы DSM-5, а общий балл по Питтсбургской шкале индекса качества сна составляет ≥ 5 ;
3. Могут соответствовать легкой тревожности или депрессивными симптомами соответственно: HAMD-17 <17 баллов и HAMA <14 баллов;
4. Имеют достаточный уровень образования, чтобы пройти проверку и оценку, необходимые для участия в исследовании;
5. Не зафиксировано употребление препаратов, связанных с данным клиническим исследованием, за 2 недели до включения;
6. Добровольное участие в данном клиническом исследовании и подписание информированного согласия испытуемого.

2.4.2 Критерии исключения

Испытуемые, которые соответствуют любому из следующих критериев, не будут включены в это исследование:

1. Больные вторичной бессонницей;
2. Испытуемые с текущим или предыдущим диагнозом других психических заболеваний, включая шизоаффективное расстройство, шизоаффективный психоз, депрессию, биполярное расстройство, генерализованную тревогу, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и т. д.;
3. Испытуемые, страдающие в настоящее время тяжелыми нестабильными соматическими заболеваниями, включая, но не ограничиваясь нестабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями, легочными заболеваниями (пневмония, бронхит, бронхиальная астма, заболевания с риском пневмоторакса и легочные заболевания, вызванные различными причинами); нарушение функции почек (ALT или AST в 2 раза выше верхней границы нормы), почечная недостаточность (BUN или SCr в 2 раза выше верхней границы нормы), сахарный диабет I типа, тяжелая анемия (Hb < 90 г/л), тяжелая острая системная инфекция или иммунное заболевание, острое инфекционное заболевание, заболевание нервной системы, заболевание пищеварительной системы и т.д.;
4. Испытуемые с различными геморрагическими болезнями;
5. Артериальное давление более 140 мм рт. ст. или менее 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление более 90 мм рт. ст. или менее 60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений больше 100 уд/мин или меньше 55 уд/мин;
6. Насыщение крови кислородом (SpO₂) ниже 95%;
7. В течение последнего года имеется зависимость или злоупотребление алкоголем, или другими психоактивными веществами;
8. Испытуемые с аллергией или аллергией на использование испытуемого продукта;
9. Испытуемые с планируемой беременностью, беременные или кормящие женщины в течение 6 месяцев;
10. Испытуемые, которые участвовали в других интервенционных клинических исследованиях в течение 4 недель до начала этого исследования;
11. Исследователи не считают целесообразным участие в этом клиническом испытании.

2.4.3 Критерии отбраковки

В любое время в ходе исследования испытуемые, отвечающие любому из следующих условий, будут исключены из исследования:

1. Испытуемые, которые признаны непригодными для включения после зачисления;
2. Испытуемые отсутствующие на лечении 2 раза подряд или более;
3. Испытуемые, практикующие комбинированное использование запрещенных методов лечения (включая препараты от бессонницы, СВТИ, МЕСТ, rTMS и др.);
4. Другие обстоятельства, которые главный исследователь считает необходимыми для прекращения исследования.

2.5 Критерии прекращения клинических испытаний и правила прекращения клинических испытаний

2.5.1 Критерии прекращения клинических испытаний

Слишком много испытуемых уходят, что делает результаты исследования ненадежными, поэтому следует избегать ненужных уходов. Если испытуемый отказывается от исследования из-за нежелательных явлений или ненормальных результатов лабораторных тестов, он должен быть записан в отчетность и уведомить поручителя. Результаты анализа всех испытуемых, которые были отобраны и вошли в экспериментальное исследование, независимо от того, покинули они исследование или нет, должны быть сохранены, также требуется исходный анализ (ITT).

В любой момент исследование будет прекращено при соблюдении любого из следующих условий, а соответствующая оценка и обследование после запланированного вмешательства будут завершены:

1. Если испытуемые были признаны непригодными для включения после зачисления;
2. Сам испытуемый или его законный опекун решают выйти из исследования;
3. Возникают серьезные нежелательные явления, которые испытуемый не может переносить;
4. Испытуемые экспериментальной группы отсутствовали на лечении 2 раза подряд и более;
5. Испытуемые использовали комбинированные запрещенные методы лечения (включая препараты от бессонницы, системную психотерапию, МЕСТ, rTMS и др.);
6. Другие обстоятельства, которые главный исследователь считает необходимыми для прекращения исследования;
7. Испытуемый потерян для дальнейшего наблюдения.

Испытуемые имеют право выйти из исследования в любое время и по любой причине, будь то во время скрининга или клинической фазы. Исследователи должны

связываться с пациентами по телефону или при последующем наблюдении, или через их опекунов, чтобы как можно полнее понять причины отказа от участия в исследовании.

Исследователь также имеет право принять решение об отказе испытуемых от участия в исследовании в случае рецидива исходного заболевания, возникновения серьёзных нежелательных явлений, невозможности продолжения исследования, нарушения плана лечения, плохой приверженности испытуемых из-за внедрения или по другим причинам.

2.5.2 Критерии завершения клинических испытаний

Клинические испытания могут быть завершены при соблюдении любого из следующих условий:

1. В протоколе клинического исследования были обнаружены серьёзные ошибки или значительные отклонения во время исследования, что затрудняет оценку безопасности и эффективности исследуемого продукта;
2. Руководитель проекта (например, по финансовым причинам, причинам управления и т. д.) просит прекратить испытание;
3. Произошли серьёзные нежелательные явления, связанные с испытанием, и считалось, что риски для испытуемых перевешивают преимущества продолжения испытания;
4. Компетентный административный орган отменяет тест.

В случае возникновения вышеуказанной ситуации спонсор должен незамедлительно уведомить всех исследователей, учреждения и комитеты по этике: в отношении испытуемых, прошедших лечение с помощью экспериментальных устройств. Спонсор должен выполнять свои обязанности перед испытуемым во время исследования в соответствии с содержанием подписанной формы информированного согласия.

2.6 Исследуемые группы

2.6.1 Экспериментальная группа

Ежедневное лечение начинается в 10 утра с продолжительностью от 3 до 6 минут, в зависимости от объёма лёгких и возраста (см. Таблицу 2.1). В случае нарушения физиологического цикла лечение должно быть приостановлено и продолжится через три дня после восстановления.

Таблица 2.1 – Ксеноновая терапия соотношения газовых показателей (рост: 100см-220см, возраст :18 -65 лет)

Объем лёгких (мл)	Возраст	Xe (мл)	Кислород (ml)	Время (мин)
≤ 3000	18 - 39	400±10%	1300±10%	3
	40 - 49	500±10%	1550±10%	4
	50 - 59	600±10%	1800±10%	5
	60 - 65	700±10%	2050±10%	6
3001 - 4000	18 - 39	482±10%	1598±10%	3
	40 - 49	590±10%	1864±10%	4
	50 - 59	698±10%	2130±10%	5
	60 - 65	806±10%	2396±10%	6
4001 -5000	18 - 39	565±10%	1897±10%	3
	40 - 49	681±10%	2179±10%	4
	50 - 59	797±10%	2461±10%	5
	60 - 65	913±10%	2743±10%	6
5001 -6000	18 - 39	650±10%	2200±10%	3
	40 - 49	775±10%	2500±10%	4
	50 - 59	900±10%	2800±10%	5
	60 - 65	1025±10%	3100±10%	6

Установка параметров для компонентов оборудования:

- GSE декомпрессор: 2 атм (0,2 МПа) ± 10%;
- Аккуратный клапан низкого давления: 0,02 МПа ±10%;
- Основание тройника: 1000 мл/мин ± 10%.

2.6.2 Контрольная группа

Тот же процесс, что и в исследовательской группе, но испытуемые контрольной группы вдыхают воздух.

2.7 Оценка эффективности и безопасности

2.7.1 Индекс оценки эффективности

2.7.1.1 Основные показатели оценки

Эффективность сна: базовый показатель, неделя после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства.

2.7.1.2 Показатели вторичной оценки

1. Питтсбургский индекс качества сна (PSQI);
2. Шкала оценки тревожности Гамильтона (HAMА);
3. Шкала оценки депрессии Гамильтона (HAMD-17);
4. Шкала оценки сонливости Эпворта (ESS);
5. Афинская шкала оценки бессонницы (AIS).

Было проведено четыре оценки: базовый показатель, неделя после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства.

2.7.2 Индекс оценки безопасности

Показатели оценки безопасности должны включать:

1. Нежелательные явления: базовый показатель, неделя после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства.
2. Лабораторные анализы: общий анализ крови (Hb, RBC, WBC, PLT, NEUT), общий анализ мочи, функция печени (ALT, AST), функция почек (Cr, BUN или UREA), уровень сахара в крови, липиды крови, ферменты миокарда, электролиты. Всего было проведено 2 теста после скрининга и вмешательства.
3. Электрокардиограмма: всего было проведено 2 теста после скрининга и вмешательства.

2.7.3 Индекс производительности устройства

Оценка устройств проводится по следующим пунктам:

1. Графические символы и текст на панели должны быть четкими, равномерными, без царапин, а текст и знаки должны быть хорошо видны;
2. Соединение крепежа должно быть прочным и надежным, не должно быть люфта, а движущиеся части должны быть устойчивыми;
3. Во время теста продукт (включая систему программного обеспечения) находится в рабочем состоянии, в его работе не происходит отказов и сбоев.

2.8 Статистические методы и содержание анализа

2.8.1 Статистические принципы и методы

Во всех тестах статистического анализа используются двусторонние тесты, а статистика тестов и соответствующие им р-значения рассчитываются напрямую. Все тестовые уровни приняты равными $\alpha=0,05$, то есть р-значение меньше или равное 0,05 будет считаться статистически значимым.

Принципы статистического описания данных и проверки гипотез, следующие:

1. Описание показателей позволит рассчитать среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимум, максимум, нижний квартиль (Q1), верхний квартиль (Q3), межквартильный диапазон (Q3-Q1).
2. Групповой t-критерий использован для сравнения показателей измерений между группами, а ANOVA использован для сравнения внутри группы;
3. Если для сравнения между группами учитывается влияние ковариант, используется ковариационный анализ (Analysis of covariance), если при сравнении двух классификационных показателей и ранговых показателей учитывается влияние центра или других факторов, используется критерий CMH χ^2 (статистика Кохрена-Мантеля-Хензеля) или логистический регрессионный анализ.

2.8.2 Содержание статистического анализа

2.8.2.1 Случаи, включенные в анализ

Количество зачисленных и завершенных случаев в каждом центре, а также распределение случаев в каждом анализируемом наборе были обобщены, а также классифицированы и обобщены причины отсева и причины отказа от участия в PPS. Были сопоставлены общие показатели отсева между двумя группами.

2.8.2.2 Базовый анализ

Были описаны демографические данные (возраст, пол, этническая принадлежность, брак, рост, вес и т. д.), история аллергии, история болезни в прошлом и настоящем, сопутствующие лекарства, история болезни, связанная с бессонницей, жизненная емкость двух групп испытуемых. Сравнению между группами, чтобы определить баланс исходных значений между двумя группами. Метод сравнения между группами соответствовал положениям 2.8.1.

2.8.2.3 Анализ эффективности

Анализ эффективности был основан на наборе представленных данных.

2.8.2.3.1 Первичный показатель эффективности

Эффективность сна рассчитывалась следующим образом:

Расчетное значение эффективности сна = время сна ÷ (время пробуждения - время отхода ко сну) × 100%

Была рассчитана эффективность сна двух групп испытуемых: базовый показатель, неделя после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства. А также проведен описательный анализ и анализ сравнения между группами: эффективность сна через неделю после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства. Описательный анализ и межгрупповой сравнительный анализ были проведены для статистической оценки изменения исходного уровня, для относительной величины изменения исходного уровня в каждый момент времени был проведен сравнительный анализ группы до и после.

2.8.2.3.2 Вторичные показатели эффективности

1. Латентность сна и связанные с ней показатели;
2. Оценка Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) рассчитывается по 7 факторам: качество сна, время засыпания, время сна, эффективность сна, расстройство сна, гипноз, дневная дисфункция.

Общая оценка PSQI = качество сна + время начала сна + время сна + эффективность сна + нарушение сна + снотворные препараты + дневная дисфункция.

Каждый фактор оценивается в диапазоне от 0 до 3 баллов, общий балл варьируется от 0 до 21 баллов;

3. Шкала оценки тревожности Гамильтона (НАМА) рассчитывается по двум факторам: Соматическая тревога и Психическая тревога.

Общая оценка равняется сумме баллов по 14 пунктам, общий диапазон баллов составляет от 0 до 56 баллов, оценка по фактору физическая тревога составляет от 0 до 28 баллов, а оценка по фактору психическая тревога составляет от 0 до 28 баллов, далее преобразуется общее количество баллов в категории:

- От 0 до 7 баллов: нет симптомов тревоги;
- От 8 до 13 баллов: может быть тревога;
- От 14 до 20 баллов: должно быть беспокойство;
- От 21 до 28 баллов: должно быть явное беспокойство;
- От 29 до 56 баллов: возможна сильная тревога.

4. Оценочная шкала Гамильтона для оценки депрессии (НАМД-17) рассчитывается по 5 факторам: соматизацию тревоги, вес, когнитивные нарушения, заторможенность и расстройство сна.

Общая оценка равняется сумме баллов по 17 пунктам, сумма по 17 пунктам колеблется от 0 до 54 и преобразовывается Общее количество баллов в категории:

- От 0 до 6 баллов : нормально;
- От 7 до 17 баллов : может быть депрессия;
- От 17 до 24 баллов : депрессия;
- От 25 до 54 баллов : глубокая депрессия;

5. Шкала общего клинического впечатления (CGI): оценивается с помощью индекс эффективности CGI и преобразует элемент общий балл в соответствии со следующей таблицей:

Таблица 2.2 – Шкала общего клинического впечатления (CGI)

Общий балл	01	02	03	04	05	06	07	08
EI	4.00	2.00	1.33	1.00	3.00	1.50	1.00	0.75
Общий балл	09	10	11	12	13	14	15	16
EI	2.00	1.00	0.67	0.50	1.00	0.50	0.33	0.25

6. Шкала оценки сонливости Эпворта (ESS) рассчитывается по 8 пунктам, а общее значение балла варьируется от 0 до 24 баллов и преобразовывается общее количество баллов в категории:

- От 0 до 6 баллов: нормальный сон;
- От 7 до 8 баллов: общая сонливость;
- От 9 до 24 баллов: ненормальная (возможно, патологическая) сонливость.

7. Оценка Афинской рейтинговой шкалы бессонницы (AIS) рассчитывается по 8 пунктам, а общее значение оценки находится в диапазоне от 0 до 24 баллов и преобразовывается общее количество баллов в категории:

- От 0 до 3 баллов: отсутствие нарушений сна;
- От 4 до 5 баллов: возможное нарушение сна;
- От 6 до 24 баллов: присутствует бессонница.

Была рассчитана эффективность сна двух групп испытуемых: базовый показатель, неделя после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства. А также проведен описательный анализ и анализ сравнения между группами: эффективность сна через неделю после вмешательства, 4 недели после вмешательства и 12 недель после вмешательства. Описательный анализ и межгрупповой сравнительный анализ были проведены для статистической оценки изменения исходного уровня, для относительной величины изменения исходного уровня в каждый момент времени был проведен сравнительный анализ группы до и после.

2.8.2.4 Анализ безопасности

2.8.2.4.1 Нежелательные явления

Тип, тяжесть, частота и связь с исследуемым препаратом всех нежелательных явлений во время лечения будут занесены в отчётную таблицу. В пункте 2.5.1 описаны подробности прекращения исследования из-за нежелательных явлений и случаев тяжелых или серьезных нежелательных явлений. В ходе проведения исследования рассчитывается количество и частота нежелательных явлений в двух группах, а сравнение между группами проводили с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

2.8.2.4.2 Основные показатели жизнедеятельности

Показатели жизненно важных функций (температура тела, частота сердечных сокращений, дыхание, кровяное давление, насыщение крови кислородом) до и после лечения в двух группах были описаны и сравнены между группами испытуемых.

2.8.2.4.3 ЭКГ

Результаты исследования ЭКГ до и после лечения в двух группах были описаны и сравнены между группами испытуемых.

2.8.2.4.4 Лабораторное исследование

До и после лечения в двух группах были описаны: анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы), анализ мочи (белок в моче, сахар в моче, эритроциты в моче, лейкоциты в моче), функция печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), функция почек (креатинин, азот мочевины крови), глюкоза крови (глюкоза крови натощак), липиды крови (холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, общий холестерин, триглицериды), ферменты миокарда. (креатинкиназа, изоферменты креатинкиназы), СКМВ/СК, лактатдегидрогеназа, изофермент лактатдегидрогеназы), электролиты (ион калия, ион натрия, ион кальция, хлорид-ион) и другие лабораторные показатели, а также произведено сравнение между группами испытуемых.

Нормальные или аномальные лабораторные тесты до лечения не имеют значения, аномальные результаты после лечения имеют значение. Список показателей, которые имеют значимое отклонение от нормального диапазона после лечения, является аномальным. Оценивается связь между аномальными изменениями и лекарствами. Элементы аномальной проверки должны быть перечислены один за другим.

2.8.2.5 Программное обеспечение для статистического анализа

Анализ данных проводится на языке Python с использованием библиотек: pandas, numpy, matplotlib, seaborn, sklearn.

3 Аналитика и сопровождение

3.1 Предобработка данных

В качестве материала для статистического анализа, представлены две равные выборки (по 16 испытуемых), набранные по специальной методике, которая позволяла бы предположить ее случайный характер. Первая группа принимала препарат, содержащий Хе, а вторая группа принимала воздух («плацебо»). Требуется подтвердить (или опровергнуть) гипотезу о влиянии препаратов, содержащих Хе, на улучшение сна по сравнению с группой, где этот препарат был заменен на воздух («плацебо»), о чем испытуемые не знали.

Для оценки критерия качества сна были использованы инструментальные объективные приборы и субъективные опросы испытуемых. В расчетах объективные данные были приняты в качестве опорных.

Перед началом статистического анализа была произведена очистка данных, после чего убраны пациенты, у которых на начало эксперимента объективный показатель эффективности сна был более 85% и менее 50%, связано это с тем, чтобы убрать так называемые «хвосты», связанные со случаями, которые относятся к людям со скрытыми недомоганиями (или болезнями).

Так же из каждой выборки были исключены данные, которые являются выбросом, так как их показатель сильно выбивается из всей выборки. Исходные данные представлены в таблице 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1 – Эффективность применения Хе в динамике

№ п.п. Хе	Эффективность сна (%) Базис Хе	Эффективность сна (%) после вмешательства (ч/з 7 дней) Хе	Эффективность сна (%) цикл посещения 4-нед (ч/з 1 мес) Хе	Эффективность сна (%) цикл посещения 12-я нед. (ч/з 3 мес) Хе
1	78,18	53,83	84,22	77,84
2	83,99	87,37	71	94,58
3	51,45	59,45	58,76	67,96
4	77,16	87,26	88,03	92,99
5	81,33	86,94	65,91	89,77
6	75,15	56,49	67,9	81,03
7	72,18	62,21	70,72	82,12
8	68,79	74,43	63,17	80,58

9	84,58	88,22	95,3	95,41
10	84,65	77,82	95,24	86,99
11	80,04	86,63	88,89	96,68
12	96,1	79,14	73,75	71,89
13	74,65	73,84	93,49	88,64
14	64,54	66,26	84,8	91,72
15	29,27	45,11	39,92	59,07
16	88,03	82,82	86,7	86,09

Таблица 3.2 – Эффективность применения “плацебо” в динамике

№ п.п. Воздух	Эффективность сна (%) Базис Воздух	Эффективность сна (%) после вмешательства (ч/з 7 дней) Воздух	Эффективность сна (%) цикл посещения 4-нед (ч/з 1 мес) Воздух	Эффективность сна (%) цикл посещения 12-я нед (ч/з 3 мес) Воздух
1	67,5	86,45	59,46	67,5
2	92,52	67,64	73,64	87,88
3	80,5	43,95	57,21	85,18
4	71,15	59,7	78,58	80,55
5	61,81	77,51	84,43	59,42
6	43,8	79,61	85,76	85,69
7	73,21	74,24	79,03	75,94
8	61,15	74,43	84,03	85,02
9	79,39	75,62	90,59	94,03
10	76,69	72,28	70,3	68,24
11	56,45	45,99	50,2	95
12	63,75	74,84	84,29	92,04
13	46,44	59,23	71,49	83,72
14	46,09	70,13	70,05	67,25
15	54,37	69,19	75,34	69,26
16	41,39	85,23	86,4	90,47

3.2 Базовый анализ

Для проверки корректности сравнения двух групп, был проведён анализ на выявление баланса выборок и их сопоставимость:

- Не было значительного различия в базовом распределении демографических данных, что указывает на то, что распределение между группами было сбалансированным и сопоставимым;
- Не было существенной разницы в истории аллергии между двумя группами ($P > 0,05$), что позволяет предположить, что распределение между группами сбалансировано и сопоставимо;
- Не было значительного различия в предыдущей истории болезни и истории приема лекарств между двумя группами ($P > 0,05$), что позволяет предположить, что распределение между группами было сбалансированным и сопоставимым;
- Обе группы испытуемых не имели комбинированного лечения в исходном слое и в каждой точке посещения до и после лечения, и не было значимого различия в распределении ($P > 0,05$), что указывает на то, что распределение между группами было сбалансированным и сопоставимым;
- Не было значительного различия в распределении привычек сна и дневных функций между двумя группами испытуемых ($P > 0,05$), что позволяет предположить, что распределение между группами было сбалансированным и сопоставимым;
- Не было существенной разницы в распределении жизненной емкости легких между двумя группами ($P > 0,05$), что свидетельствует о том, что распределение между группами было сбалансированным и сопоставимым.

3.3 Оценка безопасности

Не было существенной разницы в частоте нежелательных явлений и нежелательных реакций между двумя группами ($P > 0,05$), результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Результаты безопасности

Предмет исследования	p-значение
Систолическое кровяное давление[mmHg]-период проверки	0,60
Диастолическое артериальное давление[mmHg]-период проверки	0,63
Пульс	0,22
Насыщенность кислорода в крови	0,47
Температура тела	0,05
Результаты экг	1,00
Гемоглобин	0,14
Эритроциты	0,04 ¹

¹ Отклонение для группы «плацебо»

Лейкоциты	0,76
Тромбоциты	0,77
Нейтрофильные гранулоциты	0,81
Аланинаминотрансфераза	0,10

3.4 Нормальность распределений

Для проверки гипотезы эффективности использования препаратов, содержащих Хе, и группы, где вместо Хе использовался «плацебо», предлагается использовать критерий Стьюдента. Главным условием применения критерия Стьюдента является нормальное распределение данных в представленных группах. Для оценки нормальности распределения предлагается использовать график Q-Q plot, ввиду малого количества наблюдений [33].

Из рисунка 3.1 и рисунка 3.2 следует, что все данные подвержены нормальному распределению, и имеют отклонение от нормального распределения в пределах нормы, и незначительные выбросы на промежуточных измерениях [33].

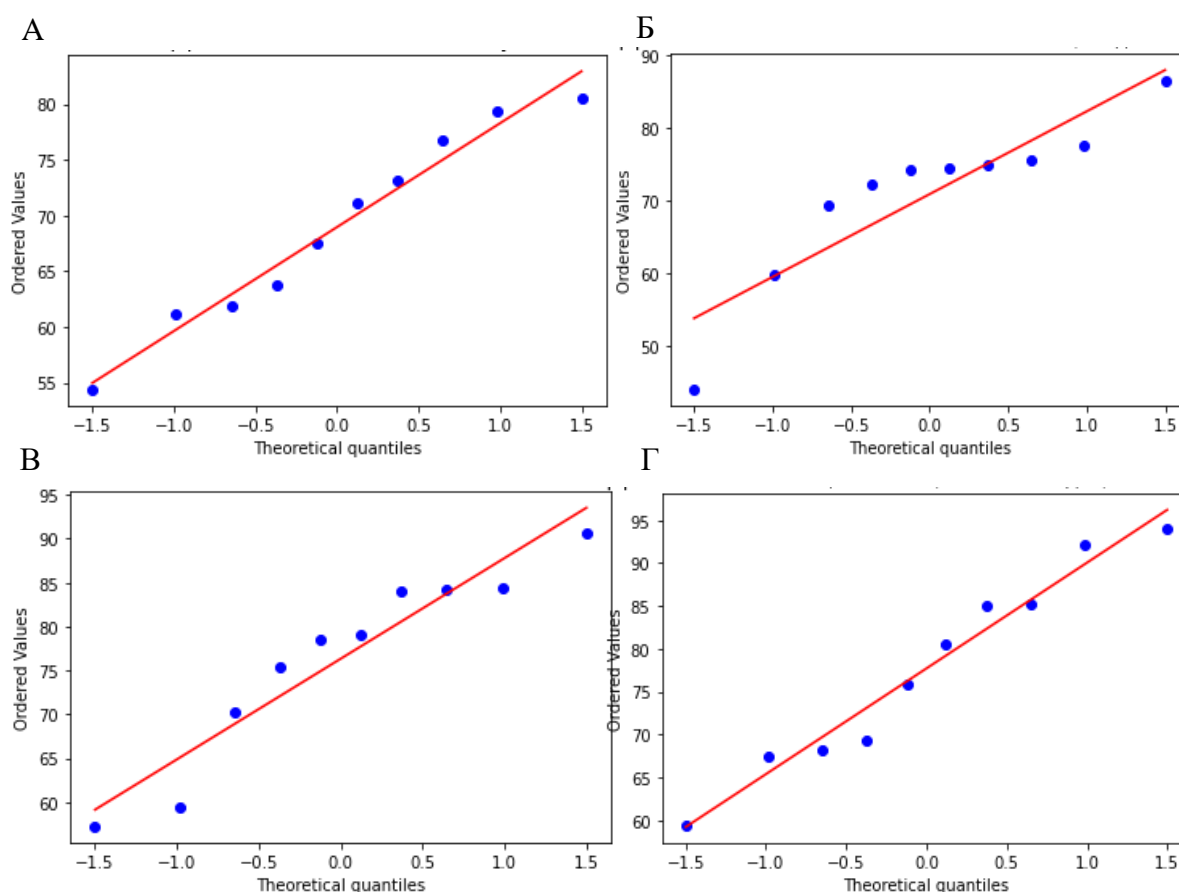


Рисунок 3.1 Распределение теоретических значений относительно ожидаемых для нормального распределения в группе «плацебо»:

- А – Начало испытаний;
- Б – Неделя после взаимодействия;
- В – 4 недели после взаимодействия;
- Г – 12 недель после взаимодействия.

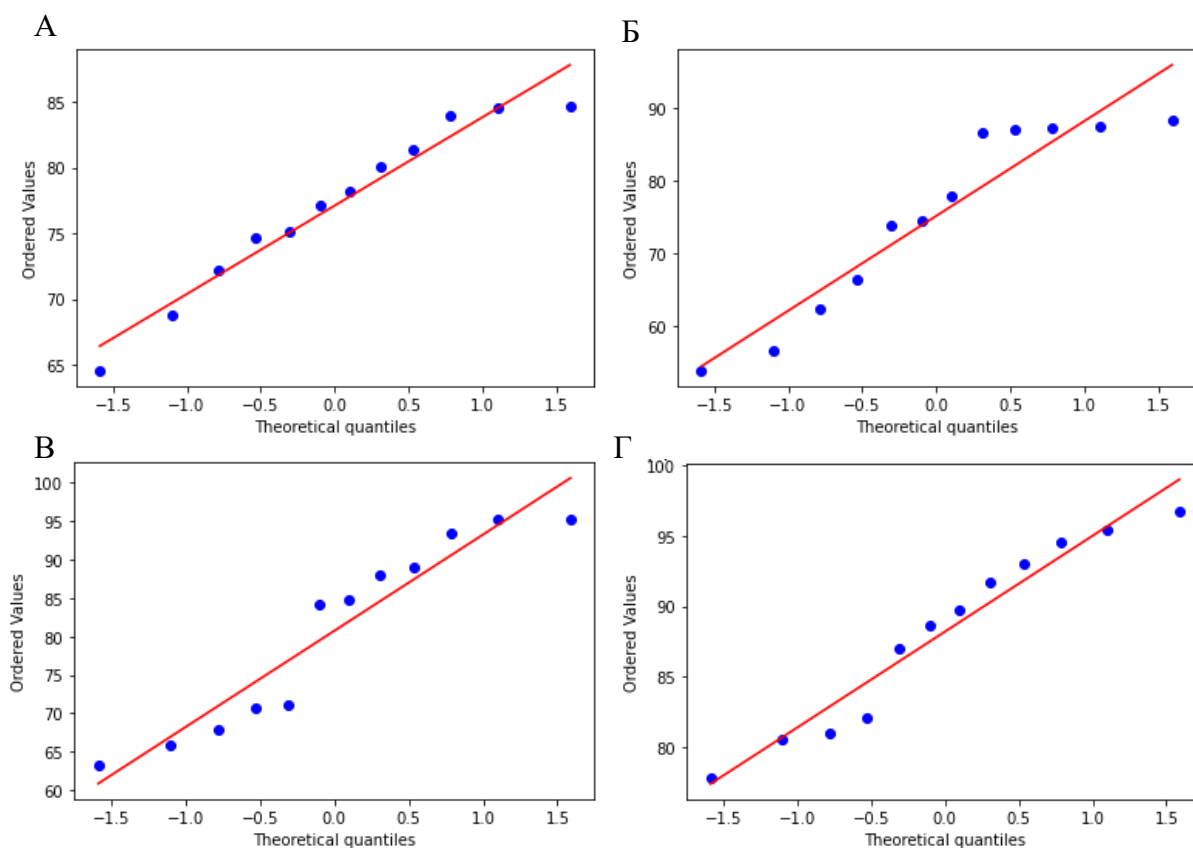


Рисунок 3.2 Распределение теоретических значений относительно ожидаемых для нормального распределения в группе «Xe»:

А – Начало испытаний;

Б – Неделя после взаимодействия;

В – 4 недели после взаимодействия;

Г – 12 недель после взаимодействия.

3.5 Статистический анализ

Сформулируем две гипотезы:

Нулевая гипотеза предполагает, что в генеральной совокупности нет различия между средними значениями эффективности сна после трёх месяцев применения препаратов с содержанием Хе и «плацебо» [34]. Тогда как альтернативная гипотеза будет говорить, что средние показатели не равны и тем самым эффективность использования Хе будет отлична от использования воздуха в качестве «плацебо» [33].

Данные анализа, говорят о том, что нулевую гипотезу можно отклонить. Т.к. статистическое значение критерия Стьюдента равно 2,563, а р-значение равно 0,023. Это значит, что вероятность того, что в генеральной совокупности нет различия 2,3% [33].

Отобразим это на рисунке 3.3, на полученном графике отображены средние значения и 95% доверительный интервал [33].

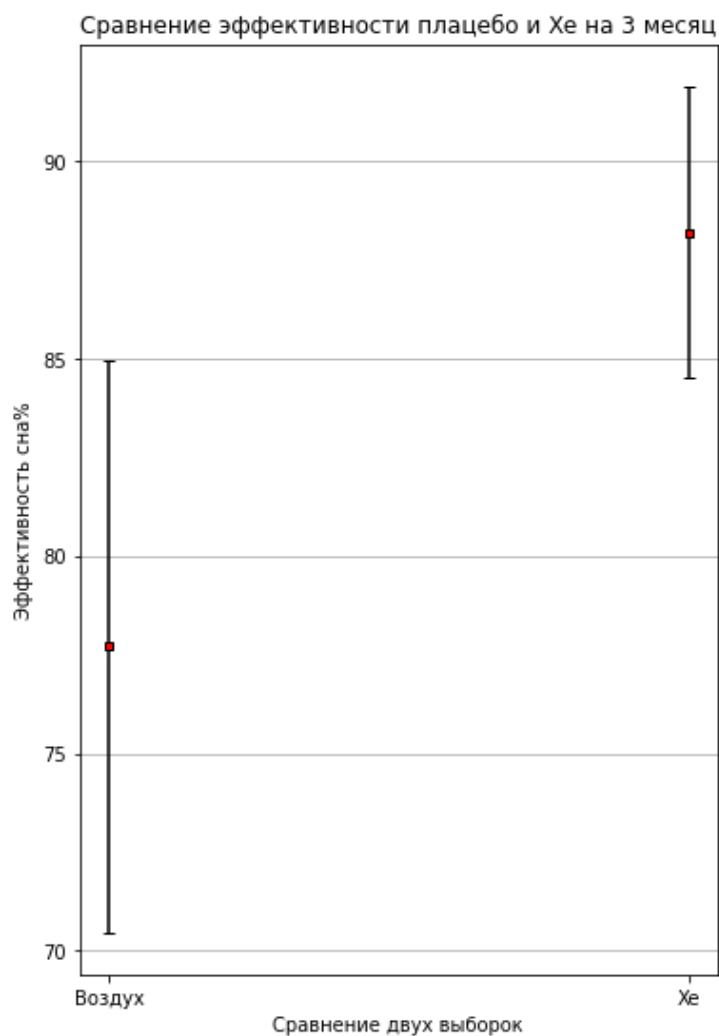


Рисунок 3.3 – Сравнение групп на момент завершения испытаний.

Также необходимо проверить влияет ли препарат с течением времени.

Для этого необходимо применить тест ANOVA, и выделить две гипотезы[35].

Нулевая гипотеза говорит о равенстве средних, альтернативная о их неравенстве [33].

Для препаратов, содержащих Хе статистическое значение равно 4,057, а р-значение 0,012, из чего можно сделать вывод, что препарат имеет влияние на изменение эффективности сна. Визуально результаты отображены на рисунке 3.4 [33].

Для препаратов, с плацебо статистическое значение равно 1,54, а р-значение 0,22, это говорит о том, что верна нулевая гипотеза, следовательно, нельзя говорить о влиянии плацебо на эффективность. Визуально результаты отображены на рисунке 3.5 [33].

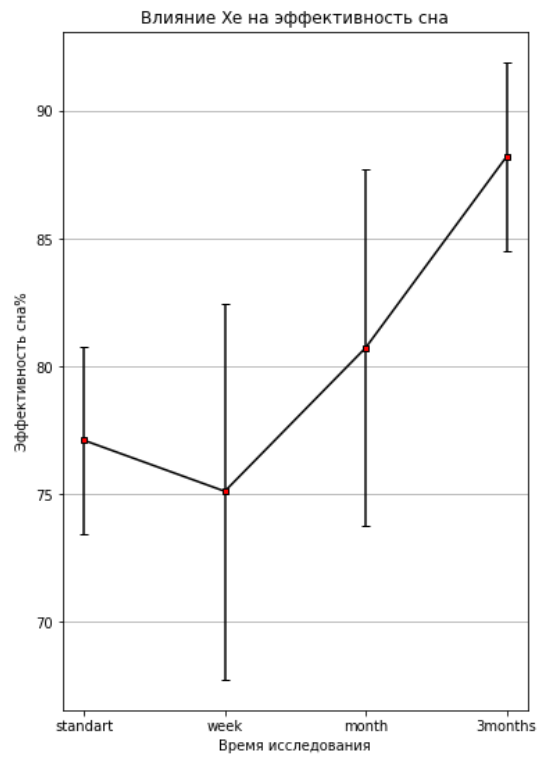


Рисунок 3.4 – Сравнение средних значений (\bar{X}) в динамике на протяжении всего исследования

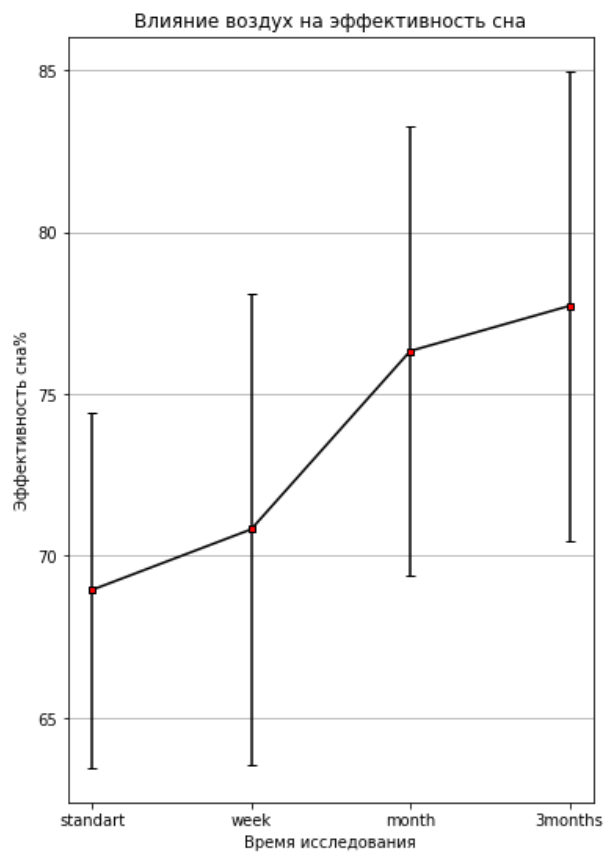


Рисунок 3.5 – Сравнение средних значений (плацебо) в динамике на протяжении всего исследования

3.6 Метод Монте-Карло

Для работы с малым количеством данных, предлагается использование синтетических данных. Ряд особенностей при работе с синтетическими данными:

- Синтетические данные могут приблизительно моделировать реальные данные и помочь в определении того, какая информация может быть получена из исследований;
- Синтетические данные не гарантируют достоверности результатов, и их следует использовать только как начальную точку;
- Необходимо убедиться, что синтетические данные наиболее точно отражают реальные данные, чтобы избежать возможных ошибок в интерпретации результатов и принятия дальнейших решений на основе этих данных.

В работе для генерации данных используется метод Монте-Карло с дополнительной модификацией, который основан на идее моделирования случайных процессов [37].
Нюансы при реализации метода:

- Сохранение распределения данных;
- Включаются выбросы, которые были исключены при проведении анализа².
- Генерация для каждой группы по 84 наблюдения³;
- Генерация нового значения, на основе расчёта регрессионного коэффициента для n наблюдений из выборки.

Для статистического описания используются методы ANOVA (сравнение внутри группы) и t-тест для анализа двух совокупностей. Для оценки доверительных интервалов статистических результатов используется Бутстрап (Bootstrap) [36]. Всего генерируется 100 синтетических групп для каждой исследуемой группы, каждая группа смешивается с исходными данными и для каждой группы проводится 1000 итераций расчёта, после чего результаты усредняются и рассчитываются доверительные интервалы. Результаты представлены в таблице 3.4.

² Это может помочь повысить реалистичность сгенерированных данных.

³ Дискуссионный вопрос о том, сколько должно быть данных. Если используется малое количество синтетических данных, то есть риск получения неточных или искаженных результатов. Однако, большое количество данных может привести к потере некоторых важных особенностей исходных данных и в результате получить менее точные или неадекватные заключения.

Таблица 3.4 – результаты р-значения тестов синтетических данных

	Нижняя граница 5%	Верхняя граница 95%	Медианное значение
ANOVA (плацебо)	0,017	0,274	0,121
ANOVA (Хе)	0,008	0,132	0,036
t-тест	0,013	0,061	0,029

Результаты статистического расчёта подкрепляют результаты на исходных данных. При этом верхняя граница для всех тестов, указывает на отсутствие статистической значимости. Это объясняется включением выбросов в выборку для рассмотрения крайних случаев.

3.7 Показатели вторичной оценки

Методы основаны на наблюдении и оценке различных симптомов у пациентов, методы вторичной оценки могут быть подвержены различным неточностям, связанными с субъективностью оценки пациентов, медицинскими работниками или исследователями. Результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – результаты статистического анализа для вторичной оценки

p-value	t-тест	ANOVA
PSQI	> 0,05	< 0,05
HAMA	< 0,05	< 0,05
HAMD-17	> 0,05	< 0,05
ESS	> 0,05	< 0,05
AIS	> 0,05	< 0,05

В течение исходного периода исследования не было существенной разницы в распределении общего балла по показателям вторичной оценки и балла каждого фактора между двумя группами ($p > 0,05$), что указывает на то, что распределение между группами было сбалансированным и сопоставимо.

По сравнению с исходным уровнем общие баллы испытуемых в двух группах показали тенденцию к снижению после вмешательства на 12-й неделе, а разница между двумя группами до и после лечения была статистически значимой ($P < 0,05$), только для

шкалы тревожности Гамильтона. На 12-й неделе улучшение в группе, которая принимала ксенон, было лучше, чем в группе с плацебо, а разница между группами была статистически значимой ($p < 0,05$).

3.8 Web-интерфейс

Для удобства выполнения последующих работ, программа для анализа данных была имплементирована в Web-интерфейс. Написана программа на Python с использованием

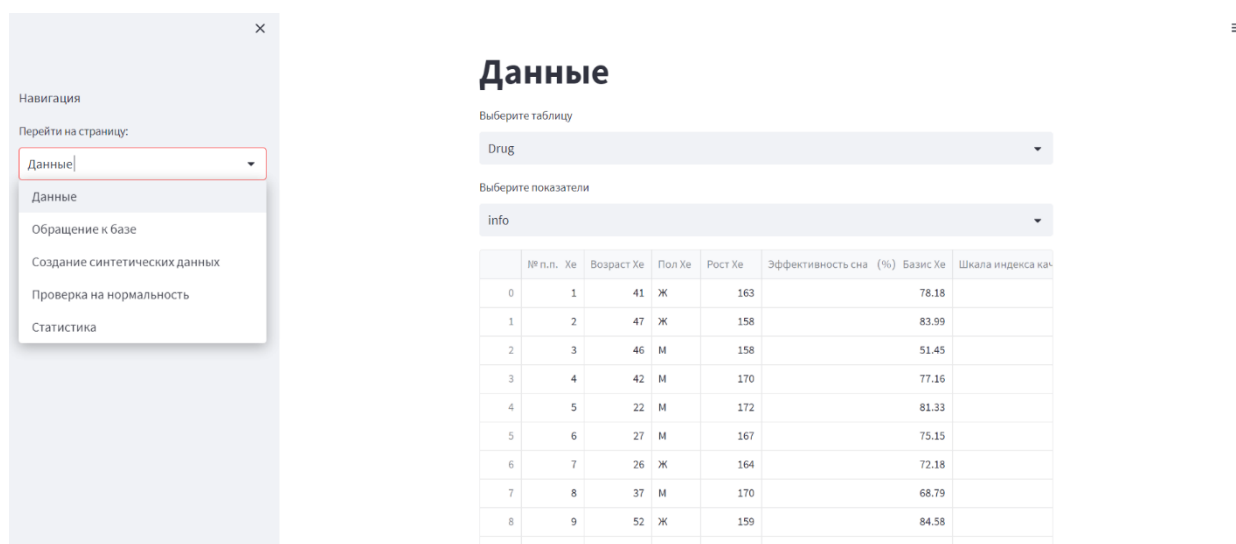


Рисунок 3.6 – Web-интерфейс для анализа

библиотеки Streamlit, в качестве БД используется SQLite и имеется возможность работы с: Excel, csv, json. Внешний вид сайта представлен на рисунке 3.6.

Всего в интерфейсе реализовано 5 страниц:

1. Страница с данными, в котором можно просматривать все имеющиеся данные;
2. Страница с обращением к базе (для опытных пользователей). Имеется полный доступ для работы с БД;
3. Страница для работы с синтетическими данными, где можно задавать необходимый сид и размер выборки;
4. Проверка на нормальность, где доступны Q-Q plot и гистограммы распределений;
5. Страница с возможностью проведения статистических расчётов.

3.9 Выводы по работе

Результаты проведенных исследований позволяют сформулировать следующие основные результаты.

1. Создана, программно реализована и верифицирована модель оценки влияния ксеноновой газотерапии на показатели эффективности сна;

2. С помощью созданной модели проведены исследования эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы:

2.1. Статистически установлено, что при использовании препарата содержащего ксенон на протяжении 12 недель клинических исследований, имеется значительное влияние на улучшение эффективности сна, р-значение составило 0.012. При этом «плацебо» из статистических расчётов не влияет на показатель эффективности сна, р-значение составило 0.22;

2.2. Генеральные совокупности итоговых результатов для двух групп не совпадают, р-значение равно 0.023;

2.3. Показатели вторичной оценки между двумя группами имеют положительный результат для шкалы тревожности Гамильтона, р-значение равно 0.008. Разница между двумя группами до и после лечения была статистически значимой для всех методов вторичной оценки, р-значение < 0.05 .

3. Из представленных данных, можно говорить о доказанном влиянии препаратов, содержащих Хе на эффективность сна.

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

Студенту:

Группа	ФИО
8ПМ11	Лукину Антону Вячеславовичу

Школа	Инженерная школа информационных технологий и робототехники	Отделение школы (НОЦ)	Отделение информационных технологий
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	09.04.04 «Программная инженерия»

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

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Бюджет проекта – не более 395 178 руб., в т.ч. затраты по оплате труда – не более 162 991 руб.</i>
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Значение показателя интегральной ресурсоэффективности – не менее 4,7 баллов из 5,00</i>
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	<i>Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды - 30%</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	<i>Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта</i>
2. <i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	<i>Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий</i>
3. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	<i>Составление календарного плана проекта. Определение бюджета НТИ</i>
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	<i>Проведение оценки экономической эффективности разработки</i>

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка конкурентоспособности технических решений 2. Матрица SWOT 3. Цели и результаты проекта 4. Перечень работ и исполнителей 5. График проведения НТИ 6. Бюджет НТИ 7. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ
--

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН ШБИП ТПУ	Жиронкин Сергей Александрович	д-р. экон. наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8ПМ11	Лукин Антон Вячеславович		

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Потенциальные потребители результатов исследования

В настоящее время перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Необходимо понимать, что коммерческая привлекательность научного исследования определяется не только превышением технических параметров над предыдущими разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сумеет найти ответы на такие вопросы – будет ли продукт востребован рынком, какова будет его цена, каков бюджет научного проекта, какой срок потребуются для выхода на рынок и т.д.

Цель данного раздела ВКР заключается в оценке конкурентоспособности и ресурсоэффективности научного исследования эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- произвести анализ конкурентных решений проекта;
- выполнить планирование научно-исследовательских работ;
- построение графика Гантта.
- определить бюджет научного проекта;
- определить ресурсоэффективность проекта;

Потенциальные потребители результатов исследования:

В данной научно-исследовательской работе изучается эффективность и безопасность ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы.

Целевым рынком данного исследования будут являться частные и государственные медицинские компании, центры и лаборатории.

4.2 Анализ конкурентных решений

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении. Такой анализ помогает вносить коррективы в научное исследование, чтобы

успешнее противостоять своим соперникам. Важно реалистично оценивать сильные и слабые стороны разработок конкурентов.

Оценочная карта анализа представлена в таблице 4.1. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1. Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot \text{Б}_i, \quad (4.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

Б_i – балл i -го показателя.

Таблица 4.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспо-собность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Помехоустойчивость	0,1	5	4	3	0,5	0,4	0,3
2. Экологичность	0,18	5	3	3	0,9	0,54	0,54
3. Надежность	0,05	5	4	3	0,25	0,2	0,15
4. Простота эксплуатации	0,1	5	3	3	0,5	0,3	0,3
5. Экономичность	0,09	5	3	3	0,45	0,27	0,27
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,07	5	4	3	0,35	0,28	0,21
2. Уровень проникновения на рынок	0,07	4	5	5	0,28	0,35	0,35
3. Цена	0,07	5	4	4	0,35	0,28	0,28
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0,08	5	5	5	0,4	0,4	0,4
5. Послепродажное обслуживание	0,06	5	3	2	0,3	0,18	0,12

6. Финансирование научной разработки	0,03	4	5	4	0,12	0,15	0,12
7. Срок выхода на рынок	0,04	5	4	4	0,2	1,16	0,16
8. Наличие сертификации разработки	0,06	4	5	4	0,24	0,3	0,24
Итого	1	62	52	46	4,84	3,81	3,44

Использованный в работе метод ксеноновой газотерапии является оптимальным для использования в практических целях.

4.3 SWOT-анализ

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

Он проводится в несколько этапов.

Первый этап заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде.

Результаты первого этапа SWOT-анализа представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Матрица SWOT

	Сильные стороны	Слабые стороны
	научно-исследовательского проекта: С1.Безопасность технологии; С2.Наличие необходимого оборудования для проведения испытаний предлагаемой технологии; С3.Маленький срок получения результатов при проведении научного исследования.	научно-исследовательского проекта: Сл1.Недостаток финансовых средств; Сл2.Отсутствие необходимого количества исследуемых пациентов.

<p>Возможности:</p> <p>В1.Появление дополнительного спроса на новый продукт;</p> <p>В2.Повышение стоимости конкурентных разработок;</p> <p>В3.Использование научно-исследовательских достижений НИМЦ.</p>		
<p>Угрозы:</p> <p>У1.Отсутствие спроса на новые методы лечения;</p> <p>У2.Несвоевременное финансовое обеспечение.</p>		

После того как сформулированы четыре области SWOT переходим к реализации второго этапа.

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений. Пример интерактивной матрицы проекта представлен в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта				
Возможности проекта		С1	С2	С3
	В1	+	+	+
	В2	+	+	0
	В3	+	+	+

Слабые стороны проекта			
Возможности проекта		Сл.1	Сл.2
	В1		-

	B2	-	0
	B3	-	-

Сильные стороны проекта				
Угрозы проекта		C1	C2	C3
	У1	+	0	-
	У2	0	+	-

Слабые стороны проекта			
Угрозы проекта		Сл.1	Сл.2
	У1	+	+
	У2	+	-

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих сильных сторон и возможностей, или слабых сторон и возможностей и т.д. Каждая из записей представляет собой направление реализации проекта.

В рамках третьего этапа должна быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа, которая приводится в бакалаврской работе (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Итоговая матрица SWOT – анализа

	Сильные стороны	Слабые стороны
	научно-исследовательского проекта: С1.Безопасность технологии; С2.Наличие необходимого оборудования для проведения испытаний предлагаемой технологии; С3.Маленький срок получения результатов при проведении научного исследования.	научно-исследовательского проекта: Сл1.Недостаток финансовых средств; Сл2.Отсутствие необходимого количества исследуемых пациентов.

<p>Возможности:</p> <p>В1.Появление дополнительного спроса на новый продукт;</p> <p>В2.Повышение стоимости конкурентных разработок;</p> <p>В3.Использование научно-исследовательских достижений НИМЦ.</p>	<p>Из данной комбинации видно, что существует возможность создания надежного и экономически выгодного способа лечения бессонницы при помощи ксеноновой газотерапии.</p>	<p>В рамках данной работы требуется большое количество испытуемых, однако отсутствие достаточного количества клинических исследований, может существенно увеличить срок проведения научных работ.</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1.Отсутствие спроса на новые методы лечения;</p> <p>У2.Несвоевременное финансовое обеспечение..</p>	<p>Проведя анализ сильных сторон и угроз, видно, что вышеуказанные сильные стороны проекта могут существенно понизить процент угроз исследования.</p>	<p>Несвоевременное финансовое обеспечение и отсутствие спроса на новые методы лечения могут привести к недостатку финансовых средств. Чтобы снизить уровень этих угроз работа должна быть востребована в настоящее время. Также, отсутствие достаточного количества клинических исследований может привести к снижению спроса на данную технологию.</p>

Из таблицы SWOT анализа можно выделить, что исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии может встретиться с проблемами финансового обеспечения и отсутствия спроса на методы лечения, но данный метод является решением актуальной проблемы борьбы с бессонницей.

4.4 Цели и результаты проекта

Информация о заинтересованных сторонах проекта представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны	Ожидания
Компания-пользователь	Результат, на основании которого можно будет планировать следующий этап клинических испытаний
Научный руководитель, студент	Выполненная выпускная квалификационная работа

Цели и результат проекта представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Цели и результат проекта

Цели проекта:	<ul style="list-style-type: none"> – Изучить предметную область. – Провести анализ результатов клинических испытаний. – Разработать программные средства.
Ожидаемые результаты:	<ul style="list-style-type: none"> – Результат влияния ксенона на показатели эффективности сна. – Сдана выпускная квалификационная работа.
Критерии приёмки:	<ul style="list-style-type: none"> – Статистически достоверные результаты.
Требования к результату проекта:	<ul style="list-style-type: none"> – Проведена очистка данных; – Проверены первичные и вторичные критерии.

4.5 Планирование научно-исследовательских работ

4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования

В таблице 4.7 приведен порядок работ, выполняемых в ходе разработки, и исполнитель каждой работы.

Таблица 4.7 – Перечень работ и исполнителей при разработке модуля

Основные этапы	№ раб.	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение темы дипломной работы	Руководитель
	2	Анализ актуальности темы	Руководитель, студент
Выбор направления исследований	3	Поиск и изучение материала по теме	Руководитель, студент
	4	Выбор направления исследования	Руководитель
	5	Календарное планирование работ	Руководитель
	6	Подбор нормативных документов	Руководитель, студент
	7	Изучение экспериментальной методики	Студент

Теоретические исследования	8	Исследование механизмов взаимодействия ксенона с организмом человека	Руководитель, студент
Обобщение и оценка результатов	9	Анализ результатов	Руководитель, студент
	10	Заключение	Студент
	11	Оформление пояснительной записки к ВКР	Студент
	12	Подготовка к защите ВКР	Студент

4.5.2 План проекта

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4.2)$$

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

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

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

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (4.3)$$

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

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

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

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе T_{ki} необходимо округлить до целого числа.

Все рассчитанные значения необходимо свести в таблицу (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость работ			Исполнитель и	Длительность работ в рабочих днях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях T_{ki}
	t_{min} , чел-дни	t_{max} , чел-дни	$t_{ож}$, чел-дни			
Составление и утверждение темы дипломной работы	4	9	6	Р	3	4
Анализ актуальности темы	2	7	4	Р, С	2	3
Поиск и изучение материала по теме	4	19	10	Р, С	5	7

Выбор направления исследования	3	5,5	4	Р	2	3
Календарное планирование работ	2	2	2	Р	1	1
Подбор нормативных документов	9	41,5	22	Р, С	11	16
Изучение экспериментальной методики	5	12,5	8	С	4	6
Исследование механизмов взаимодействия ксенона с организмом человека	20	55	34	Р, С	17	25
Анализ результатов	5	12,5	8	Р, С	4	6
Заключение	6	16	10	С	5	7
Оформление пояснительной записки к ВКР	8	38	20	С	10	15
Подготовка к защите ВКР	8	23	14	С	7	10
Итого:			142		71 Р/С 25/46	105 Р/С 37/68

Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни, все значения занесены в таблицу 4.9.

Таблица 4.9 – Календарный план-график проведения ВКР по теме

№ работы	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ															
				февр			март			апрель			май						
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2					
1	Составление и утверждение темы дипломной работы	Р	4	■															
2	Анализ актуальности темы	Р, С	3	■															
3	Поиск и изучение материала по теме	Р, С	7	■	■														
4	Выбор направления исследования	Р	3	■															

5	Календарное планирование работ	Р	1	
6	Подбор нормативных документов	Р, С	16	
7	Изучение экспериментальной методики	С	6	
8	Исследование механизмов взаимодействия ксенона с организмом человека	Р, С	25	
9	Анализ результатов	Р, С	6	
10	Заключение	С	7	
11	Оформление пояснительной записки к ВКР	С	15	
12	Подготовка к защите ВКР	С	10	

 – Студент;  – Руководитель.

4.5.3 Бюджет научно-технического исследования

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

- материальные затраты НТИ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- затраты научные и производственные командировки;
- контрагентные расходы;
- накладные расходы.

4.5.3.1 Расчет материальных затрат на научное исследование

В материальные затраты научного исследования вошли затраты на канцелярские принадлежности в сумме 2000 рублей (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Расчет затрат по статье “Материальные затраты на научное исследование”

Наименование	Марка, размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Бумага офисная	SvetoCopy, А4	150 листов	1,5	225
Картридж для принтера	Epson T0921, 250 стр.	1 шт.	1 090	1 090

Интернет	Fibrenet, стандартный пакет	3 месяца	350	1 050
Ручка	Ручка “Кяхта”	1 шт.	20	20
Тетрадь	96 листов	1 шт.	25	25
Всего за материалы				2 410
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				160,5
Итого по статье С _м				2 570,5

4.5.3.2 Специальное оборудование для научных работ

Поскольку необходимые лицензии на программное обеспечение, которое было использовано при реализации разработки, уже были приобретены компанией, затраты на оборудование включают в себя только затраты на оборудование студента.

Во время проведения научного исследования использовался ПК стоимостью 50 000 рублей. Расчёт затрат на амортизацию представлен в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Расчет затрат на по статье “Спецоборудование для научных работ”

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Общая стоимость оборудования, тыс. руб.
1	Персональный компьютер	1	50 000	50 000
Итого				50 000

Таким образом, общая сумма затрат на специальное оборудование для научных работ составляет 50 000 рублей.

4.5.3.3 Основная заработная плата

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

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (4.4)$$

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

$Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{\text{осн}}$).

Основная заработная плата ($Z_{\text{осн}}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p, \quad (4.5)$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (4.6)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

F_d – количество рабочих дней в месяце (среднее количество рабочих дней – 25);

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 48 раб. дней

$M=10,4$ месяца, 6-ти дневная неделя.

В таблице 4.12 приведён баланс рабочего времени для участников разработки.

Таблица 4.12 – Баланс рабочего времени участников разработки

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	104 14	104 14
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	24 –	24 –
Действительный годовой фонд рабочего времени	219	219

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}}, \quad (4.7)$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы;

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

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

Данные для расчета: Оклад у научного руководителя – 33 162 руб., оклад у инженера 14 874р.

1. Действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала (руководитель – 219дн., инженер – 219дн.).

2. Коэффициент дополнительной заработной платы 15%

3. Районный коэффициент – 30%;

Определяем основную заработную плату для инженера:

$$З_{\text{дн}} = \frac{14\,874 \cdot 11,2}{219} = 761 \text{ руб./день}$$

$$З_{\text{осн}} = 761 \cdot 61 = 46\,401 \text{ руб.}$$

Дополнительная заработная плата инженера:

$$З_{\text{дон}} = 0,15 \cdot 46\,401 = 6\,960 \text{ руб.}$$

Итого затраты на оплату труда:

$$З_{\text{общ}} = 46\,401 + 6\,960 = 53\,361 \text{ руб.}$$

Общая сумма заработной платы с учетом районного коэффициента:

$$З_{\text{общ}} = 53\,361 \cdot 1,3 = 69\,369 \text{ руб.}$$

Теперь рассчитаем основную заработную плату научного руководителя:

$$З_{\text{дн}} = \frac{33\,162 \cdot 10,4}{219} = 1\,575 \text{ руб./день}$$

$$З_{\text{осн}} = 1\,575 \cdot 41 = 64\,567 \text{ руб.}$$

Дополнительная заработная плата научного руководителя:

$$З_{\text{дон}} = 0,15 \cdot 64\,567 = 9\,685 \text{ руб.}$$

Итого затраты на оплату труда:

$$З_{\text{общ}} = 64\,567 + 9\,685 = 74\,252 \text{ руб.}$$

Общая сумма заработной платы с учетом районного коэффициента:

$$З_{\text{общ}} = 74\,252 \cdot 1,3 = 93\,622 \text{ руб.}$$

Тогда, общая сумма затрат на заработную плату составит:

$$З_{\text{общ}} = 69\,369 + 93\,622 = 162\,991 \text{ руб.}$$

Расчет затраты на основную заработную плату сведен в таблицу 4.13.

Таблица 4.13 – Затраты на основную заработную плату

Исполнитель	Оклад (руб.)	Средне вная заработная плата (руб./день)	Основная заработная плата (руб.)	Дополнитель ная заработная плата (руб.)	Заработная плата с учетом районного коэффициента (руб.)
1.Руководитель	33 162	1 575	64 567	9 685	93 622
2.Инженер	14 874	761	46 401	6 960	69 369
Итого:					162 991

4.5.3.5 Отчисления на социальные нужды

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

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot Z_{\text{общ}}, \quad (4.8)$$

$$C_{\text{внеб}} = 0,3 \cdot 162991 = 49\,223 \text{ руб.}$$

где $k_{\text{внеб}} = 30\%$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

4.5.3.6 Накладные расходы

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

Накладные расходы составляют 80-100% от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (4.9)$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов;

$$C_{\text{накл}} = 0,8 \cdot 162\,991 = 130\,392 \text{ руб.}$$

4.5.4 Формирования бюджета затрат научно-исследовательского проекта

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

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 4.14.

Таблица 4.14 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НТИ	2 571	пункт 4.5.3.1
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	50 000	пункт 4.5.3.2
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	162 991	пункт 4.5.3.3
4. Отчисления во внебюджетные фонды	49 223	пункт 4.5.3.4
5. Накладные расходы	130 393	пункт 4.5.3.5
6. Бюджет затрат НТИ	395 178	пункт 4.5.3.6

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

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

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования (см. таблицу 4.9). Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{ипс.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (4.10)$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{ипс.}i} = \frac{395178}{395178} = 1$$

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

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

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

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

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

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (4.11)$$

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

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

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

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности рекомендуется проводить в форме таблицы (табл. 4.15).

Таблица 4.15 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1
1. Производительность	0,3	5
2. Энергосбережение	0,4	5
3. Надежность	0,2	4
4. Материалоемкость	0,1	4
ИТОГО	1	

$$I_{p-исп1} = 5 \cdot 0,3 + 5 \cdot 0,4 + 4 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,1 = 4,7 \quad (4.12)$$

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что научно-техническое исследование будет ресурсоэффективно при первом варианте исполнения проекта, т.е. при высокой производительности и энергоэффективности проекта.

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

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр.1}}, I_{исп.2} = \frac{I_{p-исп2}}{I_{финр.2}} \text{ и т. д.} \quad (4.13)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта (см.табл. 4.16) и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ($\mathcal{E}_{ср}$):

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{исп1}}{I_{исп2}} \quad (4.14)$$

Таблица 4.16. Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,7
2	Интегральный показатель эффективности	0,21

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более эффективный вариант решения поставленной в бакалаврской работе технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

4.7 Вывод по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Оценочная карта сравнения технических решений конкурентов показала, что использование метода ксеноновой газотерапии является оптимальным для использования в практических целях после успешного прохождения ряда дальнейших клинических испытаний.

В случае рассмотрения объекта исследования не в первом приближении, делать заключения на раннем этапе клинических исследований, может привести к неправильной оценке сравнительного анализа с другими аналогами. На данный момент основная работа проводится на способность ксенона ингибировать глутаматергическую. В случае получения результатов, которые не подтвердят теорию или будут выявлены иные закономерности и изменения в показателях качества сна человека, область исследований может быть перенаправлена на исследование активации NMDA-рецепторов и/или иных изучений механизмов биологического действия ксенона. В таком случае, конкурентную среду можно описать только гипотетически, не имея конкретного объекта для сравнения.

2. В ходе планирования научно-исследовательских работ определён перечень работ, выполняемый рабочей группой. В данном случае рабочая группа состоит из двух человек: руководитель и студент. Согласно составленному плану работ длительность трудовой занятости в рабочих днях сотрудников исследовательского проекта составила 71 день (46 дней – занятость студента, 25 дней – длительность работы руководителя). На основе временных показателей по каждой из произведенных работ был построен календарный план-график, построенный на основе диаграммы Гантта, по которому можно увидеть, что самая продолжительная по времени работа – это оформление пояснительной записки к ВКР. А по суммарному времени – исследование влияния эффективности и безопасности ксенона на показатели эффективности сна.

3. Бюджет научно-технического исследования составил 395 178 руб. Бюджет НТИ состоит из материальных затрат (2 571 руб.), затраты на специальное оборудование для научных (аналитических) работ (50 000 руб.), затрат на оплаты труда (162 991 руб.), отчислений во внебюджетные фонды 49 223 руб.) и накладных расходов (130 393 руб.).

4. Проведена оценка результатов ресурсоэффективности, которая составила 4,7 из 5, что говорит о хорошей эффективности реализации технического проекта.

5. Капиталовложения в размере 395 178 руб. позволят реализовать результат оценки влияния ксенона на качество сна человека. Последующие дальнейшие исследования и их анализ позволят бороться с бессонницей в легких проявлениях, а также понять, как воздействует ксенон в малых дозах на рецепторы глутамата.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа 8ПМ11		ФИО Лукину Антону Вячеславовичу	
Школа	Инженерная школа информационных технологий и робототехники	Отделение (НОЦ)	Отделение информационных технологий
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	09.04.04 «Программная инженерия»

Тема ВКР:

Исследование эффективности и безопасности ксеноновой газотерапии в лечении бессонницы	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – результаты клинических испытаний. Область применения – научные исследования, медицинские учреждения и лаборатории. Рабочая зона: рабочее место оператора ПЭВМ в помещении офисного типа площадью 12 м ² , оснащённым системой отопления и кондиционирования воздуха, искусственными источниками света; в помещении присутствует окно.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Производственная безопасность 1.1. Анализ выявленных вредных факторов: <ul style="list-style-type: none"> • Природа воздействия • Действие на организм человека • Нормы воздействия и нормативные документы (для вредных факторов) • СЗ коллективные и индивидуальные 1.2. Анализ выявленных опасных факторов: <ul style="list-style-type: none"> • Термические источники опасности • Электробезопасность • Пожаробезопасности 	1. Вредные факторы: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Недостаточная освещенность; 1.2. Нарушения микроклимата, оптимальные и допустимые параметры; 1.3. Шум, ПДУ, СКЗ, СИЗ; 1.4. Повышенный уровень электромагнитного излучения, ПДУ, СКЗ, СИЗ; 2. Опасные факторы: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Электроопасность; класс электроопасности помещения, безопасные номиналы I, U, R_{заземления}, СКЗ, СИЗ; Приведен расчет освещения рабочего места; 2.2. Пожароопасность, категория пожароопасности помещения, марки огнетушителей, их назначение и ограничение применения; Приведена схема эвакуации.
2. Экологическая безопасность: <ul style="list-style-type: none"> • Выбросы в окружающую среду • Решения по обеспечению экологической безопасности 	Наличие промышленных отходов (бумага-черновики, вторцвет- и чермет, пластмасса, перегоревшие люминесцентные лампы, оргтехника) и способы их утилизации;
3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: 1. перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения; 2. разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; 3. разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.	Рассмотрены 2 ситуации ЧС: 1) природная – сильные морозы зимой, (аварии на электро-, тепло-коммуникациях, водоканале, транспорте); 2) техногенная – несанкционированное проникновение посторонних на рабочее место (возможны проявления вандализма, диверсии, промышленного шпионажа), представлены мероприятия по обеспечению устойчивой работы производства в том и другом случае.

4. Перечень нормативно-технической документации.	– ГОСТы, СанПиНы, СНиПы
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ТПУ	Федорчук Ю.М.	д.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8ПМ11	Лукин Антон Вячеславович		

5 Социальная ответственность

5.1 Введение

Социальная ответственность - ответственность отдельного ученого и научного сообщества перед обществом. Первостепенное значение при этом имеет безопасность применения технологий, которые создаются на основе достижений науки, предотвращение или минимизация возможных негативных последствий их применения, обеспечение безопасного как для испытуемых, как и для окружающей среды проведения исследований.

Анализ результатов клинических исследований, обработка и разработка модели на основе полученных данных, а также соответствующих программных средств осуществлялась на ПЭВМ.

В данном разделе рассматриваются опасные и вредные факторы, оказывающие влияние на производственную деятельность разработчика, воздействие объекта исследования на окружающую среду, правовые и организационные вопросы и мероприятия в чрезвычайных ситуациях.

5.2 Производственная безопасность

5.2.1 Вредные факторы

5.2.1.1 Отклонение показателей микроклимата в помещении

Проанализируем микроклимат в помещении, где находится рабочее место. Микроклимат производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Эти факторы влияют на организм человека, определяя его самочувствие.

Оптимальные и допустимые значения параметров микроклимата приведены в таблице 5.1 и 5.2.

Таблица 5.1 – Оптимальные нормы микроклимата

Период года	Температура воздуха, С°	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	19-23	40-60	0.1
Теплый	23-25		0.2

Таблица 5.2 – Допустимые нормы микроклимата

Период года	Температура воздуха, С°		Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
	Нижняя допустимая граница	Верхняя допустимая граница		
Холодный	15	24	20-80	<0.5
Теплый	22	28	20-80	<0.5

Общая площадь рабочего помещения составляет 42м², объем составляет 147м³. По СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 санитарные нормы составляют 6,5 м² и 20 м³ объема на одного человека. Исходя из приведенных выше данных, можно сказать, что количество рабочих мест соответствует размерам помещения по санитарным нормам.

После анализа габаритных размеров рассмотрим микроклимат в этой комнате. В качестве параметров микроклимата рассмотрим температуру, влажность воздуха, скорость ветра.

В помещении осуществляется естественная вентиляция посредством наличия легко открываемого оконного проема (форточки), а также дверного проема. По зоне действия такая вентиляция является общеобменной. Основной недостаток – приточный воздух поступает в помещение без предварительной очистки и нагревания. Согласно нормам СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 объем воздуха необходимый на одного человека в помещении без дополнительной вентиляции должен быть более 40м³[38]. В нашем случае объем воздуха на одного человека составляет 42 м³, из этого следует, что дополнительная вентиляция не требуется. Параметры микроклимата поддерживаются в холодное время года за счет систем водяного отопления с нагревом воды до 100°С, а в теплое время года – за счет кондиционирования, с параметрами согласно [39]. Нормируемые параметры микроклимата, ионного состава воздуха, содержания вредных веществ должны соответствовать требованиям [36].

5.2.1.2 Превышение уровней шума

Одним из наиболее распространенных в производстве вредных факторов является шум. Он создается вентиляционным и рабочим оборудованием, преобразователями напряжения, рабочими лампами дневного света, а также проникает снаружи. Шум вызывает головную боль, усталость, бессонницу или сонливость, ослабляет внимание, память ухудшается, реакция уменьшается.

Основным источником шума в комнате являются компьютерные охлаждающие вентиляторы и. Уровень шума варьируется от 35 до 42 дБА. Согласно СанПиН 2.2.2 /

2.4.1340-03, при выполнении основных работ на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 80 дБА [41].

При значениях выше допустимого уровня необходимо предусмотреть средства индивидуальной защиты (СИЗ) и средства коллективной защиты (СКЗ) от шума.

Средства коллективной защиты:

1. Устранение причин шума или существенное его ослабление в источнике образования;
2. Изоляция источников шума от окружающей среды (применение глушителей, экранов, звукопоглощающих строительных материалов, например, любой пористый материал – шамотный кирпич, микропористая резина, поролон и др.);
3. Применение средств, снижающих шум и вибрацию на пути их распространения;

Средства индивидуальной защиты;

1. Применение спецодежды и защитных средств органов слуха: наушники, беруши, антифоны.

5.2.1.3 Повышенный уровень электромагнитных излучений

Источником электромагнитных излучений в нашем случае являются дисплеи ПЭВМ. Монитор компьютера включает в себя излучения рентгеновской, ультрафиолетовой и инфракрасной области, а также широкий диапазон электромагнитных волн других частот. Согласно СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 напряженность электромагнитного поля по электрической составляющей на расстоянии 50 см вокруг ВДТ не должна превышать 25В/м в диапазоне от 5Гц до 2кГц, 2,5В/м в диапазоне от 2 до 400кГц [44]. Плотность магнитного потока не должна превышать в диапазоне от 5 Гц до 2 кГц 250нТл, и 25нТл в диапазоне от 2 до 400кГц. Поверхностный электростатический потенциал не должен превышать 500В [40]. В ходе работы использовалась ПЭВМ типа Acer VN7-791 со следующими характеристиками: напряженность электромагнитного поля 2,5В/м; поверхностный потенциал составляет 450 В (основы противопожарной защиты предприятий ГОСТ 12.1.004 и ГОСТ 12.1.010 – 76.) [42].

При длительном постоянном воздействии электромагнитного поля (ЭМП) радиочастотного диапазона при работе на ПЭВМ у человеческого организма возникают сердечно-сосудистые, респираторные и нервные расстройства, головные боли, усталость, ухудшение состояния здоровья, гипотония, изменения сердечной мышцы проводимости. Тепловой эффект ЭМП характеризуется увеличением температуры тела, локальным селективным нагревом тканей, органов, клеток за счет перехода ЭМП на теплую энергию.

Предельно допустимые уровни (ПДУ) облучения (по *ОСТ 54 30013-83*):

- a. до 10 мкВт/см², время работы (8 часов);
- b. от 10 до 100 мкВт/см², время работы не более 2 часов;
- c. от 100 до 1000 мкВт/см², время работы не более 20 мин. при условии пользования защитными очками;
- d. для населения в целом ППМ не должен превышать 1 мкВт/см².

Защита человека от опасного воздействия электромагнитного излучения осуществляется следующими способами:

СКЗ:

1. защита временем;
2. защита расстоянием;
3. снижение интенсивности излучения непосредственно в самом источнике излучения;
4. заземление экрана вокруг источника;
5. защита рабочего места от излучения.

СИЗ:

1. Очки и специальная одежда, выполненная из металлизированной ткани (кольчуга). При этом следует отметить, что использование СИЗ возможно при кратковременных работах и является мерой аварийного характера. Ежедневная защита обслуживающего персонала должна обеспечиваться другими средствами;
2. Вместо обычных стекол используют стекла, покрытые тонким слоем золота или диоксида олова (SnO₂).

5.2.1.4 Недостаточная освещенность

Для обеспечения требуемой освещенности необходимо использовать совмещенное освещение, создаваемое сочетанием естественного и искусственного освещения. При данном этапе развития осветительной техники целесообразно использовать люминесцентные лампы, которые по сравнению с лампами накаливания имеют большую светоотдачу на ватт потребляемой мощности и более естественный спектр.

Минимальный уровень средней освещенности на рабочих местах с постоянным пребыванием людей должен быть не менее 200 лк.

В расчётном задании должны быть решены следующие вопросы:

- выбор системы освещения;
- выбор источников света;
- выбор светильников и их размещение;
- выбор нормируемой освещённости;
- расчёт освещения методом светового потока.

В данном расчётном задании для всех помещений рассчитывается общее равномерное освещение.

Таблица 5.3 – Габариты помещения.

Параметр	Обозначение	Значение, м
Длина	A	12
Ширина	B	10
Высота помещения	H	3,5

Расчёт общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности выполняется методом коэффициента светового потока, учитывающим световой поток, отражённый от потолка и стен.

Световой поток лампы определяется по формуле:

$$\Phi_{\text{рас}} = E_{\text{н}} \cdot S \cdot K_3 \cdot Z / (N \cdot \eta) \quad (5.1)$$

Где $E_{\text{н}}$ – нормируемая минимальная освещённость по СНиП 23-05-95, лк; S – площадь освещаемого помещения, м²; K_3 – коэффициент запаса, учитывающий загрязнение светильника (источника света, светотехнической арматуры, стен и пр., т. е. отражающих поверхностей), наличие в атмосфере цеха дыма, пыли (табл. 4.9); Z – коэффициент неравномерности освещения, отношение $E_{\text{ср}} / E_{\text{min}}$. Для люминесцентных ламп при расчётах берётся равным 1,1; N – число ламп в помещении; η – коэффициент использования светового потока.

Коэффициент использования светового потока показывает, какая часть светового потока ламп попадает на рабочую поверхность. Он зависит от индекса помещения i , типа светильника, высоты светильников над рабочей поверхностью h и коэффициентов отражения стен $\rho_{\text{с}}$ и потолка $\rho_{\text{п}}$.

Индекс помещения определяется по формуле:

$$i = S / h \cdot (A + B) \quad (5.2)$$

Проведем расчет индекса помещения:

Площадь помещения:

$$S = A \cdot B = 12 \cdot 10 = 120 \text{ м}^2$$

Индекс:

$$i = \frac{S}{h \cdot (A + B)} = \frac{120}{2.35 \cdot (12 + 10)} = 2.32$$

Согласно этим данным коэффициент использования светового потока будет равен 56 % или в долях = 0,56.

Коэффициенты отражения оцениваются субъективно (табл. 4.10) [БЖД Практикум 2009-2020].

Согласно указанной методике выбираем тип источника света.

Наиболее подходящим вариантом является 40 ваттная лампа ЛБ, у которой $\Phi=2800$ лм. Для выбранного типа лампы подходит светильник ОД-2-40 с размерами: длина = 1230 мм, ширина = 266 мм.

Из уравнения 1.5.1 находим количество ламп для помещения

$$N = E_H \cdot S \cdot K_3 \cdot Z / \Phi \cdot \eta = 200 \cdot 120 \cdot 1,3 \cdot 1,1 / 2800 \cdot 0,56 = 21,875;$$

Принимаем $N=24$ лампы или 12 светильников.

Размещаем светильники в 3 ряда по 4 светильника в ряду с соблюдением условий: L – расстояние между соседними светильниками или рядами (если по длине (А) и ширине (В) помещения расстояния различны, то они обозначаются L_A и L_B),

L – расстояние между соседними светильниками или рядами (если по длине (А) и ширине (В) помещения расстояния различны, то они обозначаются L_A и L_B),

l – расстояние от крайних светильников или рядов до стены.

Оптимальное расстояние l от крайнего ряда светильников до стены рекомендуется принимать равным $L/3$.

Сначала определим световой поток расчетный.

$$\Phi = E_H \cdot S \cdot K_3 \cdot Z / (N \cdot \eta) = 200 \cdot 120 \cdot 1,3 \cdot 1,1 / (24 \cdot 0,56) = 2554 \text{ лм};$$

Проведем проверку выполнения условия соответствия:

$$- 10\% \leq (\Phi_{\text{расч}} - \Phi_{\text{станд}}) / \Phi_{\text{расч}} \cdot 100\% \leq + 20\%$$

Подставляя численные значения получаем:

$$- 10\% \leq (2800 - 2554) / 2554 \cdot 100\% \leq + 20\%$$

$$- 10\% \leq +9,6\% \leq + 20\%$$

Результат расчета укладывается в допустимые пределы.

Определим мощность осветительной установки:

$$P = N \cdot P_i = 24 \cdot 40 \text{ Вт} = 960 \text{ Вт}.$$

Теперь определим расстояния между светильниками по длине и ширине помещения.

$$12000 = 3 \cdot L_A + 4 \cdot 1230 + 2 / 3 \cdot L_A;$$

$$L_A = (12000 - 4920) \cdot 3 / 11 = 1930 \text{ мм};$$

$$L_A / 3 = 644 \text{ мм};$$

$$10000 = 2 \cdot L_B + 3 \cdot 266 + 2 / 3 \cdot L_B;$$

$$L_B = (10000 - 798) \cdot 3 / 8 = 3450 \text{ мм};$$

$$L_B / 3 = 1150 \text{ мм}.$$

Рисуем схему размещения светильников на потолке для обеспечения общего равномерного освещения.

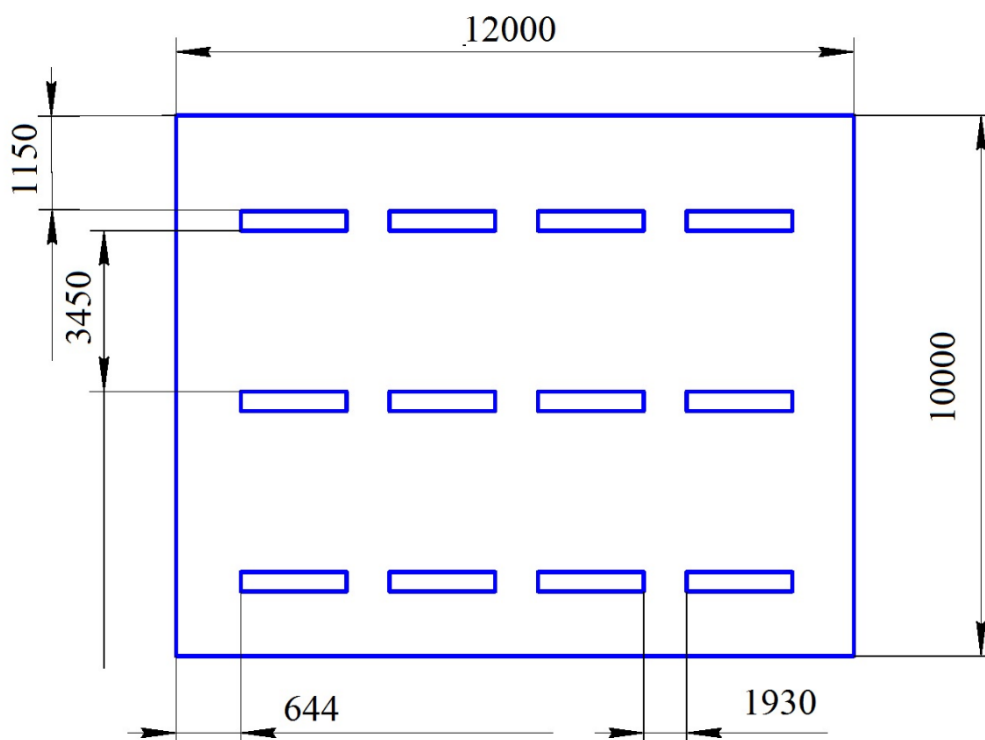


Рисунок 5.1 – План размещения светильников на потолке

5.2.2 Опасные факторы

5.2.2.1 Электроопасность; класс электроопасности помещения, безопасные номиналы I, U, R_{заземления}, СКЗ, СИЗ; Поражение электрическим током

К опасным факторам можно отнести наличие в помещении большого количества аппаратуры, использующей однофазный электрический ток напряжением 220 В и частотой 50Гц. По опасности электропоражения комната относится к помещениям без повышенной опасности, так как отсутствует повышенная влажность, высокая температура, токопроводящая пыль и возможность одновременного соприкосновения токоведущих элементов с заземленными металлическими корпусами оборудования [43].

Лаборатория относится к помещению без повышенной опасности поражения электрическим током. Безопасными номиналами являются: $I < 0,1$ А; $U < (2-36)$ В; $R_{\text{зазем}} < 4$ Ом.

Для защиты от поражения электрическим током используют СИЗ и СКЗ.

Средства коллективной защиты:

1. защитное заземление, зануление;
2. малое напряжение;
3. электрическое разделение сетей;
4. защитное отключение;

5. изоляция токоведущих частей;
6. оградительные устройства;
7. Использование щитов, барьеров, клеток, ширм, а также заземляющих и шунтирующих штанг, специальных знаков и плакатов.

Средства индивидуальной защиты:

1. Использование диэлектрических перчаток, изолирующих клещей и штанг, слесарных инструментов с изолированными рукоятками, указатели величины напряжения, калоши, боты, подставки и коврики.

5.2.2.2 Пожароопасность, категория пожароопасности помещения, марки огнетушителей, их назначение и ограничение применения; Приведена схема эвакуации

По взрывопожарной и пожарной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В1-В4, Г и Д.

Согласно НПБ 105-03 лаборатория относится к категории В – горючие и трудно горючие жидкости, твердые горючие и трудно горючие вещества и материалы, вещества и материалы, способные при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом только гореть, при условии, что помещения, в которых находится, не относятся к категории наиболее опасных А или Б.

По степени огнестойкости данное помещение относится к 1-й степени огнестойкости по СНиП 2.01.02-85 (выполнено из кирпича, которое относится к трудносгораемым материалам).

Возникновение пожара при работе с электронной аппаратурой может быть по причинам как электрического, так и неэлектрического характера.

Причины возникновения пожара неэлектрического характера:

а) халатное неосторожное обращение с огнем (курение, оставленные без присмотра нагревательные приборы, использование открытого огня);

Причины возникновения пожара электрического характера: короткое замыкание, перегрузки по току, искрение и электрические дуги, статическое электричество и т. п.

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

Огнетушители водо-пенные (ОХВП-10) используют для тушения очагов пожара без наличия электроэнергии. Углекислотные (ОУ-2) и порошковые огнетушители предназначены для тушения электроустановок, находящихся под напряжением до 1000В.

Для тушения токоведущих частей и электроустановок применяется переносной порошковый огнетушитель, например, ОП-5.

В общественных зданиях и сооружениях на каждом этаже должно размещаться не менее двух переносных огнетушителей. Огнетушители следует располагать на видных местах вблизи от выходов из помещений на высоте не более 1,35 м. Размещение первичных средств пожаротушения в коридорах, переходах не должно препятствовать безопасной эвакуации людей.

Для предупреждения пожара и взрыва необходимо предусмотреть:

1. Специальные изолированные помещения для хранения и разлива легковоспламеняющихся жидкостей (ЛВЖ), оборудованные приточно-вытяжной вентиляцией во взрывобезопасном исполнении - соответствии с ГОСТ 12.4.021-75 и СНиП 2.04.05-86;

2. Специальные помещения (для хранения в таре пылеобразной канифоли), изолированные от нагревательных приборов и нагретых частей оборудования;

3. Первичные средства пожаротушения на производственных участках (передвижные углекислые огнетушители ГОСТ 9230-77, пенные огнетушители ТУ 22-4720-80, ящики с песком, войлок, кошма или асбестовое полотно);

4. Автоматические сигнализаторы (типа СВК-3 М 1) для сигнализации о присутствии в воздухе помещений предвзрывных концентраций горючих паров растворителей и их смесей.

Лаборатория полностью соответствует требованиям пожарной безопасности, а именно, наличие охранно-пожарной сигнализации, плана эвакуации, изображенного на рисунке 5.2, порошковых огнетушителей с поверенным клеймом, табличек с указанием направления к запасному (эвакуационному) выходу.

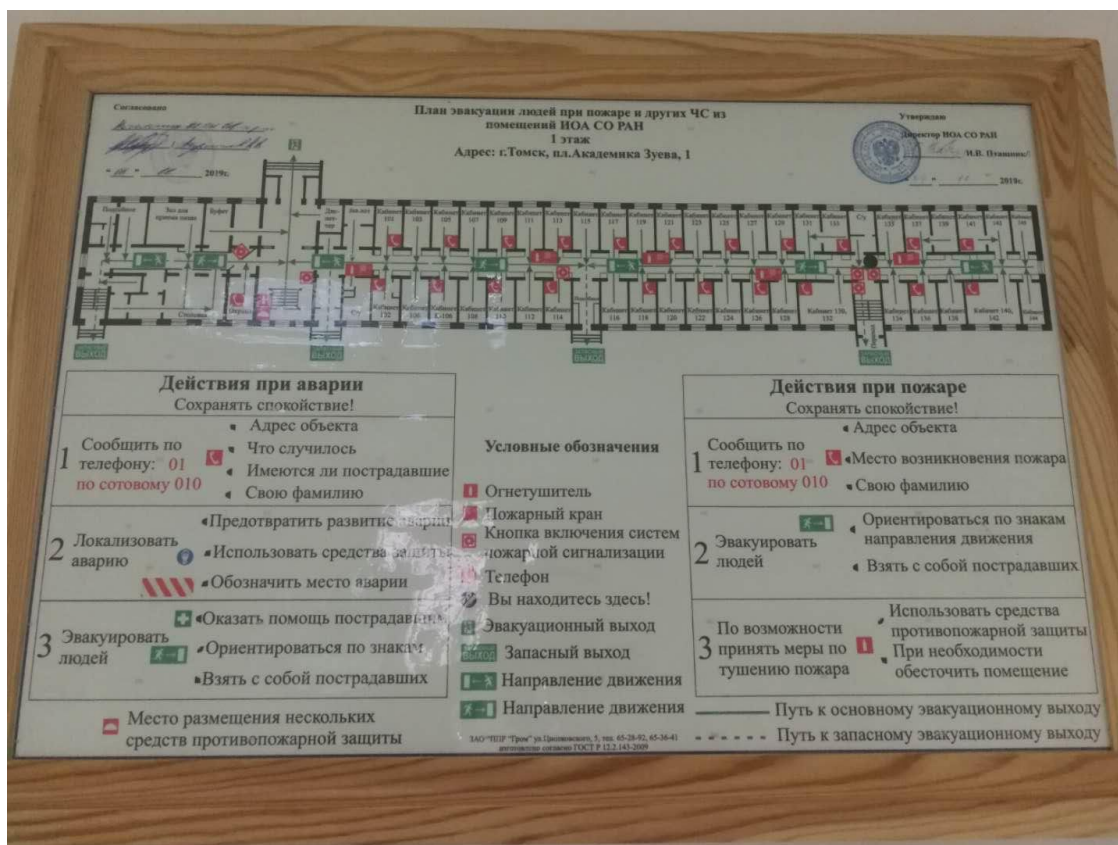


Рисунок 5.2 – План эвакуации

5.3 Экологическая безопасность

Во время выполнения выпускной квалификационной работы вынуждены использовать черновики (предварительная запись информации) на бумажном носителе. Записи несут в себе конфиденциальную, а иногда даже секретную информацию. Чтобы повторно использовать бумагу для записей необходимо бумагу с записями shredировать с помощью шредера, спрессовать для уменьшения объема, упаковать в герметичную упаковку и хранить на складе до накопления объема для 1 транспортной единицы, после чего отправить на утилизацию макулатуры в ближайший ее пункт приема.

В компьютерах огромное количество компонентов, которые содержат токсичные вещества и представляют угрозу, как для человека, так и для окружающей среды.

К таким веществам относятся:

- Свинец (накапливается в организме, поражая почки, нервную систему);
- Никель и цинк (могут вызывать дерматит);
- Щелочи (прожигают слизистые оболочки и кожу).
- Поэтому компьютер требует специальных комплексных методов утилизации.
- Утилизацию компьютера можно провести следующим образом:
- Отделить металлические детали от неметаллов;

- Разделить углеродистые металлы от цветмета;
- Пластмассовые изделия (крупногабаритные) измельчить для уменьшения объема;
- Копир-порошок упаковать в отдельную упаковку, точно также, как и все проклассифицированные и измельченные компоненты оргтехники, и после накопления на складе транспортных количеств отправить предприятиям и фирмам, специализирующимся по переработке отдельных видов материалов;
- Люминесцентные лампы утилизируют следующим образом. Не работающие лампы немедленно после удаления из светильника должны быть упакованы в картонную коробку, бумагу или тонкий мягкий картон, предохраняющий лампы от взаимного соприкосновения и случайного механического повреждения. После накопления ламп объемом в 1 транспортную единицу их сдают на переработку на соответствующее предприятие. Недопустимо выбрасывать отработанные энергосберегающие лампы вместе с обычным мусором, превращая его в ртутьсодержащие отходы, которые загрязняют ртутными парами.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Природная чрезвычайная ситуация – обстановка на определенной территории или акватории, сложившейся в результате возникновения источника природной чрезвычайной ситуации, который может повлечь или повлечь за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей и (или) окружающей природной среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей.

Производство находится в городе Томске с континентально-циклоническим климатом. Природные явления (землетрясения, наводнения, засухи, ураганы и т. д.), в данном городе отсутствуют.

Возможными ЧС на объекте в данном случае, могут быть сильные морозы и диверсия.

Для Сибири в зимнее время года характерны морозы. Достижение критически низких температур приводит к авариям систем тепло- и водоснабжения, сантехнических коммуникаций и электроснабжения, приостановке работы. В этом случае при подготовке к зиме следует предусмотреть, а) газобаллонные калориферы (запасные обогреватели), б) дизель или бензоэлектрогенераторы; в) запасы питьевой и технической воды на складе (не менее 30 л на 1 человека); г) теплый транспорт для доставки работников на работу и с работы домой в случае отказа муниципального транспорта. Их количества и мощности должно хватать для того, чтобы работа на производстве не прекратилась.

В производственном помещении, где выполнялось научно-техническое исследование, наиболее вероятно возникновение чрезвычайных ситуаций (ЧС) техногенного характера.

Для предупреждения вероятности осуществления диверсии предприятие необходимо оборудовать системой видеонаблюдения, круглосуточной охраной, пропускной системой, надежной системой связи, а также исключения распространения информации о системе охраны объекта, расположении помещений и оборудования в помещениях, системах охраны, сигнализаторах, их местах установки и количестве. Должностные лица раз в полгода проводят тренировки по отработке действий на случай экстренной эвакуации.

5.5 Вывод по разделу «Социальная ответственность»:

В рамках раздела «Социальная ответственность» процесс выполнения и результаты дипломной работы были рассмотрены с точки зрения социальной ответственности за моральные, общественные, экономические, экологические последствия и ущерб здоровью человека. Дополнительно был выполнен анализ на предмет выявления основных опасных и вредных факторов и оценена степень их воздействия на человека, общество и природную среду. Были предложены методы для защиты и минимизации воздействий выявленных факторов, а также методы предотвращения и устранения возможных чрезвычайных ситуаций.

Заключение

Полученные результаты и разработанная программа могут быть использованы для дальнейшего проведения клинических испытаний для подтверждения эффективности использования Хе при хронической бессоннице.

Для дальнейшего более детального анализа полученных результатов, необходимо провести клинические испытания с большим числом пациентов.

Выводы выпускной работы были использованы для проведения дальнейшей клинической практики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Prys-Roberts C. Xenon anesthesia // *British Journal of Anesthesia*. – 1951. – Vol. 23. – P. 361-368.
2. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED. Absence of organ toxicity from repeated exposure to an inhaled anesthetic in humans // *Anesthesiology*. – 1990. – Vol. 72. – P. 623-629.
3. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, van Daal G. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 1413-1415.
4. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, Beeker T, Rossaint R. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia // *British Journal of Anaesthesia*. – 2005. – Vol. 94. – P. 198-202.
5. Maze M, Grocott HP. Can anesthesia be neuroprotective? // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – P. 256-267.
6. Herscheid JD, Rosenthal SJ, Beckmann CF, Weisskoff RM, Boxerman JL. Xenon-enhanced MR imaging: initial experience in humans // *Radiology*. – 1995. – Vol. 194. – P. 199-206.
7. Preckel B, Weber NC, Sanders RD, Maze M, Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105. – P. 187-197.
8. Bauer A, Kettner M, Vogt C, Pühringer F, Zekert M, Hatzakis G. Xenon does not affect pain perception and processing in healthy volunteers // *Anesthesia & Analgesia*. – 2012. – Vol. 114. – P. 901-904.
9. Charles M. Morin, Colin A. Espie. *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders*/ Oxford University Press // 1 March 2012. – P.256-260.
10. Booker, R.D. Biophysical changes induced by xenon on phospholipid bilayers /R.D. Booker, A.K. Sum // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2013. – V.1828(5). – P.1347-1356.
11. Bryan, D.J. Xenon as an Anesthetic Agent /D.J. Bryan, L.W. Elizabeth // *AANA Journal*. – 2010. – Vol.78. – №5. – P.387-392.
12. Derwall, M. Xenon: recent developments and future perspectives /M. Derwall, M. Coburn, S. Rex, M. Hein, R. Rossaint, M. Fries // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – V.75. – P.37-45.
13. Dinse, A. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons /A. Dinse, M. Georgieff, C. Beyer, A. Bulling, H.U. Weigt // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – V.94. – P.479–485.
14. Haseneder, R. Xenon reduces N-methyl-D-aspartate and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor-mediated synaptic transmission in the amygdala /R.

Haseneder, S. Kratzer, E. Kochs, V.S. Eckle, W. Ziegelgänsberger //Anesthesiology. – 2008. – V.109. – P.998-1006.

15. Burov, N.E. Concept of mechanisms of anesthetic and therapeutic properties of xenon /N.E. Burov //Anesteziol. Reanimatol. – 2011. – №2. – P.58-62.

16. Franks, N.P. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia /N.P. Franks, W.R. Lieb //Nature. – 1994. – V.367. – P.607-614.

17. Pauling, L. A molecular theory of general anesthesia /L. Pauling //Science. – 1961. – V.134 (3471). – P.15-21.

18. Henderson, W. Main group chemistry /W. Henderson //Great Britain: Royal Society of Chemistry. – 2000. – P.152–153.

19. Ikeda, T. Distortion of Host Lattice in Clathrate Hydrate as a Function of Guest Molecule and Temperature /T. Ikeda, S. Mae, O. Yamamuro, T. Matsuo, S. Ikeda //Journal of Physical Chemistry. – 2000. – V.104 (46). – P.10623–10630.

20. Burov, N.E. Concept of mechanisms of anesthetic and therapeutic properties of xenon /N.E. Burov //Anesteziol. Reanimatol. – 2011. – №2. – P.58-62.

21. Ponomarev, A. A Study of the applicability of xenon clathrates for the preservation of human stem cells and skin fragments [Электронный ресурс] /A. Ponomarev, O. Makeev, A. Zvereva // International Summer School on Application of Scanning Probe Microscopy in Life Sciences, Soft Matter and Nanofabrication. – 2013. – Режим доступа: http://vbn.aau.dk/files/176460988/School_2013_Abstract_Ponomarev_v3.pdf

22. Sheleg, S. Cardiac mitochondrial membrane stability after deep hypothermia using a xenon clathrate cryostasis protocol - an electron microscopy study /S. Sheleg, H. Hixon, B. Cohen, D. Lowry //Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2008. – №1 (5). – P.440-447.

23. Cantor, R.S. The Lateral Pressure Profile in Membranes: A Physical Mechanism of General Anesthesia /R.S. Cantor //Biochemistry. – 1997. – V.36(9). – P.2339–2344.

24. Eckenhoff, R.G. Steric hindrance is not required for n-alkanol cutoff in soluble proteins /R.G. Eckenhoff, J.W. Tanner, J.S. Johansson //Mol. Pharmacol. – 1999. – V.56 (2). – P.414-418.

25. Edidin, M. Lipid microdomains in cell surface membranes /M. Edidin //Curr. Opin. Struct. Biol. – 1997. – V.7(4). – P.528-532.

26. Kruijff, B. Lipid polymorphism and biomembrane function /B. Kruijff //Curr. Opin. Chem. Biol. – 1997. – V.1(4). – P.564-569.

27. Litman, B.J. A role for phospholipid polyunsaturation in modulating membrane protein function /B.J. Litman, D.C. Mitchell //Lipids. – 1996. – Mar:31(Suppl). – P.193-197.

28. Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов /А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 297 с.
29. Cotman, C.W. The role of the NMDA-receptors in central nervous system plasticity and pathology /C.W. Cotman, R.J. Bridges, J.S. Taube //J. NIH. Res. – 1987. – V.1. – P.65-74.
30. Dingledine, R. The glutamate receptor ion channels /R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie, S.F. Traynelis //Pharmacol. Rev. – 1999. – V.51(1). – P.7–62.
31. Parsons, C.G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update /C.G. Parsons, W. Danysz, G. Quack //Drug News Perspect. – 1998. – V.11(9). – P.523-569.
32. Parsons, C.G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update /C.G. Parsons, W. Danysz, G. Quack //Drug News Perspect. – 1998. – V.11(9). – P.523-569.
33. Лукин, А.В. Анализ влияния препаратов, содержащих Хе, на проблемы со сном / А. В. Лукин, Е. И. Губин // Молодежь и современные информационные технологии сборник трудов XIX Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных, 21-25 марта 2022 г., г. Томск: / Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Инженерная школа информационных технологий и робототехники ; ред. кол. А. Ю. Дёмин, Н. Г. Марков, В. Г. Спицын [и др.]. — Томск: Изд-во ТПУ , 2022 . — [С. 226-227].
34. Rand R. Wilcox Modern Statistics for the Social and Behavioral Sciences. - A Chapman & Hall Book: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2017, 14 July 2011 . - 706 с.
35. Tenko Raykov, George A. Marcoulides An Introduction to Applied Multivariate Analysis. - A Chapman & Hall Book: Routledge, 2008. - 496 с.
36. A. C. Davison, D. V. Hinkley Bootstrap Methods and Their Application, Anthony Christopher Davison Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics . - 1-е изд. - A Chapman & Hall Book: Cambridge University Press, 1997. - 582 с.
37. Christiane Lemieux Monte Carlo and Quasi-Monte Carlo Sampling. - Springer Series in Statistics изд. - Springer Science & Business Media, 2009. - 373 с.
38. ГОСТ 54 30013-83. Электромагнитные излучения СВЧ. Предельно допустимые уровни облучения. Требования безопасности;
39. ГОСТ 12.4.154-85. «ССБТ. Устройства экранирующие для защиты от электрических полей промышленной частоты»;
40. ГН 2.2.5.1313-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны;

41. СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96. «Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ)»;
42. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.;
43. СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки.;
44. ГОСТ 12.4.123-83. Средства коллективной защиты от инфракрасных излучений. Общие технические требования.;
45. ГОСТ Р 12.1.019-2009. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты.;
46. ГОСТ 12.1.030-81. Электробезопасность. Защитное заземление. Зануление.;
47. ГОСТ 12.1.004-91. Пожарная безопасность. Общие требования.;
48. ГОСТ 12.2.037-78. Техника пожарная. Требования безопасности.;
49. СанПиН 2.1.6.1032-01. Гигиенические требования к качеству атмосферного воздуха.;
50. ГОСТ 30775-2001. Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Классификация, идентификация и кодирование отходов.;
51. СНиП 21-01-97. Противопожарные нормы.;
52. ГОСТ 12.4.154. Система стандартов безопасности труда. Устройства экранирующие для защиты от электрических полей промышленной частоты. Общие технические требования, основные параметры и размеры.

Приложение I
(справочное)

Раздел 2
Research methodology

Обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
8ПМ11	Лукин А.В.		

Руководитель ВКР:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИТ ИШИТР	Губин Е.И.	к.ф.-м.н.		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ОИЯ	Куркан Н.В.	к.ф.н.		

2 Research methodology

2.1 The need for methodology

Research methodology in clinical trials is a system of methods, principles, and rules used for planning, conducting, analyzing, and interpreting data obtained during the study of medicinal products or medical devices for humans.

The methodology is necessary to ensure the reliability, credibility, and accuracy of the results obtained, as well as to comply with ethical principles and protect the rights and well-being of selected subjects participating in the trials.

There are different research methodologies, however all of them are based on following principles:

Development of an examination record: The examination record defines the objectives of the study, inclusion and exclusion criteria, observation procedures, quality control techniques, and other aspects that must be taken into account when conducting the study.

Randomization and control: selected subjects must be randomly assigned to control and experimental groups to minimize the impact of factors not related to the test drug or device. This allows obtaining the exact results on the action of the drug.

Double-blind study: in such studies, neither selected subjects nor physicians know who is receiving the test drug and who is receiving placebo. This provides the reduction of errors in interpreting results and prevents the confirmation of subjective expectations.

Safety monitoring: During clinical trials, ongoing monitoring of the drug's side effects and their frequency is carried out. If serious problems arise, the trial can be suspended.

Data analysis: statistical methods are used to process data obtained during the study. This provides the identification of differences between groups and confirm or refute the efficacy of the test drug.

The research methodology in clinical trials is a key component of the successful development of new medicinal products and medical devices, as well as ensuring selected subject safety. It helps to ensure the effectiveness and safety of the drug before its release on the market and use in clinical practice.

2.2 Randomization

The method of random blocks was used in this study. The ratio of the subjects in the experimental group to the control group was 1:1. The randomization scheme was created by statistical software. The subjects were assigned to the experimental and control groups according to the randomization scheme.

We used a double-blind design in this trial, and the experimental products were serviced by specially charged personnel. Operators, evaluators, and subjects cannot know information about the experimental and control products to minimize errors of experimental products.

2.3 Required number of selected subjects

This study is a preliminary clinical trial, and it is planned to enroll 60 subjects: 30 subjects in the intervention group and 30 subjects in the control group.

2.4 Criteria for participants selection

2.4.1 Inclusion criteria

The subjects have to meet all of the following conditions to be included in this study:

1. Age range 18-65 years (inclusive), among which the subjects aged 18-39, 40-49, 50-59, and 60-65 are equally distributed regardless of gender;
2. Meet the diagnostic criteria for insomnia in DSM-5 with a Pittsburgh Sleep Quality Index score ≥ 5 ;
3. Can be accompanied by mild anxiety or depressive symptoms that do not meet diagnostic criteria for major depressive disorder or anxiety disorder, HAMD-17 < 17 points and HAMA < 14 points;
4. Have sufficient education and understanding to undergo the testing and evaluation required for this study;
5. should not take any medications related to this clinical trial 2 weeks before the enrollment;
6. Voluntarily participate in this clinical trial and sign informed consent.

2.4.2 Exclusion criteria

Subjects who meet any of the following criteria will not be included in this study:

1. Secondary insomnia selected subjects;
2. The selected subjects with current or previous diagnoses of other mental illnesses, including schizoaffective disorder, schizoaffective psychosis, depression, bipolar disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, etc.;
3. The selected subjects currently suffering from severe unstable somatic diseases, including unstable cardiovascular diseases, pulmonary diseases (pneumonia, bronchitis, bronchial asthma, diseases with risk of pneumothorax and lung diseases caused by various reasons); impaired renal function (ALT or AST > 2 times the upper limit of normal), renal failure (BUN or SCr > 2 times the upper limit of normal), type I diabetes, severe anemia (Hb < 90 g/L), severe acute systemic infection or immune disease, acute infectious disease, nervous system diseases, digestive diseases, etc.;

4. The selected subjects with various hemorrhagic diseases;
5. Systolic blood pressure >140 mm Hg or <90 mm Hg or diastolic blood pressure >90 mm Hg or <60 mm Hg, heart rate >100 bpm or <55 bpm;
6. Blood oxygen saturation (SpO₂) <95%;
7. Dependence or abuse of alcohol or other psychoactive substances within the last year;
8. The selected subjects who have allergies or are allergic to the use of this product;
9. Planned pregnancy, pregnant or lactating women within 6 months;
10. The selected subjects who participated in other interventional clinical trials within 4 weeks before the start of this study;
11. Researchers do not consider it appropriate to participate in this clinical trial.

2.4.3 Rejection criteria

Subjects who meet any of the following conditions will be excluded from the study at any time:

1. The selected subjects deemed unsuitable for inclusion after the enrollment;
2. The subject missed the treatment twice or more in a row;
3. Combined use of prohibited treatment (including medications for insomnia, CBTI, MECT, rTMS, etc.);
4. Other circumstances that the principal researcher deems necessary to terminate the study.

2.5 Clinical trial termination criteria and rules

2.5.1 Clinical trial termination criteria

A significant number of subjects leave the study that makes the results unreliable, so unnecessary withdrawals should be prevented. If a subject refuses to participate in the study due to adverse events or abnormal laboratory test results, it should be recorded in the case report and sent to the sponsor.

The results of the analysis of all subjects were selected and entered the experimental study regardless of whether they dropped out or not, should be saved, and an intention-to-treat analysis (ITT) is required.

The trial is terminated at any time if any of the following conditions are met. The corresponding evaluation and examination after the planned intervention will be completed:

1. The selected subjects deemed unsuitable for inclusion after enrollment;
2. The selected subjects or their legal guardian decides to withdraw from the study;
3. Serious adverse events occur that the select subject cannot tolerate;

4. The selected subjects in the intervention group miss treatment twice or more in a row;
5. Combined use of prohibited treatment methods (including medications for insomnia, systemic psychotherapy, MECT, rTMS, etc.);
6. Other circumstances that the principal researcher deems necessary to terminate the study;
7. Lost subject to follow-up.

Subjects have the right to leave the study at any time and for any reason, whether at the screening or clinical stage. Researchers must contact the selected subjects by phone or during observation or through their legal guardians to fully understand the reasons for refusal to participate in the study.

Researchers also can decide to withdraw subjects from the study in case of disease recurrence, serious adverse events, inability to continue the study, breaches in the treatment plan, poor adherence by subjects due to other reasons.

2.5.2 Clinical trial completion criteria

Clinical trials can be completed if any of the following conditions are met:

1. Bad mistakes or significant deviations were found in the clinical examination records, which hinders the assessment of safety and effectiveness of the investigational product;
2. The project manager (e.g., for financial reasons, management reasons, etc.) requests to terminate the trial;
3. Serious adverse events related to the trial occurred, and it is considered that the risks to the subjects outweigh the benefits of continuing the trial;
4. A competent administrative authority cancels the test.

In case of the above situation, the sponsor must immediately notify all researchers, institutions, and ethics committees. The sponsor must fulfill their obligations to the subjects during the trial according to the content of the informed consent form signed by the subject.

2.6 Study Groups

2.6.1 Experimental group

Daily treatment begins at 10 am with a duration of 3 to 6 minutes for each treatment, depending on the lung volumes and age (see Table 2.1). In case of a physiological cycle, the treatment should be suspended and resumed three days after recovery until the end of the study.

Table 2.1 – Xenon Therapy Gas Ratio. Height: 100 cm-220 cm, Age: 18-65 years

Lung volume (ml)	Age	Xe (ml)	Oxygen (ml)	Time (min)
≤ 3000	18 - 39	400±10%	1300±10%	3
	40 - 49	500±10%	1550±10%	4
	50 - 59	600±10%	1800±10%	5
	60 - 65	700±10%	2050±10%	6
3001 - 4000	18 - 39	482±10%	1598±10%	3
	40 - 49	590±10%	1864±10%	4
	50 - 59	698±10%	2130±10%	5
	60 - 65	806±10%	2396±10%	6
4001 -5000	18 - 39	565±10%	1897±10%	3
	40 - 49	681±10%	2179±10%	4
	50 - 59	797±10%	2461±10%	5
	60 - 65	913±10%	2743±10%	6
5001 -6000	18 - 39	650±10%	2200±10%	3
	40 - 49	775±10%	2500±10%	4
	50 - 59	900±10%	2800±10%	5
	60 - 65	1025±10%	3100±10%	6

Setting parameters for equipment:

- GCE decompressor: 2 bar (0.2 MPa) ±10%;
- Precision low-pressure valve: 0.02 MPa ±10%;
- Triple base: 1000 ml/min ±10%.

2.6.2 Control group

The same process as in the experimental group, but the subjects inhale air.

2.7 Evaluation of effectiveness and safety

2.7.1 Effectiveness assessment index

2.7.1.1 Key evaluation indicators

Sleep effectiveness: baseline indicators before the intervention, week post-intervention, 4 weeks post-intervention, and 12 weeks post-intervention.

2.7.1.2 Secondary evaluation indicators

1. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI);
2. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA);
3. Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17);
4. Epworth Sleepiness Scale (ESS);
5. Athens Insomnia Scale (AIS).

Four evaluations were conducted: before the intervention, one week after the intervention, 4 weeks after the intervention, and 12 weeks after the intervention.

2.7.2 Safety assessment index

Safety assessment indicators should include:

1. Adverse events: before the intervention, one week after the intervention, 4 weeks after the intervention, and 12 weeks after the intervention.
2. Laboratory tests: complete blood analysis (HB, RBC, WBC, PLT, NEUT), urinalysis, liver function (ALT, AST), kidney function (Cr, BUN or UREA), blood sugar level, blood lipids, myocardial enzymes, electrolytes. A total of two tests were conducted after screening and intervention.
3. Electrocardiogram: a total of two tests were performed after screening and intervention.

2.7.3 Device Performance Index

The evaluation elements include:

1. Graphics symbols and text on the panel should be clear, crisp, uniform, scratch-free, and text and signs should be clearly visible;
2. The fastening connection should be strong and reliable, there should be no looseness, and moving parts should be stable;
3. During the test, the product (including the software system) is in good working condition, and no failures occur.

2.8 Statistical methods and analysis content

2.8.1 Statistical principles and methods

In all statistical analysis tests, two-sided tests are used, and test statistics and their corresponding p-values are calculated directly using the exact Fisher probability method. If it is

assumed that all test levels are equal to $\alpha=0.05$, the p-value is less than or equal to 0.05, then the test difference will be considered statistically significant.

The principles of statistical data description and hypothesis testing are as follows:

- Describing indicators allow calculating the mean, standard deviation, median, minimum, maximum, lower quartile (Q1), upper quartile (Q3), and interquartile range (Q3-Q1).
- The group t-test is used to compare measurement indicators between groups, while ANOVA is used to compare indicators within a group;
- If the influence of a covariate is considered when comparing between groups, an analysis of covariance is used. If comparing two categorical or ranked indicators the influence of the center or other factors is considered, the CMH χ^2 test (Cochran-Mantel-Haenszel statistic) or logistic regression analysis is used.

2.8.2 Statistical analysis content

2.8.2.1 Cases included in the analysis

The number of enrolled and completed cases at each center, as well as the distribution of cases in each analyzed set, were summarized and the reasons for dropout and refusal to participate in PPS were classified and summarized. General dropout rates between two groups were compared.

2.8.2.2 Basic analysis

Demographic data (age, gender, ethnicity, marital status, height, weight, etc.), allergy history, past and present medical history, concomitant medication, insomnia-related medical history, and vital capacity of the two groups of subjects were described. Comparison between groups was made to determine the balance of baseline values between the two groups. The method of comparison between groups corresponded to the provisions of 2.8.1.

2.8.2.3 Effectiveness analysis

The effectiveness analysis was based on the presented data set.

2.8.2.3.1 Primary efficacy endpoint

Sleep efficiency was calculated as follows:

Calculated value of sleep efficiency = $\frac{\text{time spent sleeping}}{\text{time awake after sleep onset} - \text{time to fall asleep}} \times 100\%$

The sleep efficiency of two test groups was calculated before the intervention, one week after the intervention, 4 weeks after the intervention, and 12 weeks after the intervention. Descriptive analysis and inter-group comparison analysis were conducted for sleep efficiency after the intervention, at 4 weeks after the intervention, and at 12 weeks after the intervention. Descriptive analysis and inter-group comparative analysis were conducted to statistically evaluate

changes in the baseline level and the relative magnitude of changes in the baseline level at each time point for the comparative analysis of the pre- and post-intervention groups.

2.8.2.3.2 Secondary efficacy endpoints

1. Sleep latency and related indicators;
2. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score is calculated based on 7 factors: sleep quality, sleep onset latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication, and daytime dysfunction.

The PSQI total score = sleep quality + sleep onset latency + sleep duration + sleep efficiency + sleep disturbances + sleep medication use + daytime dysfunction.

Each factor is rated from 0 to 3, with a total score ranging from 0 to 21;

3. The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) is calculated based on two factors: somatic anxiety and psychic anxiety.

The total score is the sum of scores for 14 items, with a total score range of 0 to 56 points. The score for the physical anxiety ranges from 0 to 28 points, while the score for the psychic anxiety ranges from 0 to 28 points. The total score is then converted into categories:

- 0-7 points: no anxiety symptoms
- 8-13 points: possible anxiety
- 14-20 points: moderate anxiety
- 21-28 points: severe anxiety
- 29-56 points: very severe anxiety

4. The Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) is calculated based on 5 factors: somatic anxiety, weight loss, cognitive impairment, psychomotor retardation and sleep disturbances.

The total score is the sum of scores for 17 items with a total score range of 0 to 54. The total score is then converted into categories:

- 0-6 points: normal
- 7-17 points: possible depression
- 17-24 points: probable depression
- 25-54 points: severe depression

5. Clinical Global Impression (CGI) scale: evaluated using the CGI efficacy index (EI), and the total score is then converted according to the following table:

Table 2.2 – Clinical Global Impression (CGI) scale

Total score	01	02	03	04	05	06	07	08
EI	4.00	2.00	1.33	1.00	3.00	1.50	1.00	0.75

Total score	09	10	11	12	13	14	15	16
EI	2.00	1.00	0.67	0.50	1.00	0.50	0.33	0.25

6. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) is calculated based on 8 items, and the total score ranges from 0 to 24 points and is transformed into categories based on the total number of points:

- 0-6 points: normal sleepiness
- 7-8 points: excessive daytime sleepiness
- 9-24 points: pathological or severe daytime sleepiness

7. Athens Insomnia Scale (AIS) assessment: the total score is calculated, which is the sum of scores for 8 items, with a total score range of 0 to 24 points. The total score is then converted into categories:

- 0-3 points: no sleep disturbances
- 4-5 points: possible sleep disturbance
- 6-24 points: insomnia present

The sleep efficiency of both groups was calculated before the intervention, one week after the intervention, 4 weeks after the intervention, and 12 weeks after the intervention. Descriptive analysis and inter-group comparison analysis were conducted for sleep efficiency after the intervention, at 4 weeks after the intervention, and at 12 weeks after the intervention. Descriptive analysis and inter-group comparative analysis were conducted to statistically evaluate changes in the baseline level and the relative magnitude of changes in the baseline level at each time point for the comparative analysis of the pre- and post-intervention groups.

2.8.2.4 Safety analysis

2.8.2.4.1 Adverse events

The type, severity, frequency, and relationship to the study drug of all adverse events during treatment will be recorded in a tabular report. Section 2.5.1 describes in detail the termination of the study due to adverse events and cases of severe or serious adverse events. During the study, the number and frequency of adverse events are calculated in two groups, and comparison between the groups is conducted using the χ^2 test or Fisher's exact test.

2.8.2.4.2 Vital signs

Vital sign measurements (body temperature, heart rate, respiration rate, blood pressure, oxygen saturation) before and after treatment in both groups were described and compared between the groups.

2.8.2.4.3 Electrocardiogram (ECG)

The ECG results before and after treatment in both groups were described and compared between the groups.

2.8.2.4.4 Laboratory testing

Blood analysis (hemoglobin, red blood cells, white blood cells, platelets, neutrophils), urine analysis (urine protein, urine sugar, red blood cells in urine, white blood cells in urine), liver function (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase) before and after treatment in both groups were described. Kidney function (blood creatinine, blood urea nitrogen), blood glucose (fasting blood glucose), blood lipids (high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglycerides), myocardial enzymes (creatine kinase, creatine kinase isoenzymes), CKMB/CK, lactic dehydrogenase, lactate dehydrogenase isoenzyme, electrolytes (potassium ion, sodium ion, calcium ion, chloride ion) and other laboratory indicators were compared between two groups.

Normal or abnormal laboratory tests before treatment are not relevant, but abnormal results after treatment are relevant. The list of parameters that deviate significantly from the normal range after treatment is considered abnormal. The association between abnormal changes and medication is evaluated. Elements of abnormal testing should be listed one by one.

2.8.2.5 Statistical analysis software

Data analysis is performed using Python language and libraries such as pandas, numpy, matplotlib, seaborn, and sklearn.