

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология
Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Исследование противомикробной активности азолил-производных линейных алканов и адамантана

УДК 661.185.222.2:577.353

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Ларичева Алена Андреевна		25.05.2018

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Потапов А. С.	д.х.н., профессор		5.06.2018

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент Отделения социально-гуманитарных наук ШБИП	Криницына З.В.	к.т.н., доцент		28.05.2018

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор Отделения контроля и диагностики ИШНКБ	Ахмеджанов Р.Р.	д.б.н., профессор		26.06.18

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Потапов А.С.	д.х.н., профессор		5.06.18

Томск – 2018 г.

Планируемые результаты обучения
по ООП 19.04.01 «Биотехнология» (магистр)
профиль «Биотехнология»

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Профессионально эксплуатировать современные биотехнологические производства, обеспечивая их высокую эффективность и безопасность
P2	Разрабатывать и внедрять новые биотехнологические процессы и оборудование в рамках проектирования новых и усовершенствования действующих производств
P3	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в различных областях прикладной биотехнологии
<i>Универсальные компетенции</i>	
P4	Ставить и решать задачи инженерного анализа для создания инновационных биотехнологических процессов и продуктов
P5	Эффективно организовывать и участвовать в работе коллективов, в том числе международных, демонстрировать ответственность за результаты инженерной деятельности
P6	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и правовых аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития
P7	Постоянно повышать интеллектуальный и общекультурный уровень и профессиональную квалификацию, способствовать обучению персонала

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки (специальность) 19.04.01 Биотехнология
Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП

Петухова А.В. 12.03.18 Петухова А.В.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Ларичевой Алене Андреевне

Тема работы:

Исследование противомикробной активности азолил-производных линейных алканов и адамантана

Утверждена приказом директора (дата, номер)

№ 1531/с от 06.03.2018

Срок сдачи студентом выполненной работы:

05.06.2018

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе

(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.).

Объектом исследования являются гетероциклические азотсодержащие производные алканов и адамантана, а именно: 1-(1-адамантил)пиразол, 4-(1-адамантил)пиразол, 1-((3,5,7)-адамантил)-3,5-диметил-1-пиразол, 1-((3,5,7)-адамантил)-5-метил-1-пиразол-3-амин, 3-(1-пиразол-1-ил) адамантин-1-карбоксилат, 3-(1-пиразолил)адамантан-1-карбоновая кислота, 1,3-ди(1,2,4-триазол-1-ил)адамантан, 1-(1-адамантил)-1,2,4-триазол, 1-(1-адамантил)-3-метил-1,2,4-триазол, 1,6-ди(бензотриазол-1-ил)гексан, 1,4-ди(бензотриазол-1-ил)бутан, а также комплекс 1,3-ди(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)пентан с AgNO_3 .

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	1. Обзор литературы 2. Объект и методы исследования 3. Результаты проведенного исследования 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 5. Социальная ответственность 6. Выводы
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Криницына З. В., доцент Отделения социально-гуманитарных наук ШБИП, к.т.н.
Социальная ответственность	Ахмеджанов Р. Р., профессор Отделения контроля и диагностики ИШНКБ, д.б.н.
Часть на иностранном языке	Кобзева Надежда Александровна, старший преподаватель отделения иностранных языков
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Обзор литературы	
Literature review	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	12.03.2018
--	-------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Потапов А.С.	д.х.н., доцент		12.03.18

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Ларичева Алена Андреевна		12.03.2018

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Ларичевой Алёне Андреевне

Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение школы (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	19.04.01 Биотехнология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Оценить стоимость материально-технических ресурсов для исследования антимикробной активности новых гетероциклических производных.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	В соответствии с ГОСТ 14.322-83 «Нормирование расхода материалов» и ГОСТ Р 51541-99 «Энергосбережение. Энергетическая эффективность»

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Инициация проекта (Цели и результаты, определение концепции проекта, анализ рынка поставщиков и потенциальных потребителей), экспертная оценка эффективности, оценка рисков проекта)
2. Разработка устава научно-технического проекта	2.1. Устав проекта 2.2. Организационная структура проекта 2.3 Ограничения и допущения проекта
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	3.1 Формирование бюджета научного исследования 3.2 Организационная структура проекта 3.3 Матрица ответственности 3.4 Оценка рисков проекта
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Сегментирование рынка
2. Диаграмма Исикавы
3. Диаграмма Ганта
4. Организационная структура проекта
5. Иерархическая структура рисков

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук ШБИП	Криницына Зоя Васильевна	Кандидат технических наук		18.03.2018

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Ларичева Алена Андреевна		18.03.2018

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Ларичевой Алене Андреевне

Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение школы (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	19.04.01 Биотехнология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Описание рабочего места (рабочей зоны, технологического процесса, механического оборудования) на предмет возникновения: – вредных проявлений факторов производственной среды (метеословия, вредные вещества, освещение, шумы, вибрации, электромагнитные поля, ионизирующие излучения) – опасных проявлений факторов производственной среды (механической природы, термического характера, электрической, пожарной и взрывной природы) – негативного воздействия на окружающую природную среду (атмосферу, гидросферу, литосферу) – чрезвычайных ситуаций (техногенного, стихийного, экологического и социального характера)	Основная часть работы была выполнена в микробиологической лаборатории Научно-образовательного центра Н.М.Кижнера Инженерной школы новых производственных технологий Томского политехнического университета. Рабочее место находится в 025 аудитории 3 корпуса ТПУ. Рабочая зона оборудована вытяжным шкафом, розетками, водопроводом и сливом. В непосредственной близости расположены шкафы для посуды, реактивов, оборудования. Предусмотрено постоянное ношение защитной одежды – халата, при необходимости используются защитные перчатки, очки и респиратор. В ходе работы использовалось оборудование: автоклав, сушижаровый шкаф, ламинарные шкафы, термостат, лабораторные и аналитические весы, термошейкер, электрическая плитка.
2. Перечень законодательных и нормативных документов по теме	ГОСТ 12.1.005-88, ГОСТ 12.1.008, ГОСТ 12.4.011-89, ГОСТ 12.1.003-83, СП 52.13330.2016, СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03, ГОСТ Р 55710-2013, СанПиН 2.2.4.548-96, ГОСТ 30494-2011, ГОСТ 12.1.038-82, ФЗ N 123-ФЗ от 22.07.2008, СанПиН 2.1.6.1032-01, ГН 2.1.6.3492-17, ГН 2.2.5.2309-07, ГОСТ 17.1.3.06-82, ГОСТ 17.1.3.13-86, ГН 2.1.5.1315-03, ГОСТ Р 22.3.03-94, ГОСТ Р 22.0.01-2016, ГОСТ 12.3.002-2014, СП 2.2.2.1327-03, ТК РФ от 30.12.2001 N 197-ФЗ, ГОСТ 12.2.032-78, ГОСТ 12.2.033-78.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности: – физико-химическая природа вредности, её связь с разрабатываемой темой; – действие фактора на организм человека; – приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ); – предлагаемые средства защиты (сначала коллективной защиты, затем – индивидуальные защитные средства)	При работе в микробиологической лаборатории на персонал могут действовать вредные факторы: - воздействие вредных веществ - биологические факторы; - неблагоприятные показатели микроклимата помещения; - повышенный уровень шума; - недостаточный уровень освещенности.
--	--

2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности – механические опасности (источники, средства защиты); – термические опасности (источники, средства защиты); – электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, молниезащита– источники, средства защиты); – пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения)	Опасными факторами в микробиологической лаборатории являются: - термические опасности; - электрический ток; - пожаровзрывоопасные реагенты и оборудование.
3. Охрана окружающей среды: – защита санитарной зоны – анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы); – анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы); – анализ воздействия объекта на литосферу (отходы); – разработать решения по обеспечению экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды.	Охрана окружающей среды заключается в: - анализе воздействия лаборатории на атмосферу; - анализе воздействия лаборатории на гидросферу; - анализе воздействия лаборатории на литосферу.
4. Защита в чрезвычайных ситуациях: – перечень возможных ЧС на объекте; – выбор наиболее типичной ЧС; – разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; – разработка мер по повышению устойчивости объекта к данной ЧС; – разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий	Возможные ЧС на объекте: пролив легколетучих токсичных и/или горючих веществ, пожар, взрыв. Характерные для Томской области ЧС: наводнения, провалы грунта и снежные наносы.
5. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: – специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны	В микробиологической лаборатории должны быть предусмотрены специальные режимы работы, т.к. в соответствии с трудовым законодательством эта сфера деятельности относится к вредной для здоровья человека.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор отделения контроля и диагностики ИШНКБ	Ахмеджанов Рафик Равильевич	Доктор биологических наук		17.03.18

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Ларичева Алена Андреевна		17.03.2018

Реферат

Выпускная квалификационная работа 101 с., 11 рис., 29 табл., 59 источников, 1 прил.

Ключевые слова: антимикробная активность, адамантан, гетероциклические соединения, минимальная подавляющая концентрация, колониеобразующие единицы, микроорганизмы.

Объектом исследования являются азолил-производные линейных алканов и адамантана.

Цель работы: исследовать антимикробную активность азолил-производных линейных алканов и адамантана.

В процессе исследования проводились исследования по определению бактериостатической и бактерицидной активности.

В результате исследования были получены данные об антимикробной активности азолил-производных линейных алканов и адамантана.

Область применения: фармакология, микробиология.

В будущем планируется разработка противобактериальных покрытий.

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

I – 4-(1-адамантил)пиразол

II– 1-(1-адамантил)пиразол

III – 3-(1-пиразолил)адамантан-1-карбоновая кислота

IV – 3-(1-пиразол-1-ил) адамантин-1-карбоксилат

V – 1-((3,5,7)-адамантил)-3,5-диметил-1-пиразол

VI – 1-((3,5,7)-адамантил)-5-метил-1-пиразол-3-амин

VII – 1,3-ди(1,2,4-триазол-1-ил)адамантан

VIII – 1-(1-адамантил)-1,2,4-триазол

IX – 1-(1-адамантил)-3-метил-1,2,4-триазол

X – 1,6-ди(бензотриазол-1-ил)гексан

XI – 1,4-ди(бензотриазол-1-ил)бутан

XII – комплекс 1,3-ди(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)пентан+AgNO₃

St. albus – Staphylococcus albus

E. coli – Escherichia coli

Ps. aeruginosa – Pseudomonas aeruginosa

Kl. pneumonia – Klebsiella pneumonia

C.albicans – Candida albicans

АБП – антибактериальный препарат

АТФ – аденозинтрифосфат

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГН – гигиенический норматив

ГОСТ – Государственный стандарт

ДМСО - диметилсульфоксид

КОЕ – колониесобразующая единица

МПА – мясопептонный агар

МПБ – мясопептонный бульон

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НИИ – научно-исследовательский институт

НОЦ – Научно-образовательный центр

НТИ – научно-производственный персонал

ОМЧ – общее микробное число

ПДК – предельно допустимая концентрация

СанПиН – санитарные правила и нормы

СП – санитарно-эпидемиологические правила

ФЗ – Федеральный закон

ЧС – чрезвычайная ситуация

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ГОСТ 12.0.003-74 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»

ГОСТ 12.1.005-88 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны»

ГОСТ 12.1.008 «Система стандартов безопасности труда. Биологическая безопасность. Общие требования»

ГОСТ 12.4.011-89 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты работающих. Общие требования и классификация»

ГОСТ 12.1.003-83 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности»

СП 52.13330.2016 «Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95»

СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03 «Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий»

ГОСТ Р 55710-2013 «Освещение рабочих мест внутри зданий. Нормы и методы измерений»

СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений»

ГОСТ 30494-2011 «Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях»

ГОСТ 12.1.038-82 «Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов»

Федеральный закон "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности" от 22.07.2008 N 123-ФЗ

СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест»

ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений»

ГН 2.2.5.2309-07 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны»

ГОСТ 17.1.3.06-82 «Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к охране подземных вод»

ГОСТ 17.1.3.13-86 «Охрана природы (ССОП). Гидросфера. Общие требования к охране поверхностных вод от загрязнения»

ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»

ГОСТ Р 22.3.03-94 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Защита населения. Основные положения»

ГОСТ Р 22.0.01-2016 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Основные положения»

ГОСТ 12.3.002-2014 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Процессы производственные. Общие требования безопасности»

СП 2.2.2.1327-03 «Гигиенические требования к организации технологических процессов, производственному оборудованию и рабочему инструменту»

ГОСТ 12.2.032-78 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования»

ГОСТ 12.2.033-78 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования»

Содержание

Введение.....	17
1 Обзор литературы.....	19
1.1 Характеристика азолов.....	19
1.1.1 Применение азолов в медицине.....	20
1.2 Характеристика адамантана.....	21
1.2.1 Применение производных адамантана в медицине.....	22
1.3 Методы определения антимикробной активности.....	25
1.4 Характеристика микроорганизмов, используемых в исследовании.....	26
2 Объект и методы исследования.....	31
2.1 Материалы и оборудование, используемые для исследования.....	33
2.1.1 Питательные среды.....	34
2.2 Методы исследования.....	34
2.2.1 Изучение липофильности исследуемых соединений.....	36
3 Результаты проведенного исследования.....	39
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение..	45
4.1 Предпроектный анализ.....	45
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	45
4.1.2 Диаграмма Исикава.....	46

4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	47
4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования.....	50
4.2 Инициация проекта.....	50
4.2.1 Цели и результат проекта.....	50
4.2.2 Организационная структура проекта.....	51
4.2.3 Ограничения и допущения проекта.....	52
4.3 Планирование управления научно-техническим проектом.....	53
4.3.1 План проекта.....	53
4.3.2 Бюджет научного исследования.....	55
4.3.3 Организационная структура проекта.....	62
4.3.4 Матрица ответственности.....	63
4.3.5 Реестр рисков проекта.....	64
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования...	65
4.4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования.....	65
5 Социальная ответственность.....	67
5.1 Производственная безопасность.....	67
5.1.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования.....	68
5.1.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в	69

лаборатории при проведении исследований.....	
5.1.2.1 Вредные вещества.....	69
5.1.2.2 Биологические факторы.....	70
5.1.2.3 Превышение уровней шума и вибрации.....	72
5.1.2.4 Недостаточная освещенность.....	73
5.1.2.5 Отклонение показателей микроклимата на открытом воздухе.....	74
5.1.2.6 Термические факторы.....	75
5.1.2.7 Электробезопасность.....	75
5.1.2.8 Пожаровзрывоопасные факторы.....	76
5.1.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов.....	77
5.2 Экологическая безопасность.....	78
5.2.1 Защита атмосферы.....	78
5.2.2 Защита гидросферы.....	78
5.2.3 Защита литосферы.....	79
5.3 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	79
5.3.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.....	79
5.3.2 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.....	79
5.4 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	80

5.4.1 Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства.....	80
5.4.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя.....	81
Выводы.....	82
Список публикаций.....	83
Список использованных источников.....	84
Приложение А.....	90

Введение

Актуальность работы. В настоящее время эффективность лекарственных препаратов снижается из-за того, что у многих микроорганизмов формируется резистентность к ним, в связи с этим возникает необходимость синтеза и определения бактериостатической активности новых соединений для производства лекарственных средств [1].

Целью данной работы является исследовать антимикробную активность азолил-производных линейных алканов и адамантана, синтезированных по ранее опубликованным методикам [2-5], на основании данных методик, либо синтезированных впервые. Для достижения поставленной цели необходимо подобрать эффективный метод исследования антимикробной активности, определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) исследуемых соединений (мкг/мл), а также установить бактерицидную дозу (количество колониеобразующих единиц, КОЕ).

В качестве объектов исследования выбраны новые азотсодержащие гетероциклические производные алканов и адаманта. Большой интерес представляет класс азотсодержащих циклических соединений, которые обладают широким спектром биологической активности (как противогрибковые, антимикробные, противотуберкулезные и антималярийные препараты) [6].

Научная новизна. Исследованы бактериостатическая и бактерицидная активность новых азотсодержащих гетероциклических производных.

Практическая значимость. Полученные результаты могут использоваться в научно-исследовательских лабораториях НИИ и ВУЗов, фармацевтических предприятиях с целью разработки новых лекарственных средств.

Реализация и апробация работы. Результаты работы доложены на 2 Всероссийских и Международных конференциях:

- Всероссийская итоговая 77-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова (Томск, 24–26 апреля 2018 г.);
- XIX Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых (г. Томск, 21–24 мая 2018 г.)

1 Обзор литературы

1.1 Характеристика азолов

Азолы – пятичленные гетероциклические соединения, имеющие в цикле не менее двух гетероатомов, из которых один – атом азота, а также би- и полициклические соединения, включающие азольный цикл. Основные представители – оксазол (рис.1 - I), тиазол (рис.1 - II), имидазол (рис. 1 - III), изоксазол (рис. 1 - IV), изотиазол (рис.1 - V), пиразол (рис. 1 - VI), сим-триазол (рис. 1 - VII), тетразол (рис. 1 - VIII); из конденсированных систем – бензотиазол, бензимидазол, бензотриазол. Азолы с двумя гетероатомами, содержащие атом азота в положении 2, относят к 1,2-азолам, а в положении 3 – к 1,3-азолам.

Некоторые природные биологически активные вещества (витамины В₁ и В₁₂), а так же синтетические лекарственные препараты (амидопирин, анальгин, гистидин, гистамин, сульфатиазол и др.) относятся к производным азолов [7].

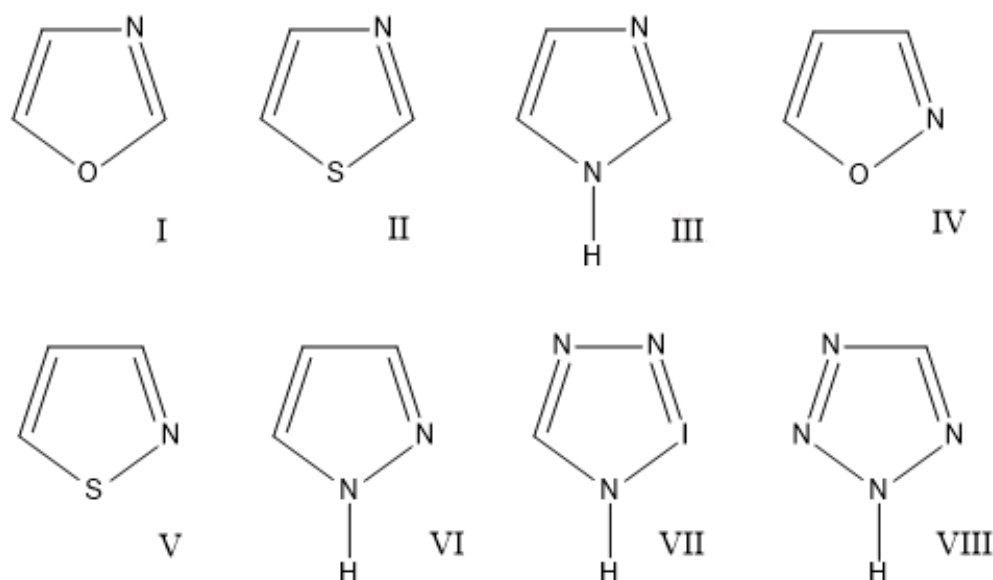


Рисунок 1 – Структурные формулы азолов

1.1.1 Применение азолов в медицине

Азолы — это многочисленная группа синтетических препаратов, обладающих противогрибковым действием, включает в себя:

- азолы для системного применения (флуконазол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол);
- азолы для местного применения (бифоназол, миконазол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, оксиконазол, эконазол).

Современные противогрибковые препараты являются препаратами первой линии в терапии тяжелых грибковых инфекций.

Все азолы имеют одинаковый механизм действия. Азолы способствуют повреждению клеточной мембраны путем увеличения ее проницаемости, из-за чего происходит лизис и гибель гриба [8]. Азолы препятствуют синтезу эргостерола, который является основным структурным компонентом клеточной мембраны грибов. Этот эффект вызван в связи с ингибированием цитохром Р450-зависимых ферментов, в том числе 14-альфа-деметилазы (стерол-14-деметилаза), катализирующей реакцию превращения ланостерола в эргостерол.

Азолы известны своим широким спектром противогрибкового действия преимущественно они оказывают фунгистатическое действие. Азолы для системного применения активны в отношении большинства возбудителей поверхностных и инвазивных микозов, включая *Candida* spp.(в т.ч. *Candida albicans*, *Candida tropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Обычно к азолам малочувствительны или резистентны *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.и зигомицеты (класс Zygomycetes).

Вторичная резистентность грибов при использовании азолов развивается редко, но при длительном применении (например, при лечении кандидозного стоматита и эзофагита у ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях) к

азолам постепенно развивается устойчивость. Возможны несколько путей развития устойчивости. Основной механизм устойчивости у *Candida albicans* обусловлен накоплением мутаций гена *ERG11*, кодирующего стерол-14-деметилазу. В результате ген цитохрома перестает связываться с азолами, но остается доступным для естественного субстрата — ланостерола. Перекрестная резистентность развивается ко всем азолам. У *Candida albicans* и *Candida glabrata* устойчивость может быть обусловлена выведением лекарственного средства из клетки с помощью переносчиков, в т.ч. АТФ-зависимых. Возможно также усиление синтеза стерол-14-деметилазы [9].

1.2 Характеристика адамантана

Адамантан – трициклический мостиковый углеводород, молекула которого состоит из трех циклогексановых колец; пространственное расположение атомов углерода в молекуле адамантана такое же, как и в кристаллической решетке алмаза. Химическая формула $C_{10}H_{16}$. Структура адамантана и фрагмент кристаллической решетки представлены на рисунке 2.

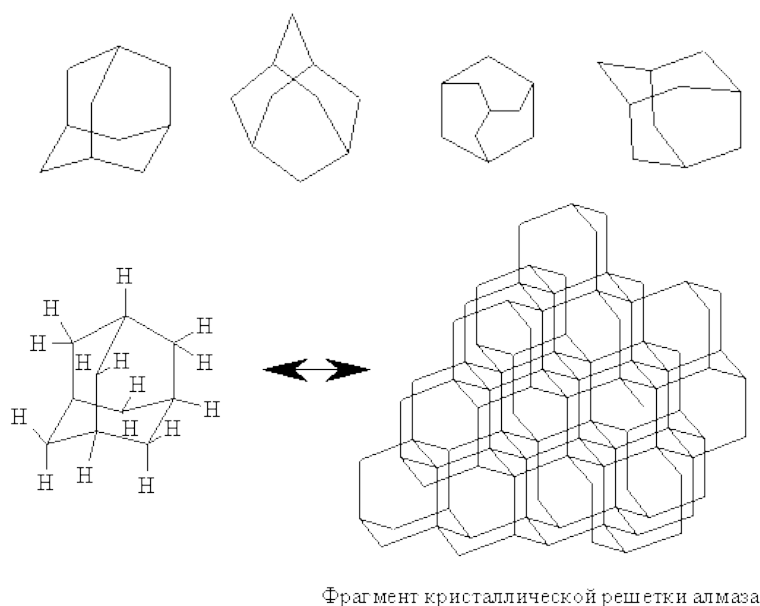


Рисунок 2 – Структура адамантана

Экспериментально полученные структурные характеристики адамантана представлены на рисунке 3:

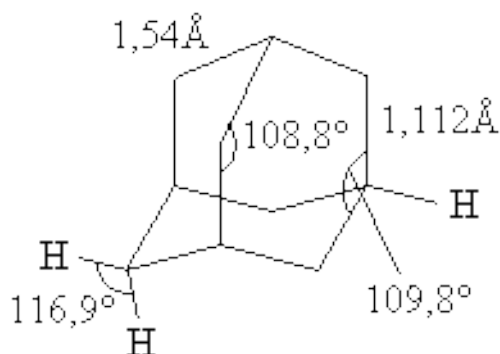


Рисунок 3 – Структурные характеристики адамантана

Практически у всех производных адамантана сохраняется подобная структура, что обусловлено высокой устойчивостью адамантанового каркаса. Адамантан – родоначальник гомологического ряда семейства углеводородов алмазоподобного строения диамантана, триамантана и т.д.[10].

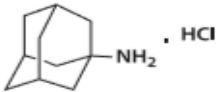
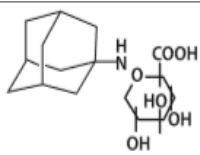
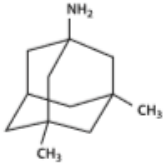
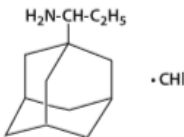
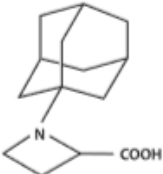
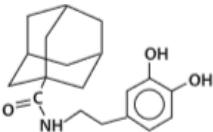
1.2.1 Применение производных адамантана в медицине

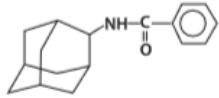
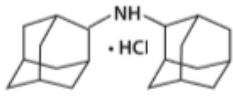
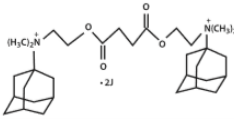
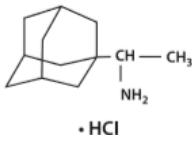
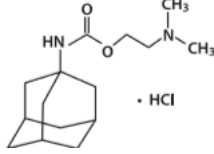
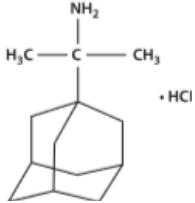
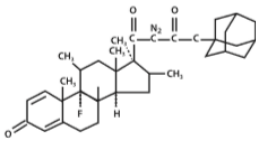
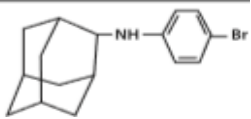
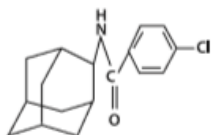
Производные адамантана являются биологически активными за счет симметрии и объемности пространственного строения. Так же обладают значительной липофильностью жёсткого углеводородного каркаса, что позволяет им легко проникать через биологические мембраны [10].

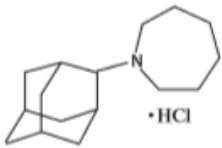
В связи с этим модификация органических соединений с помощью адамантильного радикала значительно изменяет их биологическую активность, а вследствие усиливая её. При помощи метода спиновых меток было доказано, что адамантан, попадая в липидный бислой, разрушает гексагональную упаковку метиленовых группировок, которая характерна для двойного слоя фосфолипидов. Так же нарушает осевое расположение алкильных цепей фосфолипидов, модифицируя функциональные свойства клеточных мембран [11].

На основе адамантана создан целый ряд фармакологических средств, обладающих психостимулирующей, противовирусной, иммуотропной, противоопухолевой активностью, противопаркинсонической активностью и адаптогенными свойствами [12]. Наиболее часто встречаемые в медицинской практике препараты на основе адамантана представлены в таблице 1.

Таблица 1. Производные адамантана и их фармакологическая активность

№	Химическая формула	Название препарата	Фармакологическое действие
1		Мидантан, Амантадин, Симметрел, Мантадикс, Парамантин, Протексин, Вирегит, Вирофралидр. [13]	Противопаркинсоническое, противовирусное средство
2		Глудантан [13]	Противопаркинсоническое средство, антидепрессивное, противовирусное
3		Мемантин [14]	Противопаркинсоническое средство, средство терапии дегенеративных заболеваний головного мозга
4		Адапромин [13]	Противопаркинсоническое, антидепрессивное, противовирусное средство
5		Кармантадин [12]	Противопаркинсоническое средство
6		Допамантин [14]	Противопаркинсоническое средство

№	Химическая формула	Название препарата	Фармакологическое действие
7		Бемантан [15]	Противопаркинсоническое средство
8		Димантан [16]	Противопаркинсоническое средство
9		Кемантан [17]	Иммуностимулирующее, противопаркинсоническое средство
10		Диадоний [18]	Недеполяризующий миорелаксант короткого действия
11		Ремантадин [12]	Противовирусное средство
12		Тромантадин, Вир-Мерц, ВироСерол, Виру Серол [12]	Противовирусное (противогерпетическое) средство
13		Сомантадина г/х [12]	Противовирусное средство
14		Беметазона-адамантоат (Betsovet) [12]	Противовоспалительное, противоаллергическое средство
15		Бромантан [19]	Иммуотропная и противовирусная активность, адаптоген психостимулятор
16		Хлоданта [20]	Адаптоген, иммуностимулятор

№	Химическая формула	Название препарата	Фармакологическое действие
17		Гимантан [21]	Противопаркинсоническое средство

Известны многие лекарственные препараты на основе производных адамантана, но в связи с тем, что многие микроорганизмы становятся резистентными к ним, возникает необходимость синтеза новых соединений для производства лекарственных средств и определения их бактериостатической активности [16].

1.3 Методы определения антимикробной активности

В связи с тем, что у бактерий появляется антибиотикорезистентность, важное значение приобретает определение чувствительности микроорганизмов, возбудителей инфекционных заболеваний человека, к антибактериальным препаратам (АБП). Впервые синтезируемые соединения необходимо исследовать на антимикробную активность.

Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам были впервые использованы в середине 60-х – начале 70-х гг. XX века, и используются до сих пор. В настоящее время стандартизованные методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП разделяют на методы серийных разведений и диффузионные.

В основе метода серийных разведений лежит определение величины минимальной подавляющей концентрации (МПК) – количественного показателя, характеризующего антимикробную активность АБП. МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого

микроорганизма в бульоне или на плотной среде. Для определения МПК заданные концентрации АБП вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста. Методы серийных разведений можно проводить как в жидкой (бульоне), так и твердой (агаре) питательной среде. Выделяют методы серийных макро- и микроразведений в жидкой питательной среде, в зависимости от объема используемой культуральной жидкости.

При подавлении роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация АБП превосходит МПК, используются диффузионные методы определения чувствительности, основанные на диффузии АБП из носителя в плотную питательную среду и подавлении роста исследуемой культуры. Известно два основных вида диффузионного метода: диско-диффузионный и Е-тест [22].

1.4 Характеристика микроорганизмов, используемых в исследовании

В данной работе проводилось исследование новых производных по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Описание исследуемых микроорганизмов основано на данных определителя бактерий Берджи [23,24] и атласа микроорганизмов по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии [25].

Стафилококками (лат. *Staphylococcus*) являются неподвижные грамположительные бактерии с округлой формой, населяющие слизистые оболочки и кожу человека (рисунок 4). В обычной ситуации они никаких проблем не вызывают, но когда происходит ослабление в организме защитных сил стафилококки могут быть причиной большого ряда заболеваний. Чаще всего от данной бактерии страдают беременные, новорожденные и кормящие

женщины, еще в эту группу можно отнести людей со сниженным иммунитетом и хроническими патологиями. Стафилококк считается «больничной» инфекцией, которая поражает массово пациентов в лечебных учреждениях. Стафилококк способен вызвать воспаления после хирургических операций, при использовании внутривенных катетеров, установки эндопротезов и других медицинских инструментов.

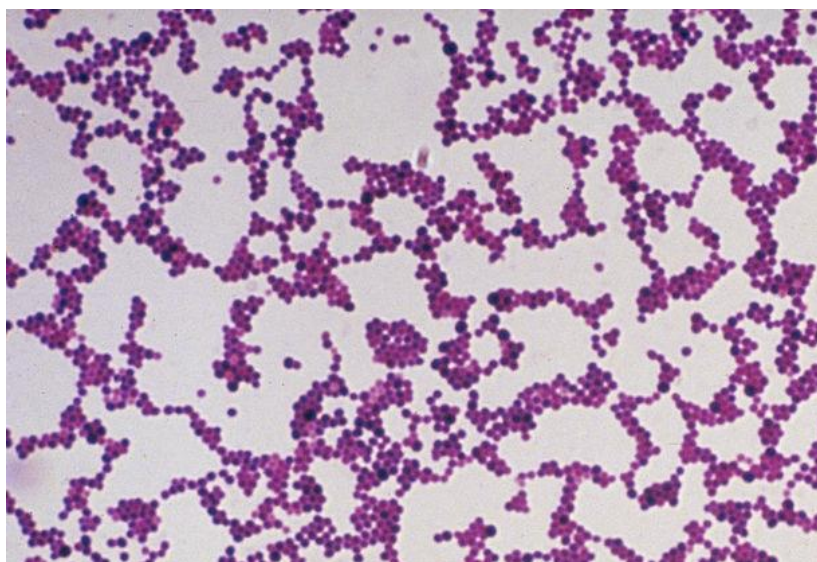


Рисунок 4 – *Staphylococcus albus* под микроскопом

Синегнойная палочка (лат. *Pseudomonas aeruginosa*) – вид грамотрицательных подвижных палочковидных бактерий, является условно патогенным микроорганизмом для человека. Синегнойная палочка обитает в почве, водоемах (пресных и соленых), кишечнике человека (в норме у 5-10% здоровых людей, они являются носителями). Бактерия вызывает заболевание у ослабленных людей при массивном обсеменении организма и при нарушениях иммунитета. *Pseudomonas aeruginosa* выделяет экзотоксины (выделяющиеся при жизни микроба) и эндотоксины (образуются при гибели палочки). Синегнойная палочка вырабатывает ряд ферментов, которые могут вызвать такие патологические изменения в организме человека, как: разрушение эритроцитов и лейкоцитов, некроз печеночных клеток, поражение сосудов и другие.

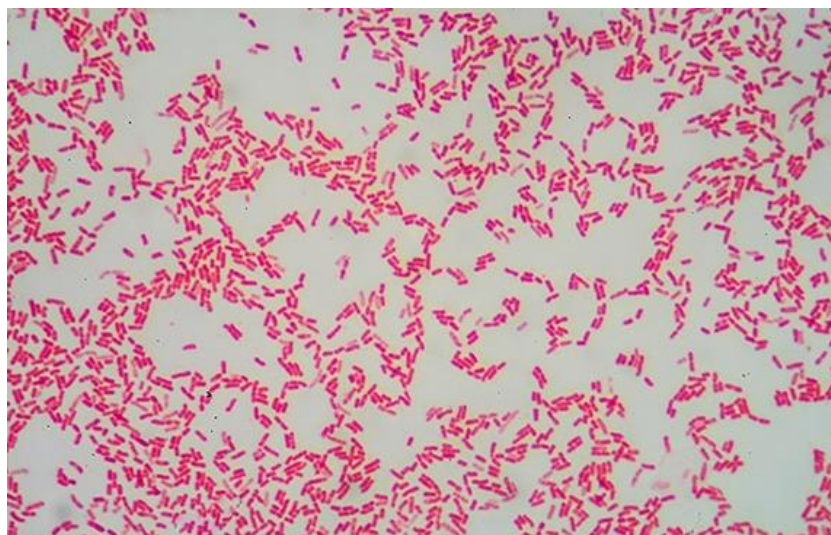


Рисунок 5 – *Pseudomonas aeruginosa* под микроскопом

Кишечная палочка (лат. *Escherichia coli*) – вид грамотрицательных палочковидных бактерий, которые подразделяются патогенные и непатогенные разновидности кишечной палочки. Инфекционно-воспалительные заболевания органов пищеварительного тракта, мочевыделительной и половой системы у мужчин и женщин вызывают патогенные штаммы *Escherichia coli*. Представителями нормальной микрофлоры кишечника человека являются непатогенные разновидности бактерии. Все разновидности кишечной палочки устойчивы к воздействиям факторов внешней среды. И могут сохранять жизнеспособность в течении длительного времени в воде, почве и фекальных массах. При длительном кипячении и воздействии формалина, хлорной извести, фенола, сулемы, едкого натра и 1% раствора карболовой кислоты *Escherichia coli* погибает.

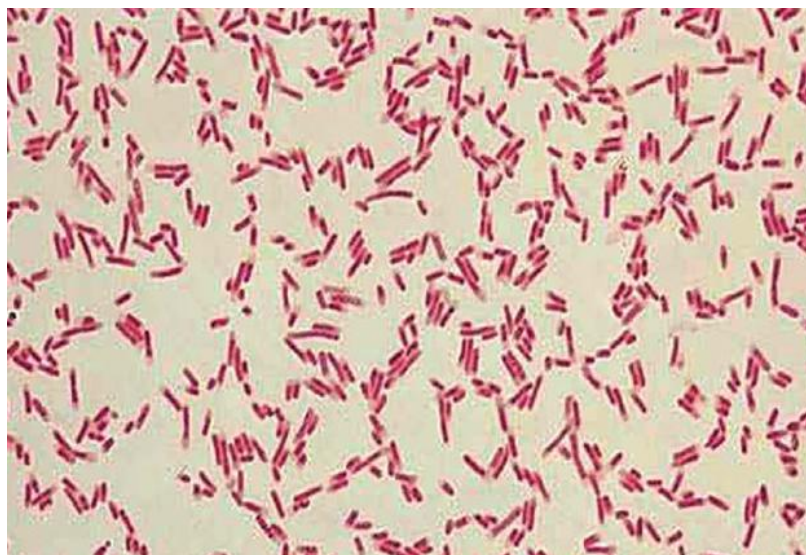


Рисунок 6 – *Escherichia coli* под микроскопом

Клебсиелла пневмонии (лат. *Klebsiella pneumoniae*) — вид грамотрицательных палочковидных факультативно-анаэробных условно-патогенных бактерий. Входит в состав нормальной микрофлоры кишечника, кожи, ротовой полости человека. Клебсиелла пневмонии является одной из представителей внутрибольничных инфекций. Заражение *Klebsiella pneumoniae* чаще всего наблюдается у пациентов с ослабленной иммунной системой, перенесших пересадку органов или проходящих курс химиотерапии. Имелись случаи массового заражения пациентов больниц мутированными, не восприимчивыми к распространенным антибиотикам, штаммами *Klebsiella pneumoniae*.

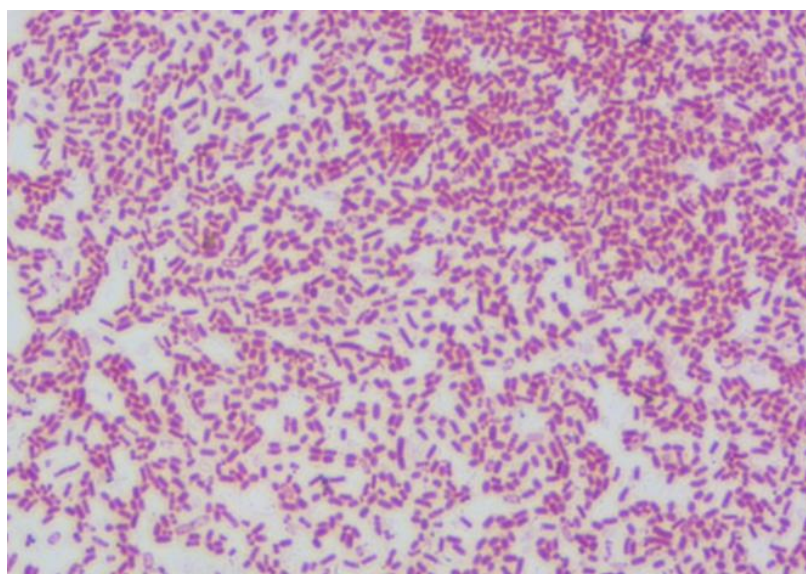


Рисунок 7 – *Klebsiella pneumoniae* под микроскопом

Candida albicans - условно-патогенный микроорганизм, относящийся к роду дрожжеподобных грибов *Candida*. У 80% людей грибы *C. albicans* живут в слизистой оболочке кишечника, рта или гениталий и не вызывают клинических проявлений. *C. albicans* относится к оппортунистическим инфекциям, то есть развивающимся при снижении иммунитета. Например, чрезвычайное увеличение его количества вызывает кандидоз. Кандидоз в основном наблюдается у пациентов с иммунодефицитом, как правило, поражает кровь и половые органы.

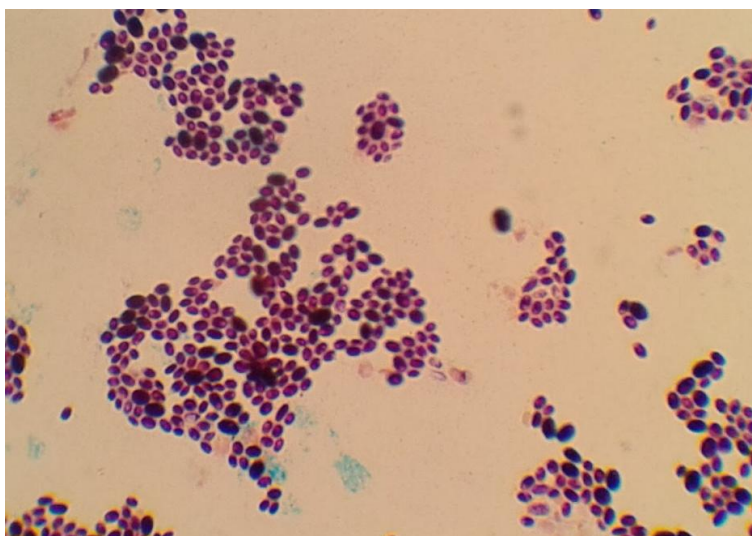
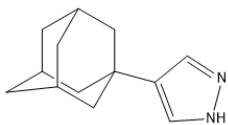
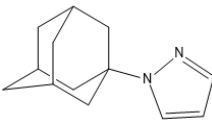
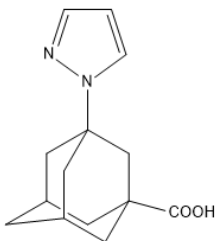
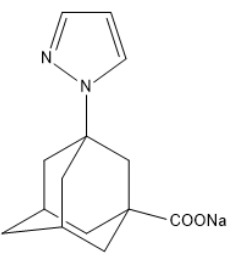
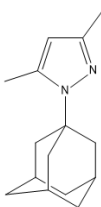
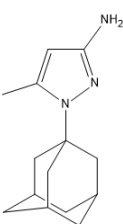


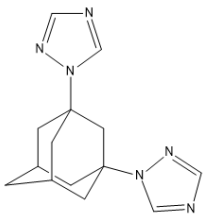
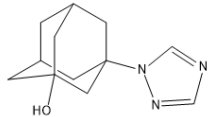
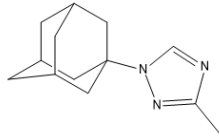
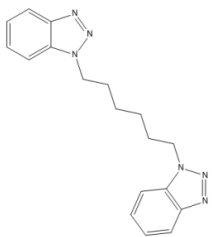
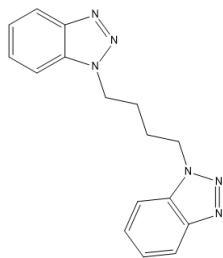
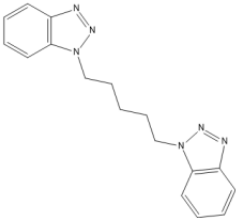
Рисунок 8 – *Candida albicans* под микроскопом

2 Объект и методы исследования

В качестве объектов исследования выбраны азотсодержащие гетероциклические производные алканов, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Объекты исследования

№	Структурная формула	Название	Молекулярная масса, г/моль	Шифр
1		4-(1-адамантил)пиразол [2]	202,30	I
2		1-(1-адамантил)пиразол [2]	202,30	II
3		3-(1-пиразолил)адамантан-1-карбоновая кислота [3]	246,31	III
4		3-(1-пиразол-1-ил)адамантин-1-карбоксилат [3]	245,30	IV
5		1-((3,5,7)-адамантил)-3,5-диметил-1-пиразол [4]	230,35	V
6		1-((3,5,7)-адамантил)-5-метил-1-пиразол-3-амин [4]	232,33	VI

№	Структурная формула	Название	Молекулярная масса, г/моль	Шифр
7		1,3-ди(1,2,4-триазол-1-ил)адамантан [3]	270,34	VII
8		1-(1-адамантил)-1,2,4-триазол [4]	219,29	VIII
9		1-(1-адамантил)-3-метил-1,2,4-триазол [4]	217,32	IX
10		1,6-ди(бензотриазол-1-ил)гексан [5]	320,40	X
11		1,4-ди(бензотриазол-1-ил)бутан [5]	292,35	XI
12	Комплекс  +AgNO ₃	1,3-ди(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)пентан+AgNO ₃	490,27	XII

2.1 Материалы и оборудование, используемые для исследования

Материалы, используемые при проведении исследования, приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Материалы, сырье, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Единица измерения	Кол-во
Чашка Петри 100/20 (стекло)	Упаковка (36 шт)	2
Пробирки химические пх1-14х120 с развёрнутыми краями	Упаковка (100 шт)	1
Пробирки конические центрифужные градуированные пцг-1-10-0,1 хс	Упаковка (100 шт)	1
Питательный агар сухой (ГРМ-агар)	Килограмм (кг)	0,25
Питательный бульон сухой (ГРМ-бульон)	Килограмм (кг)	0,25
Питательная среда № 2 ГРМ (Сабуро)	Килограмм (кг)	0,25
Бульон Сабуро сухой	Килограмм (кг)	0,25
Диметилсульфоксид (ДМСО) хч	Литр (л)	0,25
Этанол 96%	Литр (л)	0,2
Изопропиловый спирт (ИПС)	Литр (л)	0,2
Стандарт мутности бак.взвесей 5ед	Штук	1
Дозатор автоматический одноканальный Ленпипет серии Лайт переменного объема 100-1000 мкл	Штук	1
Наконечники до 1000 мкл	Упаковка (1 000 шт.)	1
Перчатки медицинские стерильные	Упаковка (200 шт.)	1

В ходе работы использовалось следующее оборудование: автоклав, сухожаровый шкаф, ламинарные шкафы, термостат, лабораторные и аналитические весы, термошейкер, электрическая плитка.

2.1.1 Питательные среды

Для исследования использовалась коммерческая среда мясо-пептонный агар (МПА). Состав среды: пептон сухой ферментативный, натрий хлористый, агар микробиологический, мясной экстракт.

В методе последовательных разведений использовалась коммерческая среда мясо-пептонный бульон (МПБ). Состав среды: пептон сухой ферментативный, натрий хлористый, мясной экстракт.

Для культивирования *Candida albicans* использовались «Питательная среда № 2 ГРМ (Сабура) для контроля микробной загрязненности (для выращивания грибов)». Состав среды: панкреатический гидролизат рыбной муки, панкреатический гидролизат казеина, дрожжевой экстракт, натрия фосфат однозамещенный, глюкоза, агар. В методе последовательных разведений для *Candida albicans* использовался Бульон Сабура сухой, состав среды: пептон ферментативный, глюкоза, натрий фосфорнокислый однозамещенный.

2.2 Методы исследования

Антибактериальную активность проводили в соответствии с МУК 4.2.1890-04 [22] методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Антибактериальное действие исследовали по отношению к грамположительным (*Staphylococcus albus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательным (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*) бактериям. Противогрибковую активность изучали по отношению к дрожжеподобному грибу *Candida albicans*.

Метод разведения основан на использовании двойных последовательных разведений концентраций культуральной жидкости от

максимальной к минимальной. Питательную среду МПБ разливали по 0,5 мл в шесть пробирок для каждого тест-организма. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) или воде, затем вносили в бульон. Рабочая концентрация соединений составляла от 1024 мкг/мл до 64 мкг/мл. Затем добавляли 0,5 мл данного приготовленного раствора в первую пробирку. После перемешивания 0,5 мл полученной среды новой стерильной пипеткой переносили в следующую пробирку, получив раствор с концентрацией в два раза меньшей, чем в предыдущей. Разведения проводили до пятой пробирки, из которой 0,5 мл выливали и отправляли на утилизацию. Шестая пробирка, не содержащая культуральную жидкость, служила контролем роста культуры тест-организма.

Готовили бактериальную суспензию из суточных культур посредством смыва со скошенного агара. После одних суток культивирования проводилось приготовление разведений полученной бактериальной суспензии тест-организмов определенной плотности, соответствующей стандарту мутности 0,5 по МакФарланду.

Инокулом высевали в ГРМ-бульон, далее культивировали в термостате при температуре 35-37 °С в течение 24 часов. После инкубации проводили учет полученных результатов. Для учёта результатов пробирки с посевами просматривали в проходящем свете. Минимальную подавляющую концентрацию антибиотика определяли по последней пробирке с прозрачным бульоном. Затем определялись бактерицидные и бактериостатические концентрации антибиотика для бактерий, фунгицидные и фунгистатические концентрации для дрожжей и грибов при помощи пересева на плотную питательную среду МПА из каждой пробирки. Результаты пересева учитывались после инкубации при температуре 35-37 °С в течение 24 часов.

Если при анализе результатов в пробирке с соответствующей концентрацией исследуемых соединений роста культур не наблюдалось, а на плотной среде были обнаружены колонии соответствующего микроорганизма,

то такая концентрация являлась бактериостатической или фунгистатической в зависимости от микроорганизма. Если же при соответствующей концентрации роста микроорганизма не наблюдалось ни на жидкой, ни на плотной среде, то такая концентрация является бактерицидной либо фунгицидной.

Контроль чистоты культур тест-организмов при помощи окраски фиксированного мазка микроорганизмов по методу Грама с последующим микроскопированием проводился на каждом этапе.

2.2.1 Изучение липофильности исследуемых соединений.

Липофильность — характеристика межмолекулярного взаимодействия вещества и среды, в которой оно находится.

Липофильность является важным физико-химическим свойством потенциального лекарственного средства, она играет роль в растворимости, абсорбции, проникновении в мембрану, связывании, распределении белка плазмы, проникновении ЦНС и разделении на другие ткани или органы, такие как печень, и оказывает влияние на маршруты выведения [26].

Значение экспериментального коэффициента липофильности определяется при помощи стандартной системы 1-октанол — вода. LogP — логарифм коэффициента распределения незаряженных форм субстрата это искомая величина. LogP является компонентом правила Липински для эмпирического определения лекарственного сходства.

$$\log P_{oct/wat} = \log \left(\frac{[solute]_{octanol}}{[solute]_{water}} \right), \quad (1)$$

Коэффициент липофильности рассчитывается при помощи таблиц и правил. Результат от учёта способности молекулы принимать различные пространственные конфигурации и точность расчетов снижается для более

сложных молекул. Для расчёта коэффициента липофильности так же используют электронные базы и программы

Коэффициент распределения октанол-вода $\log P$ используется в исследованиях QSAR и рациональном дизайне лекарств в качестве величины молекулярной гидрофобности. Гидрофобность влияет на абсорбцию лекарственного средства, биодоступность, взаимодействия с гидрофобными лекарственными рецепторами, метаболизм молекул, а также их токсичность. $\log P$ стал также ключевым параметром в исследованиях трансформации в окружающую среду химических веществ [27].

В данной работе устанавливали теоретическое значение липофильности с помощью онлайн-программы Molinspiration desktop property calculator [27].

Так же была установлена топологическая полярная площадь поверхности (TPSA) соединений. Полярная площадь поверхности (PSA) или топологическая полярная площадь поверхности (TPSA) молекулы определяется как поверхностная сумма по всем полярным атомам, главным образом кислороду и азоту, включая также их присоединенные атомы водорода.

PSA является общепринятой меткой медицинской химии для оптимизации способности препарата проникать в клетки. Молекулы с площадью полярной поверхности, размером более 140 ангстрем, имеют тенденцию к ухудшению проницаемости клеточных мембран [28]. Для того чтобы молекулы проникали в гематоэнцефалический барьер (и, таким образом, воздействовали на рецепторы в центральной нервной системе), обычно требуется PSA менее 90 ангстрем [29].

Расчет PSA классическим образом занимает довольно много времени из-за необходимости создания разумной трехмерной молекулярной геометрии и определения самой поверхности. Кроме того, для расчета требуется специализированное программное обеспечение для создания трехмерных молекулярных структур и определения поверхности. Методика расчета TPSA подробно описана в [28]. Вкратце, процедура основана на суммировании

табличных вкладов поверхности полярных фрагментов (атомов относительно их среды).

В сегодняшнюю эпоху развития лекарств, сформированной с помощью высокопроизводительного скрининга и комбинаторной химии, требуется быстрый просмотр биодоступности виртуальных библиотек, состоящих из сотен тысяч, даже миллионов молекул. Именно по этой причине в Molinspiration desktop property calculator [27] реализована так называемая топологическая полярная площадь поверхности - TPSA.

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1. Предпроектный анализ

В настоящее время эффективность лекарственных препаратов снижается из-за того, что у многих микроорганизмов формируется резистентность к ним, в связи с этим возникает необходимость синтеза и определения бактериостатической активности новых соединений для производства лекарственных средств. В ходе исследования проводилось исследование противомикробной активности новых гетероциклических соединений. Получаемые результаты могут использоваться в научно-исследовательских лабораториях НИИ и ВУЗов, фармацевтических предприятиях.

Целью выпускной квалификационной работы является исследование противомикробной активности азолил-производных линейных алканов и адамантана. Объектом исследования являются гетероциклические азотсодержащие производные алканов и адамантана. Большой интерес представляет класс азотсодержащих циклических соединений, которые обладают широким спектром биологической активности (как противогрибковые, антимикробные, противотуберкулезные и антималярийные препараты).

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования был рассмотрен целевой рынок и проведено его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором будет продаваться в будущем разработка. Потенциальными потребителями результатов

исследования являются научно-исследовательские лаборатории НИИ и ВУЗов, предприятия фармацевтической отрасли.

		Вид продукта	
		Данные об антимикробной активности производных алканов	Данные об антимикробной активности производных адамантана
Потребители	Научно-исследовательские лаборатории НИИ		
	Научно-исследовательские лаборатории ВУЗов		
	Предприятия фармацевтической отрасли		

Рисунок 9 - Карта сегментирования рынка услуг по антимикробной активности

■ - фирма А, ■ - фирма Б, ■ - фирма В.

На карте сегментирования, приведенной на рисунке 1, видно, что наиболее заинтересованными в результатах об антимикробной активности новых производных являются предприятия фармацевтической отрасли. Также следует отметить, что уровень конкуренции высок.

4.1.2 Диаграмма Исикава

Диаграмма причины-следствия Исикавы— это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Построение диаграммы было выполнено с помощью приема 6М:

- персонал (Manpower);
- оборудование (Machine);
- сырье, материалы, комплектующие (Material);
- технология проведения работ (Method);
- средства измерения и методы контроля (Measurement);
- производственная среда (Media) (рисунок 10).

4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

В данном разделе приведена оценка степени готовности проекта к коммерциализации. Перечень вопросов приведен в таблице 11.

Таблица 11 - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

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

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	2	1
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	2	1
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	4	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	5	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	48	43

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

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

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

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Сумма баллов по степени проработанности научного проекта равна 48, что говорит о перспективности разработки выше среднего, сумма баллов по уровню имеющихся знаний у разработчика равна 43, это говорит о средней перспективности. Для коммерциализации проекта в первую очередь необходимо провести оценку стоимости интеллектуальной собственности, разработать бизнес-план, а также проработать вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок, проработать вопросы использования инфраструктуры поддержки, получения льгот, развивать экономические компетенции членов проектной группы или включить в группу экономиста.



Рисунок 10 – Диаграмма Исикавы для проекта

4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

В качестве способа коммерциализации результатов научно-технического исследования выбран метод торговли патентными лицензиями, т.е. передача третьим лицам права использования объектов интеллектуальной собственности на лицензионной основе. Такой метод наиболее приемлем, так как объектом коммерциализации являются экспериментальные данные.

4.2 Инициация проекта

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

4.2.1 Цели и результат проекта

В данном разделе приведена информация о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 12 - Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Получение объективных данных, своевременное выполнение проекта
Магистрант	
Предприятие-производитель	Данные о противомикробной активности новых соединений с целью разработки новых лекарственных средств

Таблица 13 - Цели и результат проекта

Цели проекта:	Исследовать антимикробную активность гетероциклических производных азолил-алканов и адамантана, определить минимальную подавляющую концентрацию исследуемых соединений (мкг/мл)
Ожидаемые результаты проекта:	Получение данных об антимикробной и противогрибковой активности азолил-производных линейных алканов и адамантана
Критерии приемки результата проекта:	Предоставление методики выполнения исследований, полнота и объективность данных, структурированное изложение результатов проекта
Требования к результату проекта:	Требование:
	Установить антимикробную активность новых соединений по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям и дрожжеподобному грибу <i>Candida albicans</i>
	Достоверность полученных результатов

4.2.2 Организационная структура проекта

Данный этап работы включает в себя решение следующих вопросов: состав рабочей группы проекта, роль и функции участников разработки, их трудозатраты.

Таблица 14 - Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Потапов Андрей Сергеевич, д.х.н. профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Руководитель проекта	Осуществляет детальное планирование проекта; Предоставляет информацию для создания и актуализации планов работ; контролирует сроки выполнения работ по проекту	100
2	Ларичева Алена Андреевна, магистрант	Исполнитель проекта	Выполняет проект	500

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
3	Криницына Зоя Васильевна, к.т.н, доцент отделения социально-гуманитарных наук	Консультант раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Оказание методической помощи при работе над разделом «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» в магистерской диссертации	2
4	Ахмеджанов Рафик Равильевич, д.б.н. профессор отделения контроля и диагностики	Консультант раздела «Социальная ответственность»	Оказание методической помощи при работе над разделом «Социальная ответственность»	2
5	Кобзева Надежда Александровна, старший преподаватель отделения иностранных языков	Консультант-лингвист	Оказание методической помощи при работе над переводом одной из глав магистерской диссертации на иностранный язык	15
ИТОГО:				619

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

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

Таблица 15 - Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
3.2. Сроки проекта:	
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	18.09.2017
3.2.2. Дата завершения проекта	19.05.2018
3.3. Прочие ограничения и допущения	ограничения по времени использования оборудования

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

4.3.1 План проекта

В рамках планирования научного проекта был построен календарный график проекта. Линейный график представляется в виде таблицы 16.

Таблица 16 - Календарный план проекта

Код работы (из ИСР)	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1, 1.1	Определение целей и задач, разработка плана	7	18.09.2017	24.09.2017	Потапов А. С.,
2	Изучение литературы	31	25.09.2017	25.10.2017	Ларичева А.А.
2.1	Подбор оптимальных методик	21	26.10.2017	15.11.2017	Потапов А. С., Ларичева А.А.
3	Проведение экспериментов	140	16.11.2017	05.04.2018	Ларичева А.А.
4	Анализ результатов, оформление отчета	13	06.04.2018	18.04.2018	Потапов А. С., Ларичева А.А.
4.1	Написание диссертации	40	19.04.2018	28.05.2018	Ларичева А.А.
И т о г о:		252			

Диаграмма Гантта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

График представлен в таблице 17 с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени выполнения научного проекта.

Таблица 17 - Календарный план-график проведения НИОКР по теме

Код работы (из ИСР)	Вид работ	Исполнители	Т _к , дн.	Продолжительность выполнения работ																								
				сент		окт			нояб			дек.			янв.		февр.			март			апрель			май		
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Определение целей и задач, разработка плана	Руководитель	7																									
2	Изучение литературы	Магистрант	31																									
3	Подбор оптимальных методик	Руководитель, Магистрант	21																									
4	Проведение экспериментов	Магистрант	140																									
5	Анализ результатов, оформление отчета	Руководитель, Магистрант	13																									
6	Написание диссертации	Магистрант	40																									

 - руководитель ;  - магистрант

4.3.2 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, планируемые затраты группируются по статьям, представленным в таблице 18.

Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов). В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме.

Таблица 18 - Группировка затрат по статьям

	Статьи						
Вид раб от	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты, руб	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ, руб	Основная заработная плата, руб	Дополнительная заработная плата, руб	Отчисления на социальные нужды, руб	Накладные расходы, руб	Итого плановая себестоимость, руб
1	35796,61	8079	105735,9	12688,3	24667,13	106581,78	293548,72

Расчет стоимости материальных затрат производился по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены). Результаты по данной статье занесены в таблицу 19.

Таблица 19 - Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Единица измерения	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Чашка Петри 100/20 (стекло)	Упаковка (36 шт)	2	3600	7200
Пробирки химические пх1-14x120 с развёрнутыми	Упаковка (100 шт)	1	500	500

Наименование	Единица измерения	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
краями				
Пробирки конические центрифужные градуированные пцг-1-10-0,1 хс	Упаковка (100 шт)	1	2200	2200
Питательный агар сухой (ГРМ-агар)	Килограмм (кг)	0,25	2371	2371
Питательный бульон сухой (ГРМ-бульон)	Килограмм (кг)	0,25	1944	1944
Питательная среда № 2 ГРМ (Сабура) для контроля микробной загрязненности (для выращивания грибов)	Килограмм (кг)	0,25	2460	2460
Бульон Сабура сухой	Килограмм (кг)	0,25	1750	1750
Диметилсульфоксид (ДМСО) хч	Литр (л)	0,25	4560	1140
Этанол 96%	Литр (л)	0,2	5339,36	1067,9
Изопропиловый спирт (ИПС)	Литр (л)	0,2	3471,99	694,4
Стандарт мутности бак.взвесей 5ед	Штук	1	2065	2065
Дозатор автоматический одноканальный Ленпипет серии Лайт переменного объема 100-1000 мкл	Штук	1	6529,37	6529,37
Наконечники до 1000 мкл	Упаковка (1 000 шт.)	1	3370,34	3370,34
Перчатки медицинские стерильные	Упаковка (200 шт.)	1	800	800
Всего за материалы				34092,01
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				1704,6
Итого по статье С _м				35796,61

Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ. В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения работ по конкретной теме. Для выполнения проекта использовалось оборудование, имеющееся в научно-технической организации. Стоимость оборудования имеющегося в научно-технической организации, учитывается в виде амортизационных отчислений. Расчет проводили по методу равномерного прямолинейного списания – стоимость списывается равномерными долями в

течение периода эксплуатации. Все расчеты оборудования, имеющегося в организации, но используемого для выполнения проекта, сводятся в таблицу 20.

Таблица 20 - Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс.руб.	Срок службы, лет.	АО за период проведения НИР, тыс. руб.	Общая стоимость оборудования, тыс.руб.
1.	Автоклав паровой Tuttnauer 2340 МК	1	110,2	15	2,326	2,356
2.	Бокс биологической безопасности 2 класса Streamline SC2-4A1.	1	193,5	15	4,137	4,137
3	Термостат Электрический суховоздушный ТС-1/20 СПУ	1	14,5	10	0,464	0,464
4	Микроскоп бинокулярный Primostar	1	70	20	1,122	1,122
Итого:						8,079

Расчет амортизационных отчислений:

Затраты определяются в виде амортизации по формуле:

$$E_{ам} = \frac{\sum K_{обі} \cdot H_{обі} \cdot T_{обі}}{365 \cdot 100}, \quad (3)$$

где $K_{обі}$ —стоимость ед. прибора или оборудования, руб.;

$H_{амі}$ — норма амортизации прибора или оборудования, %;

$T_{обі}$ —время использования оборудования, дни.

Основная заработная плата. В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из

фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда [30]). Расчет основной заработной платы сводится в таблицу 21.

Таблица 21 - Расчет основной заработной платы

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудо-емкость, чел.-дн.	Заработная плата, приходящаяся на один чел.-дн., тыс.руб.	Всего заработная плата по тарифу (окладам), тыс. руб.
1	Определение целей и задач, разработка плана	Руководитель	7	1982,2	13875,4
2	Изучение литературы	Магистрант	31	99,86	3095,66
3	Подбор оптимальных методик	Руководитель, Магистрант	21	1982,2 99,86	41626,2 2097,06
4	Проведение экспериментов	Магистрант	140	99,86	13980,4
5	Анализ результатов, оформление отчета	Руководитель, Магистрант	13	1982,2 99,86	25768,6 1298,18
6	Написание диссертации	Магистрант	40	99,86	3994,4
Итого:					105735,9

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

$$C_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}, \quad (4)$$

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

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

Основная заработная плата ($Z_{\text{осн}}$) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}}, \quad (5)$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (таблица 21);

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{дн} = \frac{З_m \cdot M}{F_d}, \quad (6)$$

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

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

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

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

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн. (таблица 22).

Таблица 22 - Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Магистрант
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	52
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	48
- невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	251

Месячный должностной оклад работника:

$$З_m = З_б \cdot (k_{пр} + k_d) \cdot k_p, \quad (7)$$

где $З_б$ – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда);

k_d – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

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

Расчет. Базовый оклад Z_b такого руководителя, как д.х.н. профессора, составляет 36800руб. Рассчитываем месячный должностной оклад руководителя:

$$Z_m = 36800 \cdot 1,3 = 47840 \text{ руб.}$$

Среднедневная ЗП руководителя:

$$Z_{дн.} = 47840 \cdot 10,4 / 251 = 1982,2 \text{ руб.}$$

Базовый оклад Z_b инженера (магистранта), составляет 1854 руб. Рассчитываем месячный должностной оклад инженера:

$$Z_m = 1854 \cdot 1,3 = 2410,2 \text{ руб.}$$

Среднедневная ЗП инженера:

$$Z_{дн.} = 2410,2 \cdot 10,4 / 251 = 99,86 \text{ руб.}$$

Расчёт основной заработной платы приведён в таблице 23.

Таблица 23 - Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Z_b , руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн.}$, руб.	T_p , раб.дн.	$Z_{осн.}$, руб.
Руководитель	36800	0	0	1,3	47840	1982,2	41	81270,2
Магистрант	1854	0	0	1,3	2410,2	99,86	245	24465,7
Итого, $C_{осн}$								105735,9

Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала. Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}}, \quad (8)$$

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

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

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

В таблице 24 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 24 - Заработная плата исполнителей НТИ

Заработная плата	Руководитель	Магистрант
Основная зарплата	81270,2	24465,7
Дополнительная зарплата	9752,42	2935,88
Итого по статье $C_{\text{зп}}$	91022,62	27401,58

Отчисления на социальные нужды. Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}), \quad (9)$$

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

В соответствии с Федеральным законом от 03.07.2016 N 243-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании 34 главы НК РФ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность, была введена пониженная ставка – 27,1% [31]. Таким образом, $k_{\text{внеб}}$ принимается равным 0,271.

Отчисления во внебюджетные фонды для руководителя составляют:

$$C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot 91022,62 = 24667,13 \text{ руб.}$$

Накладные расходы. В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему. Кроме того, сюда относятся расходы по содержанию,

эксплуатации и ремонту оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий, сооружений и др.

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

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}) , \quad (10)$$

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

$$C_{\text{накл}} = 0,9 \cdot (91022,62 + 27401,58) = 106581,78 \text{ руб.}$$

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости НТИ (название темы) по форме, приведенной в таблице 8.

4.3.3 Организационная структура проекта

В практике используется несколько базовых вариантов организационных структур: функциональная, проектная, матричная.

Наиболее подходящей организационной структурой данной работы является проектная, представленная на рисунке 11.

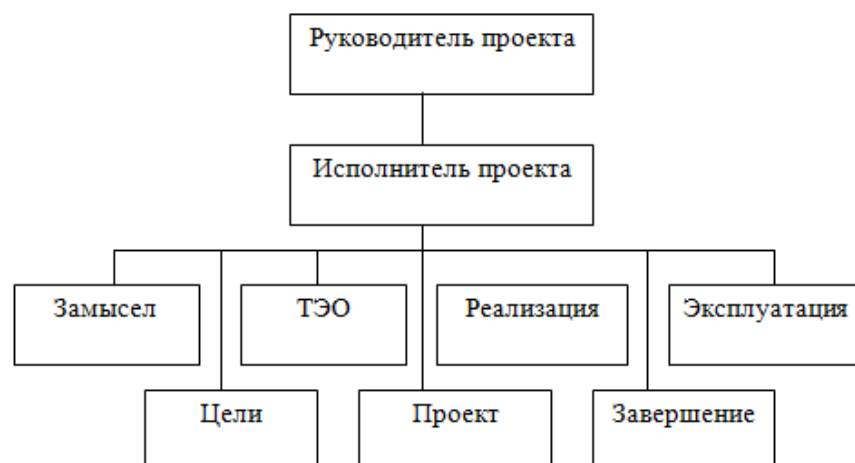


Рисунок 11- Проектная структура проекта [32]

4.3.4 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (таблица 25).

Таблица 25 - Матрица ответственности

Этапы проекта	Руководитель	Магистрант
Определение целей и задач, разработка плана	О, И	С
Изучение литературы	С	О, И
Подбор оптимальных методик	У, О, С	И, С
Проведение экспериментов	У, С	О, И
Анализ результатов, оформление отчета	У, О, С	О, И
Написание диссертации	У, С	О, И

Степень участия в проекте характеризуется следующим образом:

Ответственный (О)– лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход.

Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).

Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

4.3.5 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Информацию по данному разделу необходимо свести в таблицу 26.

Таблица 26 - Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Заражение лаборатории	Некорректный результат	4	5	высокий	Работа в стерильных условиях	Низкая квалификация студентов
2	Нехватка финансов ТПУ	Невозможность выполнения отдельных работ	2	4	средний	Тщательное планирование бюджета	Не целевое использование бюджетных средств
3	Исполнитель	Невыполнение работы в срок	1	5	средний	Найти стороннюю организацию по оказанию аналогичных услуг	Поломка оборудования, нехватка комплектующих, загруженность персонала

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

4.4.1 Оценка сравнительной 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. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}}, \quad (11)$$

где I_{ϕ}^p – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i-варианта исполнения;

$\Phi_{\max}$ – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т. ч. аналогов).

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:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, \quad (12)$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

a_i – весовой коэффициент i -го параметра;

b_i^a, b_i^p – балльная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

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

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p}, \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_{\phi}^a}, \quad (13)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволяет определять сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a}, \quad (14)$$

где $\mathcal{E}_{cp}$ – сравнительная эффективность проекта;

$I_{mэ}^p$ – интегральный показатель разработки;

$I_{mэ}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога [33].

В данной работе проводилось исследование по литературным данным, разработок не проводилось, в связи с этим определение эффективности невозможно.

Список публикаций

1. Ларичева А. А. Исследование бактериостатической активности гетероциклических производных адамантана // Всероссийская итоговая 77-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова (Томск, 24–26 апреля 2018 г.): сборник материалов / подред. Г.Э. Черногорюка. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2018. – с.400-401.

2. Ларичева А. А. Исследование бактериостатической активности азотсодержащих гетероциклических производных алканов // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых (г. Томск, 21–24 мая 2018 г.) / Томский политехнический университет. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2018. –с. 322-323.