

Школа Инженерная школа ядерных технологий  
 Направление подготовки 14.03.02 Ядерные физика и технологии  
 Отделение школы (НОЦ) Отделение ядерно-топливного цикла

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Исследование эффектов возрастания дозы при химиолучевой терапии in-vitro

УДК 615.28+615.849.5

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0А5А	Клиновицкая М.И.		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Сухих Е.С.	к.ф.-м.н.		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Директор ИШФВП ТПУ	Сухих Л.Г.	д.ф.-м. н.		

### КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Подопригора И.В.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОЯТЦ ИЯТШ	Гоголева Т.С.	к.ф.-м.н.		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерные физика и технологии	Бычков П.Н.	к.т.н.		

## ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ООП

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<b>Общекультурные компетенции</b>	
Р 1	Демонстрировать культуру мышления, способность к обобщению, анализу, восприятию информации, постановке цели и выбору путей ее достижения; стремления к саморазвитию, повышению своей квалификации и мастерства; владение основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, навыки работы с компьютером как средством управления информацией; способность работы с информацией в глобальных компьютерных сетях.
Р 2	Способность логически верно, аргументировано и ясно строить устную и письменную речь; критически оценивать свои достоинства и недостатки, намечать пути и выбирать средства развития достоинств и устранения недостатков.
Р 3	Готовностью к кооперации с коллегами, работе в коллективе; к организации работы малых коллективов исполнителей, планированию работы персонала и фондов оплаты труда; генерировать организационно-управленческих решения в нестандартных ситуациях и нести за них ответственность; к разработке оперативных планов работы первичных производственных подразделений; осуществлению и анализу исследовательской и технологической деятельности как объекта управления.
Р 4	Умение использовать нормативные правовые документы в своей деятельности; использовать основные положения и методы социальных, гуманитарных и экономических наук при решении социальных и профессиональных задач, анализировать социально-значимые проблемы и процессы; осознавать социальную значимость своей будущей профессии, обладать высокой мотивацией к выполнению профессиональной деятельности.
Р 5	Владеть одним из иностранных языков на уровне не ниже разговорного.
Р 6	Владеть средствами самостоятельного, методически правильного использования методов физического воспитания и укрепления здоровья, готов к достижению должного уровня физической подготовленности для обеспечения полноценной социальной и профессиональной деятельности.

<b>Код результата</b>	<b>Результат обучения (выпускник должен быть готов)</b>
<b>Профессиональные компетенции</b>	
Р 7	Использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применять методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования.
Р 8	Владеть основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий; И быть готовым к оценке ядерной и радиационной безопасности, к оценке воздействия на окружающую среду, к контролю за соблюдением экологической безопасности, техники безопасности, норм и правил производственной санитарии, пожарной, радиационной и ядерной безопасности, норм охраны труда; к контролю соответствия разрабатываемых проектов и технической документации стандартам, техническим условиям, требованиям безопасности и другим нормативным документам; за соблюдением технологической дисциплины и обслуживанию технологического оборудования; и к организации защиты объектов интеллектуальной собственности и результатов исследований и разработок как коммерческой тайны предприятия; и понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, сознавать опасности и угрозы, возникающие в этом процессе, соблюдать основные требования информационной безопасности, в том числе защиты государственной тайны.
Р 9	Уметь производить расчет и проектирование деталей и узлов приборов и установок в соответствии с техническим заданием с использованием стандартных средств автоматизации проектирования; разрабатывать проектную и рабочую техническую документацию, оформление законченных проектно-конструкторских работ; проводить предварительного технико-экономического обоснования проектных расчетов установок и приборов.
Р 10	Готовность к эксплуатации современного физического оборудования и приборов, к освоению технологических процессов в ходе подготовки производства новых материалов, приборов, установок и систем; к наладке, настройке, регулировке и опытной проверке оборудования и программных средств; к монтажу, наладке, испытанию и сдаче в эксплуатацию опытных образцов приборов, установок, узлов, систем и деталей.

<b>Код результата</b>	<b>Результат обучения (выпускник должен быть готов)</b>
Р 11	Способность к организации метрологического обеспечения технологических процессов, к использованию типовых методов контроля качества выпускаемой продукции; и к оценке инновационного потенциала новой продукции.
Р 12	Способность использовать информационные технологии при разработке новых установок, материалов и приборов, к сбору и анализу информационных исходных данных для проектирования приборов и установок; технические средства для измерения основных параметров объектов исследования, к подготовке данных для составления обзоров, отчетов и научных публикаций; к составлению отчета по выполненному заданию, к участию во внедрении результатов исследований и разработок; и проведения математического моделирования процессов и объектов на базе стандартных пакетов автоматизированного проектирования и исследований.
Р 13	Уметь готовить исходные данные для выбора и обоснования научно-технических и организационных решений на основе экономического анализа; использовать научно-техническую информацию, отечественный и зарубежный опыт по тематике исследования, современные компьютерные технологии и базы данных в своей предметной области; и выполнять работы по стандартизации и подготовке к сертификации технических средств, систем, процессов, оборудования и материалов.
Р 14	Готовность к проведению физических экспериментов по заданной методике, составлению описания проводимых исследований и анализу результатов; анализу затрат и результатов деятельности производственных подразделений; к разработки способов применения ядерно-энергетических, плазменных, лазерных, СВЧ и мощных импульсных установок, электронных, нейтронных и протонных пучков, методов экспериментальной физики в решении технических, технологических и медицинских проблем.
Р 15	Способность к приемке и освоению вводимого оборудования, составлению инструкций по эксплуатации оборудования и программ испытаний; к составлению технической документации (графиков работ, инструкций, планов, смет, заявок на материалы, оборудование), а также установленной отчетности по утвержденным формам; и к организации рабочих мест, их техническому оснащению, размещению технологического оборудования.

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

Школа Инженерная школа ядерных технологий (ИЯТШ)  
 Направление подготовки 14.04.02 Ядерные физика и технологии  
 Отделение школы (НОЦ) Отделение ядерно-топливного цикла

УТВЕРЖДАЮ:  
 Руководитель ООП  
22.04.2019 Бычков П.Н  
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ  
 на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Бакалаврской работы
---------------------

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

Студенту:

Группа	ФИО
0А5А	Клиновицкой Марине Игоревне

Тема работы:

Исследование эффектов возрастания дозы при химиолучевой терапии in-vitro	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№3580/с от 07.05.2019 г.

Срок сдачи студентом выполненной работы:	5.06.2019
--	-----------

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<p><b>Исходные данные к работе</b>  <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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Клеточная линия HeLa;</li> <li>– Источники излучения: рентгеновский аппарат;</li> <li>– Программа Компьютерная лаборатория (КЛ/Pclab);</li> <li>– Цисплатин.</li> </ul>
<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <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></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Изучение литературы по теме исследования;</li> <li>– Исследовать клональную выживаемость клеток линии HeLa при облучении фотонами рентгеновского излучения с максимальной энергией спектров 60 кэВ, 180 кэВ;</li> <li>– Смоделировать распределение поглощенной дозы (флюенса) в воде;</li> </ul>

	– Оценить вклад «физических» механизмов дозодополняющих агентов в радиосенсибилизацию опухоли.
<b>Перечень графического материала</b> <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	– Презентация.
<b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b>	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение:	Подопригора И.В.
Социальная ответственность:	Гоголева Т.С.
<b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b>	
нет	

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	22.04.2019
---	------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Сухих Е.С.	к.ф.-м.н.		22.04.2019

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0А5А	Клиновицкая Марина Игоревна		22.04.2019

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

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
0А5А	Клиновицкой Марине Игоревне

<b>Школа</b>	<b>ИЯТШ</b>	<b>Отделение школы (НОЦ)</b>	<b>ОЯТЦ</b>
Уровень образования	бакалавриат	Направление/специальность	14.03.02 Ядерные физика и технологии/ Радиационная безопасность человека и окружающей среды

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Материальные затраты – 3511;</li> <li>– Затраты на специальное оборудование – 7320;</li> <li>– Заработная плата – 15704;</li> <li>– Отчисления во внебюджетные фонды – 4691;</li> <li>– Накладные расходы – 767,2;</li> <li>– Бюджет затрат НИИ – 31669,2.</li> </ul>
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Тариф на электроэнергию 2.45 р. за 1 кВт*ч
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Районный коэффициент – 30%;</li> <li>– Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды – 28%.</li> </ul>

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

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Анализ альтернативных способов проведения НИ
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Иерархическая структура работ;</li> <li>– SWOT – анализ;</li> <li>– Определение трудоемкости выполнения работ.</li> </ul>
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Бюджет научно – технического исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>– расчет материальных затрат;</li> <li>– расчет затрат на специальное оборудование;</li> <li>– расчет основной и дополнительной заработной платы исполнителей темы;</li> <li>– отчисления на социальные нужды;</li> <li>– накладные расходы;</li> <li>– формирование бюджета затрат.</li> </ul>

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

- 1) «Портрет» потребителя результатов НИИ;
- 2) Сегментирование рынка;
- 3) Оценка конкурентноспособности технических решений;
- 4) Матрица SWOT
- 5) График проведения и бюджет НИ;
- 6) Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	22.04.2019
--	------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Подопригора И.В.	к.э.н.		22.04.2019

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0А5А	Клиновицкая Марина Игоревна		22.04.2019



## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
0А5А	Клиновицкой Марине Игоревне

Школа		Отделение школы (НОЦ)	ОЯТЦ
Уровень образования	бакалавриат	Направление/специальность	14.03.02 Ядерные физика и технологии/ Радиационная безопасность человека и окружающей среды

### Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Описание рабочего места (рабочей зоны) на предмет возникновения:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вредных проявлений факторов производственной среды: вибрация, радиация, шум, электромагнитное излучение;</li> <li>– Опасных проявлений факторов производственной среды: поражение электрическим током, возникновение пожара</li> </ul>
2. Перечень законодательных и нормативных документов по теме	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Требования охраны труда при работе на ПЭВМ (при эксплуатации электроустановок);</li> <li>– Электробезопасность;</li> <li>– Пожаровзрывобезопасность;</li> </ul>

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

1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Действие фактора на организм человека;</li> <li>– Приведение допустимых норм с необходимой размерностью;</li> <li>– Предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные).</li> </ul>
2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой произведённой среды в следующей последовательности:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Электробезопасность (средства защиты);</li> <li>– Пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).</li> </ul>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	22.04.2019
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОЯТЦ ИЯТШ	Гоголева Т.С.	к.ф.-м.н.		22.04.2019

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0А5А	Клиновицкая Марина Игоревна		22.04.2019

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

---

Школа Инженерная школа ядерных технологий (ИЯТШ)  
 Направление подготовки 14.04.02 Ядерные физика и технологии  
 Отделение школы (НОЦ) Отделение ядерно-топливного цикла  
 Период выполнения (весенний семестр 2018 /2019 учебного года)

Форма представления работы:

Бакалаврская работа
---------------------

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

Срок сдачи студентом выполненной работы:	5.06.2019
--	-----------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
22.04.2019	<i>Выдача задания.</i>	
15.04.2019	<i>Ознакомление с теоретической составляющей работы.</i>	
24.04.2019	<i>Подсчет клеточных колоний.</i>	
13.05.2019	<i>Аппроксимация данных.</i>	
22.05.2019	<i>Анализ полученных результатов.</i>	
1.06.2019	<i>Сдача работы.</i>	

**СОСТАВИЛ:**

**Руководитель ВКР**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Сухих Е.С.	к.ф.-м.н.		22.04.2019

**Консультант**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Директор ИШФВП ТПУ	Сухих Л.Г.	д.ф.-м. н.		22.04.2019

**СОГЛАСОВАНО:**

**Руководитель ООП**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерные физика и технологии	Бычков П.Н.	к.т.н.		22.04.2019

## Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит: 76 страниц, 22 рисунка, 19 таблиц, 33 источника, 2 приложения.

Ключевые слова: лучевая терапия, химиолучевая терапия, рентгеновское излучение, клональная выживаемость, линейно-квадратичная модель.

Объект исследования: клеточная линия HeLa.

Цель работы – анализ клональной выживаемости клеточной культуры HeLa при облучении фотонами различной энергии.

В процессе исследования было проведено облучение на различных источниках, рассчитана клональная выживаемость, проведен анализ полученных данных.

В результате исследования были смоделированы спектры излучения, которым облучалась клеточная линия, проанализирован вклад фотоэффекта в повышение дозы, оценена финансовая составляющая работа и описаны внешние факторы, оказывающие влияние на исследование.

Область применения: лучевая терапия.

Экономическая эффективность/значимость работы средняя.

## Содержание

Реферат.....	11
Введение.....	14
1 Обзор литературы.....	16
1.1 Радиобиологические основы лучевой терапии.....	16
1.1.1 Молекулярные аспекты биологического действия ионизирующего излучения.....	16
1.1.2 Клональная выживаемость.....	20
1.2 Химиотерапия злокачественных образований.....	22
1.3 Основы химиолучевой терапии.....	24
2 Практическая часть.....	25
2.1 Описание эксперимента.....	25
2.1.1 Облучение рентгеновским излучением с энергией 60 кэВ.....	26
2.1.2 Облучение рентгеновским излучением с энергией 180 кэВ.....	29
2.1.3 Моделирование облучения с энергией излучения 60 кэВ.....	32
2.1.4 Моделирование облучения с энергией излучения 180 кэВ.....	33
2.2 Анализ полученных результатов.....	34
3 Социальная ответственность.....	36
3.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов.....	37
3.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ.....	38
3.2.1 Организационные мероприятия.....	38
3.2.2 Технические мероприятия.....	38
3.3 Условия безопасности работы.....	40
3.4 Электробезопасность.....	43
3.5 Пожарная и взрывная безопасность.....	45
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	47
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	47

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	47
4.1.2 Анализ конкретных технических решений.....	48
4.2 SWOT - анализ.....	49
4.3 Планирование научно-исследовательских работ.....	52
4.3.1 Структура работ в рамках научного исследования.....	52
4.3.2 Определение трудоемкости выполнения работ.....	54
4.3.3 Разработка графика проведения научного исследования.....	55
4.3.4 Бюджет научно-технического исследования.....	57
4.3.4.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования.....	58
4.3.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных работ.....	59
4.3.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы.....	59
4.3.4.4 Отчисления во внебюджетные фонды.....	61
4.3.4.5 Накладные расходы.....	62
4.3.4.6 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта.....	63
4.3 Планирование научно-исследовательских работ.....	64
Заключение.....	68
Приложение А.....	73
Приложение Б.....	75

## Введение

Злокачественные образования – одни из самых распространенных причин заболеваемости и смертности.

На территории Российской Федерации на момент 2017 года зарегистрировано в общей сложности 617177[1] случаев злокачественных новообразований, что на 3,0% выше уровня 2016 г. и на 23,2% выше уровня 2007 г.

Основной объем контингента больных формируется из пациентов с раком молочной железы (18,4 %), внутренней женской репродуктивной системы (12 %), предстательной железы (6,1 %), органов пищеварения (14,1 %) и лимфатической и кроветворной ткани (5,7%).

Некоторые причины возникновения рака хорошо изучены, что позволяет предотвратить не менее 1/3 всех случаев заболеваний. С другой стороны, медицина располагает обширным перечнем способов лечения онкобольных. К ним относятся:

- хирургический метод;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- комплексное лечение (лучевая терапия и хирургический метод, химиотерапия и хирургический метод, химиотерапия и лучевая терапия).

Химиотерапия совместно с лучевой терапией получили название – химиолучевая терапия. Преимуществом данной терапии является локальный контроль над опухолью и возможность влияния на метастазы. Эффективность такого метода лечения подтверждена, но результат суммирования причин гибели клеток (действие препарата и облучение) до сих пор обсуждается.

Цель работы: анализ клональной выживаемости клеточной культуры HeLa при облучении фотонами различной энергии в присутствии цисплатина.

Для достижения данной цели решаются следующие задачи:

- изучение литературы по теме исследования;
- исследование клональной выживаемости клеток линии HeLa при облучении фотонами рентгеновского излучения с максимальной энергией спектров 60 кэВ, 180 кэВ;
- моделирование распределения поглощенной дозы (флюенса) в воде;
- оценка вклада «физических» механизмов дозодополняющих агентов в радиосенсибилизацию опухоли.

## **1 Обзор литературы**

### **1.1 Радиобиологические основы лучевой терапии**

#### **1.1.1 Молекулярные аспекты биологического действия ионизирующего излучения**

Ионизирующее излучение (далее – ИИ) – излучение, взаимодействие которого приводит к ионизации. Различают два вида ИИ: косвенно ионизирующее и непосредственно ионизирующее. Непосредственно ионизирующее излучение – излучение, частицы которого имеют заряд (электроны, протоны, альфа-частицы). Частицы косвенно ИИ электрически нейтральны (нейтроны, гамма-кванты, фотоны). При взаимодействии они передают свою энергию среде, что приводит к образованию вторичных частиц, в том числе заряженных[2].

Действие ИИ на биологический объект можно разделить на 3 временные стадии[3]: физическую, химическую и биологическую (рис.1).

Физическая стадия включает взаимодействие излучения с атомами, из которых состоит ткань. Двигаясь в среде, фотон, в основном, передает свою энергию орбитальным электронам. В результате электроны или вырываются из атома (процесс ионизации), или переходят на более высокий энергетический уровень внутри атома (процесс возбуждения молекул). Если электроны имеют достаточно энергии, то они, в свою очередь, начинают ионизировать другие атомы[3].

Химическая фаза включает процесс, в котором возбужденные и ионизированные атомы реагируют с другими компонентами клетки в быстрых химических реакциях. В результате чего разрываются химические связи и образуются высокоактивные нестабильные молекулы – свободные радикалы[4], которые вступают в реакции с ближайшими молекулами, за счет чего изменяется химический состав среды.



Биологическая фаза начинается с ферментных реакций, которые оказывают действие на сохранившиеся химические повреждения. Большая часть повреждений успешно репарируются. Некоторые репарации оказываются неуспешными, что приводит со временем к гибели клетки[3].

Радиационные эффекты, возникающие в биологической фазе, в зависимости от времени проявления, подразделяются на ранние (нагноение кожи, повреждение кроветворных органов) и поздние (фиброз, радиационный канцерогенез). Временной масштаб наблюдаемых после облучения биологических эффектов распространяется на многие годы.

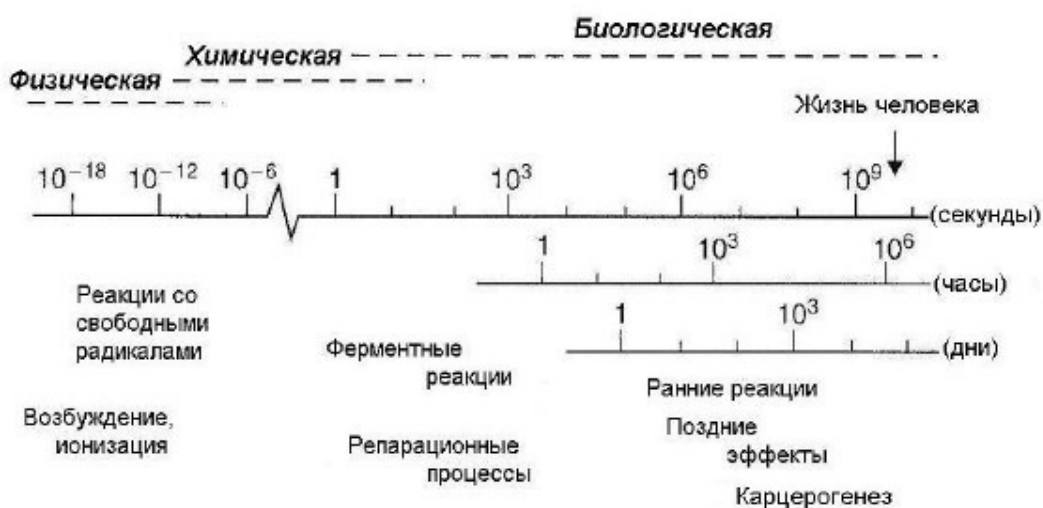


Рисунок 1 – Временной масштаб процессов, которые происходят в биологических системах при их облучении ионизирующим излучением[3]

К основным видам структурных радиационных повреждений клеток относят (рис. 2):

- одиночные разрывы ДНК – разрыв одной нити ДНК;
- двойные разрывы ДНК – совпадение разрывов противоположных нитей ДНК;
- нарушение связи ДНК – белок;
- повреждение структуры ДНК мембранного комплекса;

- разрушение ядерных мембран;
- повреждение митохондриальной мембраны;
- повреждение цитоплазматической мембраны [3].

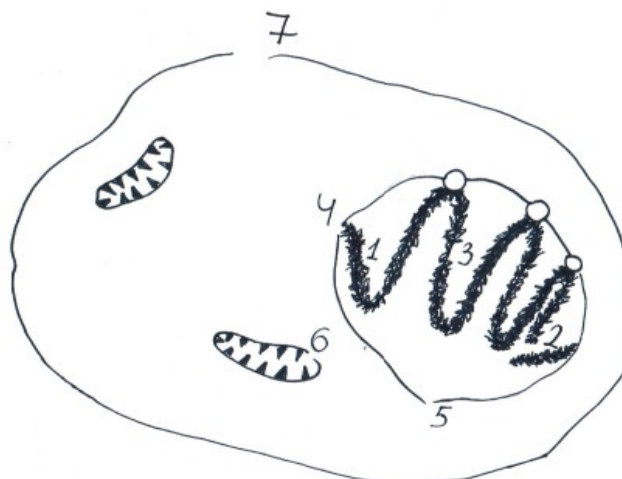


Рисунок 2 – Основные виды структурных радиационных повреждений:  
 1 – одиночные разрывы в молекуле ДНК, 2 – двойные разрывы ДНК, 3 – нарушение связи ДНК с белком, 4 – повреждение структуры ДНК мембранного комплекса, 5 – разрушение ядерной мембраны, 6 – повреждение митохондриальной мембраны, 7 – повреждение цитоплазматической мембраны

Исходя из вышеперечисленного, наиболее уязвимой частью клетки по отношению к радиационному повреждению считается ДНК.

Одиночные разрывы постоянно возникают в клетке вне зависимости от облучения: за счет тепловой нестабильности ДНК и вследствие некоторых окислительных и ферментативных процессов. Более того, одиночные разрывы необходимы, так как при репликации ДНК молекула должна быть расплетена на участке синтеза, чтобы одна нить молекулы могла вращаться относительно другой, что невозможно сделать при отсутствии разрыва. Предполагается, что при облучении помимо одиночных разрывов, возникающих спонтанно, появляются “комплексные”, которые характеризуются несколькими разорванными связями в скелете ДНК. Такие повреждения репарируются хуже, чем повреждения, возникающие в нормальных условиях[3].

В случае с двойным разрывом ДНК репарация малоэффективна[5]. К основным способам восстановления двуниевых разрывов относят гомологичное и негомологичное соединение концов. Гомологичная репарация представляет из себя обмен нуклеотидными последовательностями между двумя похожими или идентичными хромосомами. Под вторым способом подразумевается «сшивка» нитей специальными ферментами, что часто приводит к мутациям за счет потери части генов. Негомологичная репарация может происходить в течение всего клеточного цикла, наиболее активно в фазе *G1* (рис. 3), когда нет шаблонов для гомологичной рекомбинации.

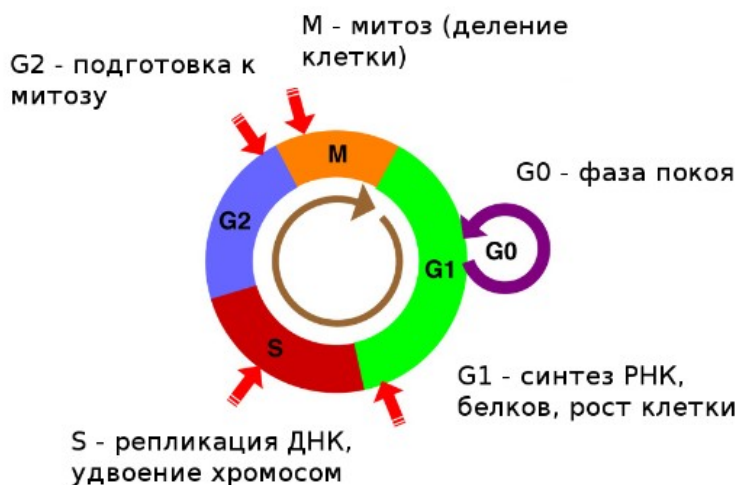


Рисунок 3 – Фазы деления клетки

Радиочувствительность клеток тоже напрямую связано с фазой цикла деления. Наиболее радиорезистентной клетка является в *S*-фазе, особенно в ее конце, и наиболее радиочувствительной в *G2*-фазе и во время митоза. Радиорезистентность клеток в *S*-фазе можно объяснить конформацией ДНК в этот период времени. Высокая чувствительность в *G2*-фазе вероятно связана с тем, что у клеток остается мало времени для репарации радиационных повреждений перед делением[3].

### 1.1.2 Клональная выживаемость

В организме человека клетки подразделяются на половые и соматические, обе группы размножаются делением. Снижение пролиферативной способности клетки, т.е. способности к делению, связано с двумя факторами: с накоплением случайных повреждений при репликации и с укорочением некодирующихся участков ДНК, прикрепленных к концу каждой хромосомы – теломер[6]. Во время деления клеточные ферменты не способны устранить все ошибки, возникающие в ДНК, поэтому при каждой новой репликации повреждения накапливаются, что приводит к заболеваниям. Теломеры, в свою очередь, обеспечивая точную репликацию ДНК, с каждым делением становятся короче и, в конце концов, потеряв способность защитить концы нитей ДНК, воспринимаются клеткой как повреждения, что приводит к прекращению клеточного роста. В среднем, соматическая клетка претерпевает 50 – 52 цикла деления – предел Хейфлика. Для половых, раковых и некоторых видов стволовых клеток не существует данного лимита за счет наличия фермента теломеразы, способной наращивать теломеры на концах хромосом[7].

После облучения поврежденные клетки не гибнут немедленно, но достигнув достаточного числа нелетальных повреждений, накапливаемых с каждым последующим делением, клетка теряет пролиферативную способность и умирает. Если клетка при делении, т.е. образовании клеточной колонии, не воспроизвела не менее пятидесяти себе подобных[3], то она считается мертвой. Доля выживших после облучения клеток называется клональной выживаемостью.

Зависимость клональной выживаемости клеток от величины дозы облучения называется кривой выживаемости (рис. 4). В основе ее лежит линейно - квадратичная модель (LQ-модель) [3]:

$$SF = \exp(-\alpha * D - \beta * D^2), \quad (1)$$

где  $SF$  (*surviving fraction*) – выжившее количество клеток;

$D$  – доза облучения, Гр;

$\alpha, \beta$  – эмпирические коэффициенты, индивидуальные для каждого органа или ткани,  $1/\text{Гр}$  и  $1/\text{Гр}^2$ , соответственно.

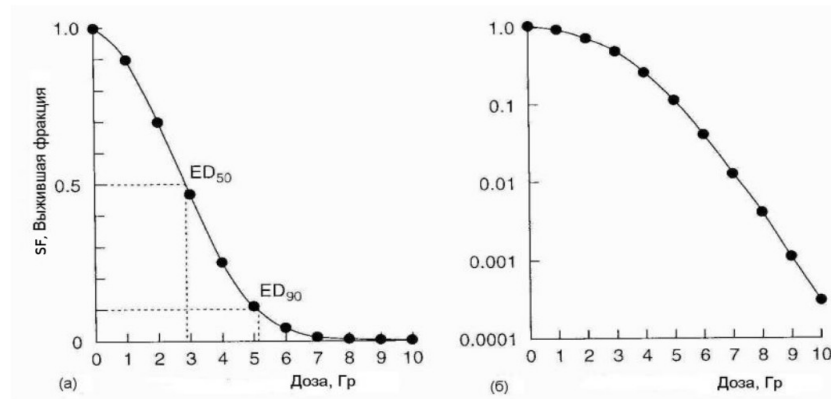


Рисунок 4 – Типичный вид кривой выживаемости: а) линейный масштаб, б) полулогарифмический [3]

## 1.2 Химиотерапия злокачественных образований

Химиотерапия злокачественных опухолей – это один из методов нехирургического лечения онкологических заболеваний. Суть его заключается в применении препаратов, оказывающих токсическое действие на быстро делящиеся раковые клетки. Негативное влияние на здоровые клетки организма должно быть минимальным или приемлемым[8]. Химиотерапевтические препараты — это противоопухолевые препараты цитостатического действия, т. е. нарушающие процесс роста, развития, деления клеток, инициируя апоптоз.

Основные виды химиотерапевтических препаратов[9]:

- алкирующие агенты;
- производные платины;
- антиметаболиты;
- противоопухолевые антибиотики;
- препараты растительного и природного происхождения (таксаны и алкалоиды).

Принцип противоопухолевого действия алкирующих агентов основан на присоединении алкильной группы к ДНК (к гуаниновому нуклеотиду) и, как следствие, нарушении структуры ДНК, подавлении биосинтеза нуклеиновых кислот и невозможности деления[10]. Производные платины (карбоплатин, цисплатин), не имея алкильной группы, относятся к алкилоподобным препаратам, так как действуют схожим образом.

Антиметаболиты – вещества, структурно близкие к физиологическим метаболитам, т.е. к продуктам метаболизма (белки, жиры, углеводы, нуклеиновые кислоты) и вследствие этого способные конкурировать с ними в различных биохимических процессах. Антиметаболиты, применяемые при злокачественных опухолях, представляют собой структурные аналоги азотистых оснований, входящие в молекулу ДНК[11]. В результате

конкурентных отношений с метаболитами, они подавляют определенные биохимические процессы, что сопровождается нарушением функции клеток и торможением клеточного роста.

Противоопухолевые антибиотики имеют несколько способов воздействия: образование свободных радикалов, присоединение к ДНК подобно алкирующим агентам, включение молекулы или группы между другими молекулами или группами (интеркаляция).

В свою очередь, препараты растительного и природного происхождения задерживают клеточный цикл в фазах *G2* и *M*, нарушают внутриклеточный транспорт и цитоскелет клетки.

Основным преимуществом химиотерапевтического лечения является возможность влиять на самые отдаленные метастазы в организме, которые могут остаться незамеченными даже при обследовании современными методами (рентген, КТ, МРТ, ПЭТ и др.). Однако химиотерапия имеет ряд серьезных побочных эффектов, среди которых как чувствительные для пациента (выпадение волос, повреждение ногтей, зуд, рвота, тошнота), так и менее заметные, но не менее серьезные (изменения в крови, воспаление кожного покрова и слизистых оболочек), что вызвано отравлением организма препаратом.

### 1.3 Основы химиолучевой терапии

При лечении рака используется комбинация лучевой и лекарственной терапии. Являясь локальным методом лечения, лучевая терапия, может, прежде всего, улучшить результаты локального контроля. Лучший эффект отмечен для быстро растущих опухолей. Для комбинированного лечения выбираются, по возможности, специфические препараты, воздействующие на определенный вид опухоли[12].

Говоря об эффективности на клеточном уровне, стоит сказать, что при использовании химиотерапевтического препарата и облучения клетка скорее накопит необходимое количество повреждений, достаточных для апоптоза. Помимо этого, рассматривая фотон-захватную терапию, наличие химиотерапевтического препарата в организме, содержащего элемент с большим атомным номером, при облучении ведет к локальному возрастанию дозы в 2 раза[13,14,15]. К причинам такого результата относят увеличение сечения фотоэффекта, где наибольший результат (локальное возрастание дозы) характерен для небольших энергий – до 200 кэВ[15], так как в данном диапазоне энергии сечение фотоэффекта преобладает над другими.



## 2 Практическая часть

Для оценки влияния наличия цисплатина в клетках при облучении было проведено два эксперимента с выращенной линией клеток:

- облучение рентгеновским излучением с энергией 60 кэВ;
- облучением рентгеновским излучением с энергией 180 кэВ.

Во всех 2-х случаях использовалась одна линия клеток – HeLa – линия «бессмертных» клеток рака шейки матки[16].

### 2.1 Описание эксперимента

В растворе питательной среды выращиваются клетки линия HeLa. Каждый из культуральных флаконов с выращенными клетками подвергается облучению рентгеновским излучением с максимальной энергией спектра 60 кэВ и 180 кэВ в дозах 0 (контроль), 2, 4, 6, 8 Гр на расстоянии 50 см от выходного канала рентгеновской трубки (рис. 6). Половина клеток после выращивания перед облучением выдерживается в растворе цис-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (цисплатин) с концентрацией 0,3 мкМ (выдержка 3 часа). После облучения определённое количество клеток из каждого флакона рассаживается в планшеты для образования колоний (технические повторности). После вырастания колоний производится их подсчет и строятся кривые выживаемости в виде отношения среднего по трем техническим повторностям (образованных колоний) к исходному числу клеток.

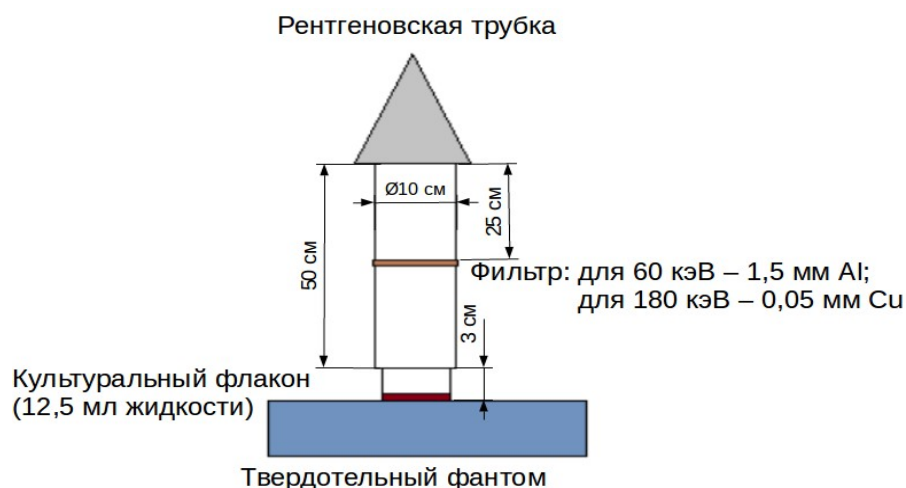


Рисунок 6 – Схема эксперимента, клетки располагаются на дне культурального флакона; фильтр для энергии 60 кэВ – 1,5 мм алюминия, для 180 кэВ – 0,5 мм меди

### 2.1.1 Облучение рентгеновским излучением с энергией 60 кэВ

В данном эксперименте присутствовали три биологические повторности, т.е. после выращивания клетки линии HeLa были разделены на три части. Внутри каждой из них проводилась последовательность работ, указанных выше – облучение или выдержка в цисплатине с последующим облучением. Каждая биологическая повторность включала в себя три технические.

Подсчитанные колонии были аппроксимированы линейно-квадратичной моделью по формуле (1).

Полученные кривые выживаемости представлены на Рисунках 7 и 8 вместе с погрешностями измерений, рассчитанными в пакете Mathematica, как доверительные интервалы при известных среднем значении и стандартном отклонении. Каждая из точек нормируется на первое значение (контроль) и представляет собой среднеарифметическое 3 технических повторностей, за исключением 1-ой повторности при облучении в отсутствие цисплатина, в которой только 2 технические повторности. Для лучевой терапии контролем служит эффективность посева – значение клональной выживаемости в

отсутствии и облучения, и препарата. Для химиолучевой терапии контроль – клональная выживаемость при химиотерапии (действие одного препарата).

В Таблице 1 приведены значения эмпирических коэффициентов, рассчитанных для каждой из кривой.

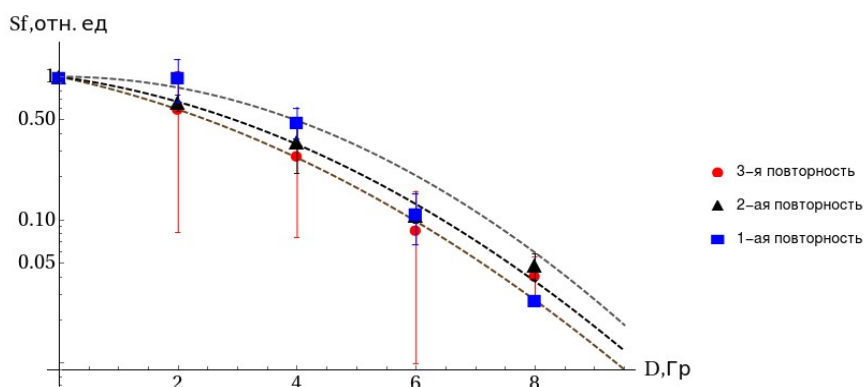


Рисунок 7 – Лучевая терапия

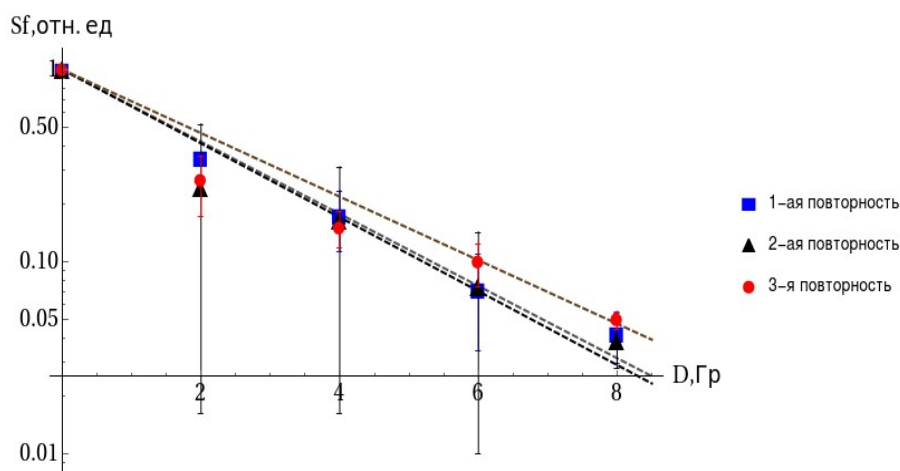


Рисунок 8 – Химиолучевая терапия

Таблица 1 – Эмпирические коэффициенты для каждой из повторностей

Повторность	Лучевая терапия	Химиолучевая терапия
1.	$\alpha = 3,15 \cdot 10^{-9} \pm 0,17$	$\alpha = 0,43 \pm 0,04$
	$\beta = 0,04 \pm 0,02$	$\beta = 3,93 \cdot 10^{-9} \pm 0,02$
2.	$\alpha = 0,13 \pm 0,02$	$\alpha = 0,44 \pm 0,04$
	$\beta = 0,03 \pm 0,01$	$\beta = 1,18 \cdot 10^{-9} \pm 0,01$
3.	$\alpha = 0,20 \pm 0,02$	$\alpha = 0,38 \pm 0,03$
	$\beta = 0,03 \pm 0,01$	$B = 1,95 \cdot 10^{-9} \pm 0,01$

На Рисунке 9 показана относительная клональная выживаемость клеток усредненная по трем биологическим повторностям, рассчитанная как отношение выживших клеток (клеток, образовавших колонии) к пересаженному числу клеток.

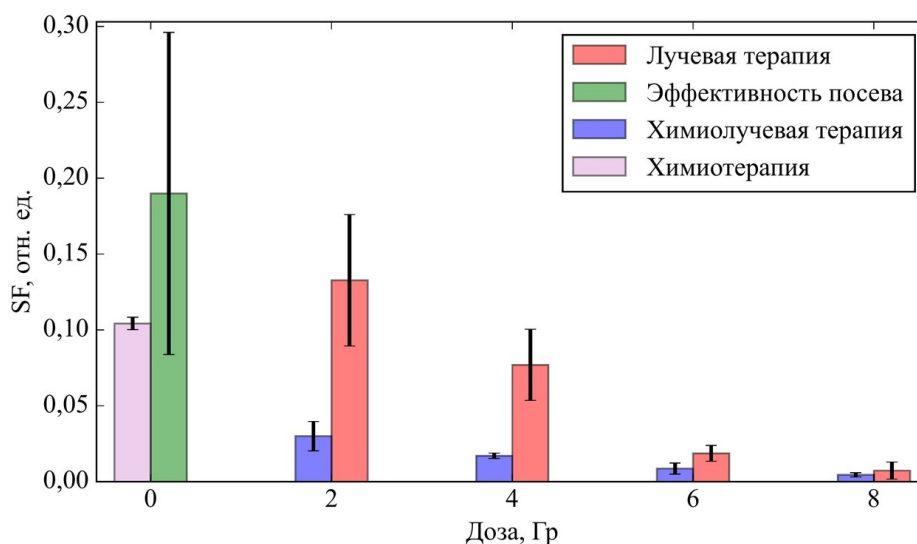


Рисунок 9 – Относительная клональная выживаемость клеток

Как видно из диаграммы, при контроле выживаемость клеток в химиолучевой терапии в 1,8 раз меньше (результат действия препарата), чем при чистом облучении, а для 2 Гр значения отличаются в 4,4 раза.

На Рисунке 10 представлены усредненные данные (Приложение А) для 3-х повторностей, в таблице 2 приведены соответствующие коэффициенты.

Таблица 2 – Эмпирические коэффициенты для усредненных кривых выживаемости

Лучевая терапия	Химиолучевая терапия
$\alpha = 0,04 \pm 0,02$	$\alpha = 0,42 \pm 0,06$
$\beta = 0,05 \pm 0,01$	$\beta = 2,40 \cdot 10^{-9} \pm 0,02$

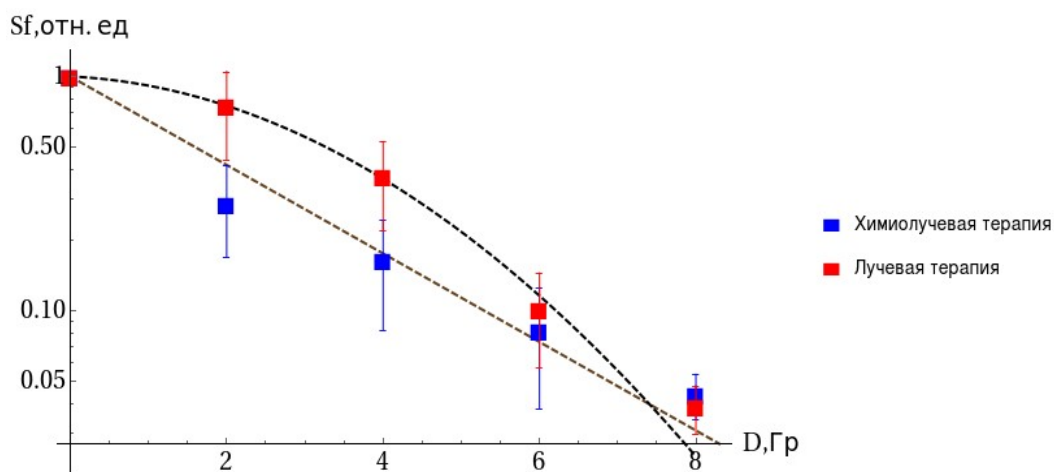


Рисунок 10 – Усредненные кривые выживаемости по трем повторностям для лучевой и химиолучевой терапии.

### 2.1.2 Облучение рентгеновским излучением с энергией 180 кэВ

В данном эксперименте также было три биологических повторности, каждая из которых содержала в себе по три технических.

Подсчитанные колонии были аппроксимированы линейно-квадратичной моделью по формуле (1).

Полученные кривые выживаемости представлены на Рисунках 11 и 12 вместе с погрешностями измерений, рассчитанными в пакете Mathematica, как доверительные интервалы при известных среднем значении и стандартном отклонении. Каждая из точек нормируется на первое значение (контроль) и представляет собой среднеарифметическое 3 технических повторностей. Клональная выживаемость при контроле для 180 кэВ аналогична 60 кэВ: для лучевой терапии контролем служит эффективность посева, для химиолучевой терапии – клональная выживаемость при химиотерапии.

В Таблице 3 приведены значения эмпирических коэффициентов, рассчитанных для каждой из кривой.

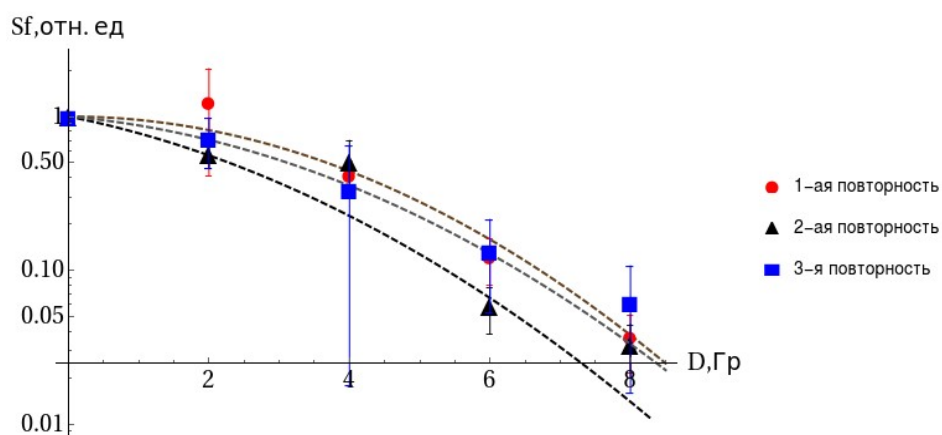


Рисунок 11 – Лучевая терапия

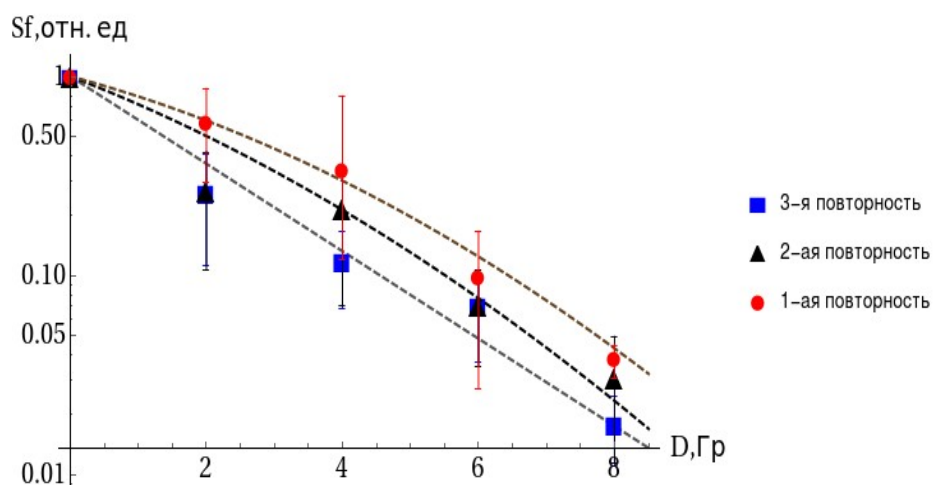


Рисунок 12 – Химиолучевая терапия

Таблица 3 – Эмпирические коэффициенты для каждой из повторностей

Повторность	Лучевая терапия	Химиолучевая терапия
1.	$\alpha = 7,40 \cdot 10^{-10} \pm 0,27$	$\alpha = 0,21 \pm 0,04$
	$\beta = 0,05 \pm 0,06$	$\beta = 0,02 \pm 0,01$
2.	$\alpha = 0,21 \pm 0,02$	$\alpha = 0,30 \pm 0,03$
	$\beta = 0,04 \pm 0,01$	$\beta = 0,02 \pm 0,01$
3.	$\alpha = 0,09 \pm 0,03$	$\alpha = 0,5 \pm 0,12$
	$\beta = 0,04 \pm 0,01$	$\beta = 1,21 \cdot 10^{-9} \pm 0,03$

На Рисунке 13 показана относительная клональная выживаемость клеток усредненная по трем биологическим повторностям, рассчитанная как

отношение выживших клеток (клеток, образовавших колонии) к пересаженному числу клеток.

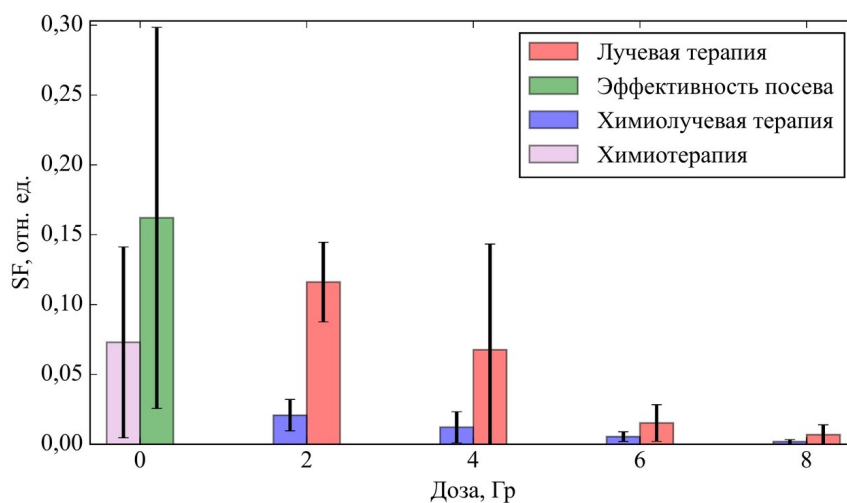


Рисунок 13 – Относительная клональная выживаемость клеток

Как видно из диаграммы, при контроле выживаемость клеток в химиолучевой терапии в 3 раза меньше (результат действия препарата), чем при чистом облучении, а для 2 Гр значения отличаются в 7,4 раза.

На Рисунке 14 представлены усредненные данные (Приложение Б) для 3-х повторностей, в таблице 4 приведены соответствующие коэффициенты.

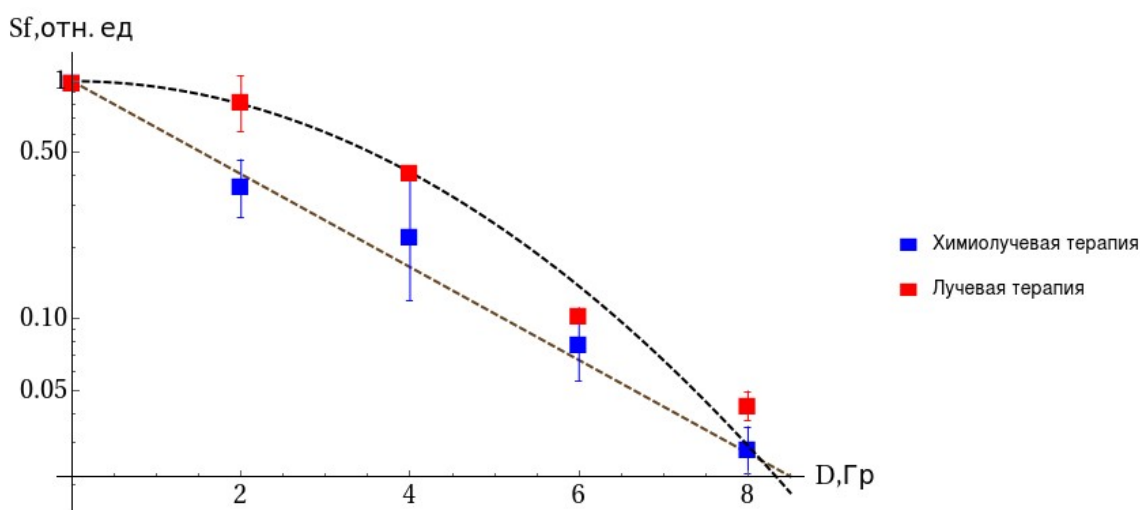


Рисунок 14 – Усредненные кривые выживаемости по трем повторностям для лучевой и химиолучевой терапии.

Таблица 4 – Эмпирические коэффициенты для усредненных кривых выживаемости

Лучевая терапия	Химиолучевая терапия
$\alpha = 3,75 \cdot 10^{-9} \pm 0,06$	$\alpha = 0,45 \pm 0,08$
$\beta = 0,06 \pm 0,01$	$\beta = 1,05 \cdot 10^{-9} \pm 0,03$

### 2.1.3 Моделирование облучения с энергией излучения 60 кэВ

Для анализа зависимости энергии (дозы) от количества цисплатина была смоделирована упрощенная схема облучения (рис. 15).

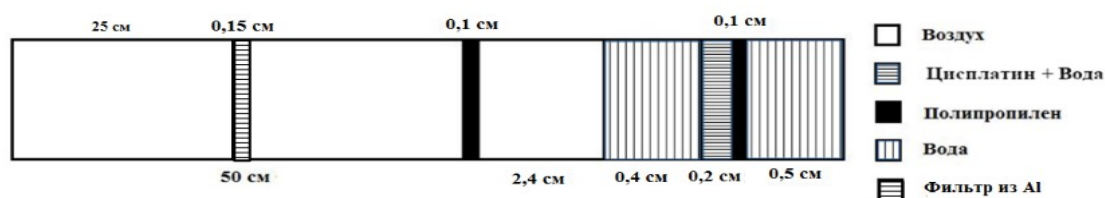


Рисунок 15 – Схема облучения: первый слой полипропилена является аналогом гидрофобного фильтра культурального флакона, второй слой полипропилена и слой воды за ним – аналог твердого фантома

На рисунке 16 показан спектр рентгеновского излучения до и после фильтра. Все представленные спектры были получены в программе “Компьютерная лаборатория (PCLab)”.

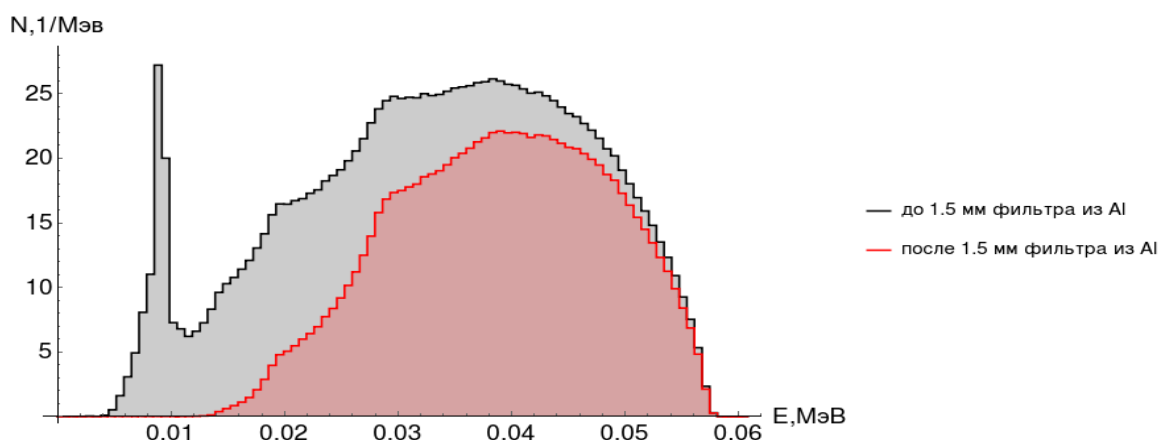


Рисунок 16 – Спектр рентгеновского излучения с энергией 60 кэВ: первый пик соответствует энергии ХРИ L – серии вольфрама



На рисунке 17 показан спектр  $\gamma$ -излучения на границах сред, количество цисплатина в воде — 0,5 мМоль.

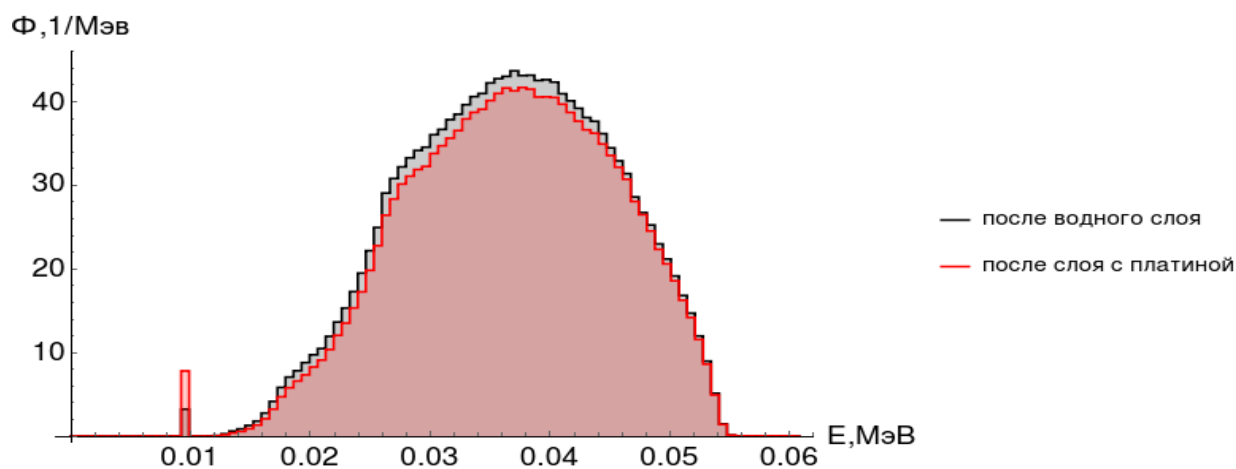


Рисунок 17 – Спектр  $\gamma$ -излучения на границах сред: пик энергии ХРИ L – серии вольфрама и платины не различимы на данной ступенчатой диаграмме

### 2.1.4 Моделирование облучения с энергией излучения 180 кэВ

Упрощенная схема облучения представлена на рисунке 18.

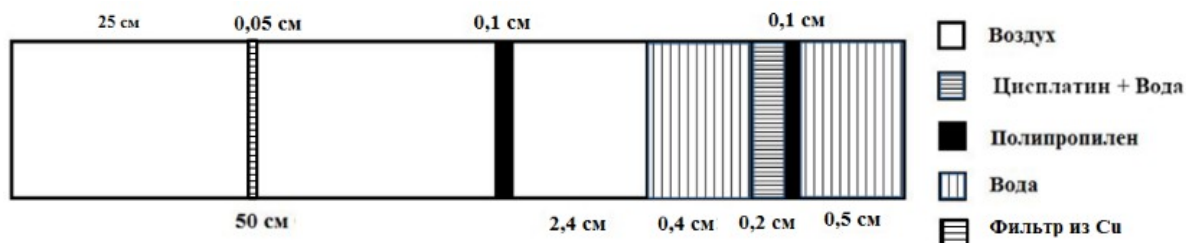


Рисунок 18 – Схема облучения: первый слой полипропилена является аналогом гидрофобного фильтра культурального флакона, второй слой полипропилена и слой воды за ним – аналог твердого фантома

На рисунке 19 представлен спектр рентгеновского излучения до и после фильтра, на рисунке 20 показан спектр  $\gamma$ -излучения на границах сред, где количество цисплатина в воде – 0,5 мМоль.

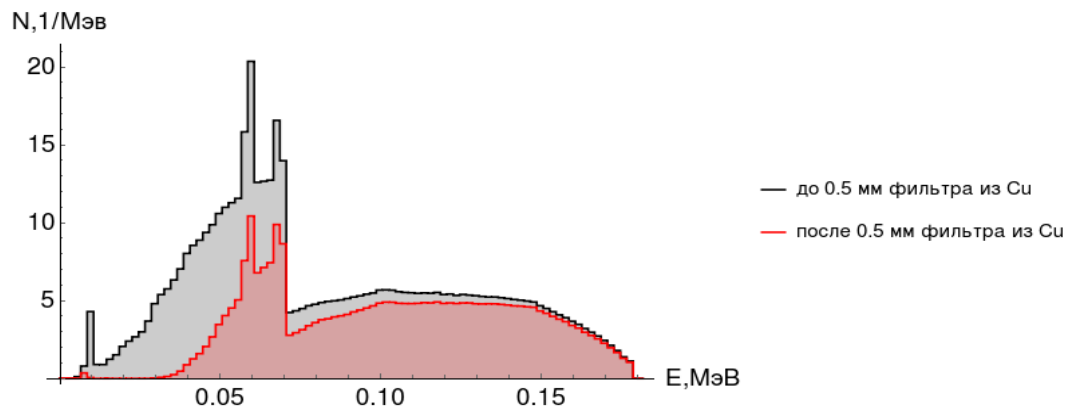


Рисунок 19 – Спектр рентгеновского излучения с энергией 180 КэВ: первый пик соответствует энергии ХРИ L – серии вольфрама, второй и третий пик –  $K\alpha_2$  и  $K\alpha_1$ , соответственно, четвертый и пятый –  $K\beta_2$  и  $K\beta_1$

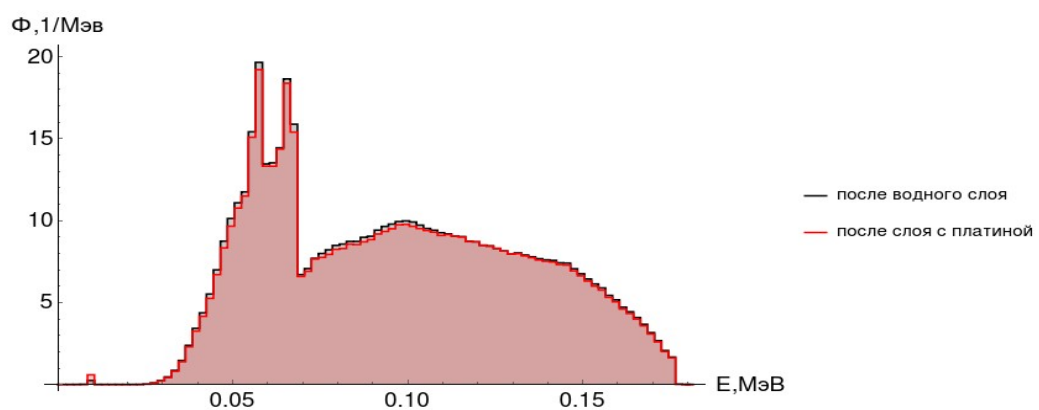


Рисунок 20 – Спектр  $\gamma$ -излучения на границах сред: первый пик и второй пик – энергии ХРИ вольфрама L-серии и K – серии ( $K\alpha_2$ ), соответственно, третий пик – K – серии ( $K\alpha_2$ ) платины

## 2.2 Анализ полученных результатов

На основе результатов, полученных при облучении рентгеновским излучением, можно сделать вывод, что, в данном случае, химиолучевая терапия представляет собой нелинейный эффект суммирования лучевой терапии и химиотерапии, так как характер двух кривых разный. Это означает, что помимо уже известных причин гибели клетки, на их выживаемость оказывают влияние новые факторы.

При наличии цисплатина кривая выживаемости стремится к прямой линии. Тогда линейно-квадратичная модель (при  $\beta \rightarrow 0$ ):

$$SF \approx \exp(-\alpha * D). \quad (2)$$

Отсюда следует, что цисплатин увеличивает радиочувствительность клеток, вследствие чего репарационные процессы либо отсутствуют, либо становятся неэффективными, и клетка погибает.

В отсутствие цисплатина клетки наоборот активно репарируют, о чем говорит наклон кривой.

Согласно спектрам на рисунках 14 и 17 причиной увеличения дозы может быть возрастание сечения фотоэффекта за счет увеличения количества молекул платины ( $\sigma_{\text{ф}} \sim Z^5/E^3$ )[17]. Вторичные частицы (оже-электроны и гамма-кванты) продолжают взаимодействовать со средой, повреждая нити ДНК, возбуждая и ионизируя молекулы. В свою очередь, снятие возбуждения может быть посредством испускания других частиц, которые также могут создавать двунитивые и одностранные разрывы.

Однако вклад физической составляющей – фотоэффекта в возрастание дозы не так велик, чтобы снизить выживаемость клеток в 4,4 (для 60 кэВ) раза и в 7,4 (для 180 кэВ) раз уже при 2 Гр: увеличение энерговыделения для 60 кэВ составило 5,1 %, для 180 кэВ – 1,9 %. Следовательно, помимо повышенного энерговыделения, существуют другие причины, объясняющие данный результат.

Учитывая, что при облучении низкой энергией — 60 кэВ препарат повышает радиочувствительность клеток больше (увеличивается сечение фотоэффекта что приводит к большему энерговыделению), чем при 180 кэВ, имеет смысл исследовать эффекты облучения злокачественных поверхностных новообразований, таких как меланома, рак и саркома кожи. Данный выбор объясняется малой величиной энергии, достаточной только для облучения поверхностных опухолей.

### 3 Социальная ответственность

При организации рабочего места необходимо проведение соответствующих процедур, направленных на сохранение жизни и здоровья работников во время трудовой деятельности. Совокупность таких мероприятий называется охраной труда, ее цель – свести к минимуму вероятность поражения или заболевания работающего персонала при максимальной производительности. Охрана труда включает в себя проведение следующих работ[18]:

- правовых;
- социально-экономических;
- организационно-технических;
- санитарно-гигиенических;
- лечебно-профилактических;
- реабилитационных.

Санитарно-гигиенические мероприятия направлены на снижения влияния вредных факторов производства и предотвращения опасных факторов.

Вредный фактор[18] – производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его заболеванию (неблагоприятный микроклимат, повышенный уровень шума, вибрации, плохое освещение, неблагоприятный аэроионный состав воздуха).

Опасные факторы – производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его травме (высота, огонь, электрический ток, движущиеся предметы, взрыв).

Исходя из природы воздействия данных факторов на организм, выделяют 4 категории[18]:

- физические факторы (повышенные уровни шума и вибрации, электромагнитных и ионизирующих излучений, недостаточная освещенность и т.д.);

- химические факторы (токсическое, раздражающее, мутагенное действие веществ и соединений);
- биологические факторы (патогенные микроорганизмы также животные и растения)
- психофизиологические факторы (факторы трудового процесса: умственное перенапряжение, монотонность труда, эмоциональные перегрузки).

### 3.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов

Для уменьшения вреда здоровью и предотвращения чрезвычайных ситуаций рассмотрим опасные и вредные факторы рабочего места (таблица 5).

Таблица 5 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы

Наименование видов работ и параметров производственного процесса	ФАКТОРЫ ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
Работа с ПЭВМ, обработка данных	Воздействие радиации, микроклимат, шум, вибрация		СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. «Гигиенические требования к ПЭВМ и организация работы»
		Электрический ток	ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность
		Пожарная безопасность	Пожаро- и взрывобезопасность промышленных объектов. ГОСТ Р12.1.004-91 ССБТ Пожарная безопасность

Факторы, оказывающие влияние на организм (исходя их природы воздействия):

- физические: шум, вибрация, электромагнитные волны, освещенность;

- психофизиологические: монотонность труда, длительная статическая нагрузка.

## **3.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ**

### **3.2.1 Организационные мероприятия**

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

Проверка знаний правил техники безопасности проводится квалификационной комиссией после обучения на рабочем месте. Проверяемому, присваивается соответствующая его знаниям и опыту работы квалификационная группа по технике безопасности и выдается специальная удостоверение.

Лица, обслуживающие электроустановки не должны иметь увечий и болезней, мешающих производственной работе. Состояние здоровья устанавливается медицинским освидетельствованием.

### **3.2.2 Технические мероприятия**

Рациональная планировка рабочего места предусматривает четкий порядок и постоянство размещения предметов, средств труда и документации. То, что требуется для выполнения работ чаще должно располагаться в зоне легкой досягаемости рабочего пространства (рис. 21).

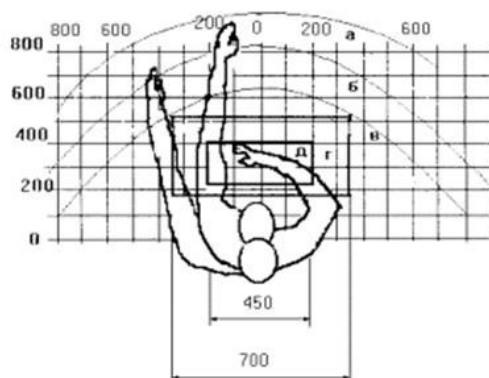


Рисунок 21 - Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости: а - зона максимальной досягаемости рук; б - зона досягаемости пальцев при вытянутой руке; в - зона легкой досягаемости ладони; г - оптимальное пространство для грубой ручной работы; д - оптимальное пространство для тонкой ручной работы.

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

При проектировании письменного стола должны быть учтены следующие требования:

- высота рабочей поверхности, на которую устанавливается клавиатура, должна быть 650 мм.
- рабочий стол должен быть шириной не менее 700 мм и длиной не менее 1400 мм.
- должно иметься пространство для ног высотой не менее 600 мм, а шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног – не менее 650 мм.

Рабочее кресло должно быть подъёмно-поворотным и регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а так же расстоянию спинки до

переднего края сиденья. Рекомендуется высота сиденья над уровнем пола 420-550 мм. Конструкция рабочего кресла должна обеспечивать: ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм; поверхность сиденья с заглублённым передним краем.

Монитор должен быть расположен на уровне глаз оператора на расстоянии 500-600 мм. Согласно нормам угол наблюдения в горизонтальной плоскости должен быть не более 45 градусов к нормали экрана. Лучше если угол обзора будет составлять 30 градусов. Кроме того должна быть возможность выбирать уровень контрастности и яркости изображения на экране.

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

При однообразной умственной работе, требующей значительного нервного напряжения и большого сосредоточения, рекомендуется выбирать неяркие, малоконтрастные цветочные оттенки, которые не рассеивают внимание (малонасыщенные оттенки холодного зеленого или голубого цветов). При работе, требующей интенсивной умственной или физической напряженности, рекомендуются оттенки тёплых тонов, которые возбуждают активность человека.

### **3.3 Условия безопасности работы**

Основные параметры, характеризующие условия труда это: микроклимат, шум, вибрация, электромагнитное поле, излучение, освещённость.



Воздух рабочей зоны (микроклимат) производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Оптимальные и допустимые значения характеристик микроклимата устанавливаются в соответствии со [19] и приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Оптимальные и допустимые параметры микроклимата

Период года	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный и переходный	23-25	40-60	0,1
Тёплый	23-25	40	0,1

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в производственном помещении относятся: правильная организация вентиляции и кондиционирования воздуха, отопление помещений. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. В помещение должны подаваться следующие объёмы наружного воздуха: при объёме помещения до 20 м<sup>3</sup> на человека – не менее 30 м<sup>3</sup> в час на человека; при объёме помещения более 40 м<sup>3</sup> на человека и отсутствии выделения вредных веществ допускается естественная вентиляция.

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

предварительной очистки и нагревания.

Шум и вибрация ухудшают условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне. При выполнении работы на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 50 дБ.

Экран и системные блоки производят электромагнитное излучение. Основная его часть происходит от системного блока и видео-кабеля. Согласно источнику [6] напряженность электромагнитного поля на расстоянии 50 см вокруг экрана по электрической составляющей должна быть не более:

- в диапазоне частот 5Гц-2кГц – 25В/м;
- в диапазоне частот 2кГц-400кГц – 2,5В/м.

Плотность магнитного потока должна быть не более:

- в диапазоне частот 5Гц-2кГц – 250нТл;
- в диапазоне частот 2кГц-400кГц – 25нТл.

Существуют следующие способы защиты от ЭМП:

- увеличение расстояния от источника (экран должен находиться на расстоянии не менее 50 см от пользователя);
- применение приэкранных фильтров, специальных экранов и других средств индивидуальной защиты.

При работе с компьютером источником ионизирующего излучения является дисплей. Под влиянием ионизирующего излучения в организме может происходить нарушение нормальной свертываемости крови, увеличение хрупкости кровеносных сосудов, снижение иммунитета и др. Доза облучения при расстоянии до дисплея 20 см составляет 50 мкбэр/час. По нормам [19]

конструкция ЭВМ должна обеспечивать мощность экспозиционной дозы рентгеновского излучения в любой точке на расстоянии 0,05 м от экрана не более 0,01 мкбэр/час.

Утомляемость органов зрения может быть связана как с недостаточной освещенностью, так и с чрезмерной освещенностью, а также с неправильным направлением света.

### **3.4 Электробезопасность**

Опасность поражения человека электрическим током варьируется в зависимости от характеристик электроустановки и условий в рабочем помещении. Не следует работать с ЭВМ в условиях повышенной влажности (относительная влажность воздуха длительно превышает 75 %), высокой температуры (более 35 °С) [20], наличии токопроводящей пыли, токопроводящих полов и возможности одновременного прикосновения к имеющим соединение с землей металлическим элементам и металлическим корпусом электрооборудования. Оператор ЭВМ работает с электроприборами: компьютером (дисплей, системный блок и т.д.) и периферийными устройствами. Опасность поражения электрическим током возможна в следующих случаях:

- при непосредственном прикосновении к токоведущим частям во время ремонта ЭВМ;
- при прикосновении к нетоковедущим частям, оказавшимся под напряжением (в случае нарушения изоляции токоведущих частей ЭВМ);
- при прикосновении с полом, стенами, оказавшимися под напряжением;
- при коротком замыкании в высоковольтных блоках: блоке питания и блоке дисплейной развёртки.

Электрический ток, проходя через тело человека, оказывает[21]:

- тепловое(термическое) действие, заключающееся в ожогах участков кожи и перегрева различных органов;
- химическое(электролитическое) действие, заключающееся в электролизе крови и других растворов, что приводит к изменению физико-химических составов;
- биологическое действие, заключающееся в возбуждении живых клеток и тканей организма.

Факторы, оказывающие влияние на действие электрического тока:

- величины и род протекающего тока: переменный ток является более опасным, чем постоянный;
- продолжительность воздействия тока: чем больше время действия тока на человека, тем тяжелее последствия;
- пути протекания: самую большую опасность представляет ток, протекающий через головной и спинной мозг, область сердца и органов дыхания(легкие);
- физическое и психологического состояния человека.

Для обеспечения безопасности работ в электроустановках следует выполнять[22]:

- отключение установки (части установки) от источника питания;
- проверку отсутствия напряжения;
- механическое запирающее устройство приводов коммутационных аппаратов, снятие предохранителей, отсоединение концов питающих линий и другие меры, исключающие возможность ошибочной подачи напряжения к месту работы;
- заземление отключенных токоведущих частей (наложение переносных заземлителей, включение заземляющих ножей);

- ограждение рабочего места или остающихся под напряжением токоведущих частей, к которым в процессе работы можно прикоснуться или приблизиться на недопустимое расстояние.

### **3.5 Пожарная и взрывная безопасность**

По взрывопожарной и пожарной опасности помещения подразделяются на группы А,Б,В,Г,Д (от А к Д по уменьшению опасности). Помещение с ПЭВМ относится к категории В. Данная группа включает в себя[23] горючие и трудногорючие жидкости, твердые горючие и трудногорючие вещества и материалы (в том числе пыли и волокна), вещества и материалы, способные при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом только гореть.

К возможным причинам возгорания можно отнести:

- короткое замыкание в блоке питания;
- работа с незакрытой электроаппаратурой или с аппаратурой, не имеющей соответствующей изоляции;
- неисправность токоведущих частей электроустановки;
- несоблюдение правил по безопасной эксплуатации оборудования;
- наличие легковоспламеняющихся или горючих веществ в непосредственной близости от электроустановки (бумага, кабели и т.д.).

В связи с возможностью возникновения пожароопасных ситуаций необходимо проведения профилактических мероприятий, направленных на пожарную безопасность: организационных, технических, режимных и эксплуатационных.

Организационные мероприятия предусматривают правильную эксплуатацию оборудования, технические – соблюдение противопожарных норм и правил при создании рабочего места или проектирования здания (с учетом электропроводки, отопления, вентиляции, освещения и т.д.), режимные

подразумевают запрещение курения в неустановленных местах, запрещение сварочных и других огневых работ в пожароопасных помещениях[24], наконец, эксплуатационные мероприятия представляют из себя своевременные профилактические осмотры и ремонт технологического оборудования.

При возникновении аварийной ситуации необходимо:

- сообщить руководителю;
- позвонить в аварийную службу или МЧС – тел. 112;
- принять меры в соответствии с инструкцией.

## 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

### 4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

#### 4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для того чтобы узнать в каком направлении проводить исследования, был произведен анализ потребителей. В качестве потребителей были выбраны способы лечения онкологических заболеваний, используемых в России. Вторым критерием были выбраны разновидности рака.

В таблице 7 представлена карта сегментирования рынка используемых методов лечения онкозаболеваний в России.

Таблица 7 – Карта сегментирования рынков[1]

		Вид лечения		
		Химиолучевая терапия	Лучевая терапия	Хирургия и лучевая терапия
Разновидности рака	Глотках	20,1 %	17,5 %	50,4 %
	Шейка матки	10,9 %	22,7 %	-
	Предстательная железа	2,5 %	13,7 %	34,2 %

Исходя из карты сегментирования рынка, можно сделать вывод, что из перечисленных разновидностей заболеваний и способов их лечения преобладает комплексный метод терапии – хирургия и лучевая терапия. Лучевая терапия, как метод лечения, используется давно, что и является причиной наиболее частого использования этого метода относительно химиолучевой терапии. Однако, на данный момент, частота использования химиотерапии с последующим облучением увеличивается.

#### 4.1.2 Анализ конкретных технических решений

Для проведения анализа конкурентоспособности разработки будет использоваться оценочная карта, приведенная в таблице 8. В качестве конкурирующих разработок были приняты:

- К1 – карбоплатин;
- К2 – оксалиплатин.

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале: 1 – наиболее слабая позиция, 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять единицу.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i * B_i, \quad (3)$$

где К – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

$B_i$  – вес показателя (в долях единицы);

$B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

Рассматриваются эксперименты с использованием указанных препаратов *in vitro* (на клетках).

Таблица 8 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентноспособность		
		$B_\phi$	$B_{к1}$	$B_{к2}$	$K_\phi$	$K_{к1}$	$K_{к2}$
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Токсичность	0,16	3[25,26]	4[29]	4	0,48	0,64	0,64
2. Повышение радиочувствительности	0,09	3[25,26]	3[29]	4	0,27	0,27	0,36
3. Период полувыведения	0,02	5	4	3	0,10	0,08	0,06
4. Смертность клеток	0,2	3[27,28]	3	4	0,60	0,60	0,80



Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентноспособность		
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
5. Кислородный эффект	0,07	4[27,28]	4[29]	4	0,28	0,28	0,28
6. Влияние экспозиции	0,13	3	4[29]	4	0,39	0,52	0,52
Экономические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Уровень проникновения на рынок	0,04	5	4	4	0,20	0,16	0,16
2. Цена	0,18	5	4	2	0,90	0,72	0,36
3. Конкурентноспособность продукта	0,11	4	4	4	0,44	0,44	0,44
Итого	1	34	33	33	3,66	3,71	3,62

Цисплатин отличается низкой ценой и коротким периодом полувыведения, однако по эффективности уступает оксалиплатину. С увеличением времени экспозиции карбоплатин и оксалиплатин дают лучший результат, однако оксалиплатин, относительно указанных препаратов, долго выводится из организма и является дорогим. Карбоплатин менее токсичен, чем цисплатин, но на выживаемость клеток оказывает примерно такое же влияние. Из данного анализа видно, что используемый препарат, имея отрицательные и положительные стороны, является оптимальным вариантом по цене и эффективности.

#### 4.2 SWOT - анализ

SWOT-анализ – (strengths, weaknesses, opportunities, threats – сильные стороны, слабые стороны, возможности, угрозы) – представляет собой

комплексный анализ научно-исследовательского проекта, который применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта [30].

Сильные стороны – это факторы, характеризующие конкурентоспособную сторону научно-исследовательского проекта. Сильные стороны свидетельствуют о том, что у проекта есть отличительное преимущество или особые ресурсы, являющиеся особенными с точки зрения конкуренции. Другими словами, сильные стороны – это ресурсы или возможности, которыми располагает руководство проекта и которые могут быть эффективно использованы для достижения поставленных целей.

К сильным сторонам исследовательской работы относятся:

- использование одного из наиболее распространенных и легкодоступных препаратов – цисплатина;
- наличие биологических и технических повторностей;
- равномерность дозы за счет наличия фильтра.

Слабые стороны – это недостаток, упущение или ограниченность научно-исследовательского проекта, которые препятствуют достижению его целей. Это то, что плохо получается в рамках проекта или где он располагает недостаточными возможностями или ресурсами по сравнению с конкурентами.

Слабые стороны исследовательской работы:

- использование только одного препарата;
- небольшой диапазон рассматриваемой энергии;
- использование одного вида излучения (электромагнитного).

Возможности включают в себя любую предпочтительную ситуацию в настоящем или будущем, возникающую в условиях окружающей среды проекта, например, тенденцию, изменение или предполагаемую потребность, которая поддерживает спрос на результаты проекта и позволяет руководству проекта улучшить свою конкурентную позицию.

К возможностям относятся:

- определение способов гибели клеток;
- использований разных линий клеток;
- улучшение микроклимата для выращивания клеток.

Угроза представляет собой любую нежелательную ситуацию, тенденцию или изменение в условиях окружающей среды проекта, которые имеют разрушительный или угрожающий характер для его конкурентоспособности в настоящем или будущем. В качестве угрозы может выступать барьер, ограничение или что-либо еще, что может повлечь за собой проблемы, разрушения, вред или ущерб, наносимый проекту.

К угрозам относятся:

- некачественный препарат;
- негерметичность инкубатора, в котором выращиваются клетки;
- сбой или неисправность излучающей установки.

В таблице 9 представлена итоговая матрица SWOT – анализа.

Таблица 9 – SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Использование одного из наиболее распространенных и легкодоступных препаратов – цисплатина;</li><li>2. Наличие биологических и технических повторностей;</li><li>3. Равномерность облучения за счет наличия фильтра.</li></ol>	<p>Слабые стороны:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Использование только одного препарата;</li><li>2. Небольшой диапазон рассматриваемой энергии;</li><li>3. Использование одного вида излучения (электромагнитного).</li></ol>
<p>Возможности:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Определение способов гибели клеток;</li><li>2. Использований разных линий клеток;</li><li>3. Улучшение микроклимата для выращивания клеток.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Получение данных о повышении радиочувствительности для различных клеток опухолей;</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Отсутствие разницы в клеточной выживаемости у разных линий при рассмотрении небольшого диапазона энергии;</li><li>2. Отсутствие разницы в клеточной выживаемости у разных линий при использовании одного препарата;</li></ol>

	<p>2. При улучшении микроклимата влияние внешних факторов будет минимизировано, что приведет к более достоверным данным при повторностях;</p> <p>3. Определение наиболее вероятной гибели клеток при воздействии цисплатина и облучения.</p>	
<p>Угрозы:</p> <p>1. Некачественный препарат;</p> <p>2. Негерметичность инкубатора, в котором выращиваются клетки;</p> <p>3. Сбой или неисправность излучающей установки.</p>	<p>1. Во время сбоя излучающая установка может облучить клетки ошибочными дозами, что уменьшит достоверность данных;</p> <p>2. Негерметичность инкубатора с клетками увеличит влияние внешних факторов на выживаемость клеток, что повлечет за собой недостоверность повторностей;</p>	<p>1. В связи с небольшим диапазоном рассматриваемых энергий не получится выявить истинную дозу, которую индуцировала излучающая установка во время сбоя;</p> <p>2. Уход с рынка используемого препарата;</p> <p>3. Эксперимент не будет иметь смысла при использовании одного препарат плохого качества.</p>

Исходя из SWOT-анализа, для роста значимости эксперимента, т.е. улучшения достоверности данных и расширение области использования, нужно увеличить область действия эксперимента за счет использования новых лекарств, нескольких линий клеток и различных видов излучения, а также минимизировать воздействие внешних факторов.

### 4.3 Планирование научно-исследовательских работ

#### 4.3.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;

- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели, инженеры, техники и лаборанты, численность групп может варьироваться. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей. Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 10.

Таблица 10 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Основные этапы	№ раб.	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1.	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Выбор направления исследований	2.	Подбор и изучение материалов по радиобиологии	Студент
	3.	Календарное планирование работ	Руководитель, студент
Теоретические и экспериментальные исследования	4.	Выращивание клеток линии HeLa	Научный сотрудник
	5.	Облучение клеток рентгеновским излучением с энергией 60 и 180 кэВ	Научный сотрудник
	6.	Подсчет клеточных колоний	Студент
	7.	Аппроксимация полученных данных линейно-квадратичной моделью	Студент
	8.	Оценка вклада “физических” причин в увеличение дозы	Руководитель, студент
Оформление отчета по НИР	9.	Составление пояснительной записки	Студент
	10.	Проверка правильности выполнения ГОСТа	Руководитель, студент

### 4.3.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования. Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов[[31]]. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости  $t_{ож(i)}$  используется следующая формула:

$$t_{ож(i)} = \frac{3 * t_{min(i)} + 2 * t_{max(i)}}{5}, \quad (4)$$

где  $t_{ож(i)}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$t_{min(i)}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %.

$$T_{p(i)} = \frac{t_{ож(i)}}{Ч_i}, \quad (5)$$

где  $T_{p(i)}$  – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ож(i)}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$Ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

### 4.3.3 Разработка графика проведения научного исследования

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

$$T_{k(i)} = T_{p(i)} * k_{\text{кал}}, [\text{дн.}], \quad (6)$$

где  $T_{k(i)}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в календарных днях;

$T_{p(i)}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в рабочих днях;

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

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (7)$$

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.

Тогда:

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22.$$

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе необходимо округлить до целого числа. Все значения, полученные при расчетах по вышеприведенным формулам, приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость работ									Длительность работ в рабочих днях $T_{p(i)}$			Длительность работ в календарных днях $T_{k(i)}$		
	$t_{\min(i)}$ , чел - дни			$t_{\max(i)}$ , чел - дни			$t_{\text{ож}(i)}$ , чел - дни			С	Р	Нс	С	Р	Нс
	С	Р	Нс	С	Р	Нс	С	Р	Нс						
Составление и утверждение технического задания	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-

Название работы	Трудоемкость работ									Длительность работ в рабочих днях $T_{p(i)}$			Длительность работ в календарных днях $T_{к(i)}$		
	$t_{min(i)}$ , чел - дни			$t_{max(i)}$ , чел - дни			$t_{ож(i)}$ , чел - дни			С	Р	Нс	С	Р	Нс
	С	Р	Нс	С	Р	Нс	С	Р	Нс						
Подбор и изучение материалов по радиобиологии	7	-	-	12	-	-	9	-	-	9	-	-	11	-	-
Календарное планирование работ	1	1	-	1	1	-	1	1	-	0,5	0,5	-	0,6	0,6	-
Выращивание клеток линии HeLa	-	-	14	-	-	14	-	-	14	-	-	14	-	-	17
Облучение клеток рентгеновским излучением с энергией 60 и 180 кэВ	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1
Подсчет клеточных колоний	6	-	-	9	-	-	7	-	-	7	-	-	9	-	-
Аппроксимация полученных данных линейно-квадратичной моделью	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Оценка вклада “физических” причин в увеличение дозы	1	1	-	2	1	-	1	1	-	0,5	0,5	-	0,6	0,6	-
Составление пояснительной записки	7	-	-	10	-	-	8	-	-	8	-	-	10	-	-
Проверка правильности выполнения ГОСТа	1	1	-	3	2	-	2	1	-	1	0,5	-	1	0,6	-

На рисунке 22 изображен линейный план-график, построенный на основе таблицы 5.



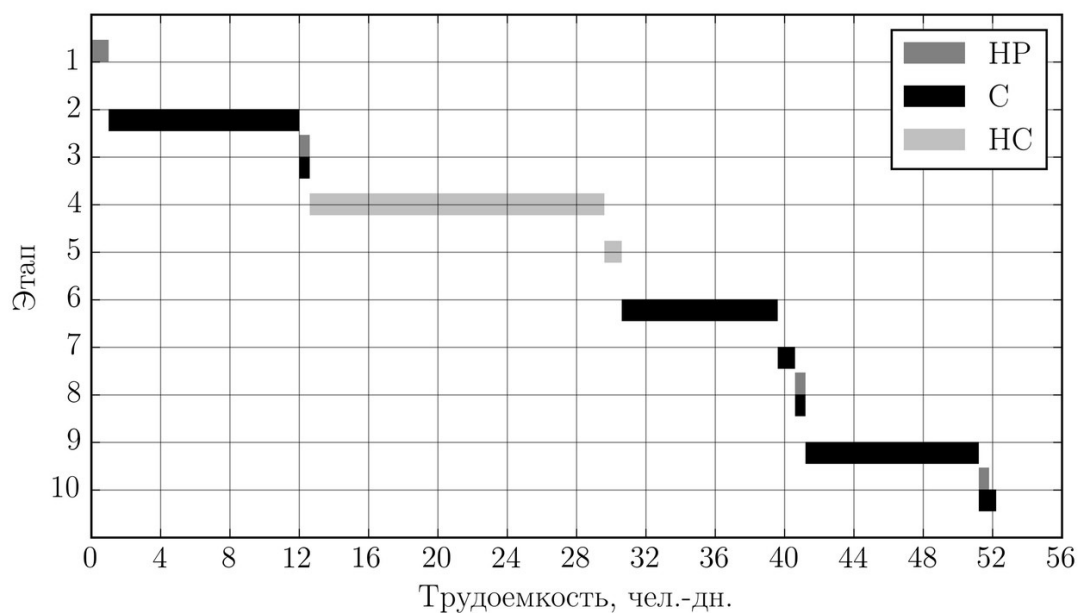


Рисунок 22 – План-график проведения НИОКР; нумерация этапов соответствует нумерации в таблице 10

#### 4.3.4 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением[32]. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

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

#### 4.3.4.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_{мз}) \sum_{i=1}^m C_i * N_{расх(i)}, \quad (8)$$

где  $m$  – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расх(i)}$  – количество материальных ресурсов  $i$ -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, м<sup>2</sup> и т.д.);

$C_i$  – цена приобретения единицы  $i$ -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м<sup>2</sup> и т.д.);

$k_{мз}$  – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Значения цен на материальные ресурсы могут быть установлены по данным, размещенным на соответствующих сайтах в интернете предприятиями-изготовителями (либо организациями-поставщиками).

Материальные затраты, необходимые для данной разработки, занесены в таблицу 12.

Таблица 12 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения, шт	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы $Z_m$ , руб.
Культуральный флакон, 60 мл	шт.	4	58	232
Планшет для клеток	шт.	18	148	2664
Цисплатин – тева, 20 мл	шт	1	170	170
Бумага	шт.	500	0.5	250
Ручка	шт.	3	40	120

Наименование	Единица измерения, шт	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы 3м, руб.
Карандаш	шт.	3	20	60
Ластик	шт.	1	15	15
Итого, руб.:		3511		

#### 4.3.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных работ

Для данной исследовательской работы не приобреталось специальное оборудования, поэтому его стоимость будет рассматриваться как амортизационные отчисления. Работа со спецоборудованием проводилась только научным работником.

Расчет бюджета затрат на используемое в работе оборудования приведен в таблице 13.

Таблица 13. Бюджет затрат на специальное оборудование

Наименование оборудования	Количество, шт	Амортизационные отчисления каждый месяц, тыс. руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1. Рентгеновская установка	1	1584	1584
2. CO <sub>2</sub> инкубатор	1	5736	5736
Итого, руб.:	7320		

#### 4.3.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В данном разделе рассчитывается 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.

Основная заработная плата  $Z_{осн}$  студента рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} * T_p, [\text{руб.}], \quad (9)$$

где  $T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дней;

$Z_{дн}$  – среднедневная заработная плата работника:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m * M}{F_{\partial}}, [\text{руб.}], \quad (10)$$

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

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 48 раб. дней  $M=10,4$  месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\partial}$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дни (таблица 14).

Таблица 14 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Студент
Календарное число дней	365
Количество нерабочих дней: – выходные дни; – праздничные дни.	52 14
Потери рабочего времени: – отпуск; – невыходы по болезни.	48
Действительный годовой фонд рабочего времени	251
Примечание: для руководителя и научного сотрудника баланс рабочего времени соответствует выше изложенному	

Для бакалавра месячный оклад берется как определяется его стипендией и соответствует 1906 руб. (без районного коэффициента). Районный коэффициент  $k_p$  для города Томска равен 1,3.

Заработная плата для студента по формуле (10)

$$Z_{\text{дн}} = \frac{1906 * 10,4 * 1,3}{251} = 102 \text{ руб.}$$

Основная заработная плата по формуле (9):

$$Z_{\text{осн}} = 102 * 27 = 2754 \text{ руб.}$$

Денежная выплата для научного руководителя определяется по тому, сколько часов руководитель проводил консультацию со студентом. Данная выплата определяется как надбавка к основной заработной плате. Районный коэффициент не учитывается. Время, которое руководитель выделяет на работу с ВКР бакалавра равняется 20 раб. ч. Заработная плата руководителя с ученой степенью кандидата доктора наук – 350 руб./ч. Тогда заработная плата научного руководителя равна:

$$Z_{\text{осн}} = 350 * 20 = 7000 \text{ руб.}$$

Научный сотрудник имеет аналогичную ученую степень. Затраченное время работы — 17 часов. Заработная плата сотрудника:

$$Z_{\text{осн}} = 350 * 17 = 5950 \text{ руб.}$$

Расчет заработной платы представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Расчет основной заработной платы

Исполнитель	$Z_{\text{дн}}$ , руб.	$k_p$	$T_p$ , раб. дни	$Z_{\text{осн}}$ , руб.
Руководитель	350	-	2,5	7000
Научный сотрудник	350	-	16	5950
Студент	102	1,3	27	2754
Итого, руб.:	15704			

#### 4.3.4.4 Отчисления во внебюджетные фонды

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

Величина отчислений во внебюджетные фонды  $Z_{внеб}$  определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{внеб} = k_{внеб} (Z_{осн} + Z_{доп}), [\text{руб.}], \quad (11)$$

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

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

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

В соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30 %. На основании пункта 6 ч.1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2019г. водится пониженная ставка 28 %.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	7000	28 %	1960
Научный сотрудник	5950		1666
Студент	2754		771
Итого, руб.:		4397	

#### 4.3.4.5 Накладные расходы

Основные работы для ВКР проводились за ноутбуком в комнате жилого дома. Время, проведенное за ноутбуком – 89 часов. мощность рабочей станции – 0,065 кВт. Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле:

$$C = C_{эл} * P * F_{об}, [\text{руб.}], \quad (12)$$

где  $C_{эл}$  – тариф на промышленную электроэнергию (2,45 руб. за 1 кВт·ч);

$P$  – мощность оборудования, кВт;

$F_{об}$  – время использования оборудования, ч.

По формуле (10) затраты на электроэнергию составили 14,2 рублей.

Помимо этого был использован интернет для поиска необходимой информации. Стоимость месячного обслуживания - 350 рублей, время использования — 1,5 месяца. Соответственно, затраты на составили 525 рублей.

При итоговой защите ВКР необходимо распечатать с электронного носителя на бумагу основной текст ВКР. Стоимость печати одного листа формата А4 составляет 3 рубля. Количество страниц ВКР – 76. Соответственно, стоимость печати составила 234 рублей. Итоговые накладные расходы - 773,2 руб.

#### **4.3.4.6 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта**

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 17.

Таблица 17 – Бюджет затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.
Материальные затраты НТИ	3511
Затраты на специальное оборудование	7320
Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	15704
Отчисления во внебюджетные фонды	4397
Накладные расходы	767,2
Итого, руб.:	31669,2

### 4.3 Планирование научно-исследовательских работ

Определение эффективности происходит на основе расчет интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности [33].

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:

$$I_{\text{фин}}^{\text{спн}(i)} = \frac{\Phi_{n(i)}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (13)$$

где  $I_{\text{фин}}^{\text{спн}(i)}$  – интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{p(i)}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – 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).

Для сравнения бюджета затрат были выбраны два других варианта исполнения научного исследования: использование карбоплатина и оксалиплатина. Стоимость карбоплатина – 953 руб., стоимость оксалиплатина – 1423 руб. Стоимость проекта с использованием карбоплатина – 32482,2, стоимость проекта с использованием оксалиплатина – 32958,2.



Тогда интегральный финансовый показатель для трех разработок определяется как:

$$I_{фин}^{спи(1)} = \frac{31705,2}{32958,2} = 0,962;$$

$$I_{фин}^{спи(2)} = \frac{32482,2}{32958,2} = 0,986;$$

$$I_{фин}^{спи(3)} = \frac{32958,2}{32958,2} = 1.$$

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

$$I_{p(i)} = \sum a_i * b_i, \quad (14)$$

где  $I_{p(i)}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$b_i$  – бальная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Объект исследования		
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Срок годности	0,2	4	3	4
Условия хранения	0,07	5	5	5
Время инкубации	0,13	3	4	4
Удобство в эксплуатации	0,27	4	3	4
Надежность	0,33	4	4	4
Итого:	1	20	19	21

$$I_{p-исп1} = 4*0,2+5*0,07+3*0,13+4*0,27+4*0,33=3,9;$$

$$I_{p-исп2} = 3*0,2+5*0,07+4*0,13+3*0,27+4*0,33=3,6;$$

$$I_{p-ucn1} = 4*0,2 + 5*0,07 + 4*0,13 + 4*0,27 + 4*0,33 = 4,1.$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{ucn(i)} = \frac{I_{p-ucn1}}{I_{фин}^{спу(i)}}. \quad (15)$$

Тогда:

$$I_{ucn(1)} = \frac{3,9}{0,962} = 4,1;$$

$$I_{ucn(2)} = \frac{3,6}{0,986} = 3,7;$$

$$I_{ucn(3)} = \frac{4,1}{1} = 4,1.$$

Сравнительная эффективность проекта ( $\mathcal{E}_{cp}$ ):

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{ucn(i)}}{I_{ucn(i+1)}} \quad (16)$$

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{ucn(1)}}{I_{ucn(3)}}, \mathcal{E}_{cp} = \frac{4,1}{4,1} = 1,0;$$

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{ucn(1)}}{I_{ucn(2)}}, \mathcal{E}_{cp} = \frac{4,1}{3,7} = 1,1;$$

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{ucn(2)}}{I_{ucn(3)}}, \mathcal{E}_{cp} = \frac{3,7}{4,1} = 0,9.$$

Эффективность разработки представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Эффективность разработки

Показатели	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Интегральный финансовый показатель разработки	0,962	0,986	1
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,9	3,6	4,1
Интегральный показатель эффективности	4,1	3,7	4,1
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,1	0,9	1,0

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более дешевый вариант решения поставленной

технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности. В итоге, можно сделать вывод, наиболее оптимальным вариантом является использованный в работе препарат – цисплатин.

## Заключение

В ходе работы по анализу клональной выживаемости клеточной линии HeLa было выполнено следующее:

- подсчет клональной выживаемости клеток после облучения рентгеновским излучением;
- построение зависимости количества выживших клеток от величины дозы на основе линейно-квадратичной модели;
- моделирование спектров излучения, которыми облучалась клеточная линия, в программе PCLab;
- анализ вклада фотоэффекта в увеличение дозы: для рентгеновского излучения с энергией 60 кэВ – 5,1%, с энергией 180 кэВ – 1,9%.

Помимо этого были сделаны следующие выводы:

- исходя из моделирования, возрастание сечения фотоэффекта не объясняет снижения клональной выживаемости в 4,4 раза для 60 кэВ и в 7,4 раз для 180 кэВ, следовательно, помимо повышенного энерговыделения, существуют другие причины, приводящие к гибели клетки;
- для 60 кэВ дополнительное энерговыделение больше, чем для 180 кэВ, поэтому имеет смысл исследование эффектов облучения злокачественных поверхностных образований (меланома, саркома кожи), так как данной энергии достаточно только для облучения поверхностных опухолей.

## Список использованных источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 236 с.
2. Беспалов В.И. Взаимодействие ионизирующих излучений с веществом: учеб. пос.–5-е изд. доп. / В.И. Беспалов – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2014.–427с.
- 3.Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами. Учебное пособие / В. А. Климанов. – Москва: НИЯУ МИФИ, 2011. – 500 с.
4. Воздействие излучения на человека [Электронный ресурс] / Url: <http://www.aes.pp.ua/RSafety/P04-01.htm> – свободный. – Загл. с экрана. – Яз рус., англ. Дата обращения: 20.04.2019 г.
5. Бекман И.Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том VII : учебное пособие / И.Н. Бекман - МО, Щёлково : Издатель Мархотин П. Ю., 2012. — 400 с.
6. Что такое предел Хейфлика? [Электронный ресурс] / Url: <https://masterok.livejournal.com/4590459.html> – свободный. - Загл. с экрана. -- Яз рус., англ. Дата обращения: 20.04.2019 г.
7. Удлинение теломер продлевает жизнь. [Электронный ресурс] / Url: <https://22century.ru/medicine-and-health/10448> – свободный. - Загл. с экрана. -- Яз рус., англ. Дата обращения: 20.04.2019 г.
8. Химиотерапия: что это за процедура и как она проводится [электронный ресурс] / Url: [http://www.aif.ru/health/life/himioterapiya\\_что\\_eto\\_za\\_procedura\\_i\\_kak\\_ona\\_provo\\_ditsya](http://www.aif.ru/health/life/himioterapiya_что_eto_za_procedura_i_kak_ona_provo_ditsya) – свободный. Дата обращения: 20.04.2019 г.

9. Классификация противоопухолевых препаратов [электронный ресурс] / Url: [http://www.bionco.ru/tables/antitumor\\_drugs/](http://www.bionco.ru/tables/antitumor_drugs/) – свободный. Дата обращения: 20.04.2019 г.
10. Фармакологическая группа – алкирующие средства [электронный ресурс] / Url: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_268.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_268.htm) – свободный. Дата обращения: 20.04.2019 г.
11. Корман, Д. Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов / Д. Б. Корман. — М.: Практическая медицина, 2014. — 336 с.
12. Облучение или химиотерапия [электронный ресурс] // <http://www.medplus24.ru/magazine/treatment/520.html>
13. Исследование распределения поглощенной дозы при фотон-захватной терапии с интратуморальным введением дозоповышающего агента в меланоме В16F10/ А. А. Липенгольц [ и др.] // Вестник РГМУ. – 2018. – № 5 – С. 70-75.
14. Шейно И.Н. Обоснование принципа фотон-захватной терапии злокачественных новообразований / И.Н. Шейно, П.В. Ижевский, А.А. Липенгольц // Саратовский научно-медицинский журнал.– 2013. – Т. 9, № 4 – С. 878-881.
15. Sara N. LIM Tumoricidal activity of low-energy 160-KV versus 6-MV X-rays against platinum-sensitized F98 glioma cells // Journal of Radiation Research. 2015. № 56. P. 77–89.
16. Старокадомская А. Бессмертные клетки HeLa / А. Старокадомская // Популярная механика. – 2014. – №4.
17. Беспалов В.И. Лекции по радиационной защите: учебное пособие/ В.И. Беспалов; Томский политехнический университет. – 5-е изд., расшир. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2017. – 695 с.
18. Основы безопасности жизнедеятельности. Охрана труда [Электронный ресурс] / Url: <http://www.grandars.ru/shkola/bezopasnost-zhiznedeyatelnosti/ohrana-truda.html> – свободный. Дата обращения: 25.04.2019 г.

19. СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Гигиенические требования к ПЭВМ и организации работы» [Текст]. – Взамен СанПиН 2.2.2.542-96; введ. 2003-06-30. – М: Российская газета, 2003. – 3 с.
20. ГОСТ 12.1.038-82. ССБТ. Электробезопасность [Текст]. – Введ. 1983 - 01-07. – М.: Издательство стандартов, 1988. – 2 с.
21. Охрана труда. Информационный ресурс [Электронный ресурс] / Url: [http://ohrana-bgd.ru/elektro/elektro1\\_01.html](http://ohrana-bgd.ru/elektro/elektro1_01.html) – свободный. Дата обращения: 25.04.2019 г.
22. Охрана труда [Электронный ресурс] / Url: <http://oxtrud.narod.ru/EB3.htm> – свободный. Дата обращения: 25.04.2019 г.
23. СНиП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений [Текст]. – Взамен СНиП 2.01.02-85; введ. 1998-01-01. – М.: Госстрой России, ГУП ЦПП, 1999. – 6 с.
24. Меры пожарной профилактики. Меры и средства пожаротушения [Электронный ресурс] / Url: <https://studopedia.org/7-154988.html> – свободный. Дата обращения: 25.04.2019 г.
25. Shirmanova M.V., Druzhkova I.N. Chemotherapy with cisplatin: insights into intracellular pH and metabolic landscape of cancer cells in vitro and in vivo // Scientific reports. 2017. Vol. 7. P. 1-13.
26. Heather J. Boeckman , Kelly S. Trego, John J. Turchi Cisplatin Sensitizes Cancer Cells to Ionizing Radiation via Inhibition of Nonhomologous End Joining // American Association for Cancer Research. 2005. Vol. 3. P. 277-285.
27. Dong Wang, Stephen J. Lippard Cellular processing of platinum anticancer drugs // Nature Reviews Drug Discovery. 2005. Vol. 4. P. 307 – 320.
28. Lu Han, Jie-ling Wu and Li-xiao Yang Effect of chemotherapy with cisplatin and rapamycin on HeLa cells in vitro // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2013. Vol. 7(6), P. 263-268.

29. Skovand K., Macphail S. Interaction of platinum drugs with clinically relevant x-ray doses in mammalian cells: comparison of cisplatin, carboplatin, oroplatin and tetraplatin // I. J. Radiation Oncology, Biology, Physics. 1991. Vol. 20.

30. Арутюнова Д.В. Стратегический менеджмент. Учебное пособие / Д.В. Арутюнова – Таганрог: Изд-во ТТИ ЮФУ, 2010 – 122 с.

31. Основы функционально-стоимостного анализа: Учебное пособие / Под ред. М.Г. Карпунина и Б.И. Майданчика. – М.: Энергия, 1980. – 175 с.

32. Дмитриев С.А. Методология инновационного проектирования: Учебное пособие / С.А. Дмитриев, О.А. Краев, В.А. Федоров. – Красноярск: Сиб. гос. аэрокосмич. ун-т., 2014. – 162 с.

33. Криницына З.В., Видяев И.Г. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсо-сбережение: учебно-методическое пособие / Криницына З.В., Видяев И.Г. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2014. – 73 с.



## Приложение А

(обязательное)

Таблица А.1 – Усредненные по трем биологическим повторностям данные клеточной выживаемости для 60 кЭВ

Цисплатин, $\mu\text{M}$	Доза. Гр	Повторность	Колоний	Исходное кол-во клеток
0	0	1	93	600
0	2	1	181	1200
0	4	1	224	3000
0	6	1	252	15000
0	8	1	127	30000
0,3	0	1	123	1200
0,3	2	1	85	2400
0,3	4	1	106	6000
0,3	6	1	218	30000
0,3	8	1	257	60000
0	0	2	98	600
0	2	2	130	1200
0	4	2	170	3000
0	6	2	264	15000
0	8	2	234	30000
0,3	0	2	124	1200
0,3	2	2	63	2400
0,3	4	2	105	6000
0,3	6	2	237	30000
0,3	8	2	239	60000
0	0	3	151	600
0	2	3	167	1200
0	4	3	199	3000
0	6	3	326	15000
0	8	3	296	30000
0,3	0	3	128	1200
0,3	2	3	67	2400

Продолжение таблицы А.1

Цисплатин, $\mu\text{M}$	Доза. Гр	Повторность	Колоний	Исходное кол-во клеток
0,3	4	3	96	6000
0,3	6	3	322	30000
0,3	8	3	319	60000

## Приложение Б

(обязательное)

Таблица Б.1 – Усредненные по трем биологическим повторностям данные клеточной выживаемости для 180 кэВ

Цисплатин, $\mu\text{M}$	Доза. Гр	Повторность	Колоний	Исходное кол-во клеток
0	0	1	51	600
0	2	1	119	1200
0	4	1	104	3000
0	6	1	150	15000
0	8	1	93	30000
0,3	0	1	41	1200
0,3	2	1	35	2400
0,3	4	1	40	6000
0,3	6	1	104	30000
0,3	8	1	62	60000
0	0	2	131	600
0	2	2	147	1200
0	4	2	330	3000
0	6	2	192	15000
0	8	2	212	30000
0,3	0	2	101	1200
0,3	2	2	53	2400
0,3	4	2	108	6000
0,3	6	2	179	30000
0,3	8	2	153	60000
0	0	3	110	600
0	2	3	151	1200
0	4	3	174	3000
0	6	3	341	15000
0	8	3	309	30000
0,3	0	3	121	1200
0,3	2	3	62	2400

## Продолжение таблицы Б.1

Цисплатин, $\mu\text{M}$	Доза. Гр	Повторность	Колоний	Исходное кол-во клеток
0,3	4	3	70	6000
0,3	6	3	206	30000
0,3	8	3	107	60000