

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Навчально–науковий інститут матеріалознавства та зварювання імені Є. О. Патона
Кафедра високотемпературних матеріалів та порошкової металургії**

«На правах рукопису» «До захисту допущено»
УДК 615–277.3.015.33 Завідувач кафедри
_____ Ю.І. Богомол

«__» січня 2024 р.

Магістерська дисертація
за освітньо–професійною програмою
Нанотехнології та комп’ютерний дизайн матеріалів
зі спеціальності 132 «Матеріалознавство»
на тему: **«Розробка біодеградуєчої наносистеми доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому для лікування раку щитовидної залози»**

Виконала:
магістрантка 2 курсу, групи ФН–з21Мп
Коломієць Ангеліна Аланівна _____

Науковий керівник:
професор, д. т. н., професор Рагуля А. В. _____

Консультант з організаційно–економічного розділу:
доцент, к.е.н., доцент Нараєвський С. В. _____

Консультант з розділу
охорони праці та безпеки у надзвичайних ситуаціях:
професор, д.т.н., зав. каф. Левченко О. Г. _____

Нормоконтроль:
доцент, к.т.н., доцент Троснікова І. Ю. _____

Рецензент:
н.с. Інституту проблем матеріалознавства НАНУ
к.т.н. Іванченко С. Е. _____

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць інших
авторів без відповідних посилань
Магістрант _____

Київ – 2024 року

Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут” імені Ігоря Сікорського
НН інститут Матеріалознавства та зварювання ім. Є. О. Патона
Кафедра Високотемпературних матеріалів та порошкової
металургії
Рівень вищої освіти другий (магістерський)
Спеціальність 132 МАТЕРІАЛОЗНАВСТВО
Освітньо–Нанотехнології та комп’ютерний дизайн матеріалів
професійна
програма

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач кафедри

_____ Ю.І. Богомол

«__» _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію магістранту

Коломієць Ангеліні Аланівні

1. Тема дисертації: Розробка біодеградуючої наносистеми доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому для лікування раку щитовидної залози
Науковий керівник дисертації: професор каф. ВТМтаПМ, академік НАНУ, д.т.н., проф. Рагуля Андрій Володимирович,
затверджені наказом по університету від «08» 11 2023 року № 5196–с.
2. Строк подання дисертації: 28.12.23.
3. Об’єкт дослідження: біодеградуючий шовний матеріал з полігліколіду, інулін.
4. Предмет дослідження: процес адсорбції терапевтичного агента інуліну на поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити (зміст пояснювальної записки):

а) літературний огляд:

- провести літературний пошук щодо структури та властивостей біодеградуючих полімерів;
- визначити потенціал локального паратуморального і внутрішньотуморального мікробіому у якості нової мішені для впливу з метою лікування злоякісних новоутворень щитовидної залози;

б) матеріали та методи дослідження:

- дослідити питому поверхню біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду методом адсорбційної спектроскопії;
- дослідити адсорбцію інуліну на поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду за допомогою ФЕК;
- визначити присутність інуліну на поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду методом ІЧ-спектроскопії;

в) результати дослідження та їх обговорення:

- провести аналіз та обговорення отриманих результатів, зробити висновки;

г) розділ охорони праці та безпеки в надзвичайній ситуації:

- проаналізувати шкідливі і небезпечні виробничі фактори;
- проаналізувати мікроклімат у лабораторії;
- провести розрахунок інженерного рішення продуктивності системи вентиляції;
- вивчити заходи протипожежної безпеки та захисту навколишнього середовища;

д) енергетичний розділ:

- проаналізувати кількість електроенергії, необхідну для забезпечення проведення робіт;

е) організаційно-економічний розділ:

- обґрунтувати необхідну кількість робітників та управлінського персоналу, розмір фонду їх заробітної плати, визначити показники продуктивності праці;

ж) розроблення стартап-проєкту:

– провести маркетинговий аналіз, для виявлення ринкової можливості використання результатів магістерської дисертації.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу:

– співвідношення сигнатур бактеріальних таксонів пухлинних мікробіомів за клінічними стадіями поширеності онкологічного процесу TNM;

– теплова карта кореляційного аналізу Спірмена між специфічним внутрішньопухлинним мікробіомом ПКЦЗ і клінічними факторами

– вихідна мікроструктура біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколевої кислоти;

– диференційні розподілення об'ємів та поверхонь мезопор у біодеградуючому шовному матеріалі з полігліколіду за розмірами досліджених зразків згідно адсорбційним гілкам ізотерм;

– ІЧ–спектри поглинання інуліну зразками біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду.

7. Консультанти розділів дисертації:

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Організаційно–економічний	Нараєвський С.В. доцент		
Охорона праці та безпека в надзвичайних ситуаціях	Левченко О.Г. професор		

8. Дата видачі завдання: 01.09.2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Літературний огляд	01.09.23 – 10.09.23	
2	Проведення досліджень: – питомої поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду методом адсорбційної спектроскопії; – адсорбції інуліну на поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду за допомогою ФЕК; – визначення присутності інуліну на поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду методом ІЧ–спектроскопії	11.09.23– 26.10.23	
3	Розроблення розділу охорони праці та безпеки у надзвичайних ситуаціях	27.10.23 – 02.12.23	
4	Розрахунок енергетичного розділу	03.12.23 – 07.12..23	
5	Розроблення організаційно–економічного розділу	08.12.23 – 11.12.23	
6	Розроблення стартап–проекту	12.12.23 – 18.12.23	
7	Підготовка презентації	19.12.23 – 28.12.23	

Магістр

_____ Ангеліна КОЛОМІЄЦЬ

Науковий керівник дисертації

_____ Андрій РАГУЛЯ

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація вміщує: 142 стор., 16 рис., 43 табл., 75 джерел, 5 додатків.

АДСОРБЦІЯ, БІОДЕГРАДУЮЧІ ПОЛІМЕРИ, ІНУЛІН, ПАПІЛЯРНА КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, ПОЛІГЛІКОЛІД, ОНКОБІОМ.

У магістерській дисертації запропоновано нову стратегію лікування онкологічних захворювань, засновану на модифікації локального паратуморального і внутрішньотуморального мікробіому за допомогою нанокompозиту з матрицею із біодеградуючого полімеру полігліколіду із додаванням активного терапевтичного агента–модифікатора локального мікробіому – еталонного пребіотика рослинного походження інуліну.

Мета дослідження – створення нанокompозиту з функцією модифікації локального мікробіому на основі біодеградуючого полімеру полігліколіду, що містить терапевтичний агент інулін для лікування раку щитовидної залози.

У магістерській дисертації проведено літературний пошук, визначено потенціал локального паратуморального і внутрішньотуморального мікробіому у якості нової мішені терапевтичного впливу для лікування раку щитовидної залози. Досліджено питому поверхню біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду і адсорбцію терапевтичного агента інуліну на його поверхні. Проведено аналіз отриманих результатів, складено висновки.

Об'єкти дослідження – біодеградуючий шовний матеріал з полігліколіду, інулін.

Предмет дослідження – процес адсорбції терапевтичного агента інуліну на поверхні біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколіду.

Методи дослідження – метод адсорбційної спектроскопії; метод фотоелектроколориметрії; метод інфрачервоної спектроскопії.

ABSTRACT

The master's thesis consists of an explanatory note, which has: 142p., 16pic., 43tabl., 75literary sources, 5 applications.

ADSORPTION, BIODEGRADABLE POLYMERS, INULIN, PAPILLAR CARCINOMA OF THE THYROID GLAND, POLYGLYCOLYDE, ONCOBIOM

In the master's thesis, a new strategy for the treatment of oncological diseases is proposed, based on the modification of the local paratumoral and intratumoral microbiome using a nanocomposite with a matrix of biodegradable polyglycolide polymer with the addition of an active therapeutic agent that modifies the local microbiome – the reference prebiotic of plant origin inulin.

The purpose of the research is to create a nanocomposite with the function of modifying the local microbiome based on the biodegradable polyglycolide polymer containing the therapeutic agent inulin for the treatment of thyroid cancer.

In the master's thesis, a literature search was conducted, the potential of the local paratumoral and intratumoral microbiome as a new target of therapeutic influence for the treatment of thyroid cancer was determined. The specific surface area of the biodegradable suture material made of polyglycolide and the adsorption of the therapeutic agent inulin on its surface were studied. An analysis of the obtained results was carried out, conclusions were drawn.

The objects of research are biodegradable suture material from polyglycolide, inulin.

The subject of the research is the process of adsorption of the therapeutic agent inulin on the surface of biodegradable suture material made of polyglycolide.

Research methods – the method of adsorption spectroscopy; photoelectrocolorimetry method; method of infrared spectroscopy.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	12
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	14
1.1 Біодеградуючі полімери.....	14
1.1.1 Поняття про біодеградуючі полімери.....	14
1.1.2 Способи отримання і сировина для біодеградуючих полімерів.....	15
1.1.3 Класифікація біодеградуючих полімерів.....	16
1.1.4 Переваги і недоліки виробництва біодеградуючих полімерів.....	17
1.1.5 Основні виробники біодеградуючих полімерів.....	18
1.2 Локальний паратуморальний і внутрішньотуморальний мікробіом – нова мішень терапії злоякісних новоутворень.....	19
1.2.1 Вплив внутрішньопухлинного мікробіому на виникнення, прогресування, прогноз і лікування пухлини.....	19
1.2.2 Взаємодія кишкової мікробіоти з ендокринним гомеостазом і раком щитовидної залози.....	21
1.2.3 Вплив різноманітності онкобіому на інвазію папілярного раку щитовидної залози.....	22
1.2.4 Мікробіом пухлини – невід'ємна частина мікрооточення пухлини.....	25
1.3 Полімерні наносистеми доставки терапевтичних агентів.....	26
1.3.1 Класифікація полімерних систем доставки терапевтичних агентів.....	26

1.3.2	Сорбційні процеси як сутність роботи систем доставки терапевтичних агентів.....	28
1.3.3	Кількісний опис адсорбції.....	32
1.3.4	Класифікація, склад і особливості поживних середовищ.....	35
1.4	Висновки та постановка завдань дослідження.....	37
2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1	Дослідження пористості структури зразків шовного матеріалу методом адсорбційної спектроскопії.....	40
2.2	Дослідження адсорбційної активності по інуліну після контакту розчинів із шовним матеріалом методом фотоелектроколориметрії.....	42
2.3	Дослідження методом інфрачервоної спектроскопії.....	45
3	РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	57
3.1	Результати дослідження пористості структури зразків шовного матеріалу методом адсорбційної спектроскопії.....	57
3.2	Результати дослідження адсорбційної активності по інуліну після контакту розчинів із шовним матеріалом методом фотоелектроколориметрії.....	59
3.3	Результати дослідження методом інфрачервоної спектроскопії.....	61
3.4	Обговорення результатів.....	63
4	ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ.....	71

4.1	Аналіз шкідливих і небезпечних виробничих факторів (ШНВФ).....	71
4.2	Інженерні рішення для забезпечення безпеки умов праці (технологічного процесу, діяльності, цеху, лабораторії тощо).....	78
4.3	Розрахунок інженерного рішення.....	81
4.4	Вимоги безпеки в надзвичайних ситуаціях.....	84
5	ЕНЕРГЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ.....	88
5.1	Аналіз енергетичних технологій та їх вплив на екологію.....	88
5.2	Розрахунок кількості електроенергії та інших енергетичних затрат.....	89
6	ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНИЙ РОЗДІЛ.....	93
6.1	Розрахунок фонду заробітної плати управлінського та обслуговуючого персоналу університету.....	93
6.2	Стратегічне планування та управління в організаціях.....	96
7	РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЄКТУ.....	99
7.1	Опис ідеї проекту.....	99
7.2	Технологічний аудит ідеї проекту.....	100
7.3	Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту.....	102
7.4	Розроблення ринкової стратегії проекту.....	113

7.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту.....	116
ВИСНОВКИ.....	124
CONCLUSIONS.....	127
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ.....	129
ДОДАТКИ.....	138
Додаток А.....	138
Додаток Б.....	139
Додаток	
В.....	140
Додаток Г.....	141
Додаток Д.....	142

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

16spРНК– технологія секвенування, заснована на виявленні одного з основних типів РНК рибосом еукаріот

FadA – адгезин, білок–фактор адгезії *Fusobacteriumnucleatum*

nanoDDs–(nanoscaledrugdeliverysystems) нанорозмірні системи доставки терапевтичних агентів

PGA – полігліколід

ЕПМ –елементи позаклітинного матриксу

ІЧ–спектроскопія – інфрачервона спектроскопія

ФЕК – фотоелектроколориметр

ПМК – полімолочна кислота

ПКЦЗ – папілярна карцинома щитоподібної залози

ШКТ –шлунково–кишковий тракт

ШНВФ – шкідливі і небезпечні виробничі фактори

ЩЗ – щитовидна залоза

ВСТУП

Розвиток сучасних медичних технологій потребує конструювання і використання спеціальних матеріалів із попередньо заданими властивостями. Одним із пріоритетних напрямків розвитку інженерії матеріалів є створення нанорозмірних систем доставки терапевтичних агентів nanoDDs (nanoscaledrugdeliversystems) для потреб медицини.

Рак щитовидної залози (ЩЗ) є найпоширенішим злоякісним новоутворенням ендокринних органів. Останнім часом частота виявлення раку щитовидної залози стрімко зростає у порівнянні із частотою виявлення інших солідних пухлин. Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) є найпоширенішим типом злоякісних новоутворень ЩЗ. Більшість пацієнтів із ПКЩЗ мають 5-річну виживаність понад 95%, проте більш ніж у 3-5% пацієнтів все ще спостерігається рецидив метастатичного захворювання, що асоційоване із незадовільним прогнозом.

Варіабельність мікроорганізмів, що мешкають в організмі людини складає його мікробний пейзаж – мікробіом. Дослідження 2021–2023 років довели що мікробіом паратуморальної ділянки та внутрішньопухлинний мікробіом не просто існують, але і мають свої характерні особливості співіснування з організмом хазяїна, а також відіграють значну роль у тумор-динаміці. З огляду на вагомий внесок локального мікробіому у ініціацію і розвиток онкологічного процесу а також наявність підтверджених експериментально механізмів як потенціуючого так і інгібуючого впливу мікроорганізмів на злоякісний процес та метастазування виникла необхідність виділити окрему складову мікробіому організму людини, хворої на онкологічний процес. Локальний паратуморальний та внутрішньотуморальний мікробіом умовно об'єднали у термін «онкобіом»

Вивчення результатів досліджень онкобіому наводить на думку про можливу наявність нових терапевтичних мішеней для лікування хворих на

онкологічні захворювання а також про перспективність розробки комбінованих підходів до лікування, які б включали вплив на онкобіом.

Виходячи з цього можна зробити висновок що такий підхід може бути використаний для лікування практично будь-яких злоякісних новоутворень незалежно від локалізації, гістологічної будови та молекулярно-генетичного профілю. У попередніх дослідженнях вивчено онкобіом біоптатів ПКЩЗ, за результатами якого у даній магістерській дисертації досліджено можливості розробки nanoDDs із додатковою функцією локальної модифікації мікробіому, специфічної саме для типу дисбіотичних змін, виявлених при ПКЩЗ.

Досліджено біодеградуючий шовний матеріал з полігліколіду на предмет відповідності його сорбційних властивостей властивостям, що задовольнили б вимоги до нової nanoDDs. Зокрема, досліджено можливість використання біодеградуючого полімерного шовного матеріалу з полігліколіду у якості матриці для нової nanoDDs, що містить новий активний терапевтичний агент-модифікатор локального мікробіому – універсальний еталонний пробіотик інулін, що може бути сорбований полімерною матрицею.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Біодеградуючі полімери

1.1.1 Поняття про біодеградуючі полімери

Біодеградуючі полімери – полімерні матеріали природного, комбінованого або синтетичного походження, що піддаються розпаду під впливом природних біохімічних та/або мікробіологічних процесів. Відмінність біодеградуючих полімерів від більшості пластиків полягає у можливості деградації в умовах навколишнього середовища під дією мікроорганізмів (грибів, бактерій), що дозволяє вирішити проблему забруднення навколишнього середовища. Перспективність застосування таких матеріалів у медицині обумовлена рядом переваг, оскільки організм людини відрізняється наявністю власного мікробного пейзажу – сукупності мікроорганізмів, що заселяють слизові оболонки дихальних шляхів і травного тракту, шкіру та інші середовища [1], [2].

Полімер можна віднести до класу біодеградуючих за умов його повного розпаду у зовнішньому середовищі протягом 6 місяців, хоча існують полімери що дергадують швидше (протягом 3–4 тижнів). Продуктами розпаду переважно є гумус (перегній), вуглекислий газ і вода. Наявність у деяких випадках інших продуктів розпаду потребує проведення додаткових досліджень на предмет присутності токсичних речовин і значно обмежує чи виключає можливість використання таких полімерів для потреб медицини [1], [2].

Виробництво біодеградуючих полімерів можливе як із використанням відновлюваних ресурсів так і з нафтохімічної сировини. Використовувати полімери можна як у чистому вигляді так і у комбінаціях з іншими полімерами або добавками. З метою надання полімерним матеріалам властивостей біодеградування використовують різні методи модифікації (введення у структуру молекул функціональних груп, що сприяють фоторозпаду полімера; комбінування з добавками, що ініціюють розпад основного полімера у

визначений час; керований синтез біодеградуючих пластиків на основі промислових полімерів тощо[1], [2].

1.1.2 Способи отримання і сировина для біодеградуючих полімерів

Біодеградуючі полімери можуть бути отримані синтетичним (хімічним) або біотехнологічним шляхом під впливом ферментів або мікроорганізмів.

Поширені способи виробництва [1]:

- біотехнологічний спосіб із сировини з відновлюваних джерел (синтез термопластичних аліфатичних полієфірів – полілактиду, полігідроксibuтирату – у процесі ферментації цукрів);
- хімічний синтез полімерів з продуктів переробки нафти та інших невідновлюваних джерел;
- виробництво пластиків з природних полімерів шляхом хімічної або механічної обробки (наприклад, з деструктурованого кукурудзяного крохмалю);
- хімічний спосіб синтезу полімерів з мономерів, отриманих черезперетворення сировини з відновлюваних джерел (наприклад, виробництво полімолочної кислоти з молочної, отриманої шляхом ферментації цукрів).

Сучасне виробництво біодеградуючих полімерів пропонує цілий ряд готових продуктів, а кількість виробників постійно збільшується.

Найпопулярніші пластики можна класифікувати за типом основи, з якої вони виготовляються.

Основою можуть виступати:

- полімолочна кислота;
- целюлоза;
- кукурудзяний і картопляний крохмаль;
- полігідроксиалканоати.

Відмінність пластиків від полімерів полягає у наявності додаткових компонентів у складі пластиків – барвників, стабілізаторів, антиоксидантів,

наповнювачів та ін., що дозволяють впливати на можливості переробки та змінювати кінцеві характеристики вихідних продуктів.

При виборі додаткових компонентів для біодеградуючих полімерів ключовою є вимога здатності до біодеградації і відсутність токсичності кожного окремого компоненту. Наприклад, стандарти для компостувальних пластиків передбачають тестування не лише пластиків, але і всіх компонентів та добавок, що додаються на кінцевому етапі у вихідний продукт для виключення негативного впливу добавок на компост [1]. Для полімерів, що використовуються для потреб медицини, вимоги щодо нетоксичності додаткових одифікуючих компонентів є пріоритетом, що часто призводить до деякої обмеженості спектру інших характеристик таких матеріалів [1].

1.1.3 Класифікація біодеградуючих полімерів

В залежності від матеріалу, біодеградуючі полімери і пластики мають ті ж властивості що і звичайні пластмаси, при цьому володіють рядом переваг, таких як зменшений вуглецевий слід та додаткові варіанти управління відходами (наприклад, промислове компостування).

Біодеградуючі полімери широко використовуються з різними цілями: це і упаковка продуктів харчування та побутової техніки, і сільське господарство, і виготовлення іграшок та текстилю, і будівельні матеріали тощо.

У структурі споживання біодеградуючих полімерів найбільша частка (65%) належить пакувальним засобам (близько 1,2 млн.тон/рік). На даний час доступно біля 30 різних біодеградуючих полімерів, що широко використовуються не лише у якості пакувальних матеріалів, але і в медицині.

До основних напрямів, у яких ведеться розробка біодеградуючих полімерних матеріалів відносяться:

- виробництво біодеградуючих полієфірів на основі гідроксикарбонових кислот;
- надання властивостей біодеградування промисловим полімерам;

– виробництво пластичних мас на основі відновлюваних природних ресурсів.

1.1.4 Переваги і недоліки виробництва біодеградуючих полімерів

Основними перевагами виробництва біодеградуючих полімерів є [2]:

Можливості обробки, аналогічні можливостям звичайних полімерів із застосуванням стандартного обладнання;

- низький бар'єр пропускання кисню, водяної пари;
- стійкість до деградації за певних зовнішніх умов;
- швидка і повна деградація за спеціально створенх або зовнішніх умов;
- незалежність від нафтохімічної сировини;
- біосумісність, відсутність імунореактивності (не для всіх полімерів);
- деградація із утворенням нетоксичних продуктів, що не потребують наявності додаткових метаболічних механізмів для інактивації та виведення з організму;
- попередньо розрахований час деградації, що дозволяє забезпечити контрольоване вивільнення терапевтичного агента (важливо для розробки NanoDDS) та ін.

Однак, на даний час виробництво біодеградуючих полімерів із застосуванням існуючих технічних і технологічних можливостей залишається досить дорогим. Через це біодеградуючі полімери не можуть скласти повноцінної конкуренції традиційним.

Але, якщо розглядати це питання у ракурсі економічної виправданості розробки нової nanoDDS для лікування онкологічних захворювань, що пропонується у магістерській дисертації – очевидно що застосування біодеградуючих полімерів є значно доступнішим.

Сьогодні біодеградуючі полімери з природної сировини не можуть скласти конкуренцію аналогічним синтетичним матеріалам через ряд причин [1], [2].

- висока вартість (2–5 євро за кг);
- обмежені можливості для великотоннажного виробництва;
- складність менеджменту швидкості розпаду на полігонах твердих побутових відходів під дією факторів зовнішнього середовища;
- технологічні обмеження виробництва та ін.

З іншого боку, в економічну вартість продукту, окрім його ціни входять також витрати на експлуатацію та утилізацію. У цьому сенсі використання біодеградуючих полімерів є найбільш виправданим, оскільки відновлювані ресурси для їх виробництва є більш вигідними, а утилізація відбувається переважно без додаткового зовнішнього втручання і без залучення будь-яких ресурсів (за умов використання матеріалу із попередньо заданими властивостями деградації, що враховується у технічних завданнях ще на етапах його розробки).

Отже, висока ціна матеріалу – це тимчасове явище, що буде спостерігатися до того часу поки виробництво біодеградуючих полімерів не стане масовим. Із часом відбудеться зниження вартості таких матеріалів, що зробить їх доступними для більшості виробництв.

1.1.5 Основні виробники біодеградуючих полімерів

Європа є найбільшим і найцікавішим ринком біодеградуючих полімерів у світі, а також лідером в області досліджень розробки нових полімерів із особливими функціональними властивостями та розвитку технологій їх виробництва. Однак, найбільша кількість виробництв зосереджена і постійно зростає у країнах Азії та Америки через економічні переваги.

Раніше біодеградуючі полімери являли собою суміш звичайних пластиків з крохмалем. Але численні дослідження показали що такі суміші не піддаються повній біодеградації, а лише розпадаються на дрібні частинки [1], [2].

На даний час доступні нові біодеградуючі полімери, у т.ч. такі що повністю складаються з природних відновлюваних матеріалів і деградують повністю.

1.2 Локальний паратуморальний і внутрішньотуморальний мікробіом – нова мішень терапії злоякісних новоутворень

1.2.1 Вплив внутрішньопухлинного мікробіому на виникнення, прогресування, прогноз і лікування пухлини

Останнім часом було досягнуто значного прогресу в розумінні взаємозв'язків мікробіома людини та онкогенезу. Однак, більшість досліджень зосереджено на виявленні ролі саме кишкового мікробіому, ігноруючи можливість впливу на онкогенез інших локальних мікробіомів та їх взаємодію з пухлинами [3].

Нові дані свідчать про те, що у етіології та патогенезі багатьох типів раку, таких як рак щитовидної залози, рак легенів, рак підшлункової залози та колоректальний рак, внутрішньопухлинний мікробіом відіграє значну роль. Крім того, накопичення доказів свідчить про те що внутрішньопухлинні мікроби мають значний вплив на біологічну поведінку пухлин, регулюють початок і прогресування пухлинного процесу та моделюють відповідь пухлини на хіміотерапію та імунотерапію. Однак, щоб вдосконалити розуміння ролі внутрішньопухлинного мікробіому в етіології та патогенезі онкологічних захворювань існує необхідність у подальших дослідження цих ефектів і механізмів [3].

Усі мікроорганізми, які мешкають в організмі людини, включаючи бактерії, гриби, археї, віруси та найпростіші, утворюють комменсальну мікробіоту людини або мікробний пейзаж. Основним середовищем її існування є кишечник, але локальні мікробні популяції можна знайти в областях по

всьому тілу (шкіра, травна система, дихальна система та репродуктивна система тощо). Мікробіом має здатність впливати на ряд важливих фізіологічних процесів, включаючи метаболізм, імунітет і утворення поживних речовин [3].

Численні дослідження мікробіому доводять що мікробіота кишечника відіграє значну роль у туморогенезі. Цікаво, що з удосконаленням секвенування геному в останні роки дослідники виявили, що солідні пухлини людини також мають мікробіом, які називаються пухлинними мікробіомами – «онкобіомами». Накопичується все більше доказів тісного зв'язку між внутрішньотуморальними бактеріями та солідними пухлинами людини, але конкретні механізми, що лежать в основі специфічного зв'язку для кожного типу онкологічного процесу, залишаються неясними до кінця. Дослідження вчених з Японії [3] зосереджене на впливі внутрішньотуморального мікробіому на виникнення і розвиток онкологічного процесу, частоту рецидивів та метастазування, клінічний прогноз і лікування пухлин.

У дослідженні [3] припущено, що внутрішньотуморальний мікробіом може бути похідним від мікробіому кишечника. Порівнюючи мікробіом зразків калу, внутрішньотуморальних і паратуморальних прилеглих нормальних тканин пацієнтів, які перенесли операцію Уіппла виявили що ~25% внутрішньопухлинного мікробіому походить від кишкового мікробіому, тоді як у прилеглих нормальних тканинах не було знайдено слідів кишкового мікробіому. Це свідчить про те що мікробіом кишечника здатний специфічно колонізувати пухлини. Згодом дослідники перенесли мікробіом пацієнтів із прогресуючим раком підшлункової залози у кишечник мишей за допомогою фекальної мікробної трансплантації [3].

Цікаво що вони змогли виявити людські донорські бактерії в пухлинах мишей після фекальної мікробної трансплантації, але бактерії від донорів становили менше 5% бактерій у внутрішньотуморальних мікробіомах. Крім того, виявилися значні кількісні і якісні зміни у бактеріальному пейзажі

внутрішньотуморальних мікробіомів у мишей після фекальної мікробної трансплантації [3].

Ці результати свідчать про те що кишковий мікробіом може модулювати внутрішньопухлинний мікробіом, і ці зміни можуть бути частково спричинені прямим перенесенням кишкових бактерій, але, що більш важливо, їх можна досягти шляхом зміни внутрішньопухлинного мікробного пейзажу [3].

На більш локальному рівні коменсальна мікробіота солідних пухлинних тканин (онкобіом) становить значну частину мікрооточення пухлини, впливаючи на ініціацію та прогресування пухлини. Наприклад, Rubinstein et al. продемонстрували, що клітини колоректального раку стимулюються до зростання *Fusobacterium nucleatum*, які можуть адгезуватися та ініціювати онкогенні та запальні реакції через свій характерний адгезин FadA [3].

Окрім своєї ролі в ініціації та розвитку пухлини, внутрішньопухлинний мікробіом також може сприяти розвитку процесу метастазування або інгібувати його. У дослідженні Fu та ін. виснаження деяких видів внутрішньоуморальних бактерій значно сповільнило легеневі метастази раку молочної залози, не впливаючи на ріст первинних пухлин [3].

1.2.2 Взаємодія кишкової мікробіоти з ендокринним гомеостазом і раком щитовидної залози

Мікробіом кишечника відіграє вирішальну роль у здорових людей, а також у пацієнтів із захворюваннями щитовидної залози, включаючи рак щитовидної залози. Хоча прогноз диференційованого раку щитовидної залози є досить передбачуваним – прогноз деяких низькодиференційованих, медулярних та анапластичних раків щитовидної залози залишається малоперспективним [3].

Оскільки удослідженнях 2020–2023 років поступово виявлялася взаємозалежність між кишковим мікробіомом та тумородинамікою у хворих на

рак щитовидної залози, було показано, що щитовидна залоза – важливий ендокринний орган, локальний мікробіом якого не лише існує (заперечення стерильності), але і має складний зв'язок з метаболізмом організму та бере участь у процесах запаленні, функціонуванні аутоіммунітету та прогресуванні наявного в організмі онкологічного процесу.

Дисбактеріоз кишкової мікробіоти та її метаболітів може впливати на зміни рівня гормонів і сприйнятливість до раку щитовидної залози кількома шляхами. У дослідженні [4] зосереджено увагу на взаємодії кишкового мікробіому із функціональними порушеннями ЩЗ та раком ЩЗ. Також розглянуто деякі потенційні нові стратегії для профілактики та лікування захворювань щитовидної залози та раку щитовидної залози.

Результати цих досліджень використані у магістерській дисертації для створення кращої мультидисциплінарної стратегії лікування, а також для індивідуалізації лікування пацієнтів у зв'язку зі складом їх кишкового та локального мікробіому та іншими патологічними характеристиками [4].

1.2.3 Вплив різноманітності онкобіому на інвазію папілярного раку щитовидної залози

Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) має високу захворюваність, і її належне лікування залишається складним завданням. Тому ідентифікація маркерів прогресування ПКЩЗ є важливою. У дослідженні [5], використовуючи послідовності РНК 16S, проаналізовано внутрішньотуморальний мікробіом ПКЩЗ та його роль у прогресуванні онкологічного процесу[5].

Значна кількість мікроорганізмів була виявлена в у біоптатах ПКЩЗ у всіх пацієнтів. Бактеріальна різноманітність пухлини у пацієнтів із поширеними ураженнями (T3/T4 заTNM) була значно вищою, ніж у пацієнтів із відносно легкими ураженнями (T1/T2 заTNM)[5].

Ідентифіковано сигнатури восьми бактеріальних таксонів пухлини, які корелюють із прогнозом статусу інвазії ПКЩЗ. Отже, фактори мікробного хазяїна — незалежно від генетичного матеріалу і гістологічного типу пухлини — можуть визначати тумор–динаміку та результати для пацієнтів[5].

Існують докази що активація соматичних змін у генах може сприяти розвитку та прогресуванню пухлин щитовидної залози. Наприклад, є дані про зміни якісного і кількісного складу внутрішньотуморальних мікробіомів при різних видах раку, що впливає на поведінку пухлини та результати лікування пацієнтів незалежно від морфологічних характеристик пухлин [5].

Бактеріальний мікробіом має різні метаболічні функції, крім тих, що спостерігаються в геномі хазяїна. Дослідження свідчать про те, що мікробіом може надавати сприйнятливість до певних видів раку, змінювати взаємодію з імунною системою людини і контролювати відповідь на протипухлинну терапію шляхом модуляції імунного мікрооточення пухлини. Керована модифікація локального мікробіому може покращити протипухлинну активність мікробіому, що вказує на потенційну роль мікробіому в потенціюванні дії терапевтичних агентів.

Кожен тип пухлини має переважно окремий мікробний пейзаж. Крім того, кількісний і якісний склад внутрішньотуморального і паратуморального мікробіому пов'язана з мікробіомом кишечника і впливає на імунну відповідь господаря та природний перебіг хвороби. Також доведено, що пухлинні внутрішньоклітинні бактерії сприяють метастазуванню раку молочної залози [5].

Зв'язок між ПКЩЗ і внутрішньотуморальними мікроорганізмами не чітко окреслений. Склад онкобіому людини при ПКЩЗ, який може сприяти розвитку захворювання або інгібувати етіологічні та патогенетичні процеси, вимагає подальших досліджень. Удослідженні [5] для отримання більш повного розуміння взаємодії хазяїн–мікробіом, резекційні матеріали тканин ПКЩЗ були проаналізовані за допомогою секвенування 16S РНК [5].

Результати дослідження [5] довели що спільнотивнутрішньотуморальних та паратуморальних мікробіомів значною мірою пов'язані з статусом інвазії пухлини у пацієнтів з ПКЦЗ.

Мікробне різноманіття пухлини порівнювали серед прооперованих пацієнтів на різних клінічних стадіях і вимірювали за допомогою різних методологій – індексу Sobs (порівняння альфа– та бета–різноманітностей мікробіомів окремих обстежуваних пацієнтів), індексу Шеннона (характеризує різноманіття і вирівнюваність у структурі спільноти мікроорганізмів) та індексу Сімпсона (відображає ступінь вираженості домінування окремих видів мікроорганізмів у структурі спільноти, описує імовірність приналежності двох випадково вибраних особин з невизначено об'ємної спільноти до різних видів) (додатки А, Б)[5].

Альфа–різноманітність (α –різноманітність– множина різних видів мікроорганізмів у рамках одного досліджуваного зразка) мікробіому пухлини була значно нижчою у пацієнтів із T1/T2 ПКЦЗ, ніж у пацієнтів із T3/T4 ПКЦЗ (додаток А)[5]. Це вказує на нижчу мікробіомну різноманітність (індекси Шеннона та Сімпсона) у пацієнтів із ПКЦЗ T1/T2 [5].

Мікробіомне різноманіття вимірювали кількістю спостережуваних OTU (індекс Sobs), і не було виявлено значущих відмінностей між різними клінічними стадіями [5].

Для кращого розуміння ролі різноманітності мікробіомів бета–різноманіття (β –різноманіття – множина різних видів мікроорганізмів при порівнянні мікробного пейзажу різних досліджуваних зразків) було використано метричні відстані Брея–Кертіса (додаток Б: $p = 0,001$ для T1/T2 за TNM по відношенню до T3/T4 за TNM[5]). Спостерігалися значні відмінності в бета–різноманітності, що додатково свідчить про те що характеристики внутрішньотуморального мікробіому змінювалися під час прогресування пухлини [5].

Загальний ландшафт мікробіомної композиції пухлини оцінювався шляхом врахування зв'язку між внутрішньопухлинним бактеріальним різноманіттям

ПКЦЗ та клінічними стадіями (додаток Б [5]). Збагачення специфічних бактеріальних спільнот було оцінено на різних таксономічних рівнях (додаток Б [5]). На рівні роду домінуючою бактерією була *Pseudomonas*, за нею слідували *Rhodococcus*, *Ralstonia*, *Acinetobacter*, *Sphingomonas*[5].

Одним із завдань дослідження [5] було визначити чи відрізняється мікробіомний склад пухлини у пацієнтів із ПТК на стадіях T1, T2, T3 та T4 за TNM. Було виявлено подібні спільноти серед пацієнтів з ПКЦЗ на різних стадіях (додаток Б, блок б, в) Значні відмінності у відсотках чисельності спільноти також спостерігалися за допомогою аналізу Circos (додаток Б, блок г, д). Наприклад, відсоток *Pseudomonas* був вищим у T1 або T2, ніж у T3 або T4[5].

1.2.4 Мікробіом пухлини – невід’ємна частина мікрооточення пухлини

Мікрооточення пухлини відіграє значну роль у прогресуванні пухлини та виживанні ракових клітин. Окрім злоякісних клітин і незлоякісних компонентів, включаючи імунні клітини, елементи позаклітинного матриксу, стромальні клітини та ендотеліальні клітини, паратуморальний мікробіом вважається невід’ємною частиною мікрооточення пухлини[6].

Доклінічні та клінічні дослідження підтверджують наявність типоспецифічних внутрішньопухлинних бактерій. Відмінності в мікробіомному складі між раковими тканинами та доброякісними пухлинами (контрольними групами) свідчать про важливість підходу, заснованого на дослідженнях мікробіомів[6].

Комплексні перехресні відносини між господарем і онкобіомом впливають на біологію пухлинних клітин через регуляцію сигнальних онкогенних шляхів, модуляцію імунної відповіді та взаємодії з метаболітами мікробіоти[6].

Участь асоційованої з пухлиною мікробіоти в метаболізмі терапевтичних агентів проти раку підкреслює вплив на терапевтичні наслідки і прогноз. Дослідження [6] мало на меті узагальнити поточні знання про

зростаючу роль пухлинного мікробіому в різних типах солідних злоякісних новоутворень. Досліджено і клінічні ефекти життєдіяльності пухлинного мікробіому на прогресування та ефективність лікування раку [6].

Склад мікрооточення пухлини відрізняється залежно від типу пухлини. Однак, загалом він складається з проліферуючих злоякісних клітин і незлоякісних компонентів, включаючи імунні клітини, такі як мікроглія, макрофаги та лімфоцити, елементи позаклітинного матриксу (ЕПМ), стромальні клітини та ендотеліальні клітини[6].

Мікрооточення та паратуморальний мікробіом, що у ньому міститься, сприяє стимулюванню ангіогенезу, спрямованому на подолання гіпоксичних станів і відновлення постачання киснем і поживними речовинами. Ці ефекти для різних представників мікробіому можуть виражатися у протилежних процесах, тобто окремі мікроорганізми можуть інгібувати їх, поряд із іншими, що потенціюють такі ефекти. Пухлини взаємодіють з навколишнім мікросередовищем та іншими органами господаря через кровоносну або лімфатичну систему[6].

Терапевтичні підходи, зосереджені на принципах зв'язку між мікробіомами кишечника та локальними паратуморальними і інтратуморальними мікробіомами створюють нові можливості для підвищення ефективності лікування раку та покращення персональних результатів лікування пацієнтів.

1.3 Полімерні наносистеми доставки терапевтичних агентів

1.3.1 Класифікація полімерних систем доставки терапевтичних агентів

Система доставки терапевтичних агентів (DDs – drug delivery system) — це особлива форма доставки ліків у організм, яка не підлягає деструкції відразу після її введення, а зберігає стабільність функціонування протягом певного, попередньо заданого періоду, необхідного для реалізації терапевтичних ефектів, забезпечуючи тривале, регульоване за часом вивільнення активної

речовини з певною швидкістю. Зазвичай це пристрої, що містять активний терапевтичний агент–речовину, властивості або елемент, що контролюють її вивільнення за певною заданою програмою, та платформу, на якій розміщена система.

Система доставки, що забезпечують цілеспрямований транспорт або адресну доставку активних терапевтичних агентів складаються з трьох основних компонентів: носій (біосумісний природний або синтетичний полімер), терапевтичний агент, приєднаний до носія (наприклад, за механізмом капілярних сил та ін.) або додана до нього, та специфічний агент, що забезпечує власне процес адресної доставки за рахунок специфічного «впізнавання» та зв'язування системи з рецептором (наприклад, за схемою «антиген–антитіло», включення ферменту чи коферменту певного локальноспецифічного метаболічного процесу, такого як йод, деякі метали та ін.).

У магістерській дисертації розглядається можливість розробки нанорозмірних систем доставки терапевтичних агентів nanoDDs (nanoscale drug delivery systems), функціонування яких організоване на нанорівні структурної організації.

DDs, що забезпечують адресну доставку терапевтичних агентів до органів–мішеней, повинні відповідати наступним вимогам:

- носій має бути біологічно інертним (переважно з полімерного матеріалу, що підлягає біодеградації в організмі);
- активні терапевтичні агенти повинні мати субмікроскопічні розміри, задовільну здатність долати біологічні бар'єри та органоспецифічність;
- мати задовільну ємність, що відповідає фізико–хімічними властивостям терапевтичних агентів;
- забезпечувати захист терапевтичних агентів від дегенерації, зберігати стабільність тривалий час;
- акумулювати DDs в місці їх дії та вивільняти задані попередньо дози терапевтичних агентів за одиницю часу відповідно до потреб;

- забезпечувати застосування за умов збереження стерильності на всіх етапах експлуатації;
- не обумовлювати місцеві та загальні процес інтоксикації;
- не викликати алергічних реакцій;
- мати простий у технічному і технологічному плані процес виробництва.

Слід зазначити, що сьогодні не існує DDs, що відповідали б одразу всім зазначеним вимогам. Це виражається як у складності виробництва, так і у неоднозначності оптимального добору комбінацій допоміжних речовин відповідно до фізико–хімічних властивостей терапевтичних агентів та ін.

Для створення DDs з цілеспрямованою адресною доставкою активних речовин до клітин–мішеней використовується широкий спектр допоміжних компонентів (табл. 1).

Таблиця 1 – Допоміжні компоненти DDs адресної доставки

Допоміжні компоненти DDs адресної доставки	Можливості
Полі–L–лактиди	Створення оральних мікропелет
Молочна + гліколева кислота (співполімери)	Створення біодеградуючих пористих парентеральних мікросфер
Водорозчинні полімерні носії на основі N–(2–гідроксипропіл)–метакриламиду	Забезпечення вибіркового транспортування терапевтичних агентів
Пропілцелюлоза + етилцелюлоза (різні співвідношення)	Створення мікрокапсул
Ефіри целюлози	Багатошарові композиції із різним часом деградації

1.3.2 Сорбційні процеси як сутність роботи систем доставки терапевтичних агентів

Для дисперсних систем, що володіють високою вільною поверхневою енергією, характерним є процес адсорбції, який полягає в накопиченні сторонніх молекул на поверхні розділу фаз і супроводжується енергетичною зміною системи. Тому, поряд зі змочуванням поверхні твердого тіла рідиною і розтікання рідини по поверхні іншої рідини, зниження поверхневої енергії системи може досягатися за рахунок адсорбції – самовільного перерозподілу компонентів між об'ємом фази і її поверхневим шаром [7].

Адсорбція відноситься до найбільш відомого і поширеного класу поверхневих явищ. Адсорбція є універсальним процесом, так як вона характерна для будь-яких поверхонь розділу фаз і зустрічається практично повсюди. Процеси адсорбції лежать в основі різноманітних методів і технологій (фарбування матеріалів, очищення газових викидів і стоків, засобів хімічного захисту, визначають закономірності протікання гетерогенних процесів. Найчастіше під адсорбцією мають на увазі концентрування речовини на твердій або рідкій поверхні, яке відбувається внаслідок переходу цієї речовини з об'єму однієї або декількох контактуючих фаз на міжфазну поверхню [7].

Сорбцією називається явище поглинання одної речовини іншою. У загальному випадку речовина, що поглинає (поглинаюче тіло), називається сорбентом, а яка поглинається (поглинута) – сорбатом (сорбтивом). Сорбційні процеси широко застосовуються в промисловості для очищення хімічних продуктів, газів, при збагаченні корисних копалин тощо [7].

Сорбція – це сукупність процесів адсорбції, абсорбції, хемосорбції і капілярної конденсації (сорбція пари високопористими тілами). Виділення з поверхні адсорбента раніше адсорбованих речовин внаслідок зміни стану навколишнього середовища називається десорбцією [7].

Розрізняють три основних види сорбції: адсорбція, абсорбція і хемосорбція [7].

Адсорбція – це поверхневе поглинання, при якому речовина що поглинається не поширюється вглиб поглинального тіла, а лише концентрується на його поверхні [7].

Абсорбція – це об'ємне поглинання, при якому процес поглинання газу або рідини, починаючись з поверхні тіла що поглинає, поширюється по всьому його об'єму [7].

Хемосорбція – це процес, при якому речовина, що поглинається, хімічно взаємодіє з поглиначем (прикладом хемосорбції є утворення оксидної плівки на поверхні деяких металів, таких як Zn, Al, Fe). З практики відомо, що в одній і тій же системі можуть одночасно протікати всі види сорбції, проте найбільше значення має адсорбція [7].

Отже, зниження поверхневої енергії системи може досягатися за рахунок адсорбції – самовільного перерозподілу компонентів між об'ємом фази та її поверхневим шаром. Це універсальне явище, характерне для будь-яких поверхонь розділу фаз. Першим перерозподіляється компонент з так малим поверхневим натягом σ . Адсорбція (від лат. ad – на, при і sorbeo – поглинаю) – зміна (зазвичай – підвищення) концентрації речовини поблизу поверхні розділу фаз («поглинання на поверхні») [7].

Причина адсорбції – ненасиченість міжмолекулярних зв'язків поблизу поверхні, тобто існування адсорбційного силового поля. Речовину, що створює таке поле, і поглинає (адсорбує) називають адсорбентом. Речовина, молекули якої можуть адсорбуватися, називається адсорбтивом, тобто це речовина що поглинається, але ще перебуває в об'ємі фази. Вже адсорбована (поглинена) речовину – адсорбат [7].

Процес, зворотний адсорбції, тобто перенесення речовини з поверхні розділу фаз в об'єм фази, називається десорбцією. Адсорбцією називають процес самочинної зміни концентрації речовини в межфазних поверхневих шарах порівняно з об'ємними фазами гетерогенних систем. Це визначення повністю відображає фізико-хімічні особливості процесів, що протікають, і є найбільш загальними [7].

Адсорбція – це, в широкому сенсі, процес зміни концентрації у поверхні розділу двох фаз, а в більш вузькому і вживаному – це підвищення концентрації однієї речовини (газ, рідина) у поверхні іншої речовини (рідина, тверде тіло). У більш вузькому сенсі під адсорбцією часто розуміють поглинання домішки з газу або рідини твердою речовиною (у разі газу і рідини) або рідиною (в разі газу) – адсорбентом. При цьому, як і в загальному випадку адсорбції, відбувається концентрування домішки на межі поділу «адсорбент– рідина» або «адсорбент–газ» [7].

Процес адсорбції йде самодовільно з виділенням теплової енергії в навколишнє середовище (теплота адсорбції). Одночасно з цим йде і зворотний процес – десорбція, викликана, як і дифузія, прагненням речовини до рівномірного розподілу внаслідок теплового руху. Для кожної концентрації адсорбатів (адсорбтивів) в навколишньому середовищі існує стан адсорбційної рівноваги, який встановлюється при рівності швидкостей адсорбції і десорбції. Така концентрація називається рівноважною [7].

Найбільш яскравий приклад адсорбції – це поглинання активованим вугіллям шкідливих для здоров'я домішок з питної води. Тут адсорбентом є активоване вугілля, а адсорбатом – шкідливі домішки. Розрізняють фізичну і хімічну адсорбцію. Фізична адсорбція обумовлена дією фізичних сил тяжіння – різними типами Ван–дер–Ваальсових взаємодій; основним є дисперсійна взаємодія (баланс тяжіння і відштовхування), що виявляється між неполярними молекулами [7].

Адсорбційні зв'язки молекул адсорбата в поверхневому шарі утворюються в основному в результаті міжмолекулярних взаємодій. Фізична адсорбція характеризується оборотністю і зменшенням ступеня адсорбції при підвищенні T , тому що є екзотермічним процесом (процес відбувається з виділенням теплоти). Тепловий ефект фізичної адсорбції невеликий і становить 10–80 кДж / моль. Приклад – поглинання інертних газів активованим вугіллям [7].

Хімічна адсорбція (хемосорбція – хімічне приєднання атомів і молекул) – відбувається за рахунок утворення хімічних зв'язків між молекулами (іонами,

атомами) адсорбата і адсорбенту і вони втрачають свою індивідуальність, тобто утворюється нова хімічна сполука [7].

Хемосорбція обумовлена силами хімічної природи (іонна взаємодія, утворення ковалентних, водневих зв'язків). Хемосорбція зазвичай незворотна, на відміну від фізичної адсорбції, є локалізованою, тобто молекули адсорбата не можуть переміщатися по поверхні адсорбенту. Так як хімічна адсорбція є хімічним процесом, що вимагає досягнення енергії активації, яка досить велика ($E_{вз}=40-120$ кДж / моль и більше, 290), підвищення температури сприяє протіканню реакції. Приклад хемосорбції – адсорбція кисню на поверхні срібла при високій температурі [7].

У процесі хемосорбції утворюються хімічні зв'язки між адсорбентом і адсорбатом і вони втрачають свою індивідуальність, по суті, утворюється нова хімічна сполука. Необхідно мати на увазі, що хімічна взаємодія між адсорбентом і адсорбатом в деяких випадках може привести навіть до підвищення енергії міжфазної поверхні [7].

Рушійна сила такого процесу – це сумарний виграш в енергії Гіббса системи. Це можливо, якщо зниження хімічної складової енергії більше, ніж підвищення поверхневої енергії. Слід також значити, що чітко розділити явища фізичної і хімічної адсорбції можна лише в дуже рідкісних випадках [7].

Зазвичай реалізуються проміжні варіанти, коли основна маса речовини, що адсорбується, зв'язується відносно слабо і лише невелика частка – міцно. Фізична адсорбція може передувати хемосорбції. Один і той же адсорбат може адсорбуватися за різним механізмом в залежності від умов. Відмінності фізичної адсорбції від хемосорбції: – величина енергії активації $E_{вз}$; – універсальність фізичної адсорбції у порівнянні з хемосорбцією; – оборотність фізичної адсорбції [7].

1.3.3 Кількісний опис адсорбції

Однією з найбільш важливих кількісних характеристик адсорбційних рівноваг є величини адсорбції речовини. Величини адсорбції залежать від природи адсорбата і адсорбента, температури, рівноважного тиску або концентрації адсорбата в об'ємі гомогенних фаз адсорбційної системи, їх можна встановити експериментально [7].

Для кількісного опису явищ адсорбції використовують 2 величини: питому адсорбцію і повну адсорбцію [7].

Питома (Гіббсівська) адсорбція G_i названа на честь Гіббса – одна з кількісних характеристик адсорбції, а саме, питома, названа Гіббсівською (надмірною) адсорбцією G_i . Гіббсовська адсорбція G_i – це надмірна кількість речовини (адсорбата) в поверхневому шарі в порівнянні з його кількістю в об'ємі фази. Питома (гіббсівська) адсорбція – це надлишок або недолік речовини в міжфазному поверхневому шарі, що припадає на одиницю площі поверхні або одиницю маси поверхні в порівнянні з кількістю речовини в такому ж об'ємі фази [7].

Величина G_i може бути позитивною, якщо речовина концентрується на поверхні і негативною, якщо відбувається перехід речовини з поверхні в об'єм; $G_i = 0$, якщо концентрація шуканого компонента в поверхневому шарі і об'ємної фазі збігаються. Одиниці вимірювання питомої (гіббсівської) адсорбції: $[G_i] = [\text{кг}/\text{м}^2]$; $[\text{кг}/\text{кг}]$ або $[\text{моль}/\text{м}^2]$; $[\text{моль}/\text{кг}]$ [7].

Повна адсорбція. Крім гіббсівської адсорбції використовується уявлення про повну адсорбції. Повна адсорбція – кількість речовини в поверхневому шарі товщиною δ в розрахунку на одиницю поверхні або маси адсорбенту. Між питомою (гіббсівською) адсорбцією G_i і повною адсорбцією існує взаємозв'язок [7].

Повна адсорбція дорівнює сумі питомої (гіббсівської) адсорбції і концентрації речовини в шарі об'єму, товщина якого дорівнює товщині поверхневого шару [7].

Повна адсорбція – це повний вміст компонента і в просторі W , в якому проявляються адсорбційні сили, при цьому компонент і абсолютно не

розчинний в одній з об'ємних фаз. Величина повної адсорбції завжди більше 0, вона не може приймати « \leftrightarrow » від'ємні значення; вона = 0, якщо концентрація шуканого компонента в поверхневому шарі дорівнює 0. Одиниці вимірювання повної адсорбції: $[\text{кг}/\text{м}^2]$; $[\text{кг}/\text{кг}]$; $[\text{моль}/\text{м}^2]$; $[\text{моль}/\text{кг}]$ [7].

Якщо поверхня адсорбенту ідеально гладка (адсорбент – “Р”), то всі молекули поверхневого шару енергетично рівноцінні, і кожна з них може утворити зв'язок з молекулою адсорбтива, тобто стати так званим адсорбційним центром. У цьому випадку величина поверхні визначається досить точно, адсорбція вимірюється числом молей (або грамів) адсорбтива, що припадає на одиницю поверхні адсорбенту: $[\text{кг}/\text{м}^2]$; $[\text{моль}/\text{м}^2]$; $[\text{моль}/\text{см}^2]$ [7].

Якщо поверхню адсорбенту точно встановити не можна (тверді, пористі речовини), то адсорбція вимірюється в молях адсорбтива, що припадають на 1 г (кг) адсорбенту: $[\text{моль}/\text{г}]$; $[\text{моль}/\text{кг}]$. Величина адсорбції залежить від природи адсорбенту і стану його поверхні, природи адсорбтива, T , P , c адсорбтива [7].

Ізотерма адсорбції (ізотерма сорбції) – залежність кількості адсорбованої речовини (величини адсорбції) від парціального тиску цієї речовини в газовій фазі (або концентрації розчину) при постійній температурі [7].

Температура впливає на величину адсорбції наступним чином: чим вище температура, тим активніше броунівський рух молекул, тим більше десорбція і менше адсорбція. Залежність адсорбції від концентрації c адсорбтива вивчається при сталості температури і тому носить назву ізотерми адсорбції. Величина Γ_{∞} називається адсорбцією при повному насиченні поверхні. З моменту повного насичення ($\Gamma = \Gamma_{\infty}$) збільшення концентрації « c » на кількість адсорбованої речовини вже не впливає [7].

Експериментальні ізотерми адсорбції є найпоширенішим способом опису адсорбційних явищ. Методи отримання адсорбційних даних для побудови ізотерм адсорбції засновані на вимірюванні кількості газу /рідини, вилученого з газової / рідинної фази при адсорбції, а також на різних способах визначення кількості адсорбату (адсорбована речовина) на поверхні адсорбенту

(адсорбуюча речовина), наприклад, волюметричний метод, гравіметричний метод та ін. [7].

Розрізняють шість основних типів ізотерм адсорбції [7]:

- тип I характерний для мікропористих твердих тіл із відносно малою часткою зовнішньої поверхні;
- тип II вказує на полімолекулярну адсорбцію на непористих або макропористих адсорбентах;
- тип III характерний для непористих сорбентів із малою енергією взаємодії адсорбент–адсорбат;
- типи IV і V аналогічні типу II і III, але для пористих адсорбентів.

Ізотерми типу VI характерні для непористих адсорбентів із однорідною поверхнею [7].

Ізотерми адсорбції використовуються для розрахунку питомої поверхні матеріалів, середнього розміру пор або середнього розміру нанесених частинок, розподілу пор або частинок за розмірами. Оскільки найпростіше зробити постійною величиною температуру ($T = \text{const}$), тому найчастіше адсорбцію описують ізотермою [7].

1.3.4 Класифікація, склад і особливості поживних середовищ

В рамках даної роботи поживні середовища пропонується використовувати у якості головного терапевтичного агента полімерної системи доставки, використовуючи матрицю з біодеградуючого полімера, сорбційні властивості якого мають ключове значення. У даному підрозділі розглянуті питання класифікації, складу і особливостей різних поживних середовищ, що можуть мати значення для розрахунку сорбційних процесів.

Класифікація поживних середовищ за складом [27]:

А. прості середовища (МПБ, МПА, желатин, пептонна вода). М'ясо–пептони бульйон (МПБ) є білкової основою всіх середовищ. Існує кілька способів приготування МПБ [27]:

- 1) на м'ясній воді з додаванням готового пептона;
- 2) на переварити продуктів гідролізу вихідної сировини за допомогою ферментів.

М'ясо–пептони агар (МПА) – отримують шляхом додавання агар–агар (1,5–3%) до МПБ. Якщо МПА розподілений по діагоналі пробірки або флакона – це скошений агар. Якщо середовище розподілена в пробірці вертикально висотою 5–7 см, це агар стовпчиком. МПА, застиглий в чашках Петрі у вигляді штастшкі – пластинчастий агар. Якщо середовище має вертикальний шар висотою 2–3 см, і діагональний шар такої ж величини, це полускошений агар [27].

Б. Складні середовища готуються на основі простих з певними добавками (вуглеводи, кров, жовч, яйця, сироватка, молоко, солі, чинники зростання і т. п.)

Класифікація поживних середовищ по вихідним компонентам[27]:

А. Природні поживні середовища – Це натуральний продукт тваринного або рослинного походження. Можуть бути:

- 1) рослинні (вихідні продукти – соя, горох, картопля, морква тощо);
- 2) тварини (вихідні продукти – м'ясо, риба, яйця, молоко, тваринні тканини, жовч, сироватка крові тощо);
- 3) змішані (МПА, середа Левенштейна – Йенсена тощо);

Б. Штучні середовища містити відновлені природні продукти (м'ясну воду, перевар), речовини, отримані з цих продуктів (пептони, дріжджовий і кукурудзяний екстракти) і різні добавки. Це найбільша і різноманітна за складом найбільш часто застосовується група середовищ. Їх готують за певними рецептами з різних настоїв чи відварів тваринного або рослинного походження з додаванням неорганічних солей, вуглеводів і азотистих речовин[27].

В. Синтетичні середовища (Відомого хімічного складу) складаються з хімічно чистих сполук в точно встановлених концентраціях (з додаванням вуглеводів, солей, амінокислот, вітамінів і т. П.). На основі цих середовищ,

додаючи до них природні або штучні середовища, отримують напівсинтетичні середовища[27].

Класифікація поживних середовищ за цільовим призначенням:універсальні (загальноживані) і спеціальні[27].

Універсальні (основні) середовища. Ці середовища використовують для культивування більшості щодо невибагливих мікроорганізмів або застосовують в якості основи для приготування спеціальних середовищ[27].

Спеціальні середовища призначені для виділення і виборчого культивування певних видів мікроорганізмів, які не ростуть на простих середовищах[27].

Селективні середовища призначені для селективного диференціювання і накопичення мікроорганізмів певного виду з матеріалу, що містить кілька видів мікробів. При посіві на них матеріалу, що містить суміш різних мікроорганізмів, раніше всього буде проявлятися зростання того виду, для якого дана середу буде елективної[27].

Вибірковість середовища досягається шляхом створення умов, оптимальних для культивування певних мікробів (рН, Eh, концентрація солей, склад поживних речовин), т. Е. Позитивної селекцією. Або шляхом додавання в середовище речовин, що пригнічують інші мікроорганізми (жовч, високі концентрації NaCl, антибіотики та ін.) – негативна селекція[27].

Диференційно–діагностичні середовища. Диференційно–діагностичні середовища застосовують для диференціювання одного виду мікроорганізмів від іншого за характером їх ферментативної активності[27].

Склад цих середовищ підбирають з таким розрахунком, щоб чітко виявити найбільш характерні властивості певного виду мікроорганізмів, ґрунтуючись на особливостях його обміну речовин[27].

Ферментативне розщеплення субстратів приводить до зрушення рН і зміни забарвлення середовища. Найбільш поширені кольорові середовища з різними вуглеводами (наприклад, з бромтимоловим синім, індикатором ВР). Також широко поширені середовища Гіссен, на яких враховують відмінності в

здатності ферментувати різні вуглеводи з утворенням кислоти, або кислоти і газу[27].

1.4 Висновки та постановка завдань дослідження

Варіабельність мікроорганізмів, що мешкають в організмі людини (мікробіом), відіграє вирішальну роль у здоров'ї та розвитку патологічних станів у людини. Стрімкий розвиток технологій секвенування нового покоління (16sPНК) та розробка біоінформаційних інструментів обробки і отриманої інформації дозволили констатувати наявні механізми фізіологічного і патологічного впливу мікробіомів – екосистем, створених резидентними мікроорганізмами, їх геномами та функціональними взаємодіями в організмі людини на розвиток та лікування раку[3–6].

Вивчення результатів досліджень в області мікро– та онкобіомів спонукає до розробки нових терапевтичних підходів, зосереджених на принципах зв'язку між мікробіомами кишечника та локальними паратуморальними і інтратуморальними мікробіомами. Можна зробити висновок про раціональність таких підходів [3–6].

Очевидно, що виявлення описаних взаємозв'язків відкриває можливості для створення терапевтичних агентів принципово нового типу, які мають спрямовану лікувальну дію та задані кінетичні властивості. Ці агенти, на відміну від традиційних, характеризуються пролонгованою дією, контрольованим вивільненням активних речовин, цільовим транспортуванням до органа–мішені. Терапевтичні агенти нового покоління прийнято називати терапевтичними системами, які повністю або частково відповідають вищеназваним характеристикам.

Робота над магістерською роботою зосереджена над створенням нової nanoDDs із додатковою функцією локальної корекції мікробіому, специфічної саме для типу дисбіотичних змін, виявлених при ПКЩЗ. У магістерській роботі надано практичні рекомендації щодо вибору матеріалу, який би найкраще

відповідав вимогам до матриці такої системи. Особливу увагу при виборі матеріалу зацентровано на сорбційних властивостях. Також запропоновано речовину–сорбтив – терапевтичний агент нової nanoDDs, що забезпечує селективність та керовану модифікацію локального пухлинного мікробіому, не створюючи при цьому додаткове джерело ендогенної інтоксикації в організмі пацієнта з онкологічним захворюванням(розділ 3).

Результати магістерською дисертації створюють нові можливості для лікування онкологічних хворих, які можна буде використовувати для лікування пухлин будь–якої локалізації незалежно від їх генетичної, гістологічної та молекулярної структури, значно зменшивши при цьому ризики розвитку побічних ефектів.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під час виконання магістерської дисертації проведено дослідження адсорбції пребіотичного агента інуліну на стандартний біодеградуєчий поліфіламентний (плетений) шовний матеріал PGA «Opusmed» (рис. 2.1) з полігліколіду (полігліколева кислота/ PGA) типу–розміру 0/0 (діаметр 0,400 – 0,499 мм за USP) та 2/0 (діаметр 0,300– 0,349 мм за USP). У якості розчинника використано H₂O та NaCl 0,9%.

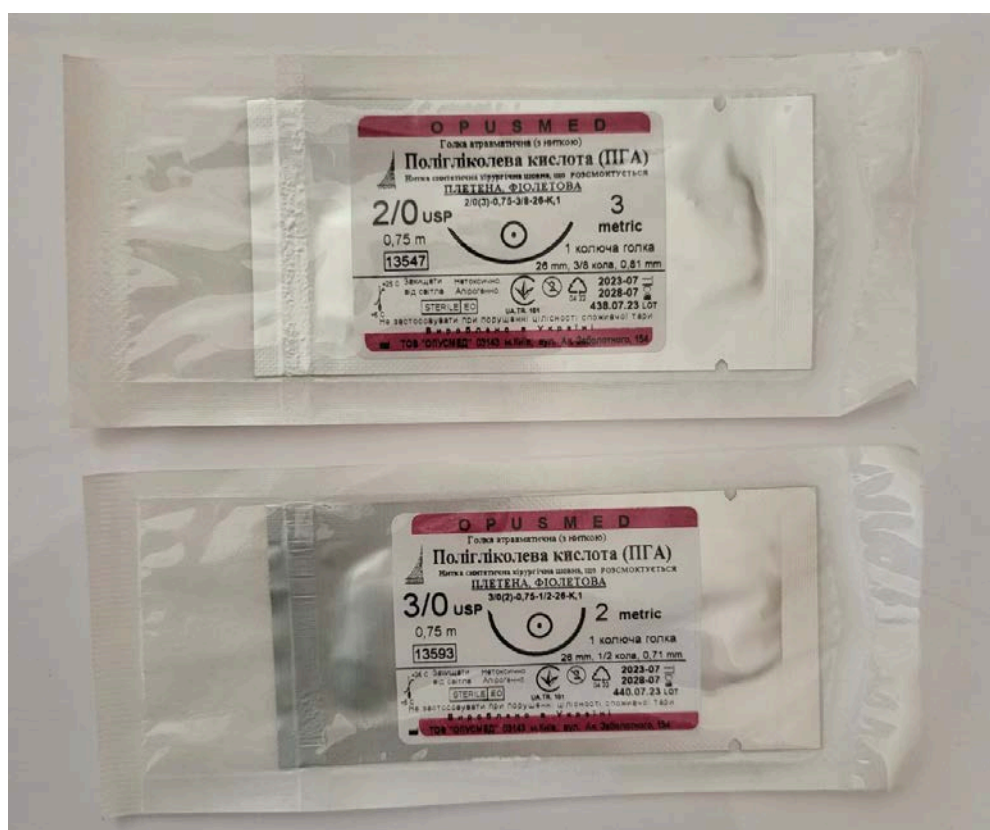


Рисунок 2.1 – Біодеградуєчий шовний матеріал з полігліколевої кислоти

Для проведення дослідження використано методи:

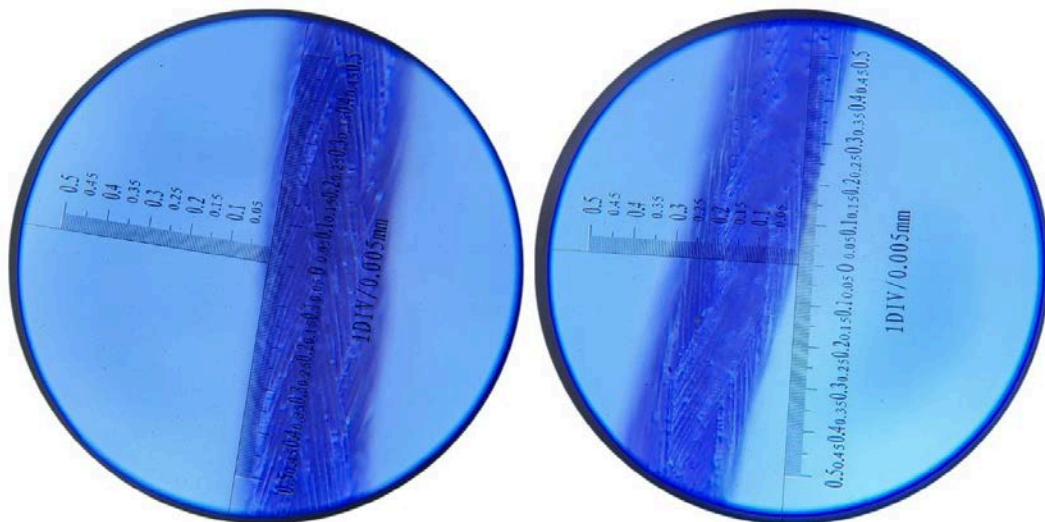
1. Метод адсорбційної спектроскопії із використанням аналізатора ASAP 2000M (дослідження пористості структури, вивчення питомої поверхні шовного матеріалу з полігліколевої кислоти);
2. Метод фотоелектроколориметрії із використанням фотоелектроколориметра ФЕК–56 (вимірювання оптичної густини розчину для

вивчення адсорбцію пребіотичного агента інуліну на поверхні шовного матеріалу методом ізотермічної адсорбції);

3. Метод інфрачервоної спектроскопії із використанням фур'є-спектрометра ФСМ–1202 (дослідження присутності інуліну на поверхні шовного матеріалу методом ізотермічної адсорбції).

2.1 Дослідження пористості структури зразків шовного матеріалу методом адсорбційної спектроскопії

На рисунку 2.2 представлено мікрофотографії вихідної структури біодеградуємого шовного матеріалу з полігліколевої кислоти типу–розміру 0/0 (діаметр 0,400 – 0,499 мм за USP – рис. 3.1 а) та 2/0 (діаметр 0,300– 0,349 мм за USP) – рис. 3.1 б) із використанням оптичного портативного мікроскопа SIGETA MicroGlass 150xR/T (рис. 2.3).



a (x150) б (x150)

Рисунок 2.2 – Вихідна мікроструктура біодеградуємого шовного матеріалу з полігліколевої кислоти

Дослідження пористої структури зразків шовного матеріалу з полігліколевої кислоти (мікрофотографія проводилась адсорбційно–

структурним статичним об'ємним методом на приладі ASAP 2000M (Accelerated Surface Area and Porosimetry System –рис. 2.4), що призначений для отримання ізотерм адсорбції газів: азот, аргон, криптон та інші неагресивнігази, з наступним їх розрахунком. Діапазон вимірювання даного методу знаходиться в інтервалі еквівалентних розмірів пор від 0,3 до 300 нм.



Рисунок 2.3 – МікроскопSIGETAMicroGlass 150xR/T



Рисунок 2.4 – ASAP 2000M

В основу методу покладена здатність твердих тіл поглинати гази та пари. Кількісно цю здатність виражають у вигляді залежності об'єму газу, поглинутого зразком, від парціального чи відносного тиску цього газу при постійній температурі, тобто у вигляді ізотерм адсорбції – десорбції. Ізотерми інтерпретують та по ним розраховують:

- сумарний об'єм пор ($V_{\text{сум}}, \text{см}^3/\text{Г}$);
- питому поверхню згідно методу BrunauerS., EmmettP.H., TellerE. – BET ($S_{\text{BET}}, \text{М}^2/\text{Г}$);
- сумарні об'єм ($V_{\text{ме}}, \text{см}^3/\text{Г}$) та поверхню ($S_{\text{ме}}, \text{см}^2/\text{Г}$) мезопор, а також диференційні розподілення об'ємів и поверхонь мезопор, розрахованих згідно теорії BarrettE.P., JoynerL.S., HalendaP.P. (BJH);
- середні еквівалентні діаметри пор, розраховані згідно теорії BET та BJH, ($D_{\text{ср.}}$),
- $S_{\text{external}}, \text{М}^2/\text{Г}$, $S_{\text{мі}}, \text{М}^2/\text{Г}$, $V_{\text{мі}}, \text{см}^3/\text{Г}$ – зовнішня площа поверхні, об'єм та площа поверхні мікропор розраховані згідно t – методу.

В даних дослідженнях у якості сорбуючого газу застосовували азот, об'єктами дослідження виступали зразки біодеградуючого шовного медичного полімерного матеріалу з полігліколевої кислоти розміру 0/0 (зразок 1) та 2/0 (зразок 2) за USP. Для визначення ізотерм сорбції азоту досліджені зразки дегазували під вакуумом при температурі 110°C . Отримані характеристики пористості надані у таблиці та на рисунках розділу 3.

2.2 Дослідження адсорбційної активності по інуліну після контакту розчинів із шовним матеріалом методом фотоелектроколориметрії

Інулін – органічний полісахарид, полімер D-глюкози із хімічною формулою $\text{C}_{6n}\text{H}_{10n+2}\text{O}_{5n+1}$. Інулін є універсальним еталонним пребіотичним компонентом поживних середовищ, що використовуються для потреб сучасних мікробіологічних технологій та медицини. Природними джерелами інуліну є корені рослин (артишок, топінамбур, спаржева квасоля, цикорій та ін.).

Інулін використовують у вигляді порошку як біологічну добавку та як компонент селективних і диференційних поживних середовищ через його особливість метаболізуватися переважно дружніми до організму людини мікроорганізмам з утворенням ендогенної масляної кислоти – бутирату, що пригнічує ріст патогенних бактерій роду *Campylobacter*, *Salmonella*, *Nessseria*, *Klebsiella* та ін.

В контексті мети даної магістерської роботи для розробки нової nanoDDs з можливістю модифікації локального пухлинного онкобіому принципово важливим є те що інулін не має прямої бактерицидної дії. Отже, корекція кількісного і якісного складу сигнатур бактеріальних таксонів локального мікробіому за участю інуліну відбувається лише за рахунок бактеріостатичної дії, що реалізується шляхом створення більш комфортних культивувальних умов для певних «дружніх» метаболічних сигнатур поряд із погіршенням таких умов для інших, патологічних метаболічних сигнатур бактеріальних таксонів. Інулін є універсальним еталонним пребіотиком, але характеризується достатньою селективністю саме щодо широкого кола сигнатур бактеріальних таксонів, що віднесені саме до «дружніх» за результатами досліджень [3–6].

Робота виконувалася згідно ГОСТ 8.298–78. Насичення зразків проводили розчинами інуліну (об'єм розчину для витримки розраховували, виходячи із співвідношення на 0,01г інуліну 10 мл відповідного розчину). Вміст 1 капсули(містить 0,5 інуліну) розчиняли у 100 см³ відповідних розчинів (H₂O або NaCl 0,9%) (рис. 2.5).

Масова концентрація вихідних розчинів для розрахунку (C1) = 5000мг/дм³.

Для побудови адсорбційної кривої (калібрувальної кривої) вихідні розчини об'ємом 5, 10 і 15 см³ розбавляли поступово до об'єму 50 см³ дистильованою водою і вимірювали їх оптичну густину. В якості “нульового” розчину використовували дистильовану воду.



Рисунок 2.5 – Підготовлені зразки біодеградуючого шовного матеріалу з полігліколевої кислоти у розчинах інуліну у H_2O та у $NaCl$ 0,9%

Для вимірювань (робочий розчин) відбирали по 10 см³ відповідних розчинів після контакту із нитками (1 год, 4 год, 24 год) і поміщали в мірну колбу об'ємом 50 см³. Оптичну густину заміряли на приладі «ФЕК–56М» (рис. 2.6).



Рисунок 2.6 – Фотоелектричний колориметр «ФЕК–56М»

2.3 Дослідження методом інфрачервоної спектроскопії

Інфрачервона (ІЧ) спектроскопія – розділ оптичної спектроскопії, який включає в себе отримання та дослідження спектрів поглинання або відбиття електромагнітного випромінювання в ІЧ-області різними об'єктами (газами, кристалами, порошковими матеріалами, рідинами, тощо) [8].

ІЧ-спектроскопія один з універсальних методів дослідження в різних галузях науки. Використання цього методу для розробки та дослідження матеріалів у поєднанні з іншими методами (рентгенофазового аналізу (РФА), електронної мікроскопії, електронного парамагнітного резонансу (ЕПР), тощо) дає важливу інформацію щодо структури та стану досліджуваного зразку. За допомогою ІЧ-спектрів можна ідентифікувати речовини з відомими спектрами, визначати симетрію та структуру невідомих речовин, проводити кількісний аналіз компонентів, вивчати міжмолекулярні взаємодії та термодинамічні властивості речовин [8–10].

Основними перевагами методу є можливість дослідження майже будь-якої органічної чи неорганічної речовини у різному агрегатному стані – газі, рідині, розчині, кристалах або аморфній фазі. Для проведення аналізу використовуються міліграмові кількості речовин, при чому речовина може повністю зберігатися у незмінному стані. Існують методики, що дозволяють проводити дослідження без відбору та приготування зразків [8].

Недоліками методу є те, що неорганічні речовини іноді не дають добре виражених ІЧ-спектрів (неорганічні речовини можуть мати невелику кількість смуг поглинання, які накладаються або знаходяться у безпосередній близькості одна відносно одної) [8–11].

Окрім того, за звичайних умов для ІЧ-випромінювання прозорими зберігаються лише одноатомні гази та неполярні молекули (Ne , He , O_2 , N_2 , H_2), що, з одного боку, дозволяє досліджувати велику кількість речовин, а з іншого – може значно ускладнювати ідентифікацію спектру через нагромадження

великої кількості смуг поглинання різних речовин. Метод ІЧ–спектроскопії не є дуже чутливим до домішок, коли їх кількість менша за 1 % [8–11].

Дослідження провідних матеріалів значно ускладнюється через розсіювання ІЧ–випромінювання електронами провідності, що призводить до «нечіткості» смуг поглинання. Додатковим недоліком методу, який спостерігається і для практично усіх інших методів дослідження речовин, є те, що провести повну ідентифікацію речовини без жодної іншої інформації щодо її походження та складу майже не можливо – у цьому випадку можна точно говорити лише про те чого у цій речовині немає [8–11].

Теоретичні засади виникнення ІЧ–спектрів. Енергію молекули, у першому наближенні, можна представити як три адитивні складові пов’язані з 1) обертанням молекули як цілого, 2) коливаннями атомів, що утворюють групу, та 3) рухом електронів в молекулі. Основою цього розділення є те, що швидкість електронів значно вища швидкості коливального руху ядер, яка, в свою чергу набагато вища за швидкість молекулярного обертання [8–11].

У випадку розміщення молекули в електромагнітному полі (наприклад світлі) передача енергії від поля до молекули буде відбуватися лише в тому випадку, коли для частоти виконується умова Бора [8–11]:

$$\Delta E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}, \quad (1)$$

де ΔE – різниця енергії двох квантових станів;

h – стала Планка;

ν – частота світла, що падає;

c – швидкість світла у вакуумі;

λ – довжина хвилі випромінювання [8–11].

Якщо

$$\Delta E = E'' - E', \quad (2)$$

де E'' відповідає квантовому стану з більшою енергією, ніж E' , то молекула поглинає випромінювання (виникають спектри поглинання), коли вона збуджується зі стану E' до E'' , і випромінює з тією ж частотою, що і в рівнянні (1), коли повертається зі стану E'' у E' (виникають емісійні спектри) [8–11].

У ІЧ-спектроскопії для зручності вираження частоти випромінювання використовують поняття хвильового числа [8–11]:

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda}, \text{ см}^{-1}, \quad (3)$$

яке чисельно відповідає кількості довжин хвиль, що поміщаються у 1 см [8].

Оскільки оберतालні рівні розміщені порівняно близько один до одного, переходи між ними характеризуються невеликими частотами (великими довжинами хвиль) – чисто оберतालні спектри проявляються в області довжин світла $1 - 100 \text{ см}^{-1}$ або $10000 - 100 \text{ мкм}$ (мікрохвильова та далека ІЧ-область). Відстані між рівнями коливальної енергії більші і переходи між ними характеризуються більшими частотами ніж оберतालні переходи та спостерігаються в області довжини світла $100 - 10000 \text{ см}^{-1}$ або $100 - 1 \text{ мкм}$ (ІЧ-область). Рівні електронної енергії, зазвичай, сильно розсунені і електронні спектри проявляються в області $10000 - 100000 \text{ см}^{-1}$ або $1 - 0,1 \text{ мкм}$ (видима та ультрафіолетова області) [8–11].

Коливальні спектри (спектри, що відповідають коливанням атомів чи груп атомів один відносно одного – рисунок 2.7) експериментально спостерігаються у вигляді ІЧ-спектрів: ІЧ-спектри виникають в результаті переходів між двома коливальними рівнями молекули, яка знаходиться у

основному електронному стані та, зазвичай, спостерігаються як спектри поглинання в ІЧ-області [8–11].

В загальному випадку, для багатоатомних молекул мають $3N - 6$ або $3N - 5$ (для лінійних молекул) нормальних коливань (таких, що не залежать один від одного). Для кожної молекули в ІЧ-спектрі проявляються лише ті коливання, які дозволені правилами відбору для цієї молекули [8–11].

З квантовомеханічної точки зору коливання активне в ІЧ-спектрі якщо під час коливання змінюється дипольний момент молекули, тобто змінюється розподіл електричних зарядів [8–11].

Розподіл електричних зарядів в молекулі до та в момент коливання визначається симетрією молекули, яка залежить від просторового розміщення ядер (для молекули спостерігаються ті самі елементи симетрії, що і для атомів в кристалах: ідентичність, площина, центр, вісь симетрії, дзеркально-поворотна вісь) [8–11].

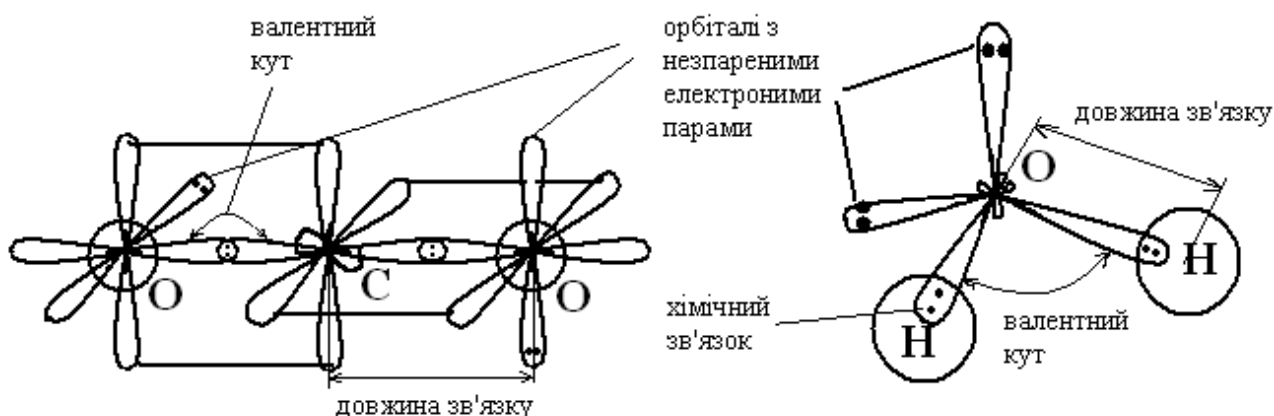


Рисунок 2.7 – Будова молекул та перекриття електронних орбіталей у молекулах CO₂ та H₂O [8]

Варто зазначити, що зміна дипольного моменту у молекулі не залежить від полярності молекули (тобто від того чи утворює сама молекула диполь). У

даному контексті, варто розглянути 2 молекули: полярну молекулу води та неполярну CO_2 . Для молекули води характерна кутова будова (рис. 3.9), натомість для молекули CO_2 – лінійна [8–11].

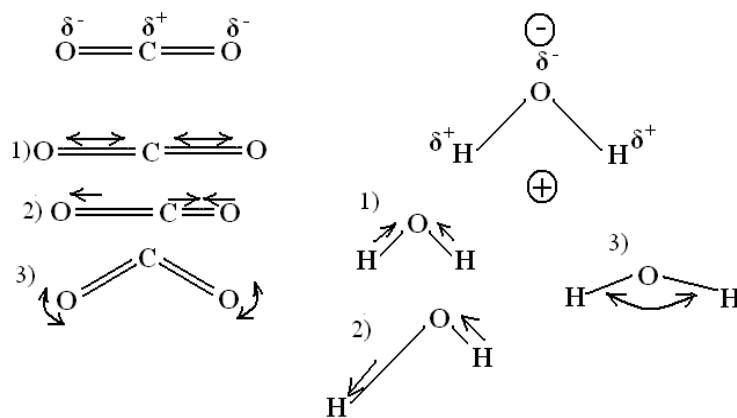
Більш електронегативний атом кисню (електронегативність – здатність атома частково «перетягувати» спарену електронну пару зв'язку у свій бік) у обох випадках змішує спарену електронну пару хімічного зв'язку до себе, що супроводжується накопленням часткового негативного заряду δ^- на атомі кисню, а часткових позитивних зарядів δ^+ на менш електронегативних атомах водню та карбону [8–11]. При цьому векторна сума часткових зарядів у молекулі води буде відмінна від нуля (дипольний момент молекули $\neq 0$ – молекула полярна), а для молекули CO_2 накопичення позитивного та негативного зарядів буде відбуватися на атомі карбону, сума векторів часткових зарядів рівна нулю (дипольний момент молекули $= 0$ – молекула неполярна) (рис. 2.7) [8–11].

Виникнення коливань типу 1 та 2 у обох молекулах змінюють довжину зв'язків – такі коливання називають валентними (на спектрах позначаються символом ν), коливання типу 3 – змінюють величину валентного кута (або деформують зв'язок) – такі коливання називають деформаційними (на спектрах позначаються символом δ). Залежно від того, чи змінюється симетрія молекули під час коливання їх поділяють на симетричні (без зміни симетрії молекули) та асиметричні (спостерігається зміна симетрії молекули). Зокрема коливання типу 1 – валентні симетричні коливання зв'язків C–O та O–H, $\nu_s(\text{C–O})$ та $\nu_s(\text{O–H})$ (видовження або скорочення зв'язків відбувається в однаковій мірі, площа симетрії не змінюється), для молекул CO_2 та H_2O , відповідно, а коливання типу 2 – валентні асиметричні коливання зв'язків C–O та O–H, $\nu_{as}(\text{C–O})$ та $\nu_{as}(\text{O–H})$ [8–11].

Для деформаційних коливань також виділяють симетричні та асиметричні, проте для простих молекул CO_2 та H_2O спостерігаються лише коливання типу 3 – симетричні деформаційні коливання груп (OCO) та (HOH), $\delta_s(\text{OCO})$ та $\delta_s(\text{HOH})$ [8–11].

З точки зору зміни значення дипольного моменту, з усіх наведених на рис. 2 коливань лише коливання 1 для молекули CO_2 не буде змінювати векторну суму часткових зарядів у молекулі, а отже це коливання не буде активним в ІЧ-спектрі. Для усіх інших коливань дипольний момент буде змінюватись: у випадку коливання 2 для CO_2 векторна сума зарядів зміститься на видовжений зв'язок С–О, коливання 3 призведе до появи диполу молекули CO_2 , для коливань 1–3 молекули H_2O буде спостерігатися зменшення сумарного дипольного моменту молекули, а отже усі ці коливання будуть активними в ІЧ-спектрі [8–11].

Подібний аналіз зміщення електронної густини під час різних типів коливань (рис. 2.8) дозволяє визначити активність того чи іншого коливання в ІЧ-спектрі і для складніших молекул, проте збільшення кількості атомів призводить до значного зростання кількості коливань та значно утруднює



задачу [8–11].

Рисунок 2.8 – Дипольні моменти та типи коливань молекул CO_2 та H_2O [8]

Зокрема, для складніших молекул можуть виникати деформаційні площинні, позаплощинні, крутильні, віяльні, тощо коливання. Окрім того, у випадку, коли різні коливання відбуваються за близьких значень частоти але у різних площинах можуть виникати так звані вироджені коливання при цьому

з'являються смуги поглинання, які відповідають сумі чи різниці цих частот. До безпосередньої розшифровки ІЧ-спектрів задача повної ідентифікації активності коливань груп атомів у молекулі не має відношення, тому надалі не розглядається [8–11].

Основне правило, яке необхідно розуміти під час визначення доцільності використання методу ІЧ-спектроскопії для дослідження конкретної речовини, полягає в визначенні чи містить ця речовина різнорідні атоми, адже зміщення заряду відбувається ЛИШЕ у випадку наявності атомів з різним значенням електронегативності. З цієї причини молекули O_2 та H_2 та одноатомні гази не мають жодної смуги поглинання в ІЧ-спектрі, аналіз металу зведеться до визначення наявності адсорбованих груп на поверхні, а от у сплавах можна буде також спостерігати смуги поглинання викликані взаємодією різних атомів металу [8–11].

З точки зору визначення фазового складу зміна просторового оточення одних атомів іншими (зміна координаційного числа та довжин зв'язків) призведе до появи смуг поглинання, що відповідають зв'язку тих самих атомів у різних частинах спектру. Проте, потрібно пам'ятати і той факт, що на ІЧ-спектрі будуть проявлятися коливання між однаковими атомами (наприклад зв'язок С–С для органічних сполук), але лише у тому разі, коли просторове оточення цих атомів різне – у цьому випадку молекулу треба уявляти не як окремі атоми, як на рис. 1, а як групу ядер сполучених однією молекулярною електронною орбіталлю (докладніше метод молекулярних орбіталей) [8–11].

Приготування зразків порошкових матеріалів для ІЧ-спектроскопії. Зразки твердих речовин для отримання ІЧ-спектрів можна одержувати шляхом використання осаджених плівок, суспензій та таблеток. Останній метод набув найширшого розповсюдження. Зазвичай, у якості матеріалу для виготовлення таблеток використовують бромід калію. Основними вимогами які висуваються для KBr є його чистота. У зв'язку з високою гігроскопічністю KBr необхідно висушувати перед використанням [8–11].

Наважка попередньо висушеного порошку KBr, масою 300 мг, подрібнюється у агатовій ступці до налипання порошку на стінки, після цього у розмелений порошок додають 0,5 – 1,5 мг досліджуваної речовини (зазвичай наважка становить 1 мг, але у разі «забитості» або «слабкості» спектру вона зменшується, або збільшується, відповідно), порошки перемішують та, за необхідності додатково розмелюються. Отримана суміш переноситься у прес-форму і пресується у напівпрозору таблетку. Запис спектру здійснюється відносно таблетки KBr без додавання зразку [8–11].

Застосування ІЧ-спектрів для ідентифікації хімічного, фазового складу та наявності поверхневих адсорбованих груп. Основне правило, яке використовується під час ідентифікації тих чи інших груп у складі речовини методом ІЧ-спектроскопії засноване на тому, що коливання атомів однакових груп у різних молекулах не сильно відрізняються, тобто для однакового просторового розміщення групи атомів у будь якій молекулі зберігається однакова кількість смуг поглинання і єдина відмінність цих смуг полягає у деякому зміщенні їх положення у спектрі (зазвичай у межах $100 - 200 \text{ см}^{-1}$). Подібний набір смуг поглинання називають груповою частотою та широко використовують для розшифровки ІЧ-спектрів. З іншого боку це зміщення виступає основним джерелом інформації щодо структури молекули [8–11].

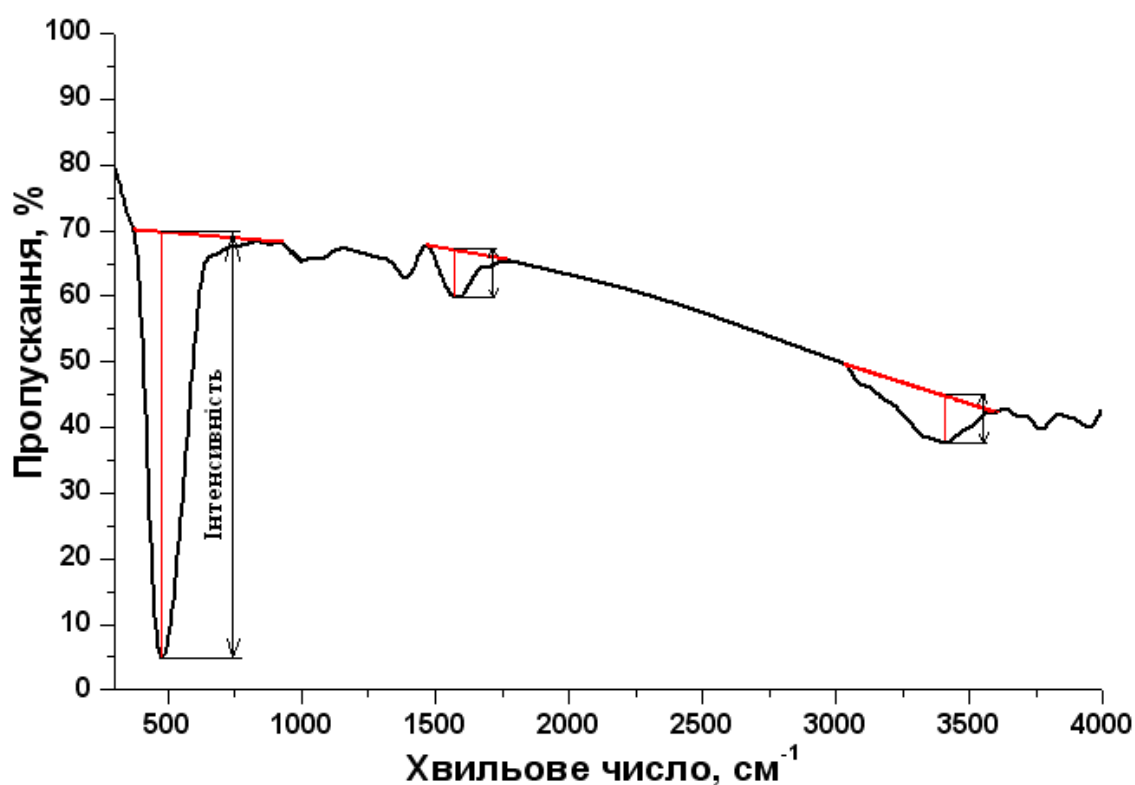
Інтенсивність та розмитість смуги поглинання дозволяє розділити адсорбовані поверхневі групи та хімічно зв'язані групи – у той час як хімічно зв'язані групи мають вузькі інтенсивні смуги поглинання, смуги адсорбованих груп сильно розширені та малоінтенсивні. Окрім того, частоти поглинання адсорбованих груп завжди зміщуються відносно хімічно-зв'язаних аналогів [8–11].

За шириною смуги також можна аналізувати зміну дисперсності зразку. Збільшення розміру аналізованих частинок призводить до значного розсіювання ІЧ-випромінювання на поверхні частинки, що, в свою чергу, зменшує інтенсивність смуги та збільшує її ширину. У цьому контексті, варто звернути увагу, що ІЧ-випромінювання має порівняно низьку енергію і тому не

може проникати у глибші шари частинки, а, отже, дає інформацію стосовно складу лише поверхні. У цьому випадку значний вплив на отримані спектри порошоків має ступінь подрібнення зразку перед приготуванням – для визначення хімічного складу аналізовану пробу дуже дрібно (до розміру в декілька нм) розмелюють у агатовій ступці (таблетку зазвичай перетирають 2 – 3 рази), натомість під час аналізу дисперсності порошку та адсорбованих поверхневих груп значне зменшення розміру частинок не має такого значення [8–11].

Визначення фазового складу методом ІЧ-спектроскопії, як вже згадувалося вище, можливе, якщо у речовині містяться різні атоми і змінюється просторове оточення одного типу атомів іншим. У цьому випадку або виникають нові смуги поглинання або відбувається зміщення смуги у іншу частину спектру для різних фазових станів матеріалу. Щодо визначення фазового складу, варто зазначити, що метод ІЧ-спектроскопії може точно дати відповідь на питання чи повністю перетворилася аморфна фаза у кристалічну [8–11].

Метод ІЧ-спектроскопії також можна використовувати для напівкількісного та кількісного аналізів вмісту речовини у системі. Вимірювання вмісту компоненту системи у обох методах аналізу засноване на



вимірюванні інтенсивності поглинання характеристичної смуги речовини. Варто зазначити, що вимірювання інтенсивності поглинання здійснюється від середньої лінії спектру до мінімуму пропускання (або максимуму поглинання) (рис. 2.9) [8–11].

Рисунок 2.9– Визначення інтенсивності смуги поглинання на ІЧ–спектрі зразку [8]

Метод нормованої інтенсивності – напівкількісний метод аналізу, використовують для визначення динаміки зміни кількості конкретної речовини під час зміни різних параметрів технологічного процесу. У цьому випадку вимірюється інтенсивність характеристичної смуги поглинання на спектрах усіх зразків і максимальне значення інтенсивності приймається за 100 %. Цей метод не забезпечує високої точності аналізу, проте дозволяє виявити тенденції перебігу технологічного процесу [8–11].

Для проведення точного кількісного аналізу приготування зразків має бути у вищій мірі відтворюваним – у цьому випадку треба нівелювати вклад зміни інтенсивності смуги поглинання за рахунок розсіювання або відбиття випромінювання у приладі, неоднорідності зразка або інших причин. Визначення концентрації компоненту, зазвичай, здійснюється за калібрувальною кривою, яку отримують шляхом визначення інтенсивності поглинання випромінювання для зразків з відомою концентрацією компоненту [8–11].

Медицина та ІЧ–спектроскопія. Застосування методу ІЧ–спектроскопії для досліджень у медицині обґрунтовується тим, що при діагностиці біологічні субстрати хворої людини відрізняються за складом від відповідних біосубстратів здорової. Для кожної патології характерне певне порушення метаболізму, яке відрізняється від інших патологій. Отже, для кожної патології повинен бути свій склад біосубстрату. У випадку ІЧ–спектроскопічного дослідження таких субстратів повинні розрізняватися ІЧ–спектри за формою, інтенсивністю та частотою максимумів смуг поглинання. При патології

спостерігаються відхилення, пов'язані з конформаційними змінами структурних ланок складових груп [8–11].

В діапазоні хвильових чисел $1700\text{--}700\text{ см}^{-1}$ ІЧ–спектри біосубстратів складні, тому віднесення всіх абсорбційних смуг до окремих елементів будови викликає утруднення. Будь–які дві речовини можуть бути визнані ідентичними, якщо їх ІЧ–спектри у цьому діапазоні частот повністю збігаються у всіх деталях. Тому цей діапазон спектра біологічних рідин називають дактилоскопічним (фінгерпринт) [8–11].

Експериментальні дослідження великої кількості молекул, що мають одні й ті ж хімічні групи, показали, що незалежно від змін в інших частинах молекули ці однакові групи поглинають енергію у вузькому інтервалі частот. Такі частоти одержали назву характеристичних чи групових. До них відносяться, наприклад, коливання груп C–H, CH₂, CH₃, O–H, N–H, NH₂, C=C, C=O, NO₂, P=O, P–O–P та ін. [8–11].

Наявність характеристичних частот зумовлено тим, що в такому коливанні найбільшу участь бере деяка група атомів, а внесок решти молекули малий, хоча, строго кажучи, у кожному коливанні змінюються довжини зв'язків та величини кутів між ними. Таким чином, будь–яка індивідуальна органічна речовина або суміш речовин мають свої власні неповторні ІЧ–спектри, які можуть бути інтерпретовані як якісно, так і кількісно [8–11].

Тому дослідження можливостей методу ІЧ–спектроскопії для різних медичних препаратів та токсичних компонентів з метою раннього виявлення захворювання людини та проведення порівняльної оцінки з позицій інформативності, експресності, доступності та економічності з традиційними клініко–лабораторними методами є важливим та перспективним [8–11].

ІЧ–спектроскопічні дослідження проводили на фур'є–спектрометрі ФСМ–1202 в області довжин хвиль $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ (рис. 2.10).

Для вимірювань досліджувані зразки ретельно змішувалися з порошком KBr у співвідношенні (1:300) мг і отримана суміш пресувалася прозорі круглі таблетки діаметром 13 мм.

Методом ІЧ–спектроскопії було досліджено зразки:

- 1 – шовний матеріал з полігліколіду нативний;
- 2 – пребіотичний агент інулін;
- 3 – шовний матеріал з полігліколіду після 24–годинної експозиції у H_2O ;
- 4 – шовний матеріал з полігліколіду після 24–годинної експозиції у $NaCl$ 0,9%;
- 5 – шовний матеріал з полігліколіду після 24–годинної експозиції у розчині інуліну 13% на H_2O ;
- 6 – шовний матеріал з полігліколіду після 24–годинної експозиції у розчині інуліну 13% на $NaCl$ 0,9%.



Рисунок 2.10 –Фур'є–спектрометр ФСМ–1202

3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Результати дослідження пористості структури зразків шовного матеріалу методом адсорбційної спектроскопії

Адсорбційно структурні дослідження показали, що зразки практично непористі у діапазоні до 300нм і мають імовірно капілярно щільну будову, переважно мікропористу (табл. 2).

Ізотерми (рис. 3.1) обох зразків мають однаковий тип петель гістерезису – гістерезис низького тиску, що може характеризувати порову будову як маючу молекулярного розміру входи в пори. Зразок 1 відрізняється більш дефектною поверхнею при майже однаковій зовнішній поверхні він має в двічі вищі значення як об'єму так і поверхні мікропор. Крім того кількість мезопор у матеріалі також перевищує.

Таблиця 2– Загальні характеристики пористості отриманих зразків

Назва	Номер	V_{Σ}	t-метод			ВЕТ		ВНН					
			S_{exter}	S_{mi}	V_{mi}	$S_{\text{ВЕТ}}$	D_{cp}	adsorption			desorption		
								V_{me}	S_{me}	$D_{\text{cp me}}$	V_{me}	S_{me}	$D_{\text{cp me}}$
		$\text{cm}^3/\text{г}$	$\text{m}^2/\text{г}$	$\text{m}^2/\text{г}$	$\text{cm}^3/\text{г}$	$\text{m}^2/\text{г}$	нм	$\text{cm}^3/\text{г}$	$\text{m}^2/\text{г}$	нм	$\text{cm}^3/\text{г}$	$\text{m}^2/\text{г}$	нм
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Зразок 1	0	0,00 63	2,2	6,5 3	0,00 30	8,7	2,9	0,00 30	2,72	4,4	0,00 70	7,9 1	3,6
Зразок 2	2	0,00 95	2,9	11, 75	0,00 56	14,6	2,6	0,03 93	4,70	33, 5	0,01 11	14, 0	3,2

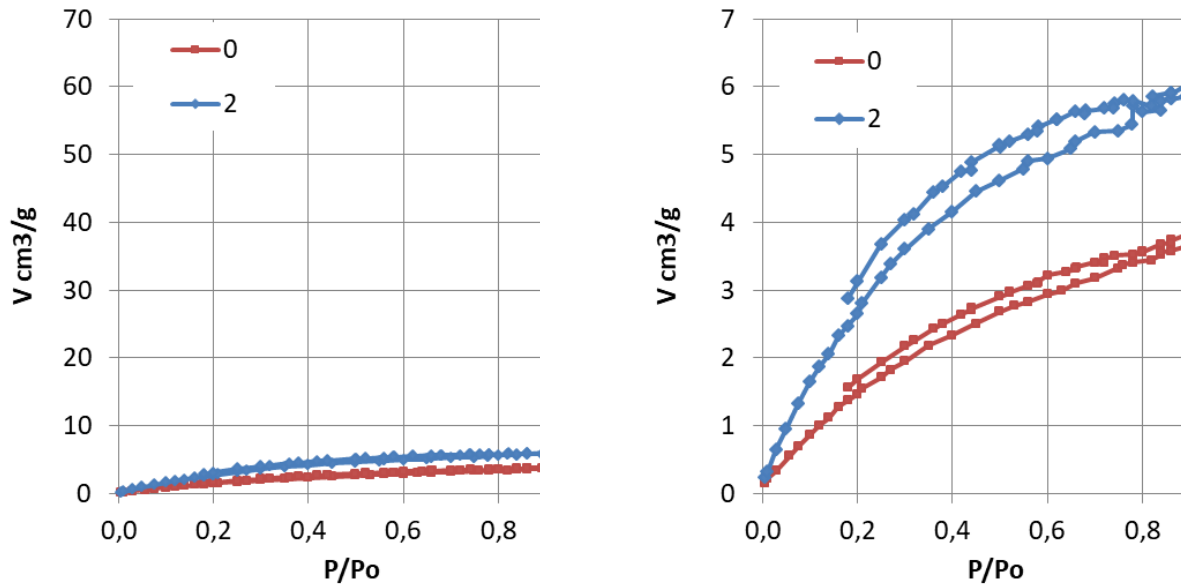


Рисунок 3.1 – Ізотерми сорбції азоту (а) та досліджених зразків (б)

Середній діаметр мезопор щілинної будови свідчить про мікропористу структуру матеріалу (рис. 3.2, 3.3).

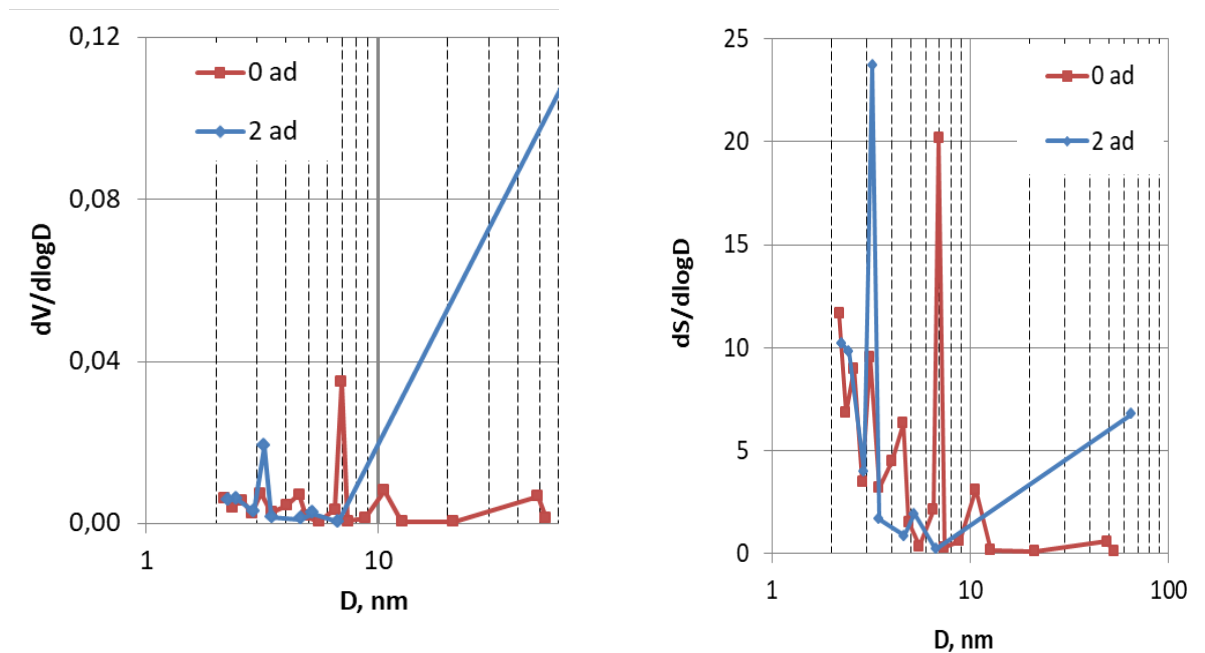


Рисунок 3.2–Диференційні розподілення об'ємів та поверхонь мезопор за розмірами на досліджених зразках згідно адсорбційним гілкам ізотерм до (а) і після (б) насичення зразків інуліном

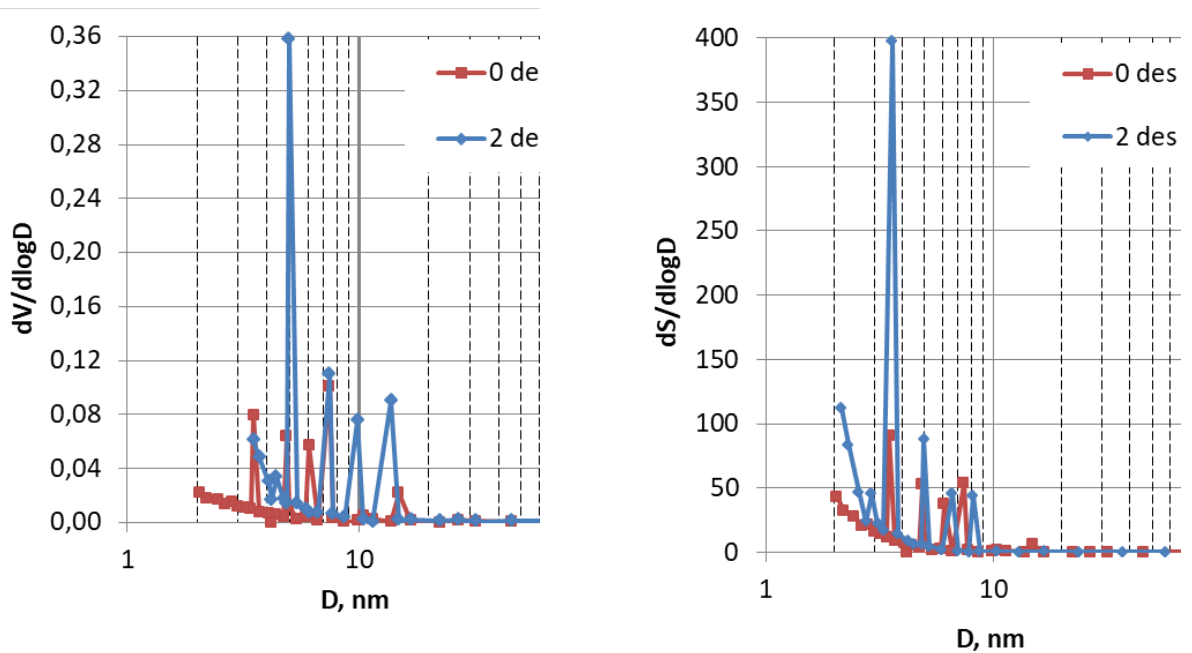


Рисунок 3.3– Диференційні розподілення об’ємів та поверхонь мезопор за розмірами на досліджених зразках згідно десорбційним гілкам ізотерм до (а) і після (б) насичення зразків інуліном

3.2 Результати дослідження адсорбційної активності по інуліну після контакту розчинів із шовним матеріалом методом фотоелектроколориметрії

У таблиці 3 приведено результати дослідження методом ФЕК, де видно що у зразках 1 і 12 розрахунок неможливий через те що адсорбція відсутня, у зразках 3, 8, 9-11 значення перевищує відповідну точку на графіку, що також свідчить про відсутність адсорбції.

У зразках 4 та 7 (після 24 годин від початку експозиції) спостерігається адсорбційна активність, при чому вищий показник у зразка 7.

Таблиця 3– Результати дослідження ФЕК

№ зразку	Наважка, г	Код нитки за USP	Час контакту з розчинами, год	Розчин		Оптична густина, D	Концентрація C_2 відповідно до графіків, мг/дм ³	Адсорбційна активність, висновки
				H ₂ O	0,9 % NaCl			
1	0,0160	2,0	1 год		+	0,038	1900	Розрахунок неможливий, адсорбція відсутня
2	0,0348	0,0	1 год	+		0,039	2340	
5	0,0159	2,0	1 год	+		0,037	2220	
6	0,0338	0,0	1 год		+	0,039	1950	
3	0,0139	2,0	24 год		+	0,032	1548	Значення перевищує відповідну точку на графіку. Адсорбція відсутня
4	0,0349	0,0	24 год	+		0,010	500	716,3 мг/г
7	0,0164	2,0	24 год	+		0,015	750	762,2 мг/г
8	0,0352	0,0	24 год		+	0,031	1500	Значення перевищує відповідну точку на графіку. Адсорбція відсутня
9	0,0199	2,0	4 год		+	0,025	1137	Значення перевищує відповідну точку на графіку. Адсорбція відсутня
10	0,0281	0,0	4 год	+		0,02	1000	
11	0,0197	2,0	4 год	+		0,032	1920	
12	0,0283	0,0	4 год		+	0,027	1227	Розрахунок неможливий, адсорбція відсутня

3.3 Результати дослідження методом інфрачервоної спектроскопії

Аналіз ІЧ–спектрів зразків показав наявність великої кількості смуг поглинання. Зроблено віднесення основних характеристичних смуг поглинання (рис.3.4).

Аналіз показав, що інтенсивна широка смуга поглинання в області $\nu \sim 3438 \text{ см}^{-1}$, обумовлена валентними коливаннями зв'язаних та адсорбованих О–Н зв'язків, а вузька смуга в області 1640 см^{-1} – деформаційними. Широка смуга поглинання в діапазоні частот $\nu \sim 3300\text{--}3100 \text{ см}^{-1}$ відповідає міжмолекулярним водневим зв'язкам.

Смути поглинання в діапазоні частот $\nu \sim 3050\text{--}2750 \text{ см}^{-1}$ можливо віднести до валентних СН і СН₂ коливань, а смуга з частотою $\nu \sim 1320 \text{ см}^{-1}$ – до деформаційних. Смути поглинання в області $\nu \sim 1200\text{--}1000 \text{ см}^{-1}$ характеризують валентні С–О і С–О–С коливання.

В області $\nu \sim 850\text{--}450 \text{ см}^{-1}$ спостерігається широке розмите поглинання, на тлі якого проявляється ряд смуг поглинання, що характеризують різні коливання піранозного кільця та деформаційних коливань гідроксильних груп.

У діапазоні частоти $\nu \sim 800 \text{ см}^{-1}$ проявляються коливання глюкопіранозного кільця, пов'язані з СН і СН₂ маятниковими коливаннями. В області смуг поглинання $\nu \sim 700\text{--}450 \text{ см}^{-1}$ проявляються позаплощинні маятникові коливання гідроксильних груп.

Спектри оцінювали за частотою та формою наявних смуг поглинання. Було виявлено кілька діапазонів часто з явними змінами та виділено вертикальними лініями (рис.). Аналіз показав, що в досліджуваних зразках 3–6 відбуваються зміни, пов'язані з конформацією (координаційними змінами) СН ОН, і С=О зв'язків. Це призвело до зміни частот смуг поглинання та їх форми. Оцінка впливу товщини нитки не показала явних відмінностей. (рис. 3.5).

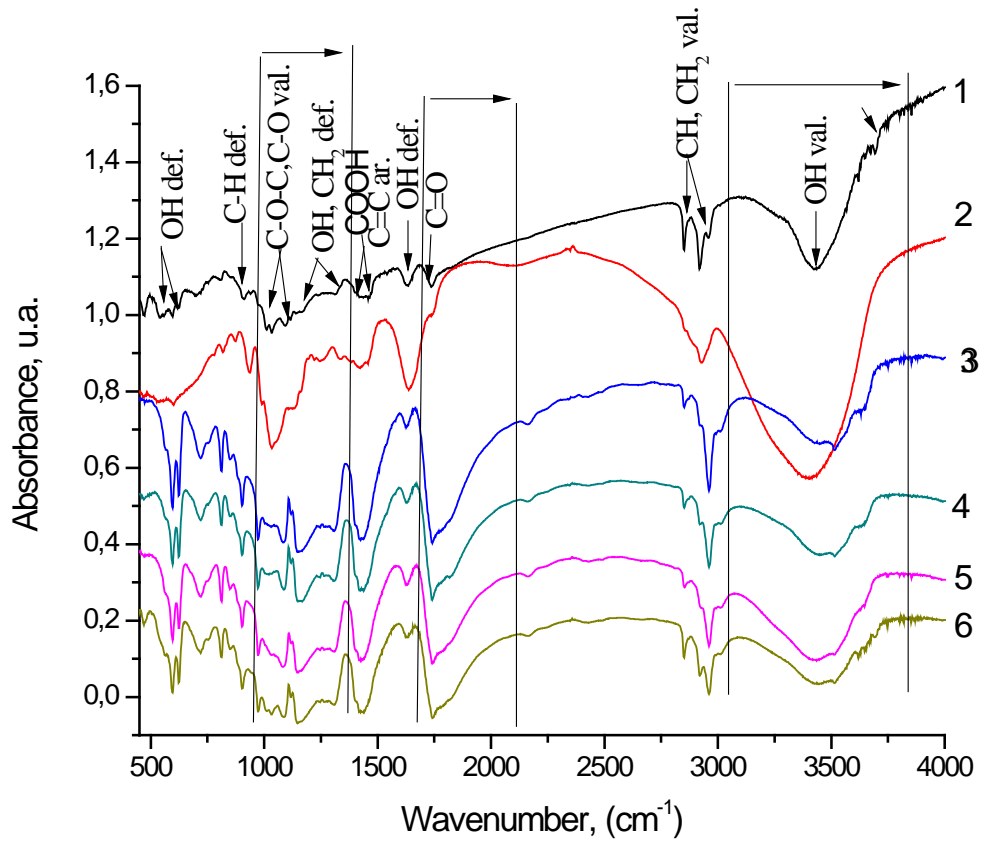


Рисунок 3.4– ІЧ–спектри поглинання зразків 1–6

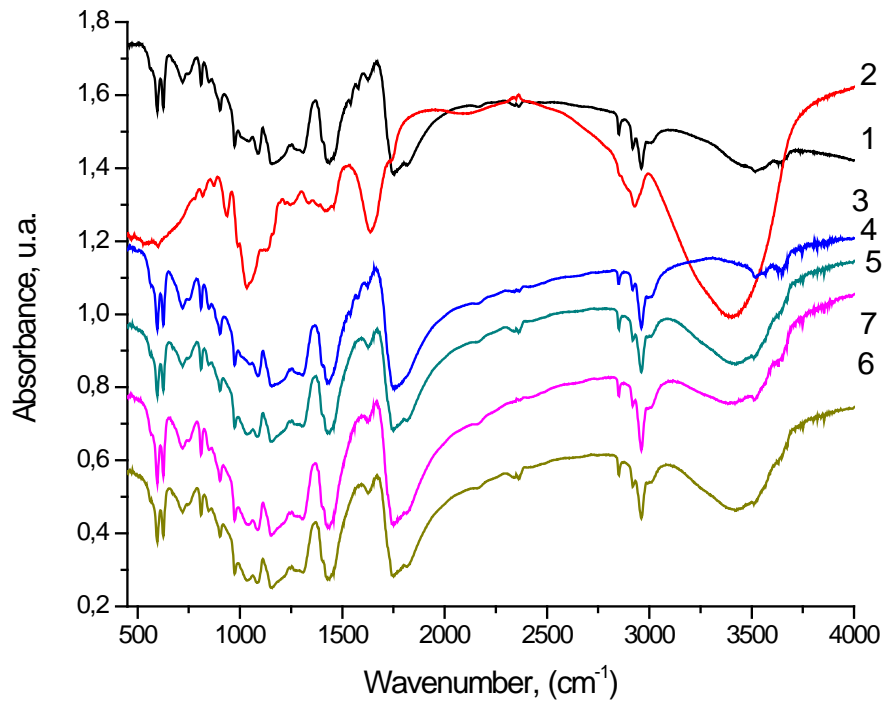


Рисунок 3.5– ІЧ–спектри поглинання зразків 1–6

Для більш детального визначення процесів які відбуваються при обробці ниток у різних умовах необхідно провести додаткові операції, які не входили до плану досліджень.

3.4 Обговорення результатів

В контексті провідної ідеї даної магістерської дисертації (реалізації терапевтичного впливу на онкологічний процес шляхом керованої модифікації кількісних і якісних параметрів локального онкобіому для лікування пацієнтів, хворих на рак щитовидної залози) пропонується створити новий продукт – біодеградуєчу полімерну nanoDDs адресної доставки терапевтичного агента інуліну.

Нова nanoDDs з інуліном, запропонована у даній роботі, коригуватиме локальний мікробіом пухлини шляхом, що передбачає лише бактеріостатику і виключає бактеріолізис – отже, терапевтичний ефект даної системи реалізується із значним зменшенням загального рівня інтоксикації організму пацієнта, хворого на онкологічне захворювання.

Слід зазначити що онкохворі пацієнти мають фоновий виражений інтоксикаційний синдром, що має прямопропорційну залежність від статусу інвазії, прогресування онкологічного процесу, загального тумор-об'єму, побічних дій від специфічного лікування та ін.

Невідповідність між можливостями детоксикаційних систем і реальними потребами у дезінтоксикації часто є окремою самостійною причиною, що призводить до кахексії і ранньої смерті пацієнта з онкологічним захворюванням навіть за умов достатньої локалізованості патологічного процесу (що, за умов відсутності інтоксикації, дозволило б застосувати радикальне лікування).

Нова nanoDDs з інуліном дозволить запобігти появі додаткового ендogenous джерела інтоксикації в організмі онкохворого, яке могло б з'явитися через масивний лізис мікроорганізмів, циркулювання значної

кількості літичних продуктів через і без того перевантажені детоксикаційні системи.

Запропонована система має ряд можливостей–преваг:

1. Відсутність додаткового потенціювання розвитку інтоксикаційного синдрому у онкохворих пацієнтів як за рахунок використання біодеградуючих матеріалів, що повністю деградують протягом заданого часу із утворенням нетоксичних продуктів розпаду так і через відсутність цитолітичних ефектів поряд із вираженими вибірково афінними цитостатичними впливами на мікроорганізми;

2. Доступність і дешевизна використовуваних матеріалів і технологій;

3. Можливість максимальної персоналізації стратегії лікування онкологічних хворих шляхом конструювання індивідуальних персоналізованих nanoDDs на платформі біодеградуючої матриці з полігліколіду, що містять терапевтичні агенти модифікації мікробіому, підібрані відповідно до потреб конкретного пацієнта на основі даних мікробіологічного дослідження, цитологічного дослідження та молекулярно–генетичного профілювання біопсійного матеріалу пацієнта;

4. Самостійна неінвазивність (у разі використання персоналізованої nanoDDs під час оперативного втручання у якості одного із компонентів стратегії лікування у комбінації з хірургічним лікуванням) або низька інвазивність (у разі використання персоналізованої nanoDDs у якості самостійного методу лікування);

5. Відсутність потреби у видаленні матеріалу матриці після завершення терміну вивільнення сорбованого нею активного терапевтичного агента;

6. Можливість забезпечити прогнозоване пролонговане вивільнення активного терапевтичного агента з біодеградуючої полігліколідної матриці, кероване за часом, у т.ч. за рахунок підбору матриці із різним часом деградації (використання полігліколіду модифікацій «Rapid» та ін.);

7. Відповідність запропонованого нового підходу до лікування онкологічних захворювань принципу генетично щадних втручань у життєдіяльність організму, що не супроводжуються інтраядерним проникненням і не мають прямого впливу на структуру і функції інтраядерних та екстраядерних транспортних форм генетичного матеріалу здорових клітин організму пацієнта;

8. Можливість використання запропонованого підходу для потреб медицини і подальших досліджень мікро– та онкобіому людини;

9. Відсутність ризиків тяжких алергічних реакцій;

10. Потенційна можливість застосування запропонованого підходу у пацієнтів що раніше перенесли лікування радіоізотопами йоду на таргетних носіях, у т.ч. з топічних антитіл (потребує додаткових досліджень для підтвердження);

11. Потенційна можливість комбінувати використання запропонованого підходу із імунотерапією, таргетною терапією, замісною гормональною терапією в рамках індивідуальної стратегії лікування хворого на онкологічне захворювання (потребує додаткових досліджень для підтвердження);

12. Потенційна можливість застосування запропонованого підходу у пацієнтів що мають явища анемії, панцитопенії (за виключенням лише пацієнтів із фебрильною нейтропенією);

13. Потенційна можливість застосування запропонованого підходу у пацієнтів що мають явища печінкової та ниркової недостатності та високі ризики негативних серцево–судинних подій (потребує додаткових досліджень для підтвердження) тощо.

Поряд із цим, існує ряд ризиків, що можуть потребувати додаткових заходів і ресурсів для забезпечення виходу на ринок доступного і працюючого продукту, що відповідав би всім заявленим перевагам.

Наприклад, одним із ризиків може бути виявлення того що максимальна кількість терапевтичного агента (інуліну чи будь–якого іншого), що може бути

сорбована одиницею маси матриці виявиться недостатньою для ефективного впливу на вихідні кількісні показники модифікації мікробіому. Це може виявитися вже на наступному етапі розробки такої системи, що повинен містити ряд мікробіологічних досліджень.

У такому випадку слід застосувати заходи щодо збільшення сорбційної поверхні полігліколідної матриці. Це може бути попереднє замочування в етанолі з метою досягти розбухання матеріалу і збільшення таким чином діаметру nanopor. Додатково можна використати вплив підвищеного тиску на етапі насичення полімерної матриці активним терапевтичним агентом чи застосувати інші методи.

Слід також звернути увагу що у даній роботі проводилися дослідження, предметом яких було вивчення лише поверхневих явищ адсорбції, що пов'язано із обмеженістю ресурсів, часу і доступності матеріально-технічної бази. Отже, при подальшому дослідженні особливостей адсорбційних властивостей полігліколідної матриці може виявитися що у процесах адсорбції приймають активну участь і більш глибокі шари матриці, що зкомпенсує недоліки, виявлені при вивченні поверхневих адсорбційних процесів.

У дослідницькій частині даної магістерської роботи запропоновано використати у якості терапевтичного агента універсальний еталонний пробіотик рослинного походження інулін.

При обґрунтуванні вибору терапевтичного агента використано узагальнені результати досліджень мікробіому тумор-біоптатів щитовидної залози, отриманих від пацієнтів, хворих на ПКЩЗ. Проаналізовано мікробні різноманіття (додатки А, Б), після чого підібрано найбільш відповідний універсальний пробіотик саме для корекції виявлених тенденцій у бік сигнатур пріоритетних для цього вектору бактеріальних таксонів.

На практиці може виявитися що такий підхід до вибору терапевтичного агента дещо узагальнений. Очевидно що для персоналізації лікування слід звертатися до результатів досліджень онкобіома кожного конкретного пацієнта і підбирати модифікуючий онкобіом терапевтичний агент для nanoDDs

індивідуально з урахуванням стартових і бажаних кількісних і якісних показників сигнатур бактеріальних таксонів.

Можливим недоліком запропонованої терапевтичної стратегії може бути те що її застосування може бути неефективним у комбінації із хіміотерапевтичним лікуванням із використанням препаратів, принцип дії яких полягає у порушенні цілісності та/або функціонування генетичного матеріалу. Наприклад, це алкілюючі агенти, інгібітори топоізомераз, інгібітори мітозу тощо.

Корекція локального мікробіому запропонованим у даній роботі методом не матиме безпосереднього впливу на ефективність хіміотерапії, але на тлі присутності факторів порушення функціонування і структури генетичного матеріалу злоякісних клітин можливе вторинне виникнення аналогічних процесів у генетичному матеріалі мікроорганізмів, що мають відповідні точки прикладання для дії хіміотерапевтичних агентів у складі своїх сигнатур.

З одного боку, сам факт застосування перелічених груп препаратів хіміотерапевтичного лікування (незалежно від застосування запропонованої у даній роботі стратегії лікування, спрямованої на локальну корекцію онкобіому) може призвести до посилення патологічних змін у кількісних і якісних співвідношеннях між «дружніми» і «не дружніми» сигнатурами бактеріальних таксонів у складі туморального та паратуморального мікробіому та загального мікробного пейзажу організму пацієнта.

Не можна сказати що цей факт обмежує застосування запропонованої нової стратегії лікування, не можна також назвати необхідність застосування хіміотерапії протипоказом до паралельного застосування запропонованої стратегії лікування, заснованої на модифікації локального онкобіому. Але можна очікувати зниження її ефективності при лікуванні пацієнтів із специфічними локалізаціями онкологічного процесу, що потребують застосування хіміотерапії перерахованими групами препаратів.

З іншого боку – у даній роботі пропонується застосування даного нового підходу до стратегії лікування саме пацієнтів із ПКЩЗ і переважно в

комбінації з хірургічним лікуванням або як альтернатива оперативному втручанню, але лише на стадіях T1–T2 заTNM.

На практиці ці випадки дуже рідко потребують додаткового застосування хіміотерапії препаратами інгібіторів томоізомераз, алкілюючими агентами та інгібіторами мітозу. Частіше пацієнти із ПКЩЗ потребують додаткового лікування радіоїодвмісними препаратами, що теоретично може ефективно поєднуватися із запропонованим у даній роботі підходом до лікування (потребує додаткових практичних досліджень для підтвердження).

В даній роботі у якості матриці обрано хірургічний шовний матеріал з біодеградуючого полімеру полігліколіду. Така форма матриці використана через недоступність інших форм полігліколіду на час проведення дослідження. Однак, полігліколідна матриця, виготовлена у іншій формі (наприклад, у формі «латок» різних розмірів та ін.) може мати більший потенціал для використання в рамках реалізації провідної стратегії лікування раку, запропонованої у даній дисертації, оскільки це дозволить дещо розосередити топографію вивільнення активного терапевтичного агента з матриці, одночасно забезпечуючи локалізованість такого вивільнення.

Також зі зміною форми матриці додатковою перевагою будуть адгезивні якості, яких значно легше досягти саме за умов використання форми «латок» з матриці. Додавши поверхні структурності, що створить адгезивну властивість, такі «латки» можна перетворити на «пластирі», використовуючи їх у випадку наявності у пацієнта протипоказів до хірургічного лікування – просто «наклеївши пластир» на ділянку щитовидної залози, уражену пухлинним утворенням. Але у цьому випадку ефективність лікування можна очікувати лише тоді коли пухлинне утворення матиме екстракапсульну інвазію, адже у випадку субкапсульної локалізації пухлини без порушення цілісності капсули контакту паратуморального і внутрішньотуморального онкобіому з терапевтичним агентом системи не відбудеться.

Окремі ризики також пов'язані із тим що дослідженняnanoDDснаступного етапу (мікробіологічні) потребують забезпечення стерильності на всіх етапах

роботи з матеріалом, що може потребувати залучення додаткових ресурсів. Також є ризики, пов'язані із проведенням воєнних дій на території України (проблеми з логістикою, недоступність матеріалів і обладнання, неможливість використання утримання і використання віваріїв, перебої з постачанням електроенергії, інтернетом та зв'язком, відтік висококваліфікованих кадрів та ін.), що значно утруднює всі процеси, призводить до систематичного порушення дедлайнів і може потребувати залучення додаткових ресурсів для проведення релокації всієї науково–дослідної бази проекту.

В рамках виконання магістерської дисертації вивчено питому поверхню шовного матеріалу з полігліколіду методом адсорбційної спектроскопії. За допомогою фотоелектроколориметричного вимірювання оптичної густини розчину підтверджено адсорбцію пребіотичного агента інуліну на поверхні шовного матеріалу методом ізотермічної адсорбції.

Досліджено присутність інуліну на поверхні шовного матеріалу методом інфрачервоної спектроскопії.

За результатами проведених досліджень можна зробити висновок що шовний матеріал з полігліколіду може бути використаний у якості основи–матриці нової біодеградуєчої наносистеми доставки пребіотичного агенту інуліну. Така система потенційно може забезпечувати регульоване за часом вивільнення інуліну з метою корекції локального мікробіому.

Особливою перевагою є те що інулін, знаходячись у матриці з полігліколіду, майже не вступає у реакції взаємодії, а отже з квантовоенергетичної точки зору адсорбція інуліну має баланс близький до 0 (це доводять дещо суперечливі результати дослідження адсорбційної спектроскопії та інфрачервоної спектроскопії у порівнянні з результатами ФЕК), що дуже важливо у контексті провідної ідеї, запропонованої у магістерській дисертаційній роботі.

Такі результати частково можна пояснити вкладом капілярних сил, що також можуть тривало утримувати сорбат у матриці, що також є перевагою у контексті реалізації провідної ідеї роботи.

Поряд із цим, необхідним є проведення подальших мікробіологічних досліджень з метою оцінки ефективності корекції локального мікробіому за умов деякої обмеженості дозового навантаження інуліном, яке може забезпечити така система.

Якщо мікробіологічні дослідження доведуть що максимальна спроможність до абсорбції інуліну такою системою є недостатньою для реалізації оптимального дозового навантаження, необхідного для отримання очікуваного мікробіологічного ефекту – слід подумати про застосування додаткових заходів з метою збільшення пористості полігліколіду (наприклад, це може бути попередня експозиція матеріалу у розчині етанолу за стандартних умов або за умов підвищеного тиску, температури тощо).

ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Основні критерії охорони праці та безпеки життєдіяльності на підприємстві включають в себе відповідність ергономічних параметрів робочого середовища, правильних режимів використання обладнання, стану функціонування систем електробезпеки, освітлення, кондиціонування повітря, а також управління шумом та вібрацією [13].

Ключове значення для забезпечення здорових та безпечних умов праці полягає у відповідному розташуванні основних та допоміжних засобів, меблів і належному організуванні робочих місць. Правильне розташування обладнання та встановлення між ними оптимальної відстані визначаються їхніми габаритами, технічними вимогами і вимогами безпеки умов праці [13].

4.1 Аналіз шкідливих і небезпечних виробничих факторів (ШНВФ)

Організація та облаштування робочих зон на даному підприємстві відповідають встановленим вимогам ДСТУ 3053–2013 та ДСТУ 3054–2013. Застосовуються превентивні заходи, спрямовані на забезпечення безпеки умов праці [14, 15]. Важливими елементами є розташування та підтримка відповідності виробничих приміщень та робочих місць установленим нормам: об'єм приміщень на працюючого не менше 1,5 м², площа приміщень на одного працівника – не менше 4,5 м² [13–15].

Організація робочих зон та розміщення устаткування спрямовані на ефективне управління виробничим процесом та створення безпечних умов праці. Робоча зона має мати мінімальний вільний простір 1,0 м в робочій зоні та 0,6 м в неробочій. Відстань між обладнанням повинна бути не менше 3,0 м. Ширина проходів в межах дільниці – не менше 1,5 м, проїздів – 2,5 м [13–15].

У цеху заборонені дії, які можуть стати причиною пожежі: зберігання їжі, нагрівання розчинників або фарби відкритим вогнем, використання відкритого вогню. Проведення генерального прибирання приміщень, включаючи

очищення від пилу, регулярно – не рідше одного разу на місяць, фарбування – не рідше одного разу на рік [13–15].

Ефективність організації безпеки умов праці значно впливає на процес виробництва. Адміністрація відповідає за створення безпечних умов праці, а працівники повинні дотримуватися вимог з охорони праці та особистої гігієни, а також користуватися засобами індивідуального захисту [13–15].

Технологи повинні мати необхідну професійну підготовку та знати правила безпеки умов праці. Особи, що молодші за 18 років, допускаються до роботи в цеху після попереднього медичного огляду та отримання інструктажу з охорони праці [13–15].

У лабораторних умовах можуть виникати різноманітні негативні фактори виробництва, що впливають на робочі умови [13–15]:

- наявність шуму та вібрації;
- запилення та забруднення повітря в робочій зоні хімічними речовинами, що можуть міститися в реактивах та мастильних матеріалах;
- контроль мікроклімату у приміщеннях, такий як підвищена або знижена температура, вологість та швидкість руху повітря;
- підвищений рівень статичної електрики та потенційно небезпечна напруга в електричному полі, що може створити ризик для людини в разі замикання струму через її тіло;
- фактори, що впливають на умови роботи органів зору.

Ці чинники (табл. 4) є важливими з точки зору безпеки умов праці відповідно до ДСН 3.3.6.042–99, ДСН 3.3.6.037–99, ДСН 3.3.6.039–99 [16–18].

Необхідні заходи для зменшення впливу цих факторів включають встановлення систем загальної та локальної вентиляції, застосування запобіжників у електричних мережах, накладання акустичних матеріалів та впровадження механізмів дистанційного контролю та оповіщення оператора [13–15].

Аналіз роботи лабораторних працівників показує, що їхні виробничі процеси мають циклічний характер, а робочий день відзначається високою

"щільністю", де основна робота становить від 75% до 90% загального робочого часу [13–15].

Таблиця 4 – Основні НВФ/ШВФ на робочих місцях [13–15]

Дільниці	НВФ, ШВФ		
	Фізичні	Хімічні	Психо–фізіологічні
Приймання сировини	Ш↑, Ел↑	П↑, Пр, Р	ФПС
Виготовлення продукту	РЧО↑, УФВ↑, Ш↑, Т↑, СтЕл ↑	П↑, Оз	ФПС
Фасування та пакування	Т↑, Ел↑, РЧО↑	П↑	ФПС
Контролю результатів	–	П↑	ПЗА

Примітка: Фізичні перенавантаження у статичному режимі (ФПС), перенавантаження зорового апарату (ПЗА), пил (П), пари (Пр), розчинники та інші хімічні реагенти (Р), озон (Оз), температура (Т), ультрафіолетове випромінювання (УФВ), електронезбезпека (Ел), статична електрика (СтЕл), шум (Ш), рухомі частини обладнання (РЧО). Необхідно провести переформулювання даної інформації [13–15].

Завдання, яке планується виконувати в цій конкретній зоні, відноситься до категорії 2а за класифікацією. У таблиці 5 наведені значення показників мікроклімату на робочих місцях, що розглядаються відповідно до вимог Державних санітарних норм і правил 3.3.6.042–99 [16].

Таблиця 5 – Параметри мікроклімату робочої зони категорії 2а [14]

Параметри мікроклімату	Холодний період		Теплий період	
	Норма	Фактичне значення	Норма	Фактичне значення
Температура повітря t, °C	19–21	20	21–23	22
Відносна волога, %	40–60	40–60	40–60	40–60
Швидкість руху повітряних мас, м/с	0,2	0,2	0,3	0,3

Освітлення

В цеху планується використовувати природне та штучне освітлення відповідно до вимог (табл. 6), визначених у будівельних нормативах та правилах (ДСТУ EN 12464-1:2005) [7]. Природне освітлення передбачається через віконні прорізи у стінах, а штучне освітлення буде здійснюватися за допомогою комбінованої системи, яка включає загальне та місцеве освітлення [13–15].

Таблиця 6 – Норми і якісні показники освітлення [14]

№ з/п	Приміщення	Система освітлення	Норми освітлення	
			Штучне, лк	Природне (коєф.), %
1	Цех	Комбіноване	300	1,8

Вентиляція і опалення

В основних цехах і розділах підприємства передбачено використання загально-обмінної припливно-витяжної системи вентиляції, а також додатково місцевої вентиляції на окремих технологічних ділянках. Ця система вентиляції відповідає вимогам Будівельних норм і правил 2.04.05–91 та спрямована на забезпечення оптимальних мікрокліматичних умов та підтримання чистоти

повітря у приміщеннях відповідно до стандартів ДСТУ 3056–2013 та ДСТУ 3057–2013 [20–21].

Для досягнення оптимальної температури в основних і допоміжних цехах підприємства використовується система водного опалення низького тиску, яка відповідає основним вимогам, визначеним у будівельних стандартах і правилах (ДСТУ EN 12831:2013), і при цьому є економічно доцільною [22]. Для нагріву використовуються радіатори типу M140–АО.

Шум та вібрація

Згідно з характеристиками, що надані виробником, технічне обладнання, що використовується в лабораторії, генерує певний рівень звукового тиску у відповідних октавних смугах частот (табл.7) [13–15].

Таблиця 7 –Рівень шуму обладнання[13–15]

№	Джерела шуму	Робочий рівень шуму, дБА
1	Вібросита	75
2	Реактор	70

Загальний рівень шуму у цеху (табл. 8), який виникає при одночасній роботі всіх пристроїв (обчислено за формулою:

$$L_{\Sigma} = 10 \lg \left(\sum_{i=1}^n 10^{0,1 \cdot L_i} \right), (4)$$

$$L_{\Sigma} = 10 \times \lg (10^{0,1 \times 75} + 2 \times 10^{0,1 \times 70} + 2 \times 10^{0,1 \times 65} + 10^{0,1 \times 64}) = 77,5, \text{ (дБА)}$$

Таблиця 8 – Відповідність рівня шуму, що виникає в приміщенні цеху [13–15]

	Допустимий рівень шуму, дБА	Фактичний рівень шуму, дБА
Цех	80	77,5

Джерела небезпечних та шкідливих хімічних факторів у виробництві

На підприємстві регулярно викидаються небезпечні речовини в оточуюче середовище.

У таблиці 9 умовні позначення визначають різні типи шкідливих речовин, таких як пари та гази, аерозолі, речовини з гостронаправленим механізмом дії, спричинення алергічних реакцій в умовах виробництва, а також аерозолі, які переважно мають фіброгенний вплив [13–15].

Таблиця 9 – Максимально допустимі рівні вмісту небезпечних речовин у місцях праці [13–15]

п/п	Назва речовини	Величина ГДК, м/м ³	Клас безпеки	Агрегатний стан	Особливості дії на організм
1	Пари розчинів	50	4	п	АФ
2	Озон	0,1	1	п	О
3	Бактеріальні забруднення	30	4	п	АФ

Системи очищення водостоку використовуються для зменшення негативного впливу на навколишнє середовище. Концентрація шкідливих

речовин у робочій зоні має відповідати встановленим гранично–допустимим нормам, як визначено відповідно до документу «Гігієнічні регламенти хімічних речовин у повітрі робочої зони» N 741/35024 від 03.08.2020[23].

Для зменшення вмісту хімічних небезпек в повітрі рекомендується встановлювати системи вентиляції, які поєднують локальний витяжний та загальнообмінний принципи [13–15].

Пожежна безпека

1. Для збереження легкозаймистих і горючих рідин передбачено окремі дільниці і спеціальну тару для їх зберігання.

2. На всіх дільницях розміщені вуглекислотні (ОУ–2, ОУ–5), пінні (ОХП–10) вогнегасники, а також ящики з піском.

3. У виробничому цеху наявна система раннього виявлення пожежі, яка використовує біметалеві сповіщувачі АТСМД (автоматичні теплові сповіщувачі максимальної дії) [13–15].

Цей цех класифікується як В П–Па (пожежонебезпечна) за ступенем вибухонебезпеки. В лабораторії можливість виникнення пожежі може бути пов'язана з несправністю електричної мережі та обладнання, короткими замиканнями в електричних ланцюгах, перегрівом устаткування та недбалим поводженням з паливно–мастильними матеріалами [13–15].

Безпека електричних систем

Ефективність заходів безпеки на робочому обладнанні значно впливає на загальну безпеку працівників. На дільниці використовується закритий тип електропроводки у тонкостінних сталевих трубах, а всі струмопровідні елементи механізмів ізолювані [13–15].

Усі пристрої та електричне обладнання заземлені таким чином, що опір заземлення не перевищує 4 Ом. Для підключення обладнання до мережі використовуються розподільні шафи. Захист електричного обладнання від короткого замикання здійснюється за допомогою автоматичних вимикачів та запобіжників [13–15].

Вибір типу провідника ЕМ та розрахунок його поперечного перетину відбуваються з урахуванням допустимого рівня нагрівання (додаток Г) [13–15].

4.2 Інженерні рішення для забезпечення безпеки умов праці (технологічного процесу, діяльності, цеху, лабораторії тощо)

З урахуванням необхідності контролю за мікрокліматом існують рекомендації щодо забезпечення технічними засобами для створення необхідних параметрів мікроклімату (табл.10) та оптимальних характеристик повітрообміну на постійних робочих місцях в залежності від пори року (табл. 11).

Таблиця 10–Забезпечення технічними засобами для створення необхідних параметрів мікроклімату [26]

Найменування	Марка	Необхідна кількість
Радіатор	Mirado 90/500	3 шт по 10 секцій
Кондиціонер	DAIKIN FTX35JV/RX35JV	2 шт
Припливна установка	Vents МПА...Е	1 шт

Таблиця 11–Основні характеристики обміну повітрям[13–15], [26]

№ з/п	Приміщення	Оптимальні параметри повітря на постійних робочих місцях у холодний/теплий період року			Фактори, які визначають повітрообмін	Схема вентиляції приміщень
		температура °С	відносна вологість %	швидкість руху повітря в робочій зоні, м/с		
	Цех	17–19/20–22	40–60	0,2 0,3	Продування. Місцеве відсмоктуван	Витяжка через м. в. і загальна через в. з.

					ня і тепловиділен ня	Приплив дорівнює витяжці з верхньої зони
--	--	--	--	--	----------------------------	---

Запропоновані заходи для захисту від впливу хімічних речовин включають технологічні, організаційні та використання ЗІЗ (засобів індивідуального захисту) від дії хімічних речовин [13–15] (табл. 12).

Таблиця 12–Засоби та заходи захисту від хімічних речовин [26]

Технологічні	Обладнання	– витяжка над лабораторними приладами;
	Приміщення	– хімічні речовини зберігаються у шафі з механічним замиканням; – на робочій дільниці встановлюється спеціальна нахилена витяжна панель для рівномірного відведення повітря над обладнанням; – розміщення кондиціонерів для регулювання клімату в приміщенні;
Організаційні		– навчання працівників через інструктаж. – проведення регулярних медичних оглядів; – моніторинг чистоти поверхонь столів, підлоги, стін та меблів для підтримання чистоти і порядку;
Засоби індивідуального захисту		– використання спеціального одягу,

	такого як гумові рукавички та білий халат.
--	--

На даній ділянці обладнання живиться від напруги 380 В, в той час як система освітлення працює від 220 В. Зазвичай для напруг до 1000 В використовують системи з глухо заземленою нейтральною. Це дозволяє застосовувати занулення для забезпечення безпеки в електромережі [26].

Таблиця 13–Заходи по електробезпеці[26]

Технологічні	При нормальному режимі роботи	Застосування подвійної ізоляції для струмовідних частин типу МС21–12. Забезпечення недоступності струмовідних ділянок. Використання попереджувальних засобів, таких як звукова або світлова сигналізація. Здійснення вирівнювання потенціалів для зменшення ризику.
	При аварійному режимі роботи	Захисне занулення TN–C–S
Організаційні		Розміщення інформативних плакатів і проведення інструктажу з питань електробезпеки. Періодична перевірка всіх приладів для виявлення можливих пошкоджень.
Засоби індивідуального захисту		Використання діелектричного взуття, килимків та ізолюючих підставок

4.3 Розрахунок інженерного рішення

Для розрахунку продуктивності системи вентиляції використовуються наступні вихідні дані [13–15], [26]:

– Початкова температура повітря при вході у виробниче приміщення складає 15°C, а температура повітря при виході із виробничого приміщення – 25°C;

– Вологість повітря при вході в приміщення становить 10 грамів на кілограм сухого повітря, в той час як вихідна вологість дорівнює 15.5 грамам на кілограм сухого повітря;

– Концентрація шкідливих компонентів у повітрі при вході складає 320 міліграм на кубічний метр, а при виході – 1550 міліграм на м³;

– Теплонадлишок у виробничому приміщенні становить 16 кіловат;

– Вологонадлишок у виробничому приміщенні складає 4.5 кг/год;

– Надходження шкідливих компонентів до повітряного середовища приміщення становить 1250 грамів на годину;

– Об'єм виробничого приміщення дорівнює 350 кубічним метрам;

Необхідно обчислити повітропродуктивність системи вентиляції, що враховує теплове навантаження, для компенсації надмірного тепла, що надходить у виробничому приміщенні $V_v, \text{м}^3/\text{год}$ [13–15], [26]:

$$V_v = 3600 \cdot Q / (c_n \rho_n (t_{вух} - t_{вх})). \quad (5)$$

Ізобарна теплоємність повітря співвідноситься з його густиною. При нормальних умовах, ізобарна теплоємність повітря (сп) становить 1,01 кДж/(кг·0C), тоді як його густина (рп) під стандартним тиском і температурою складає 1,205 кг/м³.

$$V_e = 3600 \cdot 16 / (1,01 \cdot 1,205(25 - 15)) = 4733 \text{ м}^3/\text{год}.$$

Необхідно також визначити обсяг повітря, який потрібно надавати системі вентиляції для виведення надмірної вологості з виробничого приміщення. V_e^I , $\text{м}^3/\text{год}$.

$$V_e^I = 1000 \cdot W / (\rho_n (d_{\text{вих}} - d_{\text{вх}})). \quad (6)$$

Розрахунок обсягу V_e^I вентиляційної системи виражається як 1000 помножити на W , поділене на добуток ρ_n та різниці між значеннями $d_{\text{вих}}$ та:

$$d_{\text{вих}} = 1000 \cdot 4,5 / (1,205 (15 - 10)) = 747 \text{ м}^3/\text{год}.$$

Також необхідно визначити об'єм повітря, який необхідно постачати системі вентиляції для виведення надлишкових шкідливих речовин з виробничого приміщення, V_e^{II} , $\text{м}^3/\text{год}$ [13–15], [26]:

$$V_e^{II} = 1000 \cdot M / (c_{\text{вих}} - c_{\text{вх}}) = 1000 \cdot 1250 / (1550 - 320) = 1016 \text{ м}^3/\text{год}.$$

Отже, як вихідне значення для розрахунку необхідної продуктивності повітря в системі вентиляції, потрібно взяти об'єм V в метрах кубічних на годину, вибравши більше значення з тих, що отримані для необхідної продуктивності системи вентиляції [13–15], [26].

Кратність циркуляції, яку забезпечує припливно-витяжна система вентиляції в приміщенні виробничого призначення, потрібно переформулювати. κ , год^{-1} .

$$\kappa = V_e / V_n = 4733 / 350 = 14 \text{ год}^{-1}.$$

Якщо отримане значення кратності циркуляції перевищує нормативне значення, тоді необхідно перерахувати повітропродуктивність системи вентиляції:

$$V_6 = \kappa_n \cdot V_n \text{ м}^3/\text{год} \quad (7)$$

Кратність циркуляції виробничого приміщення, яка становить 14 оборотів на годину, відповідає нормативним вимогам для таких приміщень, за винятком цехів з особливо небезпечними умовами праці [13–15], [26].

Механічна вентиляція (рис. 4.1) має численні переваги над природною системою. Ця система може бути припливною або витяжною. У припливній системі свіже повітря забирається ззовні та розподіляється по всіх приміщеннях, тоді як забруднене повітря витісняється на свіже через двері, вікна або інші технічні отвори [13–15], [26].

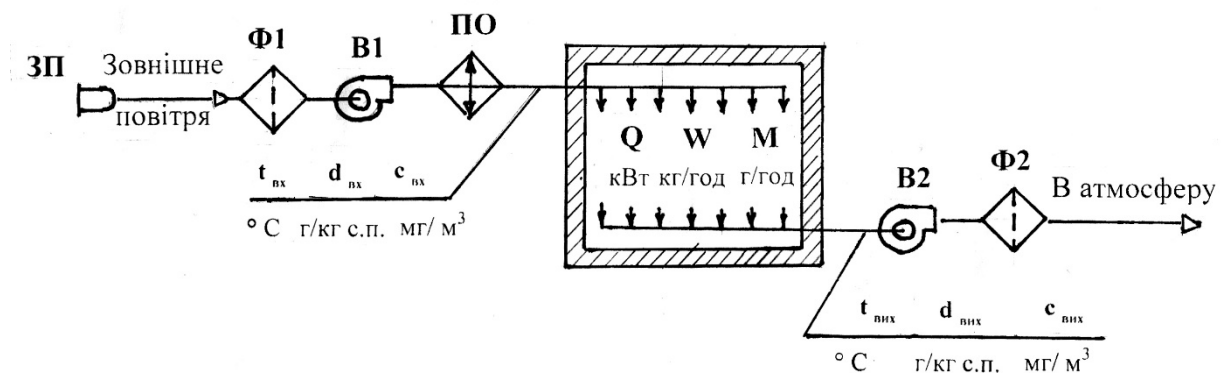


Рисунок 4.1 – Схема вентиляційної системи

Схема вентиляційної системи має наступну структуру: вона включає забірний пристрій (ЗП), фільтри (Ф1, Ф2), вентилятори (В1, В2), повітроохолоджувач (ПО) та здійснює регулювання теплових навантажень (Q), надлишку вологи (W) та видалення шкідливих речовин у виробничому приміщенні (M) [14],[26].

Витяжна вентиляція дозволяє видалити забруднене та перегріте повітря з усього об'єму приміщення. Механічна вентиляція загальноповітряного теплообмінника має два окремі блоки: один для подачі чистого повітря інший для видалення забрудненого [13–15], [26].

Механічна вентиляція дозволяє обробляти як вхідне, так і виходяще повітря. Свіже повітря можна очистити, прогріти (охолодити), зволожити (висушити), а видалене повітря очистити або вивести через розсіювальні труби. Місцева механічна вентиляція може забезпечити приплив або відтік повітря в будь-якій точці викиду тепла або токсичних речовин [13–15], [26].

Отже, розраховані параметри проектування припливно-витяжної вентиляції для виробничого приміщення, з розрахунковою кратністю повітрообміну 14 год⁻¹, що є достатнім для цього виробничого приміщення.

4.4 Вимоги безпеки в надзвичайних ситуаціях

У випадку пробою електричної напруги на корпус електродугового агрегату необхідно відключити рубильник і довести до відома про це майстра або начальника дільниці. У разі потрапляння кого-небудь під напругу, необхідно відключити електродуговий агрегат від мережі, покласти потерпілого на дерев'яний настил, підклавши під голову ватник, викликати лікаря за телефоном 103 і, якщо це необхідно, зробити пострадалому штучне дихання [26].

У випадку загорання електродугового агрегату необхідно відключити рубильник і приступити до гасіння пожежі за допомогою вогнегасника. Кожен робітник і службовець, що виявив пожежу або загорання, зобов'язаний [26]:

- у разі оголошення повітряної тривоги спуститися до укриття;
- негайно сповістити про це в заводську пожежну охорону за телефоном 101;
- приступити до гасіння вогню пожежі наявними в цеху (на дільниці) засобами пожежогасіння (вогнегасник, пісок, пожежний кран тощо);
- викликати до місця пожежі посадових осіб (начальника цеху, дільниці) [14], [26].

У разі одержання травми необхідно довести до відома про це майстра, начальника дільниці та звернутися в медпункт [26].

Для запобігання пожеж у цеху важливо забезпечувати постійний контроль та профілактику ізоляції, належність запобіжників у електронному устаткуванні та наявність аварійного відключення обладнання [26].

Також потрібні первинні засоби пожежегасіння, вогнегасники, системи оповіщення, а також звукова та світлова сигналізація, як визначено відповідно до стандартів ДСТУ ПБ 013–2015 та ДСТУ ПБ 001–2015 [24–25].

Частини устаткування, які можуть спричинити пожежу легкозаймисті, мають бути захищені вогнегасними матеріалами. Для евакуації персоналу виробництва, розміри вхідних дверей складають 1,5 м в ширину та 2,4 м у висоту, ширина коридору – 1,8 м [24–25].

У випадку виникнення пожежі, приміщення має план евакуації, а внутрішні отвори в стінах обладнані протипожежними дверима, які витримують вогонь протягом не менше 0,75 години [24–25].

Для гасіння пожеж (табл. 13) рекомендується використовувати вуглекислотні вогнегасники ПВ–5, оскільки вони ефективні для тушіння пожеж у електроустановках під напругою [24–25].

Таблиця 13–Визначення виду та чисельності вогнегасників[13–15], [26]

Найменування приміщення	Ступінь ризику виробничих приміщень у відношенні до пожежі та вибухонебезпеки.	Вогнегасники	
		Тип	Кількість
Цех	В П–Іа	ПВ	4

Вогнегасники слід розміщувати на видних і доступних місцях на висоті 1,5 м від підлоги. Крім того, передбачено наявність внутрішнього телефону для швидкого сповіщення персоналу управління в разі виникнення пожежі [24–25].

Для забезпечення безпеки від пожежі (табл. 14) необхідно використовувати систему пожежної сигналізації (рис. 4.2.), оснащену датчиками НДФ-І та ДПД, а також вогнегасники типу ОУ, оскільки це відповідає класу пожежної небезпеки Е, який включає аварійні ситуації, пов'язані з електроустановками [24–25].

Таблиця 14–Заходи з пожежної безпеки [13–15], [26]

Технологічні	У планах передбачено встановлення пожежної сигналізації РУОП-1, з розміщенням сповіщувачів на відстані 3 м один від одного. В приміщенні та у загальному коридорі поряд із цехом передбачено наявність ручних вуглекислі вогнегасники ПВ-3 або ПВ-5 (на площу 24 м ² необхідна кількість – 1 вогнегасника кожного типу); У загальному коридорі знаходиться пожежний кран та рукав; Своєчасне проведення профілактичних оглядів, ремонтів устаткування.
Організаційні	Забезпечено легкий доступ до мережевих вимикачів та рубильників. Проведений інструктаж з пожежної безпеки. Організовані навчальні заходи з пожежної охорони. Розроблено план евакуації.
Засоби індивідуального захисту	Вогнестійкі накидки, саморятувальники ізолюючі СПІ-2

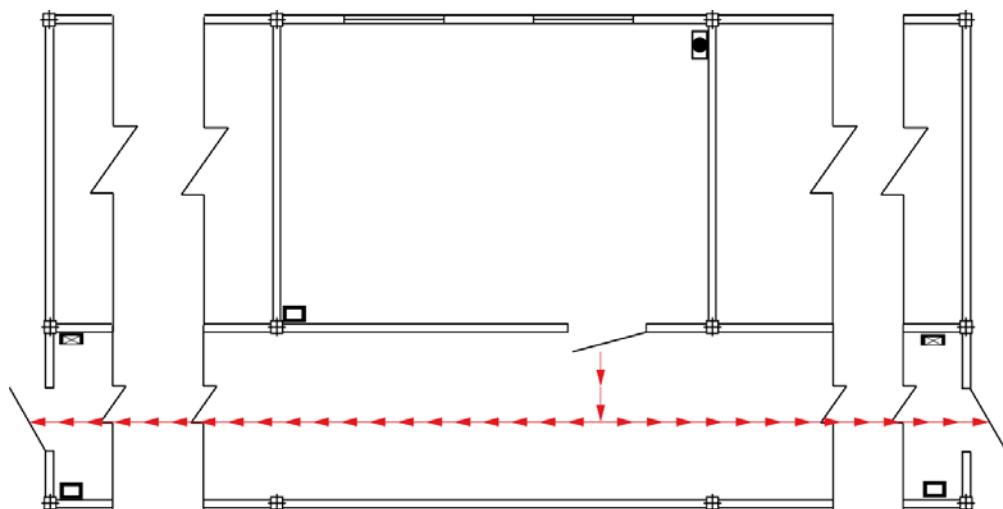


Рисунок 4.2 – План евакуації[13–15], [26]

Проведено ретельний аналіз умов охорони праці на підприємстві, який включає в себе огляд усіх можливих факторів, що впливають на безпеку та здоров'я працівників. Вивчено такі важливі аспекти, як вентиляція, місцеві системи вентиляції, опалення, освітлення, шум та пожежна безпека. На основі цього аналізу розроблено конкретні заходи і засоби для зниження негативного впливу виробничих умов, забезпечення створення безпечного та безшкідливого робочого середовища для працівників.

5 ЕНЕРГЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

5.1 Аналіз енергетичних технологій та їх вплив на екологію

Аналіз енергетичних технологій та їхній вплив на екологію є критично важливим у контексті зростаючої уваги до проблем зміни клімату та сталого розвитку. Технологічні інновації в енергетиці мають потенціал зменшити екологічний вплив виробництва та споживання енергії, але водночас можуть нести й певні ризики та виклики для довкілля.

Традиційні енергетичні технології, засновані на викопних паливах, таких як вугілля, нафта та природний газ, є основними джерелами викидів парникових газів, зокрема вуглекислого газу. Видобуток і використання цих ресурсів також пов'язані з іншими екологічними проблемами, включаючи забруднення повітря, водних ресурсів та землі, а також вплив на біорізноманіття [28].

З іншого боку, розвиток відновлюваних джерел енергії, таких як сонячна, вітрова, гідроенергетика та біоенергія, відкриває шляхи до більш сталого виробництва енергії. Ці технології мають значно нижчий рівень викидів парникових газів у порівнянні з викопними паливами. Однак, вони також несуть певні екологічні виклики, такі як вплив вітрових турбін на птахів та кажанів, потенційне вплив гідроенергетичних станцій на річкові екосистеми та землекористування для сонячних ферм [28].

Розвиток технологій зберігання енергії, особливо літій-іонних батарей, є ключовим для інтеграції відновлюваних джерел в енергетичну систему. Ці технології дозволяють зберігати енергію для її використання в періоди низького виробництва, наприклад, вночі для сонячної енергії. Проте, виробництво та утилізація літій-іонних батарей також мають екологічні наслідки, пов'язані з видобутком сировини та управлінням відходами [28].

Технології, пов'язані з енергетичною ефективністю, такі як поліпшення ізоляції будинків, енергоефективне освітлення та інтелектуальні системи

управління енергоспоживанням, відіграють важливу роль у зменшенні загального енергетичного впливу на довкілля. Ці технології допомагають скоротити споживання енергії та, відповідно, обсяги викидів, пов'язаних з її виробництвом [28].

Водночас вони сприяють зниженню експлуатаційних витрат та покращенню комфорту життя. Розумні енергетичні мережі, що інтегрують різні джерела енергії та автоматизовано управляють потоками енергії для оптимізації її використання, також мають значний потенціал для підвищення ефективності енергосистем та зменшення їх впливу на навколишнє середовище. Вони дозволяють краще балансувати попит та пропозицію, інтегрувати відновлювані джерела та підвищити надійність енергопостачання[28].

Однак, слід враховувати, що перехід до сталої енергетики та інтеграція нових технологій вимагають значних інвестицій та можуть викликати соціально-економічні виклики, зокрема у питаннях забезпечення робочих місць та розвитку відповідної інфраструктури [28].

Також важливо враховувати потенційний вплив на місцеві громади, особливо у випадках великомасштабного розміщення відновлюваних джерел енергії. В цілому, сучасні енергетичні технології відкривають великі можливості для зниження екологічного впливу енергетики, але водночас вимагають комплексного підходу до управління змінами, балансування економічних, соціальних та екологічних вимірів. Ефективний перехід до сталої енергетики є ключовим для досягнення глобальних цілей у сфері сталого розвитку та боротьби зі зміною клімату [28].

5.2 Розрахунок кількості електроенергії та інших енергетичних затрат

Основним завданням цього підрозділу є розрахунок кількості електроенергії, необхідної для забезпечення роботи цеху, а також витрат палива, газів та інших енергетичних затрат[29–30].

Обсяг витрат електроенергії визначають на підставі вибору і розрахунку

кількості технологічного обладнання, використання його встановленої потужності при запланованому режимі роботи[29–30]:

$$\mathcal{E} = M\Phi_0\eta_{зв}K_1K_2, \quad (8)$$

де M – встановлена потужність обладнання, кВт;

Φ_0 – річний фонд часу роботи обладнання, год.;

$\eta_{зв}$ – коефіцієнт завантаження обладнання;

K_1 – коефіцієнт одночасності роботи (приймається рівним: для електричних печей – 0,6; для електродвигунів – 0,3; для генераторів високочастотного нагріву – 0,8);

K_2 – коефіцієнт використання потужності (приймається рівним 0,7).

Витрати енергії піднімально-транспортного обладнання визначають виходячи з його потужності[29–30]..

В умовах малотоннажних виробництв транспортувальне обладнання вибирають разом з основним, а його характеристики вносять у відомість основного обладнання [29–30].

Витрати енергії для санітарно-технічних пристроїв (вентиляції, опалення) визначають у відповідності з вимогами по охороні праці та техніки безпеки [29–30].

Витрати енергії на компресійні і вакуумні установки розраховують на основі потужності встановлених у цеху пристроїв та режимах їхньої роботи[29–30].

Розрахунок витрат енергії на освітлення для кожного приміщення виконують на основі загального плану цеху. Вихідні данні для розрахунку: площа приміщення, необхідна освітлюваність і режим роботи освітлювальних пристроїв [29–30].

Витрати енергії на освітлення розраховують за формулою[29–30]:

$$Q = \frac{Sq\tau f}{1000}, \quad (9)$$

де S – освітлювальна площа, м²;

q – поверхнева густина теплового потоку, Вт/м²;

τ – число годин горіння на рік;

f – коефіцієнт одночасного горіння.

Величину q зазвичай приймають: для виробничих приміщень – 11...15 Вт/м², для побутових і службових приміщень – 10 Вт/м²[29–30].

Залежно від тривалості освітлювального періоду значення τ приймають рівним: для двозмінної роботи – 2500 год, для тризмінної роботи – 4700 год.

Коефіцієнт, який враховує одночасність горіння ламп, приймають: для виробничих прогонів – 0,8; для побутових та службових приміщень – 0,7; для підвалів – 0,9 [29–30].

Результати розрахунків витрат електроенергії зведено в таблиці 15(витрати електроенергії на роботу технологічного обладнання) та 16 (витрати електроенергії на освітлення).

Таблиця 15 – Витрати електроенергії на роботу технологічного обладнання

Найменування споживача струму	Кількість споживачів	Потужність, кВт	Фонд робочого часу на рік, год	Коефіцієнт завантаженості	Коефіцієнт одночасності	Коефіцієнт використання потужності	Річні витрати електроенергії, кВт·год
Синтезатор наночастинок	1	0.5	8760	0.8	0.9	0.7	2192.16
Сепаратор наночастинок	1	0.3	8760	0.6	0.8	0.6	914.04
Наноінжектор	1	0.2	8760	0.4	0.7	0.5	306.72

Мікро-контролер	1	0.1	8760	0.9	1.0	0.9	709.56
Усього витрат, кВт·год	-	-	-	-	-	-	4122.48

Таблиця 16 – Витрати електроенергії на освітлення

Найменування споживача	Освітлювальна площа, м ²	Поверхня щільність теплового потоку, Вт/м ²	Кількість годин горіння на рік, год	Коефіцієнт одночасності горіння	Річні витрати електроенергії, кВт·год
Світлодіодна лампа	0.01	10	8760	0.8	0.07
Енергозберігаюча лампа	0.01	15	8760	0.8	0.11
Усього витрат, кВт·год	-	-	-	-	0.18

6 ОРГАНІЗАЦІЙНО–ЕКОНОМІЧНИЙ РОЗДІЛ

6.1 Розрахунок фонду заробітної плати управлінського та обслуговуючого персоналу університету

У таблиці 17 продемонстровано що значна частина бюджету університету витрачається на заробітну плату управлінського персоналу. Високі оклади ректора, проректорів, деканів факультетів та завідувачів кафедр відображають їх важливість у структурі управління та вказують на високу відповідальність та кваліфікаційні вимоги до цих посад [29–30].

Таблиця 17– Розрахунок фонду заробітної плати управлінського та обслуговуючого персоналу університету[29–30]

Штатна посада	Чисельність, осіб	Місячний посадовий оклад, грн	Річний фонд заробітної плати, грн
Ректор	1	30000	360000
Проректор	2	25000	600000
Декан факультету	4	20000	960000
Завідувач кафедри	8	18000	1728000
Разом (управлінський персонал)			3412000

Старший викладач	10	15000	1800000
Асистент	20	12000	2880000
Лаборант	5	9000	540000
Разом (навчальний персонал)			5220000

Бухгалтер	2	12000	288000
Інженер-програміст	3	15000	540000
Адміністратор	4	10000	480000
Разом (адміністративно-			1308000

технічний персонал)			
---------------------	--	--	--

Усього по університету: 9940000 грн

Розподіл фонду заробітної плати підкреслює центральну роль управлінського персоналу в організації освітнього процесу та стратегічному розвитку університету [29–30].

Таблиця 18 відображає розподіл заробітної плати серед основних і допоміжних робітників університету. Основні викладачі та лаборанти отримують значну частку фонду заробітної плати, що співвідноситься з їх провідною роллю у навчальному процесі [29–30].

Допоміжний персонал, такий як адміністратори, також отримує значну частку заробітної плати, що підкреслює їх важливість у організації та підтримці щоденної діяльності університету. Ця таблиця допомагає зрозуміти, як університет використовує свої фінансові ресурси для забезпечення ефективної роботи та високої якості освітніх послуг [29–30].

Таблиця 18– Розрахунок фонду заробітної плати основних і допоміжних робітників університету[29–30]

Професія, спеціальність	Кваліфікаційний розряд	Годинна тарифна ставка, грн	Обліковий склад, осіб	Кількість годин роботи за рік
Викладач	5	55,28	30	1672
Лаборант	3	43,48	10	1672
Адміністратор	4	48,75	5	1672

Таблиця 19 відображає комплексний підхід до визначення чисельності працівників закладу, враховуючи різні категорії робіт (нормовані та ненормовані) та залучення допоміжних працівників. Вона демонструє, як різні фактори (такі як обсяг роботи, трудомісткість та ефективний час роботи) впливають на загальну чисельність персоналу. Це дозволяє менеджерам цеху оптимізувати штатний розклад, враховуючи специфіку виробництва та необхідну продуктивність. Ключовим елементом тут є забезпечення балансу

між потребами в робочій силі та економічною ефективністю, уникаючи персонального дефіциту чи надлишку.

Таблиця 19– Розрахунок чисельності працівників закладу[29–30]

Показник	Формула	Планові значення
Чисельність працівників, зайнятих на нормованих роботах	$\frac{\sum(Q_i)}{(\text{роб} \cdot \text{вик}) \sum(T_i \cdot Q_i) / (T_{\text{роб}} \cdot K_{\text{вик}})}$	$T_{\{i\}} = 2$ нормо-години, $Q_{\{i\}} = 100$ од., $T_{\{\text{роб}\}} = 1672$ год, $K_{\{\text{вик}\}} = 1.2$
Чисельність основних робітників на ненормованих роботах	$\frac{\sum(S_i)}{(\cdot \text{обл}) \sum(O_i / (S_i \cdot K_{\text{обл}}))}$	$O_{\{i\}} = 10$ об'єктів, $S_{\{i\}} = 3$ зміни, $K_{\{\text{обл}\}} = 0.8$
Чисельність допоміжних працівників	$\frac{\sum(M_{\text{рм}})}{\sum(M_{\text{рм}})}$	$M_{\{\text{рм}\}} = 15$ робочих місць
Загальна чисельність робітників	$\frac{\text{заг}N_{\text{заг}}}{\text{норм}N_{\text{норм}} + \text{ненорм}N_{\text{ненорм}} + \text{доп}N_{\text{доп}}}$	-

Таблиця 20 відображає баланс робочого часу середньооблікового працівника, що є ключовим для планування та розрахунку ефективного фонду робочого часу. Ця таблиця дозволяє управлінцю закладу глибше зрозуміти, як різні чинники, такі як вихідні, святкові дні, планові ремонти, відпустки та захворювання, впливають на загальну кількість робочих годин, доступних для виробництва. Розуміння цих аспектів є критично важливим для ефективного управління трудовими ресурсами та забезпечення високої продуктивності праці.

Таблиця 20– Баланс робочого часу середньооблікового працівника[29–30], [44]

Показники	Планові значення
Кількість календарних днів	365
Вихідні та святкові дні	109
Час на планово-попереджувальний ремонт, днів	10
Номінальний фонд робочого часу, днів	246
Невиходи на роботу, днів (відпустки, захворювання, інше)	26
Явочний робочий час, днів	220
Середня тривалість робочого дня, год	7,9
Внутрішньо змінні втрати робочого часу та простої, год	0,3
Робочі години	7,6
Ефективний фонд робочого часу за рік, год	1672

Інформація з таблиць 19 і 20 може бути інструментом для планування та управління робочими ресурсами у виробничому середовищі. Вона сприяє визначенню оптимальної чисельності працівників, необхідної для досягнення планових показників продуктивності, забезпечуючи при цьому ефективне використання робочого часу.

6.2 Стратегічне планування та управління в організаціях

Важливим є усвідомлення ключових цінностей організації, які впливають на її культуру та спосіб ведення бізнесу. Аналіз зовнішнього середовища, який часто включає PEST-аналіз (Політичний, Економічний, Соціальний, Технологічний), допомагає організаціям зрозуміти зовнішні фактори, які можуть вплинути на їх діяльність. Водночас, SWOT-аналіз (Сильні сторони,

Слабкі сторони, Можливості, Загрози) дозволяє оцінити внутрішні ресурси та потенціал організації [44].

SWOT-аналіз, представлений у таблиці 21, є важливим інструментом для оцінки внутрішньої та зовнішньої обстановки в організаціях. Він демонструє, що ефективне стратегічне планування та управління вимагають глибокого розуміння як сильних, так і слабких сторін організації, а також здатності виявляти можливості для розвитку та визначати потенційні загрози [44]

Використання цього аналізу допоможе організаціям розробити ефективні стратегії, що забезпечать їхню стійкість та конкурентоспроможність у динамічному бізнес-середовищі [44].

Таблиця 21–SWOT-аналіз стратегічного планування та управління в організаціях[29–30], [44]

Категорія	Опис
Сильні сторони	Добре розроблена стратегія, кваліфікована команда, сильна корпоративна культура, інноваційність, ефективні внутрішні процеси.
Слабкі сторони	Обмежені ресурси, недостатня ринкова присутність, високий рівень залежності від кількох клієнтів або постачальників, слабкі канали збуту.
Можливості	Розширення ринку, нові технологічні рішення, стратегічні партнерства, зростаючий попит на продукти/послуги.
Загрози	Зміни в законодавстві, зростаюча конкуренція, економічні коливання, технологічні зміни, зміни у споживацьких уподобаннях.

На основі цих аналізів розробляються стратегічні цілі, які відображають довгострокові амбіції організації. Цілі повинні бути конкретними, вимірюваними, досяжними, реалістичними та обмеженими у часі. Розробка стратегічних ініціатив та планів дій є наступним кроком, який передбачає конкретизацію заходів для досягнення поставлених цілей [29–30], [44].

Ефективне стратегічне управління також вимагає розробки механізмів моніторингу та оцінки, які дозволяють відстежувати прогрес та вчасно вносити корективи в стратегічні плани [45].

Це включає в себе встановлення ключових показників ефективності, регулярне проведення внутрішніх аудитів та адаптацію стратегії відповідно до змін у зовнішньому та внутрішньому середовищі крім того, ефективне стратегічне управління вимагає глибокого розуміння з боку керівництва організації щодо того, як різні елементи стратегії взаємодіють між собою та як це впливає на загальне функціонування організації. Лідери повинні вміти не лише формулювати стратегічні цілі, але й надихати та мотивувати свою команду на їх досягнення [45].

У сучасному динамічному бізнес-середовищі, організації повинні постійно шукати нові способи зростання та покращення через впровадження нових технологій, розробку нових продуктів чи виходи на нові ринки. Ефективне стратегічне управління передбачає здатність антиципувати майбутні тенденції та зміни, а також гнучко реагувати на них, забезпечуючи тривале зростання та розвиток організації [45].

Стратегічне планування та управління в організаціях вимагає комплексного підходу, що містить як аналітичні, так і творчі аспекти управління. Воно включає в себе аналіз зовнішнього середовища та внутрішніх ресурсів, розробку стратегічних цілей та планів дій, ефективне лідерство та комунікацію, а також гнучкість та здатність до інновацій[45].

Все це сприяє створенню сильної та стійкої організаційної структури, здатної досягати своїх цілей та пристосовуватися до мінливого бізнес-середовища.

7 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЄКТУ

7.1 Опис ідеї проекту

Проект є інноваційним та перспективним, оскільки він використовує біодеградуючі наночастинки, які можуть доставляти терапевтичні агенти локальної персоналізованої прецизійної модифікації мікробіому – пробіотики, які можуть модифікувати паратуморальний та внутрішньотуморальний онкобіом пацієнтів, хворих на рак щитовидної залози (табл. 22)[64].

Таблиця 22– Опис ідеї стартап-проекту біодеградуючої наносистеми доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому для лікування раку щитовидної залози [64]

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
<p>Ідея полягає в створенні наночастинок, які можуть переносити терапевтичні агенти, що модифікують мікробіом локально та прецизійно, до пухлини щитовидної залози та впливати на склад мікроорганізмів, які живуть у її навколишньому середовищі. Це може покращити ефективність терапії та зменшити побічні ефекти. Наночастинки розкладаються після виконання своєї функції, не залишаючи токсичних речовин.</p>	<p>1. Лікування раку щитовидної залози, особливо у випадках, коли стандартна терапія неефективна або має виражені побічні ефекти.</p>	Підвищення ефективності та специфічності доставки терапевтичного агента до мікрооточення пухлини
		Зниження токсичності та побічних ефектів терапевтичного агента за рахунок його контрольованого вивільнення та біодеградації наночастинок матриці
		Покращення імунної відповіді та якості життя пацієнтів за рахунок модифікації паратуморального і внутрішньотуморального мікробіому
	<p>2. Дослідження взаємовпливу мікробіому та онкобіому на розвиток та прогресування раку щитовидної залози.</p>	Розробка нових біомаркерів та діагностичних методів для хворих на рак щитовидної залози
		Виявлення потенційних мішеней для превентивної та терапевтичної інтервенції
		Усвідомлення механізмів взаємодії між мікробіомом та онкобіомом
	<p>3. Лікування раку щитовидної залози, особливо у випадках, коли хірургічне втручання або хімотерапія неможливі або небезпечні.</p>	Підвищення ефективності та специфічності, персоналізована прецизійна стратегія лікування
		<p>4. Дослідження впливу радіації на мікробіом і онкобіом та їх роль у захисті від радіаційного пошкодження.</p>
<p>4. Розробка нових методів біологічної терапії та персоналізованої терапії для раку щитовидної залози.</p>	Покращення мікробіомного балансу та здоров'я організму пацієнтів за рахунок стимуляції росту корисних бактерій	

Це може покращити ефективність терапії та зменшити побічні ефекти. Наночастинки матриці з біодеградуючого полімеру розкладаються після виконання своєї функції, не залишаючи токсичних речовин і не потребують повторного інвазивного втручання для видалення матриці після завершення лікування (додаток Д)[64], [66-75]

7.2 Технологічний аудит ідеї проекту

У магістерській дисертації пропонується використати технологію 1 (таб. 23), тому що вона є більш перспективною та безпечною для пацієнтів [64], [66-75].

Таблиця 23 – Технологічна здійсненність ідеї проекту [64], [66-75]

№ п/п	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
Технологія 1	Створення Наночастинок з біодеградуючої полігліколідної матриці, які можуть переносити терапевтичні агенти до пухлини щитовидної залози та впливати на склад інтра- та паратуморального мікробіому	Синтез наночастинок з біодеградуючих полімерів; модифікація їх поверхні для збільшення пористості, регулювання часу деградації; введення наночастинок в організм пацієнта; моніторинг їх розподілу та дії за допомогою 16sРНК-секвенування біоптатів	Частково наявні; потребують подальшого дослідження та вдосконалення	Обмежено доступні; потребують високої кваліфікації, спеціального обладнання та дозволів

Продовження таблиці 23 [64], [66-75]

Технологія 2	Створення наночастинок, які можуть випромінювати тепло при піддачі зовнішньому магнітному полю; використання їх для створення інтратуморальної гіпертермії	Синтез наночастинок з магнетиту, золота та поліетиленгліколю; модифікація їх поверхні для специфічного виявлення та зв'язування з пухлинними клітинами; введення наночастинок в організм пацієнта; застосування зовнішнього магнітного поля для індукції теплового ефекту; моніторинг температури та результатів за допомогою МРТ	Частково наявні; потребують подальшого дослідження та вдосконалення	Обмежено доступні; потребують високої кваліфікації, спеціального обладнання та дозволів
Обрана технологія реалізації ідеї проекту	Технологія 1			

Наночастинки, які можуть переносити активні терапевтичні агенти до пухлини щитовидної залози та впливати на склад паратуморального та інтратуморального мікробіому, покращать ефективність терапії та зменшать побічні ефекти [65-75].

Наночастинки біодеградуєчої матриці з полігліколіду розкладаються після виконання своєї функції, не залишаючи в організмі пацієнта токсичних речовин. Ця технологія не використовується для лікування пухлин. Однак, вона потребує подальшого дослідження та вдосконалення, щоб адаптувати її до специфіки лікувальних стратегій в онкології, що зробить їх більш таргетними та прецизійними [65-75].

7.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

За результатами аналізу (табл. 24) можна зробити висновок, що ринок наномедицини в Україні є привабливим для входження за попереднім оцінюванням, оскільки він має високий потенціал для зростання та інновацій, а також низьку конкуренцію [64-75]. Однак, для входження на цей ринок потрібно мати високу кваліфікацію, значні ресурси та дотримуватися суворих вимог до стандартизації та сертифікації. Також потрібно враховувати, що середня норма

Таблиця 24— Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту [64-75]

№ п/п	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1.	Кількість головних гравців, од	Низька. На ринку наномедицини в Україні наразі присутні лише кілька компаній, які займаються розробкою та виробництвом наночастинок для доставки ліків, таких як Nanopharma, Nanobiotech та Nanomed.
2.	Загальний обсяг продаж, грн/ум.од	Невеликий. Обсяг ринку наномедицини в Україні в 2020 році склав близько 1,5 млрд грн, що становить лише 0,2% від світового ринку, який оцінюється в 200 млрд доларів.
3.	Динаміка ринку (якісна оцінка)	Зростає. За прогнозами експертів, ринок наномедицини в Україні має потенціал для зростання на 15-20% річно в наступні 5 років, завдяки збільшенню попиту на інноваційні та ефективні методи лікування, зокрема раку.
4.	Наявність обмежень для входу (вказати характер обмежень)	Висока. Для входу на ринок наномедицини в Україні потрібно мати високу кваліфікацію та досвід у галузі нанотехнологій, біотехнологій, фармації та медицини, а також значні фінансові та матеріальні ресурси для розробки, виробництва та тестування наночастинок. Крім того, потрібно отримати всі необхідні дозволи, ліцензії, сертифікати та патенти від відповідних державних органів та регуляторів.
5.	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Високі. Для розробки, виробництва та реалізації наночастинок для доставки ліків в Україні потрібно дотримуватися національних та міжнародних стандартів якості, безпеки та ефективності, таких як ISO, GMP, GLP, GCP та ін. Також потрібно пройти всі етапи клінічних випробувань та отримати сертифікат відповідності від Міністерства охорони здоров'я України.
6.	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	Середня. Середня норма рентабельності в галузі наномедицини в Україні в 2020 році склала близько 10%, що є порівнянно низьким показником у порівнянні з іншими галузями фармацевтичної та медичної індустрії. Однак, за прогнозами експертів, цей показник може зрости в майбутньому, якщо будуть створені сприятливі умови для розвитку та інвестування наномедицини в Україні.

рентабельності в галузі є порівнянно низькою та залежить від багатьох факторів (табл. 25– 28), таких як попит, ціноутворення, регулювання, конкуренція та ін.

Таблиця 25– Характеристика потенційних клієнтів стартап-проекту [64-75]

№ п/п	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія (цільові сегменти ринку)	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1	Лікування раку щитовидної залози, особливо у випадках, коли стандартна терапія неефективна або має сильні побічні ефекти.	Пацієнти з раком щитовидної залози, їхні родичі та друзі, онкологи та інші медичні працівники, медичні заклади та організації.	Пацієнти з раком щитовидної залози та їхні родичі та друзі шукають інноваційні та ефективні методи лікування, які можуть покращити якість життя та продовжити тривалість життя. Вони готові сплачувати високу ціну за такий товар, якщо він буде доступний та безпечний. Вони також цікавляться впливом мікробіому на розвиток та прогресування раку та можливістю його модифікації. Онкологи та інші медичні працівники шукають нові та перевірені методи лікування, які можуть підвищити ефективність та специфічність доставки антиракових ліків до пухлинних клітин. Вони також цікавляться науковими доказами та клінічними даними про безпеку та ефективність такого товару. Вони також хочуть мати зручний та надійний спосіб доставки та вивільнення терапевтичних агентів. Медичні заклади та організації шукають рентабельні та конкурентоспроможні методи лікування, які можуть задовольнити потреби та очікування пацієнтів та медичних працівників. Вони також	До продукції: - Висока ефективність та специфічність доставки антиракових ліків до пухлинних клітин. - Висока безпека та низька токсичність товару. - Висока біодеградація та низький екологічний вплив товару. - Висока здатність модифікувати мікробіом та покращити імунну відповідь та якість життя пацієнтів. - Зручний та надійний спосіб доставки та вивільнення терапевтичних агентів. - Наявність всіх необхідних стандартів та сертифікатів відповідності. – Розумна та доступна ціна товару. До компанії-постачальника: - Висока репутація та довіра на ринку. - Висока кваліфікація та досвід у галузі нанотехнологій, біотехнологій, фармації та медицини. - Висока інноваційність та креативність у розробці та виробництві товару. - Висока якість та надійність товару та послуг. – Висока відповідальність та гнучкість у співпраці з партнерами та клієнтами. - Висока готовність до

			хочуть дотримуватися всіх необхідних стандартів та регуляторних вимог.	навчання та адаптації до змін на ринку.
--	--	--	--	---

Таблиця 26 – Фактори загроз [64-75]

№ п/п	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1.	Висока конкуренція на світовому ринку наномедицини.	Стартап-проект може зіткнутися з сильною конкуренцією від великих та відомих компаній, які займаються розробкою та виробництвом наночастинок для доставки ліків, таких як Nanobiotix, Nanovector, Nanomedica та ін. Ці компанії можуть мати переваги в технологічному рівні, фінансових ресурсах, репутації, маркетингу та дистрибуції.	Компанія може реагувати на цю загрозу шляхом пошуку своєї конкурентної переваги, яка відрізняє її від інших гравців на ринку. Наприклад, компанія може фокусуватися на специфічній ніші ринку, наприклад, на лікуванні раку щитовидної залози, та розробляти унікальні та інноваційні рішення, які враховують потреби та очікування цільової аудиторії. Компанія також може використовувати різні канали просування та комунікації, наприклад, соціальні мережі, блоги, подкасти, вебінари, тощо, для підвищення своєї видимості та привабливості для потенційних клієнтів.
2.	Суворе регулювання та стандартизація ринку наномедицини.	Стартап-проект може зіткнутися з високими вимогами та перешкодами для входу на ринок наномедицини, які встановлюються різними державними органами та регуляторами, такими як Міністерство охорони здоров'я України, Європейська агенція з лікарських засобів, Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США та ін. Ці органи та регулятори встановлюють суворі стандарти та критерії для якості, безпеки, ефективності та екологічності наночастинок для доставки ліків, а також вимагають проведення всіх необхідних дозволів, ліцензій, сертифікатів та патентів. Це може	Компанія може реагувати на цю загрозу шляхом вивчення та дотримання всіх необхідних стандартів та регуляторних вимог для свого товару, а також шляхом пошуку та використання різних джерел фінансування, підтримки та консультацій, які надаються різними державними та приватними організаціями, такими як Український фонд стартапів, [Українська асоціація нанотехнологій], [Європейська асоціація наномедицини] та ін. Компанія також може співпрацювати з іншими компаніями, науковими установами та експертами у галузі нанотехнологій, біотехнологій, фармації та медицини, для обміну досвідом, знаннями та ресурсами.

	призвести до збільшення часу, витрат та ризиків для розробки, виробництва та реалізації товару.	
--	---	--

Таблиця 27 – Фактори можливостей [64-75]

№ п/п	Фактор	Зміст можливості	Можлива реакція компанії
1.	Високий попит на інноваційні та ефективні методи лікування раку щитовидної залози.	Стартап-проект може мати високий попит на інноваційні та ефективні методи лікування раку щитовидної залози, який існує серед пацієнтів, їхніх родичів та друзів, онкологів та інших медичних працівників, медичних закладів та організацій. Рак щитовидної залози є одним з найпоширеніших видів раку в Україні, який захворює близько 15 тисяч людей щороку. Стандартна терапія, яка включає хірургічне видалення, радіоактивний йод та гормональну терапію, не завжди ефективна або має сильні побічні ефекти. Тому існує потреба в нових та альтернативних методах лікування, які можуть покращити якість життя та продовжити тривалість життя пацієнтів.	Компанія може реагувати на цю можливість шляхом розробки та пропонування свого товару, який відповідає потребам та очікуванням цільової аудиторії. Компанія може позиціонувати свій товар як інноваційний та ефективний метод лікування раку щитовидної залози, який використовує біодеградуючі полімери, які можуть доставляти пробіотики і модифікувати локальний паратуморальний та інтратуморальний мікробіом. Компанія може також використовувати різні стратегії маркетингу та просування, такі як реклама, паблік рілейшнз, соціальна відповідальність, співпраця з лідерами думок, участь у виставках та конференціях, тощо, для залучення та утримання потенційних клієнтів.
2.	Розвиток наукових досліджень та технологічних інновацій у галузі наномедицини	Стартап-проект може скористатися розвитком наукових досліджень та технологічних інновацій у галузі наномедицини, який відбувається в Україні та світі. Наномедицина є однією з найперспективніших та найдинамічніших галузей науки та технологій, яка вивчає використання наночастинок для діагностики, лікування та профілактики різних захворювань, зокрема раку. У галузі наномедицини постійно з'являються нові відкриття, методи, матеріали та застосування, які покращують якість та ефективність медичної допомоги. У галузі наномедицини також існує високий рівень міждисциплінарності та міжнародної співпраці, які сприяють обміну знаннями, досвідом та ресурсами між різними науковцями, інженерами, лікарями та іншими	Компанія може реагувати на цю можливість шляхом постійного вивчення та аналізу наукових досліджень та технологічних інновацій у галузі наномедицини, які стосуються її товару та ринку. Компанія може використовувати різні джерела інформації, такі як наукові журнали, конференції, вебінари, патенти, тощо, для отримання актуальних та достовірних даних. Компанія може також адаптувати та вдосконалювати свій товар відпові

	фахівцями.	
--	------------	--

Таблиця 28 – Ступеневий аналіз конкуренції на ринку [64-75]

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється дана характеристика	Вплив на діяльність підприємства (можливі дії компанії, щоб бути конкурентоспроможною)
1. Вказати тип конкуренції	- монополістична	Тип конкуренції на ринку наномедицини є монополістичним, оскільки на ньому існує багато продавців, які пропонують схожі, але не ідентичні товари, які мають певні відмінності за якістю, дизайном, функціональністю, брендом тощо. Кожен продавець має певну ринкову владу та можливість впливати на ціну свого товару, але не може ігнорувати реакцію конкурентів та попиту споживачів. Продавці також стикаються з бар'єрами входу та виходу з ринку, такими як високі витрати на розробку, виробництво, рекламу, дотримання стандартів та регуляторних вимог тощо.
2. За рівнем конкурентної боротьби	- національний	Рівень конкурентної боротьби на ринку наномедицини є національним, оскільки на ньому присутні як вітчизняні, так і іноземні продавці, які конкурують за українських споживачів. В Україні існує близько 20 компаній, які займаються розробкою та виробництвом наночастинок для медичних цілей, таких як Нанофарм, Наноорганіка, Наномедтех та ін. Однак, вони також стикаються з конкуренцією з боку іноземних компаній, які входять на український ринок через імпорт, експорт, ліцензування, співпрацю, тощо. Деякі з них є світовими лідерами у галузі наномедицини, такі як Nanobiotix, Nanovector, Nanomedicata ін.
3. За галузевою ознакою	міжгалузева/ внутрішньогалузева	Конкуренція на ринку наномедицини може бути як міжгалузевою, так і внутрішньогалузевою. Міжгалузева конкуренція виникає, коли стартап-проект може конкурувати з галузями хімічної, біологічної, фармацевтичної, медичної тощо. Внутрішньогалузева конкуренція виникає, коли однакові або схожі товари чи послуги пропонуються різними компаніями

		в межах однієї галузі. Наприклад, стартап-проект може конкурувати з іншими компаніями, які займаються розробкою та виробництвом наночастинок для доставки ліків.
--	--	--

Продовження таблиці 28 [64-75]

4. Конкуренція за видами товарів	- товарно-родова - товарно-видова - між бажаннями	Товарно-родова конкуренція виникає, коли наприклад, стартап-проект може конкурувати з іншими товарами, які належать до категорії наномедицини, але мають різні типи, розміри, форми, матеріали, функції наночастинок. Товарно-видова конкуренція виникає, коли стартап-проект може конкурувати з іншими товарами, які належать до виду наночастинок для доставки ліків, але мають різні бренди, які відрізняються за репутацією, якістю, ціною, рекламою тощо. Між бажаннями конкуренція виникає, коли стартап-проект може конкурувати з іншими товарами, які належать до різних категорій, але задовольняють потребу в лікуванні раку щитовидної залози, такими як хірургічне видалення, радіоактивний йод, гормональна терапія тощо.
5. За характером конкурентних переваг	нецінова	Нецінова перевага полягає в тому, що вона може забезпечити більш ефективну, безпечну та цільову терапію, порівняно з традиційними методами.
6. За інтенсивністю	марочна	Здійснювати наукові дослідження та експерименти, щоб підтвердити ефективність, безпеку та біосумісність своєї наносистеми, а також виявити її переваги перед іншими методами лікування. Отримувати необхідні патенти, ліцензії та сертифікати, щоб захистити свої інтелектуальні права та довіру споживачів. Співпрацювати з медичними установами, науковими центрами та іншими зацікавленими сторонами, щоб проводити клінічні випробування, отримувати зворотний зв'язок та розширювати ринки збуту. Формувати позитивний імідж та репутацію своєї компанії, використовуючи різні канали комунікації, такі як сайт, соціальні мережі, наукові публікації, прес-релізи,

		рекламні кампанії тощо. Розробляти та вдосконалювати свою стратегію ціноутворення, враховуючи вартість виробництва, конкурентну ситуацію, попит та платоспроможність споживачів, а також соціальну відповідальність.
--	--	---

За результатами аналізу таблиць 29, 30[64-75] можна зробити висновок, що робота на ринку наномедицини є принципово можливою, але вимагає високого рівня інноваційності, якості, безпеки, ефективності та екологічності товару, а також врахування потреб, очікувань, бажань та можливостей споживачів, які є досить вимогливими та чутливими до ціни, замінності та інтеграції. Конкурентна ситуація на ринку є досить напруженою та жорсткою, оскільки на ньому присутні як вітчизняні, так і іноземні продавці, які пропонують схожі, але не ідентичні товари, які мають певні відмінності за якістю, дизайном, функціональністю, брендом тощо, а також різні альтернативні методи лікування раку щитовидної залози, які можуть бути дешевшими, доступнішими, безпечнішими, ефективнішими, екологічнішими тощо [64-75].

Також на ринку існують високі бар'єри входу та виходу, які включають високі витрати, складність та непередбачуваність науково-технічного процесу, високі вимоги до якості, безпеки, ефективності та екологічності наночастинок, жорстке регулювання та контроль з боку державних органів, медичних установ та громадських організацій, необхідність забезпечення довіри та лояльності споживачів, які можуть бути скептично налаштовані до нових технологій [64-75].

Таким чином, проект повинен мати такі (табл.31) характеристики (сильні сторони), щоб бути конкурентоспроможним на ринку: унікальність та інноваційність товару, який відрізняється від товарів конкурентів за якістю, дизайном, функціональністю, брендом тощо; нецінові методи конкуренції, такі як реклама, соціальна відповідальність, співпраця з лідерами думок, участь у

виставках та конференціях, тощо, для формування позитивного іміджу та лояльності клієнтів; постійне вдосконалення та адаптація товару до змін на ринку; врахування потреб та очікувань українських споживачів, а також особливостей національного законодавства, соціальних умов тощо; висока якість та безпека товару, а також отримання всіх необхідних дозволів, ліцензій, сертифікатів та патентів [64-75].

Таблиця 29 – Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером [64-75]

Прямі конкуренти в галузі	Потенційні конкуренти	Постачальники	Клієнти	Товари-замінники
<i>Навести перелік прямих конкурентів</i>	<i>Визначити бар'єри входження в ринок</i>	<i>Визначити фактори сили постачальників</i>	<i>Визначити фактори сили споживачів</i>	<i>Фактори загроз з боку замінників</i>
Прямими конкурентами в галузі наномедицини є інші компанії, які займаються розробкою та виробництвом наночастинок для доставки ліків, такі як [Нанофарм], [Наноорганіка], [Наномедтех] та ін. в Україні, а також [Nanobiotix], [Nanovector], [Nanomedica] та ін. за кордоном.	Бар'єри входження в ринок наномедицини є досить високими, оскільки вони включають: – високі витрати на розробку, виробництво, тестування, сертифікацію та патентування наночастинок; – складність та непередбачуваність науково-технічного процесу; – високі вимоги до якості, безпеки, ефективності та екологічності наночастинок; – жорстке регулювання та контроль з боку державних органів, медичних установ та громадських організацій; – необхідність	Фактори сили постачальників в галузі наномедицини є досить низькими, оскільки вони включають: – велику кількість постачальників сировини, обладнання, послуг тощо, які пропонують стандартизовані та легко замінні продукти; – низьку залежність від постачальників, оскільки компанії можуть використовувати власні ресурси, здійснювати імпорт, співпрацювати з науковими установами тощо; – низьку загрозу інтеграції постачальників,	Фактори сили споживачів в галузі наномедицини є досить високими, оскільки вони включають: – велику кількість споживачів, які складаються з медичних установ, лікарів, пацієнтів, страхових компаній тощо, які мають різні потреби, очікування, бажання та можливості; – високу чутливість до ціни, якість, безпеку, ефективність та екологічність наночастинок, які впливають на рівень попиту та задоволеності споживачів; – високу загрозу заміни, оскільки споживачі можуть вибирати з різних альтернативних методів лікування раку щитовидної залози, таких як хірургічне	Фактори загроз з боку замінників в галузі наномедицини є досить високими, оскільки вони включають: – велику кількість замінників, які пропонують різні методи лікування раку щитовидної залози, такі як хірургічне видалення, радіоактивний йод, гормональна терапія тощо, які можуть бути дешевшими, доступнішими, безпечнішими, ефективнішими, екологічнішими тощо; – високу схожість потреб, які задовольняють замінники, оскільки вони також спрямовані на зниження

	забезпечення довіри та лояльності споживачів, які можуть бути скептично налаштовані до нових технологій.	оскільки вони не мають достатньої кваліфікації, досвіду, фінансів, патентів тощо, щоб виробляти наночастинки для доставки ліків.	видалення, радіоактивний йод, гормональна терапія тощо; – високу загрозу інтеграції, оскільки деякі споживачі, зокрема медичні установи та наукові організації, можуть мати власні лабораторії, науковців, патенти тощо.	ризик, покращення якості життя, збільшення тривалості життя пацієнтів з раком щитовидної залози; – низьку лояльність до наночастинок, оскільки вони є новою та неперевіреною технологією.
--	--	--	--	---

Таблиця 30 –Обґрунтування факторів конкурентоспроможності [64-75]

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування
1	Низькі витрати виробництва	Цей фактор дозволяє знизити ціну продукції, підвищити рентабельність та конкурентну перевагу на ринку, де існує висока чутливість до ціни з боку споживачів.
2	Унікальність, особливість пропозиції	Цей фактор дозволяє відрізнитися від інших продавців нано-частинок для доставки ліків, які можуть пропонувати схожі, але не ідентичні товари, які мають певні відмінності за якістю, дизайном, функціональністю, брендом тощо.
3	Доступний і якісний сервіс	Цей фактор дозволяє забезпечити задоволення та лояльність клієнтів, які мають різні потреби, очікування, бажання та можливості, а також підвищити репутацію та імідж компанії на ринку.
4	Еко-орієнтація продукції	Цей фактор дозволяє відповідати вимогам екологічності нано-частинок, які впливають на безпеку, ефективність та здоров'я споживачів, а також враховувати особливості національного законодавства, культури, економіки, соціальних умов тощо.
5	Якість продукції (послуг)	Цей фактор дозволяє відповідати вимогам якості наночастинок, які впливають на безпеку, ефективність та здоров'я споживачів, а також отримати всі необхідні дозволи, ліцензії, сертифікати та патенти.
6	Своєчасний висновок продукції (послуг) на ринок	Цей фактор дозволяє використовувати переваги першопрохідця, зайняти нішу на ринку, залучити потенційних клієнтів, отримати конкурентну перевагу над іншими продавцями, які можуть вийти на ринок пізніше.

Таблиця 31– Аналіз сильних та слабких сторін біодеградуючої наносистеми доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому для лікування раку щитовидної залози [64-75]

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Бали	Рейтинг
-------	-------------------------------	------	---------

		1-20	товарів-конкурентів
1	Низькі витрати виробництва	15	+1
2	Унікальність, особливість пропозиції	18	+2
3	Доступний і якісний сервіс	16	+1
4	Екоорієнтація продукції	17	+2
5	Якість продукції (послуг)	19	+3
6	Своєчасний висновок продукції (послуг) на ринок	14	0

За результатами порівняльного аналізу (табл. 32, 33) можна зробити висновок, що стартап-проект має перевагу над іншими продавцями наночастинок для доставки ліків за більшістю факторів конкурентоспроможності, окрім низьких витрат виробництва та своєчасного висновку продукції (послуг) на ринок, де він має аналогічний або нейтральний рейтинг [64-75]. Це означає, що проект має сильні сторони, які дозволяють йому відрізнятись від конкурентів за унікальністю, особливістю, екоорієнтацією, якістю та сервісом, але також має слабкі сторони, які потребують поліпшення, такі як витрати виробництва та швидкість виходу на ринок[64-75].

Таблиця 32 – SWOT- аналіз стартап-проекту [64-75]

Сильні сторони:	Слабкі сторони:
Унікальність та інноваційність товару, який відрізняється від товарів конкурентів за якістю, дизайном, функціональністю, брендом тощо.	- Високі витрати на розробку, виробництво, тестування, сертифікацію та патентування наночастинок.
Екоорієнтація продукції, яка відповідає вимогам екологічності наночастинок, які впливають на безпеку, ефективність та здоров'я споживачів, а також враховує особливості національного законодавства, культури, економіки, соціальних умов тощо.	- Складність та непередбачуваність науково-технічного процесу.
Висока якість та безпека товару, а також отримання всіх необхідних дозволів, ліцензій, сертифікатів та патентів.	- Жорстке регулювання та контроль з боку державних органів, медичних установ та громадських організацій.
Доступний і якісний сервіс, який забезпечує задоволення та лояльність клієнтів, які мають різні потреби, очікування, бажання та можливості, а	- Необхідність забезпечення довіри та лояльності споживачів, які можуть бути скептично

також підвищує репутацію та імідж компанії на ринку.	налаштовані до нових технологій.
Своєчасний висновок продукції (послуг) на ринок, який дозволяє використовувати переваги першопрохідця, зайняти нішу на ринку, залучити потенційних клієнтів, отримати конкурентну перевагу над іншими продавцями, які можуть вийти на ринок пізніше.	- Низька залежність від постачальників, оскільки компанії можуть використовувати власні ресурси, здійснювати імпорт, співпрацювати з науковими установами тощо.

Таблиця 33 – SWOT- аналіз стартап-проекту [64-75]

Можливості:	Загрози:
Зростання попиту на інноваційні методи лікування раку щитовидної залози, які можуть бути ефективнішими, безпечнішими, екологічнішими тощо.	Посилення цінової конкуренції з боку інших продавців наночастинок для доставки ліків, які можуть пропонувати дешевші, доступніші, схожі, але не ідентичні товари.
Розвиток науково-технічної бази та інфраструктури для розробки, виробництва, тестування, сертифікації та патентування наночастинок.	Зміна законодавства та регулювання в галузі наномедицини, які можуть ускладнити або заборонити використання наночастинок для доставки ліків.
Розширення ринку та виходу на міжнародний рівень за допомогою маркетингу, паблік рілейшнз, соціальної відповідальності, співпраці з лідерами думок, участі у виставках та конференціях тощо.	Зростання конкуренції з боку альтернативних методів лікування раку щитовидної залози, які можуть бути дешевшими, доступнішими, безпечнішими, ефективнішими, екологічнішими тощо.
Створення стратегічних партнерств та альянсів з іншими компаніями, науковими установами, медичними організаціями, громадськими ініціативами тощо для спільної розробки, виробництва, розповсюдження та просування наночастинок для доставки ліків.	Виникнення негативних наслідків або побічних ефектів від використання наночастинок для доставки ліків, які можуть погіршити здоров'я та якість життя споживачів, підірвати довіру та лояльність до товару, спричинити судові позови та штрафи

За результатами аналізу можна зробити висновок, що найкращою альтернативою ринкового впровадження стартап-проекту є співпраця з бізнес-

інкубаторами, оскільки вона має високу ймовірність отримання ресурсів та найкоротші строки реалізації. Ця альтернатива дозволить проекту отримати не тільки фінансову підтримку, але й доступ до необхідної інфраструктури, менторства та мережі контактів, які можуть сприяти розвитку та просуванню проекту на ринку [64-75].

Таблиця 34 – Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту [64-75]

№ п/п	Альтернатива (орієнтовний комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1	Самостійне впровадження проекту за рахунок власних ресурсів та залучення кредитів	Низька	2 роки
2	Співпраця з венчурними фондами та бізнес-ангелами для отримання фінансування та консультацій	Середня	1 рік
3	Участь у конкурсах та грантах для отримання фінансування та підтримки	Висока	6 місяців
4	Співпраця з бізнес-інкубаторами для отримання фінансування, інфраструктури, менторства та мережі контактів	Висока	6 місяців

7.4 Розроблення ринкової стратегії проекту

За результатами аналізу цільових груп потенційних споживачів (табл. 35,36) [64-75], автори ідеї обирають першу та другу групи, для яких вони пропонуватимуть свій товар, та визначають стратегію диференційованого маркетингу. Ця стратегія дозволить проекту враховувати специфіку та потреби різних сегментів ринку, а також збільшити обсяги продажу та прибутків. Для кожного з сегментів ринку буде розроблено окремий комплекс маркетингу, який включатиме відповідні характеристики товару, ціну, канали розподілу та комунікації.

Таблиця 35 – Визначення базової стратегії розвитку [64-75]

№ п/п	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку
1	Співпраця з бізнесом для отримання фінансування, інфраструктури, менторства та мережі контактів	Диференційовані маркетинг	- Унікальність, особливість пропозиції; - Екоорієнтація продукції; - Висока якість та безпека продукції; - Доступний і якісний сервіс	Стратегія диференціації

Таблиця 36 – Вибір цільових груп потенційних споживачів [64-75]

№ п/п	Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів прийняти продукт	Орієнтовний попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу у сегмент
1	Медичні установи, які спеціалізуються на лікуванні раку щитовидної залози, такі як онкологічні центри, клініки, лабораторії тощо	Висока, оскільки вони шукають нові та ефективні методи лікування для своїх пацієнтів	Середній, оскільки це досить вузький сегмент, але з великою потребою в продукті	Висока, оскільки існують інші продавці наночастинок для доставки ліків, а також альтернативні методи лікування	Складна, оскільки потрібно отримати всі необхідні дозволи, ліцензії, сертифікати та патенти, а також встановити довірчі відносини з медичними установами
2	Наукові установи, які займаються дослідженнями в галузі наномедицини, біотехнології, онкології тощо	Середня, оскільки вони можуть бути зацікавлені в тестуванні та вивченні продукту, але не в його комерційному застосуванні	Низький, оскільки це дуже вузький сегмент, але з можливістю розширення співпраці	Низька, оскільки немає безпосередніх конкурентів, але є багато суміжних досліджень	Середня, оскільки потрібно мати високий рівень наукової кваліфікації, технологічних можливостей та репутації
3	Кінцеві споживачі, які страждають від раку щитовидної	Низька, оскільки вони можуть бути скептично налаштовані до	Високий, оскільки це найбільший сегмент, але з низькою	Середня, оскільки існують інші продавці наночастинок	Складна, оскільки потрібно забезпечити високу якість

	залози або хочуть запобігти його розвитку	нових та невипробуваних методів лікування, а також мати обмежені фінансові ресурси	плато-спроможністю	для доставки ліків, а також альтернативні методи лікування, але не всі з них доступні та ефективні	та безпеку продукту, а також провести масштабну рекламну та освітню кампанію
--	---	--	--------------------	--	--

За результатами аналізу можна зробити висновок (табл.37,38), що найкращою базовою стратегією розвитку для стартап-проекту є стратегія диференціації, оскільки вона дозволяє проекту відрізнитися від конкурентів за унікальністю, особливістю, екоорієнтацією, якістю та сервісом, а також забезпечити високу цінність та задоволення для різних сегментів ринку [64-75]. Стратегія диференціації передбачає створення унікальної та інноваційної пропозиції, яка відповідає потребам та очікуванням споживачів, а також використання нецінових методів конкуренції, таких як реклама, паблік рілейшнз, соціальна відповідальність, співпраця з лідерами думок, участь у виставках та конференціях тощо [64-75].

Таблиця 37 – Визначення базової стратегії конкурентної поведінки [64-75]

№ п/п	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, або забирати існуючих у конкурентів?	Чи буде компанія копіювати основні характеристик и товару конкурента, і які?	Стратегія конкурентної поведінки
1	Так	Шукати нових споживачів	Ні	Стратегія лідера

За результатами аналізу(табл.38) можна зробити висновок, що найкращою стратегією конкурентної поведінки для стартап-проекту є стратегія лідера, оскільки вона дозволяє проекту використовувати переваги першопрохідця, зайняти нішу на ринку, залучити нових споживачів, не

копіювати конкурентів, а навпаки, створювати унікальну та інноваційну пропозицію [64-75].

Стратегія лідера передбачає створення сильного бренду, який відповідає потребам та очікуванням споживачів, а також використання нецінових методів конкуренції, таких як реклама, паблік рілейшнз, соціальна відповідальність, співпраця з лідерами думок, участь у виставках та конференціях тощо [64-75].

За результатами аналізу таблиці 38 можна зробити висновок, що стратегія позиціонування для стартап-проекту повинна відображати його інноваційність, екологічність та ефективність, які відповідають вимогам цільової аудиторії, базовій стратегії розвитку та ключовим конкурентоспроможним позиціям. Ці асоціації мають сформувати комплексну позицію власного проекту, яка дозволить йому відрізнитися від конкурентів та залучити нових споживачів. Результатом виконання підрозділу має стати узгоджена система рішень щодо ринкової поведінки стартап-компанії, яка визначатиме напрями роботи стартап-компанії на ринку.

Таблиця 38 – Визначення стратегії позиціонування [64-75]

Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції власного стартап-проекту	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту (три ключових)
<ul style="list-style-type: none"> - Ефективність та безпека лікування; - Екологічність та біосумісність продукту; – Доступність та зручність застосування; - Наявність наукового підтвердження та рекомендацій 	Стратегія диференціації	<ul style="list-style-type: none"> - Унікальність, особливість пропозиції; - Екоорієнтація продукції; - Висока якість та безпека продукції; - Доступний і якісний сервіс 	<ul style="list-style-type: none"> - Інноваційність; - Екологічність; - Ефективність

7.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту

Таблиця 39 – Визначення ключових переваг концепції потенційного товару [64-75]

№ п/п	Потреба	Вигода, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
1	Ефективне та безпечне лікування раку щитовидної залози	Наносистема доставляє терапевтичні агенти безпосередньо до пухлини, зменшуючи ризик побічних ефектів та підвищуючи ефективність лікування	<ul style="list-style-type: none"> - Використання біодеградуючих наночастинок, які не залишають токсичних речовин в організмі; - Використання функції модифікації локального мікробіому, яка сприяє відновленню імунітету та запобіганню рецидиву пухлини; - Використання індивідуального підходу до кожного пацієнта, який дозволяє враховувати його генетичні, фізіологічні та психологічні особливості

Продовження таблиці 39 [64-75]

2	Екологічність та біосумісність продукту	Наносистема не містить шкідливих для навколишнього середовища та організму людини речовин, а також не викликає алергічних реакцій	<ul style="list-style-type: none"> - Використання натуральних та органічних матеріалів для виробництва наночастинок; - Використання енергоефективних та екологічно чистих технологій для розробки, виробництва, тестування, сертифікації та патентування наносистеми; - Використання еко-маркетингу та соціальної відповідальності для просування наносистеми на ринку
3	Доступність та зручність застосування	Наносистема має помірну ціну, яка відповідає її якості та ефективності, а також простий та безболісний спосіб застосування, який не потребує спеціальних умов та обладнання	<ul style="list-style-type: none"> - Використання гнучкої цінової політики, яка враховує платоспроможність та потреби різних сегментів ринку; - Використання різних каналів розподілу, які забезпечують широку доступність та наявність наносистеми для потенційних споживачів; - Використання різних каналів комунікації, які забезпечують інформування, освітування та переконання потенційних споживачів про переваги та безпеку наносистеми

Наступним кроком є визначення цінових меж, якими необхідно керуватись при встановленні ціни на потенційний товар (остаточне визначення

ціни відбувається під час фінансово-економічного аналізу проекту), яке передбачає аналіз ціни на товари-аналоги або товари субститути, а також аналіз рівня доходів цільової групи споживачів (табл. 39-41). Аналіз проводився експертним методом [64-75].

За даними Постанови КМУ про запровадження референтного ціноутворення, референтними країнами для України є Республіка Польща, Словацька Республіка, Чеська Республіка, Латвійська Республіка, Угорщина [64-75].

Таблиця 40 – Опис трьох рівнів моделі товару [64-75]

<i>Рівні товару</i>	<i>Сутність та складові</i>		
I. Товар за задумом	Товар задовольняє потребу в ефективному та безпечному лікуванні раку щитовидної залози, який не викликає токсичних побічних ефектів та не порушує рівновагу мікрофлори організму. Основна функціональна вигода полягає в тому, що товар здатний доставляти терапевтичні агенти безпосередньо до пухлини, розкладаючись у безшкідні компоненти після виконання своєї функції.		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх/Тл/Е/Ор
	1. Розмір наночастинок: 100-200 нм. 2. Склад наночастинок: полімери, антибіотики, антиоксиданти, ліганди для рецепторів пухлинних клітин. 3. Механізм дії: наночастинок виявляють та зв'язуються з пухлинними клітинами, переносять лікарські речовини до них, впливають на склад мікроорганізмів, які живуть у навколишньому середовищі пухлини, та розкладаються після	Товар представляє собою наночастинок, що мають розмір від 10 до 100 нм.	Товар має високу вірогідність досягнення цільової тканини, термочутливість, тригерну доставку, екологічність та органоспецифічність.

	виконання своєї функції. 4. Метод введення: ін'єкція. 5. Метод моніторингу: магнітно-резонансна томографія.		
	Якість: відповідність вимогам ISO, GMP, GLP, FDA, EMA, WHO, а також науковим доказам ефективності та безпеки, отриманим в результаті клінічних досліджень на тваринах та людях		
	Пакування: стерильні шприци з наносистемою, запаковані в індивідуальні пластикові контейнери з інструкцією по застосуванню		
	Марка: BioNanoDelivery – біодеградуєча наносистема доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому		

Продовження таблиці 40 [64-75]

	До продажу: – Кредитування: можливість отримати товар в кредит на вигідних умовах; - Консультація: надання професійної консультації лікарем-онкологом та фармацевтом про застосування та переваги товару; - Доводка до індивідуальних потреб: врахування генетичних, фізіологічних та психологічних особливостей пацієнта при виборі терапевтичних агентів та дозуванні наносистеми
III. Товар із підкріпленням	Після продажу: – Гарантія: надання гарантії на якість та безпеку товару, а також можливість повернення або обміну товару в разі нестачі, пошкодження або несправності; - Ремонт: надання безкоштовного ремонту або заміни товару в разі виявлення дефектів або неякісного функціонування; - Монтаж і налагодження: надання послуг з введення наносистеми в організм пацієнта, контролю за її розчиненням та дією, а також надання рекомендацій щодо подальшого лікування; - Післяпродажний супровід: надання інформаційної, психологічної та медичної підтримки пацієнту на всіх етапах лікування, а також збір зворотного зв'язку про задоволення та результати лікування
Захист може бути організовано за рахунок захисту ідеї товару (захист інтелектуальної власності), або ноу-хау, чи комплексне поєднання властивостей і характеристик, закладене на другому та третьому рівнях товару. У випадку нашого товару, захист від копіювання здійснюється за рахунок патентування ідеї товару та ноу-хау щодо синтезу та характеристики біодеградуєчих наночастинок з функцією модифікації локального мікробіому. Також, товар має унікальну марку, яка асоціюється з якістю та інноваційністю.	

Враховуючи, що біодеградуюча наносистема доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому для лікування раку щитовидної залози є новим і інноваційним продуктом, який не має аналогів на ринку, можна припустити, що його ціна буде вищою, ніж на традиційні методи лікування, але нижчою, ніж на інші біодеградуючі наносистеми доставки ліків. Таким чином, можна призначити наступні межі ціни (табл. 41) [64-75]:

Верхня межа – 1000 доларів США за дозу (за умови, що це найвища ціна на біодеградуючі наносистеми доставки ліків в референтних країнах);

Нижня межа – 30 тисяч гривень за курс лікування (за умови, що це найвища ціна на традиційні методи лікування раку щитовидної залози в Україні) [64-75].

Таблиця 41 – Визначення меж встановлення ціни [64-75]

№ п/п	Рівень цін на товари-замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень доходів цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу
1	Ціна на традиційні методи лікування раку щитовидної залози, такі як хірургічне видалення, радіоактивний йод, хіміотерапія, гормональна терапія, імунотерапія тощо. За даними Міністерства охорони здоров'я України, середня вартість лікування раку щитовидної залози в Україні становить від 15 до 30 тисяч гривень за курс.	Ціна на інші біодеградуючі наносистеми доставки терапевтичних агентів, що використовуються для лікування різних захворювань. За даними, ціна на такі системи може варіюватися від 100 до 1000 доларів США за дозу.	Рівень доходів цільової групи споживачів залежить від їх соціального статусу, місця проживання, наявності медичної страховки тощо. За даними Державної служби статистики України, середній місячний дохід на душу населення в Україні в 2020 році становив 12 264 гривні.	Верхня межа: 1000 доларів США за дозу (за умови, що це найвища ціна на біодеградуючі наносистеми доставки ліків в референтних країнах); Нижня межа: 30 тисяч гривень за курс лікування (за умови, що це найвища ціна на традиційні методи лікування раку щитовидної залози в Україні)

Цільові клієнти є професіоналами, які приймають рішення про призначення лікування раку щитовидної залози. Вони потребують від постачальника товару високої якості інформації про товар та його переваги перед конкурентами. Крім того, вони цінують зручність та доступність товару[64-75].

У зв'язку з цим, оптимальною системою збуту (табл. 42) є дистриб'юторська система з прямими продажами лікарям-онкологам. Дистриб'ютор буде відповідальним за просування товару та його переваг перед конкурентами, надання інформації про товар та його застосування, а також забезпечення доступності товару для лікарів-онкологів[64-75].

Прямі продажі лікарям-онкологам забезпечать постачальнику товару можливість безпосередньо взаємодіяти з цільовою аудиторією та відповідати на їхні запитання. Це дозволить постачальнику товару краще зрозуміти потреби лікарів-онкологів та розробити ефективну маркетингову стратегію[64-75].

Таблиця 42 – Формування системи збуту [64-75]

№ п/п	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
1	Цільові клієнти – лікарі-онкологи, які приймають рішення про призначення лікування раку щитовидної залози	<ul style="list-style-type: none"> – Просування товару та його переваг перед конкурентами; – Надання інформації про товар та його застосування; – Забезпечення доступності товару для лікарів 	Два рівні: 1. постачальник-дистриб'ютор 2. лікар-онколог	Дистриб'юторська система з прямими продажами лікарям-онкологам

Крім того, прямі продажі лікарям-онкологам дозволять постачальнику товару контролювати якість інформації, яка надається цільовій аудиторії. Це важливо, оскільки лікарі-онкологи повинні мати доступ до достовірної інформації про товар, щоб приймати обґрунтовані рішення про призначення лікування[64-75].

Останньою складовою маркетингової програми є розроблення концепції маркетингових комунікацій, що спирається на попередньо обрану основу для позиціонування, визначену специфіку поведінки клієнтів (табл. 43) [64-75].

Таблиця 43 – Концепція маркетингових комунікацій [64-75]

№ п/п	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання рекламного повідомлення	Концепція рекламного звернення
1	Цільові клієнти – лікарі-онкологи, які приймають рішення про призначення лікування раку щитовидної залози	- Наукові журнали та веб-сайти - Конференції та семінари - Соціальні мережі	- Ефективність лікування - Безпека лікування - Доступність лікування	- Інформувати лікарів-онкологів про переваги товару перед конкурентами - Створити у лікарів-онкологів довіру до товару	«BioNanoDelivery: ефективне та безпечне лікування раку щитовидної залози»

Звичайно, конкретні маркетингові комунікації повинні бути розроблені з урахуванням конкретних цілей та бюджету проекту. Однак, наведений вище приклад може стати відправною точкою для розробки ефективної маркетингової стратегії[64-75].

Таким чином, проведений аналіз дозволяє зробити кілька висновків.

Можливість ринкової комерціалізації проекту є високою. Ринок лікування раку щитовидної залози є значним і зростаючим. Наявний попит на ефективні та безпечні методи лікування, які можуть забезпечити високу якість життя пацієнтів[64-75].

Перспективи впровадження проекту також є високими. Потенційні групи клієнтів проекту включають пацієнтів з раком щитовидної залози, а також лікарів-онкологів, які приймають рішення про призначення лікування. Бар'єри входження на ринок є значними, але вони є подоланими. Стан конкуренції на ринку є високим, але проект має низку конкурентних переваг, зокрема, високу ефективність та безпеку лікування[64-75].

Для ринкової реалізації проекту доцільно обрати альтернативу (варіант) впровадження, яка передбачає прямі продажі лікарям-онкологам. Це дозволить постачальнику товару безпосередньо взаємодіяти з цільовою аудиторією та відповідати на їхні запитання. Крім того, прямі продажі дозволять постачальнику товару контролювати якість інформації, яка надається цільовій аудиторії [64-75].

Подальша імплементація проекту є доцільною. Проект має високі шанси на успіх на ринку, оскільки він відповідає актуальним потребам споживачів і має низку конкурентних переваг [64-75].

З урахуванням проведеного аналізу можна зробити висновок, що проект біодеградуєчої наносистеми доставки терапевтичних агентів з функцією модифікації локального мікробіому для лікування раку щитовидної залози має високий потенціал для успіху на ринку. Однак, для реалізації цього потенціалу необхідно провести додаткові дослідження, щоб підтвердити ефективність та безпеку товару, а також розробити ефективну маркетингову стратегію [64-75].

У даній магістерській дисертації запропоновано новий підхід до лікування онкологічних захворювань шляхом керованої модифікації кількісних і якісних параметрів локального онкобіому та новий продукт для його практичної реалізації – nanoDDs адресної доставки терапевтичних агентів з матрицею з біодеградуєчого полімеру що містить терапевтичний агент, який підбирається індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням прецизійного мікробного пейзажу онкобіома.

У розділі 7 розглянуто можливості практичної реалізації стартап-проекту для виходу на ринок нового продукту і запропоновано можливі шляхи подолання ризиків.

ВИСНОВКИ

Робота над магістерською роботою зосереджена над дослідженням можливості створення нової nanoDDs із додатковою функцією локальної корекції мікробіому, специфічної саме для типу дисбіотичних змін, виявлених при ПКЩЗ. У магістерській роботі надано практичні рекомендації щодо вибору матеріалу, який би найкраще відповідав вимогам до матриці такої системи.

Особливу увагу при виборі матеріалу зацентровано на сорбційних властивостях. Також запропоновано речовину–сорбтив – терапевтичний агент нової nanoDDs, що забезпечує селективність та керовану модифікацію локального пухлинного мікробіому, не створюючи при цьому додаткове джерело ендогенної інтоксикації в організмі пацієнта з онкологічним захворюванням.

Результати магістерської дисертації створюють нові можливості для лікування онкологічних хворих, які можна використовувати для лікування пухлин будь–якої локалізації незалежно від їх генетичної, гістологічної та молекулярної структури, значно зменшивши при цьому ризики розвитку побічних ефектів.

Проведено літературний пошук щодо структури і властивостей біодеградуючих полімерів, визначено високий потенціал локального паратуморального і внутрішньотуморального мікробіому у якості нової мішені терапевтичного впливу з метою лікування злякисних новоутворень щировидної залози і онкологічного процесу інших локалізацій.

Досліджено питому поверхню біодерадуючого шовного матеріалу з полігліколіду методом адсорбційної спектроскопії.

Досліджено адсорбцію пребіотичного агента інуліну на поверхні шовного матеріалу за допомогою фотоелектроколориметричного вимірювання оптичної густини розчину методом ізотермічної адсорбції.

Визначено присутність інуліну на поверхні шовного матеріалу методом інфрачервоної спектроскопії.

За результатами аналізу проведених досліджень можна зробити висновок що шовний матеріал з полігліколіду може бути використаний у якості основи–матриці нової біодеградуєчої наносистеми доставки пребіотичного агенту інуліну. Така система може забезпечувати регульоване за часом вивільнення інуліну з метою корекції локального мікробіому.

Особливою перевагою є те що інулін, знаходячись у матриці з полігліколіду, майже не вступає у реакції взаємодії, а отже з квантовоенергетичної точки зору адсорбція інуліну має баланс близький до 0 (це доводять дещо суперечливі результати дослідження адсорбційної спектроскопії та інфрачервоної спектроскопії у порівнянні з результатами ФЕК), що дуже важливо у контексті провідної ідеї, запропонованої у магістерській дисертаційній роботі. Такі результати частково можна пояснити вкладом капілярних сил, що також можуть тривало утримувати сорбат у матриці і також є перевагою у контексті реалізації провідної ідеї роботи.

Поряд із цим, необхідним є проведення подальших мікробіологічних досліджень з метою оцінки ефективності корекції локального мікробіому за умов деякої обмеженості дозового навантаження інуліном, яке може забезпечити така система. Якщо мікробіологічні дослідження доведуть що максимальна спроможність до абсорбції інуліну такою системою є недостатньою для реалізації оптимального дозового навантаження, необхідного для отримання очікуваного мікробіологічного ефекту – слід подумати про застосування додаткових заходів з метою збільшення пористості полігліколіду.

Проаналізовано умови охорони праці на підприємстві, розглянуто усі можливі фактори, що впливають на безпеку та здоров'я працівників. На основі цього аналізу проведено розрахунок інженерного рішення продуктивності системи вентиляції для створення необхідних параметрів мікроклімату з метою виключення негативного впливу виробничих умов на здоров'я працівників, вивчено вимоги щодо безпеки у надзвичайних ситуаціях на підприємстві, заходи протипожежної безпеки.

Проаналізовано кількість електроенергії, необхідну для забезпечення проведення робіт. Обґрунтовано необхідну кількість робітників та управлінського персоналу, розмір фонду їх заробітної плати, визначено показники продуктивності праці. Проведено маркетинговий аналіз і оцінку ризиків та можливих шляхів їх зменшення для виявлення ринкової можливості використання результатів магістерської дисертації.

CONCLUSIONS

The work on the master's thesis is focused on the study of the possibility of creating new nanoDDs with the additional function of local correction of the microbiome, specific for the type of dysbiotic changes detected in PCOS. The master's thesis provides practical recommendations for choosing a material that would best meet the requirements for the matrix of such a system.

Special attention was paid to the sorption properties when choosing the material. Also proposed is a sorbent substance – a therapeutic agent of the new nanoDDs, which provides selectivity and controlled modification of the local tumor microbiome, without creating an additional source of endogenous intoxication in the body of a patient with an oncological disease.

The results of the master's thesis create new opportunities for the treatment of cancer patients, which can be used to treat tumors of any localization, regardless of their genetic, histological and molecular structure, while significantly reducing the risks of developing side effects.

A literature search was conducted regarding the structure and properties of biodegradable polymers, the high potential of the local paratumoral and intratumoral microbiome as a new target of therapeutic influence for the treatment of malignant neoplasms of the choroid gland and the oncological process of other localizations was determined.

The specific surface area of biodegradable suture material made of polyglycolide was studied by the method of adsorption spectroscopy. The adsorption of the prebiotic agent inulin on the surface of the suture material was investigated using photoelectrocolorimetric measurement of the optical density of the solution by the method of isothermal adsorption. The presence of inulin on the surface of the suture material was determined by infrared spectroscopy.

According to the results of the analysis of the conducted studies, it can be concluded that suture material made of polyglycolide can be used as the basis–matrix of a new biodegradable nanosystem for the delivery of the prebiotic agent inulin.

Such a system can provide a time-regulated release of inulin to correct the local microbiome.

A special advantage is that inulin, being in the polyglycolide matrix, almost does not enter into interaction reactions, and therefore, from the quantum energy point of view, the balance of inulin adsorption has a balance close to 0 (this is proven by the somewhat contradictory results of the research of adsorption spectroscopy and infrared spectroscopy in comparison with the results of FEC), which is very important in the context of the leading idea proposed in the master's thesis. Such results can be partly explained by the contribution of capillary forces, which can also keep sorbate in the matrix for a long time and is also an advantage in the context of the implementation of the leading idea of the work.

Along with this, it is necessary to carry out further microbiological studies in order to evaluate the effectiveness of the correction of the local microbiome under conditions of some limitation of the inulin dose load that such a system can provide. If microbiological studies prove that the maximum capacity for inulin absorption by such a system is insufficient to implement the optimal dose load necessary to obtain the expected microbiological effect, additional measures should be considered to increase the porosity of the polyglycolide.

Labor protection conditions at the enterprise were analyzed, all possible factors affecting the safety and health of employees were considered. On the basis of this analysis, the calculation of the engineering solution for the productivity of the ventilation system was carried out to create the necessary parameters of the microclimate in order to exclude the negative impact of production conditions on the health of workers, the requirements for safety in emergency situations at the enterprise, and fire safety measures were studied.

The amount of electricity necessary to ensure the performance of the works was analyzed. The necessary number of workers and management personnel, the size of their salary fund, labor productivity indicators are determined. A marketing analysis and assessment of risks and possible ways of reducing them was carried out to identify the market possibility of using the results of the master's thesis.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Тасекеев М. С., Еремеева Л. М. Производство биополимеров как один из путей решения проблем экологии и АПК: Аналит. обзор. – Алматы: НЦ НТИ, 2009.–168 с.
2. Лонг Ю. Биоразлагаемые полимерные смеси и композиты из возобновляемых источников/ Ю. Лонг Пер. с англ. под ред. В.Н. Кулезнева. – М.: Издательство «Научные основы и технологии», 2012.– 464с.
3. Feng Gao, Bo Yu, Benchan Rao –The effect of the intratumoral microbiome on tumor occurrence, progression, prognosis and treatment–<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051987>, 2022. Дата звернення 05. 11. 2022.
4. [Qi Liu](#), [Wei Sun](#), [Hao Zhang](#) Interaction of Gut Microbiota with Endocrine Homeostasis and Thyroid Cancer DOI: [10.3390/cancers14112656](https://doi.org/10.3390/cancers14112656), 2022. Дата звернення 05. 11. 2022.
5. Lijuan Yuan, Ping Yang, Gang Wei – Tumor microbiome diversity influences papillary thyroid cancer invasion, 2022. Дата звернення 05. 11. 2022.
6. Sona Ciernikova, Aneta Sevcikova, Viola Stevurkova –Tumor microbiome – an integral part of the tumor microenvironment DOI: [10.3389/fonc.2022.1063100](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1063100), 2022. Дата звернення 05. 11. 2022.
7. Поверхневі явища та дисперсні системи: метод. вказівки до викон. лабораторних робіт для студ. напряму підготов. 6.051301 «Хімічна технологія» усіх форм навч. / Уклад.: О.С. Бережницька, М.С. Пономарьов, І.О. Ренський – К.: НТУУ «КПІ», 2012. – 84 с.
8. Томила Т.В. ИК–спектроскопия дефектных состояний, наведенных механической и термической обработкой микрокристаллических систем:

дис. канд. Физ.–мат. наук : 01.04.07 / Томила Тамара Василівна. – Київ, 1999. – 180с.

9. Bioresource Technology 98 (2007). Structural analysis of anti-tumor heteropolysaccharide GFPS1b from the cultured mycelia of *Grifola frondosa* GF9801 F.J. Cui a, W.Y. Tao, Z.H. Xu, W.J. Guo, H.Y. Xu, Z.H. Ao, J. Jin, Y.Q. Wei. P. 395 – 401.

10. Y. Wang, R. Du, X. Qiao, et al., Optimization and characterization of exopolysaccharides with a highly branched structure extracted from *Leuconostoc citreum* B-2, *International Journal of Biological Macromolecules*(2018),<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.071>. Дата звернення 07. 12. 2022.

11. Ruth H. Ellerbrock and Horst H. Gerke J. Plant Nutr. FTIR spectral band shifts explained by OM-cation interactions Soil Sci. 2021, 184, 388–397 DOI:10.1002/jpln.202100056J. Дата звернення 07. 12. 2022.

12. Отиченко О. М. Композиційний матеріал біомедичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом : дис. кандидата техн. наук : 05.02.01/ Отиченко Оксана Миколаївна. – Київ, 2021. – 188с.

13. Купчик М.П. Охорона праці. Лабораторний практикум. Для студентів вищих закладів освіти України / Купчик М.П., Гандзюк М.П., Степанець І.Ф., Вендичанський В.Н., Литвиненко А.М., Іваненко О.В.– К.: Основа, 2019. – 224 с.

14. Національний стандарт України "Охорона праці. Виробничі приміщення. Загальні вимоги безпеки умов праці" (ДСТУ 3053–2013).

15. Національний стандарт України "Охорона праці. Робочі місця. Вимоги безпеки умов праці" (ДСТУ 3054–2013).

16. ДСН 3.3.6.042–99. Державні санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень.

17. ДСН 3.3.6.037–99. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку.

18. ДСН 3.3.6.039–99. Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації.

19. Національний стандарт України "Освітлення. Загальні вимоги" (ДСТУ EN 12464–1:2005).

20. Національний стандарт України "Охорона праці. Системи вентиляції. Загальні вимоги безпеки" (ДСТУ 3056–2013).

21. Національний стандарт України "Охорона праці. Системи вентиляції. Системи вентиляції приміщень виробничих підприємств. Вимоги безпеки" (ДСТУ 3057–2013).

22. Національний стандарт України "Опалення, вентиляція і кондиціювання. Системи опалення. Загальні вимоги" (ДСТУ EN 12831:2013).

23. Гігієнічні регламенти хімічних речовин у повітрі робочої зони, N 741/35024 від 03.08.2020.

24. Національний стандарт України "Пожежна безпека. Загальні вимоги" (ДСТУ ПБ 001–2015).

25. Національний стандарт України "Пожежна безпека. Виробничі будівлі та споруди. Загальні вимоги" (ДСТУ ПБ 013–2015).

26. Розділ з охорони праці та безпеки в надзвичайних ситуаціях у магістерських дисертаціях: Рекомендації до виконання [Електронний ресурс] : навч. посіб. для студ. спеціальності 132 «Матеріалознавство» / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: О. Г. Левченко. – Електронні текстові дані (1 файл: 326 Кбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 24 с. Дата звернення 07. 12. 2022.

27. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія. підручник для студ. вищих мед. навч. закладів./ За редакцією академіка Широбокова В. П./ Видання 2–е. — Нова Книга. 2011– 952 с.

28. Ансофф И. Стратегический менеджмент. Классическое издание / И. Ансофф. – М., 2022. – 344 с.

29. Магістерська дисертація за освітньо-професійною програмою [Електронний документ] : рекомендації до проектування : навч. посіб. для студ. спеціальності 132 “Матеріалознавство” освітньої програми “Нанотехнології та комп’ютерний дизайн матеріалів” : 2 частини / НТУУ “КПІ ім. Ігоря Сікорського” ; уклад.: А. М. Степанчук, А. В. Мініцький, С. В. Нараєвський. – Електронні текстові дані (1файл: 775 Кбайт). – Частина 1. – Київ : НТУУ “КПІ ім. Ігоря Сікорського”, 2021. – 87 с. Дата звернення 07. 09. 2023.

30. Магістерська дисертація за освітньо-професійною програмою [Електронний документ] : рекомендації до проектування : навч. посіб. для студ. спеціальності 132 “Матеріалознавство” освітньої програми “Нанотехнології та комп’ютерний дизайн матеріалів” : 2 частини / НТУУ “КПІ ім. Ігоря Сікорського” ; уклад.: А. М. Степанчук, А. В. Мініцький, С. В. Нараєвський. – Електронні текстові дані (1файл: 775 Кбайт). – Частина 2. – Київ : НТУУ “КПІ ім. Ігоря Сікорського”, 2021. – 87 с. Дата звернення 07. 09. 2023.

31. Катькало В.С. Еволюція теорії стратегічного управління. Санкт-Петербург: СПбДУ, 2010. – 548 с.

32. Петтігрю А.М., Віпп Р. Управління змінами для конкурентоспроможного успіху. Блеквелл: Оксфорд, 2011.– 247 с.

33. Ніколайчук В.Є. Заготівельна та виробнича логістика. Санкт-Петербург: Пітер, 2012. – 160 с.

34. Малий економічний словник / А.Н. Азрильян та ін. Москва: Інститут нової економіки, 2013.– 1088 с.

35. Сидоров І.І. Логістична концепція управління промисловим підприємством. Санкт-Петербург: Знання, 2014. – 168 с.

36. Процесний підхід у стандартах ISO серії 9000 та на практиці / Г.Є. Герасимова та ін. Москва: Трек, 2015.– 168 с.

37. Владимирцев А.В., Марцінковський О.А., Шеханов Ю.Ф. Системи менеджменту якості та процесний підхід. Методи менеджменту якості. 2016. № 2. С. 4–7.

38. Ольшанський О.В. Аналіз методів вдосконалення бізнес-процесів підприємств торгівлі. Держава та регіони. Серія «Економіка та підприємництво». 2020. № 2(107). С 104–110.

39. Ольшанський О.В. Концептуальні підходи щодо вдосконалення бізнес-процесів підприємств торгівлі. Причорноморські економічні студії. 2021. Вип. 39. Ч. 1. С. 105–109.

40. Білорус О. Г. Глобальні стратегії Євросоюзу: Монографія / О. Г. Білорус, Ю. М. Мацейко, І. І. Вітер; За наук. ред. О. Г. Білоруса. — К.: КНЕУ, 2019.

41. Генкін Б. М. Економіка та соціологія праці: Підручник для вузів / Б. М. Генкін. — 7-е вид., доп. — М.: Норма, 2020. — 328 с.

42. Глобальна економіка ХХІ століття: людський вимір: Монографія / ДГ. Лук'яненко, А. М. Поручник, А. М. Колот [та ін.]; За заг. ред. д-ра наук, проф. Д. Г. Лук'яненка та д-ра екон. наук, проф. А.М. Поручника. — К.: КНЕУ, 2021. — 434 с.

43. Грішнова О. А. Економіка праці та соціально-трудова відносини: Підручник. — К.: Знання, 2022. — 288 с.

44. Дослідження проблем оплати праці: порівняльний аналіз (Україна та країни ЄС): Монографія / А. М. Колот, Г. Т. Куліков, О. М. Поплавська [та ін.]; За заг. ред. А. М. Колота, Г. Т. Кулікова. — К.: КНЕУ, 2019.

45. Економіка праці та соціально-трудова відносини: підручник / [А. М. Колот, О. А. Грішнова, О. О. Герасименко та ін.]; За наук. ред. д-ра екон. наук, проф. А. М. Колота. — К.: КНЕУ, 2020. Економіка знань: Колективна монографія / Відп. ред. д-р екон. наук, проф. В. П. Колесов. — М.: ІНФРА-М, 2021.

46. Колосова Р. П., Василюк Т. Н., Артамонова М. В., Луданик М. В. Економіка персоналу: Підручник. — М.: ІНФРА-М, 2022.

47. Колосова Р. П., Разумова Т. О., Луданик М. В. *Форми зайнятості населення в інноваційній економіці: Учбове посібник.* — М.: МАКС Прес, 2019.

48. Колот А. *Інноваційна праця та інтелектуальний капітал у системі факторів формування економіки знань // Україна: аспекти праці.* — 2020. — № 4.

49. *Безпека людського розвитку: економіко-теоретичний аналіз: монографія / Шевченко Л. С., Гриценко О. А., Камінська Т. М. та ін.; за ред. Шевченко Л. С.* — К.: КНЕУ, 2019. — 350 с.

50. Безтілесна Л. *Людський розвиток: підходи до трактування суті та умов його забезпечення // Економіка України.* — 2022. — № 2. — С. 35-40.

51. Геєць В.М. *Наслідки демографічних викликів для економічного зростання в Україні // Демографія та соціальна економіка.* — К.: Ін-т демографії та соціальних досліджень ім. В.М. Птухи, 2020. — № 1(35). — С. 25-30.

52. Горкіна Л.П. *Досвід та шляхи підвищення ефективності реалізації людського потенціалу в трансформаційній економіці України // Вісник економічної науки України.* — 2022. — № 1. — С. 45-50.

53. Грішнова О.А. *Людський розвиток: Навч. посіб.* — К.: КНЕУ, 2019. — 203 с.

54. Грішнова О.А., Пасєка А.С. *Динаміка змін соціально-трудова відносин під впливом глобалізаційних тенденцій // Регіональна економіка.* — 2020. — № 3. — С. 28/32.

55. Кесарчук Г.С. *Активізація соціально-трудова потенціалу в післякризовий період // Регіональна економіка.* — 2021. — № 4. — С. 22/26.

56. *Методика вимірювання людського розвитку регіонів України // Міжнародні положення зі статистики. Вип. 15.* — К.: ІВЦ Держкомстату України, 2019. — С. 30/35.

57. Полозенко Д. Основні напрями соціальної політики на сучасному етапі розвитку економіки України // Економіка України. — 2020. — № 2. — С. 35/40.

58. Управління людським та соціальним розвитком у регіонах України: моногр. / О.Ф. Новікова, О.І. Амоша, Л.В. Шаульська та ін.; НАН України, Ін-т економіки пром-сті. — Донецьк: КНЕУ, 2021. — 333 с.

59. Радченко Л.П. Людський розвиток: еволюція концепцій та пріоритетні напрями реалізації в національній економіці України // Вісник Національної юридичної академії України ім. Ярослава Мудрого. — 2021. — № 3. — С. 130-135.

60. Статистичний щорічник України за 2022 рік. Державна служба статистики України.

61. Регіональний людський розвиток. Статистичний бюлетень. Відповідальний за випуск І. Кольчева. — К.: ІВЦ Держкомстату України, 2021. — 40 с.

62. Цілі Розвитку Тисячоліття: Україна. Національна доповідь. Електронний ресурс. — К.: Національний університет «Києво-Могилянська академія», 2022. — 200 с. Режим доступу: [веб-сайт]. Дата звернення 12. 09. 2023.

63. Шаульська Л.В. Стратегія розвитку трудового потенціалу України: монографія / Л.В. Шаульська. — Донецьк: Ін-т економіки промисловості НАН України, 2020. — 231 с.

64. Розроблення стартап-проекту [Електронний ресурс] : Методичні рекомендації до виконання розділу магістерських дисертацій для студентів інженерних спеціальностей / За заг. ред. О.А. Гавриша. — Київ : НТУУ «КПІ», 2016. — 28 с.

65. Бланк, С. Стартап. Настольная книга основателя / С. Бланк, Б. Дорф ; пер. с англ. Т. Гутман, И. Окунькова, Е. Бакушева. — 2-е изд. — Москва : Альпина Паблишер, 2014. — 614 с.

66. Дрейпер, У. Стартапы : профессиональные игры Кремниевой долины / У. Дрейпер ; предисл. Э. Шмидта ; пер. с англ. В. Егорова. – Москва : Эксмо, 2012. – 378 с.

67. Коэн, Д. Стартап в Сети : мастер-классы успешных предпринимателей / Д. Коэн, Б. Фелд ; пер. с англ. М. Иутина. – 2-е изд. – Москва : Альпина Паблишер, 2013. – 337 с.

68. Маллинс, Дж. Поиск бизнес-модели : как спасти стартап, вовремя сменив план / Дж. Маллинс, Р. Комисар ; пер. с англ. М. Пуксант и Е. Бакушевой. – Москва : Манн, Иванов и Фербер, 2012. – 329 с.

69. Робемед, Н. Самые интересные стартапы 2013 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.forbes.ru/svoi-biznes-photogallery/startapy/248976-samyie-interesnye-startapy-2013-goda/photo/1> Режим доступа. Дата звернення 12. 09. 2023.

70. Тиль, П. От нуля к единице : как создать стартап, который изменит будущее / П. Тиль, Б. Мастерс; перевод с англ. – Москва : Альпина паблишер, 2015. – 188 с.

71. Харниш, В. Правила прибыльных стартапов : как расти и зарабатывать деньги / В. Харниш ; пер. с англ. В. Хозинского. – Москва : Манн, Иванов и Фербер, 2012. – 279 с.

72. Цибульов П. М. Управління інтелектуальною власністю : монографія/ Цибульов П. М., Чеботарьов В. П., Зінов В. Г. , Суїні Ю., за ред. П. М. Цибульова. – К. : «К. І. С.», 2005. – 448 с.

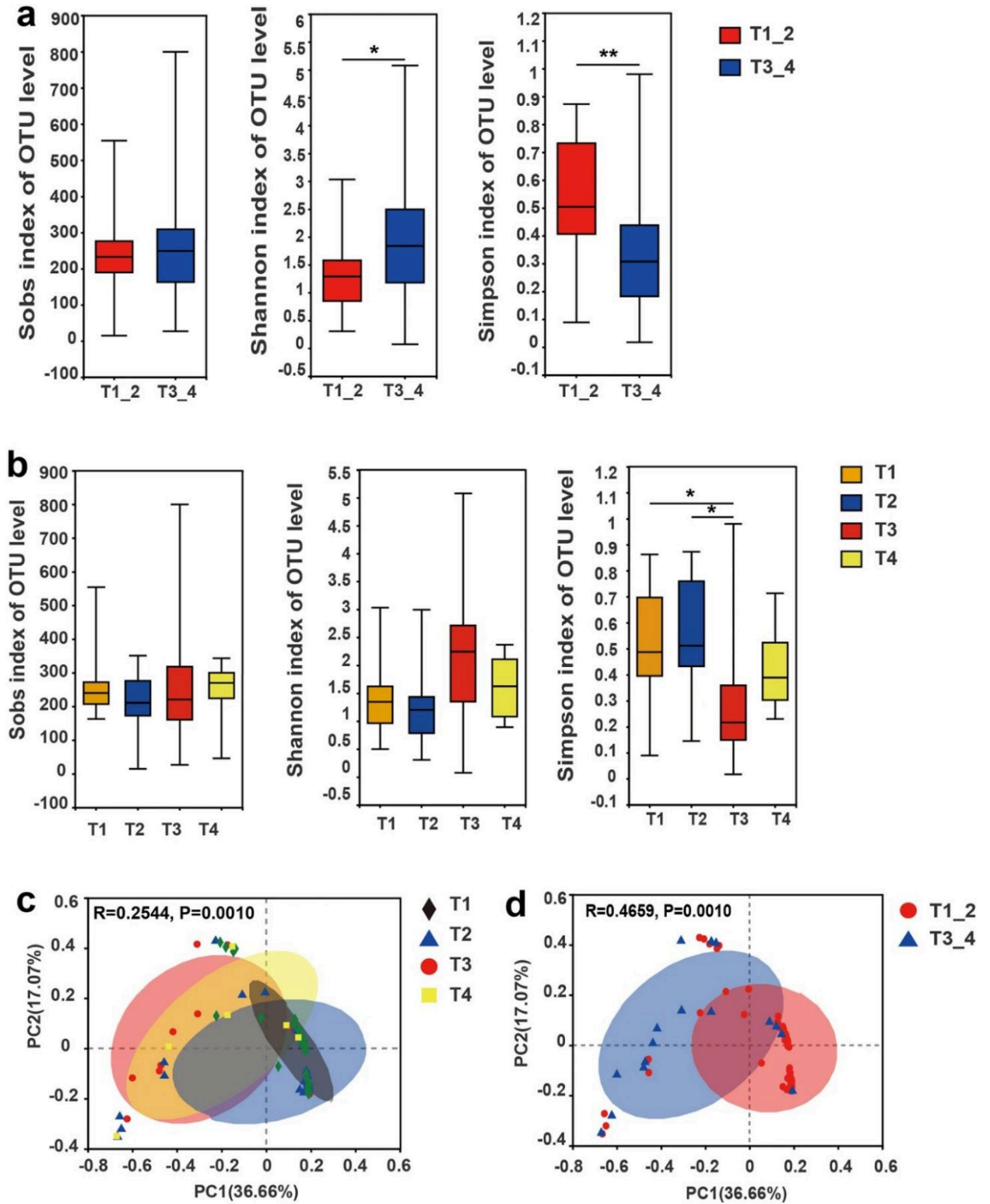
73. Квашнин А. Как управлять портфелем технологий и интеллектуальной собственностью : серия методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий» / под рук. П. Линдхольма, проект EuropeAid «Наука и коммерциализация технологий», 2006. – 60 с.

74. Квашнин А. Как продвигать проекты коммерциализации технологий : серия методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий» / М. Катешова, А. Квашнин, под рук. П. Линдхольма, проект EuropeAid «Наука и коммерциализация технологий», 2006. – 52 с.

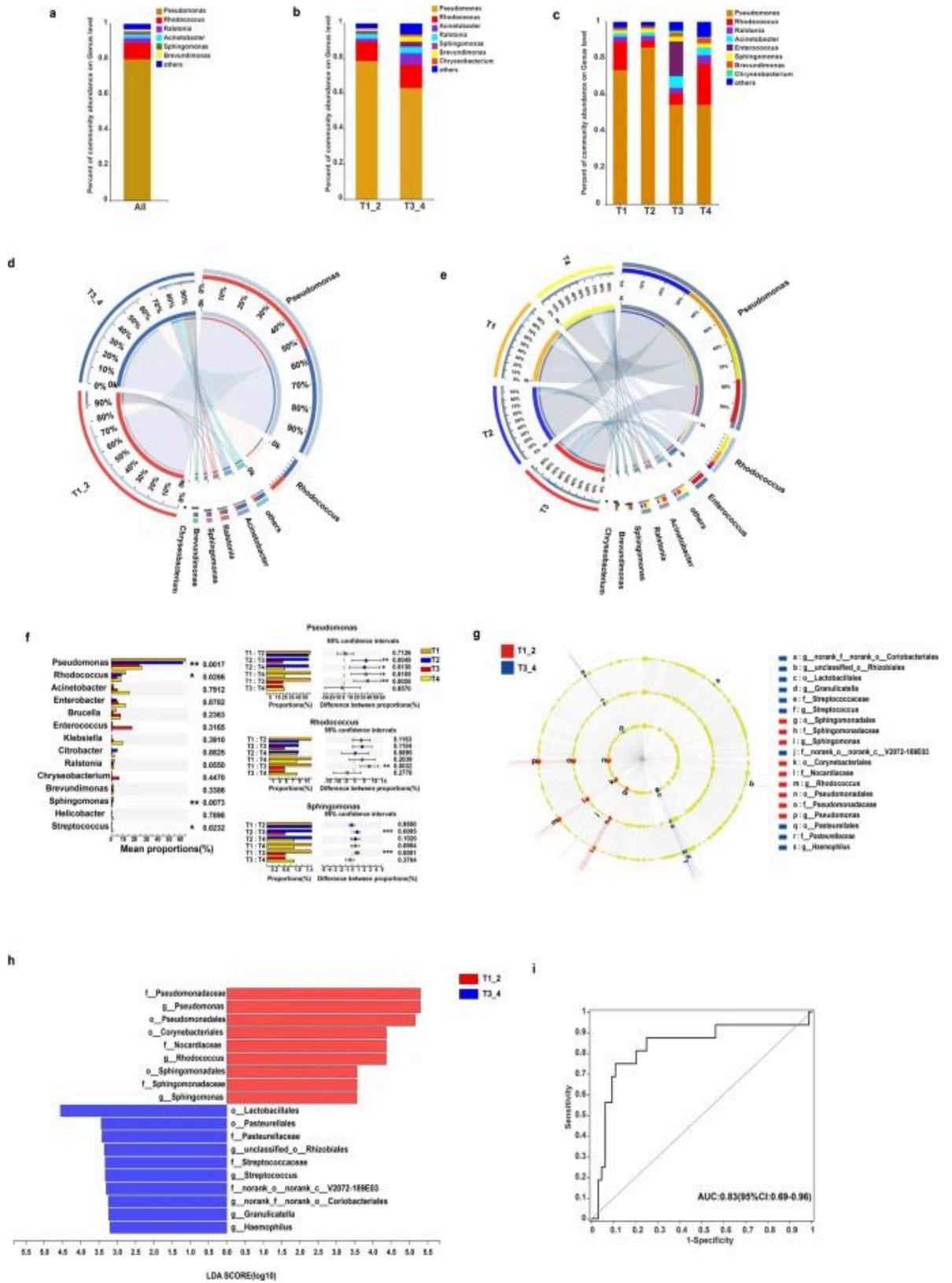
75. Петруненко А. Оценка коммерческой привлекательности проекта [Электронный ресурс] // Технологический бизнес. – 1999. – № 2. Режим доступа: <http://www.techbusiness.ru/tb/archiv/number2/page01.htm>.
Электронный ресурс. Дата звернення 12. 09. 2023.

ДОДАТКИ

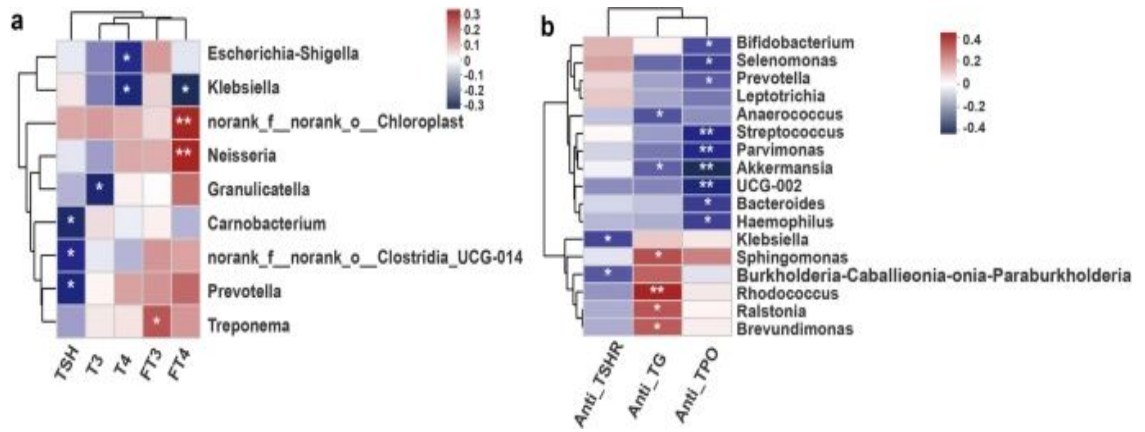
Додаток А. Зміни внутрішньопухлинних мікробіомів пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози (ПКЦЗ) на різних клінічних стадіях[5]



Додаток Б. Співвідношення сигнатур бактеріальних таксонів пухлинних мікробіомів за клінічними стадіями поширеності онкологічного процесу TNM[5]



Додаток В. Теплова карта кореляційного аналізу Спірмена між специфічним внутрішньопухлинним мікробіомом ПКЦЗ і клінічними факторами [5]



Додаток Г. Вибір типу провідника ЕМ та розрахунок його поперечного перетину відбуваються з урахуванням допустимого рівня нагрівання [13–15]

№ п/п	Техніко-економічні характеристики ідеї	Вхідні дані Мій проект	Відомості Конкурент1	Конкурент2	Розрахункова формула		Обчислення (нейтральна сторона)	S (сильна сторона)
					Конкурент1	Конкурент2		
					$\sum p_i \times P_i$ (кВт)	W (слабка сторона)		
		Загальна потужність усіх електроприборів			p_i – к-ть од. устаткування		$\sum P_i = 4,8 + 4,25 = 9,05$	
		Фазовий перетин провідника (P=45,4 кВт – потужність споживачів; довжина ліній ЕМ становить метри, що дорівнюють 175% периметра ВПК. Параметр САІ дорівнює 45, а відносна втрата напруги ($\Delta U\%$) складає 5 відсотків.			(мм ²)		$9,05 \cdot 250 / 45 / 5 = 10,01$	
		Лінійний перетин провідника			(мм ²)			
		Номінальна сила струму визначається при лінійній напрузі $U_{л} = 380$ В, коефіцієнті потужності $\cos\phi = 0,8$ та ККД $\eta = 75\%$.						
		Сила пускового струму визначається за умови, що загальна потужність усіх електродвигунів, крім найпотужнішого, становить $\sum P_i = 6,64$ кВт. Найбільший за потужністю електродвигун має потужність $P_{\max} = 15,65$ кВт. Коефіцієнт пускового струму $K_p = 5$.						
		Рейтинг плавкої вставки для цієї групи обладнання.						

1.	Тип наночастинок	Біодеградуючі полімерні	Ліпосоми	Квантові крапки	Золоті наночастинок	-	-	S
2.	Тип терапевтичних агентів	Пребіотики, персоналізований підбір	Хіміотерапія	Хіміотерапія з генетичною інвазивністю	Протиракові агенти та радіоактивні ізотопи	-	-	S
3.	Тип мікробіому, який модифікується	Локальний внутрішньо- та паратуморальний у пацієнтів з раком щитовидної залози	Не модифікується	Не модифікується	Не модифікується	-	-	S
4.	Спосіб доставки наночастинок	Шовний матеріал, адгезивні пластинки	Ін'єкція	Ін'єкція	Ін'єкція	N	S	N
5.	Спосіб вивільнення терапевтичних агентів	Контрольоване вивільнення за допомогою зміни рН, температури або ензиматичної активності	Пасивне вивільнення за допомогою дифузії	Активне вивільнення за допомогою світлового стимулювання	Активне вивільнення за допомогою магнітного стимулювання	-	-	S
6.	Спосіб біодеградації наночастинок	Гідроліз або ензиматичне розщеплення	Не біодеградуються	Не біодеградуються	Не біодеградуються	-	-	S
7.	Токсичність наночастинок	Низька	Висока	Висока	Висока	-	-	S
8.	Ефективність терапії	Висока	Середня	Середня	Середня	-	-	S
9.	Побічні ефекти терапії	Низькі	Високі	Високі	Високі	-	-	S
10.	Вартість терапії	Середня	Висока	Висока	Висока	W	-	-

Додаток Д. Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту