

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт инженерной физики и радиоэлектроники
Кафедра экспериментальной физики и инновационных технологий

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой

_____ А.В. Орлов

« ____ » _____ 2020 г

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тест-системы для ранней диагностики онкологических заболеваний и их
экономическое обоснование

27.04.05 – Инноватика

27.04.05.01 – Управление инновациями

Научный
руководитель

подпись,
дата

Канд. физ.-мат. наук,
доцент

Должность, ученая степень

А. Э. Соколов

Инициалы, фамилия

Выпускник

подпись,
дата

А.В. Рашкевич

Инициалы, фамилия

Рецензент

подпись,
дата

Д-р физ.мат. наук,
профессор

Должность, ученая степень

Ю.Ю. Логинов

Инициалы, фамилия

Красноярск 2020

РЕФЕРАТ

Магистерская диссертация по теме «Тест-системы для ранней диагностики онкологических заболеваний и их экономическое обоснование» содержит 66 страниц текстового документа, 40 использованных источников, 9 таблиц, 4 рисунка, 2 формулы, 2 приложения.

ТЕСТ-СИСТЕМЫ, ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИАГНОСТИКА НА РАННЕЙ СТАДИИ, ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ, БЮДЖЕТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ.

Объектом исследования является коммерциализация тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Предмет исследования - перспективы внедрения тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Целью работы является формирование плана коммерциализации тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Методологической базой диссертационного исследования послужили научные работы зарубежных и отечественных ученых, публикации в специализированных изданиях, методические разработки, касающиеся исследуемой темы, законодательные и нормативные акты.

Исследования показали, что белки-биомаркеры рака легкого, находящиеся в плазме крови онкобольных, способны вызывать агрегацию наночастиц золота, которая легко может быть определена. Следовательно, нанобиосенсоры на основе наночастиц коллоидного золота, «функционализированные» ДНК-аптамерами к раку легкого, способны выступать в качестве средства ранней диагностики рака легкого.

В итоге были определены основные статьи затрат требуемые для создания данной разработки, определён объём спроса, рассчитана экономическая и бюджетная эффективность.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1 Анализ методов и технологий диагностики онкологических заболеваний	4
1.1 Методы диагностики онкологических заболеваний.....	4
1.2 Диагностика онкологических заболеваний на основе биосенсорных технологий.....	10
2 Анализ технологической эффективности тест-системы	17
2.1 Тест-система на основе биосенсорных разработок	17
2.2 Патентные исследования	30
3 Экономическое обоснование	35
3.1 Методология расчёта экономической эффективности.....	35
3.1.1 Обоснование выбора методики оценки экономической эффективности НИОКР	35
3.1.2 Состав расходов включенных в себестоимость научно-технической продукции.....	38
3.1.3 Расчёт стоимости лабораторных испытаний	41
3.1.4 Анализ рынка	43
3.2 Расчёт экономической эффективности	46
3.2.1 Определение основных статей расходов и общего объёма затрат	46
3.2.2 Определение доходов.....	50
3.2.3 Бюджетная эффективность	54
Заключение	57
Список использованных источников	59
Приложения А-Б.....	64

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем, как в России, так и в большинстве стран мира. Онкологические заболевания в России вызывают около 300 000 смертей в год, а число случаев в год приближается к 600 000. Уже каждый четвертый россиянин рискует заболеть раком, и каждый 9 из них умрет. Учитывая рост заболеваемости, вероятность увидеть заболевание у кого-то из «внутреннего круга» приближается к 100%.

В случае развития опухоли или наличия предракового состояния, которое с большой степенью вероятности в последующем трансформируется в злокачественную опухоль, стадия заболевания, на которой онкологический процесс будет выявлен, является одним из наиболее важных факторов, обуславливающим дальнейшую судьбу больного.

Даже с учётом того, что существует большое количество различных методов детекции рака, большинство случаев удаётся выявить уже на поздних стадиях, когда лечение становится уже малоэффективным, а исход неблагоприятным. На ранних стадиях выявляется всего 26,5% пациентов, в то время как доля выявленных пациентов на поздних стадиях составляет около 66,4%. Стадия, на которой был выявлен рак, имеет огромное значение, ведь от этого напрямую зависят шансы больного на излечение. Например, при обнаружении рака легкого на I стадии, процент выживаемости равен 70, а при обнаружении онкологического заболевания на IV стадии он уже равен 5.

Для проведения эффективного лечения и увеличения выживаемости пациентов необходима ранняя и быстрая диагностика раковых опухолей.

Целью работы является формирование плана коммерциализации тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Для реализации цели поставлены следующие задачи:

- систематизировать теоретико-методологические представления о диагностике онкологических заболеваний;

- проанализировать существующие современные разработки тест-систем;
- сформировать план коммерциализации;

Объектом исследования является коммерциализация тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Предмет исследования - перспективы внедрения тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Методологической базой диссертационного исследования послужили научные работы зарубежных и отечественных ученых, публикации в специализированных изданиях, методические разработки, касающиеся исследуемой темы, законодательные и нормативные акты.

Эмпирической базой являлись статистические, аналитические, прогнозныe и программные материалы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для решения поставленных в работе задач были использованы методы: системного подхода, сравнения и аналогии, экономико-статистического анализа, ретроспективного анализа, графической визуализации данных.

1. Анализ методов и технологий диагностики онкологических заболеваний

1.1 Методы диагностики онкологических заболеваний

Наибольшее значение при лечении онкологических заболеваний имеет стадия, на которой обнаружен рак. При своевременной диагностике любого заболевания, лечение происходит легче и быстрее, а при раке также повышается и шанс на успешное выздоровление. Правильно и вовремя диагностировав болезнь, можно подобрать наиболее действенный способ борьбы с онкологией конкретного вида. На данный момент существует несколько разнообразных методов проведения диагностики для определения онкологического заболевания.

Наиболее простым распространённым является биохимический и общий анализы крови.

Результаты общего анализа крови онкологического больного не сильно отличается от результатов здорового человека, однако некоторые показатели могут указывать на наличие рака у пациента.

- при нормальном количестве лейкоцитов ($4-9 \times 10^9$ ускоряется скорость оседания эритроцитов).

- сниженный уровень гемоглобина, а также наличие признаков анемии.

- при ускоренной скорости оседания эритроцитов, увеличивается уровень гемоглобина и количество эритроцитов.

При лейкозе же, общий анализ крови, наоборот может показать наличие болезни в первую очередь. Для него характерны:

- большое или низкое количество отдельных элементов;

- изменение процентного содержания клеток лейкоцитарного звена;

- снижение уровня гемоглобина;

- ускорение скорости оседания эритроцитов.

Биохимический анализ крови также позволяет заподозрить онкологическое заболевание у пациента. Углублённая диагностика будет проводиться в случае, если результаты анализов будут содержать:

– Имеет место значительное повышение уровня кальция. Это может указывать на рак почки или щитовидной железы;

– Есть рост активности трансаминаз. Это может указывать на рак печени, почек, поджелудочной;

– Если есть стабильные нарушения в уровне гормонов. Многие эндокриннозависимые опухоли на ранних стадиях проявляют себя только изменением в уровне гормонов.

Более точным методом диагностики является анализ на онкомаркеры.

Благодаря ему можно диагностировать онкологическое заболевание на ранней стадии, когда симптомы ещё не проявились и невозможно визуально обнаружить новообразование.

Чувствительность и специфичность онкомаркеров определяют его значимость для диагностики.

Чувствительность онкомаркера заключается в общей доле положительных результатов тестов по отношению к количеству онкологических больных.

Специфичность онкомаркера заключается в общей доле отрицательных результатов тестов по отношению к количеству онкологических больных.

Стоит так же отметить, что на данный момент не существует открытого маркера, который бы давал 100% результат по критериям чувствительности и специфичности. Кроме того были случаи, когда у полностью здоровых в плане онкологии людей по результатам анализов в организме находили такое же количество онкомаркеров, как и у онкологических больных.

Так как онкомаркеры появляются в результате реакции здоровых клеток организма на появившиеся раковые клетки, они являются своего рода продуктами жизнедеятельности, принимающими в первую очередь форму

белков и ферментов. В приложении А представлены данные о потенциальных и применяемых в клинической практике белковых онкомаркерах [16,17].

Другим распространённым видом диагностики являются генетические анализы.

При онкологических заболеваниях гены подвергаются мутации, а анализы такого типа это определяют. Каждая опухоль имеет свой индивидуальный генетический профиль. Генетический анализ помогает подобрать препараты таргетной терапии, именно те, которые подойдут конкретно для вашей формы опухоли. И помогут сделать выбор в пользу более эффективного лечения. Например, у пациентов с немелкоклеточным раком легких при наличии мутации EGFR эффективность лечения Gefитинибом составляет 71,2%, а химиотерапии Карбоплатин+Паклитаксел 47,3%. При отрицательном значении EGFR эффективность Gefитиниба 1,1%, то есть препарат не эффективен. Анализ этой мутации напрямую дает понять, какое лечение лучше предпочесть[27].

Стоит отметить, что генетические анализы проводят как здоровым людям, так и уже заболевшим. Такого рода анализы выявляют возможность заболевания рака, предрасположенность организма к мутациям.

Рентгенография так же позволяет выявить рак, даже на стадии, когда симптомы ещё не проявились. На данный момент существует обычная стандартная процедура прохождения рентгена. Но существуют более сложные методы проведения рентгенографии.

– Бронхография. Данный вид диагностики предназначен для диагностики рака легкого или мониторинга послеоперационных изменений. В легкие под общим или местным наркозом вводится контрастное вещество и после этого делается ряд рентгеновских снимков.

– Ангиография. Это тоже вид рентгеновского обследования. предназначен для изучения сосудов с использованием контрастного вещества. С помощью ангиографии можно увидеть сосудистую сеть опухоли, что очень помогает при различных видах лечения.

– Маммография. Это стандартная процедура при профилактических осмотрах женщин. Так же применяется для более точной диагностики рака молочной железы. Проводится процедура при некотором сжатии груди для избежания неверной трактовки.

Эндоскопия применяется для обследования полых органов. Врач может видеть при помощи специальных устройств, что происходит. Так же можно задокументировать увиденное доктором с помощью фото и видео аппаратуры, цифровых технологий. Так же есть возможность взять на анализ биологический материал предполагаемой опухоли.

В гастроонкологии применяют:

- эзофагоскопия;
- гастроскопия;
- дуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ректороманоскопия.

В пульмоноонкологии применяют:

- бронхоскопия;
- торакоскопия.

В онкоурологии применяют:

- цистоскопия;
- уретроскопия;
- нефроскопия.

В онкогинекологии применяют:

- кольпоскопия;
- гистероскопия

МРТ используется для получения картинки вероятно зараженного органа и определения присутствия опухоли. Существует большое множество разновидностей методов проведения МРТ:

- МР-скопия;
- МР-ангиография;

- функциональная МРТ;
- МР-перфузия.

Сцинтиграфия или изотопное исследование костей применяется для определения метастаза в них. Так же можно проводить сцинтиграфию для определения успешности лечебных процедур при опухолях кости или метастазах.

ПЭТ-КТ позволяет на молекулярном уровне провести визуализацию процессов в организме. часто применяется для обнаружения метастазов при раке или для более точной диагностики, например, точно определить стадию болезни, ее распространенность в пределах органа или за пределами его. Позволяет более точно определить объем проводимых работ при оперативном вмешательстве.

Биопсия – это взятие тканей из предполагаемой опухоли для гистологического и цитологического исследования материала. Биопсия считается самым небезопасным, но самым точным методом исследования злокачественных опухолей.

1.2 Диагностика онкологических заболеваний на основе биосенсорных технологий

Биосенсор представляет собой интегрированную систему, которая способна получать и преобразовывать определенную количественную или полуколичественную аналитическую информацию, используя элемент биологического распознавания (биохимический рецептор) в тесном контакте с преобразователем (IUPAC).

Биосенсоры, используемые в диагностических целях, имеют ряд преимуществ:

- Специфичность – с их помощью можно анализировать сложные смеси на присутствие определенного аналита без предварительной очистки;

– Чувствительность – определение низких концентраций аналита в малых образцах;

– Быстрота, простота анализа - нет необходимости привлекать высококвалифицированные кадры для реализации;

– Безопасность;

– Точность;

– Малые размеры;

– Доступность для массового производства;

– Безреагентность;

– Низкая стоимость одиночного анализа;

– Многократность – возможность многократного определения заданного вещества.

Принцип обнаружения, реализованный в биосенсорах, основан на том факте, что биоматериал, иммобилизованный на физическом датчике (преобразователе), при взаимодействии с определенным соединением генерирует сигнал в соответствии с его концентрацией, который регистрируется преобразователем, после обработки данных он представляется в цифровом виде. Для создания биосенсора биологический компонент иммобилизуют на поверхности преобразователя сигнала [18].

Наиболее распространенным биологическим материалом для молекулярного детектирования, широко используемым для медицинской диагностики и терапевтических нужд, являются моноклональные антитела. В последнее время все чаще используются диагностические и фармацевтические препараты на основе аптамеров [19]. Аптамеры являются новым классом аффинных реагентов синтетически созданных на основе олигонуклеотидов. Олигонуклеотиды получают благодаря применению селекционной процедуры *in vitro* или *in vivo*. Такого рода процедуры делают возможным отделение функциональных олигонуклеотидов к специфической мишени от библиотеки случайных последовательностей ДНК и РНК, состоящим из одной цепочки.

Аптамеры характеризуются высокой степенью селективности и афинности по отношению к мишеням из-за особенных вторичных и третичных структур[20].

По своей химической сущности аптамеры являются небольшими частями ДНК или РНК. Их длина составляет 30-80 нуклеотидов. Они образуют трехмерные структуры, связываясь с лигандами из-за комплиментарных взаимодействий. Все без исключения олигонуклеиды обладают неизменными областями, необходимыми для внедрения праймера во время амплификации. Эти области содержат в себе 20 нуклеотидов и случайные нуклеотидные последовательности.

Когда комплиментарные области взаимодействуют друг с другом, из-за олигонуклеотидов возникают особенные трехмерные структуры, которые могут выполнять взаимодействия различного типа и связываться с функциональными группами мишеней молекулярного типа. Именно это обуславливает их способность к специфическим связям[20].

Уникальная конформация является причиной, из-за которой аптамеры имеют возможность связаться со всевозможными целями биологического типа. Именно это является базисом для разработки эффективных препаратов диагностического и терапевтического типа.

Наиболее весомыми преимуществами аптамеров являются их способность к химическому синтезу, модификации при помощи различных красителей, меток, токсинов, что делает их универсальными и пригодными к использованию для различных целей.

Стоит упомянуть, что аптамеры характеризуются термостабильностью, и в случае, когда теряется афинность, можно легко восстановить их свойства. Также аптамеры не являются иммуногенными и токсичными.

Аптамеры способны связываться с широким диапазоном мишеней, включающим белки, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты, антибиотики, низкомолекулярные органические или неорганические компоненты или даже клетки вследствие высокой специфичности и аффинности. У диагностических систем на основе аптамеров очень высокая чувствительность, зависящая от

типа мишени. В частности, аптамеры к небольшим молекулам имеют чувствительность на микромолярном уровне, а к белкам проявляют чувствительность на наномолярном и даже на субнаномолярном уровнях. Способность к специфическому связыванию позволяет аптамерам быть высокочувствительным биологическим компонентом, используемым в биосенсорах [18].

Из-за своих особых физических и химических (структурных, электронных, оптических и каталитических) свойств, частицы благородных металлов в последнее время становятся всё более популярным и перспективным компонентом биосенсоров [19,20]. У наночастиц золота их свойства оптического типа определяются посредством резонанса плазмозного типа, связанного с масштабным возбуждением электронов проводимости и локализованного в широкой области. Эта область колеблется от видимой до инфракрасной и зависит от размера, формы и структуры частиц. При модификации аптамерами золотые частицы могут стать базисом в биосенсорах электрохимического, колориметрического и оптического типов.

На данный момент большая часть систем неинструментального типа основывается на использовании диагностических конъюгатов состоящих из оптически плотных частиц. Такими частицами могут быть эритроциты, цветные латексные частицы, коллоиды золота, неметаллические коллоиды (коллоиды селена, теллура). Полученный результат вследствие этих анализов оценивается окрашиванием области специфического связывания антигенов с антителами на непористом или пористом твердом носителе. Но помимо достоинств все эти диагностикумы имеют и ряд недостатков.

Тот факт, что эритроцитарный диагностикум невозможно точно стандартизировать, полученные результаты невозможно объективно оценить, а срок хранения ограничен, является значительным минусом данного диагностикума. Помимо этого тест-системы неинструментального типа, использующие эритроцитарный диагностикум характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью. А это в свою очередь может привести к

получению ложноотрицательных и ложноположительных результатов анализов.

Латексные тесты на основе диагностических конъюгатов применяющих цветные латексные частицы, также имеют минусы, выраженные в нестабильности как работы самого диагностикума, так и результатов, полученных в результате его использования. Субъективность оценок также возрастает из-за необходимости визуальной фиксации результатов именно через определённые промежутки времени. Для разных тестов они могут быть как от 3-5 минут, так и до 10-15. В связи с тем, что невозможно вести объективный учёт результатов, сохранять эти результаты с целью последующего их сравнения для наблюдения динамики, ценность латексных тестов ограничивается, а область их применения сужается. Также стоит отметить, что латексные тесты зачастую становятся непригодными из-за отклонений от требуемых условий их хранения.

Когда в тест-системах неинструментарного типа используются коллоидные диагностикумы селена и теллула, требуется высокая концентрация маркеров, в виду того, что материал обладает слабой цветностью, а это сомнительно оправдывается с точки зрения технологической и экономической эффективности.

Диагностикум разработанный с использованием частиц золота обладает следующими недостатками:

- Сложность процедуры получения стабильного коллоида;
- Невысокий показатель чувствительности, обусловленный низкой хромофорностью;
- Необходимость учёта изоэлектрической точки белка, для эффективного связывания частиц золота и иммунореагента.

Но, несмотря на перечисленные минусы в последние годы в качестве эффективных оптических детекторов биоспецифических взаимодействий стали использоваться резонансные оптические свойства нанозолота, на основе которых стали разрабатываться биочипы и биосенсоры. Стали появляться

колориметрические, рефрактометрические, пьезоэлектрические, электрохимические и др. сенсоры, которые стали использоваться для клинической диагностики.

Электрохимические методы детекции позволяют выявлять сверхмалые концентрации различных детектируемых веществ и имеют ряд преимуществ перед оптическими, в частности, отсутствие оптической интерференции и низкая стоимость детекции, поскольку для нее не требуются дорогостоящие флуорофоры [21].

Преимущества электрохимического детектирования (ЭХД):

– В системах оптической регистрации баланс «сигнал-шум» нарушается из-за постороннего фонового излучения, попадающего в регистрирующий канал, тогда как в ЭХД присутствует только тот фон, который создают фоновые токи в измерительной системе и емкостные токи на чипе. Фоновый и емкостный токи являются относительно небольшими, что увеличивает чувствительность метода, характерную именно для электрохимического чипа.

– Меньшее количество компонентов устройства. Чипы на основе оптической системы включают широкий спектр необходимых компонентов регистрации: например, источник света, зеркала, фильтры. Электрохимический чип более прост для применения и создается с меньшими затратами.

– Мобильность, портативность. Электрохимический прибор небольшой и относительно легкий, его питание может осуществляться посредством нескольких батареек, что является неоспоримым преимуществом для выхода на международный рынок биохимических сенсоров, нуждающийся в недорогом, производительном и портативном приборе, который может успешно применяться не только для лабораторных исследований, но и для использования в домашних условиях.

В большинстве имеющихся работ по аптасенсорам описаны самые разнообразные физические преобразователи (трансдюсеры). Основная доля работ по электрохимическим сенсорам на основе аптамеров описывает амперометрические трансдюсеры, популярными преобразователями являются

также импедиметрические (фарадеевские импедансные измерения при наличии окислительно-восстановительного зонда), а с недавних пор – потенциометрические сенсоры и биотранзисторы.

Для измерения сродства аптамеров к белкам используют различные методы, такие как диализ, ультрафильтрация, гель и капиллярный электрофорез, высокопроизводительная жидкостная хроматография, изотермическое калориметрическое титрование, круговой дихроизм, поверхностный плазмонный резонанс и проточная цитометрия.

Использование наночастиц благородных металлов для аналитических целей в биосенсорике, визуализации клеточных структур и адресной доставки лекарственных средств основано на комбинации молекулярного биологического «узнавания» и уникальных оптических свойств наночастиц в видимой и инфракрасной области при возбуждении локализованных плазмонов. В диагностике используют металлические наночастицы, к поверхности которых с помощью физической адсорбции или ковалентной пришивки прикреплены узнающие биомакромолекулы. Такие наноструктуры называют биоконъюгатами, а процедуру прикрепления биомакромолекул к поверхности наночастиц называют «функционализацией». Таким образом, биораспознающая молекула используется для связывания с мишенью, а наночастица – для визуализации взаимодействия.

2 Анализ технологической эффективности тест-системы

2.1 Тест-система на основе биосенсорных разработок

Мультиплексная электрохимическая сенсорная система – имеет сложную структуру. Она состоит из аппаратно-программного комплекса и сменного одноразового мультиплексного электрохимического биочипа, с помощью которых можно определить наличие и концентрацию не менее 6-ти белков-биомаркеров рака легкого в биологических жидкостях.

Таким образом, разработка данной тест системы будет разделяться на 3 основных этапа: создание сенсорной части тест-системы – электродов, введение чувствительного компонента тест-системы – аптамера, создание самой тест-системы.

Каждое этих направлений является мультидисциплинарным исследованием, требующим интеграции методов, средств и компетенций специалистов различных предметных направлений.

На первом этапе предполагается создание сенсорной части тест-системы – электродов. Подробный план этапов работ представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Создание сенсорной части тест-системы – электродов

Этап работы	Требуемые ресурсы	Результат этапа
Разработка конструкции электродов для тест-системы	– Люди (научный персонал, конструкторы)	Эскизная конструкторская документация на электроды
Разработка метода и технологии изготовления электродов требуемой конструкции	– Люди (научный персонал, технологи)	Методическая и эскизная технологическая документация
Создание тестовая партии образцов	– Люди (вспомогательный персонал, технологи) – Оборудование (производственное) – Сырье	Тестовая партия образцов электродов
Разработка методик испытаний образцов электродов	– Люди (научный персонал)	Методики испытаний образцов электродов

Окончание таблицы 1

Этап работы	Требуемые ресурсы	Результат этапа
Проведение испытаний партии образцов	– Люди (научный персонал, вспомогательный персонал) – Оборудование (исследовательское, аналитическое) – Расходные материалы (реактивы, материалы для обслуживания оборудования, проч.)	Протоколы испытаний образцов
Доработка конструкции электродов с учетом результатов испытаний	– Люди (научный персонал, конструкторы)	Скорректированная эскизная конструкторская документация на электроды
Создание второй тестовой партии образцов	– Люди (вспомогательный персонал, технологи) – Оборудование (производственное) – Сырье	Тестовая партия образцов электродов
Испытания второй тестовой партии образцов	– Люди (научный персонал, вспомогательный персонал) – Оборудование (исследовательское, аналитическое) – Расходные материалы (реактивы, материалы для обслуживания оборудования, проч.)	Протоколы испытаний образцов
Создание окончательного варианта технологической и конструкторской документации	– Люди (научный персонал, конструкторы, технологи)	Технологическая и конструкторская документация («Конструкция и технология производства электродов для тест-системы»)

В устройствах для электрохимической детекции аналита в зависимости от типа детектора применяют различные поверхности. Для электрохимической детекции в качестве электродов чаще используют поверхность с золотым напылением и полидиметилсилоксаном (PDMS), реже в качестве материала для электрода применяют углерод, поскольку несмотря на низкую абсорбцию биомолекул, он имеет отличную биосовместимость. Тип используемой поверхности выбирается в зависимости от типа задач.

Поскольку графитовая поверхность имеет плохую абсорбцию биомолекул, их поверхность должна быть обработана такими материалами, которые бы позволяли улучшить абсорбцию биораспознающих молекул. В качестве биораспознающих молекул нами были использованы ДНК-аптамеры, именно поэтому наиболее эффективными материалами могли стать наночастицы золота, которые очень легко связываются с ДНК-аптамерами с помощью тиоловых групп.

Модификацию графитовых электродов наночастицами золота проводили по стандартной методике. На графитовый электрод наносили 40 мкл раствора коллоидного золота (0,1 мМ), после чего на электрод подавался постоянный ток (100 мА) в течение 120 сек. На модифицированные золотыми наночастицами графитовые электроды иммобилизовали ДНК-аптамеры, для чего вначале получали конъюгаты аптамеров с праймерами, содержащими тиоловые группы, после чего конъюгаты инкубировали в течение суток с модифицированными золотыми наночастицами графитовыми электродами.

Иммобилизацию золотых наночастиц на графитовый электрод оценивали с помощью электронной микроскопии, используя сканирующий электронный микроскоп S5500 (Hitachi, Япония) (рис. 1).

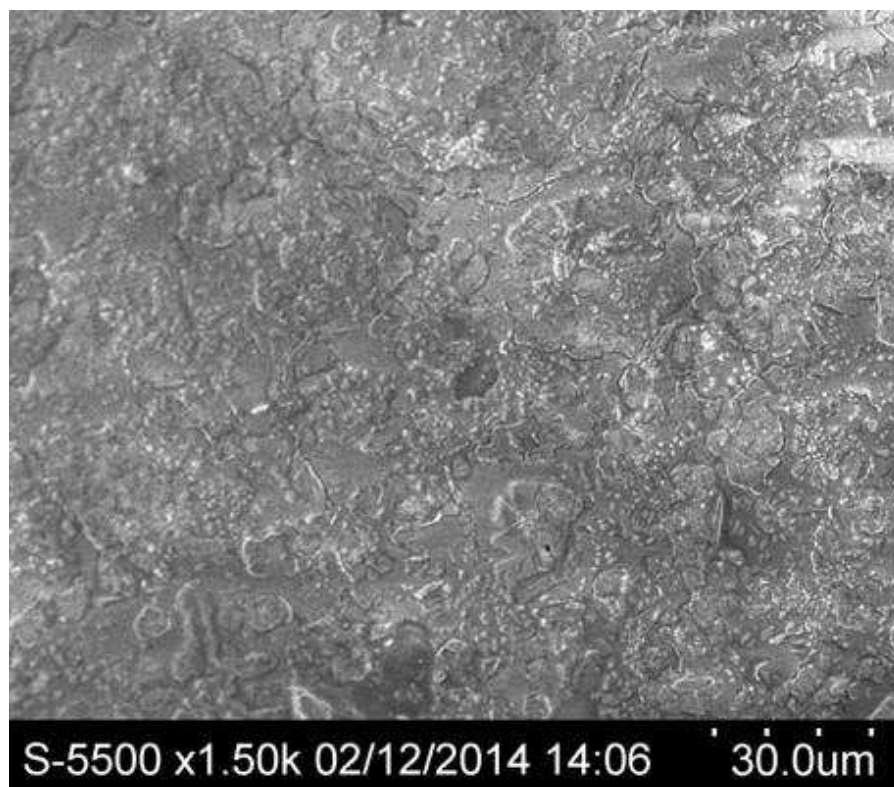


Рисунок 1 - Имобилизованные на графитовом электроде наночастицы золота

Для иммобилизации биосенсора из аптамеров на золотой поверхности использовали гибриды ДНК-олигонуклеотидов с комплементарными им праймерами, связанными с тиоловыми группами. Для получения гибридов ДНК-аптамеры и ДНК-праймеры с тиоловыми группами смешивали в эквимолярном соотношении, для чего к 50 мкл 200 нМ раствора ДНК-праймеров с тиоловыми группами добавляли 50 мкл 200 нМ раствора ДНК-аптамеров и инкубировали в темноте в течение 8 часов при 4°C. Затем к раствору, содержащему гибриды ДНК-аптамеров и ДНК-праймеров с тиоловыми группами, добавляли 30 мМ раствор ТрисС1О4-буфера (рН 8,6) в соотношении 1:3 (ТрисС1О4-буфер:ДНК-гибрид).

Для создания биосенсора на золотую поверхность наносили 50 мкл ТрисС1О4-буфера, содержащего гибриды ДНК-аптамеров и ДНК-праймеров с

тиоловыми группами, и помещали во влажную камеру. Инкубация ДНК-олигонуклеотидов на золотой поверхности для образования связи аптамеров с золотой подложкой через атом серы осуществлялась в течение 24 часов при температуре 4°C. После инкубации поверхность полученного биосенсора из ДНК-аптамеров промывали с помощью DPBS-буфера для удаления несвязавшихся аптамеров. Перед использованием биосенсора на поверхность электрода наносили 2-меркаптоэтанол (0,1%).

В последнее время активно разрабатывается новый перспективный метод идентификации биологических мишеней с использованием золотых и серебряных наночастиц – SPR-диагностика (от Surface Plasmon resonance, поверхностный плазмонный резонанс). Плазмонный резонанс – возбуждение поверхностного плазмона (квазичастицы, отвечающей квантованию плазменных колебаний, представляющих собой коллективные колебания свободного электронного газа) на его резонансной частоте внешней электромагнитной волной. Свойства локализованных плазмонов зависят от формы наночастиц, что позволяет настраивать систему их резонансов на эффективное взаимодействие со светом или квантовыми системами.

Явление поверхностного плазмонного резонанса широко применяется при создании биосенсоров на основе моноклональных антител. При контакте с биообъектами плазмонные эффекты позволяют более чем на порядок увеличить интенсивность сигналов флуоресценции, что расширяет возможности обнаружения, идентификации и диагностики биологических объектов [54].

Использование наночастиц благородных металлов для аналитических целей в биосенсорике, визуализации клеточных структур и адресной доставки лекарственных средств основано на комбинации молекулярного биологического «узнавания» и уникальных оптических свойств наночастиц в видимой и инфракрасной области при возбуждении локализованных плазмонов. В диагностике используют металлические наночастицы, к поверхности которых с помощью физической адсорбции или ковалентной пришивки прикреплены узнающие биомакромолекулы. Такие наноструктуры

называют биоконъюгатами, а процедуру прикрепления биомакромолекул к поверхности наночастиц называют «функционализацией». Таким образом, биораспознающая молекула используется для связывания с мишенью, а наночастица – для визуализации взаимодействия.

Для стабилизации частиц коллоидного золота и его «функционализации» к наночастицам в бессолевым растворе добавляли олигонуклеотиды (праймеры) с тиоловыми группами в конечной концентрации 20 нМ. Коллоидное золото с тиоловыми олигонуклеотидами в течение суток инкубировали при комнатной температуре, после чего добавляли фосфатный буфер (PBS) с кальцием и магнием (в эквивалентном наночастицам объеме) и ДНК-аптамеры (либо ДНК-библиотеку) в конечной концентрации 20 нМ. Для связывания аптамеров с праймерами проводили инкубацию в течение суток при температуре 4°C.

В результате этой процедуры получали конъюгаты наночастиц золота с биораспознающими ДНК-аптамерами, способными связываться с белками-биомаркерами рака легкого.

На спектрофотометре Shimadzu оценивали свойства коллоидных частиц (спектры экстинкции коллоидного раствора золота (заявленные коммерческие характеристики – размер наночастиц 10 нм, концентрация $1.5 \pm 5 \cdot 10^{14}$ мл⁻¹, оптическая плотность 0.75 при 520 нм). Показано (Рис.36), что заявленные коммерческие оптические характеристики согласуются с экспериментально установленными (максимум спектра экстинкции 521 нм).

В целом, результаты изучения конъюгатов частиц нанозолота с аптамерами показали, что коллоидные частицы в зависимости от конформации аптамеров, с которыми они связываются, могут агрегировать в присутствии аптамеров или, наоборот, дезагрегировать. При добавлении к модифицированным аптамерами наночастицам золота, те наночастицы, которые образовывали агрегаты в отсутствие белков-мишеней, при добавлении плазмы, содержащей белки-онкомаркеры, дезагрегировали и, наоборот. Подобный феномен был отмечен и в [6]. Это свидетельствует о том, что в зависимости от конформации аптамеров, входящих в мультиплексный

электрохимический биосенсор, можно ожидать как увеличение, так и уменьшение импеданса при взаимодействии ДНК-аптамера с белком-биомаркером.

На втором этапе предполагается введение чувствительного компонента тест-системы – аптамера.

Подробный план этапов работ представлен в таблице 2.

Таблица 2- Схема второго этапа разработки тест-системы

Этап работы	Требуемые ресурсы	Результат этапа
Разработка метода и технологии введения модифицирующего биологического слоя аптамера на поверхность электродов	– Люди (научный персонал, технологи)	Методическая и эскизная технологическая документация
Разработка методик испытаний электродов с модифицирующим слоем (определение качества модифицирования)	– Люди (научный персонал, технологи)	Методики испытаний образцов модифицированных электродов
Изготовление тестовой партии модифицированных электродов	– Люди (вспомогательный персонал, технологи) – Оборудование (производственное) – Сырье	Тестовая партия образцов модифицированных электродов
Проведение испытаний тестовой партии образцов	– Люди (научный персонал, вспомогательный персонал) – Оборудование (исследовательское, аналитическое) – Расходные материалы (реактивы, материалы для обслуживания оборудования, проч.)	Протоколы испытаний образцов
Доработка технологии модифицирования электродов с учетом результатов испытаний	– Люди (научный персонал, технологи)	Скорректированная эскизная технологическая документация на модифицированные электроды
Создание второй тестовой партии образцов модифицированных электродов	– Люди (вспомогательный персонал, технологи) – Оборудование (производственное) – Сырье	Тестовая партия образцов модифицированных электродов

Окончание таблицы 2

Этап работы	Требуемые ресурсы	Результат этапа
Испытания второй тестовой партии образцов модифицированных электродов	<ul style="list-style-type: none"> – Люди (научный персонал, вспомогательный персонал) – Оборудование (исследовательское, аналитическое) – Расходные материалы (реактивы, материалы для обслуживания оборудования, проч.) 	Протоколы испытаний образцов
Создание окончательного варианта технологической документации	<ul style="list-style-type: none"> – Люди (научный персонал, технологи) 	Технологическая документация («Технология модифицирования электродов для тест-системы»)

Для выбора наиболее аффинных последовательностей аптамеров, клетки рака легкого, выделенные из опухолевой ткани, инкубировали с маскирующей ДНК в конечной концентрации 1 нг/мкл в течение 30 минут на шейкере при комнатной температуре. После этого каждый из аптамеров, меченных флуоресцентной меткой FAM в конечной концентрации 50 нМ инкубировали с клетками аденокарциномы легкого (приблизительно 150 тыс. клеток в образце) в течение 30 минут в темном месте. В качестве контроля специфичности связывания использовали меченую FAM одноцепочечную ДНК-библиотеку. Образцы исследовали методом проточной цитометрии.

Полученные данные обрабатывали в программе Kaluza 1.1.

Последовательности синтетических аптамеров, проверившихся на аффинность, представлены в Приложении Б.

На рисунке 2 представлена диаграмма, обобщающая результаты анализа связывания аптамеров с клетками аденокарциномы легкого, нормальными клетками легкого и лимфоцитами.

На диаграмме видно, что количество клеток аденокарциномы легкого (в процентном соотношении), связавшихся с аптамерами, на порядок превышает количество нормальных клеток легкого и лимфоцитов, связавшихся с

аптамерами. Это подтверждает, что полученные аптамеры могут быть использованы для детекции клеток аденокарциномы легкого в различных образцах. С помощью полученных аптамеров можно отличать клетки аденокарциномы легкого от других клеток.



Рисунок 2 – Связывание аптамеров с клетками аденокарциномы легкого, нормальными клетками легкого и лимфоцитами

Данные, полученные с помощью проточной цитометрии, показали, что наибольшей аффинностью к клеткам аденокарциномы обладают аптамеры клонов 18_80, 17_80 и 110_80.

Таким образом, анализ клеток аденокарциномы легкого, связавшихся с аптамерами, с помощью конфокальной микроскопии подтвердил сродство аптамеров к своим мишеням.

Аптамеры, обладающие наибольшим сродством к клеткам аденокарциномы легкого были проверены на специфичность связывания с

нормальными клетками легкого с помощью конфокальной микроскопии

Для того чтобы подтвердить специфичность связывания аптамеров с эпитопами, отличными от эпитопов связывания цитокератинов, была проведена конфокальная микроскопия клеток аденокарциномы легкого, выделенных из послеоперационной ткани пациентов. Клетки аденокарциномы легкого были проинкубированы с маскирующей ДНК в течение 30 минут на шейкере при комнатной температуре. Затем образцы аналогично инкубировали с антителами к цитокератинам, меченными зеленой флуоресцентной меткой (FITC) и тремя последовательностями аптамеров (18_80, 17_80, 183_80), меченными красной флуоресцентной меткой (Cy3).

Таким образом, на основании проведенного анализа аффинности и специфичности аптамеров, окрашивания ими гистологических срезов и идентификации с их помощью белков-биомаркеров были выбраны следующие синтетические ДНК-аптамеры для создания мультиплексного электрохимического биосенсора – 183_80, 17_80, 110_80, 224_80, 21_80, 224_80 для идентификации белков-биомаркеров рака легкого – катепсина D, виментина, кластерина, витронектина, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, аннексина A2.

Так же стоит отметить, что у исследователей есть потребность в более простых, быстрых, экономных и сверхчувствительных методах, способных показывать даже небольшую разницу близких по аффинности аптамеров. Электрохимические сенсоры удовлетворяют всем вышеперечисленным требованиям. Для определения аффинности на золотые электроды иммобилизуют тионилированные аптамеры, датчики инкубируют с вирусом и регистрируют изменения импеданса. Результаты измерения аффинности аптамеров с помощью аптасенсора проверяют стандартным методом проточной цитометрии. Результаты исследований показали соответствие данных аффинности и вытеснения вирусов антителами. Таким образом, разработанную технологию с использованием электрохимического биосенсора можно применять для измерения аффинности аптамеров.

Третий же этап предполагает создание непосредственно тест-системы. Подробный план работ на данном этапе представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Создание устройства

Этап работы	Результат этапа
Разработка конструкции макета тест-системы (устройства)	
Разработка метода и технологии изготовления макета устройства требуемой конструкции	
Создание макета устройства тест-системы	
Разработка методик испытаний макета	
Проведение испытаний макета	
Доработка конструкции устройства с учетом результатов испытаний	
Доработка макета тест-системы	
Испытания доработанного макета	
Создание окончательного варианта технологической и конструкторской документации на макет устройства тест-системы	Технологическая и конструкторская документация («Конструкция и технология изготовления макета тест-системы»)
Создание тестовой партии устройств	
Испытания тестовой партии устройств	
Доработка конструкторской и технологической документации на устройства	
Создание второй тестовой партии	
Испытания второй тестовой партии	
Создание окончательного варианта конструкторской и технологической документации	Технологическая и конструкторская документация («Конструкция и технология производства устройств тест-системы»)

Структурная схема измерительного устройства приведена на рис. 3.

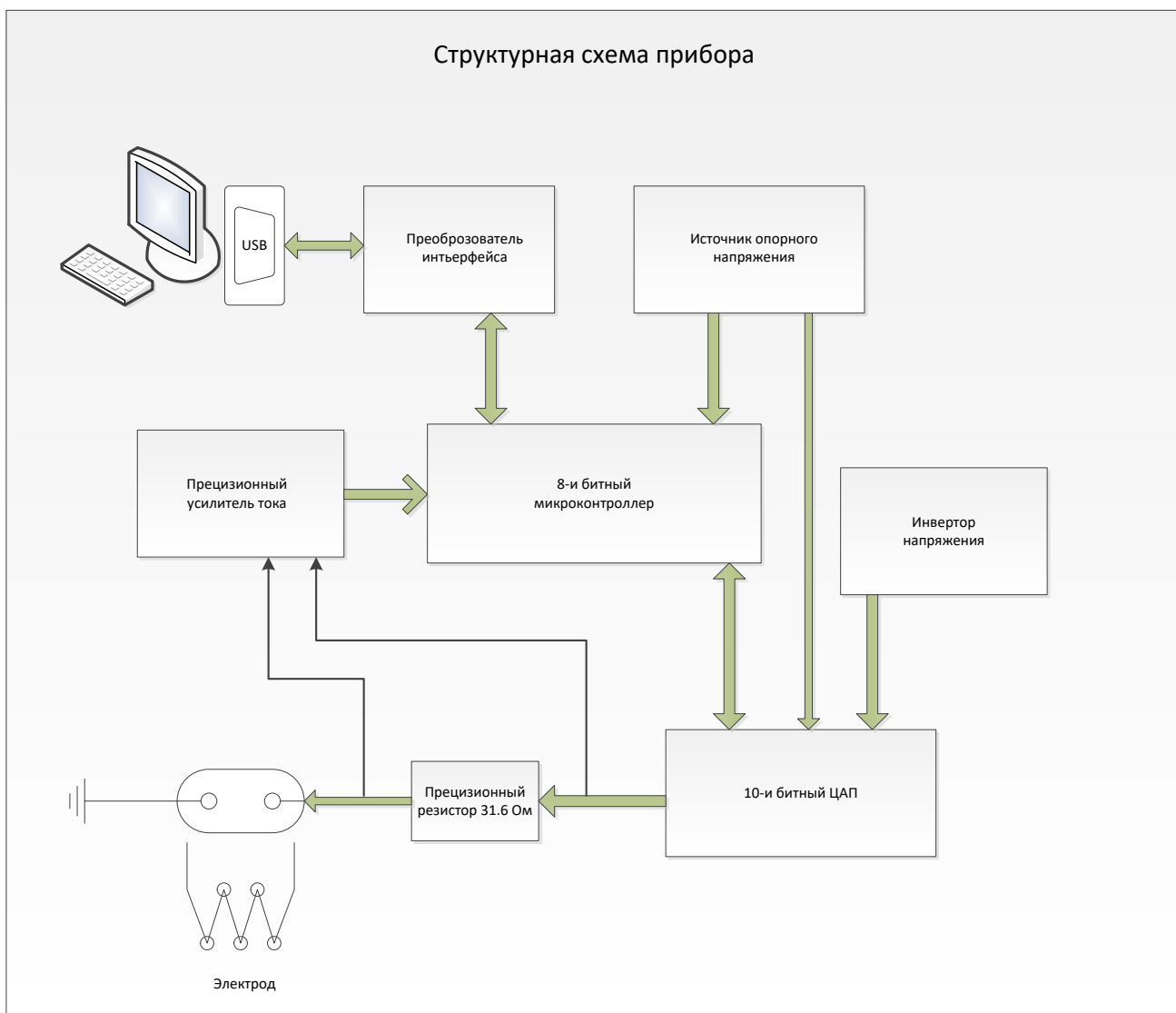


Рисунок 3 – Структурная схема измерительного устройства

Измерительное устройство, построенное по такой схеме, обладает очень большой универсальностью. Оно может быть использовано не только для задач анализа биологических растворов на предмет обнаружения какого-то конкретного типа молекул, но и как прибор для очень широкого круга медико-биологических исследований, использующих полярографический анализ. Вид и параметры напряжения, подаваемого на измерительную ячейку, как и вид обработки выходного сигнала, задаются в этом случае просто внесением соответствующих изменений в управляющую программу.

Связывание аптамеров с поверхностью электрода оценивали по разнице импедансов немодифицированного графитового электрода; электрода, модифицированного частицами коллоидного золота, и электрода, модифицированного частицами коллоидного золота и ДНК-аптамерами.

Оценку нанобиосенсоров, установление влияние иммобилизации ДНК-аптамеров на оптические свойства и агрегативную устойчивость золей определяли спектрофотометрически и с использованием Zetasizer Nano ZSP. При исследовании оптических и агрегативных свойств наночастиц коллоидного золота плазму крови и наночастицы с праймерами и аптамерами (в PBS) разбавляли в 2 раза, используя стандартный раствор PBS, и смешивали с 500 мкл плазмы и модифицированных наночастиц. При измерении плазмы без наночастиц, плазму разбавляли в 4 раза. Для измерения влияния иммобилизации ДНК-аптамеров на оптические свойства нанобиосенсоров использовали спектрофотометр Shimadzu.

Связывание аптамеров с поверхностью электрода оценивали по разнице импедансов немодифицированного графитового электрода; электрода, модифицированного частицами коллоидного золота, и электрода, модифицированного частицами коллоидного золота и ДНК-аптамерами.

Оценку нанобиосенсоров, установление влияние иммобилизации ДНК-аптамеров на оптические свойства и агрегативную устойчивость золей определяли спектрофотометрически и с использованием Zetasizer Nano ZSP. При исследовании оптических и агрегативных свойств наночастиц коллоидного золота плазму крови и наночастицы с праймерами и аптамерами (в PBS) разбавляли в 2 раза, используя стандартный раствор PBS, и смешивали с 500 мкл плазмы и модифицированных наночастиц. При измерении плазмы без наночастиц, плазму разбавляли в 4 раза.

Для измерения влияния иммобилизации ДНК-аптамеров на оптические свойства нанобиосенсоров использовали спектрофотометр Shimadzu.

Добавление плазмы крови больных раком легкого сглаживало пик в области 520 нм, что являлось свидетельством образования агрегатов

наночастиц, обусловленного связыванием белков-мишеней с аптамерами, локализованными на разных частицах нанозолота.

Исследования показали, что степень агрегации в плазме крови здоровых и онкологических людей различна. В плазме крови онкобольных наблюдается 3 ярко выделенных группы агрегатов размерами около 10 нм (~4%), 30 нм (~11%) и 400 нм (~12%), а в плазме крови здоровых людей – 8 нм (~4%), 40 нм (~14%) и около 1 мкм (~2%). При добавлении коллоидных наночастиц золота образуется большое количество агрегатов размерами около 15-20 нм (~7%), снижается количество агрегатов размером около 400 нм и появляется еще агрегаты размерами около 6 мкм (2%). При добавлении модифицированных ДНК-аптамерами частиц коллоидного золота к плазме крови здоровых людей спектр агрегации практически не меняется.

Таким образом, исследования показали, что белки-биомаркеры рака легкого, находящиеся в плазме крови онкобольных, способны вызывать агрегацию наночастиц золота, которая легко может быть определена. Следовательно, нанобиосенсоры на основе наночастиц коллоидного золота, «функционализированные» ДНК-аптамерами к раку легкого, способны выступать в качестве средства ранней диагностики рака легкого.

2.2 Патентные исследования

Объектом патентного исследования явились аналоги разрабатываемого устройства, описывающие методы неинвазивного электрохимического выявления онкологических заболеваний по анализу образцов периферической крови или плазмы больных с использованием частиц благородных металлов и аптамеров. Назначение объекта исследования – выявление опухолевых маркеров. Объект исследования может быть применен в области медицины для диагностики онкозаболеваний у пациентов при подозрении на наличие злокачественных новообразований, а также для скрининговых осмотров.

В рамках выполнения научно-исследовательской работы при проведении анализа патентной литературы была поставлена задача поиска методов выявления рака легкого с помощью электрохимических методов детекции с использованием аптамеров и частиц благородных металлов. Поиск проводился по электронным патентным базам данных и базам данных научно-технических источников:

- патентная база данных России;
- международная патентная база данных (включает патенты разных стран, в том числе Советского союза, стран бывшего СССР, России, евразийские, стран СНГ, Казахстана, Украины, Грузии, США, стран Европы, Мексики, стран Латинской Америки, и др.);
- патентная база данных США;
- патентная база данных Германии;
- патентная база данных Китая;
- патентная база Великобритании;
- патентная база Швейцарии;
- патентная база Японии;
- патентная база Франции;
- базы данных научно-технических источников .

Патентный поиск проводился по следующим ключевым словам: «биосенсор», «электрохимический биосенсор», «диагностика», «наночастицы», «рак легкого», «рак», «аптамеры», «коллоидное золото», «золотые наночастицы».

Всего было найдено 18 патентов, подходящих к теме исследования. По ключевым словам «наночастицы», «биосенсор», «рак», было найдено 3 патента. По ключевым словам «электрохимический биосенсор», «диагностика» было найдено 3 патента. По ключевым словам «коллоидное нанозолото», «диагностика» был найден 1 патент на изобретение, описывающий способ получения композиции, содержащей коллоидные наносеребро или нанозолото,

включающий инкубирование пробиотических бактерий, выбранных из видов *Lactobacillus fermentum*, с водным раствором, содержащим, по меньшей мере, 4 мМ нитрата серебра или хлорида золота (RU 2460797, страна Бельгия, авторы Де Виндт Вим, Веркаутерен Том, Вестрате Вилли).

По ключевым словам «аптамер», «рак», «наночастицы» найден патент, в котором представлены композиции, содержащие мономерные и мультимерные аптамеры, которые могут использоваться для выявления и уничтожения раковых клеток (WO/2014/068553, страна Франция, авторы Yosef Yarden Michael Sela Georg MAHLKNECHT Ruth Maron Bilha Schechter). Описанные композиты могут содержать множество различных аптамеров, из которых хотя бы один связывается с рецепторами семейства тирозинкиназ ErbB, играющими важную роль в эпителиогенезе и являющимися основной терапевтической мишенью при раке. В изобретении представлен способ детекции клеток, включающий: 1) связывание с клетками аптамера, специфичного к ErbB; 2) оценку уровня экспрессии ErbB, связавшихся с аптамером. Также описано, что представленные композиты могут использоваться в качестве терапевтических агентов, специфически воздействующих на раковые клетки.

По ключевым словам «биосенсор», «рак» был найден патент, описывающий трехкомпонентный молекулярный биосенсор. В целом, молекулярный биосенсор включает два эпитоп-связывающих агента и олигонуклеотидную конструкцию. В качестве эпитоп-связывающих агентов могут быть использованы аптамеры. Детекция осуществляется путем оценки уровня флуоресцентного сигнала или с помощью метода гель-электрофореза (US20140248710, страна США, авторы Heyduk; Tomasz, Heyduk; Ewa).

По ключевым словам «рак легкого», «наночастицы» найден патент, в котором описаны композиты для лечения и диагностики рака легких, содержащие опухолевые белки или их иммуногенные фрагменты, а также полинуклеотиды, кодирующие такие участки. Терапевтическая композиция может содержать антигенпрезентирующие клетки, экспрессирующие

опухолевые белки легких или Т-лимфоциты, специфичные для опухолевых клеток. В некоторых аспектах изобретения предлагается использовать липосомы, микрочастицы, нанокапсулы, микросферы, липидные частицы, пузырьки или биоразлагаемые наночастицы для иммобилизации композитов (US6746846, страна США, авторы Tongtong Wang (Medina, Chaitanya S. Bangur, Michael J. Lodes , Gary R. Fanger, Thomas S. Vedvick, Darrick Carter, Marc W. Retter, Jane Mannion, Liqun Fan).

По ключевым словам «аптамер», «биосенсор» найдено 2 патента. По ключевым словам «наночастицы», «аптамеры», «биосенсор» найден патент, описывающий методы детекции молекул в образцах, включающий следующие шаги: 1) связывание наночастицы или микрочастицы с аптамером, специфичным к заданной мишени для формирования комплекса аптамер-наночастицы; 2) инкубация комплекса аптамер-наночастицы с образцом; 3) регистрация изменений в размере, поверхностном потенциале, подвижности комплекса аптамер-наночастица, показывающих присутствие заданных мишеней в образце (WO/2014/123430, страна Франция, автор Omar Ahmed H ALSAGERJustin Mark HODGKISSShalen KUMARKenneth Patrick McNatty).

Патентный поиск показал, что наиболее близкими аналогами разрабатываемой мультиплексной электрохимической сенсорной системы являются следующие патенты.

Патент WO/2014/068553 (страна Франция, авторы Yosef YardenMichael SelaGeorg MAHLKNECHTRuth MaronBilha Schechter), где представлены композиции, содержащие мономерные и мультимерные аптамеры, из которых хотя бы один связывается с рецепторами семейства тирозинкиназ ErbB, поскольку в нем описаны мультиплексные системы на основе аптамеров. Тем не менее, в данном патенте не предполагается использование частиц благородных металлов. А идентификации мишеней производится путем оценки уровня экспрессии ErbB, связавшихся с аптамером, что является значительно более трудоемкой процедурой по сравнению с методами электрохимической детекции.

Патент US20120183949 (страна США, авторы Roderick A. HydeMuriel Y. IshikawaJordin T. KareErez LiebermanEric C. LeuthardtLowell L. Wood, JR.Victoria Y.H. Wood), предлагающий метод выявления физиологических нарушений в легких с использованием аэрозолей с наночастицами или магнитными наночастицами по анализу выдыхаемого воздуха; в качестве узнающих агентов могут использоваться аптамеры. Изобретение является интересным и заслуживает внимания, поскольку идентификация маркеров в выдыхаемом воздухе является наименее инвазивным методом диагностики, в результате чего уменьшаются трудозатраты при заборе исследуемого образца, а также непосредственное прямое воздействие на пациента, что является значимым при сравнении диагностических методов исследований. Однако в изобретении не указаны конкретные онкомаркеры, а также лиганды с помощью которых будет осуществляться детекция аналитов.

Патенты WO/2014/123430 и KR20120023208 (A) (страна Южная Корея), описывающие способы детекции молекул в образцах с помощью аптамеров и наночастиц методом электрохимической детекции, являются наиболее подходящими к теме исследования, поскольку включают специфические аптамеры, наночастицы и методы электрохимии для поиска мишеней. Тем не менее, в них также не указаны специфические онкомаркеры рака легкого, а также аптамеры, с помощью которых они могут быть выявлены.

Таким образом, найденные патенты, описывают в основном различные электрохимические и другие методы детекции биомаркеров заболеваний с использованием аптамеров. Разработанная мультиплексная система обладает значительным преимуществом по сравнению с известными аналогами, поскольку предлагаются не только непосредственно методы детекции, но и последовательности специфичных ДНК-аптамеров.

3 Экономическое обоснование

3.1 Методология расчёта экономической эффективности

3.1.1 Обоснование выбора методики оценки экономической эффективности НИОКР

Как всем уже известно, ресурсы в нашем мире весьма ограничены, так что профинансировать каждый проект компания не может, и если оценка социальной значимости предлагаемого изобретения носит субъективный характер, то обоснование технико-экономической эффективности проекта может показать в какой проект стоит вкладывать деньги в первую очередь.

Прежде всего, стоит оценивать техническую эффективность НИОКР, однако факт того что предложенное изобретение лучше старого по своим характеристикам или же лучше справляется с поставленной задачей ещё не означает, что компании будет это выгодно. Но эта проблема может быть решена при помощи показателей именно экономической эффективности.

Под экономической эффективностью НИОКР подразумевается отношение стоимости результатов НИОКР к затратам на НИОКР, другими словами это прибыли, получаемой от внедрения изобретения к издержкам, которые были затрачены на создание этого инновационного продукта (формула 1).

$$\text{Эффективность НИОКР} = \frac{\text{Стоимость результатов НИОКР}}{\text{Затраты на НИОКР}} \dots\dots\dots (1)$$

Данный показатель наглядно демонстрирует нам, сколько рублей прибыли приходится на каждый затраченный рубль, и в случае, если перед компанией стоит вопрос какой из двух технологически эффективных

инновационных проектов вложить деньги, приоритет отдастся тому, который принесёт наибольшую прибыль с наименьшими затратами.

Само собой в реальной жизни много факторов, которые будут влиять на принятие решения, например фирма, может не располагать достаточными средствами для вложения в какой-либо проект, либо же социальная значимость одного из них может быть настолько велика, что вопрос о прибыльности уходит на второй план.

Существует несколько основных подходов к определению стоимости НИОКР – это затратный рыночный и доходный подход к определению стоимости НИОКР.

Также необходимо отметить, что максимальный срок на который может использоваться объект оценки не может быть больше срока на который оцениваемый ОИС легально юридически защищён. В случае же, когда для объекта юридически не установлен срок защиты, оценщик вправе самостоятельно определить срок максимального полезного использования, основываясь на конкретных условиях, применимых к данной разработке.

В качестве базиса для подхода по затратам выступают материальные расходы, требуемые для создания определённой разработки. При применении затратного подхода предполагается учёт расчётных данных о затратах требуемых для создания или приобретения альтернативных источников дохода, аналогичных с объектом оценки.

Методы затратного подхода:

- воспроизведенной стоимости (социальная сфера или невозможность оценки экономического эффекта);
- стоимости замещения (конструкторская и техническая документация);
- исторической стоимости (уникальные ОИС – космическая, военная сфера).

Суть затратного подхода заключается в том, что покупатель не будет переплачивать за объект оценки, в случае, если имеется альтернативный

аналогичный источник дохода обеспечение которого требует меньшей суммы вложений.

При использовании сравнительного подхода, стоимость оцениваемого объекта рассчитывается исходя из данных оценок аналогов. В связи с тем, что объекты интеллектуальной собственности уникальны, к ним нельзя применить данный метод. При помощи рыночного подхода можно оценить стоимость конструкторской документации, ноу-хау и т. п. Помимо этого данный подход можно применить оценивая товарные знаки, фирм с аналогичными масштабами и осуществляющих свою деятельность на одном рынке.

Суть рыночного подхода заключается в том, что рыночная цена, сформированная в результате уравнивания показателей спроса и предложения, является достаточной денежной компенсацией за использование прав на интеллектуальную собственность.

Среди категории доходных методов выделяют метод дисконтирования денежных потоков, метод прямой капитализации и метод роялти.

Метод дисконтирования денежных потоков принято считать самым перспективным среди доходных методов оценки. При использовании данного метода необходимо оценить будущие денежные потоки, которые формируют чистый доход, получаемый от реализации объекта оценки, размер амортизации, определить ставку дисконтирования и общую текущую стоимость будущих доходов [6]. Производя оценку будущих денежных доходов, доходом считается чистый доход в условиях наиболее эффективной реализации объекта. Наибольшая сложность с применением данного метода возникает в такой ответственный момент, когда составляется прогноз доходов. Принято производить целый спектр прогнозов для различных сценариев (пессимистичного, реалистичного и оптимистичного)

Для дальнейшей оценки экономической эффективности разработанных тест систем потребуется скомбинировать сравнительный и затратный методы определения стоимости разработки. Этот выбор связан с тем, что спрогнозировать стоимость результатов возможно только при сравнении с

наиболее близкими по своим свойствам аналогами но с поправкой на специфику производства разработанных тест-систем при помощи затратного подхода.

3.1.2 Состав расходов включенных в себестоимость научно-технической продукции

Результатом НИОКР является научно-техническая продукция, себестоимость которой определяется в соответствии с калькуляционными статьями.

Прежде всего при расчёте себестоимости стоит учитывать расходы на материалы, а так же полуфабрикаты и уже готовые изделия, играющие роль материалов при производстве научно-технической продукции. Расходы связанные с их приобретением и доставкой также включаются в данную группу расходов.

Первоочерёдно в данную категорию включаются прямые материальные затраты , косвенные же затраты могут быть учтены в данной категории исключительно в случае, когда данный вид расходов связан непосредственно с выполнением данной операции. Иначе же их относят на статью «Накладные расходы. Стоимость возвратных отходов не учитывается при оценке затрат на материалы.

Рекомендуется осуществлять расчёты в виде таблицы, в которой для каждого этапа НИОКР будет расписано какие материальные ресурсы потребляются, в каком количестве, с указанием единиц измерения и цены для одной единицы, и общая стоимость.

В сумму затрат по данной категории также включаются и транспортно-заготовительные затраты. В случае, когда рассчитать точные значения данной категории не представляется возможным, данный вид расхода можно принять в значении от 3 до 5% от общих затрат на материалы.

Второй категорией затрат являются затраты связанные с работами, которые выполняют сторонние организации. Стоимость является договорной и прописывается в заключаемом договоре или контракте.

Сюда включаются затраты на комплектующие и узлы, получаемые от прочих предприятий, оплата макетов и образцов изделий, произведённых силами другого предприятия. В случае, когда объём работ, выполненных контрагентами очень велик, расчёт затрат данного типа рекомендуется производить в формате таблицы, где для каждого этапа НИОКР будут расписаны виды работы, их объём, необходимое время на исполнение, затраты и ответственный контрагент.

Специальное оборудование необходимое для осуществления научных работ, в том числе расходы связанные с приобретением и изготовлением стендов, испытательных станций, приборов, установок и т. д., а также серийных изделий, предназначенных для использования в качестве испытательных и исследовательских объектов, необходимых для выполнения этого исследования и разработки.

Здесь учитываются затраты на приобретение и аренду специального оборудования, которое необходимо для осуществления экспериментальных работ исключительно в рамках данной темы.

В случае если приобретаемое оборудование будет использоваться исключительно для данной НИОКР, расходы связанные с закупкой оборудования, включая его приобретение, доставку и монтаж, будут учтены в себестоимости в качестве прямых. Если же приобретаемое оборудование будет использоваться и для других НИОКР, то его стоимость ($Z_{обНИОКР}$) будет учитываться пропорционально для каждого отдельного вида НИОКР. Доля для каждого вида НИОКР рассчитывается исходя из времени использования оборудования ($T_{обНИОКР}$):

$$Z_{обНИОКР} = A_{об} \times T_{обНИОКР} / T_{об\Sigma}, \dots \dots \dots (2)$$

где $A_{об}$ — величина арендной платы (амортизационных отчислений) за период (месяц, год),

$T_{об\Sigma}$ — суммарное время использования оборудования за период.

Немаловажными являются затраты на специализированное программное обеспечение, требуемое для проведения НИОКР. Эта статья затрат стала отдельной из-за того, что в последнее время её доля в общей себестоимости НИОКР сильно возросла. При приобретении программного обеспечения предприятие относит его к нематериальным активам, и в себестоимости учитывает его аналогично с затратами на специальное оборудование.

Расходы, связанные с оплатой труда сотрудников, которые напрямую участвуют в НИОКР, включают в себя сумму основной заработной платы, премии по результатам работы, выплаты стимулирующего и компенсирующего характера, а также выплаты связанные с договорами гражданско-правового характера, относящиеся к осуществлению НИОКР. В связи с тем, что работы могут быть осуществлены как организациями бюджетного типа, так и коммерческого, необходимо учитывать их специфические особенности. В случае если работы осуществляются силами организации бюджетного типа, заработная плата сотрудников будет рассчитываться согласно справочникам ЕТКС и ЕКС, однако на размер ставок или оклад повлиять не получится, так как они устанавливаются руководством организации. В случае когда работы осуществляются силами организации коммерческого типа, система оплаты труда будет приниматься характерной для организации, где проводится НИОКР.

Отчисления же на социальные нужды от суммы затрат на оплату труда работников, непосредственно занятых в НИОКР, рассчитываются в соответствии с законодательством по принятой ставке налога.

К прочим основным затратам можно отнести затраты связанные с подготовкой-технической информацией, проведением патентного поиска, расходами на телекоммуникационные услуги, отправкой писем почтой и

командировками сотрудников. Если в данной категории содержится большой объём основных затрат (от 5 до 7%), то, в таком случае, рекомендуется выделить дополнительные статьи калькуляции.

Абсолютно все накладные расходы, а также расходы связанные с управлением и ведением хозяйства, включая такие виды расходов, которые невозможно увязать с определёнными НИОКР, будут включены в себестоимость НИОКР в качестве косвенных.

Распределение косвенных накладных расходов может быть осуществлено в соответствии с объёмами выполненных работ по договорным ценам, приемлем также вариант распределения согласно затратам за оплату труда сотрудникам, или же другим способом, способным отразить специфику определённого НИОКР для данной организации.

Анализируя структуру затрат можно заметить, что статьи калькуляции могут занимать либо очень большую долю (от 40%), либо же, наоборот, очень маленькую (до 3%).

Очень крупные или мелкие статьи затрудняют контроль и анализ затрат, поэтому может ставиться задача изменения номенклатуры статей с разделением или укрупнением типовых элементов.

По итогам планирования затрат можно рассчитать приблизительную себестоимость работ и построить график увеличения расходов с использованием осей «затраты времени» и «затраты кумулятивного характера», а также график или диаграмму отражающую непосредственно структуру затрат. Структура затрат может быть отображена как в соответствии со статьями калькуляции, так и согласно этапам реализации.

3.1.3 Расчёт стоимости лабораторных испытаний

Особенностью НИОКР в медицинской сфере является необходимость получения сертификатов, о том, что разработанный образец может быть

допущен до производства, таким образом, все затраты на получение данных сертификатов будет включаться в стоимость будущей продукции.

В соответствии с «ГОСТ Р 15.013-2016 Система разработки и постановки продукции на производство (СППП). Медицинские изделия», на этапе подготовки производства изготовитель должен выполнить работы, обеспечивающие технологическую готовность организации к изготовлению МИ в соответствии с требованиями технической документации и действующего законодательства РФ.

Подготовку производства считают законченной, когда изготовителем получена вся необходимая документация, разработана (отработана) ТД на изготовление, опробованы и отлажены средства технологического оснащения и технологические процессы, подготовлен (при необходимости аттестован) персонал, занятый при изготовлении, испытаниях и контроле МИ, и установлена готовность к освоению производства.

В общем случае на этапе освоения производства изготовитель выполняет:

- изготовление установочной серии (первой промышленной партии) МИ;
- квалификационные испытания;
- дальнейшую отработку (при необходимости) конструкции на технологичность;
- корректировку технической документации.

Общие требования к построению, валидации и текущему контролю процесса стерилизации МИ установлены ГОСТ Р ИСО 14937.

Медико-технические требования, выполняющие роль технического задания, разрабатывает организация - разработчик изделия совместно с организацией - медицинским соисполнителем на основе изучения и анализа достижений отечественной и зарубежной техники, передовой технологии производства, результатов выполненных научно-исследовательских работ, а также на основе исходных требований, приведенных в заявке или предложении.

Медико-технические требования разрабатываются с учетом специфики изделия и направляются в Минздравмедпром России, подписанные

организацией-разработчиком, организацией - медицинским соисполнителем и другими соисполнителями, на рассмотрение и утверждение.

Технические испытания изделий проводят в организациях и учреждениях, уполномоченных и аккредитованных Минздравмедпромом России (приложение Д), приемочная комиссия при участии представителей организации-разработчика, организации - медицинского соисполнителя, предприятия-изготовителя (если оно определено до начала испытаний), с привлечением в необходимых случаях других заинтересованных организаций.

Таким образом, основными издержками на данном этапе будут затраты на составление медико-технических требований, и затраты на проведение технических испытаний с привлечением уполномоченной компании. Эти затраты можно будет спрогнозировать используя сравнительный подход или же проанализировать рынок данных услуг и взять среднюю цену. Затраты же на производство первой промышленной партии будут включать в себя только переменные издержки, рассчитанные в соответствии с методикой выбранной в предыдущем пункте.

3.1.4 Анализ рынка

Рынок лабораторной диагностики в России является одним из наиболее динамичных, показывая ежегодный прирост в 10%.

Такие высокие показатели динамики обуславливаются тем, что государство увеличивает свои затраты на закупку современных анализаторов для оснащения лабораторий, и что развивающийся частный сектор постоянно развивает ассортимент предлагаемых услуг. Однако, не смотря на это, в России показатель потребления тестов на душу населения ниже, чем в большинстве развитых стран.

Из-за развала в 1990-х годах, когда промышленная база необходимая для создания лабораторного оборудования почти полностью была разрушена, на

сегодняшний день большая часть (более 80%) анализаторов в России производятся зарубежными компаниями, такими как : Abbott, Roche, Sysmex.

Среди зарубежных компаний распространена практика продажи так называемых «закрытых» систем, пригодных исключительно для работы с реагентами определённого типа и производимых той же компанией. Это в ещё большей степени делает клиентов зависимыми от услуг фирмы.

Однако, стоит отметить, что в последние годы наблюдается изменение сложившейся ситуации. Это обусловлено появлением довольно крупных российских компаний, специализирующихся на производстве IVD-реагентов. Такими компаниями являются: ГК «Алкор-Био», Vital Development, ООО ДНК-Технология, ЗАО «Вектор-Бест», НПО «Диагностические системы», ООО «Хема-Медика», ЗАО «Медико-биологический Союз», ЗАО «Эколаб», ООО «Науч-но-производственная фирма ЛИТЕХ» и другие.

Наибольшей популярностью в сфере лабораторной диагностики в последнее время пользуются разработки биосенсоров и биочипов. Они подразумевают под собой электронные устройства нового типа, содержащие определённые объекты биологического характера, будь то ферменты, или же клеточные культуры или ткани. Особенно они стали распространены в глюкометрах, используемых больными сахарным диабетом для определения точного содержания сахара в крови. Данный вид продукции занимает почти весь рынок (90%). Последней тенденцией стало развитие биосенсоров пригодных для детекции заболеваний онкологического характера.

У России уже наблюдается заметный прогресс в данном направлении. Российские учёные уже коммерциализируют свои разработки, находящие признание на международной арене. Так, в лаборатории электрохимических методов химического факультета МГУ был разработан глюкозный биосенсор с рекордными аналитическими характеристиками. В Институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН (ИМБ РАН) создали микрочипы для диагностики туберкулеза, которые широко используются в десятках российских центров. В настоящее время коллективом института совместно с

немецкой компанией Dr. Fooker ведется разработка чипа на 70 и более аллергенов. Коммерциализацией технологии занимается созданное на базе Института малое инновационное предприятие ООО «БИОЧИП-ИМБ».

Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН (ИФП СО РАН) совместно с Институтом биомедицинской химии им. Ореховича РАМН разработали биочип, способный диагностировать до 100 болезней. В кооперации с Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» ИФП СО РАН создали нанобиочип для диагностики десятков различных инфекций.

Группа компаний «Алкор Био» вывела на рынок инновационную тест-систему «Муковисцидоз-БиоЧип» для молекулярно-генетической диагностики орфанного заболевания муковисцидоза. Тест-система может быть использована как для неонатального скрининга, так и для скрининга муковисцидоза при планировании семьи.

В биомедицинском кластере «Сколково» порядка 30 компаний заняты созданием инновационных тест-систем на основе клеточных и молекулярных мишеней. Например, стартап «Максиген» ведет разработку мобильной системы для проведения быстрых ДНК-тестов для более, чем 100 инфекций. Компания «ПраймБиоМед» первой в России стала специализироваться на создании диагностических антител и инновационных неинвазивных тестов для различных видов злокачественных опухолей.

Таким образом, в скором времени на российском рынке ожидается появление широкого спектра инновационных диагностических систем. Процесс их испытаний и сертификации проще, чем для фармацевтической продукции, поэтому компании могут достаточно быстро коммерциализировать свои разработки. В то же время, нынешняя система не позволит быстрый выход в наиболее крупный государственный сегмент закупок, что может стать барьером для развития отрасли. Производство же биосенсоров и биочипов трудно масштабируемо в России, поскольку лишь ограниченное количество компаний могут обеспечить промышленные объемы.

3.2 Расчёт экономической эффективности

3.2.1 Определение основных статей расходов и общего объёма затрат

Прежде всего, необходимо определить ресурсы, которые потребуются команде учёных для разработки тест-систем для диагностики онкологических заболеваний и их последующего производства.

В первую очередь необходимо закупить оборудование и реактивы для проведения исследований, а так же определиться с местом их проведения и штатом сотрудников.

Для разработки тест-систем требуется закупка мебели на общую сумму 681 257,02 рублей:

- шкаф вытяжной ЛАБ-ПРО ШВ 180.80.225 KG;
- стол пристенный химический ЛАБ-1500 ПКТМ;
- стол островной ЛАБ-ПРО 180.15.90;
- стол-мойка ЛАБ-ПРО 120.65.90 TF;
- стол лабораторный рабочий ЛАБ-ПРО СЛв 150.65.90 TR;
- тумба лабораторная подкатная ЛАБ-ПРО ТПЯЗ 50.50.81.

Так же требуется закупка оборудования на сумму 535 093,20 рублей:

- испаритель ротационный ИР-1ЛТ;
- перемешивающее устройство с подогревом ПЭ-6410;
- весы аналитические ВСЛ-200/0,1А;
- шкаф сушильный LOIP LF-60/350-VS1 (вентилятор, нержавеющая сталь, цифровой контроллер);
- магнитная мешалка US-1550D, нагрев 340°C, цифр.дисплей;
- Ulab Шкаф сушильный вакуумный UT-4660V, 52л, (модель 2014 года);
- колбагреватель UT-4102, 2000 мл вакуумной системы;
- насос TS-2L (насос вакуумный масляный);
- колбагреватель UT

- стиратель дисковый ИДА-175 (на раме с эл. Роторная мельница РМ 120 (базовая модель с напряжением питания ~ 380 В)двигателем)4110, 1000 мл;
 - сушильный шкаф SNOL 120/300 LFN, камера - нерж. сталь, терморегулятор электронный;
 - рН-метр «Эксперт-001.3» в комплекте с электродом ЭСК.
- Затраты на реагенты составят 464 963,43 руб.

При отсутствии доступных помещений для размещения лаборатории, необходимо рассчитать арендные платежи, исходя из средней цены за помещения, соответствующие требованиям установленным Приказом Минэкономразвития от 30.05.2014 г. №326 и требованиям ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 и сдаваемые в аренду в г. Красноярске.

Лаборатория первой группы (простейшего типа) должна состоять из трех-четырех комнат: комнат для механической и химической подготовки проб, комнаты со спектрографами (аппаратная) и темной комнаты. Размер этих помещений определяется нормами площадей для лабораторного оборудования. При большой загрузке лаборатории анализами может оказаться необходимым иметь несколько единиц одинакового оборудования (например, станков для предварительной обработки проб, спектрографов и т. д.). При проектировании рабочих помещений нужно принимать во внимание численность персонала лаборатории и технику безопасности. Препаративная комната должна быть светлой, а в комнате, в которой получают спектрограммы, должна быть предусмотрена возможность периодического частичного затемнения, поскольку в ней выполняют также работы по регистрации спектров и их обработке. Темная комната должна быть оборудована тамбуром или, что удобнее, связана с аппаратной комнатой светонепроницаемым окном типа шлюза. В препаративной, аппаратной и темной комнатах должны быть предусмотрены подводка и сток воды. Минимальные размеры этих трех комнат должны быть равными 25-30м² [14].

По результатам проведённого мониторинга цен, было выявлено, что в среднем аренда лаборатории соответствующей заявленным требованиям обойдётся в 885 570 руб. в год.

Основываясь на данных Управления Федеральной службы статистики государственной статистики по Красноярскому краю, средняя заработная плата сотрудников науки составляет 42 368 руб. в месяц[3].

Помимо заработной платы, не стоит забывать и об отчислениях, а именно: обязательное пенсионное страхование 22%, обязательное медицинское страхование 5,1%, взносы на оплату пособий по временной нетрудоспособности или по материнству 2,9%, взносы для защиты при наступлении несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний в ФСС 0,2% и НДФЛ 13%.

На каждый этап работы в среднем приходится по 2 сотрудника, однако в связи с тем, что этапы разработки тест-системы будут проводиться последовательно друг за другом, среднесписочная численность штата сотрудников будет составлять 2 человека, даже при условии, что специалисты будут меняться.

Таким образом за год, при условии штата сотрудников в районе 2 человек, затраты на заработную плату составят 1 456 103,42 руб.

На данном этапе сложно прогнозировать, за сколько конкретно времени получится изобрести рабочий образец тест-системы, а без этих данных невозможно определить, сколько же начальных вложений нам потребуется. Поэтому по аналогии с тест-системой диагностики рака «ЭпиДжин» Новосибирского наноцентра «СИГМА», который в период с 2013 по 2016 разработал свой образец, можно предположить, что срок этапа разработки в нашем случае также составит 3 года.

По завершению исследований и при наличии рабочего опытного образца можно приступать к этапу оформления патента на изобретение и начинать доклинические и клинические испытания.

При проведении клинических испытаний отпадает потребность в аренде помещения и найме сотрудников для разработки опытной партии тест-систем. Сами же клинические испытания занимают около 2 лет и обходятся в районе 2-3 миллионов. Цена на патент в результате мониторинга цен в среднем составляет 71400 руб.

Учитывая все приведённые ранее статьи расходов можно примерно спрогнозировать денежный поток по годам (таблица 4)

Таблица 4 – Расходы

Год	0	1	2	3	4	5
Затраты, тыс.руб.	1 681, 31	2 402,28	2 402,8	2 402,28	3 071,4	3 071,4
Итого	11 959,54					

На рисунке 4 представлена структура расходов.

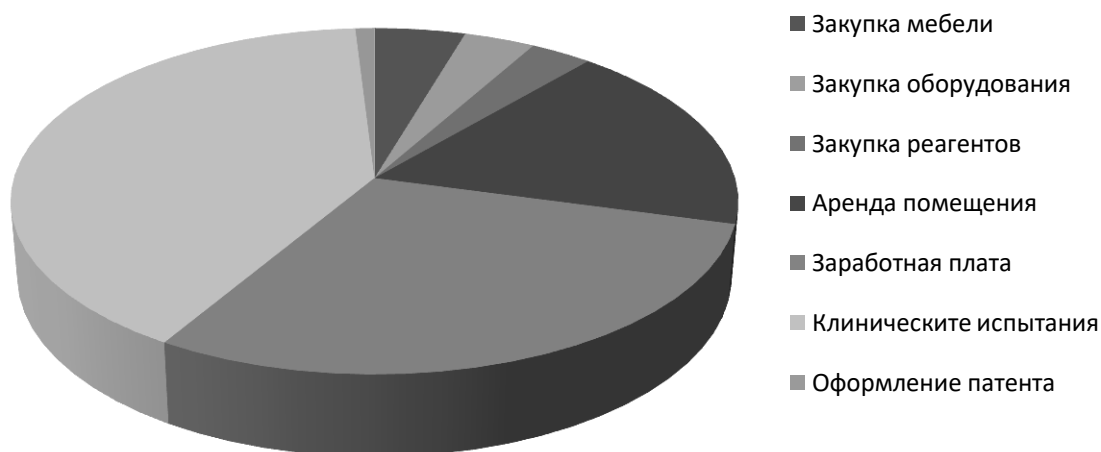


Рисунок 4 – Структура затрат

Рассчитав ставку дисконтирования по кумулятивному методу, приняв ставку рефинансирования за 5,5%, риск, связанный с необходимостью

проведения НИОКР продолжительностью более 1 года силами одной специализированной организации 10%, риск, связанный с тем, что применяемая технология является новой 3,5%, Инфляция 3%. Учитывая все перечисленные данные, ставка дисконтирования в нашем случае будет равна 22%.

Таблица 5 – Расходы с учётом ставки дисконтирования

Год	0	1	2	3	4	5
Затраты, руб.	1 681 313,65	1 969 079,19	1 613 999,34	1 322 950,28	1 386 427,16	1 136 415,70
Итого	9 110 185,31					

Таким образом приблизительный объём затрат на разработку тест-систем для диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях составляет 9 110 185,31 руб.

3.2.2 Определение доходов

Как известно, сумма дохода компании складывается из объёма продаж умноженного на цену продукции. В нашем случае для прогноза суммарного количества реализованных тест-систем, необходимо, прежде всего, определить приблизительный спрос.

Основная идея реализации заключается во внедрении данной разработки в систему здравоохранения и применение её при проведении диспансеризации.

Правительство Красноярского края, как и система здравоохранения в целом, заинтересована в использовании данной разработки, об этом свидетельствует Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи в Красноярском крае на 2019 год и плановый 2020 и 2021. Где указываются плановые значения по выявлению онкологических заболеваний на ранних

стадиях и значения по выявлению онкологических заболеваний в ходе диспансеризации.

Таким образом, при оптимистичном варианте развития событий можно предполагать, что спрос на тест-системы будет равняться количеству человек прошедших диспансеризацию.

Основываясь на данных Управления Федеральной службы статистики государственной статистики по Красноярскому краю касательно численности населения с ранжированием по возрасту и условию, что лица от 18 до 40 лет проходят диспансеризацию раз в 3 года, а лица старше 40 лет ежегодно [15] можно рассчитать примерную численность населения, подлежащую диспансеризации на последующие 9 лет. Но число граждан входящих в определенную категорию возраста не будет оставаться неизменным на протяжении всего времени, необходимо учесть смертность среди населения, приняв во внимание, что среди разных возрастных групп показатель смертности будет отличаться.

Данные о смертности среди разных возрастных групп представлены в таблице 6 [22].

Таблица 6 – Умершие на 1000 человек населения соответствующего возраста.

В возрасте, лет	Мужчины	Женщины	Всего
0-4	3	2,3	5,3
5-9	0,4	0,3	0,7
10-14	0,5	0,3	0,8
15-19	1,6	0,6	2,2
20-24	3,4	0,9	4,3
25-29	6,2	1,5	7,7
30-34	7,8	2	9,8
35-39	9,1	2,7	11,8
40-44	12,4	3,6	16
45-49	16,7	5	21,7
50-54	23,6	7,2	30,8
55-59	31	10,8	41,8
60-64	41,7	15,1	56,8
65-69	55,1	22,3	77,4
70 и более	101,5	76,9	178,4

Однако не стоит забывать, что диспансеризацию проходит далеко не 100% от запланированного объёма людей. По данным, размещённым в открытом доступе, центральной районной больницы диспансеризацию проходит в среднем 36,6% населения. Так же было бы глупо предполагать, что в первый же год выхода тест-системы на рынок, она займёт его полностью и вытеснит собой другие методы диагностики, пусть и не столь эффективные. Предполагается, что на 1 год внедрения данной разработки занимаемая доля рынка (от численности населения подлежащей диспансеризации с поправкой на явку) составит 1% и будет ежегодно увеличиваться на 10% по отношению к значению прошлого года.

Рассчитанные данные о предполагаемом спросе отображены в таблице 7.

Таблица 7 – данные о предполагаемом спросе

Год	Численность населения подлежащего диспансеризации, тыс. чел	Численность населения с поправкой на явку, тыс. чел	Численность населения с поправкой на долю рынка, тыс. чел
1	117 029,18	42 832,68	428,33
2	69 374,55	25 391,09	279,30
3	67 069,14	24 547,30	297,02
4	106 141,12	38 847,65	517,06
5	63 301,66	23 168,41	339,21
6	61 899,94	22 655,38	364,87
7	97 917,24	35 837,71	634,89
8	59 231,11	21 678,59	422,45
9	58 179,96	21 293,87	456,45

Теперь определим цену, стоимость тест-систем для диагностики рака варьируется в пределах от 1800 до 2690 рублей, средняя цена равняется 2163,33, однако это цены для розничной торговли с учётом наценок посредников. В нашем же случае товар будет поставляться непосредственно в поликлиники и медицинские центры, соответственно и цена будет значительно ниже. Мы возьмём цену 1500 рублей за тест-систему, что соответствует цене оптовой поставки тест-систем другого типа при госзакупке [11].

Как уже говорилось ранее, выручка складывается из показателей объёма спроса и цены за единицу товара, однако для определения объёма прибыли необходимо значение выручки уменьшить на величину наших расходов и налогов.

В состав расходов включается себестоимость самой тест системы, взятой по аналогии с тест-системами другого типа, в размере 1 135 руб. за единицу [12]. В состав себестоимости входят и материалы, и коммунальные услуги, и заработная плата наёмных рабочих с арендой производственных мощностей. По аналогии с тест-системами другого типа можно предположить, что производственная мощность может достигать 50 000 единиц тест-систем в неделю, что в год составляет около 2,6 миллионов тест-систем [13]. В таблице 8 представлены данные касемо расчета дисконтированной чистой прибыли.

Таблица 8 – Расчёт чистой прибыли

млн. руб.

Год	Выручка	10% НДС	Затраты	Прибыль	Налог на прибыль	Чистая прибыль	Прибыль с учётом дисконта
1	642,49	64,25	559,07	19,17	3,83	15,33	4,65
2	418,95	41,90	364,56	12,50	2,50	10,00	2,49
3	445,53	44,55	387,69	13,29	2,66	10,63	2,17
4	775,59	77,56	674,90	23,14	4,63	18,51	3,09
5	508,81	50,88	442,75	15,18	3,04	12,14	1,66
6	547,30	54,73	476,24	16,33	3,27	13,06	1,47
7	952,33	95,23	828,69	28,41	5,68	22,73	2,09
8	633,68	63,37	551,41	18,90	3,78	15,12	1,14
9	684,68	68,47	595,79	20,43	4,09	16,34	1,01

Как видно из таблицы 8 общий показатель чистой прибыли составит 19 763 277,91 рублей.

В таблице 9 наглядно продемонстрированы денежные потоки

Таблица 9 – Денежные потоки

тыс. руб.

Год	Затраты	Итого	Доходы	Итого	Накопленный итог
0	1 681,31				- 1 681,31
1	1 969,08				- 3 650,39
2	1 614,00				- 5 264,39
3	1 322,95				- 6 587,34
4	1 386,43				- 7 973,77
5	1 136,42				- 9 110,19
6		9 110,19	4 650,50	19 763,28	- 4 459,69
7			2 485,64		- 1 974,05
8			2 166,67		192,62
9			3 091,63		3 284,25
10			1 662,46		4 946,72
11			1 465,75		6 412,46
12			2 090,55		8 503,02
13			1 140,21		9 643,23
14			1 009,81		10 653,04

Как видно из таблицы 4 данный проект окупится на 8 год реализации проекта или на 3год с начала получения прибыли.

Индекс рентабельности равен 2,17, что больше 1, а это значит, что каждый вложенный рубль не только окупается, но и приносит 1,17 руб. дохода.

3.2.3 Бюджетная эффективность

Как уже говорилось ранее государство заинтересовано в том, чтобы онкологические заболевания были диагностированы на как можно более ранних стадиях, и стоит отметить, что помимо возрастающего в разы процента больных перешедших в стадию ремиссии и значительного снижения процента смертности среди больных, различается и стоимость лечения заболевания на ранних и поздних стадиях.

При обнаружении рака после 3 стадии проведение операции уже не представляется возможным и химиотерапия является основным методом лечения.

Химиотерапия назначается курсами, между которыми должно пройти время для восстановления поврежденных клеток. Перерыв между циклами обычно составляет 2-3 недели. Схемы химиотерапии разнятся, но в среднем курс химиотерапии обходится в 50 000 рублей[4]. Комбинации введения, продолжительность курса, дозы препаратов подбираются индивидуально. Они зависят от опыта применяемых схем в каждой конкретной клинике, а также от наличия тех или других препаратов. Наиболее распространённые режимы: 5 дней подряд каждого месяца или 1-2 дня каждые 2 недели[5].

Таким образом в среднем больному онкологическим заболеванием на 4 стадии нужно проходить курс химиотерапии 1 раз в месяц, при средней продолжительности жизни около 5 лет, затраты на лечение составляют около 3 миллионов рублей на одного больного.

Помимо затрат на само лечение, государство также несёт затраты и на листы по нетрудоспособности, так как пациент не может продолжать привычный ритм жизни и вынужден сидеть на больничном.

По официальным данным от ФСГС, среднемесячная зарплата населения Российской Федерации составляет 43 400 рублей в месяц. Оплата больничных листов зависит от стажа. Так при опыте до 5 лет оплачивается 60% от среднего заработка, при стаже от 5 до 8 лет – 80%, при стаже свыше 8 лет – 100%. И при этом выплата по больничному листу не может быть ниже уровня МРОТ – 12 130 руб.

Для расчётов затрат государства на оплату больничных листов процент компенсации будет взят за среднее значение – 80% от среднего заработка, таким образом, учитывая средний стаж работы, среднюю заработную плату и продолжительность жизни, затраты на данный вид расходов составят 2 083 200 руб. на одного больного, что в совокупности с затратами на само лечение обойдётся в 5 миллионов рублей.

При первой же стадии рака химиотерапия не требуется, а больной сохраняет дееспособность и может придерживаться привычного образа жизни, не уходя на больничный, что уже экономит 40% расходов.

Лечение же зачастую сводится к проведению операции по удалению злокачественной опухоли и иногда корректируется химиотерапией, с целью закрепления результата и избегания возникновения новых очагов.

На ранних стадиях операция может обойтись в районе 70 тысяч рублей, а дополнительный курс химиотерапии около 300 тысяч, что в совокупности меньше затрат на лечение онкологических заболеваний на поздних стадиях в 13,5 раз [9].

Для расчёта бюджетного эффекта непосредственно от внедрения разработанной тест-системы необходимо выяснить какое количество онкологических заболеваний удастся выявить при помощи данной разработки.

Всего за год в среднем выявляется 624,7 тыс. случаев онкологических заболеваний.

Исходя из плановых значений доли впервые выявленных онкологических заболеваний при профилактических медицинских осмотрах, в том числе в рамках диспансеризации в общем количестве впервые в жизни зарегистрированных онкологических заболеваний в течение года (в среднем 8%) и доли впервые выявленных случаев онкологических заболеваний на ранних стадиях (I и II стадии) в общем количестве выявленных случаев онкологических заболеваний в течение года (в среднем 56,83%) можно рассчитать количество выявленных случаев онкологических заболеваний на ранних стадиях в рамках диспансеризации при помощи разработанной тест-системы.

При доле применения разработанной тест-системы при диспансеризации в 1% (первый год внедрения разработки) будет выявлено 1 420 новых случаев онкологических заболеваний на ранней стадии, что сэкономит государству 1 314,8 млн. руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были изучены теоретические положения диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях, проведён краткий обзор существующих методов диагностики онкологических заболеваний, современные разработки тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний, изучена разработка нанобиосенсоров для ранней диагностики онкологических заболеваний и обоснована инновационность разработанной тест-системы для ранней диагностики онкологических заболеваний, а также обоснована актуальность коммерциализации тест-систем для ранней диагностики онкологических заболеваний.

По итогам обзора выделен метод позволяющий выявить злокачественное новообразование на самых ранних стадиях, когда еще нет специфических симптомов и опухоль не определяется визуально и рассмотрена специфика диагностики данным методом при помощи биосенсорных тест-систем.

В последнее время в диагностике все большую популярность приобретают оптические биосенсоры, в основе которых лежат конъюгаты коллоидного золота с узнающими биомолекулами.

Исследования показали, что белки-биомаркеры рака легкого, находящиеся в плазме крови онкобольных, способны вызывать агрегацию наночастиц золота, которая легко может быть определена. Следовательно, нанобиосенсоры на основе наночастиц коллоидного золота, «функционализированные» ДНК-аптамерами к раку легкого, способны выступать в качестве средства ранней диагностики рака легкого.

По итогам патентного поиска выявлено, что разработанная мультиплексная система обладает значительным преимуществом по сравнению с известными аналогами, поскольку предлагаются не только непосредственно методы детекции, но и последовательности специфичных ДНК-аптамеров.

Были определены основные статьи расходов и рассчитана сумма требуемых начальных вложений. Приблизительный объём затрат на разработку тест-систем для диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях составляет 9 110 185,31 руб.

Уровень дохода же рассчитывался исходя из предположения, что данные тест-системы будут использоваться при проведении диспансеризации с учётом занимаемой доли рынка, уровня смертности и фактической явки человек. Общий показатель чистой прибыли составит 19 763 277,91 рублей. Проект окупится на 8 год реализации проекта или на 3год с начала получения прибыли.

Индекс рентабельности равен 2,17, что больше 1, а это значит, что каждый вложенный рубль не только окупается, но и приносит 1,17 руб. дохода.

Также была рассчитана бюджетная эффективность. При доле применения разработанной тест-системы при диспансеризации в 1% (первый год внедрения разработки) будет выявлено 1 420 новых случаев онкологических заболеваний на ранней стадии, что сэкономит государству 1 314,8 млн. руб.

Однако стоит отметить, что каким бы привлекательным в экономическом плане не казался бы проект, в виду сложной бюрократической процедуры прохождения клинических испытаний и получения патента, существует риск того, что данная разработка либо застопорится на данном этапе на неопределённый срок, что повлечёт за собой ещё большие капиталовложения, либо и вовсе не сможет получить сертификат, и в таком случае возместить уже осуществлённые затраты не будет представляться возможным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Юзвович Л.И., Инвестиции: учебник для вузов / Л.И. Юзвович, С.А. Дегтярева, Е.Г. Князевой. – Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 2016. – 543 с.
2. Коссов В. В. Методические рекомендации по оценке эффективности инвестиционных проектов (вторая редакция) Официальное издание / В. В. Коссов, В. Н. Лившиц, А. Г. Шахназаров. – Москва: Экономика, 2000. – 421 с.
3. Численность и состав населения [Электронный ресурс]: Официальный сайт Управления Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю и республике Тыва – Режим доступа: <https://krasstat.gks.ru/folder/32970>
4. Химеотерапия [Электронный ресурс]: Клиника Рассвет – Режим доступа: <https://klinikarassvet.ru/vzroselaya-klinika/onkologiya/khimioterapiya-pri-rake-legkikh/>
5. Основные принципы лечения [Электронный ресурс]: Здоровый желудок – Режим доступа: <https://muzgb1.ru/hirurgiya/himioterapiya-pri-rake-kishechnika-vozmozhnye-posledstviya-ee-primeneniya-posle-operatsii.html>
6. Расчет и оплата больничного листа в 2020 году [Электронный ресурс]: Школа Бухгалтера – Режим доступа: <https://school.kontur.ru/publications/378>
7. Ранняя диагностика рака спасает жизни и сокращает расходы на лечение [Электронный ресурс]: Всемирная организация здравоохранения – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/03-02-2017-early-cancer-diagnosis-saves-lives-cuts-treatment-costs>
8. Аренда – Нежилое [Электронный ресурс]: au.ru – Режим доступа: <https://krsk.au.ru>
9. Лечение рака. Что выбрать — лечение в России или за границей? [Электронный ресурс]: Комсомольская правда – Режим доступа: <https://www.kp.ru/guide/lechenie-raka.html>

10. О внесении изменений в постановление Правительства Красноярского края от 25.12.2018 № 769-п "Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи в Красноярском крае на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов [Электронный ресурс]: Постановление Правительства Красноярского края от 02.07.2019 №333-п // официальный портал Красноярского края – Режим доступа: <http://www.krskstate.ru/docs/0/doc/58572>

11. Москва получит способные за полчаса определить коронавирус системы [Электронный ресурс]: Тренды – Режим доступа: <https://trends.rbc.ru/trends/innovation/5e821f589a7947dcccfe8f276>

12. «Дочка» АФК «Система» разработана экспресс-тест на коронавирус [Электронный ресурс]: Ведомости – Режим доступа: <https://www.vedomosti.ru/technology/articles/2020/03/18/825610-ekspress-test-koronavirus>

13. АФК Система начнет массовое производство тестов на коронавирус [Электронный ресурс]: REUTERS – Режим доступа: <https://ru.reuters.com/article/idRUKCN21S1HO-ORUTP>

14. Обработка лабораторной пробы [Электронный ресурс]: Справочник химика 21 – Режим доступа: <https://chem21.info/info/1696403/>

15. Диспансеризация [Электронный ресурс]: Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская городская поликлиника № 4» – Режим доступа: <http://www.pk4.sibmedport.ru/dispenserisacia>

16. Пономарева, А. А. Молекулярно-генетические маркеры в диагностике рака легкого / А. А. Пономарева // Молекулярная биология – 2011. – Т. 45, № 2. – С. 203–217.

17. Travis W. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International

Academy of Pathology (Eds), IARC Press, Oxford University Press, Lyon Oxford. – 2004.

18. Radi A.-E. Electrochemical aptamer-based biosensors: recent advances and perspectives // International Journal of Electrochemistry. -2011. -P.1-17.

19. Yeon Seok Kim and Man Bock Gu. Advances in Aptamer Screening and Small Molecule Aptasensors // Adv. Biochem Eng. Biotechnol. -2014. -V.140. -P.29–67.

20. Pliuk A.B., Hu L., Tao W.A. Aptamer in Bioanalytical Applications // Anal. Chem. Anal Chem. -2011. -V.83(12). -P.4440–4452.

21. Hasegawa, S. Uno, K. Nakazato. Amperometric Electrochemical sensors array for on-chip simultaneous imaging: circuit and microelectrode design considerations // Japanese J. of Applied physics. -2011. -V.50. 04DL03.

22. Смертность и продолжительность жизни населения России: современные тенденции и региональные особенности [Электронный ресурс]: Федеральная служба государственной статистики – Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/b07_04/IssWWW.exe/Stg/d090/4-demogr.htm

23. Дыкман Л. А. Золотые наночастицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы/ Л. А. Дыкман, Н. Г. Хлебцов // Acta Naturae. -2011. -Т. 3(9). -с.36-58.

24. Abe K., Yoshida W., Ikebukuro K. Electrochemical Biosensors Using Aptamers for Theranostics // Adv Biochem. Eng. Biotechnol. -2014. -V.140. -P.183–202.

25. Дыкман Л.А., Наночастицы золота: получение, функционализация, использование с биохимии и иммунохимии/ Л. А. Дыкман, В.А. Богатырев // Успехи химии. -2007. -Т. 76(2). -С.199-213.

26. Евдокимов Ю.М. Кластеры из наночастиц золота в квазинематических слоях частиц жидкокристаллических дисперсий двухцепочечных нуклеиновых кислот/ Ю.М. Евдокимов, В.И. Саяннов, Е.И. Кац, С.Г. Скуридин // АСТА NATURAE. -2012. -Т.4, №4(15). -с. 80-92.

27. Терапия рака легкого при наличии мутации в гене EGFR [Электронный ресурс]: Oncology.ru – Режим доступа: http://www.oncology.ru/specialist/library/lung_cancer/TKI_EGFR/

28. Иващенко Н. П. Экономика инноваций. Курс лекций/ Н. П. Иващенко. – Москва: Макс Пресс., 2014. -351с.

29. Анализ рынка лечения онкологии в России [Электронный ресурс]: Гид Маркет – Режим доступа: <https://gidmark.ru/cat1/analiz-rynka-lecheniya-onkologii-v-rossii>

30. Жалило Б.А. Книга директора по сбыту: практ. рекомендации и аудиотренинг/ Б.А. Жалило – Санкт-Петербург: Питер, 2008. -350с.

31. «Р-Фарм» вложит 276 млн рублей в организацию продаж онкотеста британской разработки [Электронный ресурс]: VADEMECUM. Деловой журнал об индустрии здравоохранения – Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2019/07/12/r-farm-vlozhit-276-mln-rublej-v-organizatsiyu-prodazh-onkotesta-britanskoj-razrabotki/>

32. Онкология притормозила на нацпроекте. В РФ снижаются темпы прироста заболеваемости раком [Электронный ресурс]: ГАЗЕТА КОМЕРСАНТЬ – Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/4048167>

33. Римера М. И. Экономическая оценка инвестиций : учебник / М. И. Римера. –Санкт-Петербург : Питер, 2011. – 425 с.

34. Плотников А.Н Учет факторов риска и неопределенности при оценке эффективности инвестиционных проектов / А.Н. Плотников – Москва : НИЦ ИНФРА-М, 2016. - 80 с.

35. Камнев И.М. Методы обоснования ставки дисконтирования/ И.М. Камнев, А.Ю. Жулина // проблемы учёта и финансов. - 2012. - №2(6). - с.30-35

36. Панченко А.В. Комплексный анализ инновационных инвестиционных проектов: Монография / А.В. Панченко. – Москва : НИЦ ИНФРА-М, 2015. - 238 с

37. Бюджетная эффективность инвестиционного проекта [Электронный ресурс]: ИНВЕСТОРОВ.НЕТ – Режим доступа: <http://investorov.net/permanent/byudzhetnaya-effektivnost-investicionnogo-proekta>

38. "МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНВЕСТИЦИОННЫХ ПРОЕКТОВ И ИХ ОТБОРУ ДЛЯ ФИНАНСИРОВАНИЯ" (утв. Госстроем РФ, Минэкономки РФ, Минфином РФ, Госкомпромом России 31.03.94 N 7-12/47) [Электронный ресурс]: ZAKONBASE.RU – Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/part/91566>

39. Бюджетная эффективность проекта [Электронный ресурс]: Экономика БГЭУ – Блог – Режим доступа: <https://www.economy-web.org/?p=432>

40. Валинурова Л. С. Управление рисками инновационно-инвестиционных проектов : учеб. пособие для подготовки магистров по направлению 080100.68 «Экономика» программы «Управление инновационным развитием социально-экономических систем» / Л. С. Валинурова, О. Б. Казакова, Э. И. Исхакова, М. В. Казаков. – Уфа : БАГСУ, 2013. – 80 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Белковые онкомаркеры

Ген	Маркер	Характер нарушений при РЛ	Метод детекции
	*CEA (раково-эмбриональный антиген) *NSE (нейрон-специфическая енолаза, гликолитический фермент) *CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина 19) *TPA (тканевой полипептидный антиген) *ProGRP (предшественник гастрин-рилизинг пептида)	Увеличение концентрации	ИФА
C-MYC, N-MYC**	c-myc, N-myc (участие в процессах роста, дифференцировки и апоптоза клеток)	Гиперэкспрессия Амплификация	ИГХ
Ki-67**	Ki-67 (контроль пролиферации клеток)	Гиперэкспрессия	ИГХ
Bcl-2**	Bcl-2 (регуляция апоптоза)	Гиперэкспрессия	ИГХ
ERBB1 (HER1)**	EGFR [ErbB1, HER1] (рецептор эпидермального фактора роста, контроль пролиферации эпителиальных клеток)	Гиперэкспрессия	ИГХ
ERBB2 (HER-2/neu)**	HER-2/neu [c-erbB-2] (тирозинкиназный рецептор)	Гиперэкспрессия Амплификация	ИГХ
VEGF**	VEGF (фактор роста эндотелия сосудов, индуктор неоангиогенеза)	Гиперэкспрессия	ИГХ
	Цитокератины AE1/AE3 и цитокератин 7 [CK7] (эпителиальный маркерный белок) Хромогранин В и С (нейроэндокринный маркерный белок) Синаптофизин (нейрональный маркерный белок)	Гиперэкспрессия	ИГХ

Продолжение приложения А

Ген	Маркер	Характер нарушений при РЛ	Метод детекции
TTF-1**	TTF-1 (тиреоидный транскрипционный фактор-1)	Гиперэкспрессия	ИГХ
COX-2**	COX-2 (циклооксигеназа) (контроль клеточного цикла)	Гиперэкспрессия	ИГХ
MMP9**	MMP9 (матриксная металлопротеиназа)	Гиперэкспрессия	ИГХ
β -катенин (CTNNB1)**	β -катенин (участие в клеточной адгезии)	Гиперэкспрессия	ИГХ
PRAD1**	Циклин D1 (регуляция клеточного деления)	Гиперэкспрессия Амплификация	ИГХ

* Широко используются в клинической практике.

** Потенциальные онкомаркеры.


ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Последовательности синтетических ДНК-аптамеров

№	Название клона	Последовательность нуклеотидов
1	17	ctctctgac tgtaaccacg ctttgtctt tagccgaatt ttactaagcc gggctgatca gcataggttag tccagaagcc
2	18	ctctctgac tgtaaccacg tgcccgaacg cgagttgagt tccgagagct ccgacttctt gcataggttag tccagaagcc
3	110	ctctctgac tgtaaccacg ttaggcgaga acatgtcagt acgtcgacgt tctacttgct gcataggttag tccagaagcc
4	118	ctctctgac tgtaaccacg tgctggftcg tactacacga tategccgcc ggcgcgtaca gcataggttag tccagaagcc
5	224	ctctctgac tgtaaccacg ccggtaaatt ctctgacgc cggggtaagt ttctgaaatg gcataggttag tccagaagcc
6	183	ctctctgac tgtaaccacg attcgatecg ctctgagact gccaacgtcc caccattcgc gcataggttag tccagaagcc
7	2114	ctctctgac tgtaaccacg tacagctgtt gaactggttag ggctacgcta acacatggtc gcataggttag tccagaagcc
8	2107	ctctctgac tgtaaccacg cgcggtgaag ggtatatcca ctgcgtcccg tgccgtcggg gcataggttag tccagaagcc
9	29	ctctctgac tgtaaccacg gggtatcttc gccatgtctg agaggggtaa agctcgactt gcataggttag tccagaagcc
10	2108	ctctctgac tgtaaccacg cccagagtca gtgcggccct tcttacagt ttacccccga gcataggttag tccagaagcc

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт инженерной физики и радиоэлектроники
Кафедра экспериментальной физики и инновационных технологий

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой


А.В. Орлов

« 9 » июня 2020 г

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тест-системы для ранней диагностики онкологических заболеваний и их
экономическое обоснование

27.04.05 – Инноватика

27.04.05.01 – Управление инновациями

Научный
руководитель

Канд. физ.-мат. наук,
доцент

А. Э. Соколов
Инициалы, фамилия

подпись,
дата

Должность, ученая степень

Выпускник

подпись,
дата

А.В. Рашкевич
Инициалы, фамилия

Рецензент

Д-р физ.мат. наук,
профессор

Ю.Ю. Логинов
Инициалы, фамилия

подпись,
дата

Должность, ученая степень

Красноярск 2020

Нормоконтроль
10.07.2020
