

---

## **ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В РОССИИ**

---

**Яшина Елена Романовна**, д-р мед. наук

**Малахо Софья Гарифовна**, канд. биол. наук

**Сороколетов Павел Валерьевич**, д-р техн. наук

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, пр-т Вернадского, 82, стр. 1, Москва, Россия, 119571; e-mail: sorokoletovPV@yandex.ru

*Цель:* определение сдерживающих факторов и причин неэффективности применения полногеномного секвенирования в России. *Обсуждение:* объем рынка полногеномного секвенирования в России составляет около 100 млн руб. в год и продолжает ежегодно увеличиваться в среднем на 15%. Это очень мало и не соответствует количеству установленного высокопроизводительного оборудования (более 120 единиц). В ходе исследования были использованы как открытые источники информации (в том числе база данных SPARK), так и специализированные базы данных по закупкам. *Результаты:* в результате проведенной аналитической работы описаны основные факторы неэффективности. В числе основных – простой около половины оборудования, закупленного «залпом» 3-5 лет назад, по причине быстрого морального устаревания. Также значимым фактором для российского рынка полногеномного секвенирования является относительно небольшая доля наиболее передовых и эффективных приборов, что объясняется объективными трудностями использования новейших технологий: недостаточностью имеющегося кадрового потенциала, низкой интегрированностью генетических технологий в медицинский диагностический процесс, недостатком средств на поддержание постоянного процесса геномных исследований.

**Ключевые слова:** полногеномное секвенирование, рынок секвенирования, геномика.

**DOI:** 10.17308/meps.2015.9/1297

### **Полногеномное секвенирование: состояние и перспективы**

Полногеномное секвенирование или секвенирование нового поколения (NGS – Next Generation Sequencing) – это техника определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК. Технология NGS совершила

революцию в медицинской диагностике, академических лабораториях и биофармацевтических компаниях, а также изменила структуру здравоохранения и прикладных рынков. Например, тестирования продуктов питания. Мировой рынок NGS быстро растет, имея в потенциале объем 7,1 млрд долл. (рынок производителей).

В США секвенирование стало реальным сектором экономики, в прямой или косвенной форме в нём задействовано около 300 тысяч человек [2]. «Стотысячные» геномные проекты стартовали в 2014 г., в январе 2015 г. президент США предложил выделить из бюджета 2016 г. 215 млн долларов на проект секвенирования миллиона геномов граждан США [1].

Большим потенциалом располагает Великобритания, где геномная медицина была возведена в ранг государственной политики. В конце 2012 г. премьер-министр Д. Кэмерон представил программу «Strategy for UK Life Sciences – One Year One», в которой была поставлена цель мирового лидерства Великобритании в геномике и биоинформатике [7], подробно описаны ожидаемые результаты и меры для ее достижения. Одной из мер стало выделение 100 млн фунтов стерлингов на секвенирование 100 тысяч геномов онкологических больных и других пациентов, которым это может спасти жизнь [6]. Парламент рекомендовал Совету технологической стратегии Великобритании сделать геномику ключевой технологической платформой для коммерческого развития и клинических приложений на следующие 5 лет [1, 2].

Следует отметить, что в последние годы основные центры США и Великобритании были модернизированы и оснащены аппаратурой для полногеномного секвенирования.

В Пекине (КНР) также организован один из самых мощных центров полногеномного секвенирования, производительность которого увеличивается с каждым годом.

В 2013 г. появился новый игрок в лице Саудовской Аравии, которая приступила к созданию национальной сети центров секвенирования для проведения геномного секвенирования ста тысяч своих граждан.

### **Основные варианты базовой технологии и компании-лидеры**

В настоящее время основные версии технологии полногеномного секвенирования представлены двумя компаниями-лидерами:

- Thermo Fisher Scientific (Life Technologies) предлагает приборы на основе полупроводникового секвенирования (Proton и Ion S5);
- Illumina (приборы MiSeq, NextSeq, HiSeq) продвигает секвенирование синтезом цепи.

Полупроводниковое секвенирование самое быстрое, но сложнее в подготовке проб. Стоимость собственно секвенирования при этом существенно дешевле. Технология компании Illumina проще и надежнее, но дороже. Однако около 70% секвенирования в мире выполняется именно на этой платформе.

Обе основные технологии предполагают последующий анализ данных на основе биоинформационных методов и алгоритмов. В линейке оборудования представлены приборы разной производительности, но все больший объем рынка занимают настольные приборы.

### **Факторы, сдерживающие отечественный рынок секвенирования**

Хотя перспективы мирового рынка весьма многообещающи, отечественный рынок выглядит не столь радужно. Во-первых, несмотря на огромные затраченные средства и высокую степень оснащенности, практически 90% парка оборудования простаивает. Во-вторых, попытки выйти за рамки бюджетного финансирования и перейти в коммерческое русло пока в основном безуспешны, хотя опыт перечисленных ранее стран-лидеров свидетельствует, что полногеномное секвенирование может быть удачным коммерческим проектом.

Среди факторов, которые сдерживают развитие полногеномного секвенирования в России, по мнению большинства экспертов, поддерживаемому авторами, можно назвать следующие.

#### **1. Фактор отставания уровня оснащения**

Согласно проанализированной авторами информации о закупках (база данных SPARK, открытые и специализированные источники, опрос экспертов), первые приборы для полногеномного секвенирования в России появились в 2007 г. Удалось найти подтвержденную информацию по закупке более 60 единиц оборудования. Общий объем затрат составил более 900 млн руб. бюджетных средств. Однако обобщая сведения из всех источников, включая экспертов, на сегодняшний день можно с уверенностью говорить более чем о 120 единицах инсталлированного оборудования. Расхождение связано, скорее всего, с тем, что не все контракты попадают в базы данных, в частности, почти отсутствуют данные за 2010 и 2008 гг. Часть закупок проводится через цепочку мелких компаний, отследить которые сложно.

Основная часть оборудования (около 98%) находится в бюджетных учреждениях (научных, медицинских, образовательных).

Организации, закупающие оборудование, примерно поровну делятся по принадлежности к Российской академии наук и Министерству здравоохранения.

По географическому принципу основная масса оборудования приходится на Центральный федеральный округ, Москву и Санкт-Петербург, в меньшей степени оснащены дальние регионы.

Средняя стоимость одного контракта составляет приблизительно 14 млн руб.

Ежегодно закупается оборудования примерно на 200 млн руб.

Стоимость одного прибора для геномного секвенирования достигает 40 млн руб.

В отличие от мирового распределения версий базовой технологии в пользу компании Illumina, в России наблюдается примерно равное соотношение между марками производителей, причем в годы закупалось в основном оборудование компаний Roche и Life technologies.

Основная масса оборудования приобреталась с 2011 г. Средние темпы оснащения составили около 20 приборов в год.

Пиковыми годами были 2011-й и 2012-й, когда большое количество оборудования закупалось по программам модернизации Министерства здравоохранения. Но крупных лабораторий, имеющих более чем один прибор, всего несколько.

При этом многие закупленные модели морально устарели и их дальнейшая эксплуатация нецелесообразна. К относительно новым моделям можно отнести флуоресцентные секвенаторы HiSeq и MiSeq компании Illumina, а также полупроводниковые Life Technologies Ion и Proton.

Это создает, помимо технологического отставания от лидеров, еще и проблему сохранения высокой стоимости, поскольку в мире обновление линейки приборов в первую очередь связано с удешевлением технологии. Стоимость секвенирования одного и того же количества материала на приборе второго и третьего поколений отличается в разы. Например, стоимость секвенирования на HiSeq 3000/4000 примерно в 2 раза ниже, чем на HiSeq 1000/2000/1500/2500. В результате все ранее приобретённые Российскими центрами секвенаторы данной серии к 2015 г. устарели как морально, так и экономически<sup>1</sup>.

Таким образом, с учетом того, что в среднем линейка оборудования для полногеномного анализа обновляется раз в 2-3 года, более половины оборудования в России в настоящий момент является устаревшим. Его использование либо невозможно по причине прекращения поддержки со стороны производителя, либо по причине отсутствия экономической целесообразности.

По данным авторов сейчас можно говорить примерно о 20 реально работающих современных приборах по всей стране.

## 2. Фактор простоя оборудования

Простой оставшегося технологически и экономически эффективным оборудования объясняется отсутствием объективных условий для его интенсивной загрузки:

- нет достаточного числа поставленных научных задач;
- недостаточно квалифицированного персонала;
- отсутствует системный подход к финансированию.

Что касается последнего, то широко распространена практика закупки при отсутствии коммерчески просчитанной необходимости в оборудовании. Оборудование часто покупается фактически для однократного исследова-

<sup>1</sup> Реакция на это многочисленных обладателей подобных приборов по всему миру вызвала в январе 2015 г. снижение стоимости акций компании Illumina на 10% [7].

ния, что крайне нецелесообразно. Происходит массовое переоснащение учреждений, не готовых к подобным инновациям.

В стране сейчас нет достаточного количества специалистов интегративной биологии и медицины, биоинформатики. В клинической практике отсутствуют тест-системы с использованием этих технологий. Практически не сформирован коммерческий спрос.

### 3. Завышение цены единичного анализа

В России применение технологий, помимо указанных ограничений, усложняется слишком высокой ценой анализа. За счет чего это происходит? Стоимость расходных материалов выше, чем в странах-лидерах примерно в 1,5-2 раза. Связано это, в первую очередь, с отсутствием отечественных аналогов, сложностью логистики, эксклюзивностью поставок и соответствующими наценками.

Отметим, что в немалой степени отсутствие подобных наценок в Китае и мощная поддержка государства сделали их геномный центр мировым лидером в данной области. В связи с высокой себестоимостью и низкой рентабельностью услуга полногеномного анализа малопривлекательна для частных компаний. Усугубляется ситуация сложностью анализа и подготовки проб, которые могут выполнять только дорогие высококлассные специалисты.

Таким образом, в бюджетных организациях нет возможности поддерживать в рабочем состоянии такое высокопроизводительное оборудование без смены самой концепции использования технологий полногеномного секвенирования, а в коммерческом секторе – нет достаточной заинтересованности в проведении достаточно массовых анализов.

### 4. Отсутствие системного подхода к развитию биоинформационных технологий

Серьезным сдерживающим фактором является недостаточное внимание, уделяемое на государственном уровне развитию биоинформационных алгоритмов и методов интегративной медицины для адекватной и достоверной интерпретации данных. Хотя отечественная школа биоинформатики исторически одна из наиболее сильных в мире, и инвестиции в эту область способны существенно увеличить потенциал российского рынка генетических технологий.

Вместе с тем по-настоящему массовое применение технологий секвенирования в мире сдерживается во многом именно фактором трудоемкости и длительности анализа с применением биоинформационных алгоритмов. Качественный анализ и интерпретация данных являются узким горлышком технологии (вторым сдерживающим фактором является отсутствие протоколов и тест-систем для применения в клинической диагностике).

С учетом всего вышеизложенного можно предложить следующие первоочередные меры выхода из складывающегося системного кризиса отечественного рынка геномных исследований.

## **Выводы: возможные меры развития отечественного рынка полногеномного секвенирования**

Мировой опыт показывает, что эффективность эксплуатации полногеномных секвенаторов наиболее высока в крупных центрах. Поэтому при текущей макроэкономической ситуации и уровне оснащённости отечественного парка оборудования использование полногеномного секвенирования целесообразно в рамках создания специализированных центров, либо серьёзной модернизации существующих центров коллективного пользования. Сегодня сложно выделить такие сильные отечественные центры. В России единственный довольно крупный геномный центр, созданный пять лет назад в Курчатовском институте, располагает устаревшими приборами.

Для увеличения эффективности использования технологии геномного секвенирования необходима разработка отечественных расходных материалов, совместимых с зарубежным оборудованием. Нужно срочно компенсировать недостаток отечественных диагностических тестов.

С точки зрения поддержания передового уровня располагаемых технологий необходимо, не распыляя финансовые средства и кадровые ресурсы, сосредоточиться на одном-двух наиболее перспективных направлениях, представленных мировыми компаниями-лидерами, но при этом уже сейчас на государственном уровне вести собственные разработки новых тест-систем и аппаратуры.

Следует начать системно развивать биоинформационные методы и алгоритмы, опираясь на действительно передовые достижения отечественной школы биоинформатики, что не потребует от бюджета значительных инвестиций (по сравнению с ценой закупки оборудования), но способно быстро повысить общий потенциал российского рынка генетических технологий.

### **Список источников**

1. Зубов В.В. *Особенности национального секвенирования*. Доступно: <http://goo.gl/c4A7zj>. (дата обращения: 16.07.2015)
2. Зубов В.В. Секвенирование по Ротбергу (потенциал полупроводникового секвенирования) // *Биомика*, 2013, т. 5, no. 1, с. 48-61.
3. Проект «Протон» (пояснительная записка). Доступно: <http://goo.gl/fxq1Ba>. (дата обращения: 16.07.2015)
4. Great Britain. Parliament. House of Lords. Science and Technology Committee. Genomic Medicine: 2nd Report of Session 2008-09, vol. 2: Evidence. London, 2009.
5. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues «Privacy and progress in Whole Genome Sequencing» of October 2012.
6. Press release «DNA tests to revolutionise fight against cancer and help 100,000 NHS patients» of December 2012.
7. UK Government Program «Strategy for UK Life Sciences – One Year One» of December 2012.

---

# THE KEY REASONS OF RUSSIAN GENOMIC SEQUENCING MARKET INEFFICIENCY

---

**Yashina Elena Romanovna**, Dr. Sc. (Med.)

**Malakho Sofia Garifovna**, Cand. Sc. (Biol.)

**Sorokoletov Pavel Valerievich**, Dr. Sc. (Eng.)

The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Vernadskogo ave., 82/1, Moscow, Russia, 119571

*Purpose:* discover the restrictive factors and reveal the reasons of genomic sequencing equipment operational inefficiency. *Discussion:* the year volume of Russian genomic sequencing market is about RUR100 million and 15% increases annually. Nevertheless, this modest level is very low comparing to high-powered equipment quantity purchased by the Federal and private laboratories and medical centers during recent five-seven years (~120 pcs of equipment). The authors made good use of open sources and databases as SPARK as well as special sell & purchases databases to discover the matter. *Results:* some key market factors and reasons for inefficiency were described as the result of this analytical investigation. We may define the following as the cardinals: more than half of equipment standing idle because of outdate (the most goods were purchased just all at once about 3-5 years ago); only a small extent of whole equipment quantity is really up-to-date and cost effective; there's a lack of well-trained personnel; genomic techniques are mostly still low-integrated in medical diagnostics; there're not sufficient funds for whole life-cycle support and supplies.

**Keywords:** genomic sequencing, genomic sequencing market, genomics.

## Reference

1. Zubov V.V. *Osobennosti natsional'nogo sekvenirovaniia*. Available at: <http://goo.gl/c4A7zj>. (accessed: 16.07.2015) (In Russ.)
2. Zubov V.V. Sekvenirovanie po Rotbergu (potentsial poluprovodnikovogo sekvenirovaniia). *Biomika*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 48-61. (In Russ.)
3. Proekt «Proton» (poiasnitel'naia zapiska). Available at: <http://goo.gl/fxqlBa>. (accessed: 16.07.2015) (In Russ.)
4. Great Britain. Parliament. House of Lords. Science and Technology Committee. Genomic Medicine: 2nd Report of Session 2008-09, vol. 2: Evidence. London, 2009.
5. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues «Privacy and progress in Whole Genome Sequencing» of October 2012.
6. Press release «DNA tests to revolutionise fight against cancer and help 100,000 NHS patients» of December 2012.
7. UK Government Program «Strategy for UK Life Sciences – One Year One» of December 2012.