

Экономические риски биотехнологических разработок: операционные и технологические потери нитрилаз *Rhodococcus**

Economic Risks of Biotechnological Developments: Operational and Technological Losses of *Rhodococcus* Nitrilases

О. КАНТОР, Н. РУДНЕВА

Кантор Ольга Геннадиевна, д-р физ.-мат. наук, заведующий кафедрой корпоративных финансов и учетных технологий Института нефтегазового бизнеса ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ). E-mail: o_kantor@mail.ru

Руднева Наталья Николаевна, студент 1 курса группы МЭК05д-25-01 Института нефтегазового бизнеса УГНТУ. E-mail: natrud2008@yandex.ru

Аннотация. В статье рассматриваются экономические риски ранних этапов R&D в промышленной биотехнологии на примере лабораторного процесса получения нитрилаз бактерий *Rhodococcus*. Анализируются три ключевых передела: оптимизация питательной среды, проверка ферментативной активности и иммобилизация биомассы. На основе теоретического моделирования с привлечением известных экспериментальных закономерностей выделены операционные, технологические, временные и рыночные риски. Предложен подход к оценке стоимости ошибки и обоснована необходимость внедрения «экономического коридора» в лабораторных протоколах.

Ключевые слова: экономические риски, биотехнология, *Rhodococcus*, нитрилазы, лабораторные разработки, иммобилизация, R&D, управление предприятиями.

Abstract. The article examines the economic risks of early-stage R&D in industrial biotechnology using the laboratory process of nitrilase production by *Rhodococcus* bacteria as an example. Three key process stages are analyzed: culture medium optimization, enzyme activity assay, and biomass immobilization. Based on theoretical modeling drawing upon known experimental regularities, operational, technological, temporal, and market risks are identified. An approach to estimating the cost of error is proposed, and the necessity of introducing an “economic corridor” into laboratory protocols is justified.

Key words: economic risks, biotechnology, *Rhodococcus*, nitrilases, laboratory developments, immobilization, R&D, enterprise management.

Основные положения

1. Выделены четыре категории экономических рисков (технологические, операционные, временные и рыночные), каждый из которых увеличивает себестоимость фермента и удлиняет сроки разработки.
2. Иммобилизация биомассы создаёт наибольшую неопределённость из-за разброса активности в 30-50 %, что делает прогноз себестоимости крайне ненадёжным.
3. Аналитический этап с хроматографией является «бутылочным горлышком»: поломка оборудования или ошибка экстракции требуют полного повторения 8-дневного цикла и порождают наибольшую долю невозвратных затрат.
4. Для снижения рисков предлагаются параллельное тестирование носителей, страховой запас биомассы в 20–30 % и введение «экономического коридора» с допустимой потерей активности не более 5 %.
5. Ключевой управленческий вывод – оценивать лабораторный этап не по наличию активности, а по волатильности себестоимости активного белка, что позволяет снизить стоимость капитала компании на 1-2 процентных пункта.

* Ссылка на статью: Кантор О.Г., Руднева Н.Н. Экономические риски биотехнологических разработок: операционные и технологические потери нитрилаз *Rhodococcus* // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2026. № 4. С. 22–27. DOI: 10.34773/EU.2026.4.4.

Введение

Биотехнологический сектор является одним из наиболее динамично развивающихся, однако он характеризуется высокой степенью неопределенности, особенно при переходе от лабораторных протоколов к промышленному масштабу. Согласно данным исследователя Г. Фестеля [2], продажи промышленных биопродуктов в 2015 году достигли 207 млрд долл. США, при этом среднегодовой темп роста с 2010 по 2015 год составил 20,1 %. Однако именно на ранних стадиях R&D возникает так называемая «долина смерти» (Valley of Death) – разрыв между фундаментальными исследованиями и их коммерциализацией, сопровождающийся длительным периодом отрицательной прибыли [3]. Объектом данного исследования выступают процессы культивирования, активации и иммобилизации биомассы бактерий рода *Rhodococcus*, используемых для производства нитрилаз – ферментов, катализирующих гидролиз нитрилов до соответствующих карбоновых кислот [5; 6]. Цель работы – теоретическое моделирование экономических рисков на каждом технологическом переделе лабораторного процесса на основе известных закономерностей биотехнологических производств и литературных эмпирических данных.

Результаты и обсуждение

Принято выделять четыре основные группы рисков, сопровождающих начальные стадии R&D на предприятиях биотехнологического профиля.

Технологические риски возникают вследствие отклонений в протекании физико-химических или биологических процессов, из-за которых не удаётся получить целевой продукт или свойство. В данном исследовании к таким отклонениям относятся контаминация культуры на этапе посева, переход азотсодержащих соединений и сахаров в неусваиваемые формы из-за некорректного режима автоклавирования, утрата ферментативной активности после замораживания или размораживания биомассы, а также резкое падение упомянутой активности при иммобилизации биомассы. Каждый из перечисленных сбоев ведёт к полной потере биомассы либо её каталитических свойств, что вынуждает заново проходить 5-дневный цикл культивирования и, как результат, повышает себестоимость единицы активности фермента.

Операционные риски вызваны нарушениями в подготовке проб, проведении анализа и работе приборов, вызванными внутренними факторами лаборатории. В их числе: выход из строя шейкера-термостата или газового хроматографа, применение дефектных септ, приводящее к частичному испарению образца, ошибочная концентрация внутреннего стандарта (декана) в растворителе, а также ошибки сотрудников – путаница с реагентами или отклонения от методики экстракции. Наступление любого из этих событий искажает хроматографические данные и делает невозможной достоверную интерпретацию результатов, что влечёт незапланированные расходы на ремонт, калибровку приборов и повторный анализ (до трёх рабочих дней на 50 проб).

Временные риски отражают вероятность того, что реальная продолжительность исследовательских циклов превысит плановую. В рамках рассматриваемой работы их источниками служат невоспроизводимость результатов тестирования активности, заставляющая проводить дополнительные (повторные) циклы, необходимость возврата к стадии культивирования при израсходовании запаса биомассы, а также многократные попытки подбора матрицы для иммобилизации. Как следствие, увеличивается общая длительность НИОКР, возрастают накладные расходы (в том числе на оплату труда и амортизацию), и в конечном счёте появляется риск упустить благоприятный момент для вывода технологии на рынок.

Рыночные риски проявляются в отсутствии спроса или экономической неоправданности лабораторной разработки на стадии возможного внедрения. К их причинам в данном случае можно отнести: неотработанность методики регенерации носителя с иммобилизованным ферментом (что лишает технологию цикличности), принципиальные ограничения масштабирования лабораторных режимов культивирования *Rhodococcus*, а также нестабильность каталитической активности, обусловленная генетическими мутациями штамма при частых пересевах.

Совокупность этих факторов делает технологию непривлекательной для покупателей в промышленном секторе, что приводит к нулевой или отрицательной чистой приведённой стоимости проекта и в крайнем проявлении – к полному отказу от коммерциализации.

В качестве теоретического инструментария оценки предлагается построение «деревьев событий» для каждой стадии, а также анализ чувствительности гипотетической себестоимости единицы активности фермента (к примеру, на 1 г сырой биомассы или 1 мкмоль/мин). Поскольку для биотехнологических R&D характерна высокая доля капитализируемых затрат (до 50 % общих расходов согласно [1]), при оценке временных рисков необходимо дисконтировать ожидаемые затраты по ставке, отражающей отраслевые риски (рекомендуемый коридор реальной ставки – 10-12,5 %).

Лабораторная часть исследования состоит из трёх последовательных стадий.

Первая стадия – подбор состава питательной среды для культивирования бактерий рода *Rhodococcus*. Один цикл продолжается 5 рабочих дней и охватывает: приготовление и стерилизацию среды, внесение прединокулята, засев основной культуры, глубинное выращивание в шейкере-термостате, отделение биомассы центрифугированием и её закладку в морозильную камеру. Если рост биомассы не достигает удовлетворительных показателей, цикл выполняют повторно.

Вторая стадия – определение ферментативной активности нитрилаз с использованием модельного субстрата – ацетонитрила. Обработка 50 проб занимает 3 дня и включает реакцию биотрансформации, экстракцию этилацетатом в присутствии внутреннего стандарта (декан), осушку экстракта, газохроматографический анализ и интерпретацию данных. При плохой воспроизводимости результатов анализ дублируют; если запас биомассы исчерпан, дополнительно запускают первую стадию.

Третья стадия – иммобилизация биомассы на разных носителях с последующей проверкой активности по схеме второй стадии (но с использованием иммобилизованной формы). Все стадии подвержены технологическим, инструментальным и кадровым рискам, что создаёт экономическую неопределённость и обуславливает потребность в многократных повторах циклов.

При анализе первого технологического передела – оптимизации питательной среды (5-дневный цикл), – необходимо детально рассмотреть ключевые угрозы. Лабораторный процесс включает приготовление среды, стерилизацию, инокуляцию прединокулята, глубинное культивирование, центрифугирование и хранение биомассы. Контаминация оборачивается потерей 5 рабочих дней, списанием питательной среды и расходных материалов, а также дополнительными затратами на повторную стерилизацию. В теоретической модели стоимость одного случая контаминации принимается равной полной сумме переменных затрат цикла. Согласно [5], даже незначительное отклонение от рецептуры среды (например, отсутствие ионов кобальта, необходимых для синтеза активной нитрилазы) резко снижает выход фермента, увеличивая экономические потери. Риск недостаточного выхода биомассы связан с неоптимальным выбором источника углерода (глюкоза, фруктоза, пируват). В [5] было показано, что легко метаболизируемые углеводы подавляют транскрипцию гена нитрилазы. В экономическом измерении это проявляется ростом постоянных затрат в расчёте на единицу активности фермента: при фиксированной длительности цикла падение выхода биомассы на 50 % удваивает стоимость каждого грамма биокатализатора. Риск падения активности в процессе хранения обусловлен тем, что выдерживание биомассы в морозильной камере с нестабильной температурой приводит к частичной инаktivации нитрилазы. В [6] отмечено, что отдельные нитрилазы *Rhodococcus* сохраняют до 80 % активности после 30 суток хранения при -20°C , однако в реальных лабораторных условиях температурный контроль зачастую недостаточен. Теоретически допустимо принять коэффициент потери активности на уровне 5–10 % за каждый месяц хранения, что следует закладывать при формировании страхового запаса. Экономическая модель стоимости ошибки цикла культивирования должна учитывать, что амортизационные отчисления распределяются на множество циклов; поэтому в переменные затраты одного цикла

включается только амортизация, пропорциональная его продолжительности (например, 5 дней). При контаминации полезный продукт отсутствует, и все затраты становятся невозвратными.

Аналитическая стадия (проверка ферментативной активности, 3-дневный цикл на 50 проб) охватывает биотрансформацию ацетонитрила (гидролиз до уксусной кислоты под действием нитриказы), экстракцию этилацетатом, осушку, газохроматографическое определение на приборе «Хроматэк» и обработку данных. Погрешность экстракции этилацетатом занижает оценку активности, что может привести к ошибочному заключению о низкой эффективности штамма и инициировать повторение полного цикла «культивирование – анализ». Так как один такой полный цикл требует 8 (5 + 3) рабочих дней, дублирование удваивает затраты по сравнению с планом на успешный единичный цикл. В [2] подчёркивается, что для академических лабораторий и малых биотехнологических компаний подобные повторы критичны ввиду ограниченности ресурсов. Риск, связанный с эталонными веществами, возникает из-за применения декана как внутреннего стандарта и других реактивов: они могут оказаться просроченными, неправильно храниться или загрязниться. В биотехнологических лабораториях затраты на аналитические стандарты иногда составляют 15-20 % от всех переменных расходов. Очень критична угроза поломки газового хроматографа («Хроматэк»), потому что этот прибор – самое узкое место всего рабочего процесса. Если он выходит из строя, проверка активности полностью останавливается, а биомассу можно хранить лишь ограниченное время. С точки зрения критического пути проекта простой прибора в течение 10 дней увеличивает общую длительность этапа исследований, что ведёт к дополнительным расходам, связанным со стоимостью финансирования (в источнике [1] реальная ставка для биофармацевтики принята равной 11,5 % годовых). Стоит особо отметить, что именно аналитическая стадия даёт больше всего невозвратных потерь: экстракты нельзя долго хранить, и если данные утрачены, приходится заново проводить весь цикл культивирования.

Иммобилизация биомассы на носителях (органической или неорганической природы) создаёт возможность многократного применения фермента, но приносит дополнительные экономические риски. Анализ постоянных и переменных затрат показывает, что дешёвый носитель (к примеру, альгинат кальция) выдерживает ограниченное число циклов (3-5 до разрушения), тогда как дорогой (функционализированные полимеры) способен работать более 20 циклов, однако требует значительных стартовых вложений. Безубыточный объём циклов Q определяется равенством приведённых затрат на один цикл эксплуатации носителя. Расчёт выполняется по формуле:

$$Q = \frac{C_{\text{дорогой}} - C_{\text{дешевый}}}{C_{\text{дорогой}}/n_{\text{дорогой}} - C_{\text{дешевый}}/n_{\text{дешевый}}},$$

где $C_{\text{дорогой}}$, $C_{\text{дешевый}}$ – стоимость носителей, руб., $n_{\text{дорогой}}$, $n_{\text{дешевый}}$ – максимальное число циклов их использования.

При достижении Q суммарные затраты на оба варианта за полный срок службы выравниваются. В [6] отмечается, что в промышленности для *Rhodococcus* широко применяется иммобилизация целых клеток, однако лабораторная стадия оптимизации носителя часто недофинансируется, что выражается в завышенной активности в первом цикле и её резком снижении в последующих. Риск невоспроизводимости проявляется в том, что активность иммобилизованной биомассы может отличаться от активности нативной формы на 30-50 % и более вследствие диффузионных ограничений, конформационных перестроек фермента или частичной денатурации при фиксации.

В теории такой разброс создаёт «вилку» при финансовых расчётах: нижняя граница (когда активность падает наполовину) может сделать весь процесс убыточным даже при высокой активности. Пример из источника [5]: у штамма *R. rhodochrous* M8 активность нитриказы достигает 120 единиц на миллиграмм сухого веса, но при иммобилизации на не самом подходящем

носителе реальная активность падает до 60-80 единиц на миллиграмм, из-за чего нужная масса биокатализатора возрастает вдвое.

Основываясь на результатах анализа, можно назвать несколько способов снижения главного экономического риска – риска слишком больших затрат на лабораторные исследования. Главный из них – диверсификация носителей: вместо того чтобы тестировать матрицы одну за другой, лучше параллельно ставить эксперименты сразу с 3-5 типами носителей. Это повышает разовые затраты на расходные материалы, зато значительно сокращает общее календарное время, которое уходит на этап иммобилизации. Как указано в [3], биотехнологические стартапы способны применять гибкие портфельные стратегии для снижения рисков. Буферизация времени подразумевает создание страхового резерва биомассы. При этом важно разграничивать потери активности при хранении (допустим, 10 % в месяц) и вероятность контаминации (например, 5 %). Оптимальный размер запаса следует рассчитывать, исходя из ожидаемых потерь, а не простого суммирования процентов. В первом приближении для покрытия риска деградации и маловероятной, но возможной контаминации можно рекомендовать страховой запас на уровне 20-30 % от необходимого количества биомассы. Что касается показателя ROI для лаборатории, его целесообразно трансформировать из «проб/день» в «снижение риска провала пилотного проекта». Так, успешная иммобилизация с воспроизводимостью 90 % уменьшает вероятность остановки пилотного производства вдвое по сравнению с вариантом 50%-ной воспроизводимости. В [4] показано, что высокий систематический риск ($\beta = 1,13$ для биотеха против 0,80 для фармы) заставляет закладывать в модели увеличенное финансирование, компенсирующее неопределённость.

Заключение

Проведенный анализ рисков лабораторных разработок нитрилаз *Rhodococcus* позволяет сформулировать несколько ключевых выводов. Главный риск на лабораторной стадии – неочевидная гетерогенность результатов иммобилизации, которая может давать разброс активности в 30–50 %, что делает прогнозирование себестоимости единицы фермента крайне неопределённым. Предлагается внедрение «экономического коридора» для параметров среды: экономия на компонентах (например, отказ от солей кобальта или замена индуктора) недопустима, если она ведет к снижению активности более чем на 5 %. В условиях высокой капиталоемкости R&D [1] даже потеря 5 % активности может сделать проект нерентабельным – особенно при наличии дополнительного разброса 30-50 % на этапе иммобилизации, который усиливает неопределённость. Перспективным направлением дальнейших исследований является создание регрессионной модели затрат на единицу нитрилазной активности с учетом вероятности контаминации, выхода биомассы и числа циклов иммобилизации. Такая модель должна включать стохастические параметры и байесовское обновление вероятностей. Ключевой тезис для управления предприятиями состоит в том, что лабораторный этап должен оцениваться не по критерию «есть активность / нет активности», а по показателю волатильности себестоимости активного белка. Компании, внедряющие такое управление рисками, способны снизить стоимость капитала на 1-2 процентных пункта за счет более предсказуемых R&D-результатов [4].

Литература

1. DiMasi J. A., Grabowski H. G. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? // Managerial and Decision Economics. 2007. Vol. 28, No. 4/5. P. 469–479.
2. Festel G. Economic aspects of industrial biotechnology // Sustainability and Life Cycle Assessment in Industrial Biotechnology / ed. by M. Frohling, M. Hiete. Berlin: Springer, 2018. P. 1–22.
3. Fujiwara T. R&D sustainability of biotech start-ups in financial risk // Asian Journal of Innovation and Policy. 2018. Vol. 7, No. 3. P. 625–645.
4. Golec J., Vernon J. A. Financial risk of the biotech industry versus the pharmaceutical industry // Applied Health Economics and Health Policy. 2009. Vol. 7, No. 1. P. 1–11.

5. Leonova T. E., Astaurova O. B., Ryabchenko L. E., Yanenko A. S. Nitrile hydratase of Rhodococcus: optimization of synthesis in cells and industrial applications for acrylamide production // Applied Biochemistry and Biotechnology. 2000. Vol. 88, No. 1–3. P. 231–241.

6. Yu H. [и др.] Biodegradation of nitriles by Rhodococcus // Biology of Rhodococcus. 2nd ed. Berlin: Springer, 2019. P. 173–202.

DOI: 10.34773/EU.2026.4.5

Структурные диспропорции демографических процессов в Республике Башкортостан: диагностика состояния и меры нивелирования*

Structural Imbalances of Demographic Processes in the Republic of Bashkortostan: Diagnostics of the Condition and Measures of Leveling

Л. ГЕРАСИМОВА

Герасимова Людмила Алфисовна, младший научный сотрудник Института социально-экономических исследований Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

E-mail: ljudmila-shagieva@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена анализу динамики демографических процессов в Республике Башкортостан и мерам их регулирования на региональном уровне. На основе статистических данных в рамках представленного материала обозначены тренды воспроизводства и движения населения, выделены ключевые характеристики и факторы изменений показателей демографических процессов. В целях объективной оценки выявленных тенденций проведен сравнительный анализ статистических данных Республики Башкортостан с показателями других территориальных субъектов. Сделаны выводы, что процессы депопуляции и миграционного оттока населения детерминированы не только общероссийскими тенденциями, но и спецификой экономического положения региона, его внутренней политикой. В целях нивелирования выявленных проблем составлен комплекс мер корректировки реализуемых в настоящее время программ демографического развития.

Ключевые слова: демографические процессы, демографические проблемы Республики Башкортостан, рождаемость, брачность, естественный прирост, миграция населения, демографическая политика, меры реализации демографической политики регионального уровня.

Abstract. This article analyzes the dynamics of demographic processes in the Republic of Bashkortostan and approaches to their regulation at the regional level. Using statistical data, this article identifies trends in population reproduction and movement, highlighting key characteristics and factors driving changes in demographic indicators. To objectively assess the identified trends, a comparative analysis of statistical data from the Republic of Bashkortostan with those of other regions was conducted. It is concluded that depopulation and outflow are determined not only by national trends but also by the specifics of the region's economic situation and domestic policy. To mitigate these issues, a set of measures has been developed to adjust the demographic development programs currently being implemented.

Key words: demographic processes, demographic problems of the Republic of Bashkortostan, birth rate, marriage rate, natural increase, population migration, demographic policy, measures for implementing demographic policy at the regional level.

* Ссылка на статью: Герасимова Л.А. Структурные диспропорции демографических процессов в Республике Башкортостан: диагностика состояния и меры нивелирования // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2026. № 4. С. 27–35. DOI: 10.34773/EU.2026.4.5.

Исследование выполнено в рамках государственного задания УФИЦ РАН № 075-00571-25-00 на 2025 г. и на плановый период 2026 и 2027 годов.