

# Перспективы биобанкирования для биомедицинских исследований в области эндокринологии

Чубакова К. А., Каменских Е. М., Бахарева Ю. О., Саприна Т. В.

ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск, Россия

Биобанкирование — активно развивающееся научное направление, предоставляющее инструменты для эффективного проведения биомедицинских исследований, повышения достоверности и воспроизводимости их результатов. В эндокринологической практике все большее внимание уделяется изучению молекулярных и генетических маркеров патологий для выбора новых точек воздействия в лечении, разработки таргетной терапии и стратегии персонализированной профилактики. Такой подход призван решать проблемы возникновения эндокринных нарушений, их осложнений, приносящих значительный ущерб здоровью на уровне индивида и популяции, снизить финансовое бремя хронических эндокринологических заболеваний. Для повышения достоверности и воспроизводимости результатов исследований необходимо четкое соблюдение требований работы с биологическим материалом. Применение биобанкирования позволит повысить валидность данных, полученных в рамках клинических исследований в области эндокринологии. Имеются успешные примеры отечественных и зарубежных исследований, использующих возможности биобанков, направленные на изучение сахарного диабета, синдрома поликистозных яичников, аденом желез внутренней секреции и других эндокринопатий. В статье обсуждаются перспективы партнерства с нозологическими и популяционными

биобанками в рамках эндокринологических исследований. Цель настоящего обзора — анализ научной литературы для систематизации знаний в области применения потенциала и методологии биобанкирования в биомедицинских исследованиях в области эндокринологии.

**Ключевые слова:** биобанк, банки крови, банки тканей, эндокринология, коллекция образцов крови, обработка образцов.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 11/08-2022

Рецензия получена 25/09-2022

Принята к публикации 03/11-2022



**Для цитирования:** Чубакова К. А., Каменских Е. М., Бахарева Ю. О., Саприна Т. В. Перспективы биобанкирования для биомедицинских исследований в области эндокринологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3385. doi:10.15829/1728-8800-2022-3385. EDN NISLIR

## Biobanking potential for biomedical research in endocrinology

Chubakova K. A., Kamenskikh E. M., Bakhareva Yu. O., Saprina T. V.  
Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Biobanking is an actively developing scientific area that provides tools for conducting biomedical research, increasing the reliability and reproducibility of their results. In endocrinology, more and more attention is paid to the study of molecular and genetic markers of diseases for the selection of new points of influence in treatment, the development of targeted therapy and a strategy for personalized prevention. This approach is designed to solve the problems of endocrine disorders, their complications, causing significant damage to the individual and he population health, and reduce the financial burden of chronic endocrine disorders. To increase the reliability and reproducibility of research results, requirements for working with biological material should be strictly complied. The use of biobanking will increase the validity of data obtained in clinical trials in endocrinology. There are successful examples of Russian and foreign studies using the capabilities of biobanks aimed at studying diabetes, polycystic ovary syndrome, adenomas and other endocrine disorders. The article discusses the prospects for partnership with biobanks in the framework of endocrinology research. The purpose of this review is to analyze the literature to systematize knowledge for application of biobanking in biomedical research in the field of endocrinology.

**Keywords:** biobank, blood banks, tissue banks, endocrinology, collection of blood samples, sample processing.

**Relationships and Activities:** none.

Chubakova K. A.\* ORCID: 0000-0001-9010-4142, Kamenskikh E. M. ORCID: 0000-0003-0814-8344, Bakhareva Yu. O. ORCID: 0000-0003-2845-8278, Saprina T. V. ORCID: 0000-0001-9011-8720.

\*Corresponding author: water0434@gmail.com

**Received:** 11/08-2022

**Revision Received:** 25/09-2022

**Accepted:** 03/11-2022

**For citation:** Chubakova K. A., Kamenskikh E. M., Bakhareva Yu. O., Saprina T. V. Biobanking potential for biomedical research in endocrinology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3385. doi:10.15829/1728-8800-2022-3385. EDN NISLIR

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: water0434@gmail.com

[Чубакова К. А.\* — лаборант-исследователь научно-образовательной лаборатории "Живая лаборатория популяционных исследований", ORCID: 0000-0001-9010-4142, Каменских Е. М. — руководитель, ассистент научно-образовательной лаборатории, ORCID: 0000-0003-0814-8344, Бахарева Ю. О. — к.м.н., ассистент научно-образовательной лаборатории, ORCID: 0000-0003-2845-8278, Саприна Т. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. эндокринологической клиникой, ORCID: 0000-0001-9011-8720].

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Литературные данные свидетельствуют о достаточно широком использовании ресурсов биобанков в медицинских исследованиях эндокринологической направленности.

#### Что добавляют результаты исследования?

- В настоящей работе обобщены преимущества биобанкирования для изучения эндокринной патологии.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Literature data indicate a wide use of biobank resources in endocrinology research.

#### What might this study add?

- This paper summarizes the benefits of biobanking for the study of endocrine disorders.

## Введение

Биобанк, или биорепозиторий, согласно глоссарию Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), представляет собой организацию, которая может принимать, обрабатывать, хранить и распространять биологические образцы и ассоциированные с ними данные для текущих и будущих исследований, диагностики и терапии в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) [1]. Привлечение ресурсов биобанков расширяет возможности выполнения научных проектов для всего научного сообщества и повышает доступ к высококачественным образцам и ассоциированным с ними данным. Биорепозитории различаются по целям создания, видам хранящегося биоматериала, принципам организации, финансирования и ряду других характеристик. Наиболее распространенной классификацией биобанков является классификация Европейского консорциума по инфраструктуре биобанков и исследований биомолекулярных ресурсов (BBMRI-ERIC — Biobanks and Biomolecular Resources — European Research Infrastructure Consortium): популяционные и болезнь-ориентированные (нозологические) биобанки [2]. Популяционные биобанки предполагают сбор материала в рамках многоцентровых когортных исследований с охватом большой популяции с относительно лояльными критериями включения и невключения. При этом целью является изучение возможного влияния внутренних (например, этнической принадлежности, возраста, пола) и внешних (образа жизни, среды проживания и др.) факторов на развитие заболеваний. Нозологические биобанки создаются для детального изучения конкретных заболеваний, углубления знаний об их патогенезе, поиска новых прогностических маркеров и терапевтических мишеней [3].

В научных проектах эндокринологического профиля все чаще используются материалы биорепозитория. Именно биобанки позволяют соблюдать требования, предъявляемые к качеству биоматериала, размеру выборки, организации пре- и аналитического этапов исследований. Единые правила сбора, обработки, хранения образцов способствуют повышению воспроизводимости результатов научных исследований, обеспечивают быстрое внедрение в клиническую практику, а также расширяют возможности для разработки ранней эффективной диагностики и создания новых методов терапии социально значимых заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), и более редких эндокринных патологий.

Однако описанная в литературе информация по биобанкированию в эндокринологических биомедицинских исследованиях представлена кратко и разобщенно, поэтому целью настоящего обзора стала систематизация знаний в области применения потенциала и методологии биобанкирования в биомедицинских исследованиях в области эндокринологии.

### Актуальность биобанкирования в эндокринологии

*Получение репрезентативных выборок.* С позиций персонализированной медицины актуальным становится изучение этиологии и патогенеза заболеваний на молекулярно-генетическом уровне [4]. В частности, имеется высокий интерес к генетическому анализу и разработке шкал генетического риска некоторых форм СД, неалкогольной жировой болезни печени, ожирения и других эндокринопатий [5]. Однако поиск генетических предикторов требует организации масштабных когортных исследований, что может успешно решаться благодаря сотрудничеству с крупными биобанками [5]. Примером такого сотрудничества является работа Zhu J, et al. (2021), где оценивались генетические факторы

риска аналога синдрома поликистозных яичников у мужчин. Анализ генетических данных 176360 мужчин исследовательской когорты из UK Biobank и 37348 мужчин репликационной когорты из Биобанка Эстонии показал, что генетические факторы риска синдрома поликистозных яичников имеют фенотипические проявления у мужчин, указывая на их независимое от функции яичников действие. Авторы подчеркивают, что полученные результаты могут сыграть важную роль в понимании механизма развития данного синдрома у женщин [6]. В другом исследовании Pärna K, et al. (2020) для валидации оценки дважды взвешенного генетического риска (doubly weighted genetic risk score, dwGRS) как инструмента прогнозирования развития СД 2 типа, использовали генетические данные 34 тыс. человек из когорты Биобанка Эстонии и 12 тыс. человек из исследовательской когорты Lifelines Cohort Study (Lifelines), включавшей >167 тыс. человек, проживающих на севере Нидерландов [7]. Когорты Биобанка Эстонии и Lifelines набирались в период с 2002 по 2011гг и с 2006 по 2013гг, соответственно. Анализ полученных данных показал, что dwGRS является эффективным инструментом в стратификации риска развития СД 2 типа независимо от фенотипических факторов [7]. Таким образом, биобанкирование значительно ускоряет проведение крупных биомедицинских исследований, сокращая временные затраты на этап сбора, который может длиться годы или десятилетия, а в дальнейшем позволяет повысить внедряемость результатов в реальную клиническую практику.

**Оптимизация преаналитического этапа.** Перед исследователем стоит задача оптимизации преаналитического этапа работы: требуется определить минимальный набор выборки и накопить необходимое количество образцов. Однако в эндокринологических проектах часто возникает проблема удлинения преаналитического этапа исследования, т.к. некоторые эндокринные патологии встречаются достаточно редко. В частности, распространенность акромегалии составляет 5,9/100 тыс. населения, а заболеваемость — 0,38 случаев/100 тыс. населения в год [8]. Распространенность феохромоцитомы в мире составляет от 1,4 до 8 случаев/1 млн населения, заболеваемость — 6,6 случаев/1 млн [9, 10]. Таким образом, в течение года в медицинском учреждении, которое не является профильным федеральным центром, новые пациенты с относительно редкими патологиями появляются, в среднем, до 10 человек, при условии охвата территории в масштабах не меньше региона или расположения в крупном городе с населением до 1 млн человек. Выходом может стать планирование многоцентровых исследований с формированием биоресурсной коллекции (БРК) по стандартизированным требованиям.

**Повышение качества исследований.** Нестабильность исследуемых веществ в собранных образцах, например, гормонов и их метаболитов, вызывает значительные сложности при проведении эндокринологических исследований. Hawley J, et al. (2020) оценивали изменение концентрации тестостерона, андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, 11 $\beta$ -гидроксиандростендиона и 11-кетотестостерона в образцах крови спустя 2, 8, 12, 24, 48, 72 ч после их получения по сравнению с концентрацией, измеренной непосредственно после взятия крови [11]. В результате было выявлено значительное повышение концентрации аналитов при увеличении временного интервала до лабораторной оценки.

Уже на этапе сбора биологического материала остро встает вопрос о строгом соблюдении всех требований, относящихся к работе с биообразцами: объем биоматериала, подбор оборудования, температурный режим, временные промежутки каждого преаналитического этапа [12]. Это важно для минимизации погрешности и получения достоверных, воспроизводимых результатов, в связи с чем партнерство с биорепоzitориями в рамках эндокринологических исследований является оптимальным решением. Деятельность биобанков регулируется рядом нормативных документов и международных стандартов [3, 13, 14]. Но логистика в рамках каждого биорепоzitория может быть различной. В связи с этим, помимо общих регламентов, в каждом биобанке разрабатываются собственные СОПы. Локальные СОПы основываются на международных рекомендациях и требованиях, но учитывают частные особенности функционирования хранилищ [14]. Например, специалистами Консорциума по изучению хронического панкреатита, диабета и рака поджелудочной железы (Consortium to study Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreas Cancer, CPDPC) были созданы подробные СОПы для биорепозитория, с которыми осуществлялось сотрудничество в научных проектах Консорциума [15].

**Снижение стоимости исследований.** Организация клинических и биомедицинских исследований является дорогостоящей областью: по данным за 2016г средняя стоимость клинического исследования в США составляла 1,3-1,7 млрд долларов [16]. Тем не менее, проведение клинических исследований в эндокринологической практике имеет высокую актуальность. Только в Китае в период 2010-2019гг было организовано 861 клиническое исследование препаратов для лечения эндокринных и метаболических нарушений, и с каждым годом количество регистрируемых исследований увеличивается [17]. В среднем,  $\geq 30\%$  от общей стоимости проекта занимают рекрутинг пациентов, взятие биоматериала, оплата труда среднего медицинского персонала и врачей, затраты на аренду помещения, которое посещают пациенты [16]. Возможным ва-

риантом снижения подобных затрат для ряда эндокринологических биомедицинских исследований может стать использование образцов из БРК.

#### Виды биоматериала для эндокринологических исследований

В эндокринологических исследованиях материалом для анализа служат образцы компонентов крови, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из цельной крови, а также образцы мочи, тканей поджелудочной и щитовидной желез

(ЩЖ), почек, периферических нервов и т.д. Дизайн подобных исследований часто включает биобанкирование (таблица 1).

#### Взаимодействие исследователей с биобанками

Сотрудничество исследователей с биобанками в эндокринологических проектах может иметь различные формы [3]. Некоторые биобанки предоставляют широкий спектр услуг: сбор биологического материала, обработку, аликвотирование, хранение, проведение лабораторного анализа,

Таблица 1

Биологический материал, обрабатываемый в эндокринологических исследованиях

Автор, год	Биоматериал	Хранение	Аналитический этап	Дополнительно	Литературный источник
van't Riet E, et al. (2012)	Цельная кровь и ее компоненты (сыворотка, плазма), ДНК (выделенная из части образцов цельной крови), моча	-80° C	Создание БРК в рамках проекта "the Diabetes Pearl"	Сбор на базе 8 клинических центров; транспортировка, пробоподготовка и хранение в The Diabetes Pearl biobank	[18]
Christensen H, et al. (2012)	Цельная кровь и ее компоненты (сыворотка, плазма, лейкоцитарный концентрат), моча	-80° C	Создание БРК в рамках проекта DD2	Сбор на базе одного клинического центра; транспортировка; пробоподготовка и хранение в The DD2 biobank; Транспортировка при комнатной температуре. Время от забора биоматериала до заморозки — 30 мин. При удлинении временного диапазона — отметка в базе данных	[19]
Wang M, et al. (2020)	Сыворотка крови	-80° C	Определение концентрации 25-гидроксикальциферола — хемилюминесцентный иммуноанализ	Образцы UK Biobank, даты сбора 2006-2010гг	[20]
Wojtowicz W, et al. (2017)	Сыворотка крови, моча	-80° C	Метаболомное профилирование с помощью спектроскопии протонного магнитного резонанса (H1-NMR)	Пробоподготовка при 4° C	[21]
Sharma A, et al. (2017)	Плазма крови	-20° C	Определение концентрации инсулина — хемилюминесцентный иммуноанализ. Определение концентраций С-пептида и глюкагона — радиоиммунный анализ	Пробоподготовка при 4° C	[22]
Lu J, et al. (2016)	Плазма крови, ткань ЩЖ	-80° C	Метаболомное профилирование с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ткань ЩЖ) и H1-NMR спектроскопии (плазма)	Образцы крови после сбора центрифугировались (3000 g, 5 мин), затем плазма замораживалась. Образцы ткани ЩЖ замораживались немедленно после получения.	[23]

Таблица 1. Продолжение

Автор, год	Биоматериал	Хранение	Аналитический этап	Дополнительно	Литературный источник
Solimena M, et al. (2018)	Ткань поджелудочной железы	-80° C	Секвенирование РНК	После центрифугирования образцов супернатант хранился до момента экстракции РНК	[24]
Li B, et al. (2021)	Образцы аденом гипофиза	-80° C	Обнаружение протеоформ гормона роста (двумерный гель-электрофорез, вестерн-блот, жидкая хроматография, масс-спектрометрия)	Все тканевые образцы после получения немедленно замораживались после получения и хранились при -80° C до процессинга. Затем замороженные образцы были гомогенизированы и лиофилизированы. Лيوфилизированный раствор хранился при -80° C до аналитического этапа	[25]
Lydia Kynast K, et al. (2017)	Образцы периферических нервов	Парафиновые блоки фиксированных формалином тканей (FFPE) — комнатная температура; свежие образцы — -80° C	Исследование морфологической структуры (образцы FFPE), реактивных метаболитов: реактивных форм кислорода, карбонильных соединений и др. (замороженные образцы)	—	[26]
	Ткань почек	Образцы FFPE — комнатная температура; свежие образцы — -80° C	Исследование морфологической структуры (парафиновые блоки), реактивных метаболитов: реактивных форм кислорода, карбонильных соединений и др. (замороженные образцы)	—	
Pan B, et al. (2019)	Образцы опухолей парашитовидных желез (аденомы и карциномы)	Образцы FFPE — комнатная температура	Оценка экспрессии PD-L1 (иммуногистохимия), индекса Ki-67 (использование моноклональных антител к Ki-67)	Операционный материал собирался на базе Peking Union Medical College Hospital с 2002 по 2017гг.	[27]
Tierney JF, et al. (2020)	Образцы опухолей надпочечников (аденомы и карциномы), образцы нормальной ткани надпочечников	Образцы FFPE — комнатная температура	Оценка экспрессии IDO-1, PD-L1, PD-L2 и инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами (иммуногистохимия)	Использовался биоматериал из биорепоzitориев Rush University Medical Center и New York Presbyterian-Weill Cornell Medical Center	[28]

Примечание: FFPE — Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (парафиновые блоки фиксированных формалином тканей), H1-NMR — протонный магнитный резонанс, IDO-1 — индоламин 2,3-диоксигеназа 1, Ki-67 — маркер пролиферации Ki-67, PD-L1 — programmed death-ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1, PD-L2 — programmed death-ligand 2, лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 2, РНК — рибонуклеиновая кислота.

а также работу с базами данных и коллекциями образцов. Взаимодействие ученых с такими организациями возможно как в рамках конкретного этапа исследования, так и на всем его протяжении в виде полного цикла. В России примерами подоб-

ных биобанков служат компания "Национальный БиоСервис"<sup>1</sup> и ресурсный центр "Центр Биобанк" на базе Санкт-Петербургского государственного

<sup>1</sup> <https://nbioservice.com/>. (дата обращения 27.10.2022).

университета<sup>2</sup>. Один из ключевых проектов "Центра Биобанк" находится на стыке эндокринологии и онкологии — проект по созданию биобанка и изучению молекулярно-генетических особенностей опухолей ЩЖ методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS)<sup>3</sup>.

Распространенным вариантом сотрудничества исследователей и биорепопозиториев является предоставление доступа к накопленным коллекциям биобанков [3]. Крупные научные коллективы Великобритании обращаются к коллекциям образцов, хранящихся в UK Biobank. Например, Fussey J, et al. (2020) анализировали влияние ожирения и СД 2 типа на риск развития рака ЩЖ [29]. Исследование основывалось на результатах генотипирования, проведенного после экстракции ДНК из образцов цельной крови, хранившихся в UK Biobank [29, 30]. Выборка для данного проекта составила 379 тыс. человек [29]. В результате исследования не было обнаружено статистически значимой связи между ожирением, СД 2 типа и развитием рака ЩЖ.

Также возможен вариант взаимодействия исследователей с биобанком, являющимся структурной единицей медицинского центра. Примером успешного включения биобанка в инфраструктуру лечебного учреждения является биобанк клиники Mayo (USA). В этом биобанке хранятся образцы биологического материала >50 тыс. человек [31]. Sharma A, et al. (2017) на базе биобанка Mayo изучали взаимосвязи между нарушением действия инсулина и дисфункцией альфа-клеток поджелудочной железы, определяемой по выходящим за пределы референсных значений концентрации глюкозы в венозной крови, у пациентов с предиабетом [22].

#### Примеры эндокринологических биобанков

Отмечается тенденция к развитию специализированных эндокринологических биорепопозиториев, например, диабет-специфичный биобанк, организованный на базе Collaborative Research Center (CRC) 1118 в Гейдельбергском университете [26]. В данном репопозитории создаются коллекции образцов тканей почек и нервов, полученных от больных СД, а также образцы сыворотки, плазмы и клеточной фракции крови, мочи, собранных у пациентов с СД, предиабетом и у здоровых лиц. Основной целью данного биобанка стало изучение роли реактивных метаболитов (активных форм кислорода, карбонильных соединений и др.) в возникновении поздних осложнений СД и разработка таргетной терапии [26].

Другой пример — биобанк Исследовательского института эндокринологии и метаболизма в Иране.

В данном биобанке хранятся образцы, полученные не только от пациентов с эндокринной патологией, но и с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. На базе института планируется создание банка опухолей, где будут собраны образцы эндокринных неоплазий, преимущественно рака ЩЖ [32].

Один из масштабных проектных биобанков был создан в рамках международного исследования генетики и патогенеза СД 1 типа — T1DGC (the Type 1 Diabetes Genetics Consortium), длившегося с 2004 по 2010гг. В проект были включены >3 тыс. семей по всему миру. Было организовано централизованное хранилище биообразцов с возможностью увеличения коллекции за счет длительного проспективного наблюдения [33]. Так, в 2017г на основе T1DGC когорты исследовалась роль про-тективных гаплотипов главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigen, HLA) и гаплотипов HLA высокого риска в развитии СД 1 типа — существенных различий между носителями указанных гаплотипов обнаружено не было [34]. В 2021г были опубликованы результаты исследования распространенности моногенного СД, диагностированного как СД 1 типа, среди семей, включенных в T1DGC [35].

Существуют примеры проектных биобанков, созданных на национальном уровне. Их целью является поиск прогностических маркеров осложнений СД, генетических особенностей пациентов и возможных точек приложения для таргетной терапии при проведении крупных когортных исследований [18, 19, 36, 37]. Примерами таких исследований являются "The Diabetes Pearl" — проект, реализованный в Нидерландах (2009-2015гг), включивший когорту 7 тыс. лиц с СД 2 типа [18, 36]; и национальный проект Дании DD2 (The Danish Center for Strategic Research in Type II Diabetes) (2010г — и по настоящее время) с когортой >7 тыс. больных СД 2 типа [19, 37, 38].

На стадии планирования и разработки находится диабет-ориентированный биобанк в Индии [12]. Одной из целей его организации является проведение современных исследований, направленных на поиск молекулярных маркеров-предикторов высокого риска возникновения СД и развития осложнений.

В России в период с 2019-2022гг совместно с научными коллективами Эстонии был создан проектный биобанк с БРК образцов крови от пациентов, страдающих СД 2 типа. Целью стало выявление маркеров генетического риска данного заболевания у лиц русской этнической принадлежности. Работа проводилась в рамках проекта "Development of measures for improving the quality of diagnosis and prevention of type 2 diabetes"<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> <http://researchpark.spbu.ru/biobank-rus>. (дата обращения 27.10.2022).

<sup>3</sup> <https://researchpark.spbu.ru/projects-biobank-rus>. (дата обращения 27.10.2022).

<sup>4</sup> <http://t2dprevention.ru/>. (дата обращения 24.10.2022).

БРК, созданные с целью изучения эндокринных патологий, также представлены и в других российских биобанках: лаборатория "Банк биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва), Биобанк Института Регенеративной медицины Сеченовского университета (Москва), компания "Национальный БиоСервис" (Санкт-Петербург), Биобанк ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России (Санкт-Петербург), ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" ФМБА России (Москва), Банк биологического материала ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (Томск), Отдел геномной медицины ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта" (Санкт-Петербург) [39].

Существует тенденция к созданию вместо отдельных хранилищ сетей биобанков и интеграции биобанков с национальными регистрами [40, 41]. Такой подход позволяет расширить возможности для создания крупных БРК и получить структурированные данные высокой степени аннотированности [41]. Примерами коллабораций биобанков являются Canadian Tissue Repository Network (CTRNNet), EuroBioBank, Danish National Biobank [19, 40, 42]. На базе подобных биорепозиторий ведутся эндокринологические исследования. В частности, упомянутый выше проект DD2 связан с Danish National Biobank, а также несколькими национальными регистрами Дании [38]. Одно из последних исследований, проведенных с привлечением DD2 когорты, было направлено на изучение распространенности и особенностей панкреатогенного СД среди пациентов с клинически диагностированным СД 2 типа [43]. На основании данных, содержащихся в национальных регистрах, были отобраны участники DD2 когорты с острым или хроническим панкреатитом в анамнезе. Материалом для биохимических исследований стали образцы крови, хранящиеся в DD2 биобанке. Доля пациентов с панкреатогенным СД составила около 1,5% [43].

## Заключение

В последние годы наблюдается тенденция к широкому использованию ресурсов биобанков для проведения биомедицинских исследований, в т.ч. в области эндокринологии. Значительное

внимание уделяется изучению такого социально значимого заболевания, как СД, эндокринных неоплазий и других патологий эндокринологического профиля. Технологии биобанкирования позволяют сохранять образцы эндокринных желез, крови, мочи и другого биологического материала в течение нескольких лет для последующего анализа. Имеется успешный опыт использования БРК как качественного материала для проведения омиксных исследований с целью определения генетического риска и молекулярных маркеров тяжелого течения эндокринных и метаболических нарушений, развития осложнений. В перспективе это позволит планировать профилактические и лечебные мероприятия, находить персонализированный подход к пациентам. Для решения подобных задач требуются крупные по объему выборки пациентов, а БРК помогают получить большое количество аннотированного материала, минимизируя временные и финансовые затраты. Тем не менее, некоторые аспекты биобанкирования в области эндокринологических исследований нуждаются в дальнейшей стандартизации и доработке. В частности, вопрос о сроках хранения биологического материала, при которых конкретные биомолекулы остаются стабильными, в настоящее время освещен недостаточно и противоречиво, поэтому остается открытым. Однако биобанкирование повышает качество и уровень биомедицинских исследований, способствует получению новых знаний о патогенезе и этиологии эндокринных заболеваний, что открывает дополнительные перспективы не только для развития фундаментальной науки, но и для клинической медицины. Партнерство с биобанками содействует привлечению новых стейкхолдеров в медицинские исследования, что отражается в концепции "биобанкирование 3.0". Отличие от концепций 1.0 и 2.0 заключается в смещении фокуса внимания целеполагания от рутинного создания БРК к решению прикладных задач клинической медицины, направленных на проведение масштабных исследований изучения эндокринопатий и улучшение качества жизни пациентов [44].

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
2. Zohouri M, Ghaderi A. The Significance of Biobanking in the Sustainability of Biomedical Research: A Review. Iran Biomed J. 2020;24(4):206-13. doi:10.29252/ibj.24.4.206.

3. Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. *J Transl Med*. 2019;17(1):172. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.
4. Paskal W, Paskal AM, Dębski T, et al. Aspects of Modern Biobank Activity — Comprehensive Review. *Pathol Oncol Res*. 2018;24(4):771-85. doi:10.1007/s12253-018-0418-4.
5. Ershova AI, Ivanova AA, Kiseleva AV, et al. From biobanking to personalized prevention of obesity, diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(8):3123. (In Russ.) Ершова А. И., Иванова А. А., Киселева А. В. и др. От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3123. doi:10.15829/1728-8800-2021-3123.
6. Zhu J, Pujol-Gualdo N, Wittemans LBL, et al. Evidence From Men for Ovary-independent Effects of Genetic Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):e1577-87. doi:10.1210/clinem/dgab838.
7. Pärna K, Snieder H, Läll K, et al. Validating the doubly weighted genetic risk score for the prediction of type 2 diabetes in the Lifelines and Estonian Biobank cohorts. *Genetic epidemiology*. 2020;44(6):589-600. doi:10.1002/gepi.22327.
8. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):251-63. doi:10.1530/EJE-21-0216.
9. Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(2):159-68. doi:10.14744/SEMB.2020.18794.
10. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e2251-61. doi:10.1210/clinem/dgaa965.
11. Hawley JM, Adaway JE, Owen LJ, et al. Development of a total serum testosterone, androstenedione, 17-hydroxyprogesterone, 11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione and 11-ketotestosterone LC-MS/MS assay and its application to evaluate pre-analytical sample stability. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(5):741-52. doi:10.1515/cclm-2019-0959.
12. Gangadharan C, Wills S, Vangala RK, et al. Biobanking for Translational Diabetes Research in India. *Biores Open Access*. 2020;9(1):183-9. doi:10.1089/biores.2019.0052.
13. Campbell LD, Astrin JJ, DeSouza Y, et al. The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process. *Biopreserv Biobank*. 2018;16(1):3-6. doi:10.1089/bio.2018.0001.
14. Dollé L, Bekaert S. High-Quality Biobanks: Pivotal Assets for Reproducibility of OMICS-Data in Biomedical Translational Research. *Proteomics*. 2019;19(21-22):e1800485. doi:10.1002/pmic.201800485.
15. Fisher WE, Cruz-Monserrate Z, McElhany AL, et al. Standard Operating Procedures for Biospecimen Collection, Processing, and Storage: From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(10):1213-21. doi:10.1097/MPA.0000000000001171.
16. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, et al. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clin Trials*. 2016;13(2):117-26. doi:10.1177/1740774515625964.
17. Liu X, Wu S, Sun J, et al. Changes in clinical trials of endocrine disorder and metabolism and nutrition disorder drugs in mainland China over 2010-2019. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(2):e00729. doi:10.1002/prp2.729.
18. van't Riet E, Schram MT, Abbink EJ, et al. The Diabetes Pearl: Diabetes biobanking in The Netherlands. *BMC Public Health*. 2012;12:949. doi:10.1186/1471-2458-12-949.
19. Christensen H, Nielsen JS, Sørensen KM, et al. New national Biobank of The Danish Center for Strategic Research on Type 2 Diabetes (DD2). *Clin Epidemiol*. 2012;4:37-42. doi:10.2147/CLEP.S33042.
20. Wang M, Zhou T, Li X, et al. Baseline Vitamin D Status, Sleep Patterns, and the Risk of Incident Type 2 Diabetes in Data From the UK Biobank Study. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2776-84. doi:10.2337/dc20-1109.
21. Wojtowicz W, Zabek A, Deja S, et al. Serum and urine 1H NMR-based metabolomics in the diagnosis of selected thyroid diseases. *Sci Rep*. 2017;7(1):9108. doi:10.1038/s41598-017-09203-3.
22. Sharma A, Varghese RT, Shah M, et al. Impaired Insulin Action Is Associated With Increased Glucagon Concentrations in Nondiabetic Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):314-9. doi:10.1210/jc.2017-01197.
23. Lu J, Hu S, Miccoli P, et al. Non-invasive diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma: a NMR-based metabolomics approach. *Oncotarget*. 2016;7(49):81768-77. doi:10.18632/oncotarget.13178.
24. Solimena M, Schulte AM, Marselli L, et al. Systems biology of the IMIDIA biobank from organ donors and pancreatectomised patients defines a novel transcriptomic signature of islets from individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(3):641-57. doi:10.1007/s00125-017-4500-3.
25. Li B, Wang X, Yang C, et al. Human growth hormone proteoform pattern changes in pituitary adenomas: Potential biomarkers for 3P medical approaches. *EPMA J*. 2021;12(1):67-89. doi:10.1007/s13167-021-00232-7.
26. Lydia Kynast K, Volk N, Fleming T, et al. Diabetes-Associated Biobanking: More Topical Than Ever? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(9):603-9. doi:10.1055/s-0042-123039.
27. Pan B, Wang A, Pang J, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in parathyroid tumors. *Endocr Connect*. 2019;8(7):887-97. doi:10.1530/EC-19-0163.
28. Tierney JF, Vogle A, Finnerty B, et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase-1 Expression in Adrenocortical Carcinoma. *J Surg Res*. 2020;256:90-5. doi:10.1016/j.jss.2020.06.016.
29. Fussey JM, Beaumont RN, Wood AR, et al. Does Obesity Cause Thyroid Cancer? A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2398-407. doi:10.1210/clinem/dgaa250.
30. Welsh S, Peakman T, Sheard S, et al. Comparison of DNA quantification methodology used in the DNA extraction protocol for the UK Biobank cohort. *BMC Genomics*. 2017;18(1):26. doi:10.1186/s12864-016-3391-x.
31. Olson JE, Ryu E, Hathcock MA, et al. Characteristics and utilisation of the Mayo Clinic Biobank, a clinic-based prospective collection in the USA: cohort profile. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032707. doi:10.1136/bmjopen-2019-032707.
32. Parichehreh-Dizaji S, Samimi H, Asadolahpour E, et al. Establishment of biobank facility at Endocrinology and Metabolism Research Institute of Iran: experiences, challenges, and future outlook. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(1):1081-4. doi:10.1007/s40200-021-00781-8.
33. Hall MA, King NM, Perdue LH, et al. Biobanking, consent, and commercialization in international genetics research: the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Clin Trials*. 2010;7(1 Suppl):S33-45. doi:10.1177/1740774510373492.
34. Santana Del Pino A, Medina-Rodríguez N, Hernández-García M, et al. Spanish Type 1 Diabetes Genetics Network, T1DGC. Is HLA

- the cause of the high incidence of type 1 diabetes in the Canary Islands? Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC). *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(3):146-51. doi:10.1016/j.endinu.2016.12.003.
35. Marchand L, Li M, Leblcq C, et al. Monogenic Causes in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Cohort: Low Genetic Risk for Autoimmunity in Case Selection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1804-10. doi:10.1210/clinem/dgab056.
  36. van Oort S, Rutters F, Warlé-van Herwaarden MF, et al. Characteristics associated with polypharmacy in people with type 2 diabetes: the Dutch Diabetes Pearl cohort. *Diabet Med.* 2021;38(4):e14406. doi:10.1111/dme.14406.
  37. Christensen DH, Nicolaisen SK, Ahlqvist E, et al. Type 2 diabetes classification: a data-driven cluster study of the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(2):e002731. doi:10.1136/bmjdr-2021-002731.
  38. Christensen DH, Nicolaisen SK, Berencsi K, et al. Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) project cohort of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: a cohort profile. *BMJ Open.* 2018;8(4):e017273. doi:10.1136/bmjopen-2017-017273.
  39. Anisimov SV, Ahmerov TM, Balanovskij OP, et al. Biobankirovanie. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: Izdatel'stvo TRIUMF, 2022. s. 308. (In Russ.) Анисимов С.В., Ахмеров Т.М., Балановский О.П. и др. Биобанкирование. Национальное руководство. Москва: Издательство ТРИУМФ, 2022. с. 308. ISBN: 978-5-93673-322-2.
  40. Hewitt RE, Grizzle WE, Watson PH, et al. Biobank and Expertise Networks. In: Hainaut P, Vaught J, Zatloukal K Biobanking of Human Biospecimens: Principles and Practice. Springer International Publishing. 2017:111-35. doi:10.1007/978-3-319-55120-3\_7.
  41. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, et al. Integrating data from multiple Finnish biobanks and national health-care registers for retrospective studies: Practical experiences. *Scand J Public Health.* 2022;50(4):482-9. doi:10.1177/14034948211004421.
  42. Rubinstein YR, Posada de la Paz M, Mora M. Rare Disease Biospecimens and Patient Registries: Interoperability for Research Promotion, a European Example: EuroBioBank and SpainRDR-BioNER. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:141-7. doi:10.1007/978-3-319-67144-4\_7.
  43. Olesen SS, Svane HML, Nicolaisen SK, et al. Clinical and biochemical characteristics of postpancreatitis diabetes mellitus: A cross-sectional study from the Danish nationwide DD2 cohort. *J Diabetes.* 2021;13(12):960-74. doi:10.1111/1753-0407.13210.
  44. Simeon-Dubach D, Watson P. Biobanking 3.0: evidence based and customer focused biobanking. *Clin Biochem.* 2014;47(4-5):300-8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.12.018.