

Биобанки в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний

Гусакова А. М., Кравченко Е. С., Суслова Т. Е., Попов С. В., Бощенко А. А.

НИИ кардиологии — филиал ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН". Томск, Россия

Выполнен систематический обзор научных публикаций открытой базы PubMed, eLibrary.ru, каталогов биоресурсных коллекций BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium) и научных исследований международного регистра клинических исследований ClinicalTrials.gov на глубину 15 лет, целью которого явился поиск приоритетных направлений использования биобанков в кардиологии. Установлено, что ключевыми направлениями исследований биобанков крови и ткани сердца является изучение патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний сердца и сосудов, создание инновационных методов диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Применение современных технологий, таких как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, позволяет идентифицировать кандидатные маркеры, выявлять новые молекулярные мишени для лекарственной терапии, диагностические и терапевтические подходы при ССЗ. Одним из многообещающих направлений является поиск и изучение полигенных шкал риска возникновения ССЗ и предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Анализ регистра клинических испытаний выявил еще одну важную сферу применения биобанков — клинические исследования, в рамках которых биобанки являются ключевым ресурсом образцов крови и ткани, а также клинических, социально-демографических, лабораторных и инструмен-

тальных данных. Таким образом, исследования с использованием ресурсов биобанков необходимы для изучения патогенетических механизмов ССЗ, выявления новых протеомных биомаркеров и генетических факторов, совершенствования методов диагностики, профилактики и лечения.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, сердечно-сосудистые заболевания, кардиология, клинические исследования, геном.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы ФНИ 122020300043-1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Поступила 29/08-2024

Рецензия получена 07/10-2024

Принята к публикации 15/10-2024



Для цитирования: Гусакова А. М., Кравченко Е. С., Суслова Т. Е., Попов С. В., Бощенко А. А. Биобанки в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(11):4170. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4170. EDN XHRBDO



Biobanks in cardiovascular disease research

Gusakova A. M., Kravchenko E. S., Suslova T. E., Popov S. V., Boshchenko A. A.

Cardiology Research Institute — branch of the Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

A systematic review of publications from the PubMed and eLibrary.ru databases, Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC) and ClinicalTrials.gov studies was carried out for 15 years. The aim was to find priority areas for the use of biobanks in cardiology. The key areas of research on blood and heart tissue biobanks are the study of pathogenetic mechanisms, creation of innovative methods for diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular diseases (CVDs). The use of modern technologies such as genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics allows identifying candidate markers, revealing new molecular targets for drug therapy, diagnostic and therapeutic approaches for CVD. One of the promising areas is the search and study of polygenic scores of CVD risk and predictors of adverse cardiovascular events. Analysis of the registry revealed another important area of biobank application — clinical trials, in which biobanks are a key resource of blood and tissue

samples, as well as clinical, paraclinical, and socio-demographic data. Therefore, studies using biobank resources are necessary to study the pathogenetic mechanisms of CVD, identify new proteomic biomarkers and genetic factors, as well as to improve diagnostics, prevention and treatment.

Keywords: biobank, biobanking, cardiovascular diseases, cardiology, clinical trials, genome.

Relationships and Activities. The work was carried out within the topic 122020300043-1 of the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center.

Gusakova A. M.* ORCID: 0000-0002-3147-3025, Kravchenko E. S. ORCID: 0000-0002-1235-9956, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Boshchenko A. A. ORCID: 0000-0001-6009-0253.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna@cardio-tomsk.ru

[Гусакова А. М.* — к. фарм. н., с. н. с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Кравченко Е. С. — м. н. с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1235-9956, Суслова Т. Е. — к. м. н., зав. отделением клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Попов С. В. — д. м. н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Бощенко А. А. — д. м. н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-6009-0253].

*Corresponding author: anna@cardio-tomsk.ru

Received: 29/08-2024

Revision Received: 07/10-2024

Accepted: 15/10-2024

For citation: Gusakova A. M., Kravchenko E. S., Suslova T. E., Popov S. V., Boshchenko A. A. Biobanks in cardiovascular disease research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(11):4170. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4170. EDN XHRBDO

АБА — аневризма брюшной аорты, АС — аортальный стеноз, ВПС — врожденный порок сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — клиническое исследование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП(а) — липопротеин(а), ПШР — полигенная шкала риска, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор(ы) риска, ЭИБ — электронная история болезни, ЭМК — электронная медицинская карта, BBMRI-ERIC — Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium (терминологический словарь Европейской исследовательской инфраструктуры), GWAS — genome-wide association studies (полногеномные исследования ассоциаций).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биобанки являются важным неотъемлемым инструментом современных исследовательских проектов в области медицины.
- Крупные исследования с обширными коллекциями высококачественных биологических образцов в сочетании с клиническими, социально-демографическими, лабораторными и инструментальными данными необходимы для лучшего понимания этиологии сердечно-сосудистых заболеваний и изучения механизмов их развития.

Что добавляют результаты исследования?

- Показаны приоритетные направления применения биобанков в области кардиологии.
- Исследования с использованием ресурсов биобанков необходимы для изучения патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний сердца и сосудов, поиска и анализа полигенных факторов риска возникновения заболеваний и предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также для проведения клинических исследований.

Key messages

What is already known about the subject?

- Biobanks are an important integral tool of modern research projects in medicine.
- Large studies with comprehensive collections of high-quality biological samples in combination with clinical, paraclinical and socio-demographic data are necessary for a better understanding of the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases.

What might this study add?

- Priority areas for the use of biobanks in cardiology are shown.
- Research using biobank resources is necessary to study the pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases, as well as to search and analyze polygenic risk factors and predictors of adverse cardiovascular events and conduct clinical trials.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире, на их долю приходится ~17,9 млн смертей в год [1-3]. Согласно данным Росстата Российской Федерации, в последние годы наблюдается снижение уровня смертности от патологий сердечно-сосудистой системы, однако неуклонно растет заболеваемость хроническими неинфекционными болезнями системы кровообращения, в т.ч. ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией, цереброваскулярными заболеваниями¹. Причины ССЗ включают сложное взаимодействие между предрасполагающими генетическими факторами, образом жизни, состоянием окружающей среды и здоровья [4].

В настоящее время важным и неотъемлемым инструментом исследовательских проектов в области медицины являются биобанки.

Спрос на высококачественные и клинически аннотированные биообразцы возрастает с каждым годом, в т.ч. в связи с беспрецедентным ростом уровня проводимых исследований в области геномного секвенирования и биоинформатики. Биобанки являются основным ресурсом для исследований в области транскриптомики, протеомики, метаболомики. Они широко используются в геномике, представляя богатый ресурс для анализа ассоциаций по всему геному, генетической эпидемиологии, исследований структуры и функции генома человека.

В ходе планирования и проведения биомедицинских исследований значительное количество времени тратится на поиск, сбор, характеристику биологического материала. Биобанки осуществляют структурированный сбор и хранение коллекций биоматериала пациентов с различными характеристиками, с хорошо аннотированными клиническими и патологоанатомическими данными. Предоставляя быстрый доступ к биологическому материалу пациентов с определенными заболеваниями,

¹ Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб. Росстат. М., 2023. 179 с.

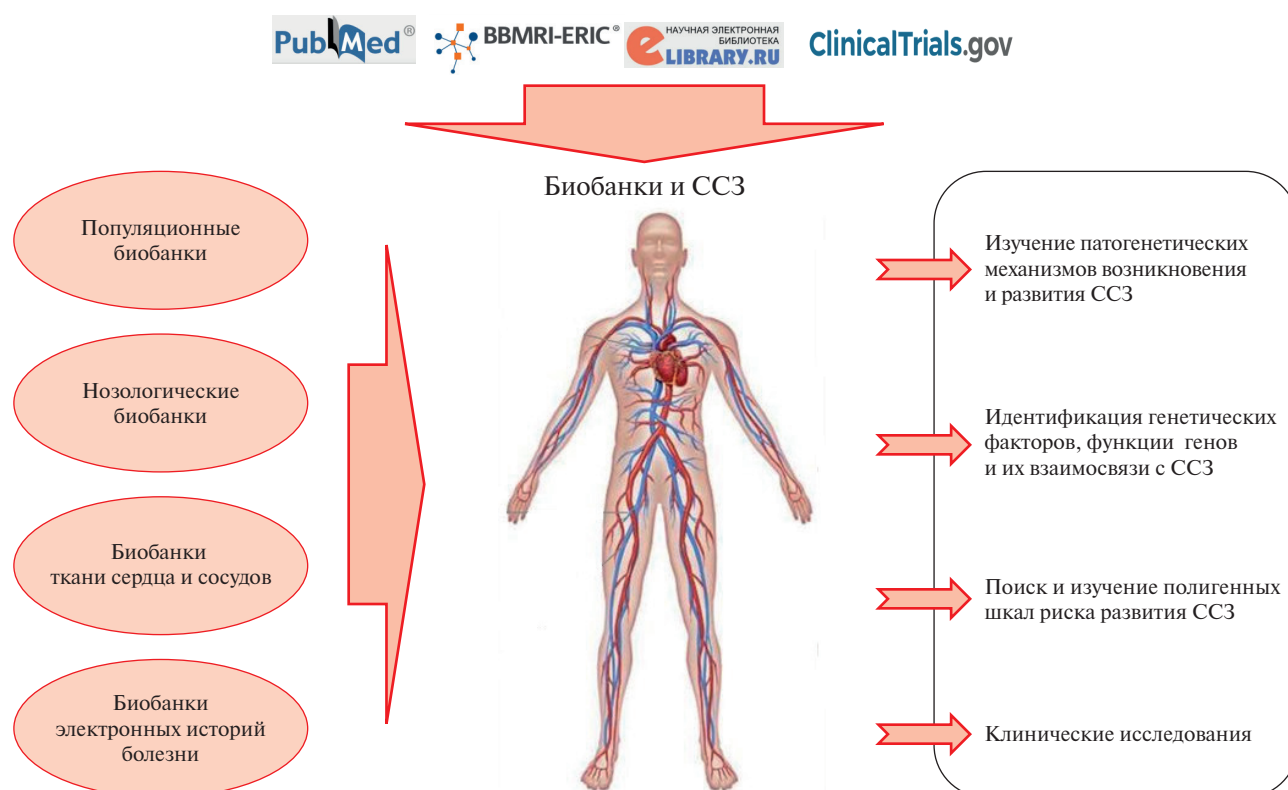


Рис. 1 Ключевые направления использования биобанков в исследованиях ССЗ на основании данных поисковых ресурсов.
Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

биобанки существенным образом сокращают время проведения исследовательской работы и способствуют более быстрому внедрению результатов исследования в клиническую практику.

Востребованность и эффективность биобанков во многом зависит от высокого качества, количества и доступности биологических образцов разных типов и форматов. Стандартизация процессов, связанных с процедурами сбора, обработки, транспортировки, систематизации, хранением и контролем качества обеспечивает качество биоматериала, воспроизводимость исследований и совместимость с другими биобанками.

Цель настоящего обзора — поиск приоритетных направлений применения биобанков в кардиологии, а также анализ результатов исследований, достижений и открытий в области ССЗ, полученных с использованием ресурсов биобанков.

Методологические подходы

Выполнена оценка каталогов биоресурсных коллекций по ССЗ в электронном каталоге консорциума по исследованию биобанкинга и биомолекулярных ресурсов (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium, BBMRI-ERIC). В настоящее время инфраструктура консорциума BBMRI-ERIC охватывает 34 страны и включает в себя 479 биобанков и центров биомолекулярных ресурсов,

содержащих 1611 коллекций биообразцов². Поиск проведен по категории "сердечно-сосудистые заболевания" (cardiovascular diseases) и включал такие дополнительные критерии поиска, как "биологические образцы, данные о клинических симптомах, медицинские записи" (biological samples, data on clinical symptoms, medical reports). Критериям поиска удовлетворяли 67 биобанков со 139 коллекциями.

Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed и eLibrary.ru по ключевым словам: биобанк или биобанкинг (biobank or biobanking), каждое из которых сочеталось со словами "сердечно-сосудистые заболевания" (cardiovascular diseases). Проведен анализ информации, представленной в оригинальных полнотекстовых статьях, обзорах литературы, метаанализах. Глубина исследования составила 15 лет. Из 458 источников, обнаруженных на этапе первоначального скрининга, только 278 публикаций соответствовали всем критериям поиска. Для дальнейшего анализа отобрано 42 публикации.

Выполнен анализ данных международного регистра клинических испытаний ClinicalTrials.gov³. Из 102 исследований для дальнейшего анализа было отобрано 11, удовлетворяющих критериям поиска по заболеванию (сердечно-сосудистые заболевания; cardiovascular diseases) и дополнительным

² <https://directory.bbmri-eric.eu>.

³ <https://clinicaltrials.gov/>.

Таблица 1

**Биобанки с коллекциями биологических образцов пациентов с ССЗ
(данные каталога BVMRI-ERIC)**

Название	Количество коллекций	Количество образцов	Типы биообразцов	Диагнозы
Biobank Graz (Австрия)	17	490517	Цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови, лейкоцитарно-тромбоцитарный концентрат, моча, срезы тканей, фрагменты тканей	ГБ, ИБС, заболевания системы кровообращения, ОИМ, стенокардия, последующий ИМ, некоторые текущие осложнения после ОИМ, кардиомегалии, ГБ почек, кардиомиопатии, первичная легочная гипертензия, легочное сердце и заболевания малого круга кровообращения, другие легочно-сердечные заболевания, другие формы ССЗ
MedUni Wien Biobank (Австрия)	18	30894	Плазма крови, сыворотка крови, моча, РНК	СН, Заболевания системы кровообращения, ИБС, ОИМ, ФП и ТП, формы ССЗ
Central Biobank University Medical Center Göttingen (Германия)	6	20075	Цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови, лейкоцитарно-тромбоцитарный концентрат, моча, РНК, клеточные линии	Стеноз аорты (клапана), СН, ОИМ, кардиомиопатия
Hannover Unified Biobank (Германия)	3	898	Цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови, ДНК	СН, застойная СН, левожелудочковая недостаточность, СН неуточненная, острый и подострый эндокардит, эндокардит и поражения сердечных клапанов при заболеваниях, классифицированных в других рубриках, заболевания системы кровообращения
Amsterdam UMC Biobank: Location AMC (Нидерланды)	4	3010-30100	Сыворотка крови, плазма крови, ДНК	ССЗ, ОИМ, болезнь сердца неуточненная
BioBank Maastricht UMC (Нидерланды)	4	3100-31000	Сыворотка крови, плазма крови, ДНК, кДНК/мРНК	СД 2 типа, атеросклероз, эссенциальная (первичная) ГБ, стенокардия, ОИМ, последующий ИМ, некоторые текущие осложнения после ОИМ, др. острые ИБС, атеросклеротическая болезнь сердца, болезнь сердца неуточненная
Durrer Center (Нидерланды)	26	8630-86300	Цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови, клетки крови, моча, ДНК, РНК, ткани	Эссенциальная (первичная) ГБ, кардиомиопатии (ГКМП, ДКМП), семейная изолированная ДКМП, СН, атеросклеротическая болезнь сердца, нарушения обмена липопротеинов и другие липидемии, гиперхолестеринемия, атеросклероз, ОИМ, неревматические поражения аортального клапана, эндокардит, ФП и ТП, другие венозные эмболии и тромбозы, другие сердечные аритмии, остановка сердца неуточненная, врожденный порок сердца неуточненный, болезнь сердца неуточненная, инсульт не уточненный, как кровотечение или инфаркт

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, кДНК — комплементарная ДНК, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ОИМ — острый ИМ, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП и ТП — фибрилляция и трепетание предсердий, BVMRI-ERIC — Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium (терминологический словарь Европейской исследовательской инфраструктуры).

терминам (биобанк/биобанкирование; biobank/biobanking), а также включающих >5 тыс. участников.

На рисунке 1 схематически представлена структура обзора.

Результаты и обсуждение

Терминология, современное состояние, типы биобанков

Согласно российскому глоссарию биобанков РФ, под биобанком понимается организация или подразделение организации, 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 и включает в себя полный комплекс мероприятий, связанных с его функционированием⁴.

Биобанки играют ключевую роль в современной биомедицинской науке. Коллекции высококачественных биоматериалов разных типов и форматов,

⁴ ГОСТ Р 71251-2024. Биотехнология. Биобанкинг. Термины и определения: дата введения 2024-05-01.

собранные с соблюдением этических требований и стандартов лабораторной обработки и хранения, с полноценной и качественной клинической аннотацией оказывают содействие развитию здравоохранения и медицинских исследований, включая исследования в области передовых методов лечения заболеваний сердца.

В настоящее время мировой рынок биобанкирования переживает растущий спрос, что обусловлено увеличением числа исследований в области протеомики, геномики и метаболомики, а также растущей значимостью биобанков в клинических исследованиях.

По данным ресурса "Global Bank Directory, Tissue Banks, and Biorepositories", централизованного информационного ресурса по существующим сегодня биобанкам, в США насчитывается 163 биобанка, а в Европе — 90. Всего же в мировом каталоге зарегистрированы 332 биобанка⁵.

Типы биобанков, используемые в исследованиях ССЗ

Многочисленные исследования, направленные на изучение ССЗ, используют ресурсы биобанков разных типов и назначений. Одним из них являются биобанки, ориентированные на исследование популяции. *Популяционные биобанки* собирают биологические образцы от отдельных лиц из широкой демографической популяции, проводят комплексное обследование различных групп населения для определения профиля биомаркеров, свойственных данной популяции и с целью изучения роли индивидуальной генетической восприимчивости и воздействия внешних факторов в развитии конкретных заболеваний [5].

Крупномасштабные популяционные биобанки изучают широкий круг вопросов в области эпидемиологии, патогенеза и профилактики ССЗ. Значительный вклад в популяционный биобанкинг вносят крупные популяционные когортные исследования и национальные репозитории, для которых участники выбираются случайным образом из общей популяции [6]. Яркими примерами являются Биобанк Великобритании (UK Biobank), проект CONSTANCES (Франция), German National Cohort, LifeLines (Нидерланды), FinnGen (Финляндия) и проект All of Us (США). В сочетании с обширными клиническими и физиологическими данными популяционные биобанки способствуют оценке естественной частоты возникновения и прогрессирования распространенных заболеваний в изначально здоровой популяции. Еще одним фокусом внимания популяционных биобанков является изучение биомаркеров, которые являются предикторами начала заболеваний, а также их связь с новыми заболеваниями или со снижением функции органов.

Значительный размер выборки популяционных биобанков позволяет проводить масштабные исследования генетической основы различных заболеваний, в т.ч. полногеномные исследования ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies), и получать новые важные сведения о генетических детерминантах как распространенных, так и редких фенотипов ССЗ [5, 7].

Нозологические биобанки собирают, изучают и хранят биоматериал пациентов с определенным заболеванием. Ресурсы биобанков, специализирующихся на ССЗ, способствуют лучшему пониманию этиологии данных заболеваний, изучению причин их прогрессирования, поиску новых биомаркеров, выявлению и оценке генетических факторов, улучшению диагностики, повышению эффективности лечения заболеваний сердца и созданию новых терапевтических стратегий.

Примером, нозологического биобанка является Японский Биобанк (BioBank Japan), который содержит образцы и данные >270 тыс. пациентов с 51 целевым заболеванием, в т.ч. с ССЗ.

По состоянию на август 2024г в электронном каталоге консорциума BVMRI-ERIC критериям поиска по биобанкам и коллекциям, ассоциированным с ССЗ, удовлетворяли 67 биобанков. При детальном анализе обнаружено, что коллекции биоматериала от пациентов с ССЗ собирают только 36 биобанков. 110 коллекций и подколлекций включают различный биологический материал пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией, острым инфарктом миокарда, остановкой сердца, аритмиями, кардиомегалией, гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), хронической сердечной недостаточностью (СН), аневризмой аорты, миокардитом, эндокардитом. В таблице 1 представлены биобанки, имеющие >3 коллекций биологических образцов пациентов с ССЗ, с указанием нозологических диагнозов.

В России на сентябрь 2024г членами Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО)⁶ являются 35 биобанков, 10 из которых собирают коллекции от пациентов с ССЗ (таблица 2).

Различают сегментацию рынка биобанков в зависимости от *типа собираемых образцов*. Цельная кровь и её производные остаются наиболее часто используемыми объектами в исследованиях ССЗ. В последнее время востребованы и активно используются образцы нуклеиновых кислот (ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), РНК (рибонуклеиновая кислота), кДНК (комплементарная ДНК)/мРНК (матричная РНК), микроРНК). Эмбриональные и постнатальные стволовые клетки, клеточные линии, различные биологические жидкости и фрагмен-

⁵ <http://specimencentral.com/biobank-directory>.

⁶ www.nasbio.ru.

Таблица 2

Биобанки с коллекциями биологических образцов пациентов с ССЗ в России

Название	Количество образцов	Типы биообразцов	Диагнозы
ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (г. Москва)	35000	Цельная кровь, сыворотка крови, ткани сердца	ССЗ
ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России Биобанк (г. Санкт-Петербург)	50000	Цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови, лейкоцитарная фракция периферической крови, моноклеарная фракция костного мозга, костный мозг, ДНК, фрагменты тканей, культуры клеток, моча, спинномозговая жидкость	Сердечно-сосудистая, гематологическая, эндокринологическая, акушерско-гинекологическая патологии, врожденные изолированные и сочетанные пороки развития, нейромышечные заболевания с вовлечением в патологический процесс сердечной мышцы, редкие генетические синдромы, эпидемиологический проект ЭССЕ, образцы от жителей Ленинграда, переживших блокаду
НИИ кардиологии Томского НИМЦ, криобанк биологических образцов (г. Томск)	3000	Цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови, ДНК, РНК, фрагменты тканей	ОИМ, резистентная АГ, ФП, кардиомиопатии у детей и взрослых (гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная), синдромные и несиндромные аневризмы аорты, миокардиты, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца у детей и взрослых
ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России Лаборатория "Банк биологического материала" (г. Москва)	848000	Цельная кровь, сыворотка, плазма	ССЗ (ИБС, аритмии, кардиомиопатии и др.), патология желудочно-кишечного тракта, ожирение и другие нозологии; репрезентативная выборка российского населения, собранная в рамках исследований ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2, ЭССЕ-РФ3
ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья" (г. Москва)	*	Образцы микробиоты	Образцы микробиоты человека от здорового населения (взрослых и детей) и пациентов с различными патологиями (ССЗ, заболевания кишечника, эндокринологические нарушения, аутоиммунные заболевания)
СПБ ГБУЗ "Городская больница № 40", Биобанк (г. Санкт-Петербург)	200000	Цельная кровь, плазма крови, сыворотка крови, лейкоцитарная фракция, моноклеарные клетки периферической крови, ткань, цереброспинальная жидкость, моча, ДНК, РНК, цельная кровь и лейкоцитарная фракция со стабилизатором РНК	ССЗ, онкологические заболевания (солидные опухоли: рак желудка, рак поджелудочной железы, рак толстой и прямой кишки, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак матки), доброкачественные неоплазии ЖКТ, морбидное ожирение и состояние после бариатрического вмешательства, COVID-19, состояния после COVID-19, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), беременные женщины, условно-здоровые доноры
ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Биоресурсная коллекция (г. Москва)	*	Цельная кровь, плазма крови, буккальный эпителий, моча	АГ, острый коронарный синдром, ФП, стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, тромбоз вен/артерий сетчатки, ишемический инсульт и другие
ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Биобанк (г. Уфа)	*	Цельная кровь, ткани	Онкологические, ССЗ и другие

ты тканей также являются ценными объектами для биобанкирования. По данным 2023г ткани человека были крупнейшим сегментом, на долю которого пришлось ~38% всего собираемого биоматериала⁷.

⁷ Biobanking market research report by product and service, by sample type, and by region. <https://www.marketresearchfuture.com/reports/biobanking-market-5967>.

Биобанкирование тканей сердечно-сосудистой системы предоставляет уникальную возможность использовать образцы сердца и сосудов для трансляционных исследований СН, клапанных и аортальных заболеваний, и других патологий. Ткани из сердечно-сосудистых биобанков могут быть использованы исследователями во множестве проектов, включая изучение белков цитоскеле-

Таблица 2. Продолжение

Название	Количество образцов	Типы биообразцов	Диагнозы
ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, Биобанк (г. Екатеринбург)	1500	Сыворотка крови, ротовая жидкость	ССЗ, большие акушерские синдромы, эндометриоз, онкологические заболевания
ООО "Арсбиомедика" (г. Санкт-Петербург)	60000	Производные крови (преимущественно плазма двойной открутки, но также стандартная плазма, сыворотка и светлый слой лейкоцитов), образцы ткани и их производные (парафиновые блоки и гистопрепараты), жизнеспособные клетки	Онкология, гематология, ревматология и воспалительные заболевания, гастроэнтерология, дерматология, ССЗ, неврология, редкие заболевания, эндокринные и метаболические заболевания

Примечание: * — данные отсутствуют, АГ — артериальная гипертензия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РНК — рибонуклеиновая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, ЭССЕ-РФ2 — ЭССЕ-РФ. Второе исследование, ЭССЕ-РФ3 — ЭССЕ-РФ. Третье обследование), COVID-19 — COroNa VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

та, мембранных белков, сократительной механики кардиомиоцитов, экспрессии белков при кардиомиопатиях, регенерации миокарда после травмы и многих других [8].

Предоставляя образцы донорских тканей сердца человека и пациентов с различными патологиями, Сиднейский кардиологический банк (Sydney Heart Bank, Австралия) способствует открытию геномных, протеомных и функциональных особенностей СН, обеспечивает проведение трансляционных исследований. Биобанк врожденных пороков сердца (ВПС) (CHD-Biobank, Германия) собирает биоматериалы от пациентов с любым диагностированным ВПС. Коллекция сердечной ткани включает 1143 образца тканей от 556 пациентов после операции на открытом сердце. Из-за редкости и неоднородности фенотипов ВПС данный биобанк обеспечивает всеобъемлющую базу для исследований в области ВПС [9]. Институт CVPath (США) имеет один из крупнейших в своем роде биобанков тканей, содержащий >7 тыс. аутопсийных сердец, собранных при вскрытии пациентов, умерших внезапной смертью.

Важные шаги в понимании патофизиологии атеросклероза были сделаны благодаря изучению большого количества образцов атеросклеротических бляшек, полученных из биобанков атеросклеротических тканей. Белки локальных бляшек являются источником биомаркеров с высокой прогностической ценностью для будущих сердечно-сосудистых событий [10].

Следует упомянуть еще одну категорию — биобанки, связанные с электронными историями болезни (ЭИБ). Данный вариант стал возможен благодаря широкому распространению компьютерных техно-

логий и массовому переходу медицинских учреждений к электронным вариантам создания и хранения записей при оказании помощи пациенту. Использование ЭИБ, электронных медицинских карт (ЭМК) и других документов, в которые естественным образом собирается информация в процессе обследования и лечения пациентов, является ещё одним вариантом получения клинических и других видов данных. К преимуществам такого подхода относятся широкий спектр получаемых данных, проспективный характер имеющейся информации, большая точность информации, отсутствие ошибок, связанных с переносом данных, более низкая стоимость создания клинической аннотации. Сегодня наличие огромных объемов цифровых данных, зафиксированных в ЭИБ, в сочетании с появлением геномных данных в системах здравоохранения открывает новые исследовательские направления и возможности улучшения управления здравоохранением [11]. Более широкое внедрение ЭИБ и создание биобанков, связанных с ЭИБ и ЭМК, предоставляют беспрецедентные возможности для трансляционных и внедренческих исследований [11].

Ключевые направления применения биобанков в исследованиях ССЗ

В базе данных PubMed за последние 15 лет было опубликовано ~240 тыс. оригинальных полнотекстовых статей, обзоров литературы, метаанализов, ассоциированных с термином "сердечно-сосудистые заболевания". Из них, только 458 публикаций были связаны с биобанками или биобанкированием.

Поиск и изучение данных литературы позволили выявить приоритетные направления исследований в области кардиологии.

1. Идентификация генетических факторов, функций генов и взаимосвязи генов с заболеваниями

Генетические исследования на основе биобанков позволяют получить ключевую информацию о генетических детерминантах как распространенных, так и редких сердечно-сосудистых фенотипов, способствуют открытию связей с различными ССЗ, включая ИБС и артериальную гипертензию [12].

Существующие знания о генетических вариантах, влияющих на риск ИБС, в значительной степени основаны на анализе GWAS распространенных вариантов нуклеотидных последовательностей. Исследования GWAS доказали, что генетическая архитектура большинства распространенных заболеваний человека является сложной [13]. В настоящее время GWAS-исследования проводятся для определения генетических детерминант, связанных с атеросклерозом, ИБС, фибрилляции предсердий (ФП), острым коронарным синдромом, артериальной гипертензией, включая поиск патогенных вариантов.

Недавний метаанализ консорциума CARDIoGRAMplusC4D, в котором приняли участие в общей сложности 194427 человек с 63746 случаями ИБС, увеличил общее число локусов предрасположенности к ИБС до 46, что в совокупности объясняет ~10% наследуемости ИБС [12].

Для выявления генетических вариаций, лежащих в основе ФП, было проведено GWAS с участием >1 млн человек из шести источников (HUNT, deCODE, MGI, DiscovEHR, UK Biobank и Консорциум AFGen). Многие из выявленных вариантов риска находятся вблизи генов, которые связаны с развитием серьезных пороков сердца (*GATA4*, *MYH6*, *NKX2-5*, *PITX2*, *TBX5*) или вблизи генов, важных для функции и целостности поперечнополосатых мышц (*CFL2*, *MYH7*, *PKP2*, *RBM20*, *SGCG*, *SSPN*) [14].

Представления о патогенезе многих ССЗ возникают на основе наблюдений за тканью атеросклеротических бляшек человека. Van Koeveerden ID, et al. (2017) выполнили исследование атеросклеротических бляшек, полученных во время операций на сердце и сосудах или при аутопсии, что позволило им сформировать понимание основного субстрата артериального тромбоза [15].

Shah S, et al. (2020) сообщают о результатах метаанализа GWAS для СН, включающего 47309 случаев СН и 930014 контрольных лиц европейского происхождения из 26 исследований Консорциума HERMES, который обнаружил 12 независимых вариантов в 11 геномных локусах, связанных с СН, каждый из которых демонстрировал одну или несколько ассоциаций с ИБС, ФП или сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ), что предполагает их общую генетическую этиологию [16].

Levin MG, et al. (2022), используя данные из различных биобанков (HERMES, Penn Medicine Biobank, eMERGE, Mount Sinai BioMe, Geisinger

DiscovEHR, FinnGen и Global Biobank Meta-Analysis Initiative), провели большой многородственный GWAS, включающий 115150 случаев СН и 1550331 контрольных лиц. Они идентифицировали 47 локусов, связанных с заболеванием, из которых 39 были подтверждены в независимой репликационной когорте [17].

Joseph J, et al. (2022) провели GWAS с использованием Программы США "Миллион ветеранов" (MVP) для оценки отдельной генетической архитектуры СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ и СНнФВ) [18]. Они идентифицировали 13 генетических локусов, связанных с СНнФВ, по сравнению с только одним локусом для СНсФВ.

Tadros R, et al. (2023) провели GWAS >5 тыс. случаев ГКМП и >35 тыс. участников UK Biobank с доступными для анализа данными магнитно-резонансной томографии сердца [19]. Было обнаружено 32 новых локуса, связанных с ГКМП. Анализ образцов ткани сердца пациентов с ГКМП с использованием нисходящей протеомики на основе масс-спектрометрии высокого разрешения выявил общий паттерн измененных саркомерных протеоформ в тканях пациентов с ГКМП [20].

Zheng S, et al. (2023) провели крупнейший на сегодняшний день GWAS дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), включающий >14255 случаев ДКМП из консорциума HERMES [21]. Было обнаружено, что гены, участвующие в межклеточной адгезии и взаимодействии клеток с матриксом, играют роль в патогенезе ДКМП.

За последнее десятилетие достижения в области технологий машинного обучения в сочетании с большими наборами изображений из репозитория биобанков способствовали быстрому расширению возможностей по измерению и генотипированию особенностей аорты, что привело к идентификации десятков генетических ассоциаций [22]. Эти знания способствуют пониманию механизмов заболеваний грудной аорты, включая аневризму и расслоение аорты, коарктацию аорты или нарушения функции аорты. Используя ресурс программы "Миллион ветеранов", были идентифицированы 14 новых геномных локусов, связанных с риском аневризмы брюшной аорты (АБА), исследованы фенотипические последствия артериального давления на АБА, идентифицированы варианты риска АБА, связанные с аневризмами в других сосудистых руслах, и разработана полигенная шкала риска (ПШР), которая идентифицирует подгруппу населения со значительно повышенным генетическим риском АБА независимо от семейного анамнеза [23].

2. Изучение патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний сердца и сосудов

В настоящее время биобанки предлагают исследователям уникальные возможности для изуче-

ния патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний сердца и сосудов, тем самым продвигая разработку новых диагностических методов и стратегий лечения. Использование современных геномных технологий, в т.ч. секвенирования следующего поколения, позволяет системно подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых пороков развития и связанных с ними долгосрочных заболеваний.

На сегодняшний день мультиомные подходы выявили многогранную этиологию ССЗ, включая геномные, протеомные и метаболомные нарушения [24]. Zhao Q, et al. (2023) провели скрининг потенциальных патогенных генов коронарного атеросклероза. В ходе работы были выявлены новые гены, связанные с коронарным атеросклерозом, и предложена потенциальная биологическая функция этих генов [25].

В рамках исследования ADAPT (Arrhythmia and Conduction Disorders: TowArD Pathophysiology Based Treatment) для лучшего понимания патофизиологии различных аритмий, гетерогенности клинических проявлений и их прогноза был разработан биобанк "ADAPT" (Нидерланды), который осуществляет систематический и качественный сбор биоматериала и данных пациентов с сердечными аритмиями или с риском их возникновения⁸. Посредством использования ресурсов популяционных и нозологических биобанков расширяются базы знаний о специфических патогенных вариантах саркомерных генов, а также генах, кодирующих структурные белки, белки цитоскелета, ионные каналы, белки цикла кальция, ядерные белки или транскрипционные факторы и даже митохондриальные гены.

Образцы миокарда ЛЖ донорских сердец и пациентов с СН были использованы в протеомных и метаболомных исследованиях. Li M, et al. (2020) обнаружили новые механизмы молекулярных изменений при СН, включая ремоделирование внеклеточного матрикса, воспалительную сигнализацию, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и метаболизм аминокислот с разветвленной цепью [26]. Sim CB, et al. (2021) провели секвенирование РНК образцов апикальной области ЛЖ, полученных от донорских сердец без клинических признаков ССЗ, что позволило идентифицировать рецептор прогестерона как ключевой медиатор транскрипционного программирования во время созревания кардиомиоцитов у представителей обоих полов [27].

Популяционные биобанки идеально подходят для определения референтных значений биомаркеров. Определение их статистического распределения в общей популяции или у здоровых людей является важным шагом при оценке нового биомар-

кера и предпосылкой для оценки его способности выявлять определенную патологию [6].

Как известно, высокие концентрации липопротеина (а) (Лп(а)) предсказывают возникновение атеросклеротических ССЗ среди взрослого населения среднего возраста в контексте как первичной, так и вторичной профилактики, с линейным градиентом риска по всему распределению. Patel AP, et al. (2019) изучили Лп(а) у 460506 участников UK Biobank среднего возраста. Была дана количественная оценка риска возникновения атеросклеротических ССЗ по всему спектру наблюдаемых концентраций Лп(а) [28].

Shelbaya K, et al. (2024) были обнаружены новые биомаркеры, имеющие причинно-следственную связь с аортальным стенозом (АС). Используя серийную высокопроизводительную протеомику, мультимодальную кардиальную визуализацию и активное наблюдение за событиями в тщательно фенотипированном проспективном когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) было показано, что матриксная металлопротеиназа 12 является потенциальным новым циркулирующим биомаркером риска АС, а белок C1QTNF1 (complement C1q tumor necrosis factor-related protein 1) — новой предполагаемой целью для предотвращения прогрессирования АС [29].

В исследовании NATURE-PARADOX (Naturally Randomized Trial of Titrating Cumulative Exposure to LDL to Solve the Prevention Paradox) использовались генетические данные из реестра UK Biobank для создания биомаркера кумулятивного воздействия уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и оценки его связи с основными сердечно-сосудистыми событиями [30].

Создание крупномасштабных глубоко фенотипированных биобанков, каталогизирующих различные состояния и подтипы заболеваний, позволяет получить глубокие знания об этиологии заболеваний, одновременно определяя новые целевые кандидаты лекарств [31]. Наиболее известный случай в области открытия защитных вариантов касается PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9) и гиперхолестеринемии. Первоначально миссенс-варианты в гене PCSK9 были связаны с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией. После тестирования вариантов PCSK9 с потерей функции, сначала на мышах, затем с помощью генетического эпидемиологического подхода на людях было продемонстрировано, что у людей с естественным "нокаутом" PCSK9 наблюдались значительно более низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности. Эти исследования привели к разработке препаратов эволокумаб и алирокумаб [31].

С использованием ресурсов биобанков проводится изучение предикторов развития неблаго-

⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776642>.

приятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании Hirata M, et al. (2017) приняли участие 141612 участников Японского БиоБанка. Анализ причин смерти показал, что ССЗ стали причиной смерти у 27,6% пациентов с сердечно-сосудистой патологией [32]. Проведение эпидемиологических исследований с привлечением биобанков позволяет оценить уровень распространенности ССЗ и их факторов риска (ФР), а также прогнозировать их развитие на популяционном уровне.

3. Поиск и изучение полигенных шкал риска развития ССЗ

С использованием ресурсов биобанков, включающих как геномные данные, так и электронные медицинские записи, было обнаружено множество ассоциаций между генетическими вариантами и интересующими фенотипами.

Полигенный риск заболевания представляет собой совокупный вклад многочисленных распространенных генетических вариантов (частота минорного аллеля $>0,01$), индивидуально дающих небольшие или умеренные эффекты [33].

Потенциальным применением ПШР является стратификация медикаментозного лечения. Данные исследований FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) и ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) показали, что общегеномная ПШР из ~6,6 млн вариантов не обеспечивает лучших показателей в прогнозировании пользы лечения от терапии ингибитором PCSK9, по сравнению с ограниченной ПШР [34]. В результате анализа 4-х исследований статинов — JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), CARE (Cholesterol And Recurrent Events) и PROVE-IT-TIMI22 (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), пациенты с высоким бременем генетического риска получили наибольшую относительную и абсолютную клиническую пользу от терапии статинами [35]. В клиническом исследовании Damask A, et al. (2020) обследовали 11953 пациента, ранее госпитализированных с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, и пришли к выводу, что пациенты с высоким генетическим риском могут получить больше пользы от лечения алирокумабом, чем пациенты с низким генетическим риском [36]. Исследование с участием 14298 пациентов с атеросклеротическими ССЗ дало идентичные результаты для другого ингибитора PCSK9 — эволокумаба [37].

Marston NA, et al. (2023) в своей работе обнаружили, что 6,7 млн однонуклеотидных полиморфизмов ПШР ФП обеспечивают сильный, не-

зависимый прогноз риска для инцидентной ФП у пациентов с установленными ССЗ, который сильнее многих установленных клинических ФР. Добавление ПШР ФП к клиническим оценкам риска и биомаркерам обеспечивало значительное улучшение прогнозирования риска ФП, а сочетание клинического риска, ПШР и уровня NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) может быть оптимальным подходом к оценке риска развития ФП [38].

Используя метааналитический подход и результаты GWAS для ИБС и связанных с ИБС признаков у жителей Восточной Азии, в обучающей выборке из 2800 пациентов с ИБС и 2055 контрольных лиц, была разработана ПШР, включающая 540 генетических вариантов [39]. Было установлено, что ПШР позволяет стратифицировать людей по различным категориям риска ИБС и дополнительно уточнять стратификацию риска, демонстрируя большой потенциал по выявлению лиц с высоким риском для целевого вмешательства [39].

У 200 тыс. человек европейского происхождения выявлено шесть локусов, гены которых положительно регулируют артериальное давление. Генетическая оценка риска, основанная на 29 значимых для всего генома вариантах, была связана с артериальной гипертонией, толщиной стенки ЛЖ, инсультом и ИБС, но не с заболеваниями почек [40].

Pirruccello JP, et al. (2020) в ходе исследования с участием 36041 доноров UK Biobank и 2184 пациентов из исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) идентифицировали 45 генетических локусов, связанных со структурой и функцией сердца, многие из которых являются общепризнанными генами для менделевских кардиомиопатий. Установлено, что полигенная оценка конечного систолического объема ЛЖ тесно связана с ДКМП в общей популяции [41].

С целью разработки алгоритма прогнозирования абсолютного 10-летнего риска атеросклеротических ССЗ были задействованы данные 464547 участников UK Biobank с полным набором из 203 консолидированных ФР, связанных с атеросклерозом и его последствиями. Используя 25 наиболее значимых ФР, определенных с помощью выбора признаков, предложена сокращенная модель с удовлетворительными характеристиками [42].

4. Клинические исследования

Анализ регистра клинических испытаний выявил еще одну важную сферу применения биобанков — клинические исследования (КИ), в рамках которых биобанки являются ключевым ресурсом образцов крови и ткани, клинических, социально-демографических, лабораторных и инструментальных данных. Из 102 КИ, отобранных для анализа, 15 исследований предполагают воспользоваться

Таблица 3

Проекты клинических исследований по созданию биобанков (биоколлекций), ориентированных на ССЗ (>5 тыс. участников; данные ресурса ClinicalTrials.gov)

Идентификационный номер	Название	Цель	Количество участников	Характеристики исследования	Патология
NCT 05930899	Translational-Omics in Aortic Stenosis (TOMAS) Biobank, Канада	Сохранение биоматериала и клинических данных, собранных у пациентов с ССЗ, а также у участников контрольной группы с целью проведения будущих исследований по оценке новых протеомных, транскриптомных и эпигеномных маркеров ССЗ	10000	случай-контроль проспективное	различные ССЗ
NCT 02804269	Molecular and Imaging Studies of Cardiovascular Health and Disease (Biobank), Сингапур	Сбор биологических образцов, информации о состоянии здоровья и данных визуализации для изучения ССЗ	5000	когортное ретроспективное	различные ССЗ
NCT 04212455	A Cohort Study on Biomarkers of Hypertension in Guangdong Province (GDP Study), Китай	Изучить связь между биомаркерами и неблагоприятными исходами у пациентов с АГ	50000	когортное проспективное	АГ
NCT 02306200	Cardiovascular Health Improvement Project (CHIP), США	Создание биобанка клинической информации, образцов ДНК, плазмы и тканей аорты пациентов с ССЗ, а также здоровых людей	9999	случай-контроль проспективное	различные ССЗ, патология аорты
NCT 04974775	Swecrit Biobank — Blood Samples from Critically Ill Patients and Healthy Controls (SWECRIT), Швеция	Создать биобанк образцов для последующего анализа циркулирующих веществ в периферической крови и генетических вариаций с целью оценки тяжести заболевания, оценки неврологического прогноза, его динамики у тяжелобольных пациентов	8500	когортное	остановка сердца, сепсис, грипп, травма
NCT 06435585	Responders and Non-responders in the Management of Heart Failure — Significance of Genetic Influence and Identification of Novel Informative Biomarkers (Responders), Швеция	Создать высококачественный биобанк, состоящий из плазмы крови, цельной крови и мочи, для проведения генетического, протеомного и метаболомного анализов, а также анализа различных биомаркеров, представляющих интерес для пациентов с СН	5000	когортное проспективное	СН
NCT 01204645	Karolinska Cardiorenal Theme-centre and StockholmHeartbank, Швеция	Создать биобанк (крови, ДНК, плазмы) пациентов с ОКС для фундаментальных и клинических исследований	10000	когортное проспективное	ОКС, после коронарографии
NCT 04654650	Prospective Registry and Biobank for Long-term Observational Studies in Adult Patients With Pulmonary Hypertension, Германия	Проспективный регистр, включающий пациентов с диагнозом легочной гипертензии	5000	когортное проспективное	легочная гипертензия
NCT 04615065	Acutelines: a Large Biobank Aiming to Improve Early Recognition of Acute Diseases, Contribute to the Development of Personalized Medicine and Optimize Short- and Long-term Outcome, Нидерланды	Содействовать междисциплинарным исследованиям этиологии и развития острых заболеваний с помощью систематически собираемых биоматериалов и медицинских данных в различные временные точки, как в течение болезни пациента, так и после выздоровления	35000	когортное проспективное	шок, тромбозы, анафилаксия, сепсис и другие неотложные состояния
NCT 03228459	The ILERVAS Project: Assessing the Prevalence of Subclinical Vascular Disease and Hidden Kidney Disease (ILERVAS), Испания	Выявить неизвестные факторы, обуславливающие наличие и прогрессирование атеросклероза, метаболического синдрома, преддиабета и скрытых заболеваний почек, а также оценить влияние артериального ультразвука на сердечно-сосудистые события и смертность в популяции с низким/умеренным сердечно-сосудистым риском	16660	когортное проспективное	факторы риска ССЗ

Таблица 3. Продолжение

Идентификационный номер	Название	Цель	Количество участников	Характеристики исследования	Патология
NCT 04650529	Gyeongsang National University Hospital Registry (GNUH), Республика Корея	Изучение долгосрочных клинических результатов и предикторов неблагоприятных исходов после ЧКВ	10000	когортное проспективное	ЧКВ при ИБС

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ресурсами существующих биобанков, 20 проектов планируют создание собственного биобанка или биоколлекций, и оставшиеся 67 — будут проводить КИ и создавать собственный биобанк. В таблице 3 представлены основные характеристики и цели КИ по созданию биобанков (биоколлекций), ориентированных на ССЗ, с количеством участников >5 тыс.

Объединенные усилия двух биобанков в исследовании UNICORN (United CORoNary Biobanks) (n=2000), направлены на проверку гипотезы о наличии различий в ФР, клинических проявлениях ИБС и биохимических закономерностях среди этнических групп. Для этого собирается кровь и клинические характеристики пациентов различных этнических групп (европеиды, китайцы, индийцы и малайцы), которые наблюдаются в течение 5 лет после проведенной коронарной катетеризации на предмет возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий.

В рамках проекта Mayo Clinic AVC Registry and Biobank (n=1000) выявляют новые или измененные генетические варианты, которые вызывают аритмогенную желудочковую кардиомиопатию, и определяют биомаркеры, которые прогнозируют начало и прогрессирование заболевания. Для изучения патогенеза и риска разрыва АБА, а также для установления связи между прогрессированием АБА и сывороточной экспрессией протеаз и цитокинов в рамках исследования PARIS (Predicting Aneurysm Growth and Rupture With Longitudinal Biomarkers) (n=790) проспективно собираются образцы крови, ткани аорты, клинические характеристики пациентов и данные визуализации.

Для поиска генов и изучения биологических путей, вызывающих синдромы аритмии и другие заболевания в КИ "Biospecimen Repository for Cardiac Arrhythmias at the Cleveland Clinic" (n=2000) в биорепозиторий собирают комплекс фенотипических данных и образцы крови и/или тканей субъектов без аритмий и пациентов, перенесших кардиохирургические операции или обследования по поводу аритмий.

Когортное КИ INTERCATH (A Diseased Cohort Based Epidemiologic, Prospective, Single Center Cohort Study for Novel Research in Cardiovascular Risk Prediction Using a Sophisticated Biobank) (n=5000)

с использованием ресурсов биобанков направлено на обнаружение генетических вариантов, биомаркеров и клинических сердечно-сосудистых ФР, которые связаны с конкретными фенотипами ИБС (и ассоциированных с ними коронарных патологий). Результаты данного исследования, как ожидается, позволят улучшить индивидуальную стратификацию риска, будут способствовать изучению патогенеза заболевания и поиску потенциальных терапевтических целей.

Проблемы биобанкирования в научных исследованиях

Несмотря на широкие перспективы и значительные достижения биобанков в исследованиях ССЗ, существует ряд проблем, с которыми сталкивается отрасль биобанкирования. Барьерами для научных исследований, использующих ресурсы биобанков, выступают разнообразие образцов, отсутствие единых стандартов их сбора и хранения, интеграции и анализа информации, налаженных и разносторонних связей в области обмена данными.

Различия в качестве биообразцов между биоресурсными коллекциями или центрами особенно проблематичны при геномном, протеомном и метаболомном анализе, учитывая их чрезвычайную чувствительность. Некоторые биоактивные молекулы из-за специфических свойств, таких как нестабильность, очень низкая концентрация, неспецифическая адгезия к материалам, используемым для аналитического процесса, осложняют отбор проб, биобанкирование и биоконсервацию и, следовательно, затрудняют адекватный качественный и количественный анализ. Решением для сбора образцов высокого качества является стандартная операционная процедура [43].

Клинические данные, полученные из медицинских записей и ЭИБ, должны быть точными, полными и стандартизированными по всем коллекциям биообразцов, чтобы облегчить исследования, связывающие молекулярные профили с моделями прогрессирования и исхода заболевания [44].

В эпоху больших данных к основным этическим проблемам относятся вопросы, касающиеся информированного согласия, конфиденциальности и защиты данных. Согласно международным соглашениям и принципам по этике исследова-

ний, информированное согласие должно гарантировать добровольное участие и освещать вопросы приватности [45, 46]. С юридической точки зрения соблюдение соответствующих правил защиты данных и биоэтических стандартов необходимо для обеспечения соответствия деятельности биобанков международным и национальным правовым требованиям [4].

Таким образом, усилия по координации, гармонизации и последовательной стандартизации информации о сборе, доступе и исследовательской деятельности в области биологических ресурсов и данных о людях позволят биобанку интегрироваться в мировую сеть биобанкирования и научных исследований.

Заключение

Обширные коллекции высококачественных биологических образцов в сочетании с клиническими, социально-демографическими, лаборатор-

ными и инструментальными данными позволяют проводить широкомасштабные исследования для изучения патогенетических механизмов возникновения и развития ССЗ. Биобанки являются востребованным и необходимым ресурсом для рандомизированных КИ, наблюдательных исследований с большими данными, популяционных исследований для изучения ШПР ССЗ, выявления новых генетических факторов и биомаркеров различных физиологических и патофизиологических состояний, а также для идентификации терапевтических и диагностических мишеней, совершенствования методов диагностики, профилактики и содействия разработке эффективных персонализированных подходов к лечению, основанных на генетической и мультиомной информации каждого пациента.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы ФНИ 122020300043-1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Литература/References

- Boytsov SA, Pogosova N, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russ J Cardiol. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Nat Rev Cardiol. 2022;19(2):133-43. doi:10.1038/s41569-021-00607-3.
- Gaidai O, Cao Y, Loginov S. Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. Curr Probl Cardiol. 2023;48(5):101622. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101622.
- Xu W, Liang X, Chen L, et al. Biobanks in chronic disease management: a comprehensive review of strategies, challenges, and future directions. Heliyon. 2024;10(11):e32063. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32063.
- 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.
- Lieb W, Strathmann EA, Röder C, et al. Population-based biobanking. Genes (Basel). 2024;15(1):66. doi:10.3390/genes15010066.
- Kopylova OV, Ershova AI, Borisova AL, et al. Specifics of creating clinical abstract of biospecimens. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(11):3855. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Борисова А.Л. и др. Особенности формирования клинической аннотации биообразцов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(11):3855. doi:10.15829/1728-8800-2023-3855.
- Zhu Y, Jackson D, Hunter B, et al. Models of cardiovascular surgery biobanking to facilitate translational research and precision medicine. ESC Heart Fail. 2022;9(1):21-30. doi:10.1002/ehf2.13768.
- Pickardt T, Niggemeyer E, Bauer UM, et al. Competence network for congenital heart defects investigators. A biobank for long-term and sustainable research in the field of congenital heart disease in Germany. Genom Proteom Bioinform. 2016;14(4):181-90. doi:10.1016/j.gpb.2016.03.003.
- Scholtes VP, de Vries JP, Catanzariti LM, et al. Biobanking in atherosclerotic disease: opportunities and pitfalls. Curr Cardiol Rev. 2011;7(1):9-14. doi:10.2174/157340311795677707.
- Abul-Husn NS, Kenny EE. Personalized medicine and the power of electronic health records. Cell. 2019;177(1):58-69. doi:10.1016/j.cell.2019.02.039.
- Small AM, O'Donnell CJ, Damrauer SM. Large-scale genomic biobanks and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2018;20(22). doi:10.1007/s11886-018-0969-8.
- Koch S, Schmidtke J, Krawczak M, et al. Clinical utility of polygenic risk scores: a critical 2023 appraisal. J Community Genet. 2023;14:471-87. doi:10.1007/s12687-023-00645-z.
- Nielsen JB, Thorolfsson RB, Fritsche LG, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. Nat Genet. 2018;50(9):1234-9. doi:10.1038/s41588-018-0171-3.
- van Koeveerden ID, Vrijenhoek JE, de Borst GJ, et al. Biobanking in carotid artery disease: translation to clinical practice. J Cardiovasc Surg (Torino). 2017;58(2):178-86. doi:10.23736/S0021-9509.17.09859-7.
- Shah S, Henry A, Roselli C, et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. Nat Commun. 2020;11:163. doi:10.1038/s41467-019-13690-5.
- Levin MG, Tsao NL, Singhal P, et al. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. Nat Commun. 2022;13(1):6914. doi:10.1038/s41467-022-34216-6.
- Joseph J, Liu C, Hui Q, et al. Genetic architecture of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. Nat Commun. 2022;13(1):7753. doi:10.1038/s41467-022-35323-0.
- Tadros R, Zheng SL, Grace C, et al. Large-scale genome-wide association analyses identify novel genetic loci and mechanisms in hypertrophic cardiomyopathy. medRxiv. 2023. doi:10.1101/2023.01.28.23285147.
- Tucholski T, Cai W, Gregorich ZR, et al. Distinct hypertrophic cardiomyopathy genotypes result in convergent sarcomeric proteoform profiles revealed by top-down proteomics. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(40):24691-700. doi:10.1073/pnas.2006764117.

21. Zheng S, Henry A, Cannie D, et al. Genome-wide association analysis reveals insights into the molecular aetiology underlying dilated cardiomyopathy. *medRxiv*. 2023. doi:10.1101/2023.09.28.23295408.
22. Chou E, Pirruccello JP, Ellinor PT, et al. Genetics and mechanisms of thoracic aortic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20:168-80. doi:10.1038/s41569-022-00763-0.
23. Klarin D, Verma SS, Judy R, et al. Genetic architecture of abdominal aortic aneurysm in the million veteran program. *Circulation*. 2020;142:1633-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047544.
24. Doran S, Arif M, Lam S, et al. Multi-omics approaches for revealing the complexity of cardiovascular disease. *Brief Bioinform*. 2021;22:bbab061. doi:10.1093/bib/bbab061.
25. Zhao Q, Liu R, Chen H, et al. Transcriptome-wide association study reveals novel susceptibility genes for coronary atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1149113. doi:10.3389/fcvm.2023.1149113.
26. Li M, Parker BL, Pearson E, et al. Core functional nodes and sex-specific pathways in human ischaemic and dilated cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2020;11:2843. doi:10.1038/s41467-020-16584-z.
27. Sim CB, Phipson B, Ziemann M, et al. Sex-specific control of human heart maturation by the progesterone receptor. *Circulation*. 2021;143:1614-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051921.
28. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.
29. Shelbaya K, Arthur V, Yang Y, et al. Large-scale proteomics identifies novel biomarkers and circulating risk factors for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(5):577-91. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.021.
30. Gupta K, Hinkamp C, Andrews T, et al. Highlights of cardiovascular disease prevention studies presented at the 2023 European Society of Cardiology Congress. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25:965-78. doi:10.1007/s11883-023-01164-5.
31. Hicks MA, Hou CYC, Iranmehr A, et al. Target discovery using biobanks and human genetics. *Drug Discovery Today*. 2020;25(2):438-45. doi:10.1016/j.drudis.2019.09.014.
32. Hirata M, Nagai A, Kamatani Y, et al. Overview of BioBank Japan follow-up data in 32 diseases. *J Epidemiol*. 2017;27(3S):S22-8. doi:10.1016/j.je.2016.12.006.
33. Klarin D, Natarajan P. Clinical utility of polygenic risk scores for coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(5):291-301. doi:10.1038/s41569-021-00638-w.
34. Arnold N, Koenig W. Polygenic risk score: clinically useful tool for prediction of cardiovascular disease and benefit from lipid-lowering therapy? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):627-35. doi:10.1007/s10557-020-07105-7.
35. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385(9984):2264-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61730-X.
36. Damask A, Steg PG, Schwartz GG, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation*. 2021;141:624-36. doi:10.1161/Circulationaha.119.044434.
37. Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, et al. Predicting benefit from evolocumab therapy in patients with atherosclerotic disease using a genetic risk score results from the FOURIER trial. *Circulation*. 2021;141:616-23. doi:10.1161/Circulationaha.119.043805.
38. Marston NA, Garfinkel AC, Kamanu FK, et al. A polygenic risk score predicts atrial fibrillation in cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(3):221-31. doi:10.1093/eurheartj/ehac460.
39. Lu X, Liu Z, Cui Q, et al. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(18):1702-11. doi:10.1093/eurheartj/ehac093.
40. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478(7367):103-9. doi:10.1038/nature10405.
41. Pirruccello JP, Bick A, Wang M, et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2020;11:2254. doi:10.1038/s41467-020-15823-7.
42. Kesar A, Baluch A, Barber O, et al. Actionable absolute risk prediction of atherosclerotic cardiovascular disease based on the UK Biobank. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0263940. doi:10.1371/journal.pone.0263940.
43. Gerner C, Costigliola V, Golubnitschaja O. Multiomic patterns in body fluids: technological challenge with a great potential to implement the advanced paradigm of 3p medicine. *Mass Spectrom Rev*. 2020;39(5-6):442-51. doi:10.1002/mas.21612.
44. Dagher G. Quality matters: International standards for biobanking. *Cell Prolif*. 2022;55(8):e13282. doi:10.1111/cpr.13282.
45. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
46. Tzortzatou-Nanopoulou O, Akyüz K, Goisauf M, et al. Ethical, legal, and social implications in research biobanking: A checklist for navigating complexity. *Dev World Bioeth*. 2023;1-12. doi:10.1111/dewb.12411.