

Роль биобанкирования в развитии персонализированной медицины в России и в мире

Покровская М.С., Борисова А.Л., Киселева А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Для внедрения в практическое здравоохранение современного персонализированного подхода к лечению многих патологических состояний необходимо развитие новейших биомедицинских технологий и проведение генетических исследований. Изучение распространенности генетических факторов риска развития различных заболеваний, генов лекарственной устойчивости, разработка генетических панелей для определения индивидуального риска развития патологий, а также создание шкал генетического риска, требуют анализа большого количества данных. В обзоре на конкретных примерах показано, что современные биобанки стали необходимой структурой, способной накапливать, хранить и использовать биообразцы и связанные с ними данные в необходимом количестве для проведения генетических исследований в России и в мире. На основании собранных коллекций и баз данных с ассоциированной клинической информацией в биобанках, созданных в разных странах, проводят различные масштабные генетические исследования. Эффективность генетических разработок, в частности, для ранней диагностики заболеваний, прямо зависит от количества биобанков, от развития сотрудничества между ними в рамках консорциумов, от возможности совместного использования

цифровых платформ, объединяющих базы данных. Биобанки и биобанкирование стали основой для развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, генетические исследования, персонализированная медицина, секвенирование, шкалы генетического риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/09-2024

Рецензия получена 22/10-2024

Принята к публикации 26/10-2024



Для цитирования: Покровская М.С., Борисова А.Л., Киселева А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Роль биобанкирования в развитии персонализированной медицины в России и в мире. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(11):4214. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4214. EDN PTPSGI

Role of biobanking in the development of personalized medicine in Russia and the world

Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

To implement a modern personalized approach in practical healthcare, the latest biomedical technologies should be developed and genetic research should be performed. The analysis of a substantial quantity of data is essential for the investigation of the prevalence of genetic risk factors for various diseases, drug resistance genes, the development of genetic panels to determine the individual risk of pathologies, as well as the creation of genetic risk scores. The review demonstrates through the use of illustrative examples that contemporary biobanks have become a vital component in the field of genetics research, both in Russia and globally. These specialized institutions are capable of accumulating, storing, and utilizing a substantial quantity of biological samples and related data, which is essential for advancing genetic research. The data collected in biobanks and associated clinical information form the basis for large-scale genetic studies conducted in different countries. The efficacy of genetic advancements, such

as the early diagnosis of diseases, is contingent upon the number of biobanks, the establishment of collaborative networks among them, and the capacity to leverage digital platforms uniting diverse databases. Biobanks and biobanking have emerged as the foundation for the advancement of personalized medicine.

Keywords: biobank, biobanking, genetic research, personalized medicine, sequencing, genetic risk score.

Relationships and Activities: none.

Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Borisova A. L.* ORCID: 0000-0003-4020-6647, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.borisova0108@gmail.com

[Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Борисова А.Л.* — н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Киселева А.В. — в.н.с., к.б.н., руководитель лаборатории "Молекулярной генетики" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Ершова А.И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author: a.borisova0108@gmail.com

Received: 25/09-2024

Revision Received: 22/10-2024

Accepted: 26/10-2024

For citation: Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Role of biobanking in the development of personalized medicine in Russia and the world. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(11):4214. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4214. EDN PTPSGI

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ШГР — шкала генетического риска, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, СКВ — China Kadoorie Biobank, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019, GWAS — genome-wide association study, UKB — UK Biobank, WGS — whole genome sequencing.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Медико-генетические исследования, направленные на выявление генетической обусловленности или предрасположенности к заболеваниям, стали актуальны в последнее время в связи с тенденцией к развитию персонализированной медицины.
- Создание биобанков и сетей биобанков в различных областях биомедицины — современные инструменты, повышающие эффективность и качество научных исследований.

Что добавляют результаты исследования?

- В обзоре обобщены данные многочисленных публикаций на тему проведения генетических исследований на основе коллекций биообразцов и баз данных биобанков. Описана роль российских биобанков в развитии этого направления. Именно благодаря биобанкам проведены масштабные проекты, позволяющие создавать шкалы генетического риска развития заболеваний, диагностические системы, получать данные об ассоциациях генетических вариантов с патологическими состояниями — реализовывать персонализированные подходы к медицине.

Key messages

What is already known about the subject?

- Medical genetic research aimed at identifying genetic conditioning or predisposition to diseases has become relevant recently due to the trend towards personalized medicine.
- Establishment of biobanks and biobank networks in various fields of biomedicine are modern tools that increase the efficiency and quality of scientific research.

What might this study add?

- The review summarizes the data of numerous publications on genetic research based on biosample collections and biobank databases. The role of Russian biobanks in the development of this area is described. It is due to biobanks that large-scale projects have been carried out, allowing to create genetic risk scores, diagnostic systems, to obtain data on associations of genetic variants with pathological conditions in order to implement personalized approaches to medicine.

Введение

Роль биобанков в проведении современных биомедицинских исследований определилась как важнейшая в связи с тем, что именно биобанки предоставляют исследователям необходимое количество биоматериала высокого качества в сочетании с обширной и накапливающейся со временем информацией, сопровождающей образцы. Применение технологии биобанкирования значительно увеличивает надежность и воспроизводимость результатов исследований, делает возможным проведение масштабных проектов [1].

Возникают биобанки различных типов, развиваются способы их взаимодействия между собой и с научно-медицинским сообществом, уже существуют и планируются объединения биобанков в сети с созданием централизованных баз данных. В настоящее время развитие генетических исследований, новейших технологий и подходов

к решению различных биомедицинских задач, как диагностических, прогностических, так и терапевтических, стало чрезвычайно актуальным и многообещающим направлением, призванным вывести медицину на новый персонализированный уровень. Биобанки и биобанкирование становятся основой для этого развития. Поэтому от того, как эффективно развивается биобанкирование, зависит и успех генетических исследований на национальном и мировом уровне.

Можно выделить несколько ключевых современных направлений молекулярно-генетических исследований в области медицины, в которых успешно используются ресурсы биобанков:

- популяционные исследования, направленные на изучение распространенности генетических факторов риска развития различных заболеваний, генов лекарственной устойчивости, создание шкал генетического риска;

- поиск генетических маркеров различных заболеваний для ранней диагностики;
- разработка генетических панелей (тест-систем) с целью определения индивидуального риска развития патологий для внедрения в практическое здравоохранение и развития персонализированной медицины;
- разработка тест-систем для дифференциальной и ранней диагностики моногенных заболеваний;
- разработка неинвазивных методов диагностики онкологических заболеваний, пренатальной диагностики патологий плода.

Для проведения генетических исследований с использованием разных методов наиболее часто в биобанках формируют коллекции биоматериала следующих типов: цельная кровь с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), плазма крови с ЭДТА, ткани, клетки, кал.

Важное значение для проведения генетических исследований имеют размеры выборок [2]. Для изучения распространенности в популяциях вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ответственных за различные патологические состояния, необходимы большие репрезентативные выборки. Для изучения генетической предрасположенности к заболеваниям, генетически обусловленных заболеваний, в частности, многофакторных, таких как атеросклероз, артериальная гипертония и др., а также для подтверждения участия генов-кандидатов в развитии определенных патологий, необходимо по критериям включения постепенно набирать биоматериал и клиническую информацию от большого количества пациентов (ориентировочно от 1 до 10 тыс. человек). Делать это возможно исключительно с помощью технологии биобанкирования, которая позволяет собрать и хранить необходимое количество качественного биоматериала и информации для подтверждения связи экспрессии комплекса генов и фенотипа человека.

На основе коллекций и баз данных с ассоциированной клинической информацией современных биобанков проводят масштабные генетические исследования. Тенденция к объединению биобанков в сети способствует повышению эффективности научных исследований, связанных с генетическими разработками и их внедрением в практическое здравоохранение.

Цель обзора — анализ вклада биобанков в реализацию различных генетических исследований в России и в мире для развития персонализированной медицины.

Методологические подходы

Поиск литературных источников для обзора проводился на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY и PubMed, при этом рас-

сматривалась литература, преимущественно опубликованная не ранее 2019г. Поиск проводился по ключевым словам, представленным в статье. Для написания обзора было выбрано 60 полнотекстовых оригинальных статей.

Результаты

Мировая практика участия биобанков в генетических исследованиях

Актуальность развития медико-генетических исследований неуклонно возрастает в связи с внедрением в практику здравоохранения персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению заболеваний человека.

Направления генетических исследований, тесно связанных и даже зависимых от биобанков, их баз данных и наличия необходимых образцов, достаточно подробно представлены в обзоре Лазаревой Т. Е. и др. [1]. Собранные в масштабах биобанков генетические данные позволяют определять популяционные частоты генетических вариантов. Сбор информации об аллельной частоте был одним из первых мотивов для создания биобанков и коллекций генетических данных. Популяционные аллельные частоты особенно важны для молекулярной диагностики наследственных заболеваний и интерпретации результатов секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) клиническими генетиками. Хранящиеся в биобанках коллекции генотипированных биобразцов могут быть использованы исследователями в различных видах высокопроизводительных анализов, в т.ч. в качестве внешнего контроля при проведении полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) для редких и распространенных заболеваний. Данные полногеномного секвенирования (WGS, whole genome sequencing), имеющиеся в биобанках, могут быть использованы для создания панелей референсных генотипов [3].

Информация, собранная в биобанках, включая данные анкетирования, клинических обследований, физических измерений, больших баз данных из национальных реестров здоровья, является платформой для выявления генетических ассоциаций с заболеваниями. Результаты таких исследований позволяют разрабатывать шкалы генетического риска (ШГР). Внедрение ШГР в клиническую практику для прогнозирования индивидуального риска является основой современной персонализированной медицины [4].

В целом биобанкирование активно способствует переходу к точной (персонализированной) медицине. Развивается геномно-информированный подход к лечению при взаимодействии врача и пациента путем обсуждения геномных результатов с интерпретацией специалиста.

Биобанк Великобритании (UKB, UK Biobank)¹ является наиболее активно используемым биобанком в области геномных исследований человека. UKB — это большая проспективная популяционная пополняемая база данных, открытая для мирового научного сообщества, в т.ч. для изучения возникновения и развития заболеваний среди лиц среднего и пожилого возраста. В период 2006–2010 гг. были собраны биообразцы и первичные данные 500 тыс. жителей Великобритании в возрасте 40–69 лет. До настоящего времени генетические данные (экзомных, полногеномных исследований) UKB широко используются для GWAS [5], выявления ассоциаций на уровне фенома (PheWAS) [6], ассоциативных [7] и проспективных [8] исследований, менделевской рандомизации [9]. Причем реализуется поиск генетической обусловленности самых разных патологических состояний и их сочетаний. Так, например, были получены данные о связи более короткой длины теломер лейкоцитов с повышенным риском развития деменции и болезни Альцгеймера [8]. В другой работе показано, что при наличии генетической предрасположенности к деменции возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) [10]. Актуальное масштабное исследование показало значимую связь между генетической предрасположенностью к пассивному образу жизни и повышенным риском депрессии [9]. Изучение плейотропного действия генов дало новое представление о генетической связи между мигренью и другими заболеваниями [6].

FinnGen² — это совместный проект университетов, медицинских клиник и биобанков Финляндии, собравший генотип-фенотипные данные 392 тыс. участников. Этот биобанк активно сотрудничает по генетическим направлениям с другими биобанками в мире. После годичного эмбарго сводная статистика GWAS публикуется в открытом доступе на сайте проекта.

В совместном проекте UKB и FinnGen результаты GWAS по тысячам фенотипов находятся в открытом доступе для научного сообщества. Общедоступность таких данных позволяет проводить широкомасштабные PheWAS и выявлять плейотропные гены, влияющие на несколько признаков или заболеваний [11]. Одним из примеров полученных результатов является недавнее выявление генетических предикторов осложнений ожирения: стеатоза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы [12].

LifeLines³ — биобанк и многопоколенное когортное исследование жителей северной части Нидерландов, целью которого является изучение

здорового старения и этиологии хронических заболеваний, актуальных для европейского населения. Каждые полтора года участники заполняют анкету и каждые 5 лет приглашаются на медицинское обследование. Одно из направлений генетических исследований, связанных с изучением ассоциаций заболеваний с составом микробиоты кишечника, проводят в рамках когортного исследования Digestive Health, являющегося частью проекта LifeLines. Среди прочих получены данные о влиянии микробиома кишечника человека на регуляцию белков крови, связанных с CC3 [13].

Интересным примером разнообразия направлений генетических исследований, основанных на коллекциях биобанков, является применение близнецового метода в Karolinska Biobank⁴, который был создан в 2004 г. в Каролинском институте в Швеции. Когорта TwinGene включает фенотипические данные и биологические образцы близнецов, родившихся до 1958 г. [14].

Японский биобанк (BioBank Japan, BBJ)⁵ также предоставляет доступ к масштабным геномным данным для выявления ассоциаций генов и вариантов с распространенными заболеваниями. Данные о ВВП доступны примерно для 200 тыс. участников. Объединенные данные WGS из ориентированной на заболевания когорты BBJ и популяционной когорты ТоММО позволили создать GEM-J WGA — общедоступную панель частот вариантов для японской популяции [15].

Китайский биобанк Кадори (China Kadoorie Biobank, СКВ)⁶ — это совместное когортное исследование хронических заболеваний, вклад которых в смертность и инвалидность среди китайцев в последнее время существенно возрос. В СКВ получены масштабные данные генотипирования более чем 100 тыс. участников. В настоящее время проводится WGS всей когорты, анализируются метаболиты и результаты метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Имеющиеся результаты уже позволили провести крупномасштабные GWAS для популяций неевропейского происхождения [16].

Еще один известный восточноазиатский биобанк был создан на Тайване (Taiwan Biobank, TWB)⁷ в 2012 г. Формируемая когорта представляет структуру населения и включает граждан в возрасте 20–70 лет. TWB расширяет информационное сопровождение сбором медицинских данных об участниках

¹ UK Biobank. <https://www.ukbiobank.ac.uk/> (19 September 2024).

² FinnGen Biobank. <https://www.finnngen.fi/en> (19 September 2024).

³ LifeLines Biobank. <https://www.lifelines-biobank.com/> (19 September 2024).

⁴ KI Biobank Core Facility (KIBB). <https://ki.se/en/research/research-infrastructure-and-environments/core-facilities-for-research/ki-biobank-core-facility-kibb> (19 September 2024).

⁵ BioBank Japan (BBJ). <https://biobankjp.org/en/> (19 September 2024).

⁶ China Kadoorie Biobank (CKB). <https://www.ckbiobank.org/> (19 September 2024).

⁷ Taiwan Biobank (TWB). <https://taiwanview.twbiobank.org.tw/about.php> (19 September 2024).

проекта каждые 2-4 года и делится результатами геномных исследований на веб-сайте Taiwan View.

Национальный биобанк Кореи (National Biobank of Korea, NBK)⁸ — платформа биобанков (Корейское исследование генома и эпидемиологии (KoGES), Корейское национальное обследование здоровья и питания), в которой хранятся образцы и база данных популяционных когорт, а также региональных больничных коллекций (от 439602 и 612185 участников, соответственно). На основе крупномасштабных данных NBK был разработан и оптимизирован массив генотипирования для идентификации вариаций, связанных с особенностями корейской популяции [17].

Бангладешский биобанк атеросклероза собрал коллекцию ДНК и провел исследование ассоциаций по всему геному (GWAS) для выявления генетических факторов риска, связанных с ишемической болезнью сердца (ИБС) у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). Выявление новых локусов генов у пациентов с АКШ призвано помочь обнаружить специфические терапевтические мишени для пациентов с ИБС в Бангладеш, разработать национальные рекомендации по лечению ИБС и повысить стандарты здравоохранения в стране [18].

Еще одна сложная задача — исследование редких заболеваний, где систематизированный доступ к данным по клиническому фенотипу, геномным данным, а также к биоматериалу может быть существенно ограничен. Объединение данных нескольких учреждений позволяет получать более полное представление о заболевании и интересующей популяции пациентов, корректно сравнивать и анализировать полученные результаты исследований и делать новые выводы. Финансируемый Седьмой рамочной программой Европейского союза в рамках Международного консорциума по исследованию редких заболеваний (IRDiRC), RD-Connect является глобальным инфраструктурным проектом, начатым в ноябре 2012г, который связывает геномные данные с реестрами, биобанками и инструментами клинической биоинформатики для создания центрального исследовательского ресурса по редким заболеваниям [19].

Таким образом, краткий обзор направлений развития генетических исследований показывает неразрывную связь достижений в области изучения генетики заболеваний человека с ресурсами биобанков в мире.

Развитие генетических исследований на основе биобанков в России

В настоящее время наблюдается стремительный рост количества российских биобанков, свя-

занных с формированием коллекций биоматериала для проведения научных исследований. В 2018г была создана Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию — НАСБИО [20]. К настоящему времени в нее вошли 43 ведущих научно-медицинских организации, организовавших биобанки различного профиля.

За последние десятилетия значительно увеличилось количество данных о генетических механизмах развития многих распространенных заболеваний, можно наблюдать и значительное ускорение внедрения генетических методов диагностики в клиническую практику. Для поиска генетических полиморфизмов, которые вносят вклад в развитие тех или иных заболеваний, проводятся GWAS [3]. Значительное число GWAS, как было показано выше, основываются на полученных в биобанках генетических данных пациентов. Информационные технологии позволяют обрабатывать все большие объемы данных, что открывает возможности для запуска все более масштабных проектов с использованием ресурсов биобанков и их объединений.

Примеры российских биобанков, обеспечивающих проведение генетических исследований

Биобанк ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (далее Биобанк НМИЦ ТПМ) был организован в 2014г по мировым стандартам международной организации ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories). К настоящему времени в нем собрана и активно используется коллекция биоматериала (цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови с ЭДТА и с цитратом натрия) >880 тыс. образцов от ~100 тыс. человек. Биобанк является исследовательским, популяционным, нозологическим. С помощью Биобанка НМИЦ ТПМ реализуются все научно-медицинские проекты, связанные с использованием биоматериала. Стандартизованный преаналитический этап, надежное хранение биообразцов в необходимых условиях обеспечивают возможность эффективного качественного проведения исследований, в т.ч. проспективных и генетических [21].

Использование технологии биобанкирования, сбор масштабных коллекций биоматериала в рамках проекта "Интересные случаи в клинике НМИЦ ТПМ", эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и других научных проектов Центра дали возможность провести различные генетические исследования, в т.ч. с целью разработки и внедрения в медицинскую практику диагностических тестов для ранней диагностики и обнаружения рисков развития заболеваний. В работе 2019г были описаны аспекты работы биобанка, дающего возможность развивать направление персонализированной медицины в крупном медицинском центре. К настоя-

⁸ National Biobank of Korea (NBK). <https://biobank.nih.go.kr/cadaver/cmm/main/engMainPage.do?jsessionid=86000B10837C5F7E29D98D4A6DB04E5A> (19 September 2024).

шему времени наличие биобанка стало платформой для создания в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России Института персонализированной терапии и профилактики. Материал, собранный в рамках трех этапов крупномасштабного эпидемиологического проекта ЭССЕ-РФ, основанный на обследовании представительной выборки из 41 региона РФ, послужил основой для большого количества научных исследований. Проспективное наблюдение за когортой, сформированной из участников одномоментных исследований, позволяет изучать вклад факторов риска развития заболеваний и их биохимических маркеров в выживаемость в РФ, а также оценить целесообразность дополнения ШГР новыми биомаркерами [22–24].

Помимо исследований, связанных с изучением распространенности хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития в российской популяции, собранный биоматериал и база данных позволяют проводить генетические исследования, связанные с изучением распространенности ВНП, ассоциированных с развитием различных заболеваний. Так, на основе популяционной коллекции ЭССЕ-РФ были проведены исследования по распространенности гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [25], дисбеталипопротеидемии [26], а также определение частоты носительства таких заболеваний, как муковисцидоз, фенилкетонурия, дефицит α -1-антитрипсина и нейросенсорная тугоухость [27–29]. Кроме того, была выявлена распространенность известных патогенных и новых или редких ВНП усечения белка (protein-truncating) в полном наборе генов ACMG59 [30]. В рамках других исследований с использованием разных коллекций Биобанка НМИЦ ТПМ были охарактеризованы спектры генетических вариантов таких заболеваний, как ИБС [31], семейная гиперхолестеринемия [32], некомпактный миокард левого желудочка [33–38].

Важным аспектом является расширение базы данных результатами новых исследований, выполненных на собранном биоматериале, а также возможность проведения проспективных исследований, позволяющих отслеживать состояние здоровья участников проекта и оценивать конечные точки. На таком обширном материале можно разрабатывать ШГР, которые служат основным инструментом современной генной диагностики. Они формируются преимущественно на основании результатов GWAS крупномасштабных исследований с участием сотен тысяч пациентов, в которых анализируются миллионы ВНП. Масштабы генетических исследований, а вместе с ними и предсказательная точность ШГР, постоянно увеличиваются. Накоплено значительное количество научных данных, демонстрирующих повышение эффективности профилактических мероприятий при исполь-

зовании ШГР для стратификации риска. В группах высокой наследственной предрасположенности возможно реализовать более раннее интенсивное профилактическое вмешательство. Определяющую роль в реализации этого направления играют биобанки и развитие биобанкирования, обеспечивающие единые стандарты сбора и хранения биобразцов необходимого количества и качества [39]. В этой связи развивается отдельное направление исследований — валидация ШГР различных заболеваний на российской популяции: ожирение [40], сахарный диабет (СД) 2 типа [41], остеопороз [42], артериальная гипертензия [43], ИБС [44], а также поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции [3].

Новым направлением стало пилотное исследование по изучению ассоциации уровней микроРНК (рибонуклеиновая кислота) плазмы крови с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ИБС [45].

Приведенные примеры наглядно демонстрируют высокую востребованность собранного биоматериала от репрезентативной выборки населения регионов России для генетических исследований.

Биобанк Северной Евразии. По мере развития персонализированной и геномной медицины популяционно-генетические исследования начинают играть все более важную роль в сфере здравоохранения. Деятельность популяционных биобанков не ограничивается сферой фундаментальной науки: популяционная генетика накапливает данные и о генетических маркерах, ассоциированных с заболеваниями, об их частоте в разных популяциях. Популяционные биобанки могут использоваться в медицине для формирования контрольных выборок при изучении различных заболеваний, для оценки в разных группах населения частот генетических маркеров, ассоциированных с заболеваниями или воздействием лекарственных средств [46–48].

Важным шагом перехода к персонализированной медицине служит "персонализированная медицина популяций". Если пациенты происходят из определенной популяции, то их индивидуальные геномы отражают и особенности популяционного генофонда, т.к. популяции различаются по частотам аллелей, ассоциированных с заболеваниями. Каталог ассоциаций с заболеваниями показывает, что 35% геномных вариаций не являются общими для населения даже в пределах одного континента [47]. Проект "1000 геномов" выявил необходимость организации региональных биобанков.

На базе Биобанка Северной Евразии выполнены различные исследования. Изучение распространенности онкогена *MDM2* было проведено авторами вместе с норвежскими коллегами. В работе сле-

лан вывод, что популяционные частоты SNP285C важны при оценке риска развития определенных видов рака в популяции.

На коллекции биобанка коренного населения Северной Евразии изучают полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков I и II, генов репарации ДНК для исследований генетической адаптации популяций, для анализа подверженности коренного населения мультифакториальным заболеваниям, в т.ч. заболеваниям сердечно-сосудистой системы и т.д. Формирование референсных баз данных для ДНК-идентификации возможно также только с использованием коллекций популяционных биобанков.

Для дальнейшего развития популяционных биобанков России необходимо интенсивно пополнять коллекции репрезентативными выборками, проводить молекулярно-генетические исследования и биоинформатический анализ, расширяя базу данных. Потенциал использования биобанков как ресурсов информации о генофондах будет постоянно расти, способствуя развитию как фундаментальных исследований, так и прикладных медицинских направлений, в т.ч. персонализированной медицины.

РФ является крупнейшей и одной из самых этнически разнообразных стран в мире. Проект "Геном России" объединяет усилия разных биобанков и направлен на проведение полного геномного секвенирования и анализа народов России, которые являются носителями как известных, так и новых генетических вариантов адаптивного, клинического и функционального значения. В исследовании 2020г представлены результаты популяционно-специфической геномной изменчивости в России, важные для медицинской генетики [49].

Совместный генетический проект Биобанка Санкт-Петербургского государственного университета и Биобанка НМИЦ ТПМ дал мощный толчок проекту изучения генетической основы развития СД 2 типа. Исследование было посвящено открытию новых генных мишеней, связанных с ожирением и СД 2 типа. Было обнаружено несколько высокоспецифичных для конкретного случая вариантов в генах, ранее напрямую несвязанных с СД 2 типа и/или ожирением (например, *TMC8*, *PCDH1*, *PLEKHA5*, *HBQ1*, *VAV3* и *ADAMTS13*). Фармакогенетические открытия могут помочь в выявлении новых лекарственных мишеней, разработать алгоритм для персонализированного подхода к лечению СД 2 типа [1, 50].

С использованием коллекции биоматериала и базы данных Биобанка ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта" проводят приоритетные исследования генетической предрасположенности к осложнениям течения беременности [51]. В работе этого коллектива с использованием коллекций биоматериала Биобанка

в проспективном исследовании микроРНК в плазме крови в течение 1-го и 2-го триместров у беременных женщин с высоким риском преждевременных родов показали, что профиль микроРНК на ранних сроках беременности может предсказывать высокий риск преждевременных родов [52].

Важным аспектом в успехах современной медицинской генетики является возможность взаимодействия мировых биобанков. Российские исследователи провели систематическое сравнение сводной статистики GWAS для 679 сложных признаков в когортах UKB и FinnGen и продемонстрировали эффективность объединения данных крупных биобанков [53]. В следующем исследовании авторы собрали и проанализировали сводную статистику GWAS из когорты FinnGen и UKB по 24 осложнениям беременности. Было обнаружено 6 локусов, достигающих общегеномной значимости в мета-анализе для гипертензии беременных, гестационного СД и преждевременных родов. Анализ результатов GWAS выявил также причинно-следственную связь между экспрессией генов в шейке матки и гестационной АГ, а также известные и ранее неохарактеризованные генетические корреляции между осложнениями беременности и другими признаками. Для того, чтобы получить представление о молекулярных путях и отдельных генах, связанных с осложнениями течения беременности, включая наиболее изученные из них: преэклампсию, гестационный СД, преждевременные роды и отслойку плаценты, были использованы общедоступные базы данных (каталог GWAS Национального института исследований генома человека, HuGE Navigator и набор генетических и фенотипических данных UKB). Проведенный анализ позволил выделить центральные молекулярные пути для признаков, связанных с беременностью, и предполагает необходимость использования более точных и сложных стратегий анализа ассоциаций для надежного определения генетических факторов риска осложнений беременности [54].

Пандемия COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) привлекла внимание многих исследователей к теме взаимодействия между геномами вируса и человека. Было проведено множество исследований для выявления генетических факторов риска, которые предсказывают тяжесть и исход COVID-19. Однако такой анализ был затруднен в когортах ограниченного размера и/или в случае ограниченной широты покрытия генома. В следующей работе авторы попытались обойти эти проблемы путем поиска генов-кандидатов и генетических вариантов, связанных с различными количественными и бинарными признаками в когорте из 840 пациентов с COVID-19 из России, собранной в Биобанке СПб ГБУЗ Городская Больница № 40. Хотя ассоциаций на уровне отдельных генов с тяжестью и исходом за-

болевание обнаружить не удалось, было показано, что 11 независимых локусов-кандидатов связаны с количественными признаками у пациентов с COVID-19. Один из выявленных вариантов был успешно подтвержден в независимом исследовании, а три варианта оказались связанными с количественными признаками, согласно данным UKB. Более того, показано, что оценка риска, основанная на этих вариантах, может предсказать тяжесть и исход госпитализации в изученной российской когорте пациентов. Учитывая эти результаты, авторы считают важной концепцию изучения количественных признаков и обширного фенотипирования для выявления генетических факторов риска тяжелого течения COVID-19 [55].

Биобанк ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова" (организован в формате центра коллективного пользования (ЦКП "Биобанк") и работает с уникальным биоматериалом пациентов с генетическими заболеваниями: кровь/компоненты крови и витальные клеточные линии различного тканевого происхождения. Сохранение такого материала дает возможность глубокого и комплексного его исследования в течение длительного времени, в т.ч. в рамках научной кооперации [56]. Для проведения исследований по установлению и изучению маркеров генетической патологии в Биобанке ежегодно депонируют ~10-11 тыс. образцов периферической (венозной) крови пациентов. Первичный биопсийный, аутопсийный, операционный материалы подвергаются специальному процессингу с целью получения целевых клеточных линий, несущих маркеры исследуемых заболеваний. Научные и диагностические исследования, проводимые в ФГБНУ "МГНЦ" Минздрава России на моделях мутантных диплоидных линий фибробластов, охватывают широкий спектр наследственных болезней: геномные и хромосомные аномалии, наследственные болезни обмена, нарушения транскрипции и сплайсинга, митохондриальные болезни, множество изменений структурно-функционального гомеостаза тела человека, начиная от молекулярного и до организменного. Кроме того, ряд лабораторий центра с использованием методов направленной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи пациентов, разрабатывают прикладные технологии редактирования генома (CRISPR/CAS9 — Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats/CRISPR-Associated nuclease 9) для лечения моногенных заболеваний [57].

В настоящее время в сотрудничестве с научными лабораториями активно внедряются методы изучения тканеспецифической экспрессии ряда генов в первичных культурах Т-лимфобластов и диплоидных линиях уринальных клеток. Общая стратегия развития ЦКП "Биобанк" предполагает расшире-

ние сохраняемых видов биоматериала с целью наиболее полного охвата структур организма, подверженных разнообразной генетической патологии. Перспективное направление работы биобанка связано с применением клеточных технологий для исследования молекулярных механизмов нарушений функционирования мутантного генома в клетках и тканях пациентов.

ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России (Ростов-на-Дону) является крупнейшим центром в Южном федеральном округе России, оказывающим медицинскую помощь пациентам из более чем 15 регионов. Наличие Биобанка и собираемой биоресурсной коллекции образцов опухолей и метастазов, а также базы медицинских данных больных раком желудка, обеспечивает проведение генетических исследований, в частности NGS (next generation sequencing) анализа, позволяющего строить новые схемы молекулярной классификации, и экстраполировать полученные результаты на популяцию Юга России. Различные коллекции образцов формируются в криохранилище в зависимости от задач и исследований ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России и включают образцы свежесзамороженных опухолевых тканей и коллекции клеточных линий, а также цельную кровь, сыворотку и плазму крови. Базу данных использовали для проведения различных генетических и молекулярных исследований, включающих корреляции генотип-фенотип, перекрестные исследования, исследования "случай-контроль" и когортные исследования. На материале образцов тканей нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и глиальных опухолей различной степени злокачественности были выполнены исследования по выявлению прогностических биомаркеров и потенциальных мишеней для таргетной терапии методом высокопроизводительного секвенирования. Таким образом, данные коллекций биобанка играют важную роль для развития персонализированной медицины, обеспечивая раннюю диагностику и эффективные методы лечения каждому пациенту [58].

В биобанке "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" создают и хранят клеточные линии — воспроизводимый ресурс для научных исследований и практического применения. Генетическая характеристика клеточных линий входит в рутинную практику биобанков [59]. Перед пользователями открываются широкие возможности целенаправленного подбора для своих исследований панели клеточных линий с определенными мутациями или их комбинациями. Такой подход выводит на новый уровень исследования фундаментальных механизмов чувствительности и резистентности клеток к противоопухолевым препаратам, что крайне важно для персонализированного подхода к лечению. Генетически охарактеризованные клеточные линии

служат неизменным инструментом для скрининга и доклинического изучения противоопухолевых препаратов, поиска новых мишеней, а также фундаментальных исследований. Сейчас биобанки предлагают панели клеточных линий, как готовые решения для научных исследований [60].

Заключение

Обобщив результаты мировой практики и российских достижений в области медицинской генетики, можно смело утверждать, что на современном этапе биобанки и их базы данных являются основой для развития различных направлений генетических исследований и, соответственно, развития персонализированной профилактики и медицины.

Примеры эффективного использования коллекций биобанков в генетических исследованиях, приведенные в данной публикации, отражают лишь малую часть направлений исследовательских работ, проводимых в настоящий момент в России и в мире. Становится очевидным, что объединение усилий разных биобанков, совместные большие проекты дают возможность получения прорывных

результатов в этой области. Единая сеть биобанков на уровне страны или на международном уровне может обеспечить стандартизацию и гармонизацию деятельности отдельных биобанков, в т.ч. в области использования информационных систем, позволяющих решить проблему доступности, согласованности и полноты данных. Масштабные базы данных, создаваемые в рамках сетей биобанков, дают возможность проводить метаанализ геномных ассоциаций, обнаруженных в разных популяциях, что имеет решающее значение для проведения геномных исследований и разработки генетических диагностических тест-систем.

Таким образом, применение технологий биобанкирования, масштабирование коллекций биоматериала, расширение и объединение баз данных дает возможность эффективного развития медико-генетических исследований и персонализированной медицины.

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

Литература/References

1. Lazareva TE, Barbitoff YA, Changelidis AI, et al. Biobanking as a Tool for Genomic Research: From Allele Frequencies to Cross-Ancestry Association Studies. *J Pers Med*. 2022;12(12):2040. doi:10.3390/jpm12122040.
2. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15:2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
3. Zaichenoka M, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3871. (In Russ.) Зайченко М., Ершова А. И., Киселева А. В. и др. Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3871. doi:10.15829/1728-8800-2023-3871.
4. Li R, Chen Y, Ritchie MD, Moore JH. Electronic health records and polygenic risk scores for predicting disease risk. *Nat Rev Genet*. 2020;21:493-502. doi:10.1038/s41576-020-0224-1.
5. Brandenburg JT, Chen WC, Boua PR, et al. Genetic association and transferability for urinary albumin-creatinine ratio as a marker of kidney disease in four Sub-Saharan African populations and non-continental individuals of African ancestry. *Front Genet*. 2024;15:1372042. doi:10.3389/fgene.2024.1372042.
6. Ouyang D, Huang C, Liu H, et al. Comprehensive analysis of genetic associations and single-cell expression profiles reveals potential links between migraine and multiple diseases: a phenome-wide association study. *Front Neurol*. 2024;15:1301208. doi:10.3389/fneur.2024.1301208.
7. Zhao P, Ying Z, Yuan C, et al. Shared genetic architecture highlights the bidirectional association between major depressive disorder and fracture risk. *Gen Psychiatr*. 2024;37(3):e101418. doi:10.1136/gpsych-2023-101418.
8. Cao Z, Hou Y, Xu C. Leucocyte telomere length, brain volume and risk of dementia: a prospective cohort study. *Gen Psychiatr*. 2023;36(4):e101120. doi:10.1136/gpsych-2023-101120.
9. Ba H, Zhang L, Peng H, et al. Causal links between sedentary behavior, physical activity, and psychiatric disorders: a Mendelian randomization study. *Ann Gen Psychiatry*. 2024;23:9. doi:10.1186/s12991-024-00495-0.
10. Cao Y, Zhu G, Feng C, et al. Cardiovascular risk burden, dementia risk and brain structural imaging markers: a study from UK Biobank. *Gen Psychiatry*. 2024;37(1):e101209. doi:10.1136/gpsych-2023-101209.
11. Shikov AE, Skitchenko RK, Predeus AV, Barbitoff YA. Phenome-wide functional dissection of pleiotropic effects highlights key molecular pathways for human complex traits. *Sci Rep*. 2020;10:1037. doi:10.1038/s41598-020-58040-4.
12. De Vincentis A, Tavaglione F, Spagnuolo R, et al. Metabolic and genetic determinants for progression to severe liver disease in subjects with obesity from the UK Biobank. *Int J Obes*. 2022;46:486-93. doi:10.1038/s41366-021-01015-w.
13. Zhernakova DV, Le TH, Kurilshikov A, et al. Individual variations in cardiovascular-disease-related protein levels are driven by genetics and gut microbiome. *Nat Genet*. 2018;50(12):1524-32. doi:10.1038/s41588-018-0224-7.
14. Magnusson PKE, Almqvist C, Rahman I, et al. The Swedish Twin Registry: Establishment of a Biobank and Other Recent Developments. *Twin Res Hum Genet*. 2013;16(1):317-29. doi:10.1017/thg.2012.104.
15. Mitsuhashi N, Toyo-Oka L, Katayama T, et al. TogoVar: A comprehensive Japanese genetic variation database. *Hum Genome Var*. 2022;9(1):44. doi:10.1038/s41439-022-00222-9.
16. Walters RG, Millwood IY, Lin K, et al. Genotyping and population characteristics of the China Kadoorie Biobank. *Cell Genom*. 2023;3(8):100361. doi:10.1016/j.xgen.2023.100361.
17. Moon S, Kim YJ, Han S, et al. The Korea Biobank Array: Design and Identification of Coding Variants Associated with Blood Biochemical Traits. *Sci Rep*. 2019;9(1):1382. doi:10.1038/s41598-018-37832-9.
18. Ranjan R, Hasan MK, Adhikary AB. Bangladeshi Atherosclerosis Biobank and Hub: The BANGABANDHU Study. *Int J Gen Med*. 2024;17:2507-12. doi:10.2147/IJGM.S466706.

19. Thompson R, Johnston L, Taruscio D, et al. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med.* 2014;29(Suppl 3):780-7. doi:10.1007/s11606-014-2908-8.
20. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
21. Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Efimova IA, et al. Biobanking as a Necessary Tool for Research in the Field Of Personalized Medicine in the Scientific Medical Center. *Pers Med.* 2019;16(6):501-9. doi:10.2217/pme-2019-0049.
22. Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(9S):3783. (In Russ.) Шальнова С.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Гиперурикемия и артериальная гипертония у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(9S):3783. doi:10.15829/1728-8800-2023-3783.
23. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2940. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940.
24. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2987. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987.
25. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian federation: The FH-ESSE-RF study. *J Pers Med.* 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
26. Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Applicability of diagnostic criteria and high prevalence of familial dysbetalipoproteinemia in Russia: A pilot study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13159. doi:10.3390/ijms241713159.
27. Sotnikova EA, Kiseleva AV, Kutsenko VA, et al. Identification of Pathogenic Variant Burden and Selection of Optimal Diagnostic Method Is a Way to Improve Carrier Screening for Autosomal Recessive Diseases. *J Pers Med.* 2022;12(7):1132. doi:10.3390/jpm12071132.
28. Kiseleva AV, Klimushina MV, Sotnikova EA, et al. A data-driven approach to carrier screening for common recessive diseases. *J Pers Med.* 2020;10(3):140. doi:10.3390/jpm10030140.
29. Kiseleva A, Klimushina M, Sotnikova E, et al. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population. *PGPM.* 2020;13:679-86. doi:10.2147/PGPM.S278806.
30. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenok M, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population from the Ivanovo Region. *Front Genet.* 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
31. Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.И., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232.
32. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel).* 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
33. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10. doi:10.3389/fcvm.2023.1205787.
34. Myasnikov RP, Kulikova OV, Meshkov AN, et al. A splice variant of the MYH7 gene is causative in a family with isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Genes (Basel).* 2022;13(10):1750. doi:10.3390/genes13101750.
35. Myasnikov R, Bukaeva A, Kulikova O, et al. A case of severe left-ventricular noncompaction associated with splicing altering variant in the FHOD3 gene. *Genes (Basel).* 2022;13(2):309. doi:10.3390/genes13020309.
36. Myasnikov R, Brodehl A, Meshkov A, et al. The double mutation DSG2-p.S363X and TBX20-p.D278X is associated with left ventricular non-compaction cardiomyopathy: Case report. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6775. doi:10.3390/ijms22136775.
37. Marakhonov AV, Brodehl A, Myasnikov RP, et al. Noncompaction cardiomyopathy is caused by a novel in-frame desmin (DES) deletion mutation within the 1A coiled-coil rod segment leading to a severe filament assembly defect. *Hum Mutat.* 2019;40(6):734-41. doi:10.1002/humu.23747.
38. Brodehl A, Meshkov A, Myasnikov R, et al. Hemi- and homozygous loss-of-function mutations in DSG2 (desmoglein-2) cause recessive arrhythmic cardiomyopathy with an early onset. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3786. doi:10.3390/ijms22073786.
39. 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.
40. Kiseleva AV, Soplenkova AG, Kutsenko VA, et al. Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(10):3755. (In Russ.) Киселева А.В., Сопленкова А.Г., Куценко В.А. и др. Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755.
41. Kiseleva AV, Soplenkova AG, Kutsenko VA, et al. Validation of genetic risk scores for type 2 diabetes on a Russian population sample from the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):3746. (In Russ.) Киселева А.В., Сопленкова А.Г., Куценко В.А. и др. Валидация шкал генетического риска развития сахарного диабета 2 типа на выборке населения регионов России из биобанка "НМИЦ ТПМ". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(11):3746. doi:10.15829/1728-8800-2023-3746.
42. Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2022;25(2):21-30. (In Russ.) Колчина М.А., Скрипникова И.А., Мешков А.И. и др. Ассоциации костной массы и полиген-

- ного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. Остеопороз и остеопатии. 2022;25(2):21-30. doi:10.14341/osteo12951.
43. Limonova AS, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Validation of genetic risk scores for hypertension in the Central Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3801. (In Russ.) Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В. и др. Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3801. doi:10.15829/1728-8800-2023-3801.
44. Ershova AI, Meshkov AN, Kutsenko VA, et al. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3856. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Куценко В. А. и др. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3856. doi:10.15829/1728-8800-2023-3856.
45. Kiseleva AV, Vasilyev DK, Soplenkova AG, et al. Association of plasma microRNA levels with different collateral circulation degree in chronic total occlusion patients with coronary artery disease: a pilot study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(7):4086. (In Russ.) Киселева А. В., Васильев Д. К., Сопленкова А. Г. и др. Ассоциация уровней циркулирующих микроРНК плазмы с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ИБС: пилотное исследование. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):4086. doi:10.15829/1728-8800-2024-4086.
46. Balanovskaya EV, Balanovsky OP. Human population genetics. Hereditary diseases: a national guide. Edited by Academicians of RAMS Bochkov NP, Ginter EK and Puzyrev VP. Moscow: GEOTAR-Media, 2012:199-243. (In Russ.) Балановская Е. В., Балановский О. П. Популяционная генетика человека. Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Академиков РАМН Бочкова Н. П., Гинтера Е. К. и Пузырева В. П. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012:199-243. ISBN 978-5-9704-2231-1.
47. Pylev VYu, Agdzhoyan AT, Gorin IO, et al. Population biobank as a basis for determining spatial variation of clinically relevant pharmacogenetic biomarkers of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3430. (In Russ.) Пылёв В. Ю., Агджоян А. Т., Горин И. О. и др. Популяционный биобанк как основа для выявления пространственной изменчивости клинически значимых фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3430. doi:10.15829/1728-8800-2022-3430.
48. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, et al. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. Pharmacogenomics. 2019;20(11):847-65. doi:10.2217/pgs-2019-0013.
49. Zhernakova DV, Brukhin V, Malov S, et al. Genome-wide sequence analyses of ethnic populations across Russia. Genomics. 2020;112(1):442-58. doi:10.1016/j.ygeno.2019.03.007.
50. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes—Progress and Prospects. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6842. doi:10.3390/ijms21186842.
51. Glotov AS, Kazakov SV, Vashukova ES, et al. Targeted sequencing analysis of ACVR2A gene identifies novel risk variants associated with preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(17):2790-6. doi:10.1080/14767058.2018.1449204.
52. Illarionov RA, Pachuliia OV, Vashukova ES, et al. Plasma miRNA Profile in High Risk of Preterm Birth during Early and Mid-Pregnancy. Genes. 2022;13(11):2018. doi:10.3390/genes13112018.
53. Tkachenko AA, Changalidis AI, Maksutenko EM, et al. Replication of Known and Identification of Novel Associations in Biobank-Scale Datasets: A Survey Using UK Biobank and FinnGen. Genes. 2024;15(7):931. doi:10.3390/genes15070931.
54. Changalidis AI, Maksutenko EM, Barbitoff YA, et al. Aggregation of Genome-Wide Association Data from FinnGen and UK Biobank Replicates Multiple Risk Loci for Pregnancy Complications. Genes. 2022;13(12):2255. doi:10.3390/genes13122255.
55. Shcherbak SG, Changalidi AI, Barbitoff YA, et al. Identification of Genetic Risk Factors of Severe COVID-19 Using Extensive Phenotypic Data: A Proof-of-Concept Study in a Cohort of Russian Patients. Genes. 2022;13(3):534. doi:10.3390/genes13030534.
56. Tabakov VYu. Management of biobanking for medical genetics research. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3027. (In Russ.) Табаков В. Ю. Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3027. doi:10.15829/1728-8800-2021-3027.
57. Kondratyeva E, Demchenko A, Slesarenko Y, et al. Derivation of iPSC line (RCMGI002-A) from dermal fibroblasts of a cystic fibrosis female patient with homozygous F508del mutation. Stem Cell Res. 2021;53:102251. doi:10.1016/j.scr.2021.102251.
58. Kit OI, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, et al. The biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):6-11. (In Russ.) Кит О. И., Тимофеева С. В., Ситковская А. О. и др. Биобанк ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины. Современная онкология. 2022;24(1):6-11. doi:10.26442/18151434.2022.1201384.
59. Kosobokova EN, Kalinina NA, Baryshnikova MA, et al. Bioresource collections: algorithms for development and functioning; basic and applied significance. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(11):3654. (In Russ.) Кособокова Е. Н., Калинина Н. А., Барышников М. А. и др. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования, фундаментальная и прикладная значимость (на примере НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(11):3654. doi:10.15829/1728-8800-2023-3654.
60. Kosobokova EN, Kalinina NA, Konoplina KM, et al. Human Metastatic Melanoma Cell Lines Panel for In Vitro and In Vivo Investigations. J Mol Pathol. 2024;5(1):11-27. doi:10.3390/jmp5010002.