

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 11, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018 г.

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 21 11'2022 Часть 1

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бузиашивили Ю. И. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галивич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.21 11'2022 Part 1

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigskiy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Содержание

Вступительное слово

Биобанкирование

Мешков А. Н., Ярцева О. Ю., Борисова А. Л.,
Покровская М. С., Драпкина О. М.
от имени экспертной группы НАСБИО

Концепция национальной информационной
платформы биобанков Российской Федерации

Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А.,
Цай В. В., Мукомолова А. Л., Константинова Ю. Е.,
Маркин И. В., Крылов А. В., Рогозина Н. В.,
Бехтерева М. К., Тян Н. С., Орлова Е. Д.,
Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Колбасин Л. Н.,
Глотов А. С., Глотов О. С.

Формирование биобанка в структуре научных
и лечебно-диагностических учреждений
и перспективы межрегиональной интеграции

Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В.,
Уразов С. П., Анисенкова А. Ю., Миночкин А. К.,
Агафьина А. С., Щербак С. Г.

Биобанк как источник образцов для определения
референтных интервалов концентраций
циркулирующих в крови цитокинов, хемокинов
и факторов роста

Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н.,
Концевая А. В., Драпкина О. М.

Управление рисками в биобанкировании

Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О.,
Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В.,
Ващенко Л. Н., Колесников В. Е., Новикова И. А.,
Кит О. И.

Биоресурсная коллекция клеточных линий
и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии
Минздрава России

Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С.,
Мальцева А. Р., Постникова Т. Б., Насыхова Ю. А.,
Беспалова О. Н., Глотов А. С.

Характеристика биоресурсной коллекции
биообразцов от беременных женщин на разных
сроках гестации для поиска ранних биомаркеров
осложнений беременности и перспективы ее
научного использования

Кособокова Е. Н., Мальченкова А. А., Калинина Н. А.,
Косоруков В. С.

Использование метода профилирования на основе
коротких tandemных повторов для подтверждения
подлинности клеточных линий в биобанках

Покровская М. С., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А.,
Ефимова И. А., Ершова А. И., Драпкина О. М.

Подходы к автоматизации преаналитического
этапа крупномасштабных научных исследований
в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава
России

Ноздрачева А. В., Семененко Т. А.

Влияние длительного хранения образцов
сывороток крови в условиях биобанка
для проведения популяционных
сероэпидемиологических исследований

Contents

Address to the readers

Biobanking

Meshkov A. N., Yartseva O. Yu., Borisova A. L.,
Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.
on behalf of the expert group of the National Association
of Biobanks and Biobanking Specialists

The concept of the national information platform
of biobanks of the Russian Federation

Kalinin R. S., Goleva O. V., Illarionov R. A.,
Tsai V. V., Mukomolova A. L., Konstantinova Yu. E.,
Markin I. V., Krylov A. V., Rogozina N. V.,
Bekhtereva M. K., Tyan N. S., Orlova E. D.,
Donnikov M. Yu., Kovalenko L. V., Kolbasin L. N.,
Glotov A. S., Glotov O. S.

Development of a biobank in the structure of scientific
and diagnostic and treatment institutions and prospects
for interregional integration

Sushentseva N. N., Popov O. S., Apalko S. V.,
Urazov S. P., Anisenkova A. Yu., Minochkin A. K.,
Agafyina A. S., Shcherbak S. G.

Biobank as a source of samples for determination
of concentration reference ranges for cytokines,
chemokines and growth factors circulating in the blood

Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N.,
Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

Risk management in biobanking

Timofeeva S. V., Filippova S. Yu., Sitkovskaya A. O.,
Gnennaya N. V., Mezhevoval I. V., Shamova T. V.,
Vashchenko L. N., Kolesnikov V. E., Novikova I. A.,
Kit O. I.

Bioresource collection of cell lines and primary tumors
of the National Medical Research Center of Oncology
of the Ministry of Health of Russia

Pachulia O. V., Illarionov R. A., Vashukova E. S.,
Maltseva A. R., Postnikova T. B., Nasykhova Yu. A.,
Bespalova O. N., Glotov A. S.

Bioresource collection of biosamples from pregnant
women at different gestational ages for the search
for early biomarkers of pregnancy complications and
potential for its use in research

Kosobokova E. N., Malchenkova A. A., Kalinina N. A.,
Kosorukov V. S.

Using short tandem repeat profiling to validate cell lines
in biobanks

Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Kondratskaya V. A.,
Efimova I. A., Ershova A. I., Drapkina O. M.

Approaches to automation of the preanalytical phase
of large-scale research in the biobank of the National
Medical Research Center for Therapy and Preventive
Medicine of the Ministry of Health of Russia

Nozdracheva A. V., Semenenko T. A.

Influence of long-term storage of blood serum samples
in a biobank for population-based seroepidemiologic
studies

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

Перспективы биобанкирования для биомедицинских исследований в области эндокринологии

88

Chubakova K. A., Kamenskikh E. M., Bakhareva Yu. O., Saprina T. V.

Biobanking potential for biomedical research in endocrinology

Соколова Т. С., Каменских Е. М., Богута Д. В., Бахарева Ю. О., Федорова О. С.

Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования

97

Sokolova T. S., Kamenskikh E. M., Boguta D. V., Bakhareva Yu. O., Fedorova O. S.

Training in biobanking in the context of modern medical education

Копылова О. В., Ершова А. И., Ефимова И. А., Блохина А. В., Лимонова А. С., Борисова А. Л., Покровская М. С., Драпкина О. М.

Электронные истории болезни и биобанкирование

105

Kopylova O. V., Ershova A. I., Efimova I. A., Blokhina A. V., Limonova A. S., Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.

Electronic medical records and biobanking

Пылёв В. Ю., Агджоян А. Т., Горин И. О., Петрушенко В. С., Почешкова Э. А., Мирзаев К. Б., Балановская Е. В.

Популяционный биобанк как основа для выявления пространственной изменчивости клинически значимых фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний

114

Pylev V. Yu., Agdzhoyan A. T., Gorin I. O., Petrushenko V. S., Pocheshkhova E. A., Mirzaev K. B., Balanovskaya E. V.

Population biobank as a basis for determining spatial variation of clinically relevant pharmacogenetic biomarkers of cardiovascular diseases

Рецензия

Гинцбург А. Л.

Рецензия на монографию "Биобанкирование. Национальное руководство", подготовленную коллективом авторов Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию

Review of a book

135

Ginzburg A. L.

Review of the monograph "Biobanking. National Guide", prepared by a team of authors of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists

Методическое пособие

Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г., Зеленина А. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Куценко В. А., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Драпкина О. М.

Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие 

139

Methodological rationale

Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Vilkov V. G., Zelenina A. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Kotova M. B., Kutsenko V. A., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Shvabskaya O. B., Yarovaya E. B., Drapkina O. M.

How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological Rationale 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые читатели,

перед вами очередной тематический номер журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", полностью посвященный развитию биобанкирования в Российской Федерации.

В Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) в апреле 2022г сформирована экспертная группа, состоящая из 17 представителей российских биобанков. Был проведен анализ международных практик в этой области.

В статье *Мешкова А. Н. и соавт.* изложена концепция национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации (НИПБ РФ) как информационной системы, предназначенной для консолидации, обработки и использования данных о биообразцах и коллекциях биобанков страны для развития российского биобанкирования и повышения эффективности и качества научно-медицинских исследований.

Менеджмент рисков является одним из ключевых аспектов организации и управления работой биобанков и представляет собой часть общей системы менеджмента качества, направленной на своевременное выявление, анализ и минимизацию событий, способных повлечь за собой негативные последствия для биобанка, а также повлиять на качество биообразцов и ассоциированных с ними данных. В статье *Борисовой А. Л. и соавт.* представлена классификация рисков процесса биобанкирования с описанием каждой категории.

Биобанкирование — важный элемент инфраструктуры современных биомедицинских исследований, который требует высококвалифицированных специалистов. Образовательные программы и обучение должны отражать изменяющийся объем знаний и адаптироваться под задачи в области биобанкирования. Обучение биобанкированию, по мнению *Соколовой Т. С. и соавт.*, должно включать как последипломную подготовку, так и отдельные курсы повышения квалификации для обеспечения потребностей разных категорий обучающихся.

Покровской М. С. и соавт. разработана и валидирована методика проведения преаналитического этапа научного исследования, основанная на автоматизации процесса аликвотирования биообразцов сыворотки и плазмы крови. Созданный *Пылёвым В. Ю. и соавт.* геногеографический атлас выявляет закономерности в пространственной изменчивости 24 ДНК-маркеров, информативных при



кардиологической патологии (3170 образцов, 61 популяция коренного населения Восточной Европы).

Следует добавить, что коллективом авторов НАСБИО в 2022 году была опубликована монография "Биобанкирование. Национальное руководство". В нашем номере опубликована рецензия на эту монографию от профессора, академика РАН *Гинцбурга А. Л.*

Во второй части номера вниманию читателей представлено методическое пособие *Шальной С. А. и соавт.* "Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения". Методическое пособие направлено на популяризацию эпидемиологических исследований и расширение сферы использования результатов этих исследований врачами клиницистами, организаторами здравоохранения, а также лицами, принимающими решения в системе здравоохранения. Пособие полезно специалистам, планирующим разработку и проведение профилактических мероприятий по коррекции факторов риска хронических инфекционных заболеваний в масштабах популяции, а также последующую оценку эффективности проводимой профилактической работы. Материалы пособия могут быть использованы при разработке популяционной, региональной и муниципальной стратегии профилактики хронических инфекционных заболеваний и факторов их развития в России.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Концепция национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации

Мешков А. Н.¹, Ярцева О. Ю.², Борисова А. Л.¹, Покровская М. С.¹, Драпкина О. М.¹
от имени экспертной группы НАСБИО

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ООО "Геном Эксперт". Москва, Россия

Цель. Создание концепции национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации (НИПБ РФ).

Материал и методы. Для создания концепции НИПБ РФ в НАСБИО (Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкингу) в апреле 2022г была сформирована экспертная группа, состоящая из 17 представителей российских биобанков. Был проведен анализ международных практик в этой области. Для оценки состояния инфраструктуры российских биобанков в части технологии информационного сопровождения хранящегося биоматериала членами экспертной группы была сформирована анкета, состоящая из нескольких блоков вопросов. Анкетирование проводилось с апреля по июнь 2022г среди представителей российских биобанков — членов НАСБИО. Для анализа результатов анкетирования применялись методы описательной статистики.

Результаты. Всего в анкетировании приняли участие представители 16 биобанков (4 биобанка входят в структуру образовательных учреждений, 10 — в структуру научных медицинских учреждений, 1 — в негосударственное научное учреждение и 1 биобанк организован в рамках частно-государственного партнерства). Объем хранилищ биобанков варьируется от 2 до 800 тыс. единиц хранения. Показано, что большинство хранилищ (81%) используют информационные системы для внесения и хранения данных, ассоциированных с биообразцами. Биобанки используют зарубежные и российские программные продукты (53 и 47%, соответственно), при этом треть разрабатывает собственные информационные системы. Сформулирована концепция НИПБ РФ как информационной системы, предназначенной для консолидации, обработки и использования данных о биообразцах и коллекциях биобанков страны для раз-

вития российского биобанкинга и повышения эффективности и качества научно-медицинских исследований.

Заключение. Предполагается, что создание НИПБ РФ позволит улучшить взаимодействие между биобанками и конечными пользователями их услуг и будет способствовать развитию биомедицинской науки в России.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, информационная система, база данных.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают признательность членам экспертной группы НАСБИО (приложение 1) и представителям биобанков — участникам анкетирования.

Поступила 15/09-2022

Рецензия получена 15/10-2022

Принята к публикации 25/10-2022



Для цитирования: Мешков А. Н., Ярцева О. Ю., Борисова А. Л., Покровская М. С., Драпкина О. М. от имени экспертной группы НАСБИО. Концепция национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3417. doi:10.15829/1728-8800-2022-3417. EDN ODHXXV

The concept of the national information platform of biobanks of the Russian Federation

Meshkov A. N.¹, Yartseva O. Yu.², Borisova A. L.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Drapkina O. M.¹ on behalf of the expert group of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²OOO Genome Expert. Moscow, Russia

Aim. To create the concept of the national information platform of biobanks of the Russian Federation (NIPB RF).

Material and methods. In April 2022, an expert group consisting of 17 representatives of Russian biobanks was formed in National Association of Biobanks and Biobanking Specialists to create the concept of the NIPB RF. An analysis of international practices in this area was carried out. To assess the infrastructure of Russian biobanks in terms of information support for stored biomaterial, experts formed a questionnaire consisting of several blocks of questions. The survey was conducted from April

to June 2022 among representatives of Russian biobanks. Descriptive statistics were used to analyze the results of the survey.

Results. In total, representatives of 16 biobanks took part in the survey. The storage capacity of biobanks varies from 2000 to 800000 storage units. It is shown that the majority of biobanks (81%) use information systems for entering and storing related data. Biobanks use foreign and Russian software products (53 and 47%, respectively), while a third develop their own information systems. We formulated the NIPB RF concept as an information system designed for consolidating,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

[Мешков А. Н.* — к.м.н., руководитель лаборатории "Молекулярная генетика", ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ярцева О. Ю. — зам. директора по развитию, ORCID: нет, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Покровская М. С. — в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

processing and using data on biosamples for the development of Russian biobanking and improving the efficiency and quality of research.

Conclusion. The creation of the NIPB RF will improve the interaction between biobanks and end users and will develop biomedicine in Russia.

Keywords: biobank, biobanking, information system, database.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the members of the expert group of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists (appendix 1) and representatives of the biobanks participating in the survey.

Meshkov A. N.* ORCID: 0000-0001-5989-6233, Yartseva O. Yu. ORCID: none, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Pokrovskaya M. S.

ORCID: 0000-0001-6985-7131, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: meshkov@lipidclinic.ru

Received: 15/09-2022

Revision Received: 15/10-2022

Accepted: 25/10-2022

For citation: Meshkov A. N., Yartseva O. Yu., Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M. on behalf of the expert group of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists. The concept of the national information platform of biobanks of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3417. doi:10.15829/1728-8800-2022-3417. EDN ODHXV

НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, НИПБ РФ — Национальная информационная платформа биобанков РФ.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Развитие биобанкирования в России, как и во всем мире, — надежная основа повышения эффективности и качества научно-медицинских исследований, ускорения прогресса в биомедицинской науке.
- Объединение биобанков на национальном уровне является общемировой тенденцией в течение последних десяти лет.

Что добавляют результаты исследования?

- Предложена концепция национальной информационной платформы биобанков РФ как информационной системы, предназначенной для консолидации, обработки и использования данных о биообразцах и коллекциях биобанков страны, развития российского биобанкирования и повышения эффективности и качества научно-медицинских исследований.

Key messages

What is already known about the subject?

- The development of biobanking in Russia, as well as throughout the world, is a reliable basis for improving the efficiency and quality of research, accelerating progress in biomedicine.
- Consolidation of biobanks at the national level has been a global trend over the past ten years.

What might this study add?

- We propose the concept of the national platform for biobanks of the Russian Federation as an information system designed to consolidate, process and use data on biosamples, which will develop Russian biobanking and improve the efficiency and quality of research.

Введение

Прогресс в сфере биомедицинской науки в конце XX-начале XXI вв в значительной степени основан на создании и последовательном развитии сети биобанков — важнейшего инфраструктурного звена исследовательской работы не только на фундаментальном, но и на трансляционном и клиническом уровнях биомедицины. Цель работы исследовательских биобанков — бесперебойное обеспечение исследователей субстратом для активного ведения научной работы: биоматериалами разных типов и форматов, собранными законно, этично, с соблюдением стандартных требований по пробоподготовке и хранению, полноценно охарактеризованных, и ассоциированных с максимально возможным объемом клинической и лаборатор-

ной информации [1]. Развитие биобанкирования в России, как и во всем мире, — надежная основа повышения эффективности и качества научно-медицинских исследований, ускорения прогресса в биомедицинской науке. С целью объединения специалистов и исследовательских центров для создания и развития сети биобанков России в 2018г была создана Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО). Предметом деятельности НАСБИО являются: профессиональная консолидация специалистов различных направлений биомедицинских наук; внедрение рекомендаций, стандартов, регламентов, стандартных операционных процедур и форм для биобанков; создание сети биобанков России; гармонизация общего информационного поля среди

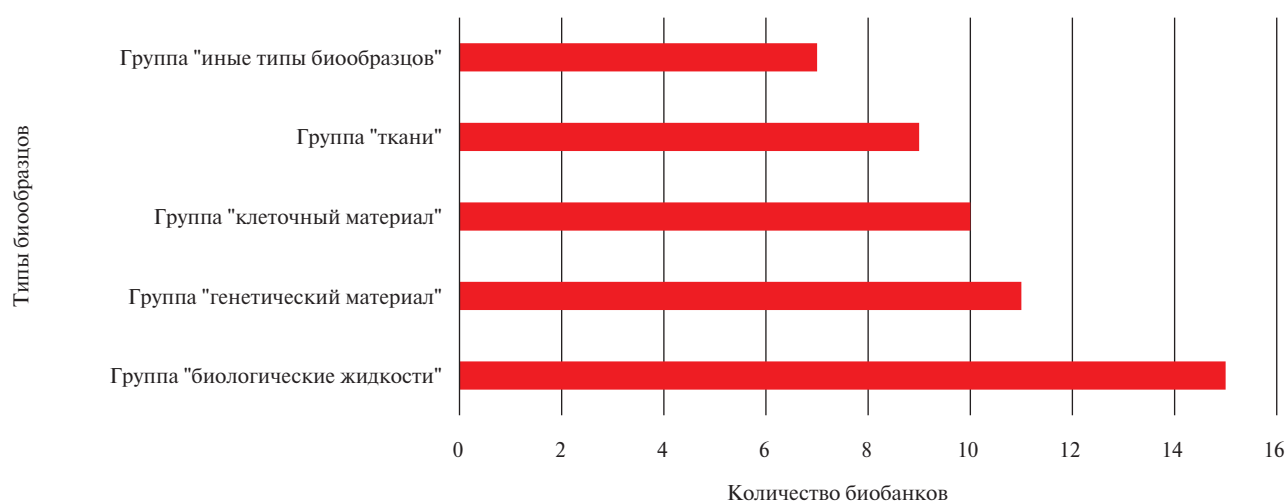


Рис. 1 Типы биоматериалов человека, находящихся на хранении в биобанках-участниках опроса.

специалистов, профессионально занимающихся биобанкированием; экспертная деятельность в области биобанкирования [2].

В настоящий момент российские биобанки находятся в процессе формирования собственных коллекций и проведения их клинического аннотирования. Крайне важным для каждого биобанка является создание удобных сервисов, позволяющих всем заинтересованным сторонам получать доступ к информации о работе биобанка и имеющихся в его распоряжении коллекциях, а также об условиях научного сотрудничества и получения биоматериалов для проведения исследований. Представление концепции создания Национальной информационной платформы биобанков РФ (НИПБ РФ) является целью данной статьи.

Материал и методы

Для создания концепции НИПБ РФ в НАСБИО в апреле 2022г была сформирована экспертная группа, состоящая из 17 представителей российских биобанков (Приложение 1). Для создания концепции НИПБ РФ проводился анализ литературы международных практик в области национальных и наднациональных информационных систем биобанков и анкетирование среди представителей российских биобанков — членов НАСБИО, направленное на оценку состояния инфраструктуры российских биобанков в части технологии информационного сопровождения хранящегося биоматериала. Для оценки состояния инфраструктуры российских биобанков членами экспертной группой была сформирована анкета, состоящая из нескольких блоков вопросов. Первый блок включал общие вопросы о биобанке, в т.ч. тип коллекции и форму собственности биобанка, тип и количество биоматериалов, находящихся на хранении, и контактные данные организации. Второй блок включал вопросы, посвященные текущему уровню автоматизации информационного сопровождения биобанка, третий — ожидания будущих потенциальных пользователей от информационной платформы в части структуры, перечня

разделов, уровней доступа и возможностей поисковой системы. Анкетирование проводилось с апреля по июнь 2022г среди представителей российских биобанков — членов НАСБИО. Для анализа результатов анкетирования применялись методы описательной статистики.

Результаты

Результаты опроса

Всего в опросе приняли участие представители 16 биобанков. Из них 4 биобанка входят в структуру образовательных учреждений, 10 биобанков — в структуру научных медицинских учреждений, 1 биобанк — в немедицинское научное учреждение и 1 биобанк организован в рамках частно-государственного партнерства. Объем хранилищ биобанков варьируется от 2 до 800 тыс. ед. хранения. По типам коллекций биобанки — участники опроса — распределились следующим образом: 14 биобанков имеют исследовательские нозологические выборки образцов, в 6 биобанках представлены диагностические выборки, в 5 биобанках — исследовательские популяционные выборки, 4 биобанка являются терапевтическими. Два биобанка дополнительно к биоматериалам человека занимаются хранением коллекций образцов биоразнообразия. Типы биоматериалов человека, представленные в биобанках, показаны на рисунке 1.

Анализ ответов, посвященных текущему состоянию автоматизации биобанков, показал, что большинство хранилищ (81%) используют информационные системы для внесения и хранения данных, ассоциированных с биоматериалами. При этом биобанки применяют как зарубежные, так и российские программные продукты (53 и 47%, соответственно), а треть биобанков использует информационные системы собственной разработки. Результаты опроса по информационным системам биобанков представлены в таблице 1.

Потребности и ожидания потенциальных пользователей НИПБ РФ, сформулированные в ответах третьего блока анкеты, и мировой опыт создания сетей биобанков продемонстрировали актуальность создания российской информационной системы и позволили экспертной группе сформировать ее концепцию.

Концепция НИПБ РФ

Предполагается, что НИПБ РФ будет представлять собой информационную систему, предназначенную для консолидации, обработки и использования данных о биологических коллекциях и образцах биобанков страны различных форм собственности и типов в интересах развития биобанкирования и научных исследований в области медицины, биотехнологии, промышленности и др.

Основными целями НИПБ РФ планируются:

- поддержка и стимулирование развития биобанкирования в стране;
- повышение эффективности процессов взаимодействия между биобанками, научными и образовательными организациями, медицинскими учреждениями и промышленностью;
- повышение эффективности научно-медицинских исследований;
- снижение зависимости российских специалистов от международных баз данных, программного обеспечения по учету биообразцов и ресурсов международных биобанков;
- содействие разработке новых лекарственных препаратов и медицинских изделий.

Основными задачами НИПБ РФ предполагается:

- организация накопления, систематизации и обработки сведений о биообразцах и коллекциях, имеющихся в распоряжении биобанков страны;
- обеспечение доступа для всех заинтересованных участников к сведениям о биообразцах;
- создание единых стандартов и правил паспортизации коллекций и биообразцов по типам;
- создание эффективных инструментов обмена коллекциями, биообразцами и сведениями о них;
- создание возможности взаимного обогащения коллекций организаций, занимающихся биобанкированием;
- организация сбора, консолидации и анализа сведений о текущем положении дел в отрасли и приоритетах развития;
- организация и координация совместных научно-исследовательских проектов с использованием ресурсов биобанков.

Общая архитектура НИПБ РФ приведена на рисунке 2. НИПБ РФ будет представлять собой интернет-портал и включать функциональные подсистемы с четким разделением функций. Выполнение функций НИПБ РФ и доступ к содержащимся

Таблица 1

Результаты опроса участников по ИС биобанков

Характеристика ИС биобанка	Показатель
Использование ИС в биобанке, n (%)	
Да	13 (81)
Нет	1 (6)
В разработке	2 (13)
Интеграция ИС с оборудованием, n (%)	
Да	1 (7)
Частично	1 (7)
Нет	14 (86)
Возможность выгрузки файлов с данными из ИС, n (%)	
Да	12 (80)
Нет	3 (20)
Наличие в ИС протокола API, n (%)	
Да	3 (20)
Нет	8 (53)
Нет данных	4 (27)
Наименование (страна производитель) ИС, n (%)	
FreezerPro (США)	7 (46)
Samples (Великобритания)	1 (7)
ЛИС "Алтай" (РФ)	1 (7)
МИС "МЕДИАЛОГ" (РФ)	1 (7)
Собственная разработка (РФ)	5 (33)

Примечание: ИС — информационная система, API — Application Programming Interface.

в ней данным и управляющим структурам должны осуществляться посредством специализированных компонентов, обладающих в т.ч. механизмами, разработанными на базе веб-технологий, для взаимодействия с пользователями. Входящие в состав НИПБ РФ подсистемы в процессе функционирования должны обмениваться информацией на основе открытых форматов обмена данными, используя входящие в их состав модули информационного взаимодействия.

НИПБ РФ должна состоять из открытой части, в которой размещается информация, доступная неавторизованным пользователям, и закрытой части, функции которой доступны только авторизованным пользователям НИПБ РФ. Закрытая часть НИПБ РФ включает функциональные и обеспечивающие подсистемы.

С точки зрения организации доступа к платформе выделяются следующие группы пользователей:

- неавторизованные пользователи — имеют ограниченный доступ к функциям и данным НИПБ РФ;
- авторизованные пользователи — пользователи НИПБ РФ, прошедшие процедуру идентификации и аутентификации и имеющие доступ к функциям и возможностям платформы в соответствии с назначенными им правами доступа в рамках ролевой модели;
- авторизованные пользователи — биобанки, размещающие информацию в НИПБ РФ, прошед-

Оператор НИПБ РФ

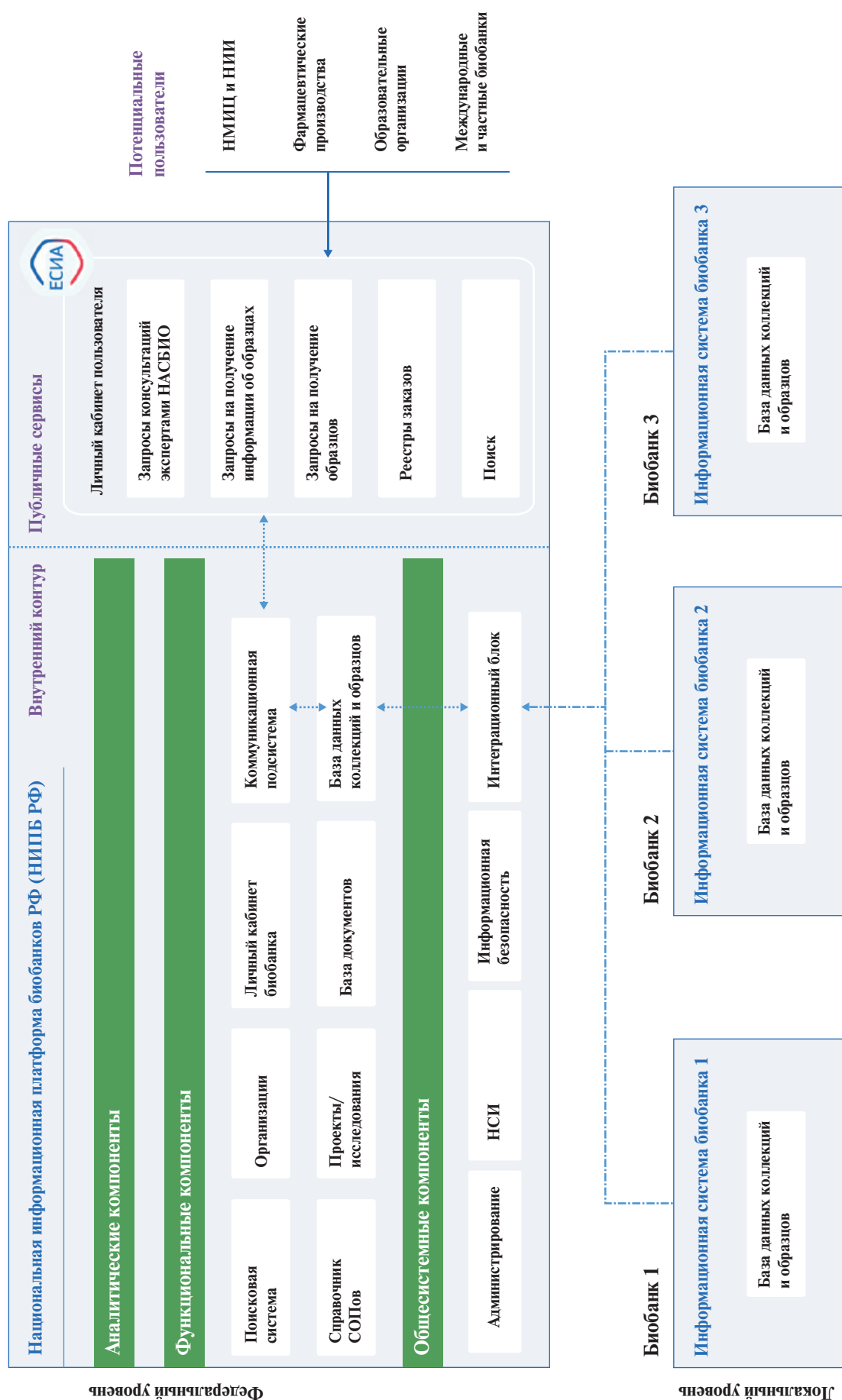


Рис. 2 Архитектура НИПБ РФ.
Примечание: СОП — стандартные операционные процедуры, НСИ — нормативно-справочная информация, НМИЦ — национальный медицинский исследовательский центр, НИИ — научно-исследовательский институт.

шие процедуру идентификации и аутентификации и имеющие полный доступ к функциям и возможностям платформы в соответствии с назначенными им правами доступа в рамках ролевой модели;

— администраторы НИПБ РФ — пользователи, имеющие доступ к обеспечивающим подсистемам и осуществляющие обслуживание, техническую поддержку и сопровождение платформы.

Обсуждение

Объединение биобанков на национальном уровне является общей мировой тенденцией в течение последних десяти лет. Наиболее яркими примерами национальных сетей являются Биобанк Великобритании (UK Biobank), представляющий собой коллекцию подробно аннотированных биообразцов от 500 тыс. британцев в возрасте 40-69 лет, Национальный биобанк Кореи (NBK), объединяющий в единую сеть 17 региональных биобанков в рамках проекта the Korea Biobank Project (KBP) и немецкий проект the German Biobank Alliance (GBA), включающий 11 хранилищ [3-5]. Предложенная концепция НИПБ РФ построена по схожему принципу. Например, база данных биообразцов Биобанка Великобритании (UK Biobank) доступна исследователям по всему миру. Витрина данных UK Biobank представляет собой сводку всей информации по участникам и биообразцам, разделенную по категориям. База находится в открытом доступе и позволяет изучить категории данных и количество участников, отвечающих заданным критериям, до подачи заявки. Политика регламентированного доступа к биообразцам и ассоциированной с ними информации включает несколько этапов: 1) подачу заявки в онлайн системе управления доступом, включающей краткую аннотацию исследования, требуемые поля базы данных, а также новые данные или переменные, которые будут получены в результате исследования; 2) рассмотрение заявки специальным комитетом; 3) оплату доступа после одобрения; 4) передачу данных, полученных по образцам, биобанку для возможности использования в других исследованиях [6]. Обязательства исследователей по передаче вновь полученных данных в биобанк после завершения исследования

позволяют систематически расширять аннотацию образцов и постепенно преобразовывать истощаемый ресурс (биообразец) в неистощаемый (данные по биообразцу).

Архитектура IT-системы немецкого проекта GBA состоит из 3-х компонентов: графического интерфейса системы запроса биообразцов, локального хранилища данных и программного обеспечения, позволяющего связывать данные биобанков-участников альянса с системой запроса биообразцов. Система запроса предоставляет пользователям данные в соответствии с несколькими уровнями доступа: незарегистрированные пользователи могут получить информацию об общем количестве биообразцов во всех биобанках сети GBA, отвечающих запрашиваемым критериям, зарегистрированные пользователи получают данные о том, сколько биообразцов по заданным критериям хранится в том или ином биобанке сети. С целью стандартизации и гармонизации данных, ассоциированных с биообразцами, используют правила описания биообразцов MIABIS (The Minimum Information About Biobank data Sharing) и SPREC (Standard PREanalytical Code, стандартный преаналитический код) [7, 8].

Таким образом, предложенная концепция НИПБ РФ, в случае ее реализации, позволит создать современную информационную систему мирового уровня.

Заключение

Предполагается, что создание НИПБ РФ позволит улучшить взаимодействие между биобанками и конечными пользователями их услуг, что будет способствовать развитию биобанкирования и биомедицинской науки в России.

Благодарности. Авторы выражают признательность членам экспертной группы НАСБИО (приложение 1) и представителям биобанков — участникам анкетирования.

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

Литература/References

1. Biobanking. National Guidelines. Ed. A. N. Meshkova, A. S. Glotova, S. V. Anisimova. National association of Biobanks and biobanking specialists. M.: Izd-vo Triumf, 2022. 308 p. il. (In Russ.) Биобанкирование. Национальное руководство. / под редакцией А. Н. Мешкова, А. С. Глотова, С. В. Анисимова. Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию. М.: Изд-во Триумф, 2022. 308 с. ил. ISBN: 978-5-93673-322-2.
2. 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.
3. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. Int J Epidemiol. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
4. Cho SY, Hong EJ, Nam JM, et al. Opening of the national biobank of Korea as the infrastructure of future biomedical science in Korea. Osong Public Health Res Perspect. 2012;3(3):177-84. doi:10.1016/j.phrp.2012.07.004.
5. Klingler C, von Jagwitz-Biegnitz M, Hartung ML, et al. Evaluating the German Biobank Node as Coordinating Institution of the German Biobank Alliance: Engaging with Stakeholders via Survey Research. Biopreserv Biobank. 2020;18(2):64-72. doi:10.1089/bio.2019.0060.

6. Trehearne A. Genetics, lifestyle and environment. UK Biobank is an open access resource following the lives of 500,000 participants to improve the health of future generations. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016;59(3):361-7. doi:10.1007/s00103-015-2297-0.
7. Merino-Martinez R, Norlin L, van Enkevort D, et al. Toward Global Biobank Integration by Implementation of the Minimum Information About Biobank Data Sharing (MIABIS 2.0 Core). Biopreserv Biobank. 2016;14(4):298-306. doi:10.1089/bio.2015.0070.
8. Lehmann S, Guadagni F, Moore H, et al. Standard preanalytical coding for biospecimens: review and implementation of the Sample PREanalytical Code (SPREC). Biopreserv Biobank. 2012;10(4):366-74. doi:10.1089/bio.2012.0012.

Приложение 1

Члены экспертной группы НАСБИО по созданию НИПБ РФ

ФИО эксперта	Основное место работы
Анисимов Сергей Владимирович	ООО "Национальный биосервис"
Апалько Светлана Вячеславовна	СПб ГБУЗ "Городская больница № 40"
Борисова Анна Львовна	ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России
Глотов Андрей Сергеевич	ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта"
Гомыранова Наталия Вячеславовна	ФГБУ "НМИЦК им. академика Е. И. Чазова" Минздрава России
Гранстрем Олег Константинович	ООО "Национальный биосервис"
Гривцова Людмила Юрьевна	Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России
Ершова Александра Игоревна	ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России
Косоруков Вячеслав Станиславович	ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России
Мальсагова Кристина Ахмедовна	ФГБНУ "Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича"
Мешков Алексей Николаевич	ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России
Миханошина Наталья Владимировна	ФГБУ "НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова" Минздрава России
Муллабаева Светлана Мининхаевна	ФГБУ "НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова" Минздрава России
Покровская Мария Сергеевна	ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России
Пустеленин Антон Владимирович	ФГБУ "НМИЦК им. академика Е. И. Чазова" Минздрава России
Табаков Вячеслав Юрьевич	ФГБНУ "Медико-генетический научный центр"
Ярцева Ольга Юрьевна	ООО "Геном Эксперт"

Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции

Калинин Р. С.^{1,2,3}, Голева О. В.¹, Илларионов Р. А.^{2,3}, Цай В. В.^{1,2}, Мукомолова А. Л.¹, Константинова Ю. Е.¹, Маркин И. В.¹, Крылов А. В.¹, Рогозина Н. В.¹, Бехтерева М. К.¹, Тянь Н. С.¹, Орлова Е. Д.¹, Донников М. Ю.³, Коваленко Л. В.³, Колбасин Л. Н.^{3,4}, Глотов А. С.², Глотов О. С.^{1,2}

¹ФГБУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства". Санкт-Петербург; ²ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта". Санкт-Петербург; ³БУ ВО ХМАО-Югры "Сургутский государственный университет". Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра; ⁴БУ ХМАО-Югры "Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства", Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Россия

Формирование биобанков в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений с перспективами межрегиональной интеграции является основополагающим звеном мониторинга и прогнозирования заболеваний различного генеза, создания и испытания высокоэффективной диагностики, разработки новых терапевтических средств.

Цель. Описание стандартных операционных процедур и принципов формирования биоресурсных коллекций (БРК) в медицинских учреждениях с организованным биобанкированием и возможности межструктурных взаимодействий.

Материал и методы. Представлены данные научно-практических биомедицинских проектов, использующих БРК, полученные от пациентов с наследственными, мультифакторными и инфекционными заболеваниями в г. Санкт-Петербурге и г. Сургуте. На сентябрь 2022г БРК, собранная на базе ФГБУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства" (г. Санкт-Петербург), включает биообразцы от 1619, а БРК, собранная на базе Медицинского института Сургутского государственного университета (г. Сургут), включает биообразцы от 450 пациентов и условно здоровых лиц разного пола и возраста. Отбор биообразцов от условно здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями и развившимися патологиями может послужить стратегически значимым ресурсом для будущих исследований в плане этиологии, эпидемиологии, формирования нормативных баз и шкал, инноваций в развитии диа-

гностических подходов и лечении народонаселения Российской Федерации.

Ключевые слова: биобанк, биоресурсная коллекция, популяционный биобанк, население, инфекционные болезни, наследственные заболевания, вирусология, генетика, стандартизация.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-02 и № 2022-05-04.

Поступила 12/09-2022

Рецензия получена 15/10-2022

Принята к публикации 02/11-2022



Для цитирования: Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А., Цай В. В., Мукомолова А. Л., Константинова Ю. Е., Маркин И. В., Крылов А. В., Рогозина Н. В., Бехтерева М. К., Тянь Н. С., Орлова Е. Д., Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Колбасин Л. Н., Глотов А. С., Глотов О. С. Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3401. doi:10.15829/1728-8800-2022-3401. EDN MYGKEL

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pancu43@gmail.com

[Калинин Р. С. — магистр биологических наук, м.н.с. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ORCID: 0000-0003-1791-7045, Голева О. В. — к.б.н., с.н.с. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ORCID: 0000-0003-3285-9699, Илларионов Р. А. — инженер-исследователь биобанка "Генофонд", м.н.с., ORCID: 0000-0003-2711-748X, Цай В. В. — м.н.с. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, м.н.с. отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0001-6488-8369, Мукомолова А. Л. — к.м.н., н.с. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ORCID: 0000-0003-2544-3265, Константинова Ю. Е. — м.н.с. НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, ORCID: 0000-0002-0422-2060, Маркин И. В. — аспирант НИО врожденных инфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9922-401X, Крылов А. В. — к.б.н., с.н.с. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ORCID: 0000-0001-5952-8430, Рогозина Н. В. — к.м.н., с.н.с. НИО врожденных инфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0968-6291, Бехтерева М. К. — к.м.н., с.н.с. НИО кишечных инфекций, ORCID: 0000-0003-2923-1630, Тянь Н. С. — м.н.с. НИО капельных инфекций, ORCID: 0000-0002-9799-5280, Орлова Е. Д. — м.н.с. НИО капельных инфекций, ORCID: 0000-0003-3971-0117, Донников М. Ю. — к.м.н., врач-лабораторный генетик, в.н.с. научного-образовательного центра медицинского института, ORCID: 0000-0003-0120-4163, Коваленко Л. В. — д.м.н., директор медицинского института, зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии, ORCID: 0000-0002-0918-7129, Колбасин Л. Н. — к.м.н., зав. медико-генетической консультацией, доцент кафедры кардиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-2721-0150, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504, Глотов О. С. — к.б.н., руководитель НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, с.н.с. отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-0091-2224].

Development of a biobank in the structure of scientific and diagnostic and treatment institutions and prospects for interregional integration

Kalinin R. S.^{1,2,3}, Goleva O. V.¹, Illarionov R. A.^{2,3}, Tsai V. V.^{1,2}, Mukomolova A. L.¹, Konstantinova Yu. E.¹, Markin I. V.¹, Krylov A. V.¹, Rogozina N. V.¹, Bekhtereva M. K.¹, Tyan N. S.¹, Orlova E. D.¹, Donnikov M. Yu.³, Kovalenko L. V.³, Kolbasin L. N.^{3,4}, Glotov A. S.², Glotov O. S.^{1,2}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency. Saint-Petersburg;

²D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology. Saint-Petersburg; ³Surgut State University. Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra; ⁴BU KhMAO-Yugra "Surgut District Clinical Center for Maternal and Childhood Health, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra, Russia

The formation of biobanks in the structure of scientific and treatment and diagnostic institutions with prospects for interregional integration is a fundamental link in monitoring and predicting diseases of various origins, creating and testing highly effective diagnostics, and developing novel therapeutic agents.

Aim. To describe standard operating procedures and principles for the formation of biobank collections (BRC) in medical institutions with biobanking.

Material and methods. The data of scientific and practical biomedical projects using BRC obtained from patients with genetic, multifactorial and infectious diseases in St. Petersburg and Surgut are presented. As of September 2022, the BRC collected on the basis of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency includes biosamples from 1619 patients, and the BRC collected in the Medical Institute of Surgut State University includes biosamples from 450 patients and healthy individuals of different sex and age. The selection of biosamples from apparently healthy individuals and patients with various diseases can serve as a strategically important resource for future research in terms of etiology, epidemiology, the development of regulatory environment and scales, innovations in the development of diagnostic approaches and treatment of the Russian population.

Keywords: biobank, biobank collection, population biobank, population, infectious diseases, genetic diseases, virology, genetics, standardization.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Fund for Scientific and Technological Development of Yugra within the research project № 2022-05-02 and № 2022-05-04.

Kalinin R. S.* ORCID: 0000-0003-1791-7045, Goleva O. V. ORCID: 0000-0003-3285-9699, Illarionov R. A. ORCID: 0000-0003-2711-748X, Tsai V. V. ORCID: 0000-0001-6488-8369, Mukomolova A. L. ORCID: 0000-0003-2544-3265, Konstantinova Yu. E. ORCID: 0000-0002-0422-2060, Markin I. V. ORCID: 0000-0001-9922-401X, Krylov A. V. ORCID: 0000-0001-5952-8430, Rogozina N. V. ORCID: 0000-0003-0968-6291, Bekhtereva M. K. ORCID: 0000-0003-2923-1630, Tyan N. S. ORCID: 0000-0002-9799-5280, Orlova E. D. ORCID: 0000-0003-3971-0117, Donnikov M. Yu. ORCID: 0000-0003-0120-4163, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129, Kolbasin L. N. ORCID: 0000-0002-2721-0150, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504, Glotov O. S. ORCID: 0000-0002-0091-2224.

*Corresponding author:
pancu43@gmail.com

Received: 12/09-2022

Revision Received: 15/10-2022

Accepted: 02/11-2022

For citation: Kalinin R. S., Goleva O. V., Illarionov R. A., Tsai V. V., Mukomolova A. L., Konstantinova Yu. E., Markin I. V., Krylov A. V., Rogozina N. V., Bekhtereva M. K., Tyan N. S., Orlova E. D., Donnikov M. Yu., Kovalenko L. V., Kolbasin L. N., Glotov A. S., Glotov O. S. Development of a biobank in the structure of scientific and diagnostic and treatment institutions and prospects for interregional integration. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3401. doi:10.15829/1728-8800-2022-3401. EDN MYGKEL

БРК — биоресурсная коллекция, ГОСТ Р ИСО — система стандартизации в РФ, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, СОП — стандартная операционная процедура(-ы), БУ ВО ХМАО-Югры "Сургут" — бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры "Сургутский государственный университет", СурГУ — Сургутский государственный университет, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России — ФГБУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства", ФГБНУ "НИИ АГР им. Д. О. Отта" — ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта", ХМАО-Югры — Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, ISO — International Organization for Standardization (международная организация по стандартизации), NGS — next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

Введение

Для современных исследований, затрагивающих такие области биомедицины, как генетика, эмбриология, репродуктология, патофизиология и другие, необходимы высокие требования к качеству исследуемого биоматериала, используемого как в научных, так и для практических целей. В связи с этим создание биобанков, как структурных подразделений научно-исследовательских и клинических медицинских центров, становится общемировой тенденцией, целью которой является создание ресурсов для развития различных направлений в области здравоохранения, в т.ч. персонализированной медицины.

Под термином "Биобанк" подразумевается специализированное хранилище биологических материалов (биорепозитория), используемых в научных и медицинских целях. Идея создания биобанков для сбора и хранения тканей и биологических жидкостей, полученных от человека, с последующим их исследованием, не нова. Первое использование термина "биобанк" было представлено в научных публикациях 1996г [1, 2]. Несмотря на то, что данный термин был предложен в прошлом столетии, на сегодняшний день нет единого мнения о его точном определении. Со временем Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биобанки являются неотъемлемой частью современных научных и диагностических исследований, благодаря стандартизации работы с биологическими образцами и получению высококачественного биоматериала.
- Коллекция биообразцов пациентов с наследственными, многофакторными и инфекционными заболеваниями и наличие данных анамнеза, клинико-лабораторного, инструментального обследований и данных об исходе заболевания позволяют обеспечить мониторинг и прогнозирование заболеваний различного генеза.

Что добавляют результаты исследования?

- Создана и охарактеризована уникальная биоресурсная коллекция образцов пациентов с наследственными, мультифакторными и инфекционными заболеваниями, а также взрослого коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа, как с различными инфекционными заболеваниями, так и генетическими особенностями нации.
- Биоресурсная коллекция может быть использована в фундаментальных и прикладных научных исследованиях, валидационных экспериментах.

Key messages

What is already known about the subject?

- Thanks to the standardization of work with biological samples and the production of high-quality biomaterial, biobanks become an integral part of modern research and diagnostic investigations.
- The collection of biosamples of patients with genetic, multifactorial and infectious diseases and the availability of history data, clinical and laboratory, instrumental examinations and data on the outcome of the disease will allow monitoring and predicting diseases of various origins.

What might this study add?

- A unique bioresource collection of samples from patients with genetic, multifactorial and infectious diseases, as well as of the adult indigenous population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug, both with various infectious diseases and genetic characteristics, was created and characterized.
- The bioresource collection can be used in basic and applied research, validation experiments.

Development, OECD) ввела для биобанка определение: "набор биологического материала и связанных с ним данных и информации, хранящихся в организованной системе, для популяции или большой подгруппы популяции" [3, 4].

Для стандартизации процесса создания биобанков международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO) разработала и представила целый ряд стандартов, которые имеют общие требования для создания структур биоресурсных коллекций: ISO 9001¹, ISO 15189², ISO 17025³, ISO 17034⁴, ISO 20387⁵. На основании стандарта ISO 20387:2018 "ISO 20387:2018, Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking", Федеральное агентство по техническому регулированию и метроло-

гии в 2021г выпустило отечественный ГОСТ Р ИСО 20387-2021 "Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования"⁶.

Для эффективной работы биобанков и создания качественной биоресурсной коллекции (БРК) необходимо выполнение требований надежности, безопасности и качества собранного биоматериала. Для удовлетворения данных критериев существуют стандарты ISO, которые представляют собой правила, рекомендации, процессы, спецификации или характеристики для стандартизации процедур и предоставления пользователям возможности выполнять задачи последовательным и повторяемым образом [5]. Также для повышения качества и воспроизводимости результатов исследований биологические образцы в БРК должны быть качественно описаны, для этого в 2011г были разработаны "Рекомендации по описанию биообразцов для улучшения качества исследований" [6], а в 2019г была опубликована адаптированная русскоязычная версия рекомендаций [7]. Кроме этого, не стоит забывать про стандартные операционные процедуры (СОП), в которых необходимо описать процесс сбора, об-

¹ ISO 9001:2015. Quality management systems — Requirements.

² ISO 15189:2012. Medical laboratories — Requirements for quality and competence.

³ ISO 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.

⁴ ISO 17034:2016. General requirements for the competence of reference material producers.

⁵ ISO 20387:2018. Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking.

⁶ ГОСТ Р ИСО 20387-2021, Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования. Москва. Российский институт стандартизации.

работки биоматериала, его регистрацию в базе данных, либо программе ввода данных; указать температурные режимы и сроки хранения биообразцов до обработки и во время хранения, также необходимо отметить подготовку биоматериала к транспортировке в "Биобанк".

В современных условиях уже появились и успешно функционируют специализированные ассоциации отечественного и международного уровня, в задачи которых входит создание интеграционных связей и обучение правилам биобанкирования для улучшения процессов стандартизации биоколлекций, являющихся "жизненно важной" основой всей подготавливаемой научно-технической продукции, создаваемой в процессе научных изысканий [8]. Коллекционирование и стабильная сохранность биообразцов дает возможность повторного, более полного исследования материалов с использованием разрабатываемых и внедряемых инновационных методов анализа, что позволяет вывести на новый уровень исследования в области наследственных заболеваний, онкологии, а также осуществлять непрерывный контроль эпидемически значимых инфекций, выявлять их связь с развитием социально-значимых болезней и патологических состояний. Кроме этого, благодаря динамично развивающейся отрасли, связанной с диагностикой инфекционных заболеваний и созданию более чувствительных методов исследований, возможно выявлять патогенные формы возбудителей болезней среди пациентов, которые относятся к группе "условно здоровые", а также проводить обучение медицинского персонала, ординаторов, аспирантов, врачей диагностических служб и смежных специальностей.

Материал и методы

Документация и разработка СОП для реализации этапов создания БРК

Согласно требованиям, к проведению научных исследований, разработаны: информированное согласие участника исследования, карта клинических данных, информационное письмо и информационный лист для участника исследования в соответствии нормативно-правовыми актами⁷. Предоставляемые пациенту документы содержат полную информацию о целях и задачах исследования, его этапах, возможных рисках, преимуществах участия в исследовании, возможности его прекращения, условиях конфиденциальности, а также данные о возможных вариантах применения полученных результатов для реализации научно-исследовательских задач. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом при ФГБУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) (протокол № 152 от

10.10.2021г) и этическим комитетом при БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет (СурГУ) (протокол № 17 от 21.10. 2021г).

Опираясь на опыт эффективно функционирующих Биобанков, являющихся участниками Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) [2], а также руководствуясь ГОСТ Р ИСО 20387-2021, в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и в Медицинском институте СурГУ были разработаны и внедрены СОП для использования единых стандартов биобанкирования, что, в свою очередь, позволило обеспечить высокое качество хранящихся образцов и согласованность действий участников межрегиональной интеграции биобанков.

Примером для организации БРК на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и Медицинского института при БУ ВО "СурГУ" послужил опыт биобанкирования, организованного ранее в отделе геномной медицины ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта" (ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта"). Создание новых БРК основывалось на алгоритме, который включает в себя пошаговые инструкции для медицинского и лабораторного персонала, участников создания БРК, на каждом этапе доставки, сбора, обработки и хранения БРК (рисунок 1) [9].

При разработке СОП для формирования БРК на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и Медицинского института при БУ ВО СурГУ, был использован опыт создания СОП ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта", с оптимизацией под особенности данного учреждения.

Для медицинского персонала, осуществляющего сбор биоматериалов непосредственно от пациентов при поступлении в стационары клиники при динамическом наблюдении, были разработаны и внедрены:

- документация (информированное согласие пациента, законного представителя пациента, не достигшего 18 лет, анкета и информационный лист для участника исследования);
- СОП взятия различных биоматериалов;
- электронный каталог (электронная база данных участников исследования).

Для персонала лабораторных служб, на базе которых организован сбор и хранение БРК, были разработаны и внедрены СОП с целью стандартизации этапов:

- пробоподготовки биообразцов;
- контроля качества биообразцов;
- хранения биообразцов;
- анализа полученных данных исследования биообразцов.

Разработанные СОП включают всю необходимую информацию о процедуре преаналитического этапа, сбора биообразцов, об условиях хранения и транспортировки биоматериала до передачи в лабораторию; пошаговую инструкцию о пробоподготовке, контроле качества полученных образцов, информацию об условиях и температуре их хранения.

Отбор биообразцов для создания БРК

Сбор биоматериала осуществляется согласно разработанным СОП и правилам проведения преаналитического этапа. Отбору подлежат в основном следующие биоматериалы:

- Периферическая кровь для последующего фракционирования (цельная кровь, плазма, лейкоцитарная

⁷ Федеральный закон "О персональных данных" от 27.07.2006 № 152-ФЗ, Федеральный закон "О биомедицинских клеточных продуктах" от 23.06.2016 № 180-ФЗ) и ГОСТ Р ИСО 14155-2014 "Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика".

воротка) помещается в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) 9/4 мл — 1 шт.; вакуумные пробирки с активатором свертывания крови 9/4 мл — 1 шт.;

- Назофарингеальный мазок отбирается в транспортную среду;
- Соскоб буккального эпителия отбирается в транспортную среду;
- Моча собирается в пластиковый контейнер для анализов (не <40 мл);
- Кал собирается в пластиковый контейнер для анализов;
- Ногтевые пластины с каждой руки собираются в герметично закрываемый полиэтиленовый пакет;
- Волосыные фолликулы (не <10 шт.) собираются в герметично закрываемый полиэтиленовый пакет.

Заполненные контейнеры с биоматериалами маркируются оригинальным идентификационным номером для защиты персональных данных с указанием времени забора образца у пациента; хранение осуществляется в холодильной камере (+4° С) не >2 ч до передачи лабораторному персоналу для проведения пробоподготовки перед долгосрочным хранением БРК.

Анамнестическая и клиническая информация о пациенте, биоматериал которого закладывается в биорепозиторий, собирается лечащим врачом пациента и/или медицинским персоналом непосредственно при поступлении больного в стационар медицинского учреждения и далее на протяжении всего периода наблюдения в точках контроля динамики заболевания. Вся получаемая информация о пациентах вносится в электронную базу данных, каждому пациенту присваивается уникальный номер. Персональные данные пациентов (на бумажных и электронных носителях) защищены и хранятся в каталогах с ограниченным доступом.

Сбор коллекции биообразцов в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и в Медицинском институте СурГУ происходит двумя способами: основная часть биологических образцов собирается в клинических подразделениях учреждений, дополнительная — в других партнерских организациях (медицинские учреждения г. Санкт-Петербурга, с которыми заключены договоры о сотрудничестве, в случае ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России или медицинскими учреждениями Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, Медицинского института СурГУ).

Транспортировка, обработка и хранение биообразцов

Первичные контейнеры с биоматериалами транспортируются в лабораторию (отдел), согласно СОП о правилах транспортировки, в термоконтейнере с хладоэлементами при температуре от +4° до +8° С. После получения биоматериала производится его обработка, согласно СОП о правилах подготовки БРК перед размещением в биорепозиторий. Методы обработки и условия хранения образцов представлены в таблице 1. В коллекции присутствуют следующие типы образцов:

- Периферическая кровь;
 - Цельная кровь;
 - Сыворотка крови;
 - Плазма крови;
 - Лейкоцитарная пленка;
- Соскоб буккального эпителия;
- Назофарингеальный мазок;

- Супернатант и осадок мочи;
- Кал;
- Супернатант кала;
- Ногтевые пластины;
- Волосыные фолликулы.

Методы обработки биообразцов и условия последующего хранения БРК представлены в таблице 1.

Хранение биообразцов осуществляется согласно СОП о правилах хранения БРК в криохранилищах биобанка научно-исследовательской или диагностической лаборатории при -80° С с использованием ультранизкотемпературного морозильника, например, HAIER (DW-86L338).

Хранение образцов, содержащих патогенные биологические агенты (ПБА) III-IV групп патогенности, в дальнейшем осуществляется в соответствии с СанПиНом непосредственно в лабораторных помещениях, оснащенных низкотемпературными морозильниками.

Электронная база данных БРК

Электронная база разработана с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и созданием пароля к файлу, с целью обеспечения доступа для узкого круга лабораторного персонала. Бумажные носители с персональными данными пациентов хранятся в сейфе, с ограниченным доступом для сотрудников; ключ от помещения находится на ответственном хранении у ответственного лица, на основании Федерального закона "О персональных данных" от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Электронная база данных БРК включает в себя информацию об образцах, полученных из лабораторной информационной системы, а также содержит дополняющие данные, в т.ч. информацию о количестве аликвот каждого типа образца; информация, о месте и условиях хранения аликвот биообразцов; информация о кратности использования, перемещениях и температурных режимах хранения биообразцов в процессе исследований и т.д.

Результаты

Описание БРК

В ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта" ранее создана БРК "Репродуктивное здоровье человека" на базе Биобанка "Генофонд". Коллекция включает биообразцы от контрольных здоровых доноров и больных с распространенными заболеваниями, влияющими на репродуктивное здоровье человека. В состав БРК входят различные типы биообразцов (компоненты крови, моча, соматические и половые клетки, биоптаты плаценты, пуповинная кровь и др.). Это уникальная коллекция материалов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности, где образцы собираются проспективно с первого триместра беременности до момента родоразрешения. Помимо этого, данная БРК включает в себя коллекции биообразцов от пациентов с моногенными заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, популяционные коллекции.

Уникальностью БРК, созданной на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, является возрастная особенность пациентов, а также инфицированность за-

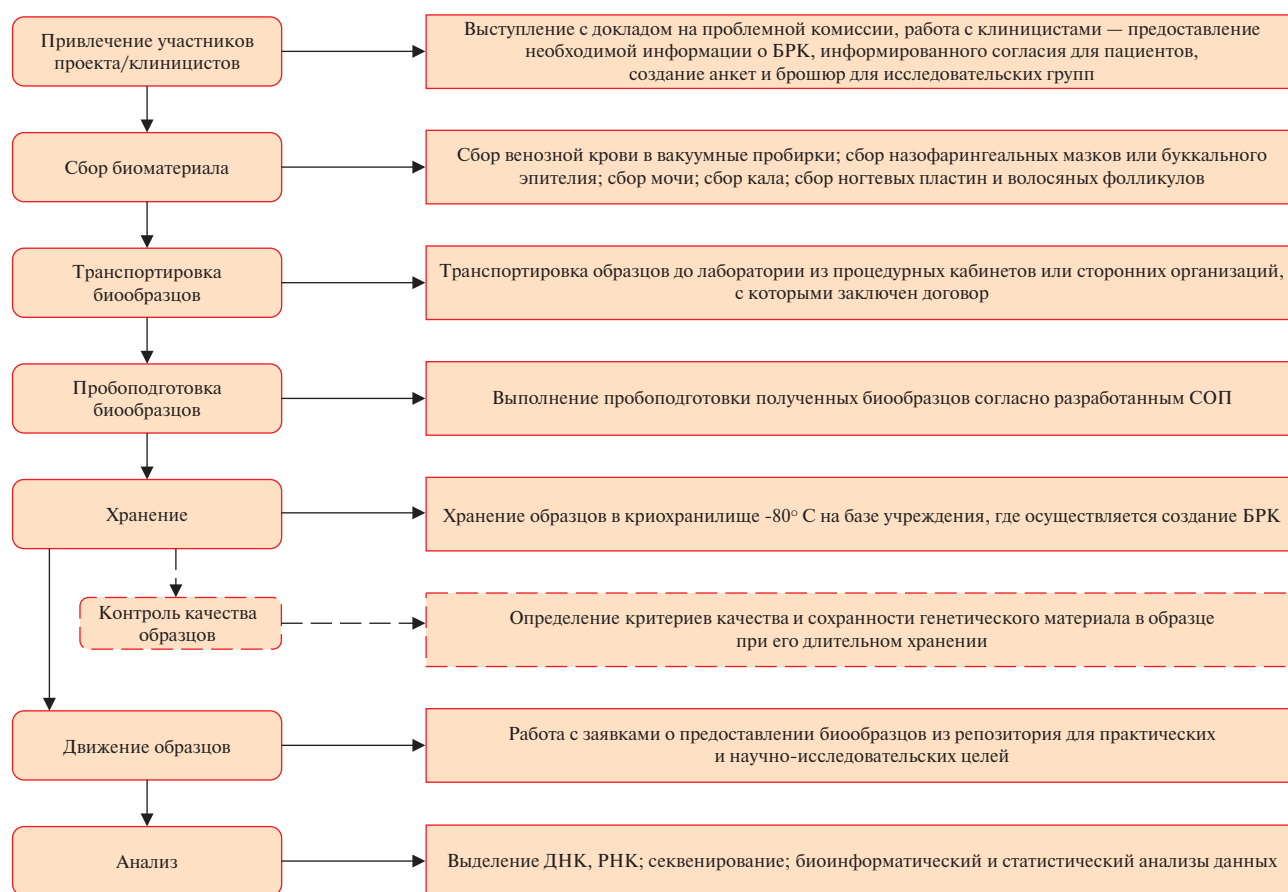


Рис. 1 Алгоритм создания БРК [9].

Примечание: БРК — биоресурсная коллекция, СОП — стандартная операционная процедура(-ы).

Таблица 1

Обработка и условия хранения биообразцов

Источник биообразца	Метод обработки	Условия хранения	Тип образца для хранения
Цельная кровь	Центрифугирование, 1600 g, $+4^{\circ}\text{C}$; центрифугирование, 2500 g, $+4^{\circ}\text{C}$	Замораживание при -80°C	Плазма
Цельная кровь	Центрифугирование, 1600 g, $+4^{\circ}\text{C}$; буфер для лизиса эритроцитов; фосфатный буфер; реагент для стабилизации РНК в тканях "RNALater"	Хранение при $+4^{\circ}\text{C}$ в течение ночи, далее замораживание при -80°C	Лейкоцитарная пленка
Цельная кровь	Центрифугирование, 3000 g, $+4^{\circ}\text{C}$	Замораживание при -80°C	Сыворотка
Цельная кровь	—	Замораживание при -80°C	Цельная кровь
Моча	Центрифугирование, 3000 g, $+4^{\circ}\text{C}$	Замораживание при -80°C	Супернатант мочи
Моча	Центрифугирование, 3000 g, $+4^{\circ}\text{C}$; фосфатный буфер	Замораживание при -80°C	Осадок клеток
Кал	Фосфатный буфер; Центрифугирование, 3000 g, $+4^{\circ}\text{C}$;	Замораживание при -80°C	Супернатант кала
Кал	—	Замораживание при -80°C	Каловая масса
Ногтевые пластины	—	Замораживание при -80°C	Ногтевые пластины
Волосяные фолликулы	Волос должен быть извлечен с волосяным фолликулом, длина образца 4-5 мм.	Замораживание при -80°C	Волосяные фолликулы

болеваниями, переносимыми в детском и подростковом возрасте с возможным развитием различных патологических состояний. В научно-клиническом

центре существуют различные научные подразделения (отделы): вирусных гепатитов и заболеваний печени; врожденной инфекционной патологии; ин-

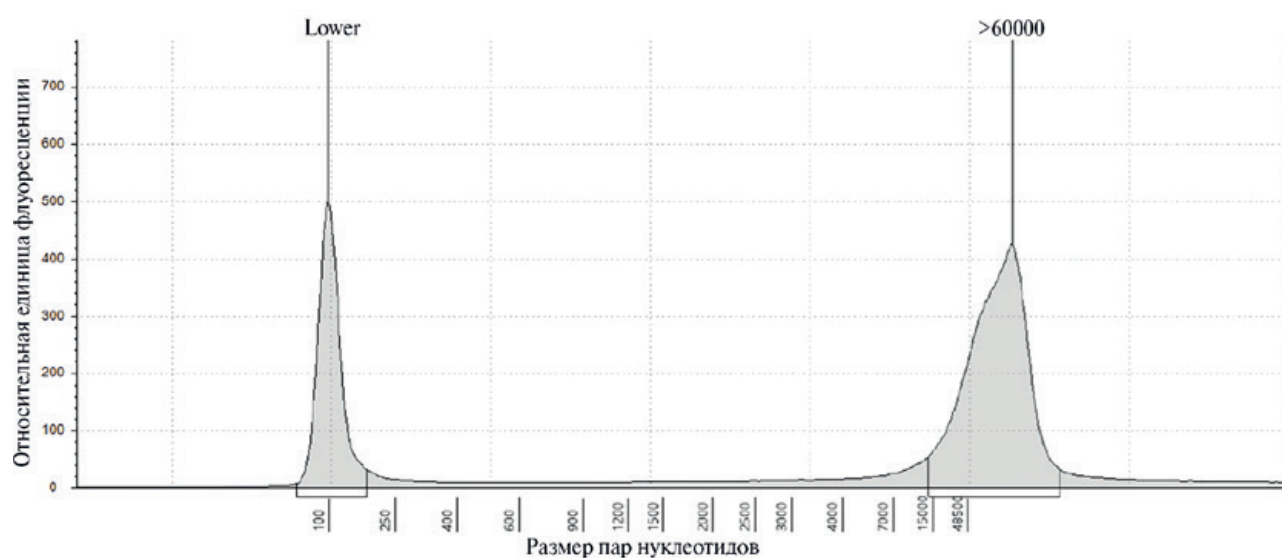


Рис. 2 Электрофореграмма геномной ДНК.

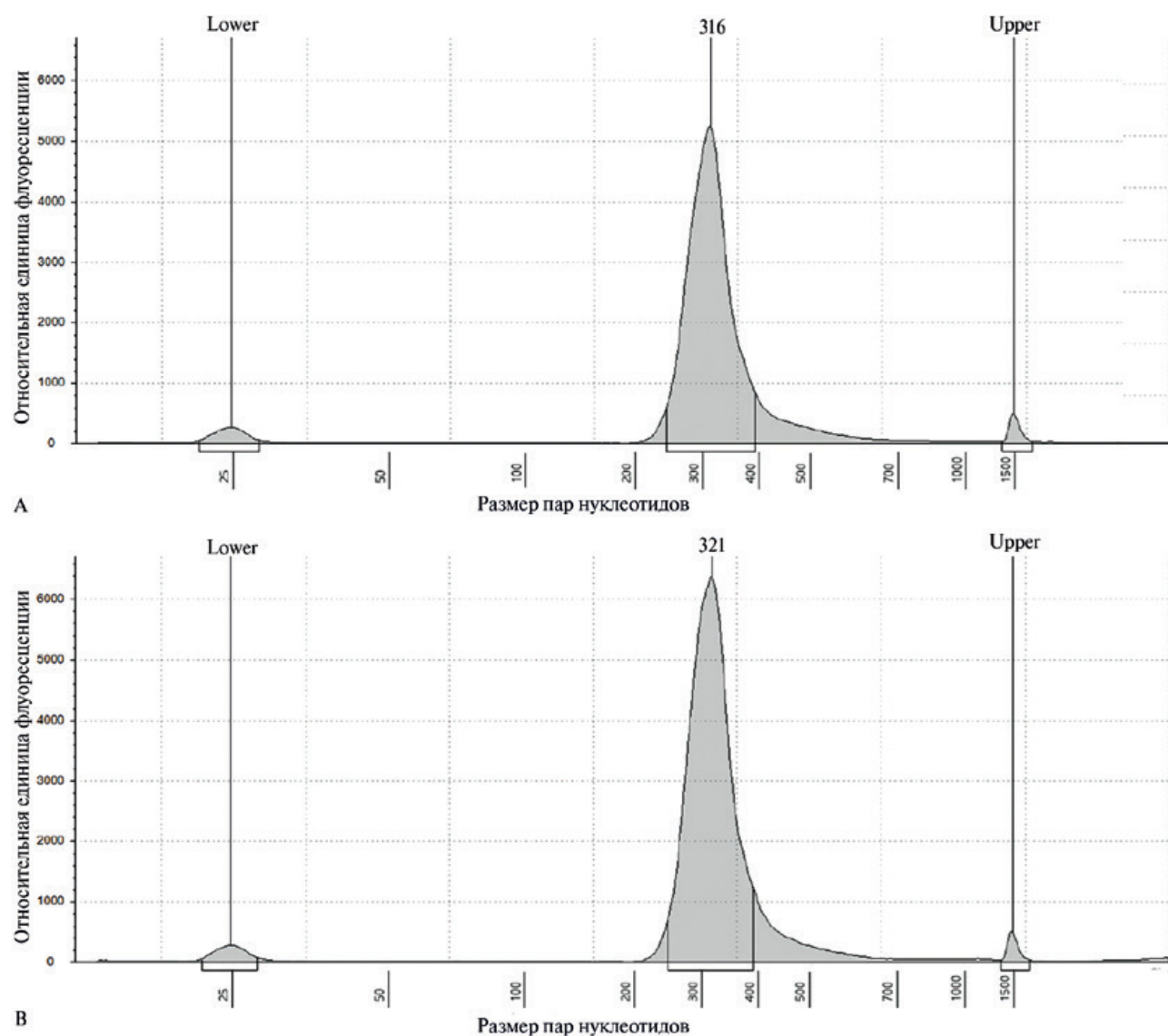


Рис. 3 Электрофореграмма библиотек ДНК (А — свежий образец цельной крови, В — после хранения 6 мес.).

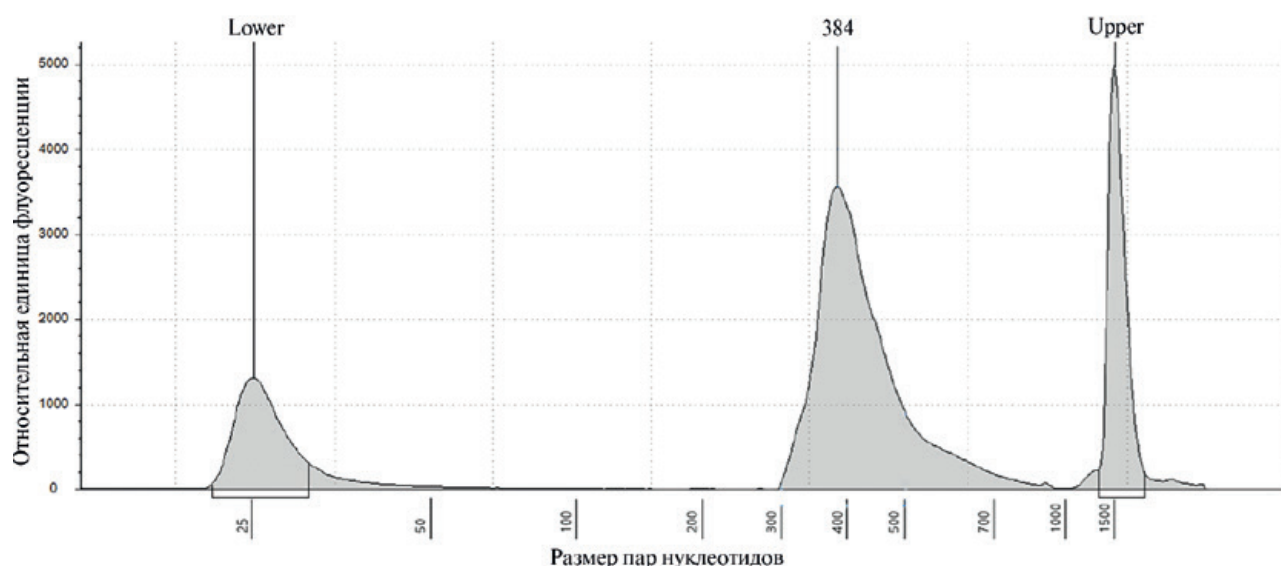


Рис. 4 Электрофореграмма библиотеки комплементарной ДНК.



Рис. 5 Структура межрегиональной интеграции БРК.

тенсивной терапии неотложных состояний; кишечных инфекций; нейроинфекций и органической патологии нервной системы; профилактики инфекционных заболеваний; реабилитации и восстановительной терапии; респираторных (капельных) инфекций. Благодаря широкому спектру научных отделов центра возможен сбор коллекций различных биологических материалов, полученных от пациентов из регионов РФ, в первую очередь из Северо-Западного региона, жителей г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, поступающих в стационар клиники центра и на амбулаторно-диагностические отделения с проведением полного сбора анамнеза и клинко-диагностического обследования в пер-

вые дни госпитализации или обращения с последовательным установлением этиологии каждого конкретного заболевания. На сентябрь 2022г БРК ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России включает биологические образцы от 1619 человек (пациенты с различными инфекционными, наследственными заболеваниями и условно здоровые лица).

Уникальность БРК на базе Медицинского института БУ ВО "СурГУ" основана на сборе биоматериалов от взрослого коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) как с различными инфекционными заболеваниями, так и генетическими особенностями нации. В Медицинском институте СурГУ имеются следующие структурные подразделения института: кафедра морфологии и физиологии, патофизиологии и общей патологии; хирургических болезней; внутренних болезней; детских болезней; акушерства; гинекологии и перинатологии; кардиологии; многопрофильной клинической подготовки. Материально-техническая база представлена целым рядом лечебно-профилактических учреждений города, а также имеются вузы-партнеры в областях, граничащих с ХМАО-Югра. На сентябрь 2022г БРК Медицинского института СурГУ включает биологические образцы от 450 человек (пациенты с постковидным синдромом, наследственными, онкологическими заболеваниями и условно здоровые лица).

Целенаправленный сбор биологических материалов на базе медицинских учреждений с функционированием БРК позволяет проводить научные исследования и выполнять инновационные практические разработки, которые могут охватывать все категории и возрастные группы населения.

На сегодняшний день, благодаря созданным на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и Меди-

Таблица 2

Контроль качества ДНК

Срок хранения, мес.	Концентрация ДНК, нг/мкл	Соотношение A260/280	Соотношение 260/230	Число целостности ДНК
0	80±13	1,9±0,1	1,9±0,1	9,6±0,2
1	79±22	1,9±0,1	1,9±0,1	9,7±0,1
3	87±17	1,9±0,1	1,9±0,1	9,3±0,4
6	74±20	1,9±0,1	1,9±0,1	9,6±0,3

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — ошибка среднего.

Таблица 3

Критерии для создания новой БРК

Критерии	ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта"	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России	Медицинский институт СурГУ
Оснащение необходимой инфраструктурой для создания БРК	В наличии	В наличии	В наличии
Технологический паспорт с описанием полного набора СОПов	В наличии	В наличии	В наличии
Характеристика образцов БРК	В наличии	В наличии	В наличии
Создание системы электронной базы данных	В наличии	В наличии	В наличии
Инвентаризация и систематизация существующих коллекций	В наличии	В наличии	В наличии
Вхождение в состав НАСБИО	В наличии	Отсутствует	Отсутствует
Регистрация образцов БРК в качестве уникальной научной установки	В наличии	Отсутствует	Отсутствует
Российская веб-платформа для работы с каталогом биообразцов	В наличии	Отсутствует	Отсутствует

Примечание: БРК — биоресурсная коллекция, СОП — стандартная операционная процедура(-ы).

цинского института СурГУ биобанкам, появились предпосылки для инициирования и эффективного выполнения различных научно-исследовательских проектов. В частности, БРК, собранная в Медицинском институте СурГУ, в высокой степени задействована в рамках выполнения гранта: "Создание биобанка с образцами биоматериалов пациентов с наследственными, мультифакторными инфекционными заболеваниями" в рамках группы проектов: "Новые подходы к генетической диагностике, лечению и профилактике частых наследственных заболеваний в ХМАО-Югре". БРК в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России способствует выполнению государственного задания (шифры 022-02 "Разработка тактики комплексной вирусологической диагностики инфекции, ассоциированной с бетагерпесвирусом человека 6 типа А/В, у детей", 023-02 "Определение генетических факторов риска развития COVID-19" и 025-02 "Разработка инновационных подходов к диагностике генотипов вируса *varicella zoster* и их роли в формировании течения заболевания").

Контроль качества биообразцов

Для проверки контроля качества биоматериалов БРК ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и БРК БУ ВО СурГУ случайным образом отобрали образцы со сроком хранения 1, 3 и 6 мес. Исследуемым ма-

териалом послужили плазма, сыворотка, цельная кровь и назофарингеальный мазок. Контроль качества осуществляли с помощью оценки качества полученных библиотек дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) для секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), а также оценки вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР), в аликвотах биоматериала с различным периодом хранения.

Качество ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК) оценивали путем измерения концентрации с помощью реагентов QuantiFluor® dsDNASystem и QuantiFluor® RNA System на приборе Quantus™ Fluorometer. Целостность ДНК и РНК оценивали с использованием автоматического капиллярного гель-электрофореза на приборе "4150 TapeStation Instrument" (Agilent Technologies), соотношения длин волн A260/A280 и A260/A230 — на спектрофотометре "Nanodrop 2000C" (Thermo Scientific). Таким же образом проводили контроль качества подготовленных библиотек ДНК и РНК для NGS.

Выполнение контроля качества биологических образцов, входящих в состав БРК, демонстрирует соответствие характеристик образцов всем предъявленным требованиям. Средние значения концентраций, соотношение A260/A280, A260/A230 и целостности образцов ДНК образцов с разным

сроком хранения были в пределах следующих пороговых значений: для соотношения A260/A280 порог значений $\geq 1,8$ указывает на чистый образец ДНК, для соотношения A260/A230 порог значений $< 1,8$ указывает на загрязнение, вызванное органическими соединениями или хаотропными агентами, которые поглощают свет на длине волны 230 нм, число целостности ДНК > 8 . Полученные данные в ходе оценки качества хранения биообразцов представлены в таблице 2.

В ходе оценки целостности ДНК после выделения, с помощью автоматического капиллярного гель-электрофореза (рисунок 2), фрагментов деградации ДНК выявлено не было. Качество библиотек ДНК, приготовленных из свежей цельной крови и из цельной крови после 6 мес. хранения, также оценивали на системе капиллярного гель-электрофореза (рисунок 3). Их качество соответствовало рекомендованным значениям инструкций к соответствующим наборам: длине фрагмента (~ 320 пар оснований) и концентрации (> 20 нг/мкл). Качество библиотеки комплементарной ДНК, материалом для которой послужила РНК, выделенная из назофарингеального мазка после 3 мес. хранения, также оценивали на системе капиллярного гель-электрофореза (рисунок 4). Качество библиотеки соответствовало рекомендованным значениям инструкций к соответствующим наборам: длине фрагмента (~ 400 пар оснований) и концентрации (> 10 нг/мкл). Данные параметры свидетельствуют о высоком качестве получаемого материала и его стабильности при долгосрочном хранении, что обеспечивает использование образцов коллекции для научно-исследовательских целей. В дальнейшем планируется проверять качество биообразцов после более длительных периодов хранения.

Взаимодействие биобанков

Общей идеей взаимодействия между биобанками ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта", ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и Медицинского института БУ ВО СурГУ является обмен опытом работы в направлении оптимизации подготовки и хранения биоматериалов с целью проведения высококачественных совместных исследований. Отметим, что БРК на базе различных медицинских учреждений по-своему уникальна, т.к. основывается на профиле заболеваний, характерном для каждого из перечисленных учреждений. Однако в каждом учреждении существуют научные направления, которые позволяют заключить научные договоры друг с другом, обмениваться биопробами (рисунок 5).

Важность создания межструктурных и межрегиональных взаимодействий продиктована анализом этиологической структуры инфекций в детской популяции г. Санкт-Петербурга, по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за 2021г, который показал

превалирование в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) неуточненных случаев (48%) и случаев вирусного поражения (40%), бактериальная инфекция зарегистрирована в 12% случаев; в структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вирусная неуточненная форма регистрировалась в 44% случаев, уточненные вирусные инфекции отмечены в 46% случаев; в структуре заболеваний печени неуточненный вирусный гепатит регистрировался в 3,7% случаев. Благодаря помещению биоматериала в биорепопозиторий и развитию молекулярных методов диагностики возможно дальнейшее исследование заболеваний с неуточненной этиологией для осуществления более качественной и быстрой медицинской помощи детям.

Помимо этого, нами были сформулированы основные критерии создания БРК, основанные на опыте коллег из ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта" (таблица 3). В таблице критерии представлены по градации от наиболее ключевых к менее важным.

Обсуждение

Как известно, основной проблемой отсутствия перехода научных исследований в клиническую практику является невоспроизводимость результатов. Поэтому именно качество биообразцов, находящихся в любом биобанке, использование стандартизированных подходов и принципов при формировании БРК гарантирует возможность проведения корректного исследования. Регулярная оценка качества позволяет минимизировать риски возникновения изменений в образцах в течение длительного времени хранения и повышает уровень достоверности результатов исследований [10].

В ходе формирования биобанков нами установлено, что наиболее частой проблемой создания БРК, на примере ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и Медицинского института БУ ВО СурГУ, является работа с медицинским персоналом в пунктах забора биоматериала. В нашем случае ошибки в преаналитике выявлялись на этапах сбора биообразцов и их транспортировки в лабораторию (отдел), несмотря на предоставленные СОП. В результате биоматериал в связи с его некорректным забором был утилизирован. Например, во время взятия назофарингеального мазка зонд был помещен не в пробирку с транспортной средой, а в полужидкий агаровый столбик пробирки. Установлены нарушения условий транспортировки, например, после взятия крови у пациента пробирка с биоматериалом не была доставлена в срок, прописанный в СОПе, и хранилась при комнатной температуре, в результате чего произошел гемолиз.

Имея пример успешного создания биобанка на базе отдела геномной медицины ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта", в работу вновь создаваемых биобанков г. Санкт-Петербурга и г. Сургута были

внесены коррекции, позволяющие своевременно избегать ошибок на преаналитическом этапе посредством коммуникативного общения с персоналом процедурных кабинетов для контроля критических моментов при получении и транспортировке биообразцов в лабораторию. После нескольких встреч с клиницистами и медицинским персоналом нам удалось избежать дальнейших ошибок и добиться высококачественных результатов.

В свою очередь, проверка качества биообразцов, хранящихся в биобанке, очень важна для приготовления библиотек и последующего NGS. Проведенный нами анализ качества с последующей проверкой сравнения результатов секвенирования, подготовленных NGS библиотек из биообразцов, взятых в исследование в день поступления крови в лабораторию (отдел), и тех же образцов со сроком хранения 6 мес., показал отсутствие различий в результатах после биоинформатической обработки данных.

Во время формирования ключевых критериев, которым должны отвечать биобанки, в качестве основных были выделены качество и эффективность БРК. Кроме того, необходимо отметить, что немаловажными компонентами в оптимальной работе биобанков являются оснащение необходимой инфраструктурой БРК, технологический паспорт с описанием полного набора СОПов, характеристика образцов БРК, создание системы электронной базы данных, инвентаризация и систематизация существующих коллекций. Менее значащими на этапе формирования биобанка оказались следующие критерии создания БРК: членство в Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), регистрация БРК образцов в качестве уникальной научной установки, участие в создании российской веб-платформы для работы с каталогом биообразцов. Это вполне соответствует опыту вновь создаваемых биобанков, которые описаны в международной литературе и международных школах для сотрудников биобанков [11].

Заключение

Создание БРК продиктовано необходимостью сохранения информации о динамических изменениях патогенных агентов, подбором биообразцов

пациентов различной расовой, гендерной принадлежности и возрастных особенностей, что является стратегически значимым заданием для будущих исследований, в ходе которых могут быть получены инновационные передовые лабораторные диагностические технологии и новые данные как о макро-, так и о микроорганизмах. Согласно нашему опыту, вновь создаваемым БРК следует уделять особое внимание в плане строгой, единообразной характеристики биоматериалов, выявления этиологической составляющей, генетических особенностей. Кроме того, БРК обязательно должна быть охарактеризована с учетом эпидемиологических особенностей, вида и качества биоматериала.

Имея необходимую информацию о коллекции биообразцов от пациентов с различными генетическими заболеваниями или заболеваниями, вызванными вирусными патогенами, можно не только выполнять научно-исследовательские программы, но и проводить клинические испытания наборов реагентов, осуществлять поиск мутаций при генетическом заболевании, либо для выявления того или иного возбудителя в случае вирусной инфекции.

В настоящее время в научном и медицинском сообществе существует запрос на использование охарактеризованных коллекций биообразцов, т.е. БРК. Применение хорошо охарактеризованного, прошедшего контроль качества материала дает возможность проводить клинические испытания медицинских изделий, в частности диагностических тест-систем, с последующим получением регистрационных удостоверений, разрешающих их применение на территории Российской Федерации.

Наиболее слабой стороной при создании биобанка оказалась работа с персоналом процедурных кабинетов, однако после нескольких встреч и детального обсуждения разработанных СОП для забора биоматериала под определенные исследования, данная проблема была решена. Также решением подобных проблем может служить вступление в ассоциацию биобанков, либо обращение к примеру создания других биобанков и их особенностей.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-02 и № 2022-05-04.

Литература/References

1. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Disc.* 2011;10(9):712. doi:10.1038/nrd3439-c1.
2. Reznik ON, Kuzmin DO, Skvortsov AE, et al. Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2016;18(4):123-32. (In Russ.) Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е. и др. Биобанки — неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016;18(4):123-32. doi:10.15825/1995-1191-2016-4-123-132.
3. Hewitt R, Watson P. Defining biobank. *Biopreserv Biobank.* 2013;11:309-15. doi:10.1089/bio.2013.0042.
4. OECD. Creation and Governance of Human Genetic Research Databases. OECD Publishing, Paris. 2006. doi:10.1787/9789264028531-en.
5. Ilesanmi OS, Afolabi AA. Biobanking of COVID-19 specimens during the pandemic: The need for enhanced biosafety. *Afr J Lab Med.* 2021;10(1):1379. doi:10.4102/ajlm.v10i1.1379.
6. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol.* 2011;119:92-101. *J Proteome Res.* 2011;10:3429-3438. *Biopreserv Biobank.* 2011;9:57-70. doi:10.1089/bio.2010.0036.
7. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Metelskaya VA, et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(6):95-9. (In Russ.) Сивакова О.В., Покровская М.С., Метельская В.А. и др. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований. *Профилактическая медицина.* 2019;22(6):95-9. doi:10.17116/profmed20192206295.
8. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank.* 2021;19:73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
9. Illarionov RA, Kosyakova OV, Vashukova ES, et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2708. (In Russ.) Илларионов Р.А., Косякова О.В., Вашукова Е.С. и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2708. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708.
10. Liu Y, Gao H, Hu Y, et al. Quality Control System in an Obstetrics and Gynecology Disease Biobank. *Biopreserv Biobank.* 2019;17(1):27-38. doi:10.1089/bio.2018.0056.
11. Kinkorová J. Education for future biobankers — The state-of-the-art and outlook. *EPMA.* 2021;10;12(1):15-25. doi:10.1007/s13167-021-00234-5.

Биобанк как источник образцов для определения референтных интервалов концентраций циркулирующих в крови цитокинов, хемокинов и факторов роста

Сушенцева Н.Н.¹, Попов О.С.¹, Апалько С.В.¹, Уразов С.П.¹, Анисенкова А.Ю.^{1,2},
Миночкин А.К.¹, Агафьина А.С.¹, Щербак С.Г.^{1,2}

¹СПб ГБУЗ "Городская больница № 40". Сестрорецк; ²ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет".
Санкт-Петербург, Россия

Цель. Определение референтных интервалов концентраций 38 цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также измерение содержания исследуемых аналитов у пациентов с нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с использованием биоматериала из репозитория биобанка.

Материал и методы. В исследование были взяты 303 образца сыворотки и плазмы крови от 281 условно-здорового донора, 242 образца от 224 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и 164 образца от 152 пациентов с ССЗ из коллекции биобанка СПб ГБУЗ "Городская больница № 40". Во всех образцах методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа была определена концентрация 38 цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Результаты. На базе измеренных концентраций в группе условно-здоровых доноров вычислены непараметрические 95% референтные интервалы с 90% доверительным интервалом. Для большинства аналитов не наблюдалось половозрастных особенностей. У доноров >65 лет была снижена концентрация макрофагального воспалительного белка 1-альфа (Macrophage inflammatory protein-1-α) и повышены уровни интерлейкина-8 и хемокина интерферон-γ-индуцированного белка 10 (Interferon-inducible protein 10). У доноров молодого возраста (18-35 лет) наблюдался более низкий уровень фактора некроза опухоли-альфа (Tumor necrosis factor-α). В группах с нейродегенеративными и ССЗ обнаружены множественные отклонения от вычисленных референтных значений.

Заключение. Определенные референтные интервалы предназначены для оценки концентраций цитокинов, хемокинов и факторов роста, определяемых в сыворотке или плазме крови с помощью реагентов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 (Merck, Millipore) на приборе MAGPIX, и не подразумевают прямого трансфера на иные аналитические методики.

Ключевые слова: референтный интервал, цитокины, хемокины, факторы роста, мультиплексный анализ, интерлейкины, биобанк.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/09-2022

Рецензия получена 18/09-2022

Принята к публикации 23/10-2022



Для цитирования: Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В., Уразов С.П., Анисенкова А.Ю., Миночкин А.К., Агафьина А.С., Щербак С.Г. Биобанк как источник образцов для определения референтных интервалов концентраций циркулирующих в крови цитокинов, хемокинов и факторов роста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3396. doi:10.15829/1728-8800-2022-3396. EDN NEVOCC

Biobank as a source of samples for determination of concentration reference ranges for cytokines, chemokines and growth factors circulating in the blood

Sushentseva N.N.¹, Popov O.S.¹, Apalko S.V.¹, Urazov S.P.¹, Anisenkova A.Yu.^{1,2}, Minochkin A.K.¹, Agafyina A.S.¹, Shcherbak S.G.^{1,2}

¹City Hospital № 40. Sestroretsk; ²Saint Petersburg State University. Saint-Petersburg, Russia

Aim. To determine the reference ranges of concentrations of 38 cytokines, chemokines and growth factors, as well as to measure the content of these analytes in patients with neurodegenerative and cardiovascular diseases (CVDs) using biomaterial from the biobank repository.

Material and methods. The study included 303 serum and plasma samples from 281 healthy donors, 242 samples from 224 patients with neurodegenerative diseases, and 164 samples from 152 patients with CVDs from the biobank of the St. Petersburg City Hospital № 40.

In all samples, the concentration of 38 cytokines, chemokines, and growth factors was determined by multiplex immunofluorescence assay.

Results. Based on the measured concentrations in the group of healthy donors, non-parametric 95% reference ranges with 90% confidence intervals were calculated. For the majority of analytes, no sex and age differences were observed. In donors >65 years of age, the concentration of macrophage inflammatory protein-1-α was reduced and the levels of interleukin-8 and the chemokine interferon-inducible protein 10 were increased. Young donors (18-35 years) had lower

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: navicula@yandex.ru

[Сушенцева Н.Н.* — биолог, ORCID: 0000-0002-5100-5229, Попов О.С. — специалист, ORCID: 0000-0003-1778-0165, Апалько С.В. — биолог, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0002-3853-4185, Уразов С.П. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5441-2911, Анисенкова А.Ю. — руководитель научно-исследовательской деятельности, доцент кафедры последипломного медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Миночкин А.К. — врач-невролог, ORCID: 0000-0002-1190-0886, Агафьина А.С. — врач-невролог, ORCID: 0000-0003-2598-4440, Щербак С.Г. — главный врач, зав. кафедрой последипломного медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5047-2792].

levels of tumor necrosis factor- α . In groups with neurodegenerative and cardiovascular diseases, multiple deviations from the calculated reference values were found.

Conclusion. Certain reference intervals are intended to evaluate the concentrations of cytokines, chemokines and growth factors determined in blood serum or plasma using Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 reagents (Merck, Millipore) on the MAGPIX system and do not imply a direct transfer to other analytical methods.

Keywords: reference interval, cytokines, chemokines, growth factors, multiplex analysis, interleukins, biobank.

Relationships and Activities: none.

Sushentseva N. N.* ORCID: 0000-0002-5100-5229, Popov O. S. ORCID: 0000-0003-1778-0165, Apalko S. V. ORCID: 0000-0002-3853-4185, Urazov S. P. ORCID: 0000-0002-5441-2911, Anisenkova A. Yu. ORCID:

0000-0001-5642-621X, Minochkin A. K. ORCID: 0000-0002-1190-0886, Agafiyina A. S. ORCID: 0000-0003-2598-4440, Shcherbak S. G. ORCID: 0000-0001-5047-2792.

*Corresponding author: navicula@yandex.ru

Received: 01/09-2022

Revision Received: 18/09-2022

Accepted: 23/10-2022

For citation: Sushentseva N. N., Popov O. S., Apalko S. V., Urazov S. P., Anisenkova A. Yu., Minochkin A. K., Agafiyina A. S., Shcherbak S. G. Biobank as a source of samples for determination of concentration reference ranges for cytokines, chemokines and growth factors circulating in the blood. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3396. doi:10.15829/1728-8800-2022-3396. EDN NEVOCC

ИЛ — интерлейкин, СПб ГБУЗ — Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Для концентраций большинства цитокинов, хемокинов и факторов роста в периферической крови в настоящий момент референтные интервалы отсутствуют.
- Показатели концентраций, измеренные с помощью тест-систем разных производителей, значительно различаются.

Что добавляют результаты исследования?

- Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа определены локальные референтные интервалы для 38 цитокинов хемокинов и факторов роста на выборке популяции Санкт-Петербурга и Ленинградской области с использованием панели реагентов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1.
- Концентрация некоторых цитокинов и хемокинов у условно-здоровых людей различается в разных возрастных группах.

Key messages

What is already known about the subject?

- There are currently no reference intervals for most cytokines, chemokines, and growth factors in peripheral blood.
- Concentrations measured with test kits from different manufacturers vary considerably.

What might this study add?

- Local reference intervals for 38 chemokine cytokines and growth factors were determined by multiplex immunofluorescence assay in a sample of the population of St. Petersburg and the Leningrad Oblast using the Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1.
- The concentration of some cytokines and chemokines in apparently healthy people varies in different age groups.

Введение

Несмотря на огромное количество научных исследований, посвященных изучению роли цитокинов, хемокинов и факторов роста в норме и при различных заболеваниях, долгое время диагностическая ценность определения системных уровней большинства этих маркеров не была очевидна. Сложность комплексной оценки цитокинового статуса заключается в том, что изменения концентраций тех или иных аналитов не являются специфичными для отдельных заболеваний и состояний [1]. Кроме того, описана широкая вариабельность спонтанной и индуцированной продукции цитокинов, связанная с генетическими

полиморфизмами кодирующих их генов [2]. В клинической практике преимущественно применяют результаты количественных тестов на основные провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ) 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8). В последнее время в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) широкое распространение получило определение уровня ИЛ-6, отражающего наличие и тяжесть основного летального осложнения COVID-19 — цитокинового шторма.

Из-за отсутствия практики массового определения большинства цитокинов, хемокинов и фак-

Таблица 1

Половозрастная структура обследованных групп пациентов

Группа	Количество пациентов	Пол	Количество биообразцов
Условно-здоровые доноры			
Молодые пациенты (18-35 лет)	41	Ж=20, М=21	42
Взрослые пациенты (36-64 года)	175	Ж=65, М=110	187
Пациенты старшего возраста (от 65 лет)	65	Ж=35, М=30	74
Всего	281	Ж=120, М=161	303
Пациенты с нейродегенеративными заболеваниями			
Молодые пациенты (18-35 лет)	19	Ж=4, М=15	22
Взрослые пациенты (36-64 года)	148	Ж=29, М=119	160
Пациенты старшего возраста (от 65 лет)	57	Ж=25, М=32	60
Всего	224	Ж=58, М=166	242
Пациенты с ССЗ			
Молодые пациенты (18-35 лет)	19	Ж=9, М=13	22
Взрослые пациенты (36-64 года)	69	Ж=48, М=21	77
Пациенты старшего возраста (от 65 лет)	64	Ж=49, М=15	65
Всего	152	Ж=106, М=49	164

Примечание: Ж — женщины, М — мужчины, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

торов роста, тест-системы, одобренные для клинического применения, малочисленны. Соответственно, не установлены и интервалы нормальных значений. Определение референтных интервалов требует наличия большой выборки условно-здоровых доноров [3]. Биобанки могут являться удобным и надежным источником биоматериала для данного типа исследований. Практика получения охарактеризованного материала из репозитория может значительно уменьшать количество временных, человеческих и материальных ресурсов, необходимых при формировании выборок.

Цель настоящей работы — определение референтных интервалов концентраций 38 цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также измерение содержания исследуемых аналитов у пациентов с нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с использованием биоматериала из репозитория биобанка.

Материал и методы

Используемый биоматериал

Для определения концентраций цитокинов, хемокинов и факторов роста использовали замороженную сыворотку и плазму крови из коллекции биобанка Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения (СПб ГБУЗ) "Городская больница № 40". Документы в рамках научно-исследовательского проекта "Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека" были одобрены Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ "Городская больница № 40" на заседании № 119 от 09 февраля 2017г. У всех участников исследования было получено письменное информированное добровольное согласие на помещение их биоматериала в биобанк с последующим использованием в научных целях.

Пациенты были разделены на три группы согласно основному диагнозу: группа пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), группа пациентов с ССЗ и условно-здоровые испытуемые доноры. Каждая группа далее была разделена на подгруппы по возрастному критерию: (1) молодые пациенты 18-35 лет, (2) взрослые пациенты 36-64 лет, (3) пациенты старшего возраста от 65 лет. Подробно половозрастная структура выборок представлена в таблице 1.

Определение концентраций цитокинов, хемокинов и факторов роста

Определение концентрации аналитов в биообразцах осуществляли с использованием панелей реагентов для одновременного определения 38 человеческих цитокинов, хемокинов и факторов роста Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 (Merck, Millipore) согласно инструкции производителя. Для детекции результата использовали оборудование для мультиплексного анализа MAGPIX (Luminex). Полный список определяемых аналитов представлен в таблице 2.

Статистическая обработка данных

Для проверки гипотезы о нормальном распределении данных использовался тест Шапиро-Уилка; показано, что характер распределения исследуемых данных не соответствовал нормальному распределению.

Для выявления межгруппового различия (как между возрастными группами, так и между группами заболеваний) в уровнях концентрации исследуемых аналитов использовался однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, в качестве *post hoc* анализа использовался тест Данна с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Для группы условно-здоровых испытуемых был вычислен непараметрический 95% референтный интервал с 90% доверительным интервалом. Для исключения выбросов использовалось расстояние Кука, для вычисления референтного интервала использовался бутстреппинг.

Таблица 2
Определяемые биомаркеры

Обозначение	Наименование
sCD40L	Растворимый лиганд CD40
EGF	Эпидермальный фактор роста
Eotaxin	Эотаксин
FGF-2	Основной фактор роста фибробластов
Flt-3L	Лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3
Fractalkine	Фракталин
G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GRO	онкоген, регулирующий рост
IFN- α 2	Интерферон альфа 2
IFN- γ	Интерферон гамма
IL-10	Интерлейкин-10
IL-12p40	Интерлейкин-12p40
IL-12p70	Интерлейкин-12p70
IL-13	Интерлейкин-13
IL-15	Интерлейкин-15
IL-17A	Интерлейкин-17A
IL-1ra	Антагонист рецептора интерлейкина 1
IL-1 α	Интерлейкин-1 альфа
IL-1 β	Интерлейкин-1 бета
IL-2	Интерлейкин-2
IL-3	Интерлейкин-3
IL-4	Интерлейкин-4
IL-5	Интерлейкин-5
IL-6	Интерлейкин-6
IL-7	Интерлейкин-7
IL-8	Интерлейкин-8
IL-9	Интерлейкин-9
IP-10	Хемокин-10
MCP-1	Моноцитарный хемотаксический белок-1
MCP-3	Моноцитарный хемотаксический белок-3
MDC	Макрофагальный хемокин
MIP-1 α	Макрофагальный воспалительный белок 1-альфа
MIP-1 β	Макрофагальный воспалительный белок 1-бета
TGF- α	Трансформирующий фактор роста-альфа
TNF- α	Фактор некроза опухоли-альфа
TNF- β	Фактор некроза опухоли-бета
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов

Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25-Q75)]. Статистический анализ и графическая презентация данных осуществлены при помощи языка программирования R версии 4.0.3 (<https://www.R-project.org/>).

Результаты

Во всех образцах, полученных от включенных в исследование пациентов, были определены концентрации 38 цитокинов, хемокинов и факторов

роста (таблица 3). Для большинства определяемых аналитов различий в зависимости от пола и возраста выявлено не было. У практически здоровых доноров >65 лет концентрация макрофагального воспалительного белка 1 альфа (Macrophage inflammatory protein-1- α , MIP-1 α) была ниже ($p<0,05$), а уровни ИЛ-8 ($p<0,05$) и хемокина 10 (Interferon-inducible protein 10, IP-10) выше ($p<0,05$ и $p<0,01$, соответственно), чем в остальных возрастных группах. У доноров молодого возраста (18-35 лет) наблюдался более низкий в сравнении с прочими возрастными группами уровень ФНО- α ($p=7,6\times 10^{-4}$).

На базе измеренных концентраций в группе условно-здоровых доноров были рассчитаны непараметрические 95% референтные интервалы с 90% доверительным интервалом (таблица 4). В группах пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и ССЗ обнаружены множественные отклонения от вычисленных референтных значений. Наиболее значимые отличия наблюдаются для некоторых ИЛ и хемокинов. Например, в группе пациентов с нейродегенеративными заболеваниями уровень ИЛ-12 оказался выше, чем у условно-здоровых доноров и пациентов с ССЗ ($p<0,0001$). У условно-здоровых доноров обнаружены более высокие концентрации ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 ($p<0,0001$ для всех случаев) и ИЛ-7 ($p=0,0043$). У пациентов с ССЗ в сравнении с условно-здоровыми лицами определяются более низкие ($p<0,0001$) концентрации макрофагального воспалительного белка 1-бета (MIP-1 β). В старшей возрастной группе пациентов с ССЗ в сравнении с пациентами с нейродегенеративными заболеваниями и условно-здоровыми донорами наблюдаются более низкие ($p<0,0001$) уровни моноцитарного хемотаксического белка 1 (Monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1).

Обсуждение

Среди всех способов определения концентраций цитокинов мультиплексное обнаружение привлекательно своей высокой пропускной способностью, а также возможностью комплексно оценивать изменения в сложной сети цитокинов [4]. Важно отметить, что данные, полученные с применением разных тест-систем, могут в значительной степени различаться. Например, значительные различия в концентрациях некоторых аналитов можно найти при сравнении полученных в настоящем исследовании референтных интервалов и концентраций 17 цитокинов и хемокинов, определенных тем же методом, но с использованием реагентов и оборудования другого производителя [5]. Крупное исследование по сопоставимости данных концентраций 18 цитокинов и хемокинов, проведенное с использованием мультиплексных панелей от 4 различных производителей, также показало, что получаемые данные значительно разнятся при ис-

Таблица 3
Концентрации анализов (пг/мл) в крови пациентов разных возрастных групп [Me (Q25-Q75)]

Аналит	Условно-здоровые доноры			Пациенты с нейродегенеративными заболеваниями			Пациенты с ССЗ		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
EGF	208,6 (58,01-271,08)	137,35 (16,09-340,58)	90,54 (9,78-194,9)	17,16 (0-135,73)	38,07 (0-180,55)	93,72 (26,51-173,43)	29,66 (0-35,01)	102,2 (22,98-278,1)	73,42 (0-173,2)
FGF-2	20,02 (16,58-46,21)	26,96 (16,33-53,79)	35,25 (16,89-81,86)	44,43 (18,8-83,58)	46,64 (13,93-79,8)	85,35 (49,8-173,08)	0 (0-61,71)	28,51 (14,61-45,44)	39,58 (2,58-52,83)
Eotaxin	123,25 (99,39-143,1)	128,5 (92,26-193,83)	125 (75,56-190,62)	112,4 (82,61-187,75)	108,1 (75,97-180,85)	171,18 (138,46-226,9)	73,46 (57,57-96,29)	104,4 (47,92-187,25)	48,9 (15,86-71,11)
TGF-α	6,94 (2,93-8,87)	4,4 (0,09-8,7)	3,75 (0,02-7,99)	1,3 (0-6,47)	0,13 (0-3,05)	4,96 (0,92-8,6)	0,39 (0-4,83)	5,59 (0,99-8,52)	4,42 (0-11,31)
G-CSF	23,44 (13,9-41,46)	12,7 (0-37,02)	17,22 (0,73-34,42)	5,84 (0-22,28)	7,16 (0-22,52)	31,64 (12,19-53,53)	50,99 (21,91-67,47)	5,96 (0-36,7)	23,22 (0-26,47)
Flt-3L	1,77 (0-30,84)	5,89 (0-38,79)	0 (0-22,17)	0 (0-1,38)	0 (0-11,83)	0 (0-4,32)	0 (0-44,89)	0 (0-22,83)	0 (0-0)
GM-CSF	7,66 (1,51-30,63)	4,92 (0-11,46)	6,54 (1,74-11,91)	3,79 (0,59-10,63)	3,18 (0-9,72)	9,85 (0-27,9)	0 (0-2,7)	0,24 (0-3,76)	1 (0-4,59)
Fractalkine	71,32 (18,43-130,3)	51,38 (16,58-144,65)	48,19 (12,16-120,62)	31,67 (11,08-94,12)	37,66 (7,61-96,88)	51,68 (32,9-129,53)	51,94 (39,02-149,1)	33,01 (0,86-69,89)	16,04 (0,86-40,84)
IFN-α2	14,52 (2,9-49)	13,69 (0-32,5)	10,28 (0-22,15)	4,24 (2,01-25,68)	4,43 (0-16,84)	6,45 (0-23,14)	0 (0-37,29)	0 (0-12,96)	0 (0-12,13)
IFN-γ	27,1 (18,76-42,5)	8,17 (2,64-19,83)	9,53 (1,61-21,17)	5,33 (0,98-14,18)	9,11 (0,53-21,02)	10,36 (5,71-24,01)	1,69 (0-12,26)	5,08 (0-18,58)	2,24 (0-13,42)
GRO	1364 (843,2-3029,25)	1539 (812,4-2365,75)	1554,83 (807-2419,42)	1050,5 (412,92-1549,75)	1054 (479,06-1815,5)	1957,92 (1416,71-2928,02)	392,55 (230,62-1160,95)	1613,5 (955,57-2310,75)	1579 (1303-1994)
IL-10	0 (0-0,83)	0 (0-0,53)	0 (0-1,71)	0 (0-0)	0 (0-2,75)	4,73 (0-12,36)	0 (0-3,7)	0 (0-0)	0 (0-0)
MCP-3	0 (0-7,14)	0 (0-3,12)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-12p40	0 (0-54,93)	0 (0-0)	0 (0-0)	2,82 (2,57-3,39)	2,62 (0-3,01)	6,77 (0-19,75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
MDC	787,5 (708,65-937,1)	678,2 (503,6-907,62)	658 (509,87-805,62)	661,8 (446,25-880,68)	803,4 (662,19-1076)	752,46 (576,03-1015,55)	619,7 (428,7-660,6)	699,9 (567,4-872,2)	446,3 (355,2-559,9)
IL-12p70	3,67 (0,16-20,63)	0,76 (0-5,11)	0,55 (0-4,23)	0,53 (0-6,71)	0 (0-6)	1,09 (0-12,61)	0 (0-0,7)	0,17 (0-3,97)	0 (0-0)
IL-13	0 (0-12,91)	0 (0-2,03)	0 (0-0)	0 (0-0,14)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-15	0,74 (0-1,87)	0,73 (0-2,65)	0 (0-2,11)	0,07 (0-1,29)	0 (0-1,07)	0 (0-4,71)	0 (0-2,7)	0 (0-1,01)	0 (0-0,02)
sCD40L	3941,38 (991,84-6379)	3161,5 (365,6-6824,13)	2421 (183,4-8239)	271,96 (184,82-689,92)	578,3 (141,6-5081,28)	6348,85 (3389,42-11378,6)	803,3 (214,5-4047,6)	1620,89 (214,37-5563,32)	2369,5 (115,28-7094,44)
IL-17A	10,46 (4,19-12,95)	4,78 (1,2-13,04)	5,77 (1,62-14,76)	1,94 (0,19-5,14)	2,83 (0-10,81)	5,66 (0-22,1)	0,43 (0-1,75)	3,47 (0,46-8,44)	0,18 (0-8,6)
IL-17A	17,86 (2,56-36,96)	0 (0-22,82)	7,35 (0-39,2)	1,7 (0-39,34)	16,47 (0-65,06)	28,38 (7,15-48,13)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-1α	0 (0-13,62)	0 (0-43,44)	6,37 (0-30,4)	12,12 (0-32,36)	13,13 (0-42,62)	10,72 (0-36,3)	0 (0-0)	0 (0-23,68)	30,42 (0-1060,25)
IL-9	0,11 (0-1,52)	0 (0-0,41)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-1β	0 (0-0)	0 (0-1,49)	0 (0-1,92)	0,18 (0-0,62)	0 (0-0,3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-2	1,66 (0-3,72)	0,22 (0-1,69)	0,02 (0-1,53)	0 (0-0,67)	0 (0-0,03)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,08)	0 (0-0)
IL-3	2,1 (0-2,36)	0,08 (0-2,13)	0 (0-1,56)	0 (0-0,48)	0 (0-0,1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-4	13,85 (7,92-18,93)	10,95 (0-23,64)	11,44 (3,33-26,9)	5,84 (0-17,37)	0 (0-5)	4,11 (0-6,57)	0 (0-3,71)	0 (0-9,63)	0 (0-13,25)
IL-5	3,21 (0-3,71)	0,62 (0-3,62)	0,51 (0-3,97)	0 (0-0,97)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,26)	0 (0-0,23)
IL-6	0 (0-0)	0 (0-4,45)	0 (0-4,72)	0 (0-3,07)	0 (0-1,62)	0 (0-4,41)	0 (0-7,75)	0 (0-5,84)	0 (0-0)

Таблица 3. Продолжение

Аналит	Условно-здоровые доноры			Пациенты с нейродегенеративными заболеваниями			Пациенты с ССЗ		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
IL-7	1,91 (0-6,37)	0,53 (0-3,73)	0,87 (0-5,38)	0 (0-3,11)	0 (0-0,21)	0 (0-5,22)	0 (0-0)	0 (0-3,66)	0 (0-0,64)
IL-8	11,36 (8,3-21,83)	13,95 (7,01-27,28)	22,64 (9,35-36,4)	3,87 (0,26-12,32)	7,68 (2,12-24,25)	24,94 (12,07-42,67)	9,88 (5,38-23,79)	10,15 (3,14-20,32)	0 (0-7,72)
IP-10	257 (153,85-474,48)	329,45 (213,55-510,28)	506,05 (312,72-839,53)	286,08 (205,69-476,92)	502,6 (274,9-810,4)	250,15 (203,07-398,56)	416,3 (331,5-444,1)	265,3 (183,85-572,6)	228,7 (126-970,7)
MCP-1	535,73 (397,33-710,81)	614 (377,95-880,8)	553,85 (337,15-833,22)	358,16 (285,83-602,35)	470,1 (290,6-810,9)	678,61 (463,94-860,23)	512,16 (387,57-731,65)	632,67 (388,39-950,52)	306,05 (0-665,27)
MIP-1α	16,25 (7,94-20,75)	9,2 (3,32-21,11)	4,9 (0-13,34)	1,7 (0-9,65)	7,22 (0-11,94)	5,44 (0-13,52)	2,71 (0-3,06)	7,48 (0-13,16)	3,79 (0-5,22)
MIP-1β	35,33 (18,67-54,8)	29,87 (16,08-48,06)	29,79 (15,76-47,67)	17,67 (13,28-30,17)	20,99 (10,63-35,99)	29,95 (17,51-48,14)	0 (0-15,89)	20,45 (0-36,89)	17,74 (3,79-18,63)
TNF-α	5,34 (2,07-11,21)	10,29 (6,02-14,99)	11,32 (7,22-15,68)	6,33 (4,76-11,15)	10,5 (5,57-13,8)	14,14 (7,4-18,54)	6,36 (4,19-8,48)	8,6 (4,92-14,66)	8,25 (3,24-18,45)
TNF-β	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
VEGFA	80,38 (16,75-151,57)	93,25 (22,42-180,4)	88,56 (28,77-147,45)	3,01 (2,22-20,71)	26,47 (3,03-113,43)	115,93 (72,53-243,19)	85,22 (8,14-170,68)	82,3 (0-236,24)	0 (0-65,37)

Примечание: возрастные группы обозначаются следующим образом: (1) молодые пациенты — 18-35 лет, (2) взрослые пациенты — 36-64 лет, (3) пациенты старшего возраста — от 65 лет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

пользовании материалов разных производителей. При этом межлабораторная воспроизводимость остается высокой, а дисперсия при использовании разных серий реагентов — минимальной [6]. Сравнение результатов определения концентраций ФНО-α и интерферона гамма (IFN-γ), измеренных с использованием разных методик, также продемонстрировало, что в зависимости от применяемой технологии получаемые значения могут значительно различаться [7].

Обнаруженные возрастные особенности концентраций MIP-1α, IL-8, IP-10 и ФНО-α в рамках обследованной выборки не противоречат другим исследованиям. В работе ученых из Корейской Республики концентрация цитокинов у различных групп (65+ и 40-) имеет возраст-зависимый характер [8]; в другом исследовании выявляют линейный рост концентрации IL-6 и ФНО-α с возрастом испытуемых [9]. Существуют доказательства того, что у детей разного возраста также отмечаются изменения уровня концентрации провоспалительных цитокинов [10, 11]. В целом секреция многих из исследуемых аналитов зависима от возраста здорового организма; результаты настоящего исследования помогут определить, проявляется ли возрастная зависимость в патологических состояниях.

Наличие большого количества отклонений от референтных значений концентраций аналитов в группах пациентов с нейродегенеративными и ССЗ, а также высокая дисперсия значений внутри этих групп полностью соответствует современным представлениям о неспецифической роли цитокинов в патогенезе множества состояний, в т.ч. при болезни Альцгеймера [12], рассеянном склерозе [13], атеросклерозе, инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца [14].

Интересно, что еще относительно недавно считалось, что в норме большинство цитокинов в крови здоровых доноров отсутствуют. В настоящее же время присутствие практически всех этих соединений можно обнаружить, хоть и в небольших концентрациях. Это объясняется не только повышением чувствительности современных методик, но и повышением требований к преаналитическому этапу [7]. Именно на преаналитическом этапе из-за нарушений техники и временных рамок забора, транспортировки, процессинга и хранения биоматериала может происходить как стимуляция клеток крови, индуцирующая выброс цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, так и распад белковых молекул под действием протеаз. Использование замороженного биоматериала из биобанков позволяет избежать сложностей, связанных с организацией преаналитического этапа, поскольку весь материал в коллекции соответствует единым требованиям. Все отклонения от стандартных протоколов документируются и могут

Таблица 4

Референтные интервалы

Аналит	Молодые пациенты (18-35 лет)	Взрослые пациенты (36-64 года)	Пациенты старшего возраста (от 65 лет)
Референтный интервал, пг/мл			
EGF	13,3-349,1	0-638,6	0-361,4
FGF-2	7,1-64,3	0-138,8	0-146,5
Eotaxin	56,4-244	21-308,4	16,1-318,3
TGF- α	0-10,6	0-17,6	0-28,9
G-CSF	0-46,4	0-110,8	0-161,4
Flt-3L	0-55,3	0-104,6	0-66,1
GM-CSF	0-35,7	0-80	0-49,8
Fractalkine	0-154	0-405,1	0-267,2
IFN- α 2	0-67,1	0-108,7	0-107,6
IFN- γ	0-88,6	0-61,5	0-43,8
GRO	159,7-4396	0-4267,8	32,4-4356
IL-10	0-8,5	0-11,3	0-29,7
MCP-3	0-84,8	0-169,4	0-180,7
IL-12p40	0-69,3	0-82,3	0-61,9
MDC	455,2-1187	134,5-1306,7	105,9-1551,1
IL-12p70	0-49,5	0-42,2	0-28
IL-13	0-107,8	0-178,7	0-229,1
IL-15	0-5,7	0-8,7	0-5,7
sCD40L	98-8095,9	0-14336,8	0-19282,2
IL-17A	0-46,6	0-41,1	0-32,8
IL-1RA	0-83,7	0-165,7	0-225,8
IL-1 α	0-163,7	0-295,2	0-147,2
IL-9	0-5,7	0-3,7	0-3,2
IL-1 β	0-22,7	0-5	0-14
IL-2	0-5,8	0-6,9	0-15
IL-3	0-3,8	0-4,2	0-2,7
IL-4	0-35,7	0-84,8	0-137,4
IL-5	0-4,6	0-28,4	0-36,2
IL-6	0-19,8	0-14,1	0-28,6
IL-7	0-9,4	0-24	0-40,9
IL-8	0-54,5	0-90,5	0-88,5
IP-10	116,3-532,2	98,5-1070,9	68,9-1276,8
MCP-1	118,6-1136,8	198,7-1286,5	71,2-1158,4
MIP-1 α	0-29,6	0-51,9	0-55,5
MIP-1 β	0-86,3	0-88,8	0-91,4
TNF- α	0-29,6	0-24,9	0-26,1
TNF- β	0-60,6	0-207,5	0-116,4
VEGFA	0-361,7	0-347,2	0-406,4

быть учтены при формировании экспериментальных выборок. Составление выборки для подобного исследования требует как сбора подробного анамнеза пациентов для исключения сочетанных и сопутствующих заболеваний, так и формирования достаточно большой группы исследуемых пациентов. На настоящий момент общемировой практикой является привлечение биобанков для сбора биоматериала и выбора необходимой группы испытуемых. Будущее развитие биобанкирования позволит проводить исследования, масштаб которых был невозможен ранее.

Заключение

Определенные референтные интервалы могут быть использованы при измерении уровней цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке и плазме крови с помощью панели реагентов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 (Merck, Millipore) на приборе MAGPIX и не подразумевают прямого трансфера на иные аналитические методики.

Благодаря наличию полной информации о состоянии здоровья доноров и истории транспортировки, процессинга и хранения образцов, биобанки являются надежным источником биоматериала для

определения референтных интервалов в тех случаях, когда тест-система позволяет использовать замороженный биоматериал.

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

Литература/References

1. Demyanov AV, Kotov AY, Simbirtsev AS. Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice. *Cytokines and Inflammation*. 2003;2(3):20-35. (In Russ.) Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление*. 2003;2(3):20-35.
2. Shevchenko AV, Konenkov VI, Prokof'ev VF, et al. Constitutional basis of the levels of spontaneous and induced production of cytokines TNA-A, IL-1 β , IL-4, IL-6 and IL-10 in healthy individuals of the European population of Russia. *Immunologiya*. 2016;37(5):232-8. (In Russ.) Шевченко А. В., Коненков В. И., Прокофьев В. Ф. и др. Конституциональные основы уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов TNA-A, IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-10 у здоровых лиц европеоидного населения России. *Иммунология*. 2016;37(5):232-8. doi:10.18821/0206-4952-2016-37-5-232-238.
3. Evgina SA, Saveliev LI. Current theory and practice of reference interval. *Laboratory service*. 2019;8(2):36-44. (In Russ.) Евгина С. А., Савельев Л. И. Современные теория и практика референтных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):36-44. doi:10.17116/labs2019802136.
4. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv Sci*. 2021;8(15):2004433. doi:10.1002/advs.202004433.
5. Ostanin AA, Chernykh ER. The comparative analysis of 17 cytokines level in serum and whole blood of healthy donors using the bioplex protein assay system. *Cytokines and Inflammation*. 2005;4(2):25-32. (In Russ.) Останин А. А., Черных Е. Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии. *Цитокины и воспаление*. 2005;4(2):25-32.
6. van Meijgaarden KE, Khatri B, Smith SG, et al. Cross-laboratory evaluation of multiplex bead assays including independent common reference standards for immunological monitoring of observational and interventional human studies. *PLoS One*. 2018;13(9):e0201205. doi:10.1371/journal.pone.0201205.
7. Arsentieva NA, Totolian AA. Methodological issues of determining concentrations of some cytokines in peripheral blood from healthy individuals. *Medical Immunology*. 2018;20(5):763-74. (In Russ.) Арсентьева Н. А., Тотолян А. А. Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц. *Медицинская иммунология*. 2018;20(5):763-74. doi:10.15789/1563-0625-2018-5-763-774.
8. Kim HO, Kim HS, Youn JC, et al. Serum cytokine profiles in healthy young and elderly population assessed using multiplexed bead-based immunoassays. *J Transl Med*. 2011;9(1):1-7. doi:10.1186/1479-5876-9-113.
9. Stowe RP, Peek MK, Cutchin MP, et al. Plasma cytokine levels in a population-based study: relation to age and ethnicity. *J Medical Biomed Sci*. 2010;65(4):429-33. doi:10.1093/gerona/glp198.
10. Berdat PA, Wehrle TJ, Küng A, et al. Age-Specific Analysis of Normal Cytokine Levels in Healthy Infants. *Clin Chem Lab*. 2003;41(10):1335-9. doi:10.1515/CCLM.2003.204.
11. Lagereva YG, Palitsyna OV, Ischenko NV. Age-dependent patterns of the baseline cytokine levels in unstimulated peripheral blood samples. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):283-90. (In Russ.) Лагерева Ю. Г., Палицына О. В., Ищенко Н. В. Возрастные особенности базового содержания цитокинов в нестимулированных образцах периферической крови. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):283-90. doi:10.46235/1028-7221-1007-ADP.
12. Minochkin AK, Lobzin VYu, Suchentseva NN, et al. New potential biomarkers of Alzheimer's disease: markers of endothelial dysfunction and neuroinflammation. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(2):35-42. (In Russ.) Миночкин А. К., Лобзин В. Ю., Сушенцева Н. Н. и др. Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):35-42. doi:10.14412/2074-2711-2022-2-35-42.
13. Zheleznikova GF, Skripchenko NV, Alekseeva LA, et al. Cytokines of adaptive immunity in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Russian Journal of Immunology*. 2017;11(1):13-25. (In Russ.) Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Алексеева Л. А. и др. Цитокины адаптивного иммунитета в патогенезе рассеянного склероза. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(1):13-25.
14. Kuznik BI. Citokiny, ateroskleroz, infarkt miokarda i aтеротромбоз. *Problemy klinicheskoy mediciny*. 2012;1(4):18-26. (In Russ.) Кузник Б. И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. *Проблемы клинической медицины*. 2012;1(4):18-26.

Управление рисками в биобанкировании

Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М.

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

Менеджмент рисков является одним из ключевых аспектов организации и управления работой биобанков и представляет собой часть общей системы менеджмента качества, направленной на своевременное выявление, анализ и минимизацию событий, которые способны повлечь за собой негативные последствия для биобанка, а также повлиять на качество биообразцов и ассоциированных с ними данных. В статье представлена классификация рисков процесса биобанкирования с описанием каждой категории.

Цель. Разработка и внедрение в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (далее — НМИЦ ТПМ) методологии идентификации, анализа, оценки и разработки мероприятий по управлению рисками процесса биобанкирования.

Материал и методы. Приведена методология процесса управления рисками, разработанная на основе литературных данных, мирового опыта и опыта биобанка НМИЦ ТПМ.

Результаты. Процедура управления рисками процесса биобанкирования разработана и внедрена в биобанке НМИЦ ТПМ в 2020г. Проведенная работа позволила выявить, проанализировать и оценить широкий круг потенциальных негативных событий и действий, способных повлечь за собой потери для биобанка как с точки зрения финансовых убытков, так и с позиций этических и технических вопросов, связанных с процессом биобанкирования. Значительное снижение частоты аварийных событий и высокая устойчивость работы биобанка в условиях воздействия различных внешних факторов доказывают эффективность применяемого подхода.

Заключение. Создание и поддержание в биобанке НМИЦ ТПМ системы управления рисками позволяет в комплексе с другими мерами обеспечить безопасность и высокое качество процедур сбора, обработки и долгосрочного хранения биоматериала и ассоциированных с ним данных путем создания среды, исключающей или минимизирующей воздействие рисков различных категорий на работу биобанка.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, управление рисками, управление качеством, система менеджмента качества биобанка, риски.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/09-2022

Рецензия получена 07/10-2022

Принята к публикации 25/10-2022



Для цитирования: Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М. Управление рисками в биобанкировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3400. doi:10.15829/1728-8800-2022-3400. EDN MWSBOA

Risk management in biobanking

Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Risk management is a key aspect of the organization and management of biobanks, which is part of the overall quality management system aimed at early detection, analysis and minimization of events, that can lead to negative consequences for the biobank, as well as affect the quality of biosamples and related data. The article presents the biobanking risk classification with the description of each category.

Aim. To develop and implement the methodology for identification, analysis, evaluation and development of risk management measures for the biobanking process in the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Material and methods. We present the methodology of the risk management process developed on the basis of the literary data, world experience and experience of the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Results. The biobanking risk management procedure was developed and implemented in the biobank of the National Medical Research

Center for Therapy and Preventive Medicine in 2020. The work carried out made it possible to identify, analyze and evaluate a wide range of potential negative events and actions that could lead to biobank damage, both in the form of financial losses and ethical and technical issues related to the biobanking process. A significant reduction in the frequency of emergency events and the high stability of the biobank operation under the influence of various external factors prove the effectiveness of the approach used.

Conclusion. The creation and maintenance of a risk management system in the biobank allows, in combination with other measures, to ensure the safety and high quality of the procedures for collecting, processing and long-term storage of biomaterial and related data by creating an environment that rules out or minimizes the impact of various risks.

Keywords: biobank, biobanking, risk management, quality management, biobank quality management system, risks.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aborisova@gnicpm.ru

[Борисова А. Л.* — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель лаборатории "Молекулярной генетики", ORCID: 0000-0001-5989-6233, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Relationships and Activities: none.

Borisova A. L.* ORCID: 0000-0003-4020-6647, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: aborisova@gnicpm.ru

Received: 07/09-2022

Revision Received: 07/10-2022

Accepted: 25/10-2022

For citation: Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Risk management in biobanking. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3400. doi:10.15829/1728-8800-2022-3400. EDN MWSBOA

ИС — информированное согласие, СОП — стандартная операционная процедура, ИТ — информационные технологии, СМК — система менеджмента качества, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Процедура управления рисками входит в перечень обязательных процедур системы менеджмента качества биобанка и представляет собой комплекс мер, направленных на систематическое выявление, анализ, оценку рисков и разработку мер по управлению ими.
- Актуальность разработки и внедрения мероприятий по управлению рисками обусловлена высокой ценностью биоматериала, хранимого в биобанках.

Что добавляют результаты исследования?

- Проанализированы литературные данные, и создана система управления рисками в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.
- Данные, полученные авторами, могут быть использованы как алгоритм действий для внедрения системы управления рисками в деятельность различных биобанков России.

Key messages

What is already known about the subject?

- The risk management is included in the list of mandatory procedures of the biobank's quality management system and is a set of measures aimed at systematic identification, analysis, assessment of risks and development of measures to manage them.
- The relevance of the development and implementation of risk management measures is due to the high value of biomaterial stored in biobanks.

What might this study add?

- Literature data were analyzed and a risk management system was created in the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.
- The data obtained by the authors can be used as an algorithm of actions for introducing a risk management system in the work of biobanks in Russia.

Введение

Менеджмент рисков в последние годы стал одним из ключевых аспектов организации и управления работой биобанков и представляет собой часть общей системы управления, направленной на преждевременное выявление, анализ и минимизацию событий, реализация которых способна повлечь за собой негативные последствия для биобанка, а также повлиять на качество биообразцов и ассоциированных с ними данных [1, 2].

В соответствии с определением, приведенным в стандарте ГОСТ Р ИСО 31000, риск — это следствие влияния неопределенности на достижение поставленных целей¹.

В отношении деятельности биобанка риски можно разделить на 2 основных группы — стратегические и операционные, которые в свою очередь включают несколько категорий (рисунок 1):

Стратегические риски

1. Правовые, этические и репутационные риски

Строгое соблюдение этических требований, предъявляемых к биобанкированию и дальнейшему использованию биоматериала человека в научных исследованиях, является основой работы современных биобанков [3]. Вопросы создания биобанка, утверждения и введения в оборот различных регламентирующих его деятельность документов должны контролироваться локальным этическим комитетом. Главным инструментом управления данной категорией рисков является подписание участником исследования информированного согласия (ИС). ИС — это документ, который содержит информацию для пациента/донора о целях научного исследования, участником которого он может стать, методиках выполнения медицинских процедур, проводимых для получения биообразца и их возможных последствиях, а также подтверждает добровольность предоставления пациентами и донорами биологических образцов, гарантирует

¹ ГОСТ Р ИСО 31000-2019 Менеджмент риска. Принципы и руководство. М.: Стандартинформ, 2020. 14 с.

сохранность персональных данных участников исследований посредством выполнения алгоритмов деперсонализации данных, обеспечивает безопасность используемых процедур получения биологического материала. Наличие подписанного и правильно оформленного ИС для каждого биообразца, хранящегося в биобанке, обязательно для предотвращения риска неправомерного хранения и использования биоматериала [4, 5].

2. Информационные риски

Проблема потери и неправильного внесения данных, ассоциированных с биообразцами, в настоящее время становится менее распространенной вследствие значительного развития в сфере информатизации биобанков и появления соответствующего программного обеспечения и технических средств, однако некоторые биобанки по-прежнему хранят информацию в формате электронных таблиц или вводят большие объемы данных вручную. Для выявления ошибок и минимизации рисков, связанных с информацией, сопровождающей биоматериал, рекомендуется проводить систематические аудиты баз данных биобанка, допускать к работе с данными сотрудников, имеющих соответствующие навыки и опыт, и применять инструменты автоматизированного резервного копирования.

Еще одним важным аспектом работы информационных систем, применяемых биобанками, является проблема защиты персональных данных участников исследований от утечки и несанкционированного доступа. Мероприятия по управлению информационными рисками должны включать обязательную деперсонализацию данных, сопровождающих биообразцы, резервное копирование баз данных биобанка, использование лицензионного программного обеспечения и программ защиты от хакерских атак, разработку и внедрение регламента доступа к информации для сотрудников, а также заключение соглашений о неразглашении [6, 7].

На стыке информационных и этико-правовых рисков стоят вопросы, связанные с конфиденциальностью и правами на биообразцы. Широкая дискуссия по данному вопросу в сообществе специалистов по биобанкированию продолжается многие годы [3, 8-10].

3. Финансовые риски

Создание и функционирование биобанков, уровень организации инфраструктуры, технического и информационного оснащения в значительной степени зависят от стабильности и объема финансирования. Подходы к управлению финансовыми рисками должны учитывать, в т.ч. форму собственности биобанка. Поскольку подавляющее большинство российских биобанков представляют собой структуры государственных научных и образовательных организаций, вопросы финансирова-

ния тесно связаны с финансированием самих учреждений, частью которых является биобанк. Мероприятия по управлению финансовыми рисками включают систематический поиск дополнительного финансирования, например, совместные научные проекты с внешними организациями, государственные грантовые программы финансирования и субсидирования.

Операционные риски

1. Инфраструктурные риски (технические)

Биобанк представляет собой сложный технический объект, основу которого преимущественно составляет морозильное оборудование (температура хранения от -40 до -80° С) или криоборудование (температура хранения -196° С), а также технические системы, обеспечивающие бесперебойную работу биобанка — электроснабжение, в т.ч. резервное, система приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования, система непрерывного мониторинга параметров хранения, видеонаблюдения и оповещения в случае аварийных ситуаций (сигнализация).

Ключевой целью управления инфраструктурными рисками является установка оборудования и внедрение мероприятий, позволяющих свести к минимуму число сбоев в работе систем хранения биобанка.

Наиболее высокие риски, влияющие на качество биообразцов, хранящихся при низких температурах, связаны с электроснабжением. Обеспечить бесперебойное электроснабжение биобанка позволяет разработка системы резервного питания и ряд условий, которые должны быть соблюдены на стадии планирования и установки биобанка, таких как питание от двух независимых электростанций и доступ к генератору электроэнергии требуемой мощности, который способен поддерживать температуру в морозильных камерах на период возможных ремонтных работ. Непосредственно в помещениях биобанка электрическая сеть должна быть подключена к источнику бесперебойного питания и разветвлена таким образом, чтобы замыкание в одной из цепей не влекло за собой отключение >2-х морозильных камер. При этом необходимо сохранять минимум 2 морозильных камеры свободными для возможного перемещения биоматериала в нештатной ситуации. Следует отметить, что резервная система также требует обслуживания и ухода. В случае резервной системы, основанной на охлаждении углекислым газом (CO₂) и жидким азотом (LN₂), необходимо регулярно контролировать уровень охлаждающего вещества в системе. Если резервное энергообеспечение представлено дизельным генератором, необходимо обеспечить ежемесячные тестовые запуски генератора с обязательным внесением записей о тестах в соответствующем журнале, а также еженедельно контролировать объем топлива.

Риск выхода оборудования из строя можно свести к минимуму, поддерживая в биобанке среду, обеспечивающую оптимальные температуру и влажность помещений, указанные производителем в сопроводительной документации к оборудованию, а также внедрив систему планово-предупредительных работ. Во избежание потери образцов важно проводить ежедневные осмотры оборудования, позволяющие убедиться, что оно исправно и работает должным образом. Необходимой практикой является подключение системы мониторинга параметров хранения биоматериала, сигнализации и оповещения по мобильному телефону ответственных сотрудников, которые могут прибыть в биобанк в случае сбоя [11]. В настоящее время, такие решения, как "интернет вещей", позволяют удаленно и непрерывно контролировать условия хранения и работу оборудования, в т.ч. в праздничные, выходные и нерабочие дни, например, через приложения для смартфонов. Безусловно, каждый биобанк должен иметь инструкции (процедуры), регламентирующие действия всех сотрудников в случае аварийных ситуаций, которые должны систематически пересматриваться и актуализироваться в случае необходимости.

Природные катастрофы, затрагивающие биобанки, относительно редки, но поскольку они случаются неожиданно, это может привести к потере значительного количества хранимого биоматериала. На тренингах по биобанкированию часто приводят пример Датского биобанка диеты, рака и здоровья в Копенгагене, большая часть биообразцов в котором была потеряна из-за затопления, вызванного проливными дождями в 2011г [12]. Этот случай ярко демонстрирует, что расположение биобанка должно быть тщательно спланировано до этапа строительства, а нижние этажи или подвалы могут представлять серьезную угрозу для образцов в случае наводнения. Наиболее важными аспектами планирования будущего биобанка являются: проектирование здания с учетом несущей способности перекрытий для размещения морозильных камер и источника бесперебойного питания, электрическая сеть требуемой мощности, исключающая вероятность короткого замыкания, вызванного перегрузкой электрической сети, резервная линия электроснабжения, независимая от городской (например, дизель-генератор необходимой мощности), на которую переключение происходит автоматически при неисправности основной, система приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования для регулирования температуры и влажности воздуха, и, наконец, легкий доступ в помещения биобанка для объемных и тяжелых грузов, таких как газовые баллоны и морозильные камеры (наличие грузового лифта, широкий и высокий дверной проем) [13].

2. Инфраструктурные риски (персонал)

Поскольку биобанкирование представляет собой относительно новую область биомедицинской науки, первичным потенциальным риском, связанным с персоналом, может явиться ограниченное количество специалистов требуемого уровня знаний и навыков на рынке труда. Поэтому одной из ключевых задач руководства биобанка является обеспечение систематического обучения и повышения квалификации персонала, задействованного в процессе биобанкирования. Подходы к управлению данной категорией рисков должны включать разработку программ обучения (первичного, периодического, внешнего, внепланового) и систем оценки знаний персонала. Подтверждением квалификации персонала являются удостоверения, сертификаты, которые хранятся в личных делах сотрудников, а также записи по проверке знаний в соответствующих журналах. Другие риски связаны с наличием незаменимых сотрудников, выполняющих определенную ответственную часть работы в биобанке и владеющих ключевой информацией об инфраструктуре, движении биоматериала и т.п. Общепринятой практикой для избегания таких рисков является организация 3-уровневой взаимозаменяемости сотрудников, выполняющих сходные функции, что позволяет гарантировать бесперебойную работу биобанка.

3. Риски, связанные с процессом биобанкирования

Процесс биобанкирования представляет собой последовательное выполнение процедур сбора/получения, транспортировки, маркировки, регистрации, обработки, хранения, управления данными, выдачи биоматериала исследователям и его утилизации после использования. В соответствии с требованиями стандарта ГОСТ Р ИСО 20387-2021 "Биотехнологии. Биобанкинг. Общие требования"² все стадии жизненного цикла биообразца и ассоциированных с ним данных должны быть документированы в форме стандартных операционных процедур (СОП), верифицированы и внедрены в работу биобанка [10, 14]. СОП представляют собой четкое детальное описание выполнения этапов процесса биобанкирования, исключающее двойное толкование, и содержат критерии оценки качества как выполнения самих этапов, так и биообразцов. Использование и контроль выполнения персоналом биобанка грамотно разработанных СОП позволяет значительно снизить риски возникновения ошибок при выполнении процессов.

4. Биологическая безопасность

Обеспечение биологической безопасности пациентов/доноров и персонала — приоритетный

² ГОСТ Р ИСО 20387-2021 Биотехнологии. Биобанкинг. Общие требования. М.: Российский институт стандартизации, 2021. 33 с.

фактор работы биобанка. Подход к управлению рисками в этом направлении включает комплекс мероприятий, таких как соблюдение медицинской организацией всех законодательных и нормативных требований и правил, в т.ч. Федерального закона № 52-ФЗ от 30.03.1999 "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения"³; использование высококачественных расходных материалов; проведение всех медицинских процедур сертифицированным медицинским персоналом; обеспечение персонала средствами индивидуальной защиты и дезинфекции и контроль обязательного их использования; регулярные инструктажи сотрудников по правилам обработки и утилизации медицинских отходов, действиям в случае контакта с биологическими жидкостями доноров и сотрудников.

Разнообразие рисков, способных повлиять на стабильную и эффективную работу современных биобанков, ставит перед специалистами задачи по созданию и внедрению устойчивой системы управления рисками, включающей мероприятия по идентификации, анализу, оценке и разработке мероприятий, минимизирующих или исключающих потенциальные негативные последствия для процесса биобанкирования и деятельности биобанка в целом.

Цель настоящей работы — разработка и внедрение в биобанке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (далее — НМИЦ ТПМ) методологии идентификации, анализа, оценки и разработки мероприятий по управлению рисками процесса биобанкирования.

Материал и методы

Процедура управления рисками входит в перечень обязательных процедур системы менеджмента качества биобанка НМИЦ ТПМ и представляет собой комплекс мер и мероприятий, направленных на систематическое выявление рисков, их последующий анализ, оценку и разработку мер по управлению ими.

1. Идентификация рисков — первый и ключевой этап процесса. Именно от корректности и полноты выявления потенциальных угроз зависит эффективность всех дальнейших действий, проводимых в рамках риск-менеджмента. На этапе выявления рисков в комплексе были использованы различные инструменты управления, такие как совместный "мозговой штурм" сотрудников, включая инженеров и специалистов информационных технологий (ИТ), проведение опросов персонала, консультации экспертов, анализ литературных данных, методика SWOT-анализа.

SWOT-анализ представляет собой метод стратегического планирования, который заключается в выявлении

факторов внутренней и внешней среды организации и разделения их на 4 категории: сильные стороны (Strengths), слабые стороны (Weaknesses), возможности (Opportunities) и угрозы (Threats)⁴, где:

1. Сильные стороны (Strengths) (внутренние) описывают, чем хорош данный биобанк и что отличает его от конкурентов. Примерами сильных сторон могут являться количество и качество биообразцов, полнота данных, ассоциированных с ними, уникальность коллекций, а также наличие сертификатов качества.

2. Слабые стороны (Weaknesses) (внутренние) — те, которые не позволяют биобанку работать на оптимальном уровне и которые биобанк должен улучшить, чтобы обеспечить стабильность и конкурентоспособность. Примерами являются ограниченное финансирование, отсутствие процедур контроля качества или низкий уровень автоматизации процессов.

3. Возможности (Opportunities) (внешние) — это благоприятные внешние факторы, которые могут обеспечить биобанку конкурентное преимущество. Использование существующих сильных сторон или исправление текущих слабых может создать новые возможности. Примерами могут служить создание условий для внутригосударственного и международного сотрудничества, возможность интеграции информационной системы биобанка в другие системы и сети, или новое законодательство.

4. Угрозы (Threats) (внешние) — это внешние факторы, которые потенциально могут нанести вред работе биобанка. Примерами могут служить изменения в политике учреждения, частью которого является биобанк, увеличение расходов на исследования или негативное общественное мнение о биобанкировании.

Успех SWOT-анализа зависит от качества исходных данных, поскольку ошибочные данные могут способствовать принятию неверных стратегических решений. Методика SWOT имеет свои ограничения, поскольку результаты данного анализа относятся непосредственно к тому моменту времени, в который он был проведен без учета быстро меняющейся внутренней и внешней среды биобанка. Однако компактный формат SWOT позволяет проводить его систематически и оценивать изменения в динамике [15]. Матрица SWOT-анализа представлена на рисунке 2.

2. Оценка рисков

После процедур идентификации и анализа рисков провели их оценку. Оценка и приоритизацию выявленных рисков проводили на основании критериев ущерба и вероятности. С этой целью составляли матрицу рисков⁵ — классический инструмент менеджмента (рисунок 3) [16].

Матрица разбита на несколько областей, выделенных различным цветом (таблица 1). Матрица рисков позволила оценить значимость каждого возможного события по сравнению с другими, а также выделить риски, которые являются критическими и требуют немедленной

³ Федеральный закон № 52-ФЗ от 30 марта 1999г "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" <https://minzdrav.gov.ru/documents/8004-federalnyy-zakon-52-fz-ot-30-marta-1999-g>. (дата обращения 22.05.2022).

⁴ Van der Stijl R, Eijndems EWHM. Business Tools for Biobanks. BBMRI.nl, 2019. https://learning.iarc.fr/biobanking/wp-content/uploads/sites/5/2020/07/BBMRI.nl_Business-Tools-for-Biobanks_IARC.pdf. (дата обращения 22.05.2022).

⁵ ГОСТ Р 58771-2019 Менеджмент риска. Технологии оценки риска. М.: Стандартинформ, 2020. 86 с.

Таблица 1

Уровни риска

Н	Недопустимый уровень: риски являются критическими для биобанка либо в связи с высокой вероятностью наступления, либо в связи с серьезным потенциалом ущерба
Д	Допустимый уровень: риски имеют среднюю вероятность наступления или среднее потенциальное влияние на деятельность биобанка
П	Приемлемый уровень: риски имеют низкую вероятность наступления и/или не оказывают значительного влияния на деятельность биобанка

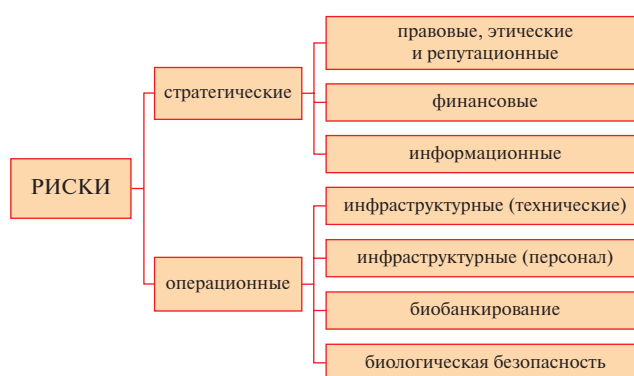


Рис. 1 Классификация рисков биобанкирования.

	Положительное влияние	Отрицательное влияние
Внутренняя среда	Сильные стороны (Strengths) S	Слабые стороны (Weaknesses) W
Внешняя среда	Возможности (Opportunities) O	Угрозы (Threats) T

Рис. 2 Матрица SWOT-анализа.

разработки мероприятий по их устранению или минимизации.

Выделяют 6 вариантов реагирования на возникающие события:

1. принятие риска для случаев, в которых нет доступной стратегии противодействия, или риск является незначительным или маловероятным;
2. предотвращение риска, предполагающее устранение всех возможных действий и воздействий, способных повлечь за собой потери для биобанка;
3. снижение риска (смягчение возможных последствий);
4. разработка базовых планов, применимых к конкретным событиям;
5. передача ответственности за риск третьей стороне;
6. разработка плана на случай непредвиденных обстоятельств (чрезвычайные и нештатные ситуации) [10, 17].

Помимо решений, принятых в отношении выявленных рисков, процедуры риск-менеджмента включили систематическое проведение семинаров и инструктажей сотрудников биобанка и смежных подразделений по действиям в нештатных ситуациях, правилам утилизации медицинских отходов; инструктажи врачей, ведущих научные проекты, по соблюдению этических норм, предъявляемых к биобанкированию, а также периодический (плановый) мониторинг ведения баз данных, ассоциированных с биообразцами, хранимыми в биобанке.

Ежегодно руководитель биобанка НМИЦ ТПМ совместно с ответственными лицами в рамках анализа деятельности биобанка проводит мониторинг и контроль уровня рискованных событий, а также оценку результативности и эффективности мер, предпринятых в отношении ранее выявленных рисков. В качестве критериев оценки и эффективности мер рассматриваются: процентное от-

ношение реализованных решений, принятых на этапе оценки, к запланированным; количество несоответствий и аварийных ситуаций в текущем периоде и их анализ. Подобный отчет позволяет сформировать требования к последующим мероприятиям и, в случае необходимости, сделать выводы о возможных стратегических изменениях в деятельности биобанка в отношении рисков.

Результаты и обсуждение

Система управления рисками в биобанке НМИЦ ТПМ является частью системы менеджмента качества (СМК) процесса биобанкирования образцов крови и ее производных, внедренной в биобанке в 2019г и успешно сертифицированной по международному стандарту качества ISO 9001:2015 в 2021г [18].

В 2019г был проведен исходный анализ рисков, который на основе опроса сотрудников биобанка и смежных подразделений, мнения экспертов в области биобанкирования и анализа литературных данных позволил выявить 17 рисков, входящих в различные категории в соответствии с классификацией, представленной на рисунке 1. В таблице 2 представлен перечень выявленных рисков, их описание и ряд мероприятий, которые применяются для управления данными рисками в биобанке НМИЦ ТПМ.

SWOT-анализ в биобанке НМИЦ ТПМ проводится ежегодно в рамках анализа деятельности со стороны руководства. Результаты SWOT-анализа позволили в комплексе с другими показателями оценить изменения во внешней среде и работе био-

Таблица 2

**Категории рисков, их описание и варианты мероприятий по управлению ими
в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России**

№ п/п	Наименование и описание риска	Мероприятия по управлению риском
1. Правовые, этические и репутационные риски		
1.1	Утечка персональных данных пациентов (риски, связанные с несанкционированным доступом третьих лиц к персональным данным пациентов, сдавших биоматериал)	• Подписание персоналом соглашений о неразглашении персональных данных • Обеспечение защиты компьютерных программ от хакерских атак • Использование лицензионного программного обеспечения
1.2	Информированное согласие участников (риски, связанные с ошибками заполнения, порчей, потерей ИС пациентов и участников исследований)	• Организация проверки корректности заполнения ИС и места хранения ИС пациентов с ограниченным регламентированным доступом • Первичный и периодические инструктажи врачей по правильному заполнению ИС
2. Финансовые риски		
2.1	Зависимость от единственного источника финансирования, недостаточное финансирование (риски, связанные возможным сокращением или полным прекращением финансирования)	Поиск дополнительных источников финансирования (частно-государственное партнерство, сотрудничество с внешними организациями, гранты, субсидии)
3. Информационные риски		
3.1	Сохранность данных, в т.ч. научных, ассоциированных с биообразцами (риск потери данных вследствие сбоя работы компьютерных программ, потеря доступа к данным, хранимым у исследователя и др.)	• Регулярное резервное копирование данных, ассоциированных с биообразцами, на отдельных серверах • Хранение данных на бумажном носителе • Периодические аудиты баз данных исследовательских проектов
4. Инфраструктурные риски (персонал)		
4.1	Риски, связанные с компетентностью персонала (уровень знаний, опыт и навыки работы, влияющие на качество процесса биобанкирования и биообразцов)	• Систематическое проведение инструктажей, образовательных мероприятий (периодическое внутреннее обучение) • Участие сотрудников в конференциях, образовательных курсах (внешнее обучение) • Проведение первичного обучения для новых сотрудников
4.2	Риски, связанные с взаимозаменяемостью и зависимостью от ключевых сотрудников (возможные сбои в рабочих процессах биобанка, связанные с временным или постоянным отсутствием сотрудника — отпуск, болезнь, увольнение)	• Организация взаимозаменяемости как минимум 3-х сотрудников, равномерное распределение обязанностей • Систематическая оценка и повышение компетентности • Наличие СОП и инструкций по всем этапам процесса биобанкирования • Регулярные внутренние аудиты выполнения сотрудниками СОП и инструкций
5. Инфраструктурные риски (технические)		
5.1	Поломка морозильного оборудования (выход из строя одной или сразу нескольких морозильных камер)	• Наличие и поддержание в рабочем состоянии источника бесперебойного питания и резервных мест хранения биоматериала • Наличие СОП и инструкций по действиям персонала в случае возникновения поломок • Систематические инструктажи по перемещению биоматериала в резервные места хранения • Наличие договора по обслуживанию морозильного оборудования с надежным поставщиком услуг • Плановое обслуживание оборудования в соответствии с графиком
5.2	Поломка системы вентиляции и кондиционирования (выход из строя одного или сразу нескольких кондиционеров)	• Наличие договора по обслуживанию системы кондиционирования с надежным поставщиком услуг • Плановое обслуживание системы кондиционирования в соответствии с графиком • Наличие СОП и инструкций по действиям персонала в случае возникновения поломок
5.3	Отключение электроэнергии (незапланированные отключения электроэнергии, в т.ч. на длительный период времени)	• Наличие и поддержание в рабочем состоянии источника бесперебойного питания • Наличие и поддержание в актуальном состоянии информации о том, сколько дизельного топлива имеется в запасе, и сколько времени максимально сможет работать дизель-генератор • Плановое обслуживание источника бесперебойного питания, дизель-генератора, включающее тестовые запуски и контроль уровня топлива • Наличие СОП и инструкций по действиям персонала в случае отключения электричества

Таблица 2. Продолжение

№ п/п	Наименование и описание риска	Мероприятия по управлению риском
5.4	Сбой в работе системы мониторинга и оповещения (отсутствие оповещений о превышении пороговых значений температуры в помещениях, в морозильных камерах, о подтоплениях, отключениях электроэнергии)	- Периодическое (плановое) проведение тестирования систем мониторинга и оповещения - Ежедневный осмотр оборудования
6. Риски, связанные с процессом биобанкирования		
6.1	Ошибки при кодировке биообразцов (присвоение ID). Дублирование номеров	- Систематический инструктаж врачей по проведению процедуры включения пациентов в проекты, в т.ч. присвоения ID - Наличие контактных номеров телефонов всех врачей, осуществляющих биобанкирование для оперативного решения всех вопросов
6.2	Ошибки при помещении биообразцов на хранение (неправильная расстановка биообразцов в оборудовании для хранения)	- Наличие инструкций по регистрации биообразцов в базе данных, программе учета биообразцов биобанка - Наличие инструкций и схем по правильной расстановке биообразцов в системах хранения - Первичное и периодическое обучение сотрудников биобанка
6.3	Сроки и условия транспортировки биообразца (слишком длительная доставка биообразца в биобанк, нарушение температурного режима)	- Внутренняя логистика: периодический инструктаж врачей о необходимости своевременного оповещения лаборантов биобанка о заборе биообразца - Внешняя логистика: сотрудничество с добросовестной надежной логистической компанией; наличие у транспортной компании информационной системы, позволяющей отслеживать периодичность транспортировки и местоположение груза; использование температурных логгеров; использование качественной транспортировочной тары; входной контроль получаемого биоматериала сотрудниками биобанка: проверка наличия необходимой сопроводительной документации, получение данных о температурном режиме транспортировки, визуальный осмотр биоматериала
6.4	Недобросовестное выполнение своих обязательств поставщиками товаров и услуг (несвоевременные поставки оборудования и расходных материалов, ненадлежащее оказание услуг по ремонту и обслуживанию оборудования, поступление расходных материалов и оборудования ненадлежащего качества и т.д.)	- Ведение реестра добросовестных поставщиков товаров и услуг - Ведение реестра, включающего годовое планирование закупок расходных материалов и оборудования, стадии выполнения процесса, качество поставляемых товаров и оценку качества работы компаний поставщиков - Систематическое изучение и анализ рынка оборудования и расходных материалов - Поиск новых производителей и поставщиков - Закупки новых наименований расходных материалов и оборудования в небольших объемах для оценки применимости и качества
6.5	Процедура проведения закупок в государственном учреждении (длительная процедура поиска поставщиков и проведения конкурса, риск заключения договора с недобросовестным поставщиком, предложившим наиболее низкую цену за товар или услугу)	- Ведение реестра добросовестных поставщиков товаров и услуг - Планирование закупок, контроль этапов закупки
7. Риски, связанные с биологической безопасностью		
7.1	Биологическая безопасность пациентов и персонала (возникновение рисков инфицирования при процедурах сбора и обработки биоматериала)	- Контроль использования средств индивидуальной защиты при сборе и обработке биоматериала - Периодический инструктаж персонала - Использование качественных расходных материалов - Наличие СОП по действию персонала в случае контаминации
7.2	Утилизация медицинских отходов (риски инфицирования и контаминации при утилизации использованных расходных материалов)	- Наличие инструкций по утилизации медицинских отходов - Наличие дезинфицирующих средств - Периодический инструктаж персонала - Соблюдение норм СанПиН 2.1.7.2790-10⁶ (с 01.03.2021г — СанПиН 2.1.3684-21⁷)

Примечание: ID — идентификационный номер, СОП — стандартная операционная процедура.

⁶ СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами".

⁷ СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий".

Таблица 3

SWOT-анализ деятельности биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в 2021г

Сильные стороны	Слабые стороны
1. Опыт организации и проведения крупномасштабных популяционных исследований, предполагающих сбор биообразцов и ассоциированных с ними данных в регионах РФ. 2. Наличие уникального программного обеспечения по вводу, обработке и хранению данных, ассоциированных с биообразцами, с возможностью интеграции с другими информационными системами. 3. Наличие сертифицированной СМК по международному стандарту качества ISO 9001. 4. Наличие современного оборудования и приборов (65 морозильных камер, автоматизированная станция аликвотирования, ультрацентрифуга и др.). 5. Квалифицированный персонал (обеспечена 3-кратная взаимозаменяемость). 6. Наличие инженеров по обслуживанию оборудования, менеджера по качеству. 7. Движение биоматериала: принято на хранение 398169 биообразцов; 46,16% биообразцов поступивших в биобанк в 2021г, были выданы для дальнейших исследований.	1. Отсутствие постоянной ставки программиста, IT-специалиста. 2. Текучка кадров на позиции лаборанта. 3. Временное отсутствие потенциала для расширения площадей биобанка. 4. Отсутствие складских помещений для хранения расходных материалов.
Возможности	Угрозы
1. Расширение перечня типов хранимых биоматериалов. 2. Вступление в действие первого российского стандарта по биобанкированию (2022г). 3. Создание единой информационной платформы биобанков РФ.	1. Зависимость от импортного оборудования и расходных материалов. 2. Потребность в постоянном и достаточном финансировании в связи с высокой стоимостью работ по сбору и хранению биоматериала.

Примечание: IT — информационные технологии, СМК — система менеджмента качества, РФ — Российская Федерация.

банка за истекший период, наметить новые точки роста, сформулировать цели на будущий год и стратегические планы устойчивого развития биобанка НМИЦ ТПМ. В таблице 3 представлен SWOT-анализ за 2021г.

Наиболее важным вопросом, решенным Этическим комитетом НМИЦ ТПМ на этапе создания биобанка, стало рассмотрение и утверждение форм "Информированного согласия пациента на биобанкирование" и "Информации для пациентов", разработанных на основе рекомендаций Международной организации биологических и экологических репозиторий (ISBER — International Society for Biological and Environmental Repositories). Процедуру подписания пациентами ИС проводили врачи, прошедшие в биобанке соответствующий инструктаж в начале исследовательского проекта. Ежегодно в ходе внутреннего аудита проводили проверку наличия, корректности заполнения и условий хранения ИС.

Сохранность и защита от утечек всей информации, ассоциированной с биообразцами, обеспечивается сотрудниками службы IT путем ежедневного автоматизированного резервного копирования данных, использования и поддержания работоспособности технических средств и лицензионного программного обеспечения. Вторым уровнем защиты является хранение минимальной информации, ассоциированной с биообразцами на бумажных носителях с соблюдением требований к прослеживаемости и деперсонализации.

Уровень рисков, связанных с техническим состоянием и стабильностью работы оборудования, используемого для хранения проб биоматериала, оценивается ежегодно на основе анализа записей в журнале технического обслуживания и ремонта оборудования. Результаты анализа обобщаются в ежегодном отчете по функционированию СМК в биобанке. Например, по итогам 2020г был отмечен значительный рост эпизодов выхода из строя системы кондиционирования. В качестве мер корректирующего характера был заключен договор с внешней организацией, предоставляющей услуги по обслуживанию и ремонту кондиционеров с утверждением перечня профилактических работ и периодичностью их проведения. Анализ за 2021г подтвердил эффективность данных мер и показал снижение частоты аварийных ситуаций на 80% (10 эпизодов в 2020г, 2 — в 2021г).

Отслеживать техническую исправность оборудования и параметры хранения в режиме реального времени, в т.ч. удаленно, позволяет система непрерывного мониторинга. Интерфейс системы представлен на рисунке 4. Контролю подвергаются температура и влажность помещений, температура внутри морозильных камер, дополнительно установлены датчики открывания дверей, подтопления и движения, а также проникновения в помещение биобанка. В случае завышения/занижения показателей сигнал о событии поступает на пост охраны, а также в виде SMS-сообщения пяти ответственным

Вероятность нанесения ущерба	Значение/Категория	Степень воздействия ущерба			
		Незначительное	Малое	Умеренное	Значительное
	Часто				
	Вероятно				
	Маловероятно				
	Невероятно				

Рис. 3 Матрица рисков.

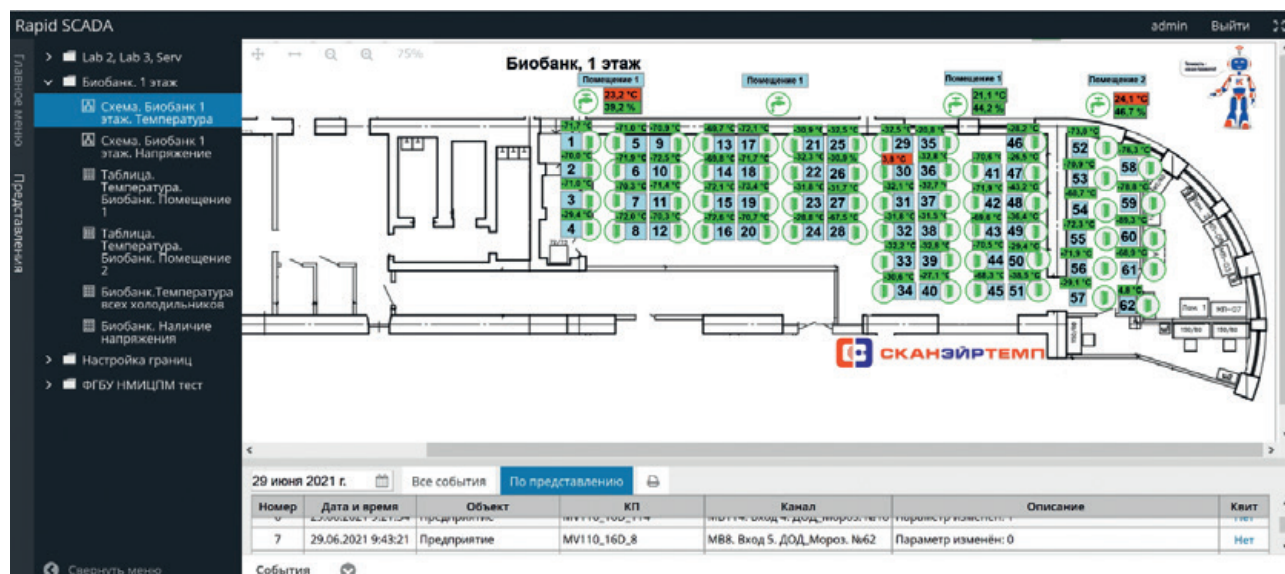


Рис. 4 Интерфейс системы мониторинга параметров хранения биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

ным сотрудникам, включая технических специалистов центра. Показания всех датчиков за весь период хранения биообразцов хранятся в формате таблиц и графиков на отдельном сервере, резервное копирование всей информации осуществляется в автоматическом режиме ежедневно.

В соответствии с рекомендациями и передовыми практиками ISBER сотрудниками биобанка и технических служб разработана СОП, подробно описывающая все возможные варианты аварийных и нештатных ситуаций и алгоритмы восстановления штатного порядка. Инструктаж сотрудников по действиям в аварийных ситуациях проводится планово не <2 раз в год, а также внепланово в случае внесения в СОП изменений и дополнений.

Для дальнейшей оптимизации процесса управления инфраструктурой и снижения рисков, связанных с оборудованием, в 2021г в штат биобанка были приняты два инженера и запланировано введение ставки IT-специалиста.

Работа с лицами, ответственными за риски, перечисленными в таблице 2, их обучение и контроль за выполнением необходимых инструкций и мероприятий, ведется регулярно в рамках инструктажей, ежегодных внутренних и внешних аудитов.

Заключение

Создание и поддержание в биобанке НМИЦ ТПМ процедуры управления рисками позволяет в комплексе с другими мерами обеспечить безопасность и высокое качество процессов сбора, обработки и долгосрочного хранения биоматериала и ассоциированных с ним данных путем создания среды, исключаяющей или минимизирующей воздействие рисков различных категорий на работу биобанка. Полученные результаты показали эффективность внедрения системы управления рисками в рамках СМК. Приведенная в статье классификация рисков процесса биобанкирования не является максимально подробной и единственно возможной, однако позволяет создать основу для разработки подхода к управлению рисками, т.к. отображает практически все типы потенциальных угроз, которые могут привести к значительным негативным последствиям в деятельности биобанка. Анализ данных литературы и практический опыт, полученный в биобанке НМИЦ ТПМ, могут использоваться при внедрении процедур управления рисками в российских биобанках.

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

Литература/References

1. Simeon-Dubach D, Zaayenga A, Henderson MK. Disaster and recovery: the importance of risk assessment and contingency planning for biobanks. *Biopreserv Biobank*. 2013;11(3):133-4. doi:10.1089/bio.2013.1131.
2. Sargsyan K, Jaksa B, Hartl G, Macheiner T. Risk Management in Biobanks. In: *Risk Management and Assessment*. Ed., Rocha J. London: IntechOpen, 2020:1-32. ISBN: 978-1-83880-796-2.
3. Bledsoe MJ. Ethical Legal and Social Issues of Biobanking: Past, Present, and Future. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(2):142-7. doi:10.1089/bio.2017.0030.
4. Kasperbauer TJ, Gjerris M, Waldemar G, Sandøe P. Communicating Identifiability Risks to Biobank Donors. *Camb Q Healthc Ethics*. 2018;27(1):123-36. doi:10.1017/S0963180117000457.
5. Nusbaum L, Douglas B, Damus K, et al. Communicating Risks and Benefits in Informed Consent for Research: A Qualitative Study. *Glob Qual Nurs Res*. 2017;4:2333393617732017. doi:10.1177/2333393617732017.
6. Rychnovská D. Anticipatory Governance in Biobanking: Security and Risk Management in Digital Health. *Sci Eng Ethics*. 2021;27(3):30. doi:10.1007/s11948-021-00305-w.
7. Eder J, Gottweis H, Zatloukal K. IT solutions for privacy protection in biobanking. *Public Health Genom*. 2012;15(5):254-62. doi:10.1159/000336663.
8. Zika E, Schulte In den Bäumen T, Kaye J, et al. Sample, data use and protection in biobanking in Europe: legal issues. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):773-81. doi:10.2217/14622416.9.6.773.
9. Goisauf M, Martin G, Bentzen HB, et al. Data in question: A survey of European biobank professionals on ethical, legal and societal challenges of biobank research. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221496. doi:10.1371/journal.pone.0221496.
10. Biobanking. National guidelines. Anisimov SV, Akhmerov TM, Balanovsky OP, et al. National association of biobanks and biobanking specialists. Moscow: ООО "Triumph", 2022:132-53. 308 p. (In Russ.) Биобанкирование. Национальное руководство. Анисимов С.В., Ахмеров Т.М., Балановский О.П. и др.; Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию. Москва: ООО "Издательство ТРИУМФ", 2022:132-53. 308 с. ISBN: 978-5-93673-322-2.
11. Seneviratne V, Bae S, Jeon SB, et al. Development of Temperature Monitoring System of Hospital Cold Storages Based on Wireless Network and its Database Management. *J Med Syst*. 2021;45(4):44. doi:10.1007/s10916-021-01711-0.
12. Roswall N, Halkjær J, Overvad K, et al. Measures taken to restore the Danish Diet, Cancer and Health Biobank after flooding: a framework for future biobank restorations. *Biopreserv Biobank*. 2013;11(4):206-10. doi:10.1089/bio.2013.0029.
13. Akyüz K, Chassang G, Goisauf M, et al. Biobanking and risk assessment: a comprehensive typology of risks for an adaptive risk governance. *Life Sci Soc Policy*. 2021;17(1):10. doi:10.1186/s40504-021-00117-7.
14. Borisova AL, Pokrovskaya MS, Meshkov AN, et al. ISO 20387 biobanking standard. Analysis of requirements and experience of implementation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2020;65(9):587-92. (In Russ.) Борисова А.Л., Покровская М.С., Мешков А.Н. Стандарт по биобанкированию ISO 20387. Анализ требований и опыт внедрения. Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(9):587-92. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592.
15. Ciaburri M, Napolitano M, Bravo E. Business Planning in Biobanking: How to Implement a Tool for Sustainability. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(1):46-56. doi:10.1089/bio.2016.0045.
16. Novozhilov EO. Guidelines for construction of a risk matrix. Dependability. 2015;(3):73-86. (In Russ.) Новожилов Е.О. Принцип построения матриц рисков. Надежность. 2015;(3): 73-86. doi:10.21683/1729-2646-2015-0-3-73-86.
17. Parry-Jones A, Hansen J, Simeon-Dubach D, et al. Crisis Management for Biobanks. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(3):253-63. doi:10.1089/bio.2016.0048.
18. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI "NMRC for preventive medicine" of the Ministry of healthcare of Russia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Сивакова О.В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384.

Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России

Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В., Ващенко Л. Н., Колесников В. Е., Новикова И. А., Кит О. И.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Биобанк ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России представляет собой многоступенчатую инфраструктуру с объемными коллекциями биологических образцов, дополненных обширными и хорошо аннотированными клиническими и патологическими данными о пациентах, включая медицинские изображения, патологическую гистологию и молекулярный анализ биообразцов. На сегодняшний день в биобанке ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России содержатся коллекции первичных и immortalized клеточных линий различных онкологических нозологий человеческого происхождения. Коллекция первичных клеточных линий сформирована из образцов послеоперационного материала, отобранного в ходе удаления опухолей различной локализации (рак молочной железы, рак простаты, рак легкого). Все клеточные линии проходили внутренний контроль качества на отсутствие контаминантов (экзогенных вирусов, микоплазм и L-форм бактерий), жизнеспособность и культивировались без антибиотиков. На базе собранных образцов выполнено существенное количество научных проектов в области биомедицины, результаты которых описаны в настоящей статье.

Ключевые слова: клеточный биобанк, персонализированная медицина, онкология.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/09-2022

Рецензия получена 03/10-2022

Принята к публикации 06/10-2022



Для цитирования: Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В., Ващенко Л. Н., Колесников В. Е., Новикова И. А., Кит О. И. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3397. doi:10.15829/1728-8800-2022-3397. EDN MWVYOR

Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

Timofeeva S. V., Filippova S. Yu., Sitkovskaya A. O., Gnennaya N. V., Mezhevoval I. V., Shamova T. V., Vashchenko L. N., Kolesnikov V. E., Novikova I. A., Kit O. I.

National Medical Research Center of Oncology. Rostov-on-Don, Russia

The Biobank of the National Medical Research Center of Oncology is a multi-layered infrastructure with large collections of biological samples, complemented by extensive and well-annotated clinical and pathological patient data, including medical images, pathological histology, and molecular analysis of biosamples. To date, the biobank of the National Medical Research Center of Oncology contains collections of primary and immortalized cancer cell lines of human origin. The collection of primary cell lines was formed from samples of postoperative material taken during the removal of tumors of various localizations (breast cancer, prostate cancer, lung cancer). All cell lines underwent internal quality control for contaminants (exogenous viruses, mycoplasmas and bacterial L-forms), viability and were cultivated without antibiotics. On the basis of the collected samples, a significant number of projects in the field of biomedicine were carried out, the results of which are described in this article.

Keywords: cell biobank, personalized medicine, oncology.

Relationships and Activities: none.

Timofeeva S. V.* ORCID: 0000-0002-5945-5961, Filippova S. Yu. ORCID: 0000-0002-4558-5896, Sitkovskaya A. O. ORCID: 0000-0002-6035-1756, Gnennaya N. V. ORCID: 0000-0002-3691-3317, Mezhevoval I. V. ORCID: 0000-0002-7902-7278, Shamova T. V. ORCID: 0000-0002-4555-8556, Vashchenko L. N. ORCID: 0000-0002-3051-6628, Kolesnikov V. E. ORCID: 0000-0002-9979-4095, Novikova I. A. ORCID: 0000-0002-6496-9641, Kit O. I. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

*Corresponding author:

timofeeva.sophia@gmail.com

Received: 01/09-2022

Revision Received: 03/10-2022

Accepted: 06/10-2022

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

[Тимофеева С. В.* — н.с. лаборатории клеточных технологий, ORCID: 0000-0002-5945-5961, Филиппова С. Ю. — н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-4558-5896, Ситковская А. О. — к.б.н., зав. лабораторией клеточных технологий, ORCID: 0000-0002-6035-1756, Гненная Н. В. — м.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-3691-3317, Межевова И. В. — м.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-7902-7278, Шамова Т. В. — м.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-4555-8556, Ващенко Л. Н. — д.м.н., профессор, зав. отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ORCID: 0000-0002-3051-6628, Колесников В. Е. — д.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ORCID: 0000-0002-9979-4095, Новикова И. А. — к.м.н., зам. генерального директора по науке, ORCID: 0000-0002-6496-9641, Кит О. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-3061-6108].

For citation: Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Gnennaya N.V., Mezhevova I.V., Shamova T.V., Vashchenko L.N., Kolesnikov V.E., Novikov I.A., Kit O.I. Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the National Medical Research Center of Oncology

of the Ministry of Health of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3397. doi:10.15829/1728-8800-2022-3397. EDN MWVYOR

НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, СИЭЛ — силиконовый эластомер, ФСК — фетальная сыворотка коров, BMMRI-ERIC — Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium, EPMA — European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine, ISBER — International Society for Biological and Environment Repositories, NBK — National Biobank of Korea (Национальный биобанк Кореи), RVK — ротавирусы группы К.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В настоящее время в Биобанке ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России хранится порядка 15 тыс. образцов различного биоматериала, включая постоянные и первичные клеточные культуры, образцы свежемороженых первичных опухолей рака.

Что добавляют результаты исследования?

- На базе фонда коллекций Биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России проводятся исследования в области иммунологии и персонализированной медицины.

Key messages

What is already known about the subject?

- Currently, the Biobank of the National Medical Research Center of Oncology stores about 15 thousand samples of various biomaterials, including permanent and primary cell cultures, samples of fresh frozen primary cancer.

What might this study add?

- Research in the field of immunology and personalized medicine is carried out on the basis of the Biobank of the National Medical Research Center of Oncology.

Введение

В настоящее время по мнению ведущего Международного общества биологических и экологических репозиторий ISBER (International Society for Biological and Environment Repositories), сформированного в 1999г, биобанк определяется как официально физически или виртуально существующее учреждение, которое может собирать, обрабатывать, хранить и распространять биологические образцы, а также ассоциированную с ними клиническую информацию [1]. Деятельность более тысячи биобанков во всем мире координируется международными, региональными и национальными организациями. В свою очередь, сами коллекции биологических образцов разделяют по типу биоматериала, популяции, стадии и степени всевозможных заболеваний на основе клинических данных пациентов [2].

Например, в Европе находится одна из ведущих организаций в области биобанкирования — EPMA (European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine), которая представлена в 54 странах мира и активно продвигает проекты по персонализированной медицине [3, 4]. Известно, что самое большое количество — 636 биобанков — располагается на территории США [5]. В то же время в Европе работает сеть биобанков BMMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium), которая включает 325 биобанков из 20 стран Европы, а также ор-

ганизация EuroBioBank (eurobiobank.org), которая объединяет 22 биобанка. В Азии находится Национальный биобанк Кореи (NBK — National Biobank of Korea), который интегрирован с 17 региональными корейскими биобанками. В России создана Национальная Ассоциация Биобанков и Специалистов по биобанкированию (НАСБИО, nasbio.ru), которая насчитывает >30 биобанков, среди которых и биобанк ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Биобанк ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России работает в соответствии с рекомендациями по организации структуры биорепоzitорий и этическими требованиями последнего издания "Передовых практик ISBER" и на основе стандарта ISO 9001 [6, 7] (рисунок 1). Таким образом, биобанк ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России представляет собой отдельную инфраструктуру с большими сложными коллекциями биологических образцов, дополненных обширными и хорошо аннотированными клиническими и патологическими данными о пациентах, включая медицинские изображения, патологическую гистологию и молекулярный анализ биообразцов. Коллекции образцов криохранилища формируются в зависимости от задач и проектов ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России [8].

В настоящее время в Биобанке ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России хранится ~15 тыс. образцов различного биоматериала, в т.ч. постоянные и первичные клеточные культуры, образцы



Рис. 1 Структура биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

свежезамороженных первичных опухолей рака, кровь и микробиота от пациентов с опухолями различной нозологии.

Все клеточные линии, которые содержатся в нашем биобанке свободны от контаминантов и культивируются без антибиотиков. В коллекцию входит 26 постоянных клеточных линий человеческого происхождения различных нозологий (рисунк 2), а также некоторые первичные клеточные линии.

Для создания первичных культур лаборатория клеточных технологий получает от клинических подразделений послеоперационный материал, отобранный в ходе удаления опухоли, с соблюдением следующих условий: доля опухолевых клеток в образце не <20%; соблюдение временного интервала заморозки образца в жидком азоте не более 20 мин с момента экстракции образца в операционной. В зависимости от патологии применяют либо метод первичных эксплантатов, либо ферментативной диссоциации или механической дезагрегации [9] (рисунк 3).

Наряду с этим мы депонировали для коллекции первичных опухолей гистологически верифицированные парные образцы замороженных биоптатов рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, поджелудочной железы, пищевода, легкого, а также редкие коллекции миеломы и детских солидных опухолей различной локализации [8].

Кроме того, благодаря совместной работе клинических и научных подразделений, собраны редкие коллекции биообразцов микробиоты у пациентов с диагнозом рак легкого и коллекции периферической крови у женщин с множественной миеломой [10] для изучения патогенетических механизмов канцерогенеза и поиска новых молекулярно-генетических предикторов.

Таким образом, на основе собранных коллекций в ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России были проведены научные исследования в области биомедицины и клеточных технологий, некоторые результаты которых описаны ниже.

Проекты, выполненные на базе биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России

На базе фонда коллекций первичных клеточных линий исследовали энергетический фенотип клеток линий рака молочной железы. В качестве материала для исследования использовали природное соединение берберин из корней растений рода *Berberis* sp. и клеточные линии рака молочной железы BT20, BT474 и MDA-MB-453. Клетки выращивали в питательной среде DMEM (Gibco, США) с добавлением 10% фетальной сыворотки коров (ФСК) (HyClone, США) при 37° С и 5% CO₂. Исследование энергетического фенотипа проводили на анализаторе внеклеточных потоков Seahorse XFp Analyzer (Agilent, США) с использованием набора Seahorse XFp Cell Energy Phenotype Test (Agilent, США) согласно протоколу производителя. В ре-

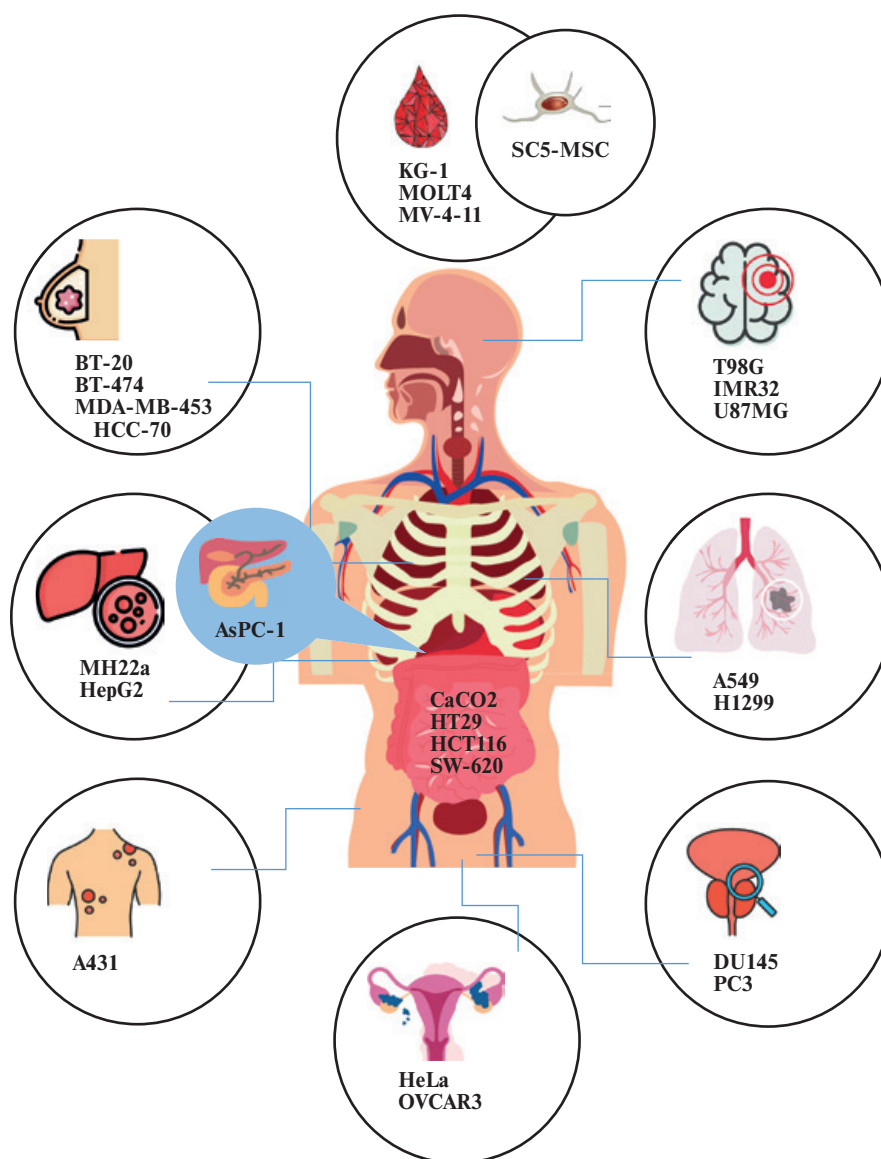


Рис. 2 Иммутиализованные клеточные линии биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России [8].

зультате исследования впервые было обнаружено, что помимо угнетения клеточного дыхания берберин вызывает снижение гликолитического резерва клеток рака молочной железы. Исходя из этого, берберин способствует формированию низкоэнергетического фенотипа с пониженной способностью сопротивляться стрессовым воздействиям, что делает это соединение перспективным адъювантом в химиотерапии рака молочной железы [11].

Еще одним направлением явилось изучение цитотоксического действия онколитических неклассифицированных ротавирусов группы К на культуры клеток T98G и U87MG *in vitro*. В исследовании были использованы штаммы ротавирусов, ранее выделенные в Ростовском институте микробиологии и паразитологии, получившие рабочее название ротавирусы группы К (RVK). Штаммы были охарактеризованы как ротавирусные с помощью элек-

тронно-микроскопических, серологических и генетических методов, аттенуированы и в настоящее время являются апатогенными [12]. Онколитическое действие RVK штаммов № 100 и № 228 определяли в цитотоксическом тесте с МТТ на двух клеточных линиях глиом U87MG и T98G. Результаты анализа уровня апоптоза в культуре клеток U87MG в контроле и после воздействия RVK показали, что в концентрации вирусных частиц 10^7 частиц/мл доля клеток на поздней стадии апоптоза увеличивалась в 1,9 раза по сравнению с контролем (23,3 и 12,4%, соответственно). В ходе настоящего исследования была обнаружена разная чувствительность культур глиом к исследованным ротавирусным штаммам, а также разная активность этих штаммов с более выраженным литическим действием RVK на клетки U87MG. В связи с этим мы отметили онколитический эффект штаммов RVK на клетки U87MG [13].

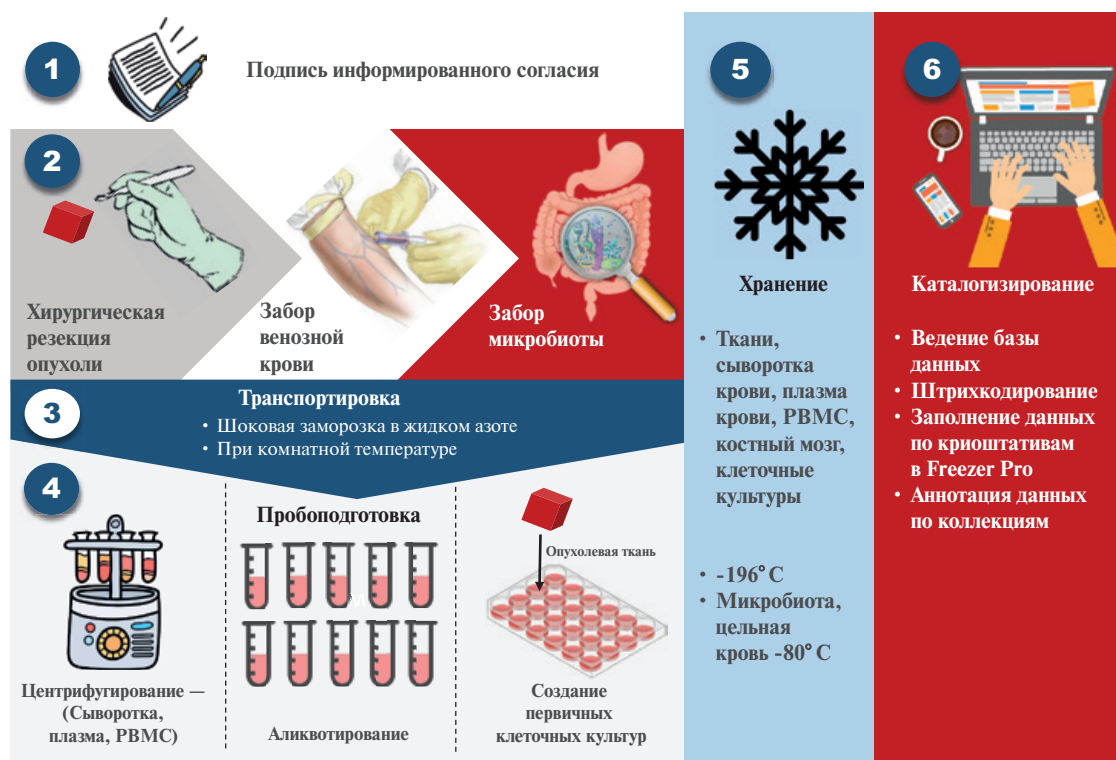


Рис. 3 Схема работы биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Примечание: РВМС — peripheral blood mononuclear cells (моноклеарные клетки периферической крови).

Наряду с этим исследовали микросателлитную нестабильность первичных клеточных линий низкодифференцированных глиальных опухолей на разных пассажах. Микросателлитный анализ был выполнен на первичных культурах анапластической астроцитомы и глиобластомы с использованием следующих маркеров: D17S250, D2S123, D5S346, NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В первичной культуре клеток анапластической астроцитомы после 6-го пассажа наблюдалось изменение в локусе D17S250 (148-148/148-152) по сравнению с первичным материалом опухолевой ткани пациента. Было показано, что первичные клеточные линии глиобластомы являются генетически более стабильными в сравнении с первичными клеточными линиями анапластической астроцитомы [14].

Кроме того, в рамках проекта по созданию персонализированной 3D модели микроокружения опухоли были протестированы методы висячей капли и 3D принтинга. В первом случае оценивали возможность применения покрытия из силиконового эластомера (СИЭЛ) 159-330 (Россия) для модификации метода висячей капли. Для этого изучили цитотоксические свойства покрытия СИЭЛ 159-330 и его влияние на процесс формирования клеточных сфероидов в висячей капле, а материалом для исследования были клетки культуры рака молочной железы BT-474. В результате эксперимента было по-

казано, что в процессе образования клеточного сфероида в висячей капле покрытие СИЭЛ 159-330 по сравнению с полистиролом способствует ускоренной агрегации клеток в нижней части капли. Кроме того, образующиеся на покрытии из СИЭЛ 159-330 сферойды обладают более компактной структурой и механической прочностью, что делает их более устойчивыми к манипуляциям и дает возможность использовать СИЭЛ 159-330 в 3D-культурах клеток редких и малочисленных клеточных популяций, например, стволовых клеток опухоли или минорных субпопуляций лимфоцитов [15].

Для создания 3D моделей микроокружения опухоли рака молочной железы тестировали условия и режимы печати конструкторов, состоящих из инкапсулированных опухолевых клеток постоянных клеточных линий рака молочной железы BT-20 и MDA-MDB474. В настоящем исследовании использовали метод экструзионной 3D печати на биопринтере BIO X (Cellink, США) с биочернилами на основе альгината и метакрилата желатина GelMa. Напечатанные конструкторы полимеризировали двумя способами: химическим или фотоотверждением. В результате удалось спроектировать квадратные, 3-слойные конструкторы с инкапсулированными клетками рака молочной железы из биочернил GelMa с помощью фотоотверждения, которое способствовало сохранению клеточной морфологии, приближенной к наблюдаемой *in vivo* [16].

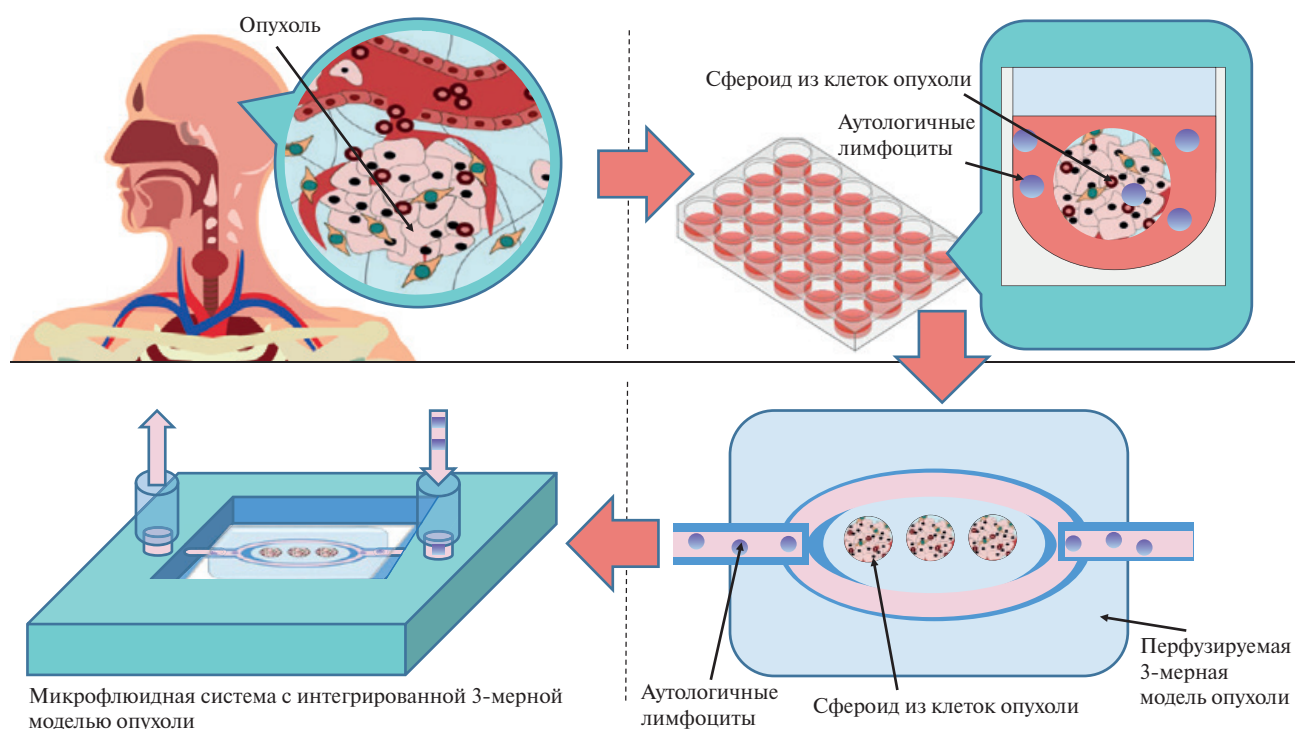


Рис. 4 Создание *in vivo* подобной тест-системы для исследования специфической фармакологической активности противоопухолевых препаратов.

Перспективы

В качестве ближайших планов — создание конструкторов микроокружения опухоли с использованием первичных клеточных линий различных нозологий. Кроме того, есть стремление к созданию гетерогенных конструкторов с использованием различных типов клеток в зависимости от патологии.

В перспективе планируется создание *in vivo* подобной тест-системы для оценки эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов, обладающей свойствами опухоли, за счёт воспроизведения *in vitro* взаимодействий первичных клеточных культур рака и клеток микроокружения опухоли (рисунок 4).

В таких моделях, наряду с повторением клеточного состава первичной опухоли, воспроизводятся и химические градиенты, играющие важную роль в процессах устойчивости клеток опухоли к лекар-

ственной терапии, а также взаимодействие с локальным и системным иммунитетом. Тест-системы на основе таких моделей могут быть востребованы как в доклинических исследованиях, так и в персонализированном подборе лекарственной терапии.

Заключение

Таким образом, отработанный алгоритм работы клинических и научных подразделений ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России обеспечивает базу для проведения исследований и гарантирует высокое качество биообразцов, надежное долговременное хранение и тщательно проверенную информацию по каждому образцу.

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

Литература/References

1. Anisimov SV, Glotov AS, Granstrem OK, et al. Biobanks and biomedical progress: Proceedings of scientific works/ ed. By Anisimov SV. St. Petersburg: Svoyo izdatel'stvo, 2018. 225 p. (In Russ.) Анисимов С. В., Глотов А. С., Гранстрем О. К. и др. Биобанки и прогресс биомедицины: Сб. научн. тр. под ред. С. В. Анисимова. Санкт-Петербург: Свое издательство, 2018. 225 с. ISBN: 978-5-4386-1648-1.
2. Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2757. (In Russ.) Драпкина О. М. Российская "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
3. Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. J Transl Med. 2019;17(1):172. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.

4. Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2015;864:55-68. doi:10.1007/978-3-319-20579-3_5.
5. Patil S, Majumdar B, Awan KH, et al. Cancer oriented biobanks: A comprehensive review. *Oncol Rev*. 2018;12(1):357. doi:10.4081/oncol.2018.357.
6. Pruckij V, Granstrem O, Anisimov S. The biobanks as a key infrastructural element of the progress of Biomedicine. *Biobanks and biomedical progress*. St.Petersburg: Svoe izdatel'stvo. 2018;9-24. (In Russ.) Пруцкий В., Гранстрем О., Анисимов С. Биобанки как ключевой инфраструктурный элемент прогресса биомедицины. Биобанки и биомедицинский прогресс. СПб.: Свое издательство. 2018;9-24.
7. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI "NMRC for preventive medicine" of the Ministry of healthcare of Russia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Сивакова О.В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384.
8. Kit OI, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, et al. Biobank of the National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health as a resource for research in the field of personalized medicine. *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 персонализированной медицины. Современная онкология. 2022;24(1):6-11. doi:10.26442/18151434.2022.1.201384.
9. Mezheva IV, Sitkovskaya AO, Kit OI. Primary cultures of tumor cells: modern methods of obtaining and maintaining *in vitro*. *South Russian journal of oncology*. 2020;3(1):36-49. (In Russ.) Межева И.В., Ситковская А.О., Кит О.И. Первичные культуры опухолевых клеток: современные методы получения и поддержания *in vitro*. Южно-российский онкологический журнал. 2020;3(1):36-49. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-3-5.
10. Gnennaya NV, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, et al. Creation of a collection of blood samples from patients with multiple myeloma. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3043. (In Russ.) Гненная Н.В., Тимофеева С.В., Ситковская А.О. и др. Создание коллекции образцов компонентов крови больных множественной миеломой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3043. doi:10.15829/1728-8800-2021-3043.
11. Filippova SYu, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, et al. Effect of berberine on the energy phenotype of breast cancer cell lines. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2021;10:42-6. (In Russ.) Филиппова С.Ю., Тимофеева С.В., Ситковская А.О. и др. Влияние берберина на энергетический фенотип клеток линий рака молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021;10:42-6.
12. Kolpakov SA, Kolpakova EP. Unclassified human viruses of the Reoviridae family. Topical issues of diagnosis and prevention of infectious and parasitic diseases in the south of Russia. 2016:243-7. (In Russ.) Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Неклассифицированные вирусы человека семейства Reoviridae. Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России. 2016:243-7.
13. Sitkovskaya AO, Filippova SYu, Zlatnik EYu, et al. Cytotoxic effect of unclassified group k rotaviruses on T98G and U87MG cell cultures *in vitro*. *Cytology*. 2020;62(3):189-200. (In Russ.) Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Златник Е.Ю. и др. Цитотоксическое действие неклассифицированных ротавирусов группы к на культуры клеток T98G и U87MG *in vitro*. Цитология. 2020;62(3):189-200. doi:10.31857/S0041377120030062.
14. Sitkovskaya AO, Rostorguev EE, Timofeeva SV, et al. Study of microsatellite instability in primary cell lines of poorly differentiated glial tumors. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(3):39-42. (In Russ.) Ситковская А.О., Росторгуйев Э.Е., Тимофеева С.В. и др. Исследование микросателлитной нестабильности в первичных клеточных линиях низкодифференцированных глиальных опухолей. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;10(3):39-42. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-3-39-42.
15. Filippova SYu, Sitkovskaya AO, Vashchenko LN, et al. Application of silicone coating to obtain cell spheroids by the hanging drop method. *Journal of Biomedical Research*. 2022;10(1):44-51. (In Russ.) Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н. и др. Применение покрытия из силикона для получения клеточных сфероидов методом висячей капли. Журнал медико-биологических исследований. 2022;10(1):44-51. doi:10.37482/2687-1491-Z089.
16. Timofeeva SV, Shamova TV, Sitkovskaya AO. 3D bioprinting of the tumor microenvironment: recent advances. *Journal of General Biology*. 2021;82(5):389-400. (In Russ.) Тимофеева С.В., Шамова Т.В., Ситковская А.О. 3D-биопринтинг микроокружения опухоли: последние достижения. Журнал общей биологии. 2021;82(5):389-400. doi:10.31857/S0044459621050067.

Характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности и перспективы ее научного использования

Пачулия О. В.¹, Илларионов Р. А.^{1,2}, Вашукова Е. С.¹, Мальцева А. Р.¹,
Постникова Т. Б.^{1,3}, Насыхова Ю. А.¹, Беспалова О. Н.¹, Глотов А. С.¹

¹ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта". Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет". Санкт-Петербург; ³СПБ ГБУЗ "Родильный дом № 10". Санкт-Петербург, Россия

Цель. Клинико-анамнестическая характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации.

Материал и методы. Протопоподготовка биообразцов различного типа биоматериала для долгосрочного хранения; статический анализ клинико-анамнестических характеристик женщин, образцы которых включены в коллекцию.

Результаты. По состоянию на 01.09.2022г коллекция состоит из 16625 биообразцов различного типа биоматериала от 355 беременных женщин. Представлена клинико-анамнестическая характеристика женщин, образцы которых представлены в коллекции.

Заключение. Полученные высококачественные биообразцы могут быть использованы в различных фундаментальных и прикладных научных исследованиях по изучению как физиологического, так и патологического течения беременности. Особо перспективной представляется возможность поиска на платформе биоколлекции наиболее ранних биомаркеров осложнений гестации до возникновения акушерских осложнений и при развитии их клинических проявлений. В связи с этим важно иметь полные клинико-анамнестические данные, ассоциированные с биообразцами коллекции, для расширения возможностей применения коллекции и повышения качества проводимых исследований.

Ключевые слова: биобанкирование, беременность, биомаркеры осложнений беременности, биоресурсная коллекция.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033. Часть работ выполнена на базе РЦ "Центр Биобанк" Научного парка СПбГУ.

Поступила 06/09-2022

Рецензия получена 05/10-2022

Принята к публикации 13/10-2022



Для цитирования: Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Мальцева А. Р., Постникова Т. Б., Насыхова Ю. А., Беспалова О. Н., Глотов А. С. Характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности и перспективы ее научного использования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3399. doi:10.15829/1728-8800-2022-3399. EDN NCKBTW

Bioresource collection of biosamples from pregnant women at different gestational ages for the search for early biomarkers of pregnancy complications and potential for its use in research

Pachulia O. V.¹, Illarionov R. A.^{1,2}, Vashukova E. S.¹, Maltseva A. R.¹, Postnikova T. B.^{1,3}, Nasykhova Yu. A.¹, Besspalova O. N.¹, Glotov A. S.¹

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology. Saint-Petersburg; ²Saint Petersburg State University. Saint-Petersburg; ³Maternity Hospital № 10. Saint-Petersburg, Russia

Aim. Clinical and anamnestic characterization of the bioresource collection of biosamples from pregnant women at different gestational ages.

Material and methods. Preparation of biosamples of various biomaterial types for long-term storage; static analysis of clinical and anamnestic characteristics of women whose samples are included in the collection.

Results. As of September 1, 2022, the collection consists of 16625 biosamples of various biomaterial types from 355 pregnant women. The clinical and anamnestic characteristics of women, samples of which are presented in the collection, are presented.

Conclusion. The resulting high-quality biosamples can be used in various basic and applied research to study both the physiological and pathological course of pregnancy. Particularly promising is the possibility of searching for the earliest biomarkers of gestational complications before the onset of obstetric complications. In this regard, it is important to have complete clinical and anamnestic data on biosamples of the collection in order to expand the possibilities of its use and improve the quality of ongoing research.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.a.illarionov@gmail.com

[Пачулия О. В. — врач акушер-гинеколог медико-генетического центра, ORCID: 0000-0003-4116-0222, Илларионов Р. А. — инженер-исследователь Биобанка "Генофонд", специалист РЦ "Центр Биобанк" Научного парка, ORCID: 0000-0003-2711-748X, Вашукова Е. С. — к.б.н., н.с. лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-6996-8891, Мальцева А. Р. — лаборант-исследователь лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-5647-6783, Постникова Т. Б. — м.н.с. отдела акушерства и перинатологии, врач акушер-гинеколог Женской консультации № 26, ORCID: 0000-0002-8227-2629, Насыхова Ю. А. — к.б.н., зав. лабораторией геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-3543-4963, Беспалова О. Н. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6542-5953, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504].

Keywords: biobanking, pregnancy, biomarkers of pregnancy complications, bioresource collection.

*Corresponding author:
r.a.illarionov@gmail.com

Relationships and Activities. The study was supported by Russian Science Foundation grant № 19-75-20033. Part of the work was carried out on the basis of the Bio-Bank Center of the Research Park of St. Petersburg State University.

Pachulia O. V. ORCID: 0000-0003-4116-0222, Illarionov R. A. * ORCID: 0000-0003-2711-748X, Vashukova E. S. ORCID: 0000-0002-6996-8891, Maltseva A. R. ORCID: 0000-0002-5647-6783, Postnikova T. B. ORCID: 0000-0002-8227-2629, Nasykhova Yu. A. ORCID: 0000-0002-3543-4963, Bespalova O. N. ORCID: 0000-0002-6542-5953, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504.

Received: 06/09-2022

Revision Received: 05/10-2022

Accepted: 13/10-2022

For citation: Pachulia O. V., Illarionov R. A., Vashukova E. S., Maltseva A. R., Postnikova T. B., Nasykhova Yu. A., Bespalova O. N., Glotov A. S. Bioresource collection of biosamples from pregnant women at different gestational ages for the search for early biomarkers of pregnancy complications and potential for its use in research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3399. doi:10.15829/1728-8800-2022-3399. EDN NCKBTW

АФС — антифосфолипидный синдром, ГСД — гестационный сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, микроРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, НГЭ — наружный генитальный эндометриоз, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, пиРНК — РНВ-рибонуклеиновая кислота ПМП — предполагаемая масса плода, ПР — преждевременные роды, РНК — рибонуклеиновая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биобанки являются современной платформой, обеспечивающей доступ к высококачественному биоматериалу, стандартизованному на всех этапах получения образцов.
- Коллекция биообразцов полученных от беременных женщин на разных сроках гестации, и наличие данных анамнеза, клинико-лабораторного, инструментального обследований и данных об исходе беременности позволят обеспечить системный подход в различных исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Создана и охарактеризована уникальная биоресурсная коллекция биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности. Представлены клинико-анамнестические данные беременных женщин.
- Биоресурсная коллекция может быть использована в фундаментальных и прикладных научных исследований, валидационных экспериментах.

Key messages

What is already known about the subject?

- Biobanks are a modern platform that provides access to high-quality biomaterial, standardized at all stages of obtaining samples.
- A collection of biosamples obtained from pregnant women at different gestational ages, and the availability of anamnesis, clinical and paraclinical data and information on the outcome of pregnancy will ensure a systematic approach in various studies.

What might this study add?

- A unique bioresource collection of biosamples from pregnant women at different gestational ages was created and characterized to search for early biomarkers of pregnancy complications. Clinical and anamnestic data of pregnant women are presented.
- Bioresource collection can be used in basic and applied research, validation experiments.

Введение

В настоящее время происходит смена парадигм в подходах и методологиях проведения клинических и научных исследований. Одной из причин таких изменений является появление и развитие нового направления — биобанкирования образцов различного типа биоматериала. Биобанки уже сегодня являются современной платформой, обеспечивающей доступ к высококачественному биоматериалу, стандартизованному на всех этапах получения образцов. Основным преимуществом биобанков является возможность многократно-

го применения биоматериала в различных исследованиях [1]. Особенно это важно при получении уникального биоматериала от сложных когорт исследуемых, к которым, в первую очередь, относятся беременные [2, 3].

Для обеспечения современных потребностей проведения фундаментальных и прикладных научных исследований в области акушерства, гинекологии и неонатологии была создана "Коллекция биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности", не имеющая аналогов

в Российской Федерации. В настоящее время существуют лишь отдельные коллекции биообразцов, собираемые в интересах выполнения конкретных научных работ. Сбор биологического материала происходит по различным протоколам, без единой стандартизации, а также зачастую после проведения исследования хранится в ненадлежащих условиях, что сокращает возможность его использования в других исследованиях.

Созданная биоресурсная коллекция включает в себя образцы венозной крови (цельная кровь, плазма и сыворотка крови), мочи, пуповинной крови (цельная кровь) и биоптатов плацентарной ткани женщин с различной акушерской патологией (преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД), задержка развития плода и др.) и с неосложненным течением беременности. Сбор биологического материала проводится в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами, что позволяет значительно повысить его качество и снизить частоту ошибок в исследовании, связанных с преаналитическим этапом. Непосредственно сбор биологических образцов совмещается с плановыми диагностическими мероприятиями (взятие крови на анализ и т.п.), которые проводятся в стационарных условиях и не доставляют больших неудобств беременной женщине. Выполняемые систематизация и проверка качества, а также наличие низкотемпературных холодильных установок с необходимыми режимами хранения обеспечивают длительную сохранность биологического материала и возможность его использования в других исследованиях, в т.ч. сторонними организациями при выполнении совместных проектов. Собранные в динамике различные типы образцов биологического материала (венозная кровь, пуповинная кровь, плацентарная ткань) и наличие данных анамнеза, результатов клиничко-лабораторного, инструментального обследований и данных об исходе беременности, позволяют обеспечить системный подход к реализации планируемых исследований.

В статье представлен результат 4-летней работы по созданию, пополнению и поддержанию коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности с особым вниманием на представление сопровождающей биообразцы клиничко-анамнестической информации. Ранее было опубликовано подробное описание особенностей создания данной коллекции, которое включает в себя этапы подготовки, сбор биоматериала, пробоподготовку, хранение и контроль качества биообразцов [4]. В настоящей работе более подробно представлена клиничко-анамнестическая характеристика женщин, образцы которых включены в коллекцию.

Материал и методы

По состоянию на 01.09.2022г коллекция включает 16625 биообразцов различного типа биоматериал от 355 беременных женщин. От одного донора (пациентки) были собраны образцы в I, II и III триместрах и после родоразрешения. В I триместре был собран биоматериал от всех пациенток, во II триместре — от 274, в III — от 182, после родоразрешения — от 82. Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта" (протокол № 97 от 27.06.2019г). Информированное согласие было подписано всеми женщинами до их включения в исследование и обработки их персональных и медицинских данных. Количество биообразцов представлено в таблице 1.

Первичным биоматериалом в I, II и III триместрах являются венозная периферическая кровь (сбор осуществляется в две вакуумные пробирки с K2-этилендиаминотетрауксусной кислотой и в одну пробирку с активатором свертывания крови) и моча. После родоразрешения дополнительно были собраны биоптаты ткани плаценты и пуповинная кровь. Взятие, обработка биоматериала перед хранением и хранение проводились согласно заранее разработанным стандартным операционным процедурам. После взятия биоматериала первичную обработку проводили в течение 2 ч. Методы и условия пробоподготовки, хранения и контроля качества описаны ранее [4]. Типы биоматериала, количество аликвот, объем и условия пробоподготовки и хранения представлены в таблице 2.

Статистический анализ клиничко-анамнестических данных выполнен с использованием Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Непрерывные переменные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка.

Результаты и обсуждение

В исследование приняли участие 355 беременных женщин на ранних сроках гестации. Средний срок беременности при вступлении в исследование составил $11 \pm 1,4$ нед. с разбросом от 9 до 14 нед. беременности. У наибольшего числа пациенток беременность была одноплодная — 91,6% ($n=325$), многоплодная беременность — у 8,4% ($n=30$) женщин.

Общие и анамнестические данные. Возраст беременных варьировал от 19 до 47 лет, при этом средний возраст составил $33,2 \pm 2,26$ лет. Первородящие и повторнородящие беременные были представлены примерно в равном соотношении — 183 (51,6%) и 172 (48,4%), соответственно. У повторно беременных среднее число беременностей в анамнезе составило $2,8 \pm 1,27$, при этом наименьшее число беременностей в анамнезе было 1, наибольшее — 8. У повторнородящих среднее число родов в анамнезе составило $1,4 \pm 1,02$, при этом наименьшее число родов в анамнезе было 1, наибольшее — 5. У 19,2% ($n=68$) женщин, беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При этом, среднее число неудачных попыток ЭКО в анамнезе у женщин, включенных в исследование, составило $3,6 \pm 1,52$, с разбросом от 1 до 7 неудачных попыток в анамнезе.

Таблица 1

Биообразцы беременных на разных сроках гестации и родильниц, представленные в коллекции

Тип биоматериала	I триместр	II триместр	III триместр	После родоразрешения	Итого
Цельная кровь	1377	—	—	—	1377
Плазма	1392	1109	717	248	3466
Сыворотка	1717	1295	794	343	4149
Лейкоцитарная пленка	674	520	344	156	1694
Цельная кровь со стабилизатором РНК	686	537	336	148	1707
Моча	1388	1095	717	278	3478
Плацента	—	—	—	82	82
Плацента со стабилизатором РНК	—	—	—	155	155
Пуповинная кровь	—	—	—	305	305
Пуповинная кровь со стабилизатором РНК	—	—	—	152	152
Итого					16565

В обследованной когорте женщин частота невынашиваний беременности в анамнезе составила 37,1% (n=132) и была в 2-2,5 раза выше по сравнению с частотой в популяции (15-27%), согласно представленными в литературе данными [5]. Вероятно, такая частота связана с высокой обращаемостью пациенток как со спорадическим, так и привычным невынашиванием за помощью в НИИ АГиР им. Д. О. Отта к специалистам, традиционно практический и научный интерес которых связан с проблемой невынашивания. Среднее число невынашиваний в анамнезе у беременных составило $1,8 \pm 0,96$, при этом наименьшее число потерянных беременностей в анамнезе — 1, наибольшее — 4. Среднее число медицинских аборт в анамнезе составило $0,3 \pm 0,8$, все были выполнены на ранних сроках гестации (до 12 нед. беременности). Только у одной беременной медицинский аборт был выполнен при сроке гестации 21/22 нед. в связи с врожденным пороком развития плода (гастрошизис). Среди включенных в исследование пациенток у 7,6% (n=27) в анамнезе были спонтанные преждевременные роды (ПР), при этом наибольшее число ПР, произошедших у одной женщины, составило 3. У данных беременных предыдущие беременности осложнялись тяжелыми патологиями беременности: преэклампсия в анамнезе была у 5,1% (n=18) женщин. Антенатальная гибель плода (гибель плода до родов) в анамнезе была у 2,3% (n=8), а интранатальная гибель (гибель плода в родах) в анамнезе у 0,9% (n=3), основной причиной которых были тяжелые осложнения беременности, такие как преэклампсия, ГСД и преждевременная отслойка плаценты.

Гинекологические заболевания. В исследуемой группе была проанализирована частота хронических пролиферативных заболеваний (наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), аденомиоз, миома матки), воспалительных заболеваний органов малого таза (хронический аднексит, хронический эндометрит), хирургических гинекологических

вмешательств (диатермоэлектрокоагуляция шейки матки, гистероскопия, выскабливание полости матки) и др. Наиболее часто встречавшейся гинекологической патологией в данной группе была миома матки, которая была выявлена у 59 (16,6%) женщин. Другим часто встречающимся пролиферативным заболеванием был НГЭ в 12,1% (n=43), при этом аденомиоз имел место у 3,1% (n=11) данных женщин. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза, представленных хроническим эндометритом и хроническим аднекситом, составила 11,6 (n=41) и 4,2% (n=15), соответственно. Синдром поликистозных яичников был установлен у 3,9% (n=14) беременных, включенных в исследование. Внутриматочная патология в анамнезе была у 3,9% женщин: полип эндометрия 2,3% (n=8), гиперплазия эндометрия 1,7% (n=5). Внутриматочные вмешательства (выскабливание полости матки, гистероскопия, в т.ч. диагностическая) были в анамнезе у 30,9% (n=110) женщин, а оперативное лечение патологии шейки матки — диатермоэлектроэксцизия — у 0,9% (n=3) пациенток.

Экстрагенитальные заболевания. Антропометрические показатели женщин в исследуемой группе значительно варьировали: наименьшая масса тела у женщин составила 44 кг, наибольшая — 102,8 кг, при этом средний показатель составил $64,5 \pm 3,52$ кг. Индекс массы тела (ИМТ) соответственно также варьировал от 17,6 до 37,9 кг/м², средний индекс составил $23,4 \pm 2,06$ кг/м². Распространенность избыточной массы тела (ИМТ >25-30 кг/м²) и ожирения (ИМТ >30 кг/м²) составила 14,7 (n=52) и 7,6% (n=27), соответственно, а дефицит массы тела (ИМТ <18 кг/м²) — 2,8% (n=10).

При анализе частоты экстрагенитальных заболеваний у беременных, с наибольшей частотой встречались патологические процессы щитовидной железы, представленные в 70% случаев гипопункциональными состояниями, — 15,8% (n=56). Следующим наиболее часто встречающимся заболева-

Таблица 2

Типы биоматериала в коллекции, количество аликвот, объем и условия пробоподготовки

Тип образца	Количество аликвот	Метод обработки	Объем, мкл	Условия хранения
Цельная кровь	4	—	950	Замораживание при -80° С
Плазма	4	Центрифугирование 1600 g, 4° С, 10 мин; центрифугирование 2500 g, 4° С, 10 мин	950	Замораживание при -80° С
Лейкоцитарная пленка	2	Центрифугирование 1600 об./мин, 4° С; буфер для лизиса эритроцитов; фосфатный буфер; реагент для стабилизации РНК в тканях "RNALater"	100	Хранение при 4° С на ночь, далее замораживание при -80° С
Сыворотка	6	Центрифугирование 3000 g, 4° С, 20 мин	650	Замораживание при -80° С
Цельная кровь со стабилизатором РНК	2	Реагент для стабилизации РНК в "Inogene"	4500	Хранение при комнатной температуре 18-25° С в течение 24-72 ч, далее хранение в морозильной камере холодильника при -20° С в течение 24 ч, затем замораживание при -80° С
Моча	4	Центрифугирование 3000 g, 4° С, 20 мин	4500	Замораживание при -80° С
Пуповинная кровь	4	—	950	Замораживание при -80° С
Пуповинная кровь со стабилизатором РНК	2	Реагент для стабилизации РНК в "Inogene"	4500	Хранение при комнатной температуре 18-25° С в течение 24-72 ч, далее хранение в морозильной камере холодильника при -20° С в течение 24 ч, затем замораживание при -80° С
Плацента	1	—	—	В парах жидкого азота при -180° С
Плацента со стабилизатором РНК	2	Реагент для стабилизации РНК в тканях "RNALater"	—	Хранение при 4° С на ночь, далее замораживание при -80° С

нием был хронический цистит, который установлен у 14,9% (n=53) женщин. Другие патологические состояния мочевыводящих путей встречались также часто: бессимптомная бактериурия у 5,9% (n=21), хронический пиелонефрит у 7,9% (n=28), мочекаменная болезнь у 1,7% (n=6).

Нарушения углеводного обмена, выявленные до беременности, в исследуемой когорте встречались часто, что также связано с наличием в НИИ АГиР им. Д. О. Отта диабетического Центра и возможностью включения в исследование пациенток с сахарным диабетом 1 и 2 типов, которые в группе составили 9,6 (n=34) и 1,9% (n=7), соответственно.

Сердечно-сосудистые заболевания, выявленные у беременных, в основном были представлены гипертонической болезнью в 6,2% (n=22), варикозной болезнью в 8,7% (n=31). Венозные тромбозно-эмболические осложнения (тромбоз глубоких вен) в анамнезе были у 1,7% (n=6) женщин, что было связано с включением пациенток с установленным антифосфолипидным синдромом (АФС). При этом АФС был у 7,3% (n=26), наследственная тромбофилия — у 6,2% (n=22) беременных.

Гестационные осложнения. Анализ патологических состояний при беременности и гестационных осложнений показал, что избыточная прибавка веса при беременности (>12 кг при одноплодной,

>21 кг при многоплодной беременности) встречалась у 32,9% (n=117). Средняя прибавка веса в исследуемой группе составила 11,4±2,28 кг, при этом были пациентки, которые потеряли в весе за время беременности: наибольшая потеря за всю беременность составила 4 кг, а наибольшая прибавка в весе составила 22 кг. Анемия беременных различной степени тяжести встречалась в 46,2% (n=164). У 37,4% (n=133) женщин течение беременности на ранних сроках осложнилось угрозой прерывания беременности (угрожающим выкидышем до 22 нед. беременности), у 20,9% (n=71) — угрожающими преждевременными родами (>22 нед. беременности). Такие высокие показатели осложненного течения беременности, как на ранних, так и поздних сроках гестации, были, вероятно, связаны с тем, что ~35% пациенток были привлечены в исследование в период госпитализации в отделение патологии беременности НИИ АГиР им. Д. О. Отта по различным показаниям.

У 8,7% (n=31) женщин при беременности по данным ультразвукового исследования (УЗИ) была установлена истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая была диагностирована при укорочении длины шейки матки <25 мм. У 6,2% (n=22) беременных коррекция ИЦН потребовала установки акушерского пессария, у 1,7% (n=6) была

проведена хирургическая коррекция: на шейку матки был наложен циркулярный шов (цирклиж).

Нарушение углеводного обмена при беременности встречалось в 12,8% случаев: ГСД с корректируемыми уровнями гликемии при помощи диетотерапии был выявлен у 10,4% (n=37), ГСД, потребовавший назначение инсулинотерапии, был диагностирован у 2,4% (n=9) беременных. Течение беременности у 8,7% (n=31) осложнилось гипертензивными расстройствами (преэклампсия умеренная и тяжелая), у 0,56% (n=2) женщин, беременность осложнилась тяжелым, жизнеугрожающим состоянием — HELLP-синдромом — HELLP-синдром включает в себя гемолиз (H — hemolysis), повышение активности печеночных ферментов (EL — elevated liver enzymes) и снижение числа тромбоцитов (LP — low platelet count).

В исследуемой группе у 3,4% (n=12) женщин был выявлен холестатический гепатоз беременных. По данным УЗИ при беременности в 10,4% случаев было выявлено аномальное количество околоплодных вод: многоводие у 8,7% (n=31) женщин, маловодие у 1,7% (n=6). Также по данным УЗИ у 3,4% (n=12) была установлена задержка роста плода (отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота <10-го процентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии или значения предполагаемой массы плода и/или окружности живота).

При беременности женщины данной когорты перенесли инфекционные процессы: у 16,3% (n=58) женщин была установлена острая респираторная вирусная инфекция, у 15,5% (n=55) под-

Таблица 3

Клиническая характеристика данных, ассоциированных с образцами биоресурсной коллекции

Категории показателей	Показатели	n=355	
		n	%
Настоящая беременность	Одноплодная	325	91,6
	Многоплодная	30	8,4
	Беременность ЭКО	68	19,2
Паритет родов	Первородящие	183	51,6
	Повторнородящие	172	48,4
	Невынашивание в анамнезе	132	37,1
	Аntenатальная гибель плода в анамнезе	6	1,7
	Интранатальная гибель плода в анамнезе	2	0,6
Гинекологические заболевания и оперативные вмешательства	Синдром поликистозных яичников	15	4,3
	НГЭ	43	12,1
	Аденомиоз	11	3,1
	Миома матки	52	16,6
	Хронический эндометрит	41	11,6
	Хронический аднексит	15	4,2
	Полип эндометрия	8	2,3
	Гиперплазия эндометрия	5	1,7
	Внутриматочные вмешательства	110	30,9
	Диатермоэлектрокоагуляция шейки матки	3	0,9
	Ожирение, ИМТ >30 кг/м ²	52	14,7
	Избыток массы тела, ИМТ >25-30 кг/м ²	27	7,6
Экстрагенитальные заболевания	Дефицит массы тела, ИМТ <18 кг/м ²	10	2,8
	Сахарный диабет 1 типа	34	9,6
	Сахарный диабет 2 типа	7	1,9
	Гипертоническая болезнь	22	6,2
	АФС	26	7,3
	Наследственная тромбофилия	22	6,2
	Варикозная болезнь	31	8,7
	Бактериурия бессимптомная	21	5,9
	Хронический цистит	53	14,9
	Хронический пиелонефрит	28	7,9
	Мочекаменная болезнь	6	1,7
	Патология щитовидной железы	56	15,8

Таблица 3. Продолжение

Категории показателей	Показатели	n=355	
		n	%
Гестационные осложнения	Патологическая прибавка веса	17	32,9
	Анемия беременных	64	46,2
	Угрожающий выкидыш (до 22 нед.)	33	37,4
	Угрожающие ПР (>22 нед.)	71	20,9
	ГСД (диетотерапия)	37	10,4
	ГСД (инсулинотерапия)	9	2,4
	Преэклампсия	31	8,7
	HELLP-синдром	2	0,56
	Гепатоз беременных	12	3,4
	Многоводие	31	8,7
	Маловодие	6	1,7
Манипуляции и операции при беременности	ИЦН	31	8,7
	Установлен акушерский пессарий	22	6,2
Фетальные осложнения	Наложено шов на шейку матки	6	1,7
	Синдром задержки развития плода	12	3,4
Инфекции при беременности	Аntenальная гибель плода	2	0,56
	Острая респираторная вирусная инфекция при беременности	58	16,3
Категории показателей	Новая коронавирусная инфекция COVID-19	55	15,5
	Показатели	n=274	
Течение родов и осложнения	Роды самостоятельные	n	%
	Преждевременное излитие околоплодных вод	187	68,3
	Преждевременные роды	37	13,5
	Преждевременные роды	37	13,5
	Слабость родовой деятельности	17	6,2
	Быстрые и стремительные роды	3	1,1
Оперативное родоразрешение	Хориоамнионит в родах	2	0,73
	Роды оперативным путем	87	31,7
	Плановое кесарево сечение	61	22,2
	Экстренное кесарево сечение	26	9,5
Показания к оперативному родоразрешению	Рубец на матке	19	21,8
	Преэклампсия	14	16,1
	Многоплодная беременность	17	19,5
	Отсутствие оптимальной готовности к родам родовых путей	6	6,9
	Экстрагенитальная патология	7	8,1
	Осложнения, связанные с сахарным диабетом	11	12,6
	Отслойка плаценты	2	2,3
	Отягощенный акушерский анамнез	2	2,3
	Внутриутробная гипоксия плода	3	3,5
Категории показателей	Показатели	n=296	
	Состояние новорожденных	n	%
Состояние новорожденных	Асфиксия новорожденных (легкая степень)	3	1
	Асфиксия новорожденных (средняя степень)	5	1,7
	Внутриутробная инфекция	4	1,4

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром, ГСД — гестационный сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, НГЭ — наружный генитальный эндометриоз, ПР — преждевременные роды, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

тверждено заболевание новой коронавирусной инфекцией (COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019). Низкие показатели заболеваемости COVID-19 в большей степени связаны с началом сбора биоресурсной коллекции в допандемийный период.

Течение родов и осложнения. Данные об исходах беременности получены у 285 женщин. У 4,0% (n=11) женщин беременность прервалась на ранних сроках (до 12 нед. гестации): в 72,7% (n=8) случаях произошел спонтанный выкидыш,

в 27,3% (n=3) — неразвивающаяся беременность. У 2 женщин произошла антенатальная гибель плода при сроке 25 и 26 нед. гестации, основными причинами которой в первом случае послужил декомпенсированный сахарный диабет 1 типа, во втором — АФС. От участия в исследовании по различным причинам отказались 19 беременных. Структура отказов и анализ причин изложен в статье, где проанализирован менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных [6].

В настоящее время беременность пролонгируется у 49 женщин, роды произошли у 274 женщин. Самостоятельные роды произошли у 68,3% (n=187) беременных. Спонтанные роды начались с преждевременного излития околоплодных вод у 80 (29,2%) беременных. Преждевременные роды (с 22 до 36 нед. 6/7 дней гестации) произошли у 13,5% (n=37) участниц исследования, из которых у 7,7% (n=21) были спонтанными (начались со схваток или преждевременного излития околоплодных вод) и 5,8% (n=16) индуцированных (досрочное родоразрешение в связи с медицинскими показаниями со стороны матери или плода). Течение родов осложнилось аномалией родовой деятельности — ее слабостью в 6,2% (n=17) случаев. Быстрые роды произошли у 1,1% (n=3) из всех беременных. В течение родов у 0,73% (n=2) беременных был установлен хориоамнионит (воспаление хориона и амниона с инфицированием околоплодной жидкости). Оперативным путем были родоразрешены 87 (31,7%) беременных. Такой высокий процент операции кесарева сечения в группах был связан с включением беременных с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, серьезной патологией до беременности (сахарный диабет 1 типа, АФС), пациенток с многоплодной беременностью. Плановое кесарево сечение было выполнено у 22,2% (n=61), экстренное кесарево сечение у 9,5% (n=26) женщин. Наиболее частыми показаниями для оперативного родоразрешения были: рубец на матке после операции кесарева сечения в анамнезе в 21,8% (n=19) случаев, многоплодная беременность — в 19,5% (n=17), преэклампсия — в 16,1% (n=14), осложнения, связанные с сахарным диабетом — в 12,6% (n=11), экстрагенитальная патология — в 8,1% (n=7), отсутствие биологической готовности к родам — в 6,9% (n=6), внутриутробная гипоксия плода — в 3,5% (n=3), отслойка нормально расположенной плаценты — в 2,3% (n=2), отягощенный акушерский анамнез (антенатальная гибель плода в анамнезе) — в 2,3% (n=2), другие — в 6,9% случаев (n=6).

Состояние новорожденных. От 274 беременностей родилось 296 детей: 21 были многоплодные роды, из них одни роды трихориальной триамниотической тройней. Масса детей при рождении варь-

ировала от 1120 до 4760 г и, в среднем, составила 3344,3±560,3 г. Средний балл по шкале Апгар на 1 мин (Апгар 1) составил 7,6±0,86 баллов, при этом наиболее низкая оценка составила 4 балла, наибольшая 9 баллов. На 5 мин (Апгар 2) средний балл составил 8,3±0,90, наименьший — 5 баллов, наибольший — 10 баллов. Асфиксия новорожденных была установлена в 2,7% (n=8) случаев, при этом 1% (n=3) случаев пришлось на асфиксию легкой степени и 1,7% (n=5) на асфиксию средней степени. Тяжелой асфиксии среди новорожденных установлено не было. Синдром дыхательных расстройств, потребовавший интубации и искусственной вентиляции легких новорожденных, во всех случаях был связан с нарушениями адаптационных механизмов в связи с недоношенностью детей. Основные клинические данные, ассоциированные с образцами представлены в таблице 3.

Заключение

Описанная в настоящей статье коллекция включена в 2022г в состав уникальной научной установки УНУ "Репродуктивное здоровье человека" (регистрационный номер УНУ_3076082) биобанка "Генофонд" ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта". Создание коллекции направлено на разработку комплексного инновационного подхода к анализу влияния экогенетических факторов на популяционную заболеваемость социально-значимых форм акушерских патологий с учетом этнической принадлежности, возраста, пола, условий проживания, питания и полиморфизма генов человека. Особо перспективной представляется возможность поиска на платформе биокolleкции наиболее ранних биомаркеров осложнений гестации, т.к. образцы у беременных были получены проспективно на ранних сроках беременности, до возникновения акушерских осложнений и далее при развитии их клинических проявлений. Коллекция может служить источником валидационных выборок беременных женщин в течение всего срока гестации. На базе коллекции выполнена работа по определению профиля микроРНК (микро-рибонуклеиновая кислота) и пиРНК (PIWI-рибонуклеиновая кислота, обнаруживаемая в комплексах с белками семейства Piwi) во время беременности с течением срока гестации в сыворотке и плазме крови при физиологической беременности, были определены особенности профиля микроРНК и пиРНК в плазме и сыворотке крови, отличие в профиле микроРНК и пиРНК в I, II и III триместрах [7, 8]. Также выполнена работа по определению эффективности CRD-теста (окрашивание Конго красным, Congo Red Dot) при преэклампсии в моче. На основании полученных данных выявили, что CRD-тест позволяет диагностировать патологическое состояние преэклампсии на 19-20 нед. беременности.

На сегодняшний день ведутся исследования профиля микроРНК при преэклампсии, ГСД и преждевременных родов у беременных на ранних и средних сроках гестации. Помимо транскриптомных, выполняются протеомные исследования по определению уровня амилоидных белков в моче у пациенток с преэклампсией и при здоровой беременности. Развитие и исследование коллекции образцов позволит изучить физиологические особенности течения беременности, патоген-

нетические механизмы развития гестационных осложнений, разработать методы профилактики, диагностики и лечения акушерских осложнений, имеющих не только медицинское, но и социальное значение.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033. Часть работ выполнена на базе РЦ "Центр Биобанк" Научного парка СПбГУ.

Литература/References

1. 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.
2. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res*. 2019;41(6):35-40. doi:10.1002/eahr.500036.
3. González-Duarte A, Zambrano-González E, Medina-Franco H, et al. The research ethics involving vulnerable groups. *Rev Invest Clin*. 2019;71(4):217-25. doi:10.24875/RIC.19002812.
4. Illarionov RA, Kosyakova OV, Vashukova ES, et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2708. (In Russ.) Илларионов Р. А., Косякова О. В., Вашукова Е. С. и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2708. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708.
5. Dobrokhotova YuE, Lutsenko NN, Zimina OA. Miscarriage. The role of DNA repair genes. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 9:5-13. (In Russ.) Доброхотова Ю. Э., Луценко Н. Н., Зимина О. А. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК. *Акушерство и гинекология*. 2015;9:5-13.
6. Pachulia OV, Illarionov RA, Vashukova ES, et al. Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3107. (In Russ.) Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С. и др. Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3107. doi:10.15829/1728-8800-2021-3107.
7. Vashukova ES, Kozyulina PY, Illarionov RA, et al. High-Throughput Sequencing of Circulating MicroRNAs in Plasma and Serum during Pregnancy Progression. *Life*. 2021;11:1055. doi:10.3390/life11101055.
8. Glotov AS, Kozyulina PY, Vashukova ES, et al. Pilot study of changes in the level of piRNA in plasma and serum in women at different stages of physiological pregnancy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):62-9. (In Russ.) Глотов А. С., Козюлина П. Ю., Вашукова Е. С. и др. Пилотное исследование изменения уровня piRNA в плазме и сыворотке крови у женщин на разных сроках физиологической беременности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):62-9. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-62-69.

Использование метода профилирования на основе коротких tandemных повторов для подтверждения подлинности клеточных линий в биобанках

Кособокова Е. Н., Мальченкова А. А., Калинина Н. А., Косоруков В. С.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Апробирование набора COrDIS (Гордиз, Россия) для подтверждения подлинности клеточных линий Биоресурсной коллекции ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России методом профилирования на основе коротких tandemных повторов.

Материал и методы. Выбранный метод зарекомендовал себя в качестве надежного и воспроизводимого варианта. При таком подходе ряд полиморфных коротких tandemных повторов STR (short tandem repeat)-локусов амплифицируется с использованием коммерчески доступных наборов праймеров. Продукты полимеразной цепной реакции (ПЦР) анализируются одновременно со стандартами размера с использованием автоматических методов флуоресцентного обнаружения. Результаты предоставляются в виде простого числового кода, соответствующего длинам продуктов ПЦР, амплифицированных в каждом локусе. Применяя этот метод к клеточным линиям, лаборатория может, как проверить подлинность коммерческих клеточных линий, так и сформировать базу данных своих линий.

В работе использовали набор отечественного производителя COrDIS "ЭКСПЕРТ 26" (Гордиз, Россия), валидированный для молекулярно-генетической идентификации личности на основе мультиплексного ПЦР-анализа 26-ти высоко-полиморфных локусов геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты человека. Анализ результатов ПЦР проводили методом капиллярного электрофореза с использованием автоматического генетического анализатора с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией (Applied Biosystems 3500xL).

Результаты. При апробации метода проведено профилирование 37 клеточных линий, из которых 18 анонсированы в международных базах данных и 19 уникальных, полученных в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России, а также смеси клеточных линий с целью определения пределов выявления контаминации. Полученные результаты показали соответствие профилей коммерческих клеточных линий с данными в междуна-

родных базах. В рамках данной работы были получены профили уникальных линий и заложено начало собственной генетической базы биоресурсной коллекции. Исследования на выявление предела обнаружения контаминации другой линией показали, что при содержании в общем пуле даже 4% культуры-контаминанта удается выявить ее отдельные аллели.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования метода для идентификации образцов коллекции и обнаружения внутривидовой контаминации.

Ключевые слова: клеточные линии, подлинность, внутривидовая контаминация, короткие tandemные повторы, STR-профилирование.

Отношения и деятельность: Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научно-исследовательской работы № 075-15-2021-1060 "Создание и развитие биоресурсной коллекции генетически и фенотипически охарактеризованных клеточных линий и первичных опухолей человека".

Поступила 11/08-2022

Рецензия получена 05/10-2022

Принята к публикации 13/10-2022



Для цитирования: Кособокова Е. Н., Мальченкова А. А., Калинина Н. А., Косоруков В. С. Использование метода профилирования на основе коротких tandemных повторов для подтверждения подлинности клеточных линий в биобанках. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3386. doi:10.15829/1728-8800-2022-3386. EDN NGTUDUQ

Using short tandem repeat profiling to validate cell lines in biobanks

Kosobokova E. N., Malchenkova A. A., Kalinina N. A., Kosorukov V. S.
N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Moscow, Russia

Aim. To approve the COrDIS kit (Gordiz, Russia) for the authenticity of cell lines from the Bioresource Collection of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology by the short tandem repeat (STR) profiling.

Material and methods. The chosen method proved to be a reliable

and reproducible option. With this approach, a number of polymorphic STR loci are amplified using commercially available primer sets. Polymerase chain reaction (PCR) products are analyzed simultaneously with size standards using automated fluorescent detection

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: ekkos@mail.ru

[Кособокова Е. Н.* — к.б.н., в.н.с. лаборатории трансгенных препаратов НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ORCID: 0000-0002-4660-8519, Мальченкова А. А. — м.н.с. лаборатории трансгенных препаратов НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ORCID: 0000-0003-2201-0472, Калинина Н. А. — м.н.с. лаборатории трансгенных препаратов НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ORCID: 0000-0002-3024-8918, Косоруков В. С. — к.б.н., зав. лабораторией трансгенных препаратов, директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ORCID: 0000-0002-8462-2181].

methods. The results are presented as a simple number code corresponding to the lengths of the PCR products amplified at each locus. By applying this method to cell lines, the laboratory can both authenticate commercial cell lines and build a database of their lines. In the work, we used the CoDIS EXPERT 26 kit (Gordiz, Russia), validated for molecular genetic identification of personality based on multiplex PCR analysis of 26 highly polymorphic loci of human genomic deoxyribonucleic acid. PCR results were analyzed by capillary electrophoresis using an automatic genetic analyzer with laser-induced fluorescence detection (Applied Biosystems 3500xL).

Results. When testing the method, profiling of 37 cell lines was carried out, of which 18 were announced in international databases and 19 were unique, obtained at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, as well as a cell line mixture in order to determine the limits of contamination detection. The obtained results showed the correspondence of commercial cell lines with the data in international databases. Within the framework of this work, profiles of unique lines were obtained and the foundation of own genetic database was laid. Studies to identify the limit of contamination detection by another line have shown that even 4% of the contaminant culture in the total pool can be used to identify its individual alleles.

Conclusion. The results obtained indicate the possibility of using the method to identify samples of the collection and detect intraspecific contamination.

Keywords: cell lines, authenticity, intraspecific contamination, short tandem repeats, STR profiling.

Relationships and Activities: The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of research work No. 075-15-2021-1060 "Creation and development of a bioresource collection of genetically and phenotypically characterized human cell lines and primary tumors".

Kosobokova E. N.* ORCID: 0000-0002-4660-8519, Malchenkova A. A. ORCID: 0000-0003-2201-0472, Kalinina N. A. ORCID: 0000-0002-3024-8918, Kosorukov V. S. ORCID: 0000-0002-8462-2178.

*Corresponding author: ekkos@mail.ru

Received: 11/08-2022

Revision Received: 05/10-2022

Accepted: 13/10-2022

For citation: Kosobokova E. N., Malchenkova A. A., Kalinina N. A., Kosorukov V. S. Using short tandem repeat profiling to validate cell lines in biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3386. doi:10.15829/1728-8800-2022-3386. EDN NGTDUQ

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПО — программное обеспечение, ПЦР — полимеразная цепная реакция, STR — short tandem repeat (короткие tandemные повторы).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Метод профилирования на основе коротких tandemных повторов является "золотым стандартом" для подтверждения подлинности клеточных линий в биобанках.

Что добавляют результаты исследования?

- Предложенный метод позволяет эффективно и с высокой точностью обнаруживать внутривидовую контаминацию.
- Получены профили уникальных линий и заложено начало собственной генетической базы биоресурсной коллекции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Short tandem repeat profiling is the gold standard for validating cell lines in biobanks.

What might this study add?

- The proposed method allows efficient and high-precision detection of intraspecific contamination.
- The profiles of unique lines were obtained and the foundation of own genetic database was laid.

Введение

Широкий спектр исследований, проводимых на клеточных линиях, включая изучение механизмов действия, эффективности, безопасности новых терапевтических препаратов, механизмов лекарственной резистентности опухолей и многие другие аспекты, сделал этот объект чрезвычайно значимым в современной науке и технологии.

Значительная часть исследований, представленных в международных литературных источниках, подвергается сомнению в связи с отсутствием подтверждения подлинности и чистоты использованной клеточной линии [1-3], в то время как контаминация другой линией, а также вирусная и ми-

коплазменная контаминации являются частыми¹ и общеизвестными проблемами, широко обсуждаемыми в научном сообществе [4, 5].

Контроль подлинности используемой в исследовании клеточной линии до сих пор не стал общепринятым, несмотря на широко известные в научном сообществе проблемы, связанные с работами, проведенными на ошибочно идентифицированных культурах, приведшими к распространению дезинформации в научных источниках и обладающими сомнительной ценностью [6]. Результатом прене-

¹ ICLAC Register of Misidentified Cell Lines. <https://iclac.org/databases/cross-contaminations/>.

брежения процедурами контроля качества используемых биологических материалов/объектов становится невозможность результатов биомедицинских исследований [7].

При этом стоит отметить, что ведущие международные издательства American Association for Cancer Research (AACR) Publications, Society for Endocrinology Journals, Endocrine Society Journals и Nature Publishing Group (NPG), а также такие журналы, как BioTechniques, Cell Biochemistry and Biophysics, In Vitro Cellular & Developmental Biology — Animal, International Journal of Cancer, PLOS ONE, Journal of Molecular Biology и др.^{2,3}, сформулировали требования по предоставлению информации об аутентификации и чистоте используемых в исследовании клеточных линий [8]. Аналогичные требования/рекомендации при рассмотрении заявок на финансирование предъявляются и ведущими мировыми исследовательскими центрами⁴.

Существует ряд доступных методов, которые предоставляют информацию о качестве клеточных линий: кариотипирование, профилирование коротких tandemных повторов (short tandem repeat, STR) [9-11], профилирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [12, 13], использование видоспецифичных праймеров, штрих-кодирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), высокопроизводительное секвенирование [14-16], CO1 бар-кодирование⁵. Метод STR-профилирования зарекомендовал себя в качестве надежного и воспроизводимого варианта [17-19] и занял ведущие позиции, в связи с чем Американским национальным институтом стандартов (The American National Standards Institute, ANSI) и Американской коллекцией типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC) был разработан стандарт аутентификации клеточных линий человека ASN-0002 (Authentication of Human Cell Lines: Standardization of STR Profiling). Данный документ содержит информацию об актуальности вопроса, значимости аутентификации клеточных линий при проведении биомедицинских исследований, подробный обзор методик, обсуждение их преимуществ и недостатков.

² List of Journals requiring Cell Line Authentication. <https://worldwide.promega.com/resources/guides/cell-biology/cell-line-authentication/>.

³ ATCC Cell Line Authentication Publication Requirements. <https://www.atcc.org/the-science/authentication/cell-line-authentication-publication-requirements>.

⁴ Enhancing Reproducibility through Rigor and Transparency. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-103.html>.

⁵ ATCC SDO Species-Level Identification of Animal Cells through Mitochondrial Cytochrome c Oxidase Subunit 1 (CO1) DNA Barcodes. ATCC SDO document ASN-0003. Manassas, VA: ATCC Standards Development Organization, 2015.

В основе метода лежит анализ коротких tandemных повторов ряда полиморфных STR-локусов, амплифицируемых с использованием коммерчески доступных наборов праймеров, таких как The GlobalFiler (Life Technologies, США), Investigator 24plex QS (Qiagen, Германия), PowerPlex Fusion 6C (Promega, США) или COrDIS "ЭКСПЕРТ 26" (Гордиз, Россия). Набор Investigator 24plex QS содержит ПЦР (полимеразная цепная реакция)-контроль, позволяющий получить дополнительную информацию о качестве ДНК пробы и менее восприимчив к ингибиторам [20]. Набор PowerPlex Fusion 6C также демонстрирует толерантность к ПЦР-ингибиторам, а для The GlobalFiler характерно лучшее восстановление аллелей из образцов ДНК с низким содержанием матрицы [20].

Количество идентифицируемых маркеров варьируется от 24 (GlobalFiler) до 27 (PowerPlex Fusion 6C [21]), однако в составе всех наборов представлены 20 основных локусов CODIS (Combined DNA Index System) и DYS391.

Далее при электрофоретическом разделении с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией продукты ПЦР анализируются одновременно со стандартами размера. Результатом является простой числовой код, соответствующий длинам фрагментов, амплифицированных в каждом локусе. Описанные наборы для STR-профилирования демонстрируют высокие показатели качества полученных результатов, что позволяет взаимно заменять их в лабораторной практике и сравнивать независимо полученные STR-профили. Применяя этот метод к клеточным линиям, лаборатория может, как проверить подлинность коммерческих клеточных линий, так и сформировать базу данных своих линий.

При апробации метода в рамках проекта "Создание и развитие биоресурсной коллекции генетически и фенотипически охарактеризованных клеточных линий и первичных опухолей человека", поддержанного грантом Министерства науки и высшего образования РФ, мы проанализировали 37 клеточных линий из Биоресурсной коллекции (БРК) ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина". Из них 18 линий анонсированы в международных базах данных и 19 уникальных.

Полученные профили позволили подтвердить возможность использования метода для идентификации образцов коллекции и сформировать базу данных на основе полиморфных STR-локусов уникальных клеточных линий. Кроме того, исследованы возможности метода для обнаружения контаминации клетками других линий.

Материал и методы

Клеточные линии

Получены из БРК клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина"

Таблица 1

Клеточные линии человека, использованные в работе
по определению генетического профиля методом STR-анализа

№	Наименование	Происхождение	Доступность в БРК
1	BT-474	Рак молочной железы	ATCC, DSMZ, ИНЦ РАН
2	Caki-2	Рак почки	ATCC, ECACC, DSMZ
3	Capan-2	Аденокарцинома поджелудочной железы	ATCC, DSMZ, ИНЦ РАН
4	Caski	Карцинома шейки матки	ATCC, ECACC
5	Daudi	Лимфома Беркитта	ATCC, ECACC, DSMZ
6	EFO-21	Рак яичников	DSMZ
7	HCC1954	Лимфобластома	ATCC
8	HeLa	Аденокарцинома шейки матки	ATCC, ECACC, DSMZ, ИБР РАН
9	Jiyoye	Лимфома Беркитта	ATCC, ECACC, DSMZ
10	MCF 7	Рак молочной железы	ATCC, ECACC, DSMZ, ИНЦ РАН, ИБР РАН
11	MIA PaCa-2	Карцинома поджелудочной железы	ATCC, ИНЦ РАН
12	OVCAR-3	Рак яичников	ATCC, DSMZ
13	PANC-1	Карцинома поджелудочной железы	ATCC, DSMZ, ИНЦ РАН
14	Saos-2	Остеосаркома	ATCC, ECACC, DSMZ
15	SiHa	Карцинома шейки матки	ATCC
16	THP-1	Острый моноцитарный лейкоз	ATCC, ECACC, DSMZ, ИНЦ РАН
17	T47D	Карцинома молочной железы	ATCC, ECACC, DSMZ
18	5637	Карцинома мочевого пузыря	ATCC, DSMZ
19	A 052	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
20	A 875	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
21	GB 2	Глиобластома	НМИЦ онкологии Блохина
22	mel Bgf	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
23	mel Ch	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
24	mel Cher	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
25	mel Gi	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
26	mel Gus	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
27	mel H	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
28	mel Hn	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
29	mel Il	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
30	mel Is	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
31	mel Kor	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
32	mel Kas	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
33	mel May	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
34	mel Mtp	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
35	mel Pet	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
36	mel Si	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина
37	mel Z	Меланома	НМИЦ онкологии Блохина

Примечание: ATCC — American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых культур); DSMZ — Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных линий); ECACC — European Collection of Authenticated Cell Cultures (Европейская коллекция аутентифицированных клеточных культур); ИНЦ РАН — Коллекция культур клеток позвоночных Института Цитологии РАН; ИБР РАН — Коллекция клеточных культур Института биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН.

Минздрава России (таблица 1). Для уникальных клеточных линий, полученных в центре с 01.10.2020г, получено информированное согласие от пациента, составленное по форме, утвержденной Приказом учреждения № 297/П от 01.10.2020г.

Экстракция ДНК

Выделение ДНК из клеток производили с использованием набора Genomic DNA Extraction Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Количество ДНК оценивали на флуориметре

Qubit 4 с использованием набора Qubit™ dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США).

Приготовление смесей клеточных линий и ДНК

С целью определения порога внутривидовой контаминации готовили смеси из предварительно выделенной ДНК клеточных культур mel Pet и mel Kas в 9 вариантах процентного соотношения mel Pet/mel Kas: 96/4; 90/10; 80/20; 70/30; 50/50; 30/70; 20/80; 10/90; 4/96.

После отработки методики на ДНК, была проведена серия экспериментов на смеси культур в тех же со-

Таблица 2

Сводная информация о локусах ДНК, присутствующих в составе набора COrDIS "ЭКСПЕРТ 26": для STR-локусов структура единицы повтора приводится в соответствии с рекомендациями Международного Общества Судебных Генетиков (International Society for Forensic Genetics) [22]

Маркер	Референсный номер	Референсный аллель	Хромосомная локализация	Структура единицы повтора референсного аллеля
1 D1S1656	NC_000001.9	17	1q42	[TAGA] ₁₆ [TGA][TAGA][TAGG] ₁ [TG] ₅
2 D2S441	AL079112	12	2p14	[TCTA] ₁₂
3 D3S1358	NT_005997	18	3p21.31	TCTA[TCTG] ₂ [TCTA] ₁₅
4 D5S818	AC008512	11	5q23.2	[AGAT] ₁₁
5 D7S820	AC004848	13	7q21.11	[GATA] ₁₃
6 D8S1179	AF216671	13	8q24.13	[TCTA] ₃
7 D10S1248	AL391869	13	10q26.3	[GGAA] ₁₃
8 D12S391	G08921	19.3	12p 13.2	[AGAT] ₅ GAT[AGAT] ₇ [AGAC] ₆ AGAT
9 D13S317	AL353628	11	13q31.1	[TATC] ₁₁
10 D16S539	AC024591	11	16q24.1	[GATA] ₁₁
11 D18S51	AP001534	18	18q21.33	[AGAA] ₁₈
12 D21S11	AP000433	29	21q21.1	[TCTA] ₄ [TCTG] ₆ [TCTA] ₃ TA[TCTA] ₃ TCA[TCTA] ₂ TCCATA[TCTA] ₁₁
13 D22S1045	AL022314	17	22q12.3	[ATT] ₁₄ ACT[ATT] ₂
14 CSF1PO	X14720	12	5q33.1	[AGAT] ₁₂
15 FGA	M64982	21	4q31.3	[TTTC] ₃ TTTTTCT[CTTT] ₁₃ CTCC[TTCC] ₂
16 SE33	V00481	26.2	6q14	[AAAG] ₈ AA[AAAG] ₁₇
17 TH01	D00269	9	11p15.5	[TCAT] ₉
18 TPOX	M68651	11	2p25.3	[AATG] ₁₁
19 VWA	M25858	18	12p13.31	TCTA[TCTG] ₄ [TCTA] ₁₃
20 D6S1043	NT_007299	12	6q15	[AGAT] ₉₋₂₅
21 D19S433	AC008507.6	14	19q12	[AAGG][AAAG][AAGG][TAGG][AAGG] _n
22 D2S1338	AC010136	23	2q35	[TGCC] _n [TTCC] _n
23 DYS391	AC011302	11	Y	[TCTA] _n
24 Amel X	M55418	X	XP22.1-22.3	
Amel Y	M55419	Y	Yp11.2	
25 SRY	MH972533	SRY	Yp11.2	
26 Yindel	M175	2	Yp11.221	

отношениях по количеству клеток для воспроизведения реальных условий клеточной контаминации. Для этого культуры mel Pet и mel Kas смешивали таким образом, чтобы общее количество клеток для выделения ДНК составляло 1 млн.

Получение STR — профиля образца

Для проведения профилирования на основе коротких tandemных повторов использовали набор COrDIS "ЭКСПЕРТ 26" (Гордиз, Россия) для молекулярно-генетической идентификации личности на основе мультиплексного ПЦР-анализа 26 высоко полиморфных локусов геномной ДНК человека (таблица 2) [22]. Среди них представлены как маркеры стандартных международных панелей локусов: CODIS, EXPANDED CODIS (Expanded Combined DNA Index System), Европейских баз данных на основе ESS (European standard set), включая страны, использующие SE33 как обязательный маркер, так и собственные уникальные маркеры Гордиз.

Постановку ПЦР проводили в соответствии с рекомендациями производителя, общий объем реакционной смеси составлял 10 мкл. Набор COrDIS "ЭКСПЕРТ 26" позволяет амплифицировать генетический материал в широком диапазоне концентраций ДНК благодаря уникальной технологии нормирования сигнала целево-

го продукта. В реакционную смесь добавляли 1 мкл геномной ДНК с концентрацией 1-100 нг/мкл. В качестве положительного контроля использовали 6 мкл высокомолекулярной ДНК мужчины в концентрации 0,1 нг/мкл с известным генотипом по всем исследуемым локусам (входит в состав набора). Для приготовления отрицательного контроля использовали деионизированную воду (входит в состав набора).

Разделение продуктов ПЦР осуществляли методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией (Applied Biosystems 3500xL, США) с использованием капилляров 3500xL Genetic Analyzer 24-Capillary Array (Applied Biosystems, США) длиной 50 см и полимера POP-7 (Applied Biosystems, США). В качестве внутреннего стандарта для построения кривой подвижности исследуемого образца в каждый капилляр одновременно с образцом вносили стандарт S550 (Гордиз, Россия).

Анализ STR-профиля образца

Анализ флуоресцентных профилей проводили в программе GenMapper 6. Предварительно загрузили панель маркеров и бины, предоставленные производителем набора COrDIS "ЭКСПЕРТ 26". Из-за наличия артефактов анализа рассчитанные программой профили прове-

Таблица 3

Сравнение экспериментально полученных генетических профилей клеточных линий 5637, MCF7 и PANC-1 с референсными STR-профилями, аннотированными в базах данных ATCC (А) и DSMZ (Б)

А		5637			MCF7	
Маркер		Экспериментально полученные аллели	Референс по ATCC		Экспериментально полученные аллели	Референс по ATCC
CSF1PO		11	11		10	10
D13S317		11	11		11	11
D16S539		9	9		12	11, 12
D5S818		11, 12	11, 12		11, 12	11, 12
D7S820		10, 11	10, 11		8, 9	8, 9
GENDER		X, Y	X, Y		X	X
TH01		7, 9	7, 9		6	6
TPOX		8, 9	8, 9		9, 12	9, 12
vWA		18	16, 18		14, 15	14, 15
% совпадения		96,6%			96,3%	

Б		PANC-1	
Маркер		Экспериментально полученные аллели	Референс по DSMZ
CSF1PO		10, 12	10, 12
D13S317		11	11
D16S539		11	11
D18S51		12	12
D19S433		11, 15. 3	11, 16
D21S11		28	28
D2S1338		23, 24	23, 24
D3S1358		17	17
D5S818		11, 13	11, 13
D7S820		8, 10	8, 10
D8S1179		14, 15	14, 15
FGA		21	21
GENDER		X	X
TH01		7, 8	7, 8
TPOX		8, 11	8, 11
vWA		15	15
% совпадения		95,8%	

Примечание: STR-профили получены с использованием набора COrDIS "ЭКСПЕРТ 26"; % совпадения, полученного в ходе эксперимента STR-профиля с профилем-референсом из базы данных, рассчитан по формуле (1); жирным шрифтом выделены экспериментально полученные аллели, по которым наблюдается неполное совпадение с референсными профилями из баз данных.

рялись и корректировались оператором в соответствии с принятыми в международной практике алгоритмами ANSI/ATCC ASN-0002-2011.

Полученные STR-профили для клеточных культур из международных коллекций сравнивали с профилями из баз данных ATCC и DSMZ, на основе % совпадения аллелей маркеров принималось решение о подлинности культуры или о повторном проведении анализа образца.

Процент соответствия рассчитывали по формуле [23]:

$$C = \frac{A_{\text{общ}} \times 2}{\sum A_{\text{реф}} + \sum A_{\text{обр}}} \times 100 \quad (1),$$

где С — соответствие, %; $A_{\text{общ}}$ — число общих аллелей, присутствующих и у референса, и у образца; $\sum A_{\text{реф}}$ — суммарное число аллелей референса; $\sum A_{\text{обр}}$ — суммарное число аллелей образца.

При исследовании возможности метода для обнаружения внутривидовой контаминации использовали клеточные линии mel Pet и mel Kas, для которых идентифицировали 9 общих аллелей, а процент соответствия, рассчитанный по формуле (1), составил 27,7%. Это сказывается на эффективности выявления аллелей контаминирующей линии при построении аналитических диаграмм. Для устранения такого влияния перед построением диаграмм общие для этих линий аллели исключали из анализа.

Результаты и обсуждение

1. Сравнение STR-профилей, полученных для культур, анонсированных в международных базах данных

Профилирование 18 клеточных линий (таблица 1), анонсированных в международных базах дан-

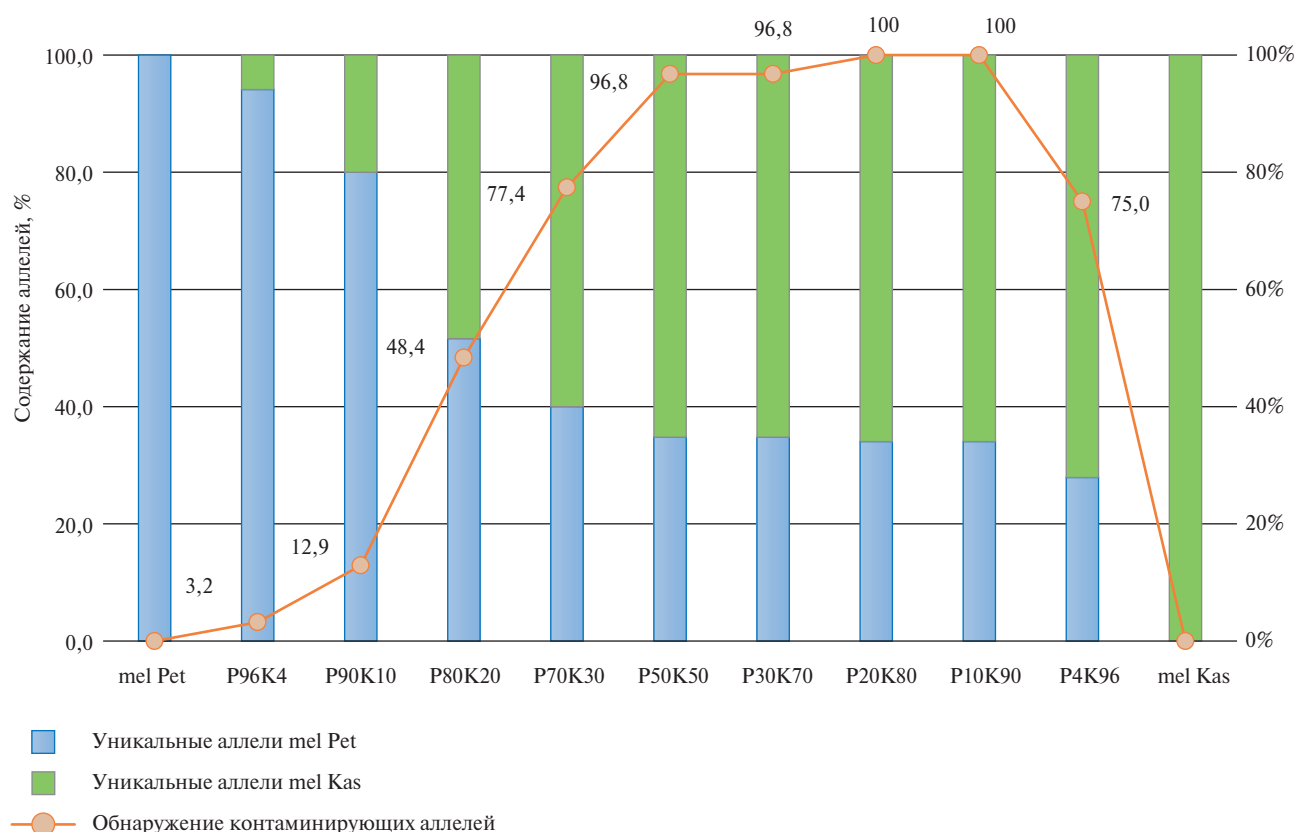


Рис. 1 Диаграмма распределения аллелей в STR-профилях смесей ДНК с различным соотношением клеточных культур mel Pet и mel Kas. Примечание: на рисунке представлена диаграмма, иллюстрирующая распределение уникальных аллелей в STR-профилях, полученных для смесей с различным %-ным содержанием ДНК клеточных культур mel Pet и mel Kas. Синим цветом обозначен процент содержания аллелей, уникальных для культуры mel Pet, зеленым — уникальных для культуры mel Kas. Оранжевой линией соединены рассчитанные значения %-го обнаружения уникальных аллелей контаминанта в профиле преобладающей клеточной культуры. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ных, показало, что профили 15 линий на 100% совпадали с заявленными в базах. Три культуры: 5637, MCF7 и PANC-1 имели STR-профили, совпадающие на 96,6, 96,3 и 95,8%, соответственно (таблица 3). Для 16 линий провели сравнение профилей с базой ATCC, информация по двум линиям (Efo-21 и PANC-1) в ней отсутствовала, поэтому использовали данные базы DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulture).

Согласно рекомендациям ANSI/ATCC ASN-0002-2011 для подтверждения подлинности клеточной линии соответствие должно составлять 80-100%. Совпадение на 80-50% требует повторного анализа культуры, а значение параметра $\leq 50\%$ подтверждает отличное от референса происхождение клеток. Таким образом, в рамках настоящей работы подтверждена подлинность 18 клеточных линий, анонсированных в международных базах.

2. Формирование внутренней базы данных STR-профилей для уникальных культур, полученных в "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина"

Для формирования базы данных генетических профилей уникальных образцов исследовали 19 клеточных линий (таблица 1). Для каждого образца по-

вторяли исследование не ≤ 3 раз и только при полной воспроизводимости результатов клеточной линии присваивали профиль. Полученные профили позволили заложить начало базы данных БРК центра, информация вносится в паспорт клеточной линии, и предоставляется пользователям по запросу.

При проверке новой клеточной линии на контаминацию клетками других линий полученный профиль сравнивали с референсом. В качестве референсного использовали STR-профиль ДНК, выделенной из фрагмента ткани пациента, использованного в последующем для получения новой клеточной линии. Данный профиль можно использовать только для выявления контаминации за счет обнаружения новых аллелей, но не в качестве основного, поскольку в процессе возможны различные хромосомные перестройки, приводящие к изменению STR-профиля, например, потеря гетерозиготности, как это происходит в случае линии mel Pet.

3. Определение порогов контаминации другими клеточными линиями

Как уже обсуждалось выше, контаминация другой клеточной линией является широко распростра-

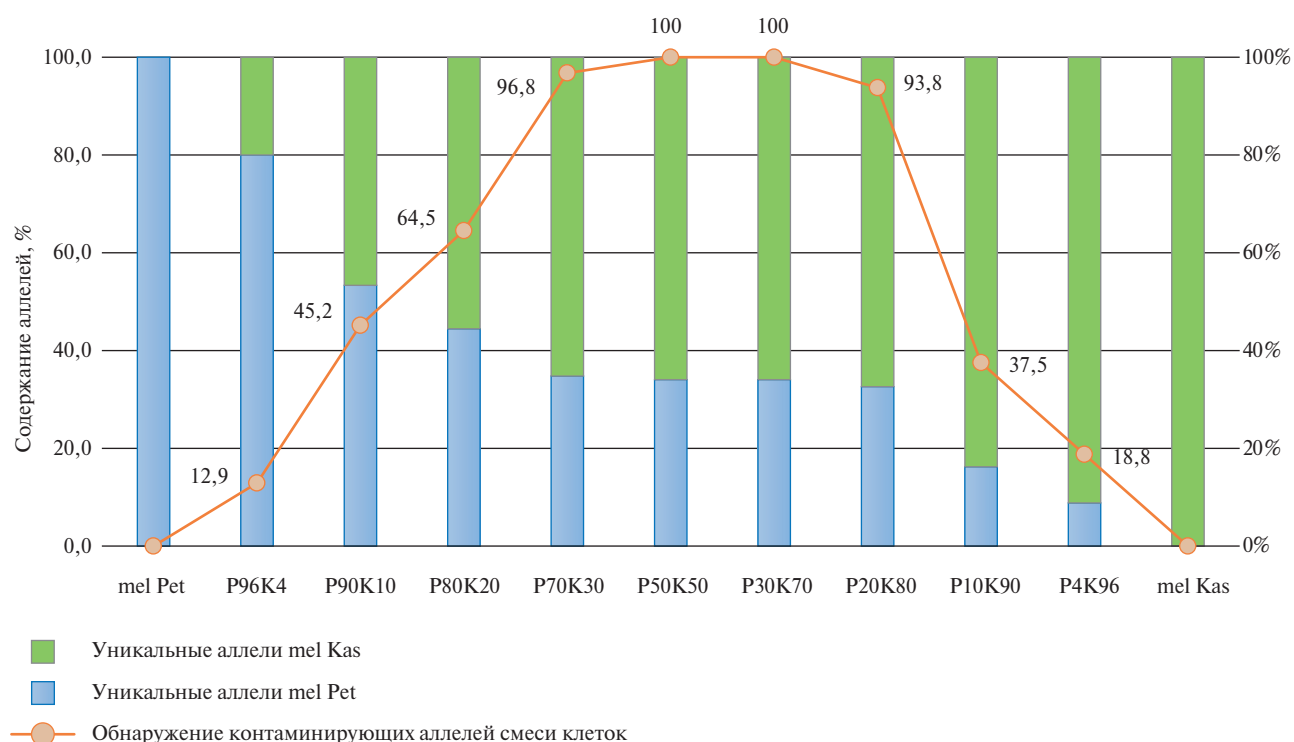


Рис. 2 Диаграмма распределения аллелей в STR-профилях смесей клеточных культур mel Pet и mel Kas с различным соотношением клеток. Примечание: на рисунке представлена диаграмма, иллюстрирующая распределение уникальных аллелей в STR-профилях, полученных для смесей с различным %-ным содержанием клеток культур mel Pet и mel Kas. Синим цветом обозначен процент содержания аллелей, уникальных для культуры mel Pet, зеленым — уникальных для культуры mel Kas. Оранжевой линией соединены рассчитанные значения %-го обнаружения уникальных аллелей контаминанта в профиле преобладающей клеточной культуры. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ненной проблемой. Стратегия контроля качества образцов, принятая в БРК клеточных линий и первичных опухолей "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина", подразумевает строгий контроль контаминации, в т.ч. внутривидовой. Метод STR-профилирования прекрасно подходит для этих целей, т.к. каждая из клеточных линий имеет свой уникальный генетический профиль, а в смеси клеточных линий окончательный результат будет отражать комбинацию профилей присутствующих клеток. Нашей задачей было определить параметры оценки контаминации и установить их пределы обнаружения. Хотя интерпретация пиков в одном локусе может быть сложной и неоднозначной, анализ 26 различных локусов идентифицирует пики, которые четко указывают на наличие загрязняющей клеточной линии.

Обнаружение контаминации основано на выявлении в STR-профиле нехарактерных для данной клеточной культуры дополнительных аллелей⁶. Результаты, полученные при изучении смесей с раз-

ным соотношением ДНК двух клеточных линий mel Pet и mel Kas, представлены на рисунке 1.

В смесях ДНК уже при 4%-ной контаминации mel Pet в STR-профиле проявляются дополнительные аллели для 4-х маркеров, при 10%-ной контаминации детектируется более половины аллелей посторонней культуры, а при 20%-ном содержании удается практически на 100% восстановить профиль и идентифицировать культуру-контаминант. При 20%-ом содержании mel Kas проявляется только половина специфичных аллелей.

В эксперименте по смешиванию двух клеточных культур получены схожие результаты (рисунок 2). Из рисунка 2 видно, что уже при 4%-ной контаминации на STR-профиле культуры наблюдаются посторонние дополнительные аллели, однако установление полного профиля культуры-контаминанта достигается при 30%-ной контаминации.

Культура mel Pet проявляет тенденцию к более раннему обнаружению в смеси. Этот эффект ярко выражен в ДНК смесях, но также сохраняется в смесях клеточных культур. Возможной причиной такого явления могут быть особенности клеточной линии, связанные с плоидностью или с выраженной аллельной гомозиготностью культуры, хорошо заметной в STR-профиле. В таком случае при появлении ге-

⁶ Authenticating human cell lines using CLA IdentiFiler and CLA GlobalFiler kits on capillary electrophoresis platforms. Thermo Fisher Scientific Application Note. 2020. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/GSD/Application-Notes/authenticating-human-cell-lines-str-kits-capillary-electrophoresis-application-note.pdf>. (9 августа 2022).

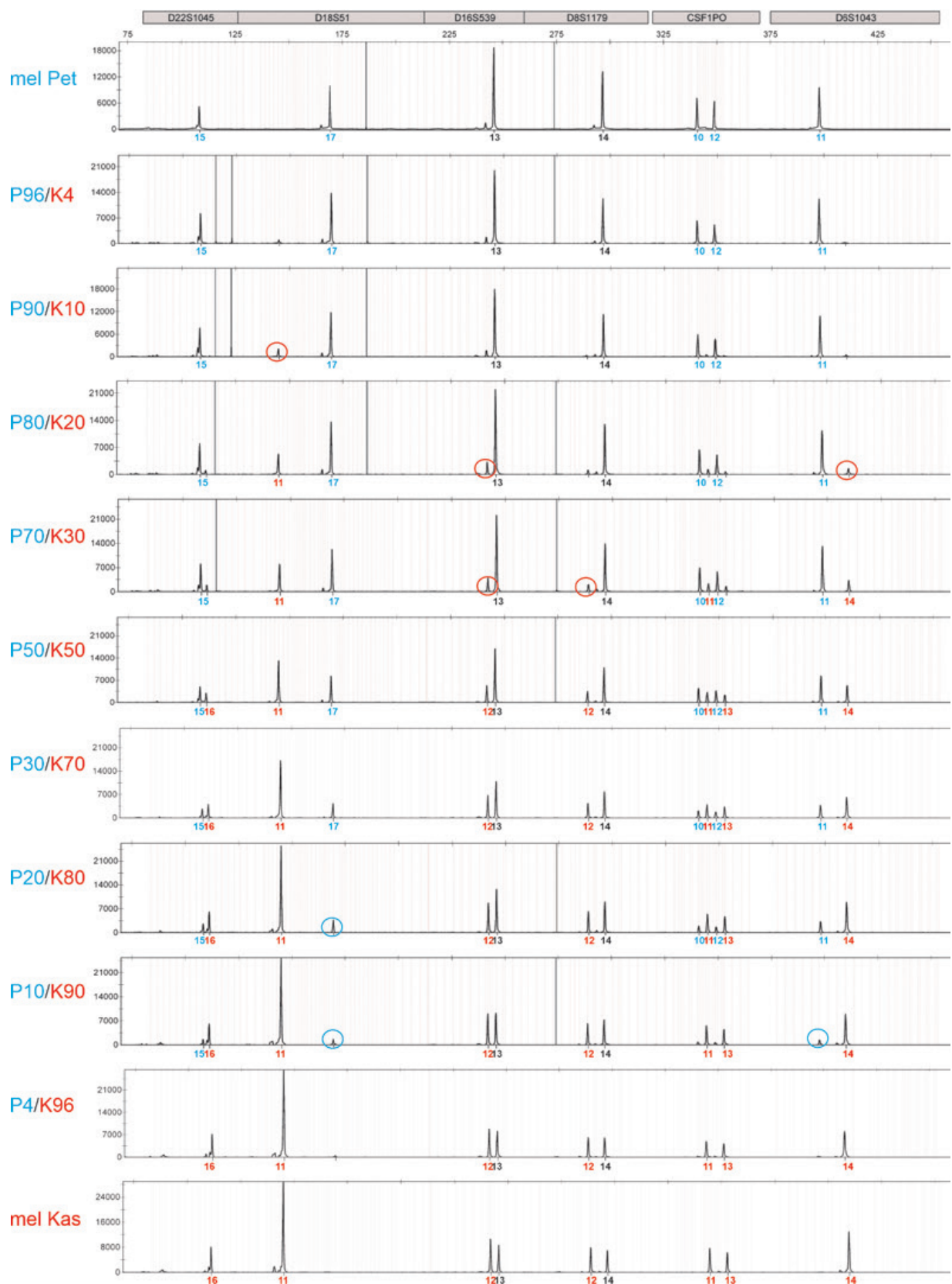


Рис. 3 Электрофореграммы смесей культур клеток mel Pet и mel Kas.

Примечание: на рисунке представлены профили клеток mel Pet и mel Kas и их смесей по 6 маркерам, %-ное содержание клеток линии mel Pet показано синим цветом, mel Kas — красным. Кругами отмечены пики, которые программа не считает за сигнал, а оператор может определить как проявление дополнительного аллеля и контаминации. Числовые значения выдает ПО: синим цветом — аллели, характерные для линии mel Pet, красным — для линии mel Kas, черным — общие для двух линий. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

терозиготности или третьего аллеля по отдельным маркерам легче заподозрить контаминацию.

В ходе анализа результатов эксперимента выяснилось, что настройки программного обеспечения (ПО) не позволяют по числовому коду, определяющему генетический профиль, обнаружить <20-30% контаминанта, в то время как дополнительная обработка результатов эксперимента, основанная на анализе электрофореграмм, позволяет оператору детектировать отдельные аллели уже при 4%-ом содержании контаминирующей линии. На рисунке 3 представлены примеры изменения высоты пиков при разных соотношениях клеточных линий для 6 маркеров: D22S1045, D18S51, D16S539, D8S1179, CSF1PO и D6S1043. Пик аллеля маркера D18S51, характерный для клеточной линии *mel Kas*, появляется при содержании всего 4% линии-контаминанта, однако ПО расценивает его как шум или артефакт. Высота данного пика относительно основного, с одной стороны, невелика (1121 RFU к 13862 RFU), но при этом превышает пороговые значения сигнала (>500 RFU) — двусмысленная ситуация не позволяет оператору точно идентифицировать дополнительный аллель. В этом случае необходимо обратить внимание на электрофореграммы всех маркеров и, при наличии аналогичной картины хотя бы по некоторым из них, принять решение о статусе рассматриваемого пика. При 10%-ой контаминации линией *mel Kas* пик по данному маркеру дает оператору возможность с большей уверенностью предположить появление дополнительного аллеля и проверить гипотезу анализом пиков по другим маркерам. ПО определяет аллель по данному маркеру при 20%-ом содержании контаминирующей линии, а по маркерам D16S539 и D8S1179 — только при 50%-ом содержании линии *mel Kas*.

Другой интересный пример представлен на рисунке 3 для маркера CSF1PO. Для линий *mel Pet* и *mel Kas* аллели по этому маркеру находятся очень близко, поэтому появление дополнительных пиков, характерных для контаминирующих клеток, при 30%-ой контаминации может быть расценено оператором либо как широко распространенный артефакт (статтеры), либо в качестве самостоятельных аллелей, в то время как ПО определяет их как дополнительные аллели при 20-30% контаминации.

Эти примеры свидетельствуют, что, с одной стороны, данный метод более чувствителен по

сравнению с очевидными признаками внутривидовой контаминации: изменение морфологии и скорости роста, изменение результатов воздействия различными препаратами и т.д. С другой стороны, требуется сформулировать общие рекомендации по настройке фильтра аллелей в ПО и разработать четкий алгоритм действий оператора при анализе результатов STR-профилирования.

Заключение

Идентификация клеточных линий необходима для обеспечения надлежащего качества исследований и воспроизводимости результатов. Использование метода профилирования на основе коротких tandemных повторов является "золотым стандартом" для подтверждения подлинности клеточных линий человека, хранящихся в биобанках.

Полученные результаты показали соответствие профилей коммерческих клеточных линий с данными в международных базах, что подтверждает возможность использования набора COGDIS "ЭКСПЕРТ 26" (Гордиз, Россия) для идентификации образцов коллекции.

В рамках настоящей работы были получены профили уникальных линий и заложено начало собственной генетической базы БРК, что обеспечивает контроль качества образца на всех этапах существования клеточной линии в коллекции и гарантирует пользователям предоставление материала надлежащего качества.

Исследования на выявление предела обнаружения контаминации другой линией показали, что при содержании в общем пуле даже 4% культуры-контаминанта удастся выявить ее отдельные аллели. Данные результаты свидетельствуют о более высокой чувствительности метода по сравнению с очевидными признаками внутривидовой контаминации: изменение морфологии и скорости роста, изменение результатов воздействия различными препаратами и т.д.

Отношения и деятельность: Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научно-исследовательской работы № 075-15-2021-1060 «Создание и развитие биоресурсной коллекции генетически и фенотипически охарактеризованных клеточных линий и первичных опухолей человека».

Литература/References

1. Allen M, Bjerke M, Edlund H, et al. Origin of the U87MG glioma cell line: Good news and bad news. *Sci Transl Med*. 2016;8(354):354re3. doi:10.1126/scitranslmed.aaf6853.
2. Elgui de Oliveira D, Marques CS, Losi VC. "Cell identity" crisis: Another call for immediate action. *Cancer Lett*. 2016;381(1):122-3. doi:10.1016/j.canlet.2016.07.031.
3. Horbach SPJM, Halfman W. The ghosts of HeLa: How cell line misidentification contaminates the scientific literature. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186281. doi:10.1371/journal.pone.0186281.
4. Capes-Davis A, Theodosopoulos G, Atkin I, et al. Check your cultures! A list of cross-contaminated or misidentified cell lines. *Int J Cancer*. 2010;127(1):1-8. doi:10.1002/ijc.25242.

5. Drexler HG, Dirks WG, MacLeod RA, et al. False and mycoplasma-contaminated leukemia-lymphoma cell lines: time for a reappraisal. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1209-14. doi:10.1002/ijc.30530.
6. Neimark J. Line of attack. *Science*. 2015;347(6225):938-40. doi:10.1126/science.3476225.938.
7. Jarvis MF, Williams M. Irreproducibility in Preclinical Biomedical Research: Perceptions, Uncertainties, and Knowledge Gaps. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(4):290-302. doi:10.1016/j.tips.2015.12.001.
8. Geraghty RJ, Capes-Davis A, Davis JM, et al. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1021-46. doi:10.1038/bjc.2014.166.
9. Visconti P, Parodi F, Parodi B, et al. Short tandem repeat profiling for the authentication of cancer stem-like cells. *Int J Cancer*. 2021;148(6):1489-98. doi:10.1002/ijc.33370.
10. Almeida JL, Dakic A, Kindig K, et al. Interlaboratory study to validate a STR profiling method for intraspecies identification of mouse cell lines. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218412. doi:10.1371/journal.pone.0218412.
11. Gu M, Yang M, He J, et al. A silver lining in cell line authentication: Short tandem repeat analysis of 1373 cases in China from 2010 to 2019. *Int J Cancer*. 2022;150(3):502-8. doi:10.1002/ijc.33789.
12. Castro F, Dirks WG, Fähnrich S, et al. High-throughput SNP-based authentication of human cell lines. *Int J Cancer*. 2013;132(2):308-14. doi:10.1002/ijc.27675.
13. Didion JP, Buus RJ, Naghashfar Z, et al. SNP array profiling of mouse cell lines identifies their strains of origin and reveals cross-contamination and widespread aneuploidy. *BMC Genomics*. 2014;15(1):847. doi:10.1186/1471-2164-15-847.
14. FASTER E, Raso C, Kennedy S, et al. A novel RNA sequencing data analysis method for cell line authentication. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171435. doi:10.1371/journal.pone.0171435.
15. Chen X, Qian W, Song Z, et al. Authentication, characterization and contamination detection of cell lines, xenografts and organoids by barcode deep NGS sequencing. *NAR Genom Bioinform*. 2020;2(3):lqaa060. doi:10.1093/nargab/lqaa060.
16. Lung O, Candlish R, Nebroski M, et al. High-throughput sequencing for species authentication and contamination detection of 63 cell lines. *Sci Rep*. 2021;11(1):21657. doi:10.1038/s41598-021-00779-5.
17. Masters JR, Thomson JA, Daly-Burns B, et al. Short tandem repeat profiling provides an international reference standard for human cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(14):8012-7. doi:10.1073/pnas.121616198.
18. Melnikova EV, Merkulova OV, Merkulov VA, et al. Human cell line identification by typing of short tandem repeats: world practice. *Biopharm.J* 2015;7(6):3-10. (In Russ.) Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Меркулов В.А. и др. Идентификация клеточных линий человека с использованием метода генотипирования короткими tandemными повторами: мировая практика. *Биофармацевтический журнал*. 2015;7(6):3-10. EDN VRRBXF.
19. Khorolsky MD, Semenova IS, Melnikova EN, et al. The use of short tandem repeat analysis for cell line authentication. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(4):251-60. (In Russ.) Хорольский М.Д., Семенова И.С., Мельникова Е.В. и др. Применение метода коротких tandemных повторов для аутентификации клеточных линий. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(4):251-60. doi:10.30895/2221-996X-2019-19-4-251-260.
20. Tan JYY, Tan YP, Ng S, et al. A preliminary evaluation study of new generation multiplex STR kits comprising of the CODIS core loci and the European Standard Set loci. *J Forensic Leg Med*. 2017;52:16-23. doi:10.1016/j.jflm.2017.07.017.
21. Cho WC, Jung JK, Cho Y, et al. Validation and assessment of the Investigator® 24plex QS kit for forensic casework application: Comparison with the PowerPlex® fusion system and GlobalFiler™ PCR amplification kits. *Leg Med (Tokyo)*. 2021;52:101902. doi:10.1016/j.legalmed.2021.101902.
22. Bär W, Brinkmann B, Budowle B, et al. DNA recommendations. Further report of the DNA Commission of the ISFH regarding the use of short tandem repeat systems. *International Society for Forensic Haemogenetics. Int J Legal Med*. 1997;110(4):175-6. doi:10.1007/s004140050061.
23. Tanabe H, Takada Y, Minegishi D, et al. Cell line individualization by STR multiplex system in the cell bank found cross-contamination between ECV304 and EJ-1/T24. *Tissue culture research communications: the journal of experimental & applied cell culture research*. 1999;18:329-38. doi:10.11418/jtca1981.18.4_329.

Подходы к автоматизации преаналитического этапа крупномасштабных научных исследований в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России

Покровская М. С., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Ефимова И. А., Ершова А. И., Драпкина О. М.

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

Цель. Создание и валидация алгоритма автоматического аликвотирования образцов сыворотки и плазмы крови для биобанкирования в рамках широкомасштабного научного исследования.

Материал и методы. Биобанк НМИЦ ТПМ оснащен системой автоматического аликвотирования марки Tecan. При составлении программы аликвотирования (скрипта) подбирали следующие параметры: время, затрачиваемое на раскапывание одного полного криоштатива, вместимостью 96 криопробирок, оптимальное количество вакутейнеров и наконечников при однократной загрузке прибора. Программу создавали для получения за один цикл загрузки прибора от 8-ми участников суммарно от каждого по 12 аликвот объемом 0,5 мл сыворотки крови, плазмы с этилендиамин-тетрауксусной кислотой и плазмы с цитратом натрия в криопробирках на 1 мл. Проводили сравнительную оценку автоматического и ручного раскапывания по параметрам времени, затраченного на пробоподготовку, и качества получаемых аликвот.

Результаты. Разработана и валидирована методика проведения преаналитического этапа крупномасштабного научного исследования, основанная на автоматизации процесса аликвотирования биообразцов, созданы скрипты для аликвотирования сыворотки и плазмы крови на автоматизированной станции Tecan Freedom EVO. Эксперимент, проведенный на биоматериале от 64 участников, показал, что при ожидаемом потоке в 32 участника в день для раскапывания в ручном режиме требовалось >2 ч, а при автоматическом (4 запуска робота-аликвотера по 24 вакутейнера от 8-ми участников) <1,5 ч при полном исключении ошибок, связанных с влиянием человеческого фактора.

Заключение. Автоматическое раскапывание имеет ряд преимуществ в сравнении с ручным: позволяет гарантировать стандартизацию и эффективность проведения пробоподготовки, сократить время и увеличить точность аликвотирования биомате-

риала, сэкономить место в морозильных камерах длительного хранения, благодаря использованию криопробирок меньшего объема. Разработанный алгоритм написания программ аликвотирования и проведения расчетов оптимального использования расходных материалов может быть использован и в других проектах.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, автоматическое аликвотирование, криопробирки, сыворотка крови, плазма крови, программа, робот-аликвотер, автоматический раскапыватель, биообразцы, автоматизация биобанка, автоматизированная станция.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают признательность Александру Лосковичу, руководителю направления "Молекулярная генетика и автоматизация" ООО "Квадрос-Био" за техническую поддержку и консультативную помощь.

Поступила 09/09-2022

Рецензия получена 17/10-2022

Принята к публикации 23/10-2022



Для цитирования: Покровская М. С., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Ефимова И. А., Ершова А. И., Драпкина О. М. Подходы к автоматизации преаналитического этапа крупномасштабных научных исследований в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3404. doi:10.15829/1728-8800-2022-3404. EDN NZXXFL

Approaches to automation of the preanalytical phase of large-scale research in the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia

Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Kondratskaya V. A., Efimova I. A., Ershova A. I., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To create and validate an algorithm for automatic aliquoting of serum and plasma samples for biobanking as part of a large-scale study.

Material and methods. Biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine is equipped with a Tecan

automated aliquoting system. When compiling the aliquoting program (script), the following parameters were selected: the time spent on spotting one complete cryobox, with a capacity of 96 cryotubes, the optimal number of vacutainers and tips for a single loading of the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mpokrovskaya@gnicpm.ru

[Покровская М. С.* — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Кондрацкая В. А. — м.н.с. лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3843-6980, Ефимова И. А. — ведущий эксперт лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

device. The program was created to receive 12 aliquots of 0,5 ml of blood serum, plasma with ethylenediaminetetraacetic acid and plasma with sodium citrate in cryotubes per 1 ml from eight participants in total from each in one cycle of device loading. Automatic and manual spotting was assessed in terms of the time spent on sample preparation and the quality of the aliquots obtained.

Results. A methodology for conducting the preanalytical phase of a large-scale study based on the automation of biosample aliquoting has been developed and validated. We created scripts for aliquoting serum and blood plasma at the automated Tecan Freedom EVO system. An experiment conducted on biomaterial from 64 participants showed, that with an expected flow of 32 participants per day, it took more than 2 hours for manual aliquoting, and for automatic aliquoting (4 launches of the aliquot robot for 24 vacutainers from 8 participants) — less than 1,5 hours with the complete exclusion of human errors.

Conclusion. Automated aliquoting has a following number of advantages in comparison with manual: it allows to guarantee standardization and efficiency of sample preparation, reduce the time and increase the accuracy of aliquoting of biomaterial, save space in long-term storage freezers due to the use of smaller cryotubes. The developed algorithm for creating aliquoting programs and calculating the optimal use of consumables can be used in other projects.

Keywords: biobank, biobanking, automatic aliquoting, cryotubes, blood serum, blood plasma, program, robot aliquoter, automatic aliquoter, biosamples, biobank automation.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to Alexander Loskovich, Head of the Molecular Genetics and Automation Department at OOO Qvados-Bio, for technical support and advisory assistance.

Pokrovskaya M. S.* ORCID: 0000-0001-6985-7131, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Kondratskaya V. A. ORCID: 0000-0002-3843-6980, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mpokrovskaya@gnicpm.ru

Received: 09/09-2022

Revision Received: 17/10-2022

Accepted: 23/10-2022

For citation: Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Kondratskaya V. A., Efimova I. A., Ershova A. I., Drapkina O. M. Approaches to automation of the preanalytical phase of large-scale research in the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3404. doi:10.15829/1728-8800-2022-3404. EDN NZXXFL

ПО — программное обеспечение, СОП — стандартная операционная процедура, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Автоматизированные станции аликвотирования применяются при проведении преаналитического и аналитического этапов исследований: аликвотировании жидких биообразцов, выделении дезоксирибонуклеиновой кислоты/рибонуклеиновой кислоты, постановке полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа и др.
- Применение автоматизированных систем аликвотирования повышает точность и сокращает время пробоподготовки.

Что добавляют результаты исследования?

- Разработана и валидирована методика проведения преаналитического этапа научного исследования, основанная на автоматизации процесса аликвотирования биообразцов сыворотки и плазмы крови.
- Созданы скрипты для аликвотирования сыворотки и плазмы крови по заданным параметрам на автоматизированной станции Tecan Freedom EVO.
- Разработанный алгоритм написания программ аликвотирования и проведения расчетов оптимального использования расходных материалов является основой для использования в других проектах.

Key messages

What is already known about the subject?

- Automated aliquoting systems are used during the preanalytical and analytical phases of research: aliquoting of liquid biosamples, isolation of deoxyribonucleic acid/ribonucleic acid, polymerase chain reaction, enzyme immunoassay, etc.
- The use of automated aliquoting systems improves accuracy and reduces sample preparation time.

What might this study add?

- We developed and validated a methodology for conducting the preanalytical research phase, based on the automation of serum and blood plasma biosample aliquoting.
- We created scripts for aliquoting serum and plasma according to specified parameters at the automated Tecan Freedom EVO system.
- The developed algorithm for writing programs for aliquoting and performing calculations for the optimal use of consumables is the basis for use in other projects.

Введение

С каждым годом биобанкирование играет все более важную роль в развитии современных биомедицинских технологий и проведении научно-исследовательских работ, обеспечивая исследователей биоматериалом надлежащего качества в необходимом количестве. Одним из подходов, позволяющих гарантировать соблюдение регламента проведения пробоподготовки биообразцов и при этом минимизировать количество ошибок, связанных с влиянием человеческого фактора, является оснащение биобанков автоматическими роботизированными станциями, предназначенными для раскапывания жидких биообразцов (аликвотирования). Универсальность автоматизированных систем аликвотирования позволяет использовать их в работе с различными типами образцов биологических жидкостей в условиях, когда аликвотирование требует высокой точности [1]. Автоматизированные станции при снабжении их соответствующими модулями могут широко применяться при выделении дезоксирибонуклеиновой кислоты/рибонуклеиновой кислоты (ДНК/РНК), постановке полимеразной цепной реакции (ПЦР), пробоподготовке для геномного секвенирования, проведении иммуноферментного анализа (ИФА), для посева жидких культур на чашки Петри, а также для выделения мононуклеарных клеток периферической крови [1-5].

Одной из наиболее широко используемых в биобанках станций является автоматизированная станция Freedom EVO марки Tecan — это модульная роботизированная платформа, осуществляющая дозирование жидких образцов и реагентов.

Биобанк ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (далее — НМИЦ ТПМ), основанный в 2014г, непрерывно расширяется и требует усовершенствования способов обработки и хранения биологического материала. Растет количество и масштаб научных проектов, связанных с использованием биоматериала и технологий биобанкирования [6]. Одной из актуальных и наиболее крупных научно-исследовательских работ НМИЦ ТПМ с неотъемлемым участием биобанка является "Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине". В рамках этого проекта запланирована разработка систем прогнозирования развития и прогрессирования хронических инфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз и его осложнения, сердечная недостаточность, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.) на основании комплексного исследования клинических, омиксных данных и факторов внешней среды за счет анализа больших массивов данных, а также современных алгоритмов персонифицированного подхода к диагностике, лечению и профилактике редких и хронических не-

инфекционных заболеваний, включающего полноценный комплексный анализ потенциальной генетической предрасположенности.

Для реализации проекта будет создана коллекция биообразцов цельной крови, сыворотки и плазмы крови от пациентов, госпитализированных в НМИЦ ТПМ; для повышения репрезентативности выборки будет использован метод сплошного набора. Ключевой задачей проекта является создание обширной единой базы данных, совмещенной с электронной историей болезни и содержащей полную информацию об образцах и пациентах-участниках исследования (клинико-лабораторные, социально-демографические, поведенческие, психологические данные), в т.ч. динамичную информацию о клинических показателях и данные, полученные с помощью омиксных технологий с использованием сохраненных в биобанке биообразцов.

Проведение первого этапа исследования, предполагающего биобанкирование 60 тыс. аликвот сыворотки и плазмы крови от 5000 участников в течение 1,5 лет в рамках непрерывного сбора биоматериала, потребовало специальной подготовки. Для оптимизации хранения планируемого количества аликвот возникла потребность в использовании криопробирок объемом 1 мл. Использование таких криопробирок при ручном раскапывании образцов затруднено из-за их маленького размера (узкого горла), потому целесообразно применять автоматическое раскапывание с помощью робота-аликвотера. Кроме того, необходимость автоматизировать процесс аликвотирования образцов сыворотки и плазмы крови была продиктована планируемым большим ежедневным потоком биоматериала от участников исследования.

Биобанк НМИЦ ТПМ оснащен роботизированной станцией аликвотирования Tecan Freedom EVO 150. В рамках подготовки к проведению исследования было необходимо создать протокол автоматизированного аликвотирования биоматериала на роботе-аликвотере в соответствии с задачами научного проекта и валидировать разработанную методику путем проведения сравнительной оценки разработанного протокола с традиционным ручным методом обработки биообразцов. На начальном этапе были сформулированы требования, предъявляемые к разрабатываемой методике: исключение ошибок, связанных с влиянием человеческого фактора, сокращение времени аликвотирования, экономия места в морозильных камерах, получение биоматериала надлежащего качества.

Таким образом, целью настоящего исследования было создание и валидация алгоритма автоматического аликвотирования образцов сыворотки и плазмы крови для биобанкирования в рамках широкомасштабного научного исследования.

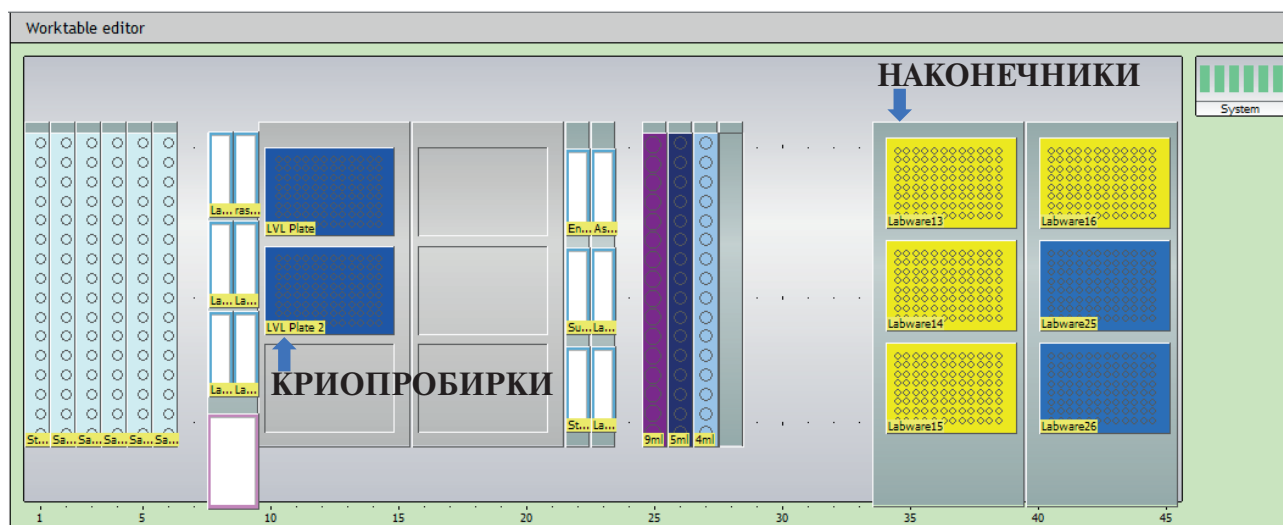


Рис. 1 Схема рабочего стола робота-аликвотера на экране компьютера.

Материал и методы

Дизайн исследования в рамках научного проекта "Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине" предполагает сбор образцов венозной крови в суммарном объеме 20,5 мл от каждого участника с целью получения и хранения образцов цельной крови, сыворотки и двух видов плазмы. В набор первичных пробирок включили: пробирку с цельной кровью с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) объемом 4 мл от каждого участника для генетических исследований (не аликвотируется), одну пробирку-вакутейнер с желтой крышечкой объемом 8 мл, для получения 6 аликвот сыворотки крови по 0,5 мл, одну пробирку с фиолетовой крышечкой объемом 4 мл для получения 3 аликвот плазмы-ЭДТА по 0,5 мл и одну пробирку с голубой крышечкой объемом 4,5 мл для получения 3 аликвот по 0,5 мл плазмы с цитратом натрия. Количество проб биоматериала для хранения от каждого участника было рассчитано таким образом, чтобы обеспечить возможность проведения в дальнейшем широкого спектра исследований на полученном биоматериале: исходя из вида и количества запланированных по проекту анализов и потенциальных будущих исследований, а также из необходимости соблюдения условия однократного использования биообразца без повторения циклов замораживания/оттаивания [7].

Стандартная пробоподготовка крови в рамках биобанкирования представляет собой последовательное выполнение следующих этапов: центрифугирование, аликвотирование, замораживание и внесение информации, ассоциированной с биообразцом, в базу данных биобанка. Перед центрифугированием первичные пробирки со взятой кровью для получения сыворотки выдерживают в течение 30 мин при комнатной температуре, а для получения плазмы — <30 мин, затем центрифугируют в течение 15 мин при 4° С со скоростью 1900 g (3260 об./мин). После центрифугирования проводят визуальный контроль биоматериала на наличие гемолиза и хилеза. Качественные образцы раскапывают по аликвотам.

Автоматическое аликвотирование проводили на роботе-аликвотере. Автоматизированная станция аликвотирования в биобанке НМИЦ ТПМ представлена модульным рабочим столом Freedom EVO 150, оснащенным автоматическим пипетирующим манипулятором (LiHa) для 4 наконечников (с фильтром или без фильтра), системой анализа фракций TubeEye и сканером штрихкодов.

Результаты и обсуждение

1. Создание протокола (программы, скрипта) автоматического аликвотирования

Дизайн запланированного исследования предполагает получение образцов крови от одного участника в 3 типа пробирок-вакутейнеров. Для отработки метода под каждый тип пробирок в специальном программном обеспечении (ПО) прибора EVOware Standart была написана индивидуальная программа аликвотирования. Чтобы обеспечить весь процесс автоматического аликвотирования, в программе последовательно описывали каждый шаг, который необходимо проделать роботу-аликвотеру, включая смену наконечников при переходе от одного типа биоматериала к другому. Программный интерфейс EVOware содержит: панель доступных команд для манипуляторов и встроенных устройств, библиотеки классов жидкостей, штативов и лабораторного пластика, а также области для создания протокола и виртуального рабочего стола. Написание рабочей программы начинают с конфигурации виртуального рабочего стола станции.

Перед написанием скрипта для каждого проекта необходимо провести калибровку всех используемых расходных материалов (штативы, наконечники, пробирки) и внести данные калибровки в память прибора, затем разместить их на виртуальном

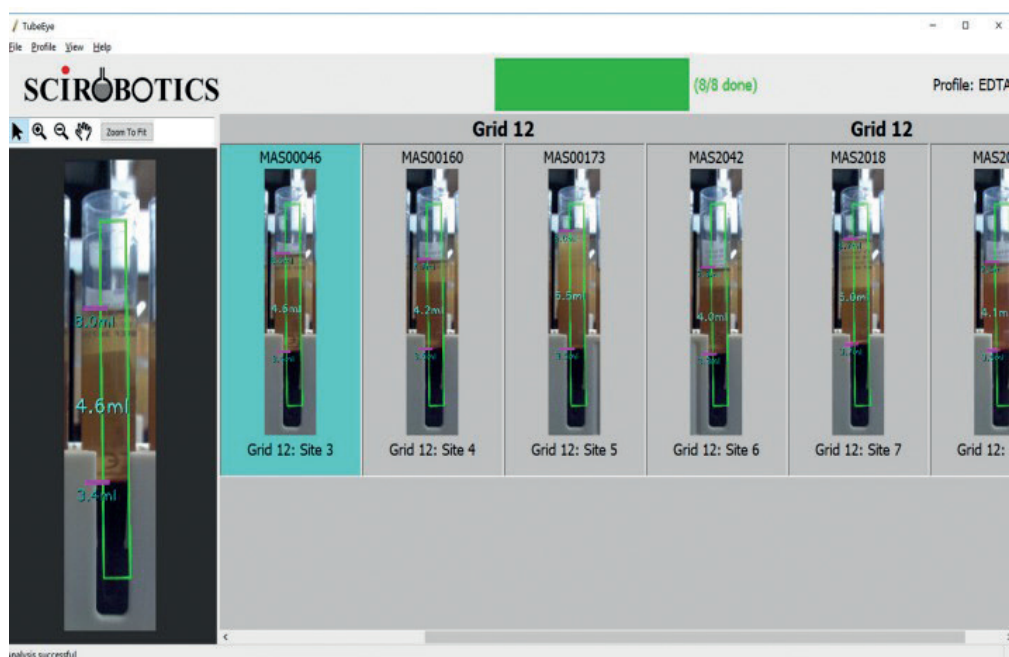


Рис. 2 Интерфейс программы управления модулем для анализа фракций крови TubeEye.

рабочем столе в ПО робота-аликвотера (рисунок 1). Для этого в поле виртуального рабочего стола манипулятором "мышь" расставляют штативы и лабораторный пластик в соответствии с поставленной задачей. Фактическая конфигурация рабочего стола выстраивается в соответствии с виртуальной. Порядок расположения пробирок на виртуальном и реальном столах робота-аликвотера должны совпадать [8].

После создания виртуального рабочего стола приступают к написанию программы аликвотирования. При работе с жидкостями основными являются команды управления пипетирующим манипулятором (LiHa) по надеванию одноразовых наконечников (Get DiTi), забору жидкости (Aspirate), внесению жидкости (Dispense), сбросу наконечников (Drop DiTi). С помощью манипулятора "мышь" из панели доступных команд программного интерфейса EVOware Standart соответствующие команды переносятся в поле написания скрипта. При этом открывается диалоговое окно для задания дополнительных параметров, таких как количество используемых наконечников, необходимый объем, класс жидкости, позиция на виртуальном рабочем столе, параметры циклов и другие. Выполнение команд программы происходит последовательно — строка за строкой. Помимо этого, можно формировать циклы, которые содержат как одну строку команды, так и группы строк. Программирование в EVOware Standart устроено по принципу петель, т.е. для процесса "забора-аликвотирования" прописывается количество повторений, которое необходимо сде-

лать для раскапывания одной пробирки, и шаг (переход), который делает робот при смене пробирок [2]. В рамках планируемого проекта при создании "петли" для аликвотирования сыворотки было прописано 6 повторений, а для обоих типов плазмы — по 3, что соответствует количеству аликвот, которое необходимо получить, с шагом в один ряд криопробирок для смены наконечника. При запуске программы такие параметры, как количество образцов, объемы дозирования, временные интервалы и др. можно варьировать.

Важной составляющей корректного выполнения задач по аликвотированию и дозированию является правильное указание класса жидкости в поле дополнительных параметров [3]. В зависимости от указанного класса жидкости пипетирующий манипулятор определяет, как работать с тем или иным материалом. При выборе класса жидкости указываются также позиции наконечников при заборе и внесении жидкости, параметры детектирования уровня жидкости, скорости аспирации и внесения образца.

В рамках исследования для оптимального дозирования каждой жидкости были подобраны индивидуальные параметры. Поскольку прибор оснащен автоматическим дозатором для 4 наконечников, аликвотирование образцов проводилось одновременно из 4 первичных пробирок одного типа. Смену наконечников осуществляли после аликвотирования каждого вида биоматериала. Таким образом, за один запуск (полный цикл) получали последовательно аликвоты сыворотки от 4-х паци-

ентов-участников исследования, затем — плазмы с ЭДТА и плазмы с цитратом натрия.

Для того чтобы сыворотку и плазму крови алиquotировать в чистом виде, не захватывая клеточный осадок, использовали дополнительный модуль робота-алиquotера — камеру TubeEye, для которой в специальном ПО написали программу, позволяющую калибровать камеру и анализировать фракции в отцентрифугированных пробирках-вакутейнерах. При калибровке вакутейнеров для TubeEye учитывали количество фаз, высоту и диаметр пробирки. Камеру TubeEye откалибровывали таким образом, чтобы наконечник не опускался ниже 1 мм от фазы осадка в пробирках с плазмой крови и не захватывал слой лейкоцитарной пленки. В результате в ПО прибора были созданы профили для оценки фракций в пробирках разного объема. Интерфейс программы TubeEye представлен на рисунке 2. Розовая полоска маркирует разделение фаз.

Робот-алиquotер оснащен сканером штрихкодов. С использованием соответствующей команды в скрипте осуществляли автоматическое сканирование штрихкодов, нанесенных на первичные пробирки. QR-коды на дне криопробирок сканировали целым штативом на сканере IntelliCode, ПО которого создает экспортный файл с информацией о штрихкодах криопробирок и их расположении в штативе. Строка Export Data в программе алиquotера генерирует экспортный файл в формате CSV с полной информацией о том, из какой пробирки в какую перемещалась жидкость. Компиляция экспортных файлов является завершающим этапом выполнения программы алиquotирования, в результате чего в специальном формате создается файл, содержащий информацию о штрихкодах первичных пробирок, QR-кодах криопробирок, позиции криопробирок в штативе, типе и объеме образца для дальнейшего импорта в программу хранения FreezerPRO.

2. Автоматическое алиquotирование образцов крови в соответствии с написанной программой (скриптом)

Подготовку биоматериала к автоматизированному алиquotированию сыворотки и плазмы крови проводили по стандартной методике, описанной в разделе "Материалы и методы". После центрифугирования пробирки-вакутейнеры с сывороткой и плазмой крови, предназначенные для автоматического алиquotирования, переносили в соответствующие стойки для первичных пробирок робота-алиquotера в точном соответствии с расположением на виртуальном столе в программе прибора. Штативы с криопробирками также расставляли на рабочем столе прибора в соответствии с виртуальной схемой. После сканирования штрихкодов первичных пробирок-вакутейнеров и криопробирок начинали алиquotирование в соответствии с написанной программой.

Для учета и дальнейшей идентификации образцов информацию о полученных аликвотах вносили в программу хранения данных, сопровождающих биообразцы, — FreezerPRO. Для загрузки данных в программу FreezerPRO использовали соответствующий проведенному запуску файл, сформированный прибором в формате CSV, в котором есть идентификационный номер пациента-участника исследования (штрихкод с первичных пробирок), штрихкоды криопробирок с полученными аликвотами, тип каждого образца, объем полученных аликвот, в который дополнительно вносили дату и время забора образца, время центрифугирования и заморозки. Также в загрузочном файле для FreezerPRO прописывали расположение штатива в морозильной камере (номер морозильника, полки, стеллажа и штрихкод штатива). После завершения цикла раскапывания готовые аликвоты сыворотки крови, плазмы с ЭДТА и плазмы с цитратом натрия размещали в морозильных камерах в соответствии с прописанным расположением в FreezerPRO и замораживали при -70°C , а цельную кровь — при температуре -30°C .

3. Валидация и сравнение методов ручного и автоматизированного алиquotирования

В соответствии с определением, представленным в стандарте ГОСТ Р ИСО 9000-2015, валидация — это подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены.

На первом этапе валидации метода было проведено 8 тестовых запусков прибора и, соответственно, полных циклов работы робота-алиquotера для 64 участников. Продолжительность одного цикла алиquotирования биообразцов от 8 участников по разработанной методике составила от 15 до 20 мин. Таким образом, было установлено, что подготовка и проведение автоматического раскапывания для 32 человек (ожидаемый ежедневный поток участников в исследовании), т.е. предварительная подготовка и 4 запуска робота-алиquotера, длится суммарно $<1,5$ ч.

На втором этапе эксперимента сравнивали автоматизированный и ручной методы раскапывания. Для этого биоматериал от 64 участников разделили на две равных группы для дальнейшего алиquotирования. Пробирки-вакутейнеры с сывороткой и плазмой от 32 участников алиquotировали на роботе-алиquotере и параллельно начинали ручное раскапывание биообразцов второй группы. Эксперимент показал, что при раскапывании в ручном режиме для получения аликвот сыворотки и плазмы крови от 32 участников потребовалось >2 ч. При этом исполнитель испытывал напряжение и дискомфорт, сложность в безошибочном попадании в маленькие криопробирки

с узким горлом, плотно прилегающие друг к другу в криостативе, что значительно повышало влияние человеческого фактора на точность аликвотирования. Таким образом, в ходе сравнительного эксперимента было показано, что применение автоматизированного метода аликвотирования образцов сыворотки и плазмы крови позволяет сократить временные затраты на 25% и полностью исключить ошибки, связанные с влиянием человеческого фактора.

Валидация метода автоматического аликвотирования образцов сыворотки и плазмы крови в биобанке НМИЦ ТПМ подтвердила соответствие разработанной методики требованиям запланированного крупномасштабного исследования и показала, что применение автоматического раскапывания биообразцов имеет ряд существенных преимуществ перед ручным. Данная методика позволяет повысить качество и эффективность проведения пробоподготовки (преаналитического этапа), в т.ч. сократить на 25% время и увеличить точность аликвотирования биоматериала, а также в 2 раза уменьшить занимаемое биоматериалом место в морозильных камерах длительного хранения в связи с возможностью использования формата криопробирок с узким горлом.

По результатам проведенных экспериментов было показано, что оптимальный вариант использования ресурсов для запланированного исследования достигается при однократной загрузке робота-аликвотера 24 пробирками с биообразцами от 8 участников, что при запланированных в исследовании 3-х первичных пробирках и 12 аликвотах от одного участника, позволяет обеспечить полную загрузку криостатива на 96 криопробирок по 1 мл за один цикл автоматического аликвотирования.

На финальном этапе была разработана стандартная операционная процедура (СОП) автоматизированного метода аликвотирования с использованием станции Tecan Freedom EVO при проведении преаналитического этапа крупномасштабного исследования. Этот документ содержит подробное последовательное описание всех действий, связанных с автоматическим аликвотированием в рамках данного проекта и позволяет не только контролировать качество выполняемой работы, но и проводить обучение сотрудников-исполнителей.

СОП "Инструкция по автоматическому аликвотированию сыворотки крови, плазмы с ЭДТА и плазмы с цитратом натрия от 8 участников по 12 аликвот" состоит из стандартных разделов: назначение, используемое оборудование и материалы, перечень документов, применяемых при работе и описание процедуры. Назначением данной СОП является установление правил и последовательности работы при аликвотировании биоматериала на автоматическом модульном анализаторе

Tecan Freedom EVO с модулем для анализа фракций крови в биобанке по специально написанным программам для данного проекта. Перечень необходимых материалов и оборудования включает: автоматический модульный анализатор с модулем для анализа фракций крови; персональный компьютер; программное обеспечение EVOware, TubeEye; программу информационного сопровождения биобанкирования FreezerPRO; сканер QR-кодов IntelliCode; криопробирки на 1 мл с нанесенным 2D штрих-кодом 96-луночного формата в штативах и наконечники для автоматического аликвотирования объемом 1000 мкл. СОП подробно описывает правила включения прибора и его подготовки к работе. Далее последовательно описано, как в соответствии с программой, используя опции маски ввода ПО, провести запуск и полный цикл аликвотирования образцов сыворотки, плазмы с ЭДТА и цитратной плазмы. Для каждого типа биоматериала СОП содержит правила расстановки и количество первичных пробирок и криопробирок, проведения процедуры анализа фракций и манипуляций, которые необходимо провести оператору прибора с помощью интерфейса ПО для осуществления полного цикла автоматического аликвотирования. Заключительным разделом СОП является описание процедуры формирования файла в CSV-формате с информацией о полученных аликвотах (идентификационный номер и QR-код участника исследования, вид и объем биоматериала) и этапа загрузки этой информации в программу FreezerPRO, а также правил выключения прибора.

Заключение

Разработан и валидирован алгоритм автоматического аликвотирования образцов сыворотки и плазмы крови для биобанкирования в рамках широкомасштабного научного исследования.

Подготовка к работе с роботом-аликвотером требует времени, внимательного подбора параметров аликвотирования, расчета оптимального количества пробирок с первичным биоматериалом и криопробирок для получения и дальнейшего хранения аликвот и, главное, написания протокола (программы), включающего все этапы аликвотирования, с использованием ПО робота-аликвотера. Кроме того, важно провести пробные запуски в необходимом количестве для валидации метода. Несмотря на сложность подготовки, дальнейшее применение метода автоматического аликвотирования в широкомасштабном научном исследовании не только облегчает процесс пробоподготовки, но и повышает его эффективность и качество полученных биообразцов.

Автоматическое раскапывание имеет существенные преимущества перед ручным: позволя-

ет осуществить широкомасштабное биобанкирование, повысить качество и эффективность проведения пробоподготовки (преаналитического этапа), в частности, сократить время и увеличить точность аликвотирования биоматериала, исключив влияние человеческого фактора, а также сэкономить место в морозильных камерах длительного хранения благодаря формату используемых криопробирок.

Разработанный алгоритм написания программ аликвотирования и проведения расчетов оптималь-

ного использования расходных материалов является основой для использования в других проектах.

Благодарности. Авторы выражают признательность Александру Лосковичу, руководителю направления "Молекулярная генетика и автоматизация" ООО "Квадрос-Био" за техническую поддержку и консультативную помощь.

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

Литература/References

1. Coppola L, Smaldone G, Cianflone A, et al. Purification of viable peripheral blood mononuclear cells for biobanking using a robotized liquid handling workstation. *J Transl Med.* 2019;17(1):371. doi:10.1186/s12967-019-2125-7.
2. Schultz A, Germann A, Fuss M, et al. Validation of an automated system for aliquoting of HIV-1 Env-pseudotyped virus stocks. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190669. doi:10.1371/journal.pone.0190669.
3. Bessemans L, Jully V, de Raikem C, et al. Automated Gravimetric Calibration to Optimize the Accuracy and Precision of TECAN Freedom EVO Liquid Handler. *J Lab Autom.* 2016;21(5):693-705. doi:10.1177/2211068216632349.
4. Mathot L, Wallin M, Sjöblom T. Automated serial extraction of DNA and RNA from biobanked tissue specimens. *BMC Biotechnol.* 2013;13:66. doi:10.1186/1472-6750-13-66.
5. Stangegaard M, Frøslev TG, Frank-Hansen R, et al. Automated extraction of DNA from blood and PCR setup using a Tecan Freedom EVO liquid handler for forensic genetic STR typing of reference samples. *J Lab Autom.* 2011;16(2):134-40. doi:10.1016/j.jala.2010.11.003.
6. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
7. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2736. (In Russ.) Козлова В. А., Метельская В. А., Покровская М. С. и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2736. doi:10.15829/1728-8800-2020-2736.
8. Frégeau CJ, Lett CM, Fourney RM. Validation of a DNA IQ-based extraction method for TECAN robotic liquid handling workstations for processing casework. *Forensic Sci Int Genet.* 2010;4(5):292-304. doi:10.1016/j.fsigen.2009.11.001.

Влияние длительного хранения образцов сывороток крови в условиях биобанка для проведения популяционных сероэпидемиологических исследований

Ноздрачева А. В., Семенов Т. А.

ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи"
Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить сохранность антител класса IgG при долгосрочном хранении образцов сыворотки крови на примере специфических к вирусам кори и краснухи антител.

Материал и методы. В исследовании использованы образцы сыворотки крови из коллекции отдела эпидемиологии ФГБУ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, которые были исследованы на наличие антител IgG к вирусам кори и краснухи сразу по поступлению в лабораторию, заморожены и хранились при температуре -70° С (n=180). Повторное исследование образцов проводили по прошествии 20 мес. (n=90) и 6 лет (n=90).

Результаты. При повторном исследовании после 20 мес. хранения имело место снижение среднего уровня антител к вирусу кори на 13,1% (p<0,05) — от 0,36 (0,08-1,21) до 0,31 (0,02-1,2) МЕ/мл и на 11,8% (p<0,05) — от 151,4 (45-235) до 133,5 (72-198) МЕ/мл к вирусу краснухи; p<0,05 в обоих случаях. При этом количество серонегативных образцов не изменилось. После 6-летнего периода хранения средний уровень антител в отношении кори снизился на 33,8% (p<0,05) — от 0,72 (0,4-1,79) до 0,34 (0,18-1,14) МЕ/мл и только два образца стали серонегативными. Показано, что чем выше был уровень IgG в нативных образцах, тем более было выражено его снижение при повторном исследовании.

Заключение. Хранение образцов сыворотки крови в биобанке в течение 20 мес. при температуре -70° С обеспечивает сохранность IgG к вирусам кори и краснухи, и является основой достоверности результатов будущих исследований.

Ключевые слова: биобанкинг, хранение образцов крови, иммуноглобулины, сыворотка крови, сохранность IgG в биообразцах.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Государственного задания Минобрнауки РФ № FZWN-2020-0017.

Поступила 12/09-2022

Рецензия получена 10/10-2022

Принята к публикации 24/10-2022



Для цитирования: Ноздрачева А. В., Семенов Т. А. Влияние длительного хранения образцов сывороток крови в условиях биобанка для проведения популяционных сероэпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3407. doi:10.15829/1728-8800-2022-3407. EDN OACZSU

Influence of long-term storage of blood serum samples in a biobank for population-based seroepidemiologic studies

Nozdracheva A. V., Semenenko T. A.

Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. Moscow, Russia

Aim. To assess the safety of IgG antibodies during long-term storage of blood serum samples using measles- and rubella-specific antibodies as an example.

Material and methods. The study used serum samples from the collection of the Department of Epidemiology of the Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, which were tested for measles- or rubella-specific IgG antibodies immediately upon admission to the laboratory, were frozen and stored at -70°C (n=180). The samples were reexamined after 20 months (n=90) and 6 years (n=90).

Results. Reexamination after 20-month storage showed a decrease in the mean level of measles- and rubella-specific antibodies by 13,1% (from 0,36 (0,08-1,21) to 0,31 (0,02-1,2) IU/ml) and by 11,8% (from 151,4 (45-235) to 133,5 (72-198) IU/ml), respectively (p<0,05 for all). At the same time, the number of seronegative samples did not change. After a 6-year storage period, the mean level of measles-specific antibodies

decreased by 33,8% (p<0,05) from 0,72 (0,4-1,79) to 0,34 (0,18-1,14) IU/ml and only two samples became seronegative. It was shown that the higher the IgG level in native samples, the more pronounced its decrease was during the second examination.

Conclusion. Storage of serum samples in a biobank for 20 months at -70°C ensures the safety of measles- and rubella-specific IgG antibodies, and is the basis for the reliability of future studies.

Keywords: biobanking, storage of blood samples, immunoglobulins, blood serum, IgG maintenance in biosamples.

Relationships and Activities. The work was supported by the State Assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation № FZWN-2020-0017.

Nozdracheva A. V.* ORCID: 0000-0002-8521-1741, Semenenko T. A. ORCID: 0000-0002-6686-9011.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nozdracheva0506@gmail.com

[Ноздрачева А. В.* — к.м.н., н.с. отдела эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-8521-1741, Семенов Т. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6686-9011].

*Corresponding author: nozdracheva0506@gmail.com

Received: 12/09-2022

Revision Received: 10/10-2022

Accepted: 24/10-2022

For citation: Nozdracheva A. V., Semenenko T. A. Influence of long-term storage of blood serum samples in a biobank for population-based seroepidemiologic studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3407. doi:10.15829/1728-8800-2022-3407. EDN OACZSU

ИФА — иммуноферментный анализ, МЕ — международные единицы, Ig — иммуноглобулин(-ы), IgA — Ig класса A, IgM — Ig класса M, IgE — Ig класса E, IgG — Ig класса G.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Использование материалов банка сывороток крови позволяет проводить широкомасштабные научные исследования в области эпидемиологии инфекционных болезней, в т.ч. изучение популяционного иммунитета. Проведено экспериментальное исследование сохранности иммуноглобулина (Ig) G к вирусам кори и краснухи при долгосрочном низкотемпературном хранении образцов сыворотки крови.

Что добавляют результаты исследования?

- Установлено, что продолжительность хранения 20 мес. при температуре -70°C оказала приемлемое влияние на уровень антител к вирусам кори и краснухи. Доля проб, в которых после хранения уровень исследуемого маркера был изменен, не превышала 15%.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of blood serum bank materials make it possible to conduct large-scale studies in the field of the epidemiology of infectious diseases, including the study of herd immunity. An experimental study of the maintenance of measles- or rubella-specific IgG antibodies during long-term low-temperature storage of blood serum samples was carried out.

What might this study add?

- Twenty-month storage at -70°C have an acceptable effect on the level of measles- or rubella-specific antibodies. The proportion of samples with the changed level of the studied marker after storage did not exceed 15%.

Введение

Основным методом проведения эпидемиологических исследований в отношении актуальных инфекционных болезней является изучение популяционного иммунитета к соответствующим возбудителям. Своевременная оценка риска развития вспышек и эпидемий среди населения, основанная на использовании указанного метода, позволяет "выиграть время" для планирования и проведения профилактических мероприятий [1, 2]. Значимость популяционных исследований различных аспектов инфекционной патологии стала основанием для формирования паспортизированной коллекции образцов сывороток крови. Использование материалов банка сывороток крови позволяет проводить широкомасштабные научные исследования, которые в значительной мере расширяют представления об особенностях эпидемиологических процессов многих инфекций [3]. С каждым годом в мире увеличивается число биобанков, растет спектр и перечень направлений исследовательской работы с их привлечением [4-6]. Тем не менее, многие вопросы касающиеся, в т.ч. организации и стандар-

тизации процессов в биобанке, требуют изучения и уточнения [7, 8]. В связи с этим следует отметить, что период хранения биообразцов в банке может исчисляться как днями и неделями, так и десятилетиями, что ставит вопрос о достоверности и воспроизводимости результатов популяционных исследований, проведенных с использованием долго хранимых биообразцов.

Значительное количество современных научных работ посвящены вопросам оценки стабильности биохимических аналитов (ионный состав, гормоны, холестерин и т.д.), а также разнообразных белковых фракций в образцах сыворотки крови [9-12]. Изучение сохранности антител IgG при проведении исследования популяционного иммунитета в отношении инфекций представлено фрагментарно, несмотря на актуальность такого рода работ [13, 14].

Стабильность — это способность биологического материала сохранять первоначальные свойства определенного маркера в течение некоторого периода времени в некоторых пределах при хранении в заданных условиях. Для количественного определения стабильности используют в т.ч. вычисление доли

проб, в которых после хранения уровень исследуемого маркера был изменен. Критическое значение указанной доли образцов в разных исследованиях варьирует в небольших пределах и, в среднем, составляет 15% [11]. Стабильность проб биологического материала на преаналитическом этапе зависит от температуры окружающей среды, механических воздействий (например, встряхивание проб при транспортировке) и, главное, времени.

Образцы сыворотки и плазмы крови стандартно хранят при температуре -70°C и ниже, т.к. большинство биохимических и иммунологических показателей не отличаются высокой степенью стабильности при хранении на -20 — -30°C (допустимо в течение 3 нед.). Экспериментально показано, что биообразцы могут храниться в течение 24 ч до биохимического исследования, при увеличении этого времени до 36 ч отмечаются процессы деградации аналитов [12, 15].

Наиболее оптимальным для обеспечения сохранности биообразцов является использование высокопроизводительных автоматизированных систем хранения биологического материала, однако возможно также использование морозильных камер с температурой хранения от -70 до -80°C [5, 6, 9]. Для обеспечения стабильности всех маркеров важным является быстрое замораживание образцов сыворотки и плазмы, т.к. при затягивании этого процесса образуются кристаллы льда, которые разрывают молекулы, особенно белковые. Поэтому сразу после центрифугирования аликвотированные образцы необходимо замораживать при температуре $\leq -70^{\circ}\text{C}$. При этом размораживание их следует производить медленно, при $+4^{\circ}\text{C}$ (на льду) [3].

Маркеры, представленные белковыми фракциями, являются наиболее стабильными при хранении. По результатам исследования интерлейкинов различных классов установлено, что при продолжительности хранения 2 нед. их уровень изменяется по-разному в зависимости от температурных условий. Так, при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$ средний их уровень в образцах сыворотки крови снижался (-15%), а при более глубоком замораживании до -80°C увеличивался ($+17\%$) [10]. При этом температура хранения -20°C в течение того же периода времени не влияла на уровень исследуемого маркера.

Среди всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgE, IgG) IgG является наиболее стабильным. По некоторым данным уровень IgG в образцах сыворотки крови не изменяется в течение 8 мес. при температуре -20°C , в то время как для IgM и IgE этот период сокращается до полугода¹. Экспери-

ментальные исследования сохранности IgG при долгосрочном хранении при низких температурах ($\leq -70^{\circ}\text{C}$) требуют значительных временных затрат, и представлены в научной литературе фрагментарно, в то время как актуальность таких работ на сегодняшний день очевидна.

Цель исследования — оценить сохранность антител класса IgG при долгосрочном хранении образцов сыворотки крови на примере специфических к вирусам кори и краснухи антител.

Материал и методы

В исследовании использованы образцы сыворотки крови ($n=180$) от случайно выбранных условно здоровых лиц, проживающих в Москве, из коллекции отдела эпидемиологии ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России (Москва). Все образцы коллекции, использованные для проведения работы, собраны, первично исследованы и заморожены в один день. Формирование указанной коллекции биообразцов одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России (Протокол № 2 от 04.02.2016г.).

Взятие крови осуществляли из локтевой вены с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton Dickinson and Company, США) в количестве 4-5 мл в лечебно-профилактическом учреждении по соглашению о научном сотрудничестве. Для сбора и хранения образцов крови применяли пробирки с активатором свертывания. После доставки в лабораторию для отделения сыворотки образцы цельной крови центрифугировали (10 тыс. об./мин в течение 15 мин при температуре $18-25^{\circ}\text{C}$), затем аликвотировали и маркировали с помощью штрихкодов. Хранение полученных аликвот при низких температурах (-70°C) осуществляли в криопробирках (производство Axygen Scientific, США) с завинчивающимися крышками, исключающими самопроизвольное вскрытие.

Образцы сывороток крови были исследованы 3-кратно: сразу после поступления в лабораторию, по завершении 20 мес. хранения при температуре -70°C , после 6 лет хранения при температуре -70°C . Для предотвращения повторных циклов замораживания/оттаивания для исследования использовали разные аликвоты. Однократное размораживание биообразцов проводили постепенно по ступенчатой схеме, включающей последовательное выдерживание в температурных интервалах: 1) -20 — -22°C (сут.); 2) $+4$ — $+6^{\circ}\text{C}$ (сут.); 3) $+19$ — $+21^{\circ}\text{C}$ (2 ч).

Изучение напряженности иммунитета к вирусам кори и краснухи в каждом образце сыворотки крови осуществляли методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием отечественных тест-систем производства ЗАО "Вектор-Бест" ("Векто-корь IgG", "Векто-рубелла IgG") однократно без повторов. Все исследования выполнены в соответствии с инструкциями фирмы-изготовителя: серопозитивными считались образцы, в сыворотке крови которых определялись специфические IgG-антитела к вирусу кори на уровне $\geq 0,18$ МЕ/мл (cut off), к вирусу краснухи ≥ 10 МЕ/мл (cut off). В случаях определения значения меньше указанных уровней, образец считался отрицательным, и обследованный пациент учитывался как серонегативный.

¹ Методические рекомендации "Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований". Одобрены на заседании профильной комиссии Минздрава России по клинической лабораторной диагностике. Москва, 30 мая 2013г.

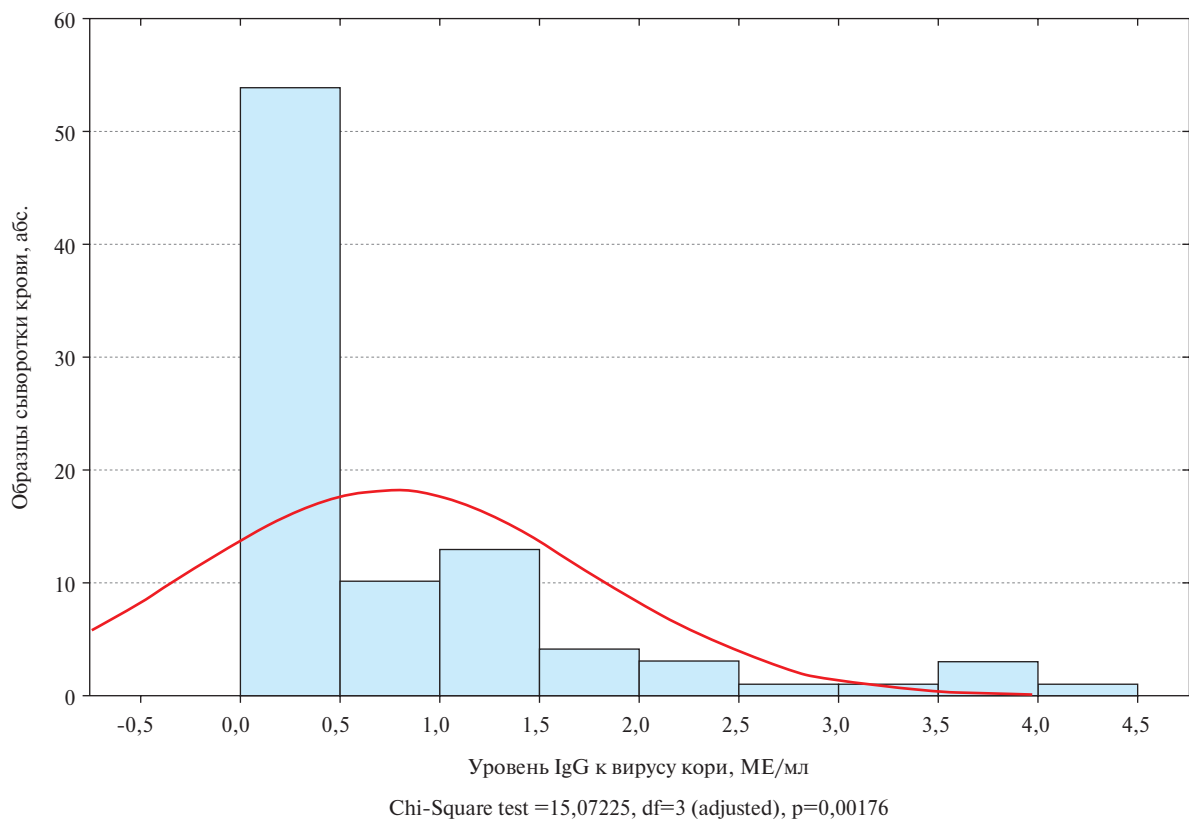


Рис. 1 Распределения лиц с разным уровнем антител (IgG) к вирусу кори среди серопозитивных (гистограмма) в сравнении с "нормальным" законом (красный график).

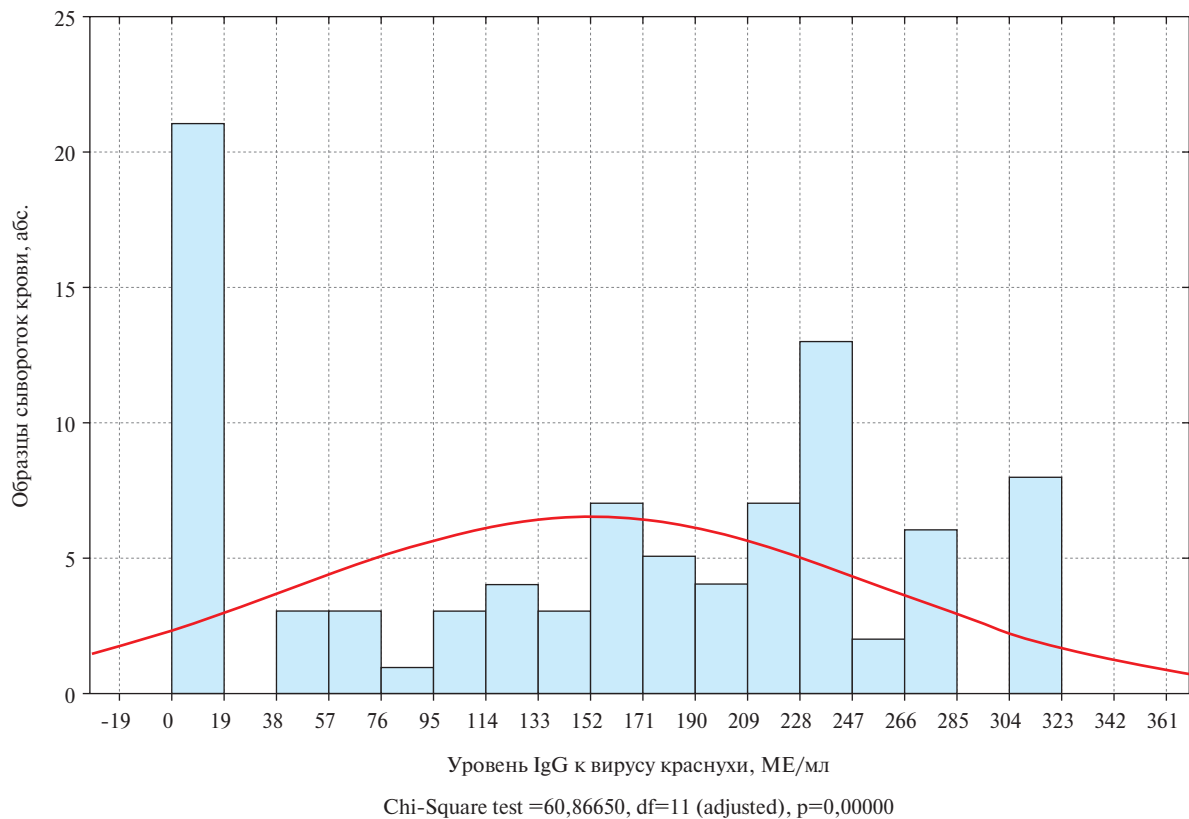


Рис. 2 Распределения лиц с разным уровнем антител (IgG) к вирусу краснухи среди серопозитивных (гистограмма) в сравнении с "нормальным" законом (красный график).

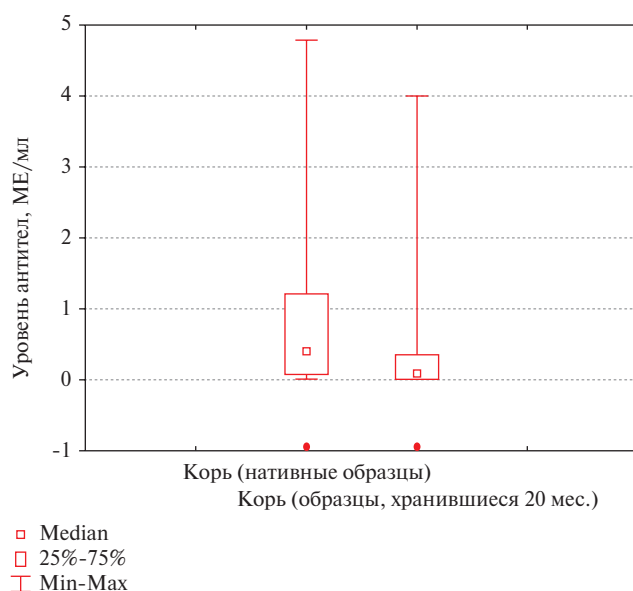


Рис. 3 Диаграмма размаха для распределения уровней антител в отношении вируса кори в нативных образцах сыворотки крови и после хранения в течение 20 мес. (опыт 1).

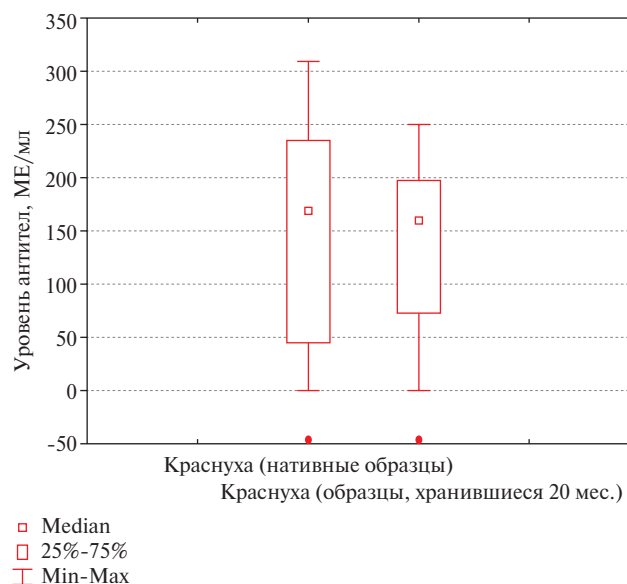


Рис. 4 Диаграмма размаха для распределения уровней антител в отношении вируса краснухи в нативных образцах сыворотки крови и после хранения в течение 20 мес. (опыт 2).

Согласно протоколу, исследование включало две серии опытов.

Опыт 1: изучение влияния условий хранения образцов сывороток крови ($n=90$, №№ 1-90) при температуре -70°C в течение 20 мес. Для этого были исследованы, проанализированы и сопоставлены уровни специфических IgG к вирусам кори и краснухи в нативных образцах (сразу при поступлении в лабораторию) и по прошествии указанного периода хранения (повторно).

Опыт 2: изучение влияния условий хранения образцов сывороток крови ($n=90$, №№ 91-180) при температуре -70°C в течение 6 лет. Для этого были исследованы, проанализированы и сопоставлены уровни специфических IgG к вирусу кори в нативных образцах (сразу при поступлении в лабораторию) и по прошествии указанного периода хранения (повторно).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и STATISTICA 12.0. Уровни значимости альфа и бета установлены равными 5% (т.е. значение $p<0,05$, рассматривается как значимое, а анализ имел 95%-ю мощность). Для статистического анализа полученных значений уровня специфических IgG на каждом этапе исследования было оценено распределение исследуемых величин (критерий Шапиро-Уилка), использованы соответствующие методы описательной статистики — рассчитаны следующие показатели: медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75). Для проверки достоверности различий между группами обследованных использовался критерий Вилкоксона (T). Критическое значение ($T_{\text{крит}}$) для него согласно табличным данным при $n=90$ удовлетворяло неравенству $T_{\text{крит}}>466$. Для оценки корреляционной связи использовался коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Результаты

При использовании критерия Шапиро-Уилка установлено, что распределение серопозитивных

образцов с разным уровнем антител к вирусу кори и краснухи не соответствовало "нормальному" закону (распределению Гаусса) при $p<0,001$ (рисунки 1, 2). В связи с этим результаты исследования в дальнейшем были охарактеризованы непараметрическими методами описательной статистики.

Согласно результатам опыта 1 установлено, что продолжительность хранения 20 мес. при температуре -70°C оказала приемлемое влияние на уровень антител к вирусам кори и краснухи. Доля проб, в которых после хранения уровень исследуемого маркера был изменен, не превышала 15%. При повторном исследовании средний уровень антител в отношении вируса кори снизился на 13,1%: от 0,36 (0,08-1,21) до 0,31 (0,02-1,2) МЕ/мл и на 11,8%: от 169,5 (45-235) до 160,5 (72-198) МЕ/мл в отношении вируса краснухи (рисунки 3, 4). Указанные различия оказались статистически значимы: так, критерий Вилкоксона для кори составил $T=26$ ($p<0,05$), для краснухи $T=31$ ($p<0,05$), что удовлетворяло неравенству $T<T_{\text{крит}}$.

Стоит отметить, что некоторые образцы сыворотки крови были серонегативными (доля их составила 36,7% к вирусу кори и 10% к вирусу краснухи) при первичном исследовании (уровень IgG в них был $<0,18$ МЕ/мл и 10 МЕ/мл, соответственно). Кроме того, в 20% случаев уровень IgG оказался достаточно небольшим и находился в пределах от 0,18 до 0,5 МЕ/мл (корь) и от 10 до 200 МЕ/мл (краснуха). С учетом данных о снижении среднего уровня антител после хранения ожидаемым было увеличение численности образцов с уровнем IgG ниже порового при повторном исследовании, что, в конечном итоге, не нашло

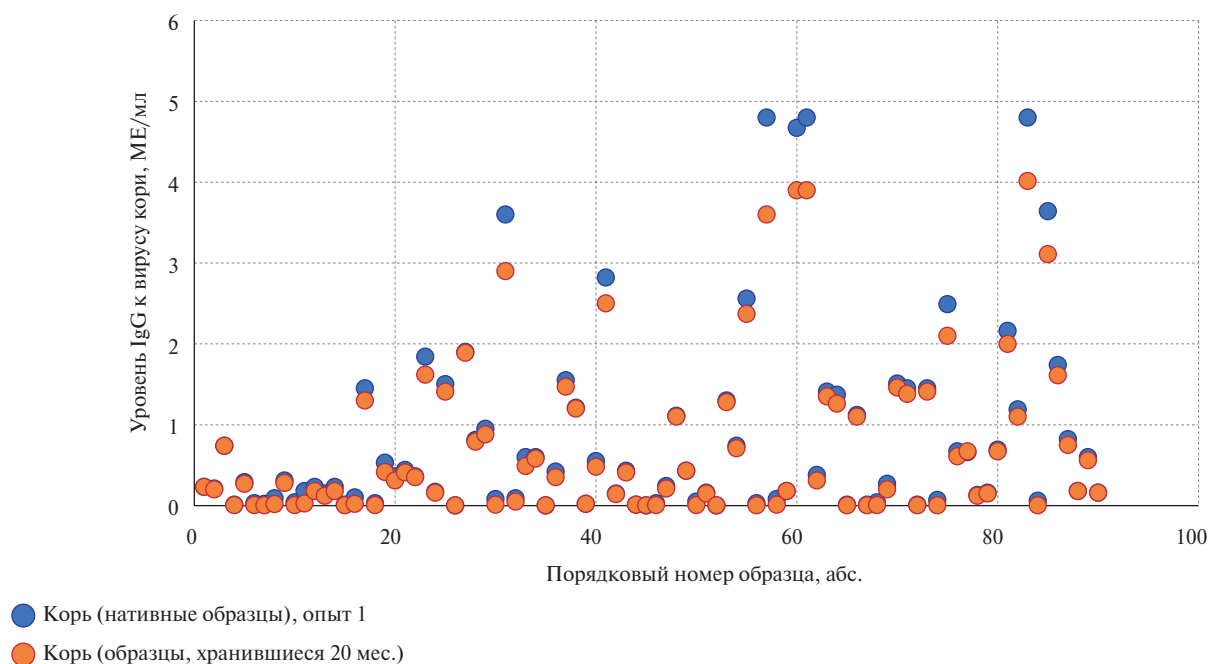


Рис. 5 Распределение уровня антител IgG к вирусу кори в образцах сыворотки крови при первичном и повторном исследованиях (опыт 1).

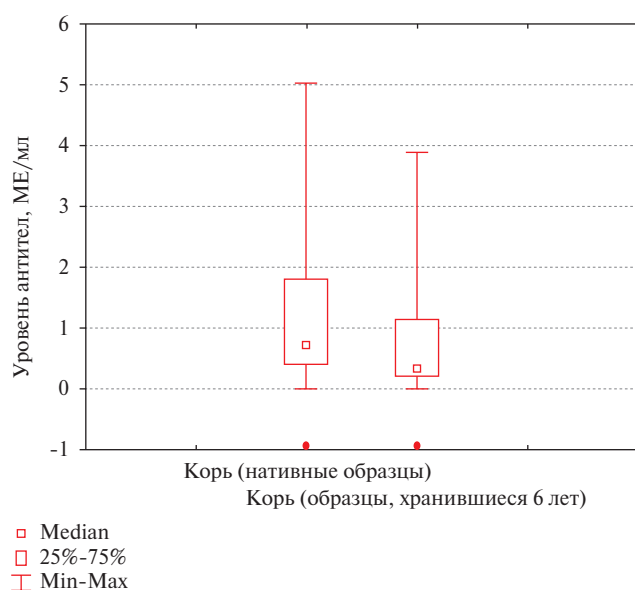


Рис. 6 Диаграмма размаха для распределения уровней антител в отношении вируса кори в нативных образцах сыворотки крови и после хранения в течение 6 лет (опыт 2).

подтверждения полученными результатами. Так, количество серонегативных образцов к возбудителям обеих инфекций не изменилось по прошествии 20 мес. хранения, т.е. не произошло снижения уровня специфических антител до неопределяемого в образцах, имевших значения, близкие к пограничному — cut off = 0,18 МЕ/мл (корь) и cut off = 10 МЕ/мл (краснуха).

Установлено, что чем выше был уровень IgG в нативном образце сывороток крови, тем более

выраженным было его снижение при повторном исследовании (рисунок 5).

Видно, что в отношении кори исследуемые показатели в пределах 1 МЕ/мл практически совпадали при первичном и повторном исследовании, тогда как при значениях >2 МЕ/мл разница была более выраженной и достигла максимума в образцах с высоким (>4 МЕ/мл) уровнем IgG. Аналогичные данные были получены и в отношении краснухи. Значения уровня специфических антител >250 МЕ/мл выявлены только в нативных образцах.

Согласно результатам опыта 2 установлено, что продолжительность хранения в течение 6 лет при температуре -70°C существенно не повлияла на сохранность IgG к вирусу кори. Так, при повторном исследовании средний уровень антител в отношении возбудителя этой инфекции снизился на 33,8%: от 0,72 (0,4–1,79) до 0,34 (0,18–1,14) МЕ/мл. Критерий Вилкоксона в опыте 2 для кори составил $T=276$ ($p<0,05$), что также как в опыте 1, удовлетворяло неравенству $T < T_{\text{крит.}}$ (рисунок 6).

Доля серонегативных в нативных образцах была меньше, чем по результатам опыта 1 и составила 21,1%, тогда как доля образцов с невысоким уровнем антител в пределах 0,18–0,5 МЕ/мл была больше — 37,8%. Установлено, что за 6-летний период хранения образцов только два из них, имевшие первоначальные уровни антител 0,3 и 0,4 МЕ/мл, стали серонегативными при повторном исследовании.

Выявленная в опыте 1 тенденция прослеживалась и в опыте 2 — чем выше был уровень IgG в нативных образцах сывороток крови, тем более вы-

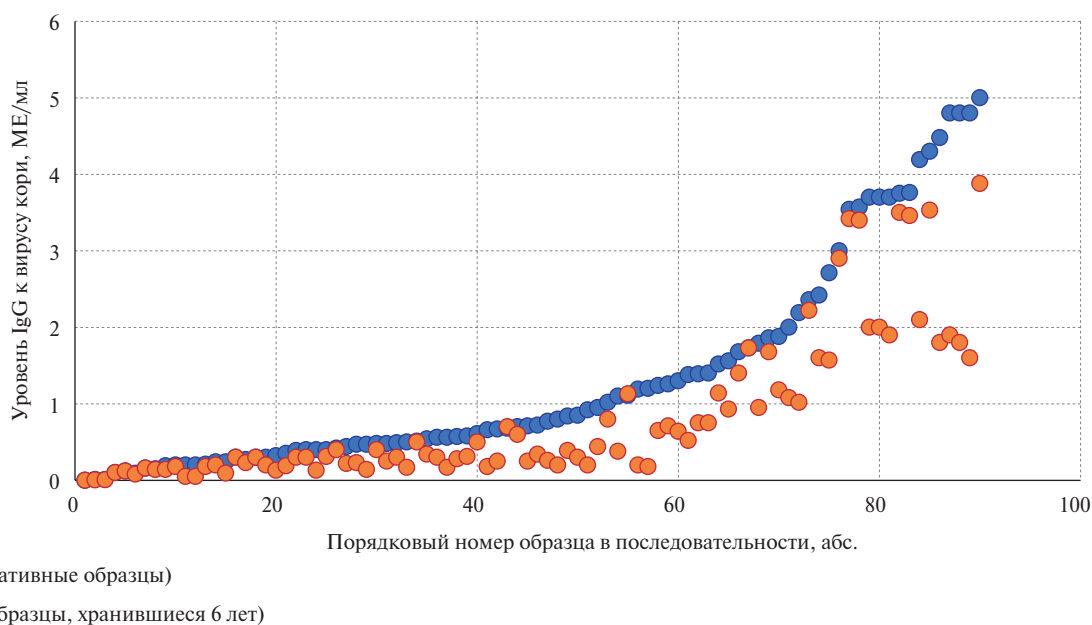


Рис. 7 Распределение образцов сыворотки крови в соответствии с уровнем антител IgG к вирусу кори при первичном и повторном исследованиях по мере возрастания значений (опыт 2).

раженным было его снижение при повторном исследовании. Для наглядности такой зависимости на рисунке 7 мы упорядочили указанные значения в выборке от меньшего к большему, и представили их попарно (первичное и повторное исследование). Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между уровнем антител при первичном исследовании и разницей (Δ) между первичным и повторным результатом для каждого образца сыворотки крови ($\rho=0,83$ при $p>0,00001$).

Обсуждение

Полученные в настоящей работе данные согласуются с результатами других исследователей. Так, показано, что при хранении биообразцов в течение 6 лет при температуре -70°C уровни показателей липидного профиля, инсулина и тиреотропного гормона снизились незначительно, что свидетельствовало о правомочности длительного хранения биообразцов с перспективой проведения дальнейших лабораторных исследований [9]. Аналогичные результаты были получены для других биохимических показателей [12, 15], а также для разных классов цитокинов [10].

Особенностью серологических исследований является то, что распределение значений уровня антител IgG имеет смещение, и не подчиняется нормальному закону, что согласуется с данными научной литературы [16, 17]. В связи с этим небольшие значения вблизи cut off наиболее многочисленны в выборке значений уровня указанного маркера, что часто приводит к трудностям в их интерпретации и делении на серопозитивные

и серонегативные образцы. Более того, проблема усугубляется при долгосрочном хранении, когда средний уровень IgG смещается еще больше в сторону небольших значений, что может отразиться на достоверности результатов будущих исследований. Однако обнаруженный нами эффект большей "точности" измерения именно низких значений по сравнению с высокими значениями уровня антител к вирусам кори и краснухи при повторном исследовании с отсутствием перехода через границу cut off в исследуемых образцах (из области серопозитивных значений в область серонегативных), может нивелировать снижение среднего в выборке. Такой результат, на наш взгляд, является крайне важным для исследований популяционного иммунитета к возбудителям инфекционных заболеваний, в частности кори и краснухи, т.к. основным критерием защищенности населения в отношении соответствующих возбудителей является именно долевое распределение серонегативных и серопозитивных лиц. При этом распределение лиц с разным уровнем антител среди серопозитивных играет меньшую роль.

Причины обнаруженного эффекта могут быть различными и, возможно, являются следствием молекулярных и биохимических характеристик иммуноглобулинов IgG. Однако, на наш взгляд, наиболее очевидным объяснением могут быть особенности методики постановки ИФА. Согласно инструкции по применению набора реагентов "Векто-корь IgG" и "Векто-рубелла IgG", определение уровня антител в сыворотке крови происходит после построения калибровочного графика (метод кусочно-линей-

ной аппроксимации) в соответствии со значениями оптической плотности в калибровочных образцах и соотношения с ними фактически полученных значений оптической плотности в пробах. Однако при построении такого графика используют калибровочные образцы с увеличивающимся "шагом" друг относительно друга, а именно: 0,15; 0,5; 1; 2; 5 МЕ/мл (корь) и 10, 50, 100, 200, 800 МЕ/мл (краснуха). Таким образом, понятно, что точность измерения при высоких значениях ниже, чем при низких. Это связано с необходимостью в практической медицине выявления, прежде всего лиц иммунных и неиммунных к возбудителю, для чего реализована возможность постановки качественного варианта ИФА с тем же набором реагентов.

Ожидаемым результатом является большее влияние периода хранения в 6 лет на сохранность IgG к вирусу кори в сыворотке крови по сравнению с 20-месячным сроком. Однако и оно, с нашей точки зрения, не является критичным для качества последующих исследований популяционного иммунитета. Несмотря на то, что среднее значение уровня антител уменьшилось на 33,8%, только 2 образца из 90 стали серонегативными (т.е. 2% из исследуемой выборки). Здесь следует учитывать, что чувствительность набора реагентов в отношении вируса кори составляет 0,07 МЕ/мл (инструкция по применению набора реагентов). Так, диапазон значений для контрольного образца составляет 1,1-1,8 МЕ/мл, что в процентном выражении соответствует колебанию в 38,9%. Таким образом, полученные результаты опыта 2, свидетельствуют об отсутствии критического влияния 6-летнего периода хранения на достоверность будущих популяционных исследований.

В качестве ограничения следует отметить, что в проведенной нами работе некоторые особенности преаналитического этапа, такие как продолжительность транспортировки от места взятия крови до лаборатории, условия хранения биоматериала и прочие, не были учтены. Это теоретически могло отразиться на полученных результатах [18]. Например, в отношении некоторых цитокинов было показано, что указанные факторы влияют на результаты исследования [10]. Кроме того, хранение образцов в лаборатории в нашем случае предполагало использование низкотемпературных морозильных камер, что сопровождалось необходимостью применения ручного труда и, в свою очередь, могло отразиться на результатах. Указанные объективные ограничения были учтены при формировании протокола исследования: так, максимально возможно сокращена длительность всех манипуляций с образцами сыворотки крови. Сум-

марно закладка на хранение образцов проведена не позднее 12 ч с момента взятия цельной крови, а хранение их при повторном исследовании в условиях комнатной температуры (+19 — +21° С) не превышало 2 ч, тогда как по результатам исследования интерлейкинов, менее стойких по сравнению с иммуноглобулинами, допускается их хранение до 24 ч [18-20].

Заключение

В соответствии с полученными результатами исследования можно сделать общий вывод, что хранение образцов сывороток крови при низких температурах позволяет обеспечить сохранность IgG к вирусам кори и краснухи на достаточно продолжительный срок для будущих исследований. Очевидно, что по возможности необходимо минимизировать период хранения и в идеале проводить лабораторный анализ в день взятия биопробы. Однако в современных условиях стремительного развития отрасли биобанкирования и трансляционной медицины в целом, хранение образцов для будущих исследований является неизбежным, и диктует необходимость оптимизации используемых технологий и процедур в биобанках. Ввиду того, что Ig являются одним из самых стойких маркеров, используемых при проведении исследований, а метод ИФА — одним из самых надежных, популяционные исследования на их основе имеют широкую перспективу использования материалов биобанков.

Шестилетний период хранения биообразцов при температуре -70° С оказал некоторое влияние на уровень антител к вирусу кори, что выразилось в снижении медианы на 33%. Для определения принципиальной значимости таких изменений необходимо проведение дополнительных исследований и определения четких количественных критериев оценки, которые в настоящее время отсутствуют. Тем не менее, учитывая особенности методики постановки ИФА, а также то, что указанные образцы используются для проведения популяционных серологических исследований, по мнению авторов, такое изменение не является критичным. Очевидно, что актуальным является продолжение изучения влияния условий хранения, в т.ч. температуры и продолжительности, для определения момента наступления необратимых изменений биообразцов, делающих их непригодными для повторных исследований.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Государственного задания Минобрнауки РФ № FZWN-2020-0017.

Литература/References

1. Semenenko TA, Akimkin VG. Seroepidemiology in the surveillance of vaccine-preventable diseases. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2018;95(2):87-94. (In Russ.) Семенов Т.А., Акимкин В.Г. Серозидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018;2:87-94. doi:10.36233/0372-9311-2018-2-87-94.
2. Nozdracheva AV, Gricik AA, Kuzin SN, et al. Estimating the actual susceptibility of decreed population to measles, rubella and mumps. *Vestnik RGMU*. 2017;5:54-8. (In Russ) Ноздрачева А.В., Грицик А.А., Кузин С.Н. и др. Оценка фактической восприимчивости отдельных групп декретированного населения к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита. *Вестник РГМУ*. 2017;5:54-8.
3. Semenenko TA, Anan'ina YV, Boev BV, et al. Banks of biological resources in the system of basic epidemiological and clinical studies. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2011;10:5-9. (In Russ.) Семенов Т.А., Ананьина Ю.В., Боев Б.В. и др. Банки биологических ресурсов в системе фундаментальных эпидемиологических и клинических исследований. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011;10:5-9.
4. Henderson MK, Goldring K, Simeon-Dubach D. Advancing professionalization of biobank business operations: A worldwide survey. *Biopreserv Biobank*. 2019;17:71-5. doi:10.1089/bio.2018.0079.
5. Doludin YV, Borisova AL, Pokrovskaya MS, et al. Current best practices and biobanking recommendations. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(12):769-76. (In Russ.) Долудин Ю.В., Борисова А.Л., Покровская М.С. и др. Современные передовые практики и рекомендации по биобанкированию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(12):769-76. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776.
6. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI "NMRC for preventive medicine" of the Ministry of healthcare of Russia. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Сивакова О.В. и др. Управление качеством в биобанке. мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384.
7. Anisimov SV, Granstrem OK, Meshkov AN, 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.
8. Schultze AE, Irizarry AR. Recognizing and Reducing Analytical Errors and Sources of Variation in Clinical Pathology Data in Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. 2017;45(2):281-7. doi:10.1177/0192623316672945.
9. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2736. (In Russ.) Козлова В.А., Метельская В.А., Покровская М.С. и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2736. doi:10.15829/1728-8800-2020-2736.
10. Verberk IM, Nossent EJ, Bontkes HJ, et al. Pre-analytical sample handling effects on blood cytokine levels: quality control of a COVID-19 biobank. *Biomark Med*. 2021;15(12):987-97. doi:10.2217/bmm-2020-0770.
11. Vincent FB, Nim HT, Lee JPW, et al. Effect of storage duration on cytokine stability in human serum and plasma. *Cytokine*. 2019;113:453-7. doi:10.1016/j.cyt.2018.06.009.
12. Peakman TC, Elliott P. The UK Biobank sample handling and storage validation studies. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1-26. doi:10.1093/ije/dyn019.
13. Nozdracheva AV, Asatryan MN, Rybak LA, et al. Improvement of epidemiological diagnosis in the measles surveillance system, by using new informational support methods. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items. 2022;12(2):12-9. (In Russ.) Ноздрачева А.В., Асатрян М.Н., Рыбак Л.А. и др. Совершенствование эпидемиологической диагностики в системе надзора за корью при помощи новых методов информационного обеспечения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2022;2:12-9. doi:10.18565/epidem.2022.12.2.12-9.
14. Nozdracheva AV, Asatryan MN, Rybak LA, et al. Improvement of epidemiological diagnosis in the system of epidemiological surveillance of current infections by creating a database of the results of foci investigation. *Sanitary Doctor*. 2022;5:316-25. (In Russ.) Ноздрачева А.В., Асатрян М.Н., Рыбак Л.А. и др. Совершенствование информационного обеспечения расследования случаев кори с применением новых программных средств. *Санитарный врач*. 2022;5:316-25. doi:10.33920/med-08-2205-01.
15. Elliott P, Peakman TC. UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
16. Nozdracheva AV, Semenenko TA. The status of herd immunity to measles in Russia: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020;97(5):445-57. (In Russ.) Ноздрачева А.В., Семенов Т.А. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(5):445-57. doi:10.36233/0372-9311-2020-97-5-7.
17. Nozdracheva AV, Semenenko TA, Asatryan MN, et al. Immunological Susceptibility of Metropolis Population to Measles in its Elimination Stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(2):18-26. (In Russ.) Ноздрачева А.В., Семенов Т.А., Асатрян М.Н. и др. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(2):18-26. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26.
18. Giavarina D, Lippi G. Blood venous sample collection: Recommendations overview and a checklist to improve quality. *Clin Biochem*. 2017;50(10-11):568-73. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.02.021.
19. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, et al. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(4):358-65. doi:10.1515/CCLM.2006.073.
20. Kang F, Li W, Xia X, et al. Three years' experience of quality monitoring program on pre-analytical errors in china. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(3):e23699. doi:10.1002/jcla.23699.

Перспективы биобанкирования для биомедицинских исследований в области эндокринологии

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

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

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

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

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

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/08-2022

Рецензия получена 25/09-2022

Принята к публикации 03/11-2022



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

Biobanking potential for biomedical research in endocrinology

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

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

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

Relationships and Activities: none.

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

*Corresponding author: water0434@gmail.com

Received: 11/08-2022

Revision Received: 25/09-2022

Accepted: 03/11-2022

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

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: water0434@gmail.com

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

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

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

Что добавляют результаты исследования?

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

Key messages

What is already known about the subject?

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

What might this study add?

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

Введение

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

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

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

Актуальность биобанкирования в эндокринологии

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

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

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

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

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

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

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

Виды биоматериала для эндокринологических исследований

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

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

Взаимодействие исследователей с биобанками

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

Таблица 1

Биологический материал, обрабатываемый в эндокринологических исследованиях

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

Таблица 1. Продолжение

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

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

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

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

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

университета². Один из ключевых проектов "Центра Биобанк" находится на стыке эндокринологии и онкологии — проект по созданию биобанка и изучению молекулярно-генетических особенностей опухолей ЩЖ методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS)³.

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

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

Примеры эндокринологических биобанков

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

Литература/References

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

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

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

Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования

Соколова Т. С., Каменских Е. М., Богута Д. В., Бахарева Ю. О., Федорова О. С.

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

Развитие биомедицинских исследований, основанных на принципах предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, послужило вызовом к формированию и стремительному развитию нового междисциплинарного направления науки — биобанкирования, основной целью которого является долгосрочное надлежащее хранение биологических образцов и ассоциированных с ними данных для использования в научных и клинических исследованиях. Квалифицированные специалисты наряду с созданием и развитием инфраструктуры биобанков обеспечивают получение высококачественных результатов, необходимых для биомедицины. Образование и обучение должны отражать изменяющийся объем знаний и адаптироваться под задачи в области биобанкирования. В связи с этим возрастает потребность в разработке и внедрении образовательных программ для персонала, работающего в биобанках и управляющего ими, а также исследователей, врачей и студентов, которые не знакомы с этой областью, но планируют исследования с использованием биоресурсных коллекций. Цель настоящего обзора — представить анализ основных направлений и программ обучения в области био-

банкирования в мире и России для оценки существующих проблем и потребностей.

Ключевые слова: биобанкирование, биобанк, обучение биобанкированию, образовательные программы, медицинское образование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/08-2022

Рецензия получена 03/10-2022

Принята к публикации 20/10-2022



Для цитирования: Соколова Т. С., Каменских Е. М., Богута Д. В., Бахарева Ю. О., Федорова О. С. Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3380. doi:10.15829/1728-8800-2022-3380. EDN NVHOEO

Training in biobanking in the context of modern medical education

Sokolova T. S., Kamenskikh E. M., Boguta D. V., Bakhareva Yu. O., Fedorova O. S.
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The development of biomedical research based on predictive, preventive and personalized medicine has served as a challenge to the formation and rapid development of a novel interdisciplinary scientific area — biobanking, the main goal of which is the long-term proper storage of biological samples and related data for use in scientific and clinical research. Qualified personnel, along with the creation and development of biobank infrastructure, provide high-quality results required for biomedicine. Education and training must reflect the changing scope of knowledge and adapt to biobanking challenges. In this regard, there is an increasing need to develop and implement educational programs for staff working in and managing biobanks, as well as researchers, doctors and students who are not familiar with this area, but plan research using bioresources. The aim of this review is to present an analysis of the main biobanking directions and training programs in the world and in Russia in order to assess the existing problems and needs.

Keywords: biobanking, biobank, biobanking training, educational programs, medical education.

Relationships and Activities: none.

Sokolova T. S.* ORCID: 0000-0002-1085-0733, Kamenskikh E. M. ORCID: 0000-0003-0814-8344, Boguta D. V. ORCID: 0000-0002-7665-1059, Bakhareva Yu. O. ORCID: 0000-0003-2845-8278, Fedorova O. S. ORCID: 0000-0002-7130-9609.

*Corresponding author: sokolova.ts@ssmu.ru

Received: 12/08-2022

Revision Received: 03/10-2022

Accepted: 20/10-2022

For citation: Sokolova T. S., Kamenskikh E. M., Boguta D. V., Bakhareva Yu. O., Fedorova O. S. Training in biobanking in the context of modern medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3380. doi:10.15829/1728-8800-2022-3380. EDN NVHOEO

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Биобанкирование является важным элементом инфраструктуры современных биомедицинских исследований и требует высококвалифицированных специалистов.
- Образовательные программы и обучение должны отражать изменяющийся объем знаний и адаптироваться под задачи в области биобанкирования.

Что добавляют результаты исследования?

- Обучение биобанкированию должно включать как последипломную подготовку, так и семинары, и отдельные курсы повышения квалификации для обеспечения потребностей разных категорий обучающихся.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Biobanking is an important part of modern biomedical research infrastructure and requires highly qualified staff.
- Educational programs and training should reflect the changing scope of knowledge and be adapted to the biobanking tasks.

What might this study add?

- Training in biobanking should include both post-graduate training and seminars and individual refresher courses to meet the needs of different categories of specialists.

Введение

Развитие биомедицинских исследований, основанных на принципах предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, послужило вызовом к формированию и стремительному развитию новой междисциплинарной науки — биобанкированию¹. В настоящее время деятельность биобанков структурирована и регулируется нормативно-правовыми актами, особое внимание уделяется экономическим, юридическим и этическим аспектам в этой области [1]. В соответствии с современным определением экспертов Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) "биобанк" (биорепозиторий, биодататбанк) является организацией или подразделением организации, которая принимает, обрабатывает, хранит и распространяет 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 функционированием [2]. Единые подходы к процедурам сбора, процессинга и хранения биообразцов позволяют решать проблему воспроизводимости результатов исследований и уменьшать влияние субъективных факторов [3].

Каждый этап работ в биобанке требует привлечения высокоспециализированного и квалифицированного персонала (врачей клинических специальностей, лабораторной диагностики, патологоанатомов, а также специалистов по информационным технологиям, этике и праву, менеджменту) [4]. Развитие биобанков в РФ и возрастающая потребность в биобанкировании обуславливают необходимость разра-

ботки комплексного обучения в этой области, а также повышения квалификации персонала. Необходимы новые образовательные программы (ОП), интегрированные в учебные планы университетов и курсы повышения квалификации не только для обеспечения биобанков квалифицированными сотрудниками, но и для исследователей, как потенциальных партнеров биобанков для их дальнейшего устойчивого развития.

Цель обзора — представить анализ основных направлений и программ обучения в области биобанкирования в мире и РФ для оценки существующих проблем и потребностей.

Материал и методы

При подготовке статьи были проанализированы источники из электронных баз данных MEDLINE/PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, опубликованные за последние 5 лет. Также поиск образовательных программ проводился в ручном режиме на сайтах биомедицинских образовательных организаций и профессиональных сообществ по биобанкированию (НАСБИО, ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) и др.). Ключевыми словами для поиска были выбраны: биобанкирование, образовательные программы, медицинское образование, biobanking education, training.

Результаты**Обзор международных программ обучения: история и современные действующие программы**

Развитие направления биобанкирования началось с небольших репозиторий университетов, научных или клинических центров, которые были сформированы для конкретных исследовательских проектов [5]. Постепенно развивались коммерческие биорепозитории, популяционные и виртуальные биобанки [6]. Это привело к появлению различных информационных ресурсов по биобанкированию, учитывающих особенности той или иной области медицины.

¹ <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Molecular-Epidemiology-Principles-And-Practices-2011/>.

Опыт биобанкирования в разных странах и научно-исследовательских организациях привел к пониманию необходимости систематизации методологии процессинга биообразцов и выработки единых рекомендаций для репозиторий. В настоящее время в мире существует ряд международных регулирующих организаций в биобанкировании:

- Международное общество биологических и экологических репозиторий (ISBER)²;
- European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB)³;
- Европейское сообщество "Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium" (BBMRI-ERIC)⁴;
- International Organization for Standardization (ISO)⁵.

Первыми разработчиками официальных ОП по биобанкированию были ISBER, Национальный институт рака (National Cancer Institute, NCI), Организация экономического сотрудничества и развития (Economic Co-operation and Development, OECD). Важным этапом к взаимодействию и стандартизации деятельности биобанков стала публикация передовых практик ISBER и NCI, которые к настоящему моменту регулярно обновляются. В 2007г OECD опубликован "Principles and Guidelines for Access to Research Data from Public Funding", а в 2009г "Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research" [7, 8].

ISBER организовано в 1999г и является ведущей международной организацией, целью которой является обмен успешными стратегиями, правилами и процедурами по предоставлению качественных образцов для проведения исследований. Основными элементами деятельности ISBER являются: создание возможностей для обучения и обмена информацией; распространение современных практик и результатов исследований; демонстрация инновационных технологий, продуктов и услуг⁶. В настоящее время ISBER предлагает несколько вариантов обучения: информационные видеоролики, образовательные вебинары, представленные членами-экспертами ISBER, лучшие практики и образовательные курсы. Одним из основных курсов является "Essentials of Biobanking", реализуемый ISBER совместно с Канадской сетью репозиторий тканей (CTRNet) в онлайн-формате. Курс представлен 9 модулями, в рамках которых рассматриваются следующие темы и вопросы: основы биобанкирования, проектирование и управление биобанком, процедуры, связанные со сбором, обработкой и хранением биообразцов, этика, конфиденциальность, информированное согласие в условиях

биобанка, системы данных, используемые для хранения информации о биологических образцах [9].

Учитывая глобальный рост числа исследований в области биобанкирования и потребность в квалифицированных специалистах, ISBER и Совет по сертификации Американского общества клинической патологии (American Society for Clinical Pathology Board of Certification, ASCP BOC) в 2020г разработали квалификационный экзамен в области науки о биохранилищах (Qualification in Biorepository Science, QBRs). QBRs позволяет специалистам подтвердить знания и навыки в области биобанкирования. Экзамен представлен 50 тестовыми вопросами, на решение которых отводится 90 мин, и состоит из таких разделов, как обращение с образцами (сбор, обработка, хранение), управление данными и контроль качества, безопасность, инфекционный контроль, нормативно-правовые и этические вопросы⁷.

Деятельность основанного в 2010г ESBB охватывает три региона: Европу, Ближний Восток и Африку и направлена на выявление проблем, возникающих в области биобанкирования, и поиск их решений, обучение и междисциплинарное сотрудничество между биобанками, исследовательскими сообществами и другими ключевыми заинтересованными сторонами⁸. В области биобанкирования ESBB реализует такие форматы обучения, как вебинары, курсы, программы наставничества и обмена, направленные на аудиторию начинающих, в т.ч. студентов, и квалифицированных специалистов по биобанкированию⁹. Вебинары ESBB посвящены основам современного биобанкирования (Student Webinar, Educational Webinar), демонстрации инновационных технологий (Innovative Technologies), а также служат платформой для обмена опытом и представления лучших практик (Best Practice Webinar). Среди курсов ESBB следует отметить курс для аккредитации биобанка в соответствии со стандартом ISO. Кроме того, обучение проводится в формате летней школы — недельного очного курса, включающего обзор основных элементов и инструментов биобанкирования. Целевой аудиторией являются молодые специалисты. Предлагаемые ESBB программы наставничества и обмена студентами или научными сотрудниками с посещением современных биобанков и известных исследовательских центров способствуют обмену знаниями как на междисциплинарном, так и на межкультурном уровне.

BBMRI-ERIC является крупнейшей инфраструктурой биобанкирования в Европе с 2008г, в состав которой входят 24 биобанка и исследовательских центра, в основном, из стран Европейского Союза [10]. Образовательная деятельность BBMRI-ERIC заключается в организации тематических вебинаров

² <https://www.isber.org/>.

³ <https://esbb.org/>.

⁴ <http://www.bbMRI-eric.eu/>.

⁵ <https://www.iso.org/>.

⁶ <https://www.isber.org/page/about/>.

⁷ <https://www.ascp.org/>.

⁸ <https://esbb.org/page/VisionMissionGoals/>.

⁹ <https://esbb.org/page/Education/>.

Таблица 1

Образовательные программы по биобанкированию

Название курса	Организатор, страна	Тип программы	Формат курса	Длительность	URL
Masters Science in Biobanking	Medical University of Graz, Австрия	Магистратура	Дистанционный + очные курсы каждый семестр	2 года	https://postgraduate-school.medunigraz.at/en/wissenschaft-forschung/biobanking
Biobank Management	Catholic University of Lyon, Франция		Очный + стажировки	2 года	https://www.estbb.fr/en/toutes-nos-formations/biobank-management-graduate/
MSc Biobanks and Complex Data Management	Université Côte D'Azur, Франция		Очный + стажировки	2 года	https://univ-cotedazur.eu/msc/biobanks-complex-data-management/admission/admission-details
MSc Research Biobanking	King's College London, Великобритания		Очный	1 год	https://www.kcl.ac.uk/study/home
Principles of Biobanking	University of Luxembourg, Integrated Biobank of Luxembourg, Люксембург	Курс повышения квалификации	Очный	3 недели	https://www.wfr.uni.lu/studies/fstm/certificate_principles_of_biobanking
How to operate a biobank	Medical University of Graz, Австрия		Очный (60% лекции и 40% практические занятия)	5 дней	https://www.medunigraz.at/en/international-biobanking-education
How to build a biobank	Medical University of Graz, Австрия		Очный (65% лекции и 35% практические занятия)	2 дня	https://www.medunigraz.at/en/international-biobanking-education
Managing multidisciplinary teams and scientific projects in biobanks	Medical University of Graz, Австрия		Очный (60% лекции и 40% практические занятия)	5 дней	https://www.medunigraz.at/en/international-biobanking-education
Preservation of Cellular Therapies	University of Minnesota Biopreservation Core Resource, США		Очно/дистанционно	2 дня	https://biocor.umn.edu/pct
Essentials of Biobanking Course	ISBER, США		Дистанционный	7-11 ч	https://www.isber.org/page/EssentialsBiobanking
Individual/Group Webinar Series Subscription	American Association of Tissue Banks, США	Вебинары	Дистанционный	Годовая подписка	https://learning.aatb.org/
ESBB Webinars	ESBB, Бельгия		Дистанционный	—	http://esbb.org/page/Education
Learning platform Biobanking	International Agency for Research on Cancer, ВОЗ		Дистанционный	—	https://learning.iarc.fr/biobanking/starting-a-biobank/

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

с освещением этических, правовых и социальных аспектов биобанкирования, вопросов управления качеством; кроме того, BVMRI-ERIC предлагает серию видеороликов с научно-практических мероприятий.

На базе университетов и научно-исследовательских центров совместно с известными и всемирно признанными биобанками разрабатываются специализированные курсы и другие виды образования и профессиональной подготовки [9, 11-13]. В настоящее время реализуется несколько магистерских программ, частично или полностью посвященных биобанкированию¹⁰ (таблица 1). По инициативе Лионского католического университета и Университета Ниццы (Франция) в 2010г разработана программа

магистратуры "Менеджер биобанка"¹¹. В рамках курса предлагается междисциплинарное обучение, включающее разделы по проектированию и инфраструктуре биобанков, пре- и постаналитической обработке биообразцов, разработке протоколов, этическим и нормативным аспектам, а также введению в эпидемиологию и трансляционные исследования. Также программа включает общую подготовку по менеджменту, бюджетному планированию, анализу и статистической обработке данных и 11 мес. практического обучения в биобанках, работающих с биообразцами человека, животных, растений или микроорганизмов. Медицинский университет в Граце и BioBank Graz (Австрия) предлагают смешанный (преимущественно дистанционный) курс магистратуры "Masters Science

¹⁰ <http://nasbio.ru/obrazovatelnye-programmy-i-kursy>.

¹¹ https://www.wfr.uni.lu/studies/fstm/certificate_principles_of_biobanking.

in Biobanking", который реализуется с 2016г. Длительность курса составляет два года, а учебная программа состоит из 12 модулей¹². Другой курс "How to build a biobank" ориентирован на создание нового биобанка, а также тех, кто сталкивается с проблемами при управлении биобанком. Формат курса — сочетание презентаций и дискуссионных сессий, позволяющих участникам учиться на советах экспертов и опыте коллег. Несмотря на сравнительно малую продолжительность курса (2 дня), он включает в себя достаточно большой объем знаний и навыков. Также Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) представляет ресурсы, которые могут представлять интерес для специалистов, занимающихся созданием нового биобанка¹³.

Внедрение различных программ и форм обучения биобанкированию получило широкое распространение не только в Европе, но и других регионах. Курсы по биобанкированию (как онлайн, так и очные) были разработаны университетами и биобанками в арабских странах, Австралии, Канаде и США [14–16]. За последнее десятилетие биобанкирование активно развивалось в Китае, где обучение персонала является приоритетным направлением. В 2017г оценка текущего состояния биобанков в Китае показала, что >70% биобанков имеют недостаточное количество сотрудников, а почти 50% биобанков заявили, что их персонал нуждается в дополнительной профессиональной подготовке [17]. В 2018г в Центральном Южном университете (Китай) при международном сотрудничестве с ведущими экспертами ISBER был разработан курс "Криобиология и биобанкология" [12]. Программа представляет собой комплексный факультативный курс с шестью учебными модулями, включающими лекции и практические занятия, продолжительностью 8 нед. Целевой аудиторией являются аспиранты и студенты, специализирующиеся в области фундаментальных медицинских наук, клинической медицины, наук о жизни, биомедицинской инженерии, которые хотели бы в будущем работать в области биобанкирования. Для студентов университета обучение на курсе бесплатное. Официальным языком обучения является английский, что позволило включить участников не только из Китая, но и Чешской Республики, Ганы, Мадагаскара, Танзании, Южного Судана и Израиля.

Таким образом, зарубежные ОП охватывают разнообразные аспекты биобанкирования и ориентированы как на студентов и аспирантов, так и на персонал биобанков. Однако в сообществе биобанков остается проблемой предоставление более широкому кругу обучающихся и исследователей

образования в области биобанкирования [9]. По данным результатов качественного исследования, направленного на оценку существующих онлайн-курсов, респонденты указывали на недостаточную адаптивность к конкретным потребностям и целям разных биобанков и высокую стоимость [18].

Обучение биобанкированию в РФ: развитие и современное состояние

В Комплексной программе развития биотехнологий в РФ на период до 2020г (утв. Правительством РФ 24.04.2012 № 1853п-П81) предусмотрено, что приоритетным направлением развития биотехнологий является биомедицина, а внутри этого сектора требуются организация и ведение банков биологических образцов и генетического материала человека, унификация протоколов сбора и хранения биоматериала. Развитие биобанков в РФ — закономерный процесс, происходящий вслед за прогрессом биомедицинских технологий. Появление биобанков в РФ основано на опыте советских, а затем и российских биомедицинских исследований, в ходе которых проводился сбор биоресурсных коллекций [19]. Частным примером может служить "Банк сывороток крови отдела эпидемиологии ФГБУ "НИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России" (Россия, Москва), располагающий >30 тыс. образцов сывороток, собранных как от здоровых групп населения, так и от пациентов с хроническими неинфекционными и инфекционными заболеваниями на территории России и стран СНГ, начиная с 1986г¹⁴. Одним из крупнейших популяционных биорепозиторий является основанный в 1998г "Биобанк народонаселения Северной Евразии", в котором хранится >25,5 тыс. образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из 273 популяций, представляющих >90 народов 17 стран — России, Абхазии, Армении, Азербайджана, Афганистана, Белоруссии, Грузии, Литвы, Казахстана, Киргизии, Молдовы, Монголии, Таджикистана, Турции, Узбекистана, Украины, Шри-Ланки [20]. Однако современные биобанки, созданные с учетом международных требований, возникли значительно позже. В 2003г на базе ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" Минздрава России был создан "Гемабанк" — коммерческий персональный биобанк, специализирующийся на хранении клеток пуповинной крови, клеток и ткани пупочного канатика. В настоящее время в базе Гемабанка находится >36 тыс. биообразцов, в т.ч. образцы гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови, а также образцы мезенхимальных стволовых клеток и ткани пупочного канатика¹⁵. Среди некоммерческих биобанков одними из первых в РФ были организованы "Банк клеток крови" на базе ГБУЗ "Оренбургская

¹² <https://postgraduate-school.medunigraz.at/en/universitaetslehrgaenge/masterlehrgaenge/master-of-science-biobanking/>.

¹³ <https://learning.iarc.fr/biobanking/starting-a-biobank/>.

¹⁴ <https://gamaleya.org/>.

¹⁵ <https://gemabank.ru/o-gemabanke/>.

областная клиническая станция переливания крови"¹⁶ (Оренбург) в 2008г, "Лаборатория по сбору и хранению биоматериалов" на базе ФГБУ "НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова" Минздрава России¹⁷ (Москва) в 2010г и "Биобанк" на базе ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России¹⁸ (Санкт-Петербург) в 2012г.

Важным этапом развития биобанкирования в РФ стало присоединение в 2014г российских биобанков к международной организации ISBER, а в декабре 2018г при поддержке Минздрава России для решения задачи по созданию в стране полноценной сети биобанков, депозитариев и коллекций биоматериалов создана Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию¹⁹ (НАСБИО), которая в настоящий момент объединяет 27 биобанков в таких городах, как Москва, Санкт-Петербург, Оренбург, Томск, Владивосток и др. [19]. Одной из целей НАСБИО является развитие сети биобанков в России, взаимодействующих между собой на различных уровнях, а также разработка и внедрение организационно-правовых инструментов регулирования сферы биобанкирования [21].

В настоящее время требования к персоналу биобанков в РФ регламентируются приказом "Об утверждении требований к организации и деятельности биобанков и правил хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, биомедицинских клеточных продуктов" и заключаются в том, что персонал должен состоять из специалистов, имеющих высшее медицинское, фармацевтическое, ветеринарное, биологическое или химическое образование, а также инженерно-технический персонал и персонал по уборке и охране помещений (зон) для хранения биологических объектов и биомедицинских клеточных продуктов²⁰. В стандарте ГОСТ Р ИСО 20387-2021 "Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования" также отражены требования к компетентности персонала и необходимости специального обучения²¹. В соответствии со стандартом каждый сотрудник должен проходить соответствующее обучение/переквалификацию (внутреннее и/или внешнее) с регулярными обновлениями с целью получения и поддержания необходимого уровня компетентности.

В России на настоящий момент ОП по биобанкированию реализуются в рамках курсов повышения квалификации и обучающих семинаров, в т.ч. в дистанционном формате. Одной из таких программ является дополнительная профессиональная ОП повышения квалификации "Основы биобанкирования: теория и практика", проводимая на базе ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет" при поддержке компании Qvados-Bio²². В рамках курса рассматриваются принципы проектирования биобанков, правовые и этические аспекты биобанкирования, криобиология и правила хранения биологических образцов различных типов, последовательность этапов работы с биологическими образцами, IT-технологии в биобанкировании и управление данными, системы контроля качества биологических образцов, стандартизация и международные протоколы и рекомендации. НАСБИО совместно с ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России ежегодно проводит цикл тематического усовершенствования "Основы биобанкирования", который предназначен для широкого круга специалистов, осуществляющих или планирующих деятельность в сфере биобанкирования²³. Обучение проводится в очном формате и включает цикл лекций ведущих российских специалистов в области биобанкирования, а также практические занятия, проводимые на базе биобанка НМИЦ терапии и профилактической медицины и криобанка института регенеративной медицины МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Следует отметить, что отдельные темы, связанные с биобанкированием, например, криобиология, основы клеточных технологий и др., представлены в рамках программ профессиональной переподготовки или магистратуры. Примером внедрения биобанкирования как дисциплины является магистерская программа "Регенеративная биомедицина", реализуемая совместно факультетом фундаментальной медицины и биологическим факультетом МГУ имени М.В. Ломоносова и компанией "Генериум" в качестве индустриального партнера²⁴.

В 2022г специалистами ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России разработана программа повышения квалификации "Основы биобанкирования" в дистанционном формате для специалистов с высшим медицинским образованием. Программа направлена на изучение теоретических вопросов инициации создания и наполнения биоресурсных коллекций для планирования клинической деятельности и научных биомедицинских исследований, нормативного регулирования и стандартизации в биобанкировании, сбору, хранению и обработке биоматериалов²⁵.

²² <https://researchpark.spbu.ru/research-park/2599-dop-bb-10-rus/>.

²³ <http://nasbio.ru/obrazovanie/osnovy-biobankirovaniya.html/>.

²⁴ <http://www.fbm.msu.ru/admissions/magistracy/>.

²⁵ <https://online.ssmu.ru/>.

¹⁶ <https://www.orenblood.ru/>.

¹⁷ <http://ncagp.ru/>.

¹⁸ <http://www.almazovcentre.ru/>.

¹⁹ <http://nasbio.ru/>.

²⁰ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2017 г. № 842н (ред. от 30.01.2019). <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrav-rossii-ot-20102017-n-842n-ob-utverzhdenii/>.

²¹ Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 октября 2021 г. № 1233-ст. <https://www.rst.gov.ru/portal/gost/home/standarts/catalognational/>.

Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования

Высокий спрос на подготовку специалистов в области биобанкирования создает потребность в хорошо структурированной системе последипломной подготовки и обучения [22]. По мнению ведущих специалистов, профессиональное образование по биобанкированию должно включать: работу с разными типами проб и условиями хранения (преаналитическая цепочка); криобиологию; практические навыки, например, в области молекулярной биологии, биохимии, гистологии и омиксных технологий; навыки поддержания рабочего процесса; управление качеством; информационные технологии и управление данными; этику и право; биостатистику; эпидемиологию и основы планирования клинических исследований; международное взаимодействие и др. [22]. Поскольку биобанки обеспечивают фундаментальную научную инфраструктуру для персонализированной медицины, в ОП должны быть включены принципы предиктивной, превентивной и персонализированной медицины [23]. В результате опроса о том, какие темы должны быть приоритетными при разработке программ, большинство экспертов в области биобанкирования указали управление качеством как важное направление будущего образования. На втором месте были этические и правовые вопросы, доступ к образцам и планирование биорепоzitория, реже экспертами отмечен раздел сбора и обработки образцов [24].

Формат обучения в области биобанкирования может сочетать традиционное очное обучение и онлайн-обучение. Онлайн-обучение удобно, но очное обучение позволяет закрепить практические навыки, задавать вопросы и обсуждать, а также может способствовать налаживанию связей между биобанками и исследователями [25]. Оптимальным дополнением как очного, так и дистанционного обучения может стать организация стажировок в биобанки [23].

Обучение биобанкированию должно осуществляться в тесном сотрудничестве с фармацевтической индустрией и другими структурами, связанной с медицинскими исследованиями и здравоохранением, для своевременной оценки существующих вызовов [26].

Одной из основных проблем, препятствующих широкому развитию возможностей обучения, является финансовая поддержка [27]. Разработка качественных и трудоемких профессиональных программ требует значительных затрат. Например, общая стоимость разработки курса "Криобиология и биобанкология" (Китай) составила примерно 17 тыс. долларов США [12]. Общая стоимость создания 6-недельного онлайн-курса "Методы исследования биопрепаратов" (University of British

Columbia, Канада) составила около 160 тыс. долларов США, а текущие расходы, связанные с проведением каждого курса, составляют около 2 тыс. долларов США [9]. В свою очередь, стоимость курсов должна быть приемлемой для обучающихся. Поэтому в международных сообществах сейчас обсуждаются новые идеи грантовой поддержки для развивающихся биобанков и их сотрудников из стран с низким и средним уровнем дохода [26]. Следует отметить, что в РФ уже имеется опыт грантовой поддержки разработки образовательной программы в сфере биобанкирования²⁶.

Заключение

В настоящее время в мире существует различный спектр возможностей образования в области биобанкирования, но лишь небольшое количество образовательных организаций предлагают обучение, включающее углубленную практическую и теоретическую подготовку. Тренинги, семинары и краткосрочные курсы представляют возможности для дополнительного образования персонала биобанков и опытных исследователей. Однако такие формы обучения не могут заменить ОП высшего образования, включающие систематизированное изучение вопросов, необходимых для специалистов в области биобанкирования. В России активно развивается научно-исследовательская сфера биобанкирования: создаются новые и организуются на основе имеющихся коллекций биохранилища в соответствии с мировыми стандартами, реализуются крупномасштабные исследовательские проекты с использованием инфраструктуры биобанков, что, несомненно, требует высококвалифицированных специалистов. Таким образом, образовательные возможности должны включать как последипломную подготовку, освещающую все технические, научные, юридические и этические аспекты биобанкирования, так и семинары, и отдельные курсы повышения квалификации или тематического усовершенствования для обеспечения потребностей разных категорий обучающихся. Образование специалистов по биобанкированию должно отражать последние достижения широкого круга биомедицинских, а также смежных наук с возможностью обмена опытом с коллегами из других стран. Образование в области биобанкирования должно отвечать вызовам предиктивной, профилактической и персонализированной медицины, соответствуя национальным и международным этическим и правовым нормам.

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

²⁶ <https://researchpark.spbu.ru/research-park/2599-dop-bb-10-rus/>.

Литература/References

1. Doludin YV, Borisova AL, Pokrovskaya MS, et al. Current best practices and biobanking recommendations. *Russ Clin Lab Diagn*. 2019;64(12):769-76. (In Russ.) Долудин Ю.В., Борисова А.Л., Покровская М.С. и др. Современные передовые практики и рекомендации по биобанкированию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(12):769-76. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776.
2. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
3. 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.
4. Hofman P, Bréchet C, Zatloukal K, et al. Public-private relationships in biobanking: a still underestimated key component of open innovation. *Virchows Arch*. 2014;464(1):3-9. doi:10.1007/s00428-013-1524-z.
5. 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.
6. De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking Past, Present and Future: Responsibilities and Benefits. *AIDS Lond Engl*. 2013;27(3):303-12. doi:10.1097/QAD.0b013e32835c1244.
7. Pilat D, Fukasaku Y. OECD Principles and Guidelines for Access to Research Data from Public Funding. *Data Sci J*. 2007;6:OD4-11. doi:10.1787/9789264034020-en-fr.
8. Kaye J. OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases. *Eur J Health Law*. 2010;17:191. doi:10.1163/157180910X12665776638821.
9. Matzke L, O'Donoghue S, Watson PH. UBCx "Biospecimen Research Methods Course". *Biopreserv Biobank*. 2020;18(1):4-6. doi:10.1089/bio.2019.0046.
10. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchet C, et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform*. 2008;9(1):14-24. doi:10.1093/bib/bbm050.
11. Castellanos-Urbe M, May ST, Betsou F. Integrated BioBank of Luxembourg-University of Luxembourg: University Biobanking Certificate. *Biopreserv Biobank*. 2020;18(1):7-9. doi:10.1089/bio.2019.0049.
12. Zhou H, Wu X, Zeng L, et al. The International Teaching and Practice of Cryobiology and Biobankology Course in China. *Biopreserv Biobank*. 2020;18(1):10-13. doi:10.1089/bio.2019.0104.
13. Kaminski A, Gut G, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, et al. Tissue banking training courses: Polish experience. *Cell Tissue Bank*. 2013;14(1):141-5. doi:10.1007/s10561-012-9294-4.
14. Abdelhafiz AS, Fouda MA, El-Jaafary SI, et al. Targeting Future Customers: An Introductory Biobanking Course for Undergraduate Students of Life Sciences. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(4):350-9. doi:10.1089/bio.2016.0111.
15. O'Donoghue S, Matzke L, Watson P. ISBER Best Practice-Based Education: ISBER-Canadian Tissue Repository Network Introduction to Biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2018;16(1):13-5. doi:10.1089/bio.2017.0116.
16. Gormally E, Hardy I, Caboux E, et al. Training the Next Generation of Biobankers: A Two-Year Master's Course in the Management of Biobanks. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(5):438-50. doi:10.1089/bio.2017.0002.
17. Li H, Ni M, Wang P, et al. A Survey of the Current Situation of Clinical Biobanks in China. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(3):248-52. doi:10.1089/bio.2016.0095.
18. Singh S, Moodley K, Cadigan RJ. Online Training as a Means to Improve the Understanding of Ethical, Legal, and Social Aspects of Biobanking Research: Stakeholder Perspectives from South Africa. *Biopreserv Biobank*. 2022;20(3):283-90. doi:10.1089/bio.2021.0088.
19. 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.
20. Balanovska EV, Zhabaginb MK, Agdzhoyan AT, et al. Population Biobanks: Organizational Models and Prospects of Application in Gene Geography and Personalized Medicine. 2016;52(12):1371-87. (In Russ.) Балановская Е.В., Жабагин М.К., Агджоян А.Т. и др. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине. *Генетика*. 2016;52(12):1371-87. doi:10.7868/S001667581612002X.
21. Drapkina O.M. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2757. (In Russ.) Драпкина О.М. Российская "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
22. Macheiner T, Huppertz B, Sargsyan K. Innovative ways for information transfer in biobanking. *Campus-Wide Inf Syst*. 2013;30(5):379-85. doi:10.1108/CWIS-08-2013-0039.
23. Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2015;864:55-68. doi:10.1007/978-3-319-20579-3_5.
24. O'Donoghue S, Byrne JA, Green C, et al. The Experts Speak on Biobank Education. *Biopreserv Biobank*. 2020;18(1):14-7. doi:10.1089/bio.2020.29064.sod.
25. Castellanos-Urbe M, Gormally E, Zhou H, et al. Biobanking Education. *Biopreserv Biobank*. 2020;18(1):1-3. doi:10.1089/bio.2019.29062.mjc.
26. Kinkorová J. Education for future biobankers — The state-of-the-art and outlook. *EPMA J*. 2021;12(1):15-25. doi:10.1007/s13167-021-00234-5.
27. Affi NM, Anisimov SV, Aguilar-Quesada R, et al. Biobanking Spotlight on Europe, Middle East, and Africa: Presenting the Collective Experience of the ISBER-EMEA Regional Ambassadors. *Biopreserv Biobank*. 2020;18(5):471-8. doi:10.1089/bio.2020.0013.

Электронные истории болезни и биобанкирование

Копылова О. В., Ершова А. И., Ефимова И. А., Блохина А. В., Лимонова А. С.,
Борисова А. Л., Покровская М. С., Драпкина О. М.

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

Сохранение биообразцов для последующих исследований является фундаментальным компонентом трансляционной медицины. При этом ценность хранимых биообразцов во многом определяется наличием сопряженной с ними клинической и других видов информации. Электронные истории болезни представляют собой уникальный источник большого количества информации, получаемой на протяжении длительного времени. В связи с этим генетические и другие виды данных, получаемых при анализе биообразцов, могут быть сопряжены с фенотипической и другими видами информации, хранящейся в электронных историях болезни, что открывает новые горизонты как для проведения широкомасштабных генетических исследований, так и для совершенствования оказания медицинской помощи. Целью настоящего обзора является анализ литературы, посвященной возможностям объединения электронных историй болезни и баз данных биобанков в научной и клинической практике.

Ключевые слова: биобанкирование, электронная история болезни, медицинская информационная система, геномная медицина, трансляционные исследования.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/09-2022

Рецензия получена 05/10-2022

Принята к публикации 13/10-2022



Для цитирования: Копылова О. В., Ершова А. И., Ефимова И. А., Блохина А. В., Лимонова А. С., Борисова А. Л., Покровская М. С., Драпкина О. М. Электронные истории болезни и биобанкирование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3425. doi:10.15829/1728-8800-2022-3425. EDN OGIGOO

Electronic medical records and biobanking

Kopylova O. V., Ershova A. I., Efimova I. A., Blokhina A. V., Limonova A. S., Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Biosample preservation for future research is a fundamental component of translational medicine. At the same time, the value of stored biosamples is largely determined by the presence of related clinical data and other information. Electronic medical records are a unique source of a large amount of information received over a long period of time. In this regard, genetic and other types of data obtained from the biosample analysis can be associated with phenotypic and other types of information stored in electronic medical records, which pushes the boundaries in large-scale genetic research and improves healthcare. The aim of this review was to analyze the literature on the potential of combining electronic medical records and biobank databases in research and clinical practice.

Keywords: biobanking, electronic medical records, medical information system, genomic medicine, translational research.

Relationships and Activities: none.

Kopylova O. V.* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Blokhina A. V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sivoksana@yandex.ru

Received: 20/09-2022

Revision Received: 05/10-2022

Accepted: 13/10-2022

For citation: Kopylova O. V., Ershova A. I., Efimova I. A., Blokhina A. V., Limonova A. S., Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M. Electronic medical records and biobanking. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3425. doi:10.15829/1728-8800-2022-3425. EDN OGIGOO

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ЕГИСЗ — единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭИБ — электронная история болезни, ЭПМЗ — электронная персональная медицинская запись, EHR4CR — The Electronic Health Records for Clinical Research (электронные истории болезни для клинических исследований), eMERGE Network — The Electronic Medical Records and Genomics Network (сеть электронных медицинских карт и геномики).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sivoksana@yandex.ru

[Копылова О. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ефимова И. А. — ведущий эксперт лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Блохина А. В. — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Лимонова А. С. — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела фундаментальных прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Ценность хранимых в биобанке биообразцов во многом определяется наличием сопряженной с ними клинической и других видов информации.
- Электронные истории болезни представляют собой уникальный источник большого количества информации, получаемой на протяжении длительного времени.

Что добавляют результаты исследования?

- Объединение баз данных биобанков и электронных историй болезни открывает новые перспективы в проведении широкомасштабных биомедицинских исследований, развитии и внедрении геномной медицины.
- Использование информации из электронных историй болезни имеет ряд особенностей и требует их учета при планировании исследований и анализе данных.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The value of biosamples stored in a biobank is largely determined by the presence of related clinical data and other information.
- Electronic medical records are a unique source of a large amount of information obtained over a long time period.

What might this study add?

- Combining databases of biobanks and electronic medical records opens up new opportunities for large-scale biomedical research, development and implementation of genomic medicine.
- The use of data from electronic medical records has a number of features and requires their consideration in research planning and data analysis.

Введение

В последние годы в России и мире происходит стремительное развитие сферы биобанкирования. 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 (СОП) и включает в себя полный комплекс мероприятий, связанных с его функционированием" [1]. Биобанки являются одной из важнейших инфраструктур, необходимых для проведения научных исследований с использованием биообразцов на современном уровне. В частности, они позволяют обеспечить высокий уровень стандартизации во время пробоподготовки, четкое отслеживание всех параметров транспортировки, долгосрочное ответственное хранение биообразцов, сопровождающееся мониторингом температуры и других параметров [2]. В связи с этими особенностями в настоящее время биобанки становятся неотъемлемой частью при планировании и проведении крупномасштабных научных исследований (эпидемиологических, генетических и др.), нередко включающих данные десятков и даже сотен тысяч человек. В России примером реализации такого подхода может служить работа биобанка Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России [2, 3].

Важно отметить, что определение термина "биобанк" включает в себя две равноправные части — хранение образцов и хранение ассоциированных с ними данных. Действительно, даже самый ценный биообразец, полученный с большим трудом, например, от пациента с очень редким заболеванием, теряет смысл, если данные о нем (диагноз, возраст больного и др.) неизвестны. В последнее время даже появилось название "биодататбанк" ("biodatabank"), которым подчеркивается важность хранения как биообразцов, так и ассоциированных с ними данных¹. Существуют разнообразные виды данных (например, информация непосредственно о биообразце — дата и время забора, время и условия транспортировки, особенности хранения; информация о пациенте — социально-демографическая, клиническая и т.п.; информация, получаемая по результатам научных исследований), а также рекомендованные формы их описания [4]. Сбор клинической информации представляет собой отдельную важную задачу ввиду необходимости привлечения значительных ресурсов (привлечение квалифицированного медицинского персонала, использование специализированного медицинского оборудования и др.). Интеграция информации, собираемой в электронные истории болезни (ЭИБ) в рамках рутинной клинической работы, с базами данных биобанка может значительно облегчить за-

¹ The CENTOGENE Biodatabank. <https://www.centogene.com/about-us/biodatabank>. (21.08.2022).

дачу сбора и хранения клинической и других видов информации, а также предоставить новые возможности для планирования и проведения биомедицинских исследований [5]. Целью настоящего обзора является анализ литературы, посвященной возможностям объединения электронных историй болезни и баз данных биобанков в научной и клинической практике.

Методология

Проведен поиск в электронных научных библиотеках и базах данных за период 2002-2022гг:

1. "elibrary.ru" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Электронная история болезни", "Медицинская информационная система", "Биобанкирование";

2. "pubmed.gov" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Electronic health record", "medical information system", "Biobanking".

ЭИБ в современной медицинской практике

С появлением и повсеместным распространением компьютерной техники документооборот значительного большинства производственных процессов стал переходить в электронную форму. Данный процесс затронул и медицинские учреждения. При работе с пациентом одними из основных документов являются история болезни (в стационаре) и амбулаторная карта (в амбулаторном звене). Именно в этих документах фиксируются основные клинические данные того или иного пациента: жалобы, анамнез, результаты физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований, диагноз, назначаемая медикаментозная и немедикаментозная терапия, протоколы оперативных вмешательств и другие данные. Переход к электронному введению медицинских данных при грамотной организации имеет целый ряд преимуществ: позволяет более четко формализовать записи; уменьшает количество рукописной работы и устраняет проблемы, связанные с неразборчивым почерком специалистов; сокращает время введения информации; обеспечивает медперсоналу оперативный и удобный доступ к необходимой информации и уже имеющимся в системе записям, в т.ч. при длительном наблюдении; повышает преемственность оказания медицинской помощи [6-8]. Кроме того, введение электронного документооборота в медицинском учреждении позволяет решить целый ряд организационных задач: объединить различные службы и подразделения медицинского учреждения в единое информационное пространство; эффективно управлять потоками пациентов; четко отслеживать перемещения материально-технических средств (например, лекарственных препаратов и расходных материалов в стационаре); анализировать результаты работы подразделений за необходимые периоды времени и др. [6].

В 2008г вступил в силу Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52636-2006 "Электронная история болезни. Общие положения"². В данном стандарте даны определения ряду терминов:

— электронная история болезни — это "информационная система, предназначенная для ведения, хранения на электронных носителях, поиска и выдачи по информационным запросам (в т.ч. по электронным каналам связи) персональных медицинских записей";

— электронная персональная медицинская запись — "любая персональная медицинская запись, сохраненная на электронном носителе". Понятие "электронная персональная медицинская запись" (ЭПМЗ) соответствует международному термину EHR — Electronic Health Record".

В указанном стандарте подчеркивается важность обеспечения безопасности и конфиденциальности данных при их хранении и перемещении. Особенностью ЭПМЗ является целая система содержащихся в ней идентификаторов, а именно: идентификатор пациента; идентификатор данной ЭПМЗ; идентификатор типа ЭПМЗ; дата и время поступления данных; номер истории болезни или амбулаторной карты; идентификатор лица, создавшего запись и др. Важными моментами являются права и организация доступа к ЭПМЗ².

Наряду с этим в настоящее время широко используется термин "медицинская информационная система" (МИС) — автоматизированная система документооборота для лечебно-профилактических учреждений, которая содержит в цифровой форме специальные категории персональных данных о состоянии здоровья: медицинские карты пациентов, данные медицинских исследований, данные мониторинга состояния пациента с медицинских приборов, средства общения между сотрудниками, финансовую и административную информацию [9].

В последние годы в РФ ведется масштабная работа по совершенствованию информатизации здравоохранения. В 2011г опубликован приказ Министерства здравоохранения и социального развития № 364 "Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения"³. Под единой государственной информационной системой в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) подразумевается "совокуп-

² Национальный Стандарт РФ ГОСТ Р 52636-2006 "Электронная история болезни. Общие положения" Утвержден Приказом федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 27 декабря 2006г № 407-Ст. <https://dokipedia.ru/document/5324420>. (21.08.2022).

³ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 апреля 2011г № 364 "Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения." <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092541/>. (21.08.2022).

ность информационно-технологических и технических средств, обеспечивающих информационную поддержку методического и организационного обеспечения деятельности участников системы здравоохранения". Предпосылками создания данной системы явился целый ряд задач (в области управления здравоохранением, непосредственного оказания медицинской помощи, взаимодействия медицинских служб с населением), решение которых затруднено или невозможно в случае отсутствия комплексного подхода к внедрению и развитию современных информационно-коммуникационных технологий в медицинской сфере. Основной целью создания ЕГИСЗ является обеспечение эффективной информационной поддержки процесса управления системой медицинской помощи, а также процесса оказания медицинской помощи³.

ЭИБ в научной практике

Развитие электронных информационных систем для ведения и хранения персональных медицинских записей имеет большой потенциал и для сферы медицинских научных исследований, поскольку позволяет собирать, хранить и анализировать большие объемы медицинской информации.

ЭИБ представляют собой базы данных, в которые систематически поступает информация о пациенте, получаемая в процессе его обследования и лечения в амбулаторных и стационарных условиях. Использование ЭИБ в качестве источника демографической, клинической и других видов информации имеет несколько преимуществ по сравнению с отдельной регистрацией этих данных в форме отчета о клиническом случае, традиционно используемой в клинических исследованиях: могут быть уменьшены ошибки, возникающие при переносе данных, поскольку в ЭИБ информация вводится медицинским персоналом, непосредственно участвующим в лечении пациента; снижаются стоимость и сроки проведения исследования; кроме того, применение ЭИБ способно облегчить внедрение удаленного мониторинга данных, что потенциально может значительно снизить затраты на проведение клинических испытаний [10].

Одним из наиболее распространенных видов научных работ с использованием ЭИБ являются национальные и другие виды регистров пациентов, которые представляют собой наблюдательные исследования, имеющие заранее оговоренную цель, и в которых используются единообразные методы сбора научных данных [10, 11]. Однако использование ЭИБ для клинических исследований, особенно проспективных, все еще ограничено, несмотря на тот факт, что информация, получаемая в рамках рутинной медицинской помощи, в значительной степени совпадает с данными, необходимыми для проведения исследований. Наиболее простым и общепринятым применением ЭИБ в настоящее

время является оценка критериев включения и не-включения пациентов в научное исследование, что облегчает набор пациентов [10]. Доказано, что использование ЭИБ в клинических испытаниях увеличивает скорость набора пациентов [12-14]. Более сложной задачей является использование информации, собранной в ЭИБ в рамках рутинной клинической помощи, в качестве исходных данных для исследований. В то время как преимущества ЭИБ в непосредственном уходе за пациентами широко признаны, получение преимуществ от использования данных ЭИБ в исследовательских целях по-прежнему встречается редко: недооценивается или упускается из вида [12].

В настоящее время научно-медицинским сообществом активно изучаются и разрабатываются возможности использования данных из ЭИБ при проведении научных исследований, в т.ч. с применением биообразцов. Проект "Электронные истории болезни для клинических исследований" (The Electronic Health Records for Clinical Research, EHR4CR) был создан с целью изучения возможности использования данных из ЭИБ для клинических исследований в Европе. Подобный подход предоставляет уникальные возможности для проведения научных работ, в т.ч. благодаря объединению ресурсов различных исследовательских и клинических центров⁴.

Несмотря на многочисленные преимущества использования ЭИБ в рамках биомедицинских исследований, существует ряд осложняющих работу моментов, которые необходимо учитывать при организации подобных работ. В частности, в большинстве случаев данные в ЭИБ не организованы согласно исследовательским целям [15]. Часто информация хранится в больших реляционных базах данных, которые могут содержать тысячи таблиц, каждая из которых может состоять из множества столбцов. Эта сложная форма предназначена для обеспечения детализации данных, однако затрудняет работу ученых и статистиков с исходными данными. Обычно необходимо сотрудничество с программистом, который имеет глубокое понимание внутреннего устройства базы данных. При определении необходимых для клинического исследования элементов ЭИБ, совместно с клинической исследовательской командой, программист может написать код для извлечения необходимых данных [15]. Анализ различных вариантов ЭИБ, проведенный немецкими исследователями, показал, что ни в одном из них не было специальных функций для организации и ведения научных работ [16].

⁴ Kalra D. Case Report from the EHR4CR Project — A European Survey on Electronic Health Records Systems for Clinical Research. https://www.academia.edu/13410374/Case_Report_from_the_EHR4CR_Project_A_European_Survey_on_Electronic_Health_Records_Systems_for_Clinical_Research. (14.09.2022).

Сложности возникают и при определении имеющихся у пациента диагнозов. Часто инструмент для ввода диагноза представляет собой неструктурированное рукописное поле, которое может быть заполнено произвольным образом. Подобная ситуация приводит к тому, что формулировка одних и тех же диагнозов может орфографически существенно различаться и автоматизированный поиск по тому или иному термину не дает необходимых результатов (выдает не все реально имеющиеся значения). Поиск по части слова (обычно корень) также затруднен, поскольку приводит к большому количеству "шумовых" данных — включает пациентов, имеющих другие диагнозы, но с подобным сочетанием букв. Задача осложняется тем, что обычно в рамках исследований необходимо отобрать пациентов по сочетанию нескольких диагнозов или их отсутствию — в таком случае все неточности поиска возрастают на порядок. Кодирование диагнозов тоже может быть использовано, но в большинстве случаев проставляется лишь код основного заболевания, что также недостаточно для отбора и анализа данных в рамках научных исследований. Вместо этого исследователям приходится использовать так называемые вычисляемые фенотипы, которые представляют собой логические определения, обычно основанные на комбинации диагностических кодов, результатов тестирования и/или лекарств, которые используются для указания на то, есть ли у пациента интересующее заболевание. Например, вычисляемый фенотип сахарного диабета может включать наличие диагностического кода диабета, или прием лекарств для его лечения, или уровень гликированного гемоглобина $>6,5\%$ [15, 17]. Одним из часто используемых способов решения проблемы поиска диагнозов является использование общих моделей данных (common data models, CDM). Общие модели данных представляют собой набор "правил", указывающих, какие элементы данных необходимо извлечь из медицинской карты и как с ними следует обращаться [15].

Одним из преимуществ использования данных ЭИБ является возможность их анализа на протяжении длительного времени. Однако это также означает, что за один и тот же период одни и те же данные (например, результаты лабораторных анализов) у некоторых пациентов могут быть представлены многократно, у некоторых в небольшом количестве, а у некоторых — полностью отсутствовать. При этом обычно существует корреляция между состоянием здоровья пациента и количеством имеющихся данных: например, для лабораторных показателей у пациентов с одним диагнозом типично проведение нескольких определений, а с другим — ни одного. Таким образом, пропуск данных может ограничивать использование ряда статистических методов, что должно быть обязательно учтено при анализе [15, 18].

Сложностью при использовании ЭИБ в рамках биомедицинских исследований может являться полное отсутствие ряда необходимых данных. В большинстве ЭИБ мало внимания уделяется социально-бытовым показателям: часто отсутствует информация о социально-экономическом статусе, уровне употребления алкоголя, особенностях питания и др. В зависимости от исследования может возникнуть необходимость собирать эти элементы данных отдельно или фиксировать их с помощью косвенных переменных. Например, косвенный показатель индивидуального социально-экономического статуса может быть получен на основе знания адреса человека и характеристики социально-экономического статуса его района [19]. Более того, иногда может понадобиться связать данные ЭИБ с внешними данными, такими как информация об окружающей среде или даже геолокационные данные [20].

Еще одной особенностью работы с ЭИБ в рамках биомедицинских исследований является то, что имеющиеся данные обладают свойствами как длительных (лонгитудинальных) наблюдений, так и одномоментных (поперечных) срезов. В частности, глубина наблюдения нередко ограничена той датой, когда был осуществлен переход медицинской организации на данную конкретную ЭИБ. Кроме того, разные пациенты, даже с одинаковым диагнозом имеют различную длительность наблюдения и разное количество клинических данных, они могут появляться у врача, а затем надолго исчезать, при этом неизвестно, отсутствие повторных визитов связано с хорошим состоянием здоровья или, например, с тем, что человек проживает в отдаленной местности. Для того чтобы нивелировать подобные ограничения, рекомендуется очень четкое формулирование критериев включения и невключения в исследование с учетом не только клинических характеристик, но и наличия данных в ЭИБ. Также важно учитывать, что использование дизайна исследований "случай-контроль" с применением данных ЭИБ может быть ограничено в связи с разной длительностью наблюдения и разным количеством данных у разных пациентов — неверный отбор пациентов в группу контроля может приводить к системным ошибкам [15, 21].

Важной особенностью при планировании исследований с использованием информации из ЭИБ является учет ряда данных, не всегда являющихся клиническими, но способными оказать влияние на результат. Очевидно, что за медицинской помощью, в основном, обращаются люди, страдающие тем или иным заболеванием, в связи с чем в ЭИБ накапливается гораздо больше информации о популяциях больных людей, но не о здоровой части населения, что необходимо иметь ввиду при разработке дизайна исследования [22]. Вид ме-

дицинской помощи, оказываемой пациенту, и вид медицинского учреждения также могут иметь значение: например, данные одного и того же типа от одного и того же человека, получаемые в отделении реанимации и в условиях амбулаторного поликлинического приема, могут значительно различаться [23]. Существенно могут различаться пациенты из различных местностей. В частности, те, кто проживает в районе локализации медицинского центра, чаще будут обращаться за медицинской помощью в плановом порядке, тогда как пациенты, чье постоянное место проживания находится в другом регионе (например, в данный регион они приехали на отдых), более склонны обращаться за медицинской помощью в связи с серьезными и острыми заболеваниями [23]. Если пациент обращается за медицинской помощью только в период обострения заболевания, его анализы и другие данные в ЭИБ могут отличаться от данных в его обычном стабильном состоянии, что также может вызвать ошибки при анализе результатов исследования [24].

В процессе реализации европейской инициативы EHR4CR исследователи выявили ряд дополнительных сложностей, возникающих при необходимости объединения данных ЭИБ из разных медицинских центров; основными из них являются защита конфиденциальности, вопросы совместимости систем, приемлемость для пациентов и этические моменты⁵.

Таким образом, при организации исследований с использованием ЭИБ необходимо учитывать различные факторы формирования данных в ЭИБ для предотвращения неверных и невоспроизводимых результатов.

Место ЭИБ в биобанкировании

Объединение данных ЭИБ и информации, получаемой о биообразцах, хранящихся в биобанках, весьма перспективно как в научном, так и в клиническом плане [5]. Поскольку, как уже было сказано, биобанки по факту являются биодататанками, ценность хранимых биообразцов во многом определяется наличием сопряженной с ними клинической и других видов информации, а стандартизация видов хранения информации в рамках ЕГИСЗ позволит интегрировать усилия множества биобанков одновременно.

Примером объединения баз данных биобанков и ЭИБ является проект "eMERGE Network" (The Electronic Medical Records and Genomics Network, Сеть электронных медицинских карт и геномики), который был основан в США в 2007г. Основными целями проекта являются объединение информации из биорепозиториев, являющихся источниками дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), с системой ЭИБ для крупномасштабных генетических исследований высокопроизводительными методами, создание шкал генетического риска с целью опти-

мизации стратегий управления рисками распространенных заболеваний (сердечно-сосудистых, неврологических, эндокринологических и др.) и снижения заболеваемости и смертности от этих заболеваний^{5,6}. Сеть объединяет исследователей с широким спектром специализации и большим опытом экспертизы в области геномики, статистики, этики, информатики и клинической медицины из ведущих медицинских исследовательских институтов для проведения генетических исследований с использованием клинических данных из электронных медицинских записей, в т.ч. с целью более широкого использования геномной медицины. В рамках данного проекта продемонстрировано, что клинические данные, полученные из ЭИБ, могут быть успешно использованы в сочетании с генетическими данными для комплексного изучения предрасположенности к заболеваниям среди различных групп пациентов^{5,6} [25]. При этом, с одной стороны, ЭИБ используются как источник информации для изучения ассоциаций фенотипа и генотипа, а с другой — изучаются особенности и эффекты интеграции получаемой генетической информации с ЭИБ, возможности ее использования для совершенствования системы оказания помощи пациентам. Для достижения целей проекта проведено генотипирование >100 тыс. участников^{5,6} [25].

В 2015-2020гг были созданы 7 рабочих групп, фокусирующихся на решении различных задач: 1) клиническое аннотирование — создание согласованных подходов к клинической интерпретации генов и вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП); 2) интеграция в ЭИБ — интеграция медицинских и генетических результатов в ЭИБ в клинических центрах; 3) геномика — изучение передового опыта и совершенствование анализа данных о распространенных и редких генетических вариантах; 4) фармакогеномика — координация и продвижение работы по изучению и внедрению в клиническую практику фармакогеномики; 5) фенотипирование — развитие научно-обоснованных методов фенотипирования с использованием данных из ЭИБ, в т.ч. выделение выборок для исследований типа "случай-контроль" и др.; 6) оценка влияния интеграции генетических данных в ЭИБ на различные аспекты оказания медицинской помощи; 7) изучение этических, юридических и социальных последствий интеграции в ЭИБ генетических данных, получаемых в рамках проекта [25].

В рамках проекта eMERGE Denny JC, et al. (2010) был разработан метод "PheWAS" (phenome-wide association scan), который подразумевает поиск ассоциаций между фенотипическими и генотипи-

⁵ <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Electronic-Medical-Records-and-Genomics-Network-eMERGE>. (14.09.2022).

⁶ <https://emerge-network.org/>. (14.09.2022).

ческими данными с использованием ЭИБ [26]. На основе данного метода в 2013г был создан каталог PheWAS, процитированный к 2020г >300 раз [25]. В настоящее время также разрабатываются возможности использования фенотипических шкал риска (phenotype risk score, PheRS) [5]. Отдельным направлением явилось создание методов изучения фармакогенетических взаимодействий в рамках сети eMERGE, что привело к разработке веб-портала SPHINX (Sequence and Phenotype Integration Exchange), нацеленного на изучение влияния генетических факторов на ответ пациента на медикаментозную терапию [25].

В рамках сети eMERGE разработаны технические и нормативные решения для интеграции геномной информации в ЭИБ, а также изучаются подходы к обучению врачей и информированию пациентов при включении геномных данных в процесс диагностики и лечения^{5,6}. Данная работа позволила приступить к формированию и реализации стратегии для переноса, хранения и предоставления геномных данных в ЭИБ с целью обеспечения поддержки принятия клинических решений. Изучается воздействие геномного секвенирования на систему здравоохранения, пациентов и их семей. Получаемые результаты демонстрируют ценность полученных при длительном наблюдении клинических данных, зафиксированных в ЭИБ, в плане выявления новых генетических вариантов, ассоциированных с заболеваниями [25].

Учитывая, что сеть eMERGE включает большое количество разноплановых клинических и научных организаций, большое внимание уделяется конфиденциальности и безопасности данных, которые имеют решающее значение в сферах геномных исследований и медицинской помощи. При зарождении данного проекта были установлены специальные протоколы для сбора и обмена деидентифицированными данными в сети, чтобы облегчить исследования и обеспечить равный доступ всем организациям. Эти рекомендации стали важнейшим элементом успеха всех последующих исследований в рамках сети eMERGE [25].

В настоящее время проект продолжается и сейчас сфокусирован на разработке и внедрении полигенных шкал риска, интеграции их в ЭИБ и изучении информативности их применения, в т.ч. с учетом возраста, образа жизни, лекарственной терапии, этнических особенностей^{5,6} [25].

Glazer AM, et al. (2022) провели многоцентровое исследование на когорте из 21846 участников, не имевших ранее показаний для генетического кардиологического скрининга⁵. Было секвенировано 109 генов, ассоциированных с моногенными наследственными заболеваниями, в т.ч. 10 генов, связанных с развитием аритмий. Фенотипы носителей ВНП оценивали с помощью данных, имеющихся

в ЭИБ, и последующего клинического обследования. У 3% участников были выявлены патогенные или вероятно патогенные ВНП в каких-либо из 109 исследуемых генов. Из них у 120 (0,6%) участников были обнаружены варианты, связанные с развитием наследственных жизнеугрожающих аритмий. В рамках работы была возможность сообщить результат 54 участникам, при этом важно отметить, что у 12 из них диагноз наследственной аритмии был поставлен впервые, только после получения результатов генетического исследования и размещения полученных данных в ЭИБ (0,05%). Постановка диагноза таким пациентам позволяет вовремя начать лечение и проводить профилактику внезапной сердечной смерти. Исследование наглядно продемонстрировало значение интеграции биобанкирования, генетического скрининга и ЭИБ в научной и клинической практике⁵.

В исследовании с использованием генетических результатов анализа биообразцов, хранящихся в биобанке, и данных ЭИБ Palmer MR, et al. (2021) выявили гены, ассоциированные с развитием каротидного стеноза⁶; Rosenthal EA, et al. (2021) — с гипертриглицеридемией [27]; Rouby NE, et al. (2018) — с резистентной гипертонией [28]. Zhang X, et al. (2019), объединяя данные ЭИБ и генетических исследований, разработали новый подход к выявлению потенциального плеiotропного влияния генов на развитие сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [29]. В работе Holzinger ER, et al. (2017), синтез биобанкирования и анализа ЭИБ позволил получить новые данные о взаимодействиях между различными ВНП и липидным профилем [30].

Abul-Husn NS, et al. (2016) на основе анализа данных длительного наблюдения, имеющихся в ЭИБ 50726 человек и результатов генетического тестирования, выявили, что вероятность возникновения и преждевременного развития ишемической болезни сердца у носителей патогенных ВНП, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) выше, соответственно, в 2,6 и 3,7 раза; а в случае наличия ВНП в гене *LDLR*, вызывающих потерю функции белка, — в 5,5 и 10,3 раза, соответственно. Интересным оказался тот факт, что ВНП, связанные с СГХС, были обнаружены лишь у 2,5% пациентов с выраженным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). В то же время, у 45% пациентов, имеющих патогенные ВНП, уровень ХС ЛНП был ниже диагностического уровня (190 мг/дл). Расчет вероятности СГХС, согласно голландским критериям (по данным ЭИБ), указал на наличие вероятного или определенного диагноза лишь у 24% носителей патогенных ВНП, что свидетельствует об ограничениях скрининга на СГХС с помощью лишь анализа данных ЭИБ. К моменту анализа данных 14 носи-

телей патогенных ВВП умерли, при этом ни у одного из них не был клинически установлен диагноз СГХС [31]. Данное исследование имеет практическое значение в отношении организации диагностики и лечения СГХС.

Получаемые в результате подобных исследований данные представляют большую ценность и отдельным направлением исследований является изучение интеграции генетических данных в ЭИБ, чему, в частности, посвящен проект IGNITE (Implementing Genomics in Practice, внедрение геномики в практику) [32]. В рамках данного проекта выявлен ряд моментов, которые важно учитывать при таком внедрении: 1) техническая интеграция геномных данных в ЭИБ пациентов; 2) укрепление знаний и представлений клиницистов о геномной медицине; 3) вовлечение пациентов в проекты геномной медицины.

Заключение

Таким образом, объединение данных ЭИБ с информацией, получаемой при анализе биообразцов, хранящихся в биобанках, предоставляет уникальную возможность для проведения целого ряда научных исследований, в т.ч. широкомасштабных генетических и клинических проектов. Использование ЭИБ может быть полезно при определении дизайна исследований, поиска и набора пациен-

тов, формировании высоко репрезентативных выборок, определении конечных точек исследований, а также в качестве непосредственного источника клинических, демографических и других видов данных. При этом существует целый ряд особенностей, которые необходимо учитывать при организации исследований, объединяющих информацию из ЭИБ и биобанков. Во многом они связаны с тем, что методология поступления и хранения данных в ЭИБ отличается от таковой при проведении научных исследований, что следует учитывать как при создании алгоритмов работы с ЭИБ, так и при планировании и реализации научных проектов с использованием ЭИБ. Разработка унифицированных подходов к ведению электронной медицинской документации в рамках проекта ЕГИСЗ и подобных национальных инициатив имеет большой потенциал не только в плане повышения преемственности оказания медицинской помощи, но и в плане объединения ресурсов различных научных центров, и в перспективе может внести значительный вклад в развитие широкомасштабных биомедицинских, в т.ч. генетических исследований.

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

Литература/References

- Mikhailova AA, Nasykhova YA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
- Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
- 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.
- Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Metelskaya VA, et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(6):95-9. (In Russ.) Сивакова О.В., Покровская М.С., Метельская В.А. и др. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):95-9. doi:10.17116/profmed20192206295.
- Linder JE, Bastarache L, Hughey JJ, et al. The Role of Electronic Health Records in Advancing Genomic Medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2021;22:219-38. doi:10.1146/annurev-genom-121120-125204.
- Grushevskaya VV. Electronic medical history is the most important link in medical information systems. Accounting, analysis and audit problems of theory and practice. 2012;(9):37-8. (In Russ.) Грушевская В.В. Электронная история болезни — важнейшее звено медицинских информационных систем. Учет, анализ и аудит проблемы теории и практики. 2012;(9):37-8.
- Guliyev YaI, Komarov SI. Medical integrated information systems: theory and practice. *Physician and information technology*. 2005;(3):29-32. (In Russ.) Гулиев Я.И., Комаров С.И. Медицинские интегрированные информационные системы: теория и практика. *Врач и информационные технологии*. 2005;(3):29-32.
- Rinner C, Sauter SK, Endel G, et al. Improving the informational continuity of care in diabetes mellitus treatment with a nationwide Shared EHR system: Estimates from Austrian claims data. *Int J Med Inform*. 2016;92:44-53. doi:10.1016/J.IJMEDINF.2016.05.001.
- Dorofeev YaA, Abramova EA. Ensuring the protection of personal data in medical information systems. *Collection of scientific*

- papers of Russian universities "Problems of economics, finance and production management." 2020;(46):36-41. (In Russ.) Дорофеев Я.А., Абрамова Е.А. Обеспечение защиты персональных данных в медицинских информационных системах. Сборник научных трудов вузов России "Проблемы экономики, финансов и управления производством." 2020;(46):36-41.
10. Cowie MR, Blomster JL, Curtis LH, et al. Electronic health records to facilitate clinical research. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:1-9. doi:10.1007/s00392-016-1025-6.
11. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.
12. De Moor G, Sundgren M, Kalra D, et al. Using electronic health records for clinical research: The case of the EHR4CR project. *J Biomed Inform.* 2015;53:162-73. doi:10.1016/J.JBI.2014.10.006
13. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med (Baltim).* 2014;69:248-60. doi:10.1016/j.ypmed.2014.10.009.
14. Lai YS, Afseth JD. A review of the impact of utilising electronic medical records for clinical research recruitment. *Clin Trials.* 2019;16(2):194-203. doi:10.1177/1740774519829709.
15. Goldstein BA. Five analytic challenges in working with electronic health records data to support clinical trials with some solutions. *Clin Trials.* 2020;17(4):370-6. doi:10.1177/1740774520931211.
16. Schreiweis B, Trinczek B, Köpcke F, et al. Comparison of electronic health record system functionalities to support the patient recruitment process in clinical trials. *Int J Med Inform.* 2014;83(11):860-8. doi:10.1016/J.IJMEDINF.2014.08.005.
17. Richesson RL, Rusincovitch SA, Wixted D, et al. A comparison of phenotype definitions for diabetes mellitus. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(e2). doi:10.1136/AMIAJNL-2013-001952.
18. Wells BJ, Nowacki AS, Chagin K, et al. Strategies for handling missing data in electronic health record derived data. *EGEMS (Washington, DC).* 2013;1(3):7. doi:10.13063/2327-9214.1035.
19. Bhavsar NA, Gao A, Phelan M, et al. Value of Neighborhood Socioeconomic Status in Predicting Risk of Outcomes in Studies That Use Electronic Health Record Data. *JAMA Netw open.* 2018;1(5):e182716. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2018.2716.
20. Xie S, Greenblatt R, Levy MZ, et al. Enhancing Electronic Health Record Data with Geospatial Information. *AMIA Jt Summits Transl Sci proceedings AMIA Jt Summits Transl Sci.* 2017;2017:123-32.
21. Schuemie MJ, Ryan PB, Man KKC, et al. A plea to stop using the case-control design in retrospective database studies. *Stat Med.* 2019;38(22):4199-208. doi:10.1002/SIM.8215.
22. Weiskopf NG, Rusanov A, Weng C. Sick patients have more data: the non-random completeness of electronic health records. *AMIA. Annu Symp proceedings AMIA Symp.* 2013;2013:1472-7.
23. Phelan M, Bhavsar NA, Goldstein BA. Illustrating Informed Presence Bias in Electronic Health Records Data: How Patient Interactions with a Health System Can Impact Inference. *EGEMS (Washington, DC).* 2017;5(1):22. doi:10.5334/egems.243.
24. Goldstein BA, Phelan M, Pagidipati NJ, et al. How and when informative visit processes can bias inference when using electronic health records data for clinical research. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(12):1609-17. doi:10.1093/JAMIA/OCZ148.
25. eMERGE Consortium. Lessons learned from the eMERGE Network: balancing genomics in discovery and practice. *Hum Genet Genomics Adv.* 2021;2(1):100018. doi:10.1016/J.XHGG.2020.100018.
26. Denny JC, Ritchie MD, Basford MA, et al. PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene-disease associations. *Bioinformatics.* 2010;26(9):1205-10. doi:10.1093/BIOINFORMATICS/BTQ126.
27. Rosenthal EA, Crosslin DR, Gordon AS, et al. Association between triglycerides, known risk SNVs and conserved rare variation in SLC25A40 in a multi-ancestry cohort. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1). doi:10.1186/S12920-020-00854-2.
28. El Rouby N, McDonough CW, Gong Y, et al. Genome-wide association analysis of common genetic variants of resistant hypertension. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(3):295-304. doi:10.1038/S41397-018-0049-X.
29. Zhang X, Veturi Y, Verma S, et al. Detecting potential pleiotropy across cardiovascular and neurological diseases using univariate, bivariate, and multivariate methods on 43,870 individuals from the eMERGE network. *Pacific Symp Biocomput.* 2019;24(2019):272-83. doi:10.1142/9789813279827_0025.
30. Holzinger ER, Verma SS, Moore CB, et al. Discovery and replication of SNP-SNP interactions for quantitative lipid traits in over 60,000 individuals. *BioData Min.* 2017;10(1). doi:10.1186/S13040-017-0145-5.
31. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science.* 2016;354(6319). doi:10.1126/SCIENCE.AAF7000.
32. Sperber NR, Carpenter JS, Cavallari LH, et al. Challenges and strategies for implementing genomic services in diverse settings: experiences from the Implementing GeNomics In pracTice (IGNITE) network. *BMC Med Genomics.* 2017;10(1). doi:10.1186/S12920-017-0273-2.

Популяционный биобанк как основа для выявления пространственной изменчивости клинически значимых фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний

Пылёв В. Ю.^{1,2}, Агджоян А. Т.^{1,2}, Горин И. О.¹, Петрушенко В. С.¹, Почешхова Э. А.^{2,3}, Мирзаев К. Б.^{1,4}, Балановская Е. В.^{1,2}

¹ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова". Москва; ²АНО "Биобанк Северной Евразии". Москва;

³ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар; ⁴ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

Внедрение фармакогенетических тестов среди населения России сталкивается с фундаментальным ограничением — выраженными генетическими различиями между популяциями. Снять эти ограничения помогает геногеография фармакогенетических маркеров дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК-маркеров).

Цель. Выявить пространственную изменчивость генофондов коренного населения европейской части России по ДНК-маркерам, значимым для фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), используя коллекции популяционного биобанка.

Материал и методы. 3170 образцов 61 популяции "Биобанка Северной Евразии", репрезентативно представляющих генофонды коренного населения Восточной Европы, изучены по двум массивам фармакогенетических ДНК-маркеров: 60 наиболее значимым маркерам и 24, связанным с сердечно-сосудистой патологией. Методами многомерной статистики и геногеографии проведено сравнение изменчивости генофонда по двум указанным массивам ДНК-маркеров.

Результаты. Создан картографический атлас, включающий карты распространения среди народонаселения Восточной Европы 24 фармакогенетических маркеров ССЗ. Картографические модели атласа, благодаря невербальному представлению большого объема информации, позволяют специалистам разного профиля анализировать закономерности в распространении фармакогенетических маркеров. Общие закономерности дополнены региональными исследованиями на Северном Кавказе, в Приуралье и Русской равнине, выявляющими группы населения со сходным фармакогенетическим статусом. Для каждого региона проведено сравнение изменчивости генофонда по двум массивам фармакогенетических ДНК-маркеров — общему и ССЗ.

Заключение. Созданный картографический атлас является основой для развития фармакогенетических исследований, проводимых методами геногеографии по единой панели фарма-маркеров и по репрезентативным выборкам, обеспеченным популяционными биобанками. Надежность результатов обеспечена подробной гене-

алогической и популяционной аннотацией каждого образца биобанка и репрезентативными выборками из популяций.

Ключевые слова: популяционный биобанк, ДНК-маркеры, фармакогенетика, сердечно-сосудистые заболевания, популяционная генетика, геногеография.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 21-14-00363 (биоинформатический анализ, картографический анализ) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра им. акад. Н. П. Бочкова (статистический анализ, интерпретация результатов, написание статьи).

Благодарности. Авторы благодарят АНО "Биобанк Северной Евразии" за предоставление коллекций ДНК. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 21-14-00363 (биоинформатический и картографический анализ) и Государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ "МГНЦ" (статистический анализ, интерпретация результатов).

Поступила 22/09-2022

Рецензия получена 03/10-2022

Принята к публикации 23/10-2022



Для цитирования: Пылёв В. Ю., Агджоян А. Т., Горин И. О., Петрушенко В. С., Почешхова Э. А., Мирзаев К. Б., Балановская Е. В. 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. EDN ONEXFD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: balanovska@mail.ru

[Пылёв В. Ю. — н.с. лаборатории популяционной генетики человека, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-9541-8319, Агджоян А. Т. — к.б.н., в.н.с. лаборатории популяционной генетики человека, н.с., ORCID: 0000-0002-8776-2934, Горин И. О. — н.с. лаборатории популяционной генетики человека, ORCID: 0000-0001-9532-8954, Петрушенко В. С. — н.с. лаборатории популяционной генетики человека, ORCID: 0000-0002-5763-5280, Почешхова Э. А. — учредитель, д.м.н., доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-8991-7194, Мирзаев К. Б. — с.н.с. лаборатории популяционной генетики человека, д.м.н., зав. лабораторией геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций, проректор по научной работе и инновациям, ORCID: 0000-0002-9307-4994, Балановская Е. В. — д.б.н., профессор, г.н.с., зав. лабораторией популяционной генетики человека, учредитель, ORCID: 0000-0002-3882-8300].

Population biobank as a basis for determining spatial variation of clinically relevant pharmacogenetic biomarkers of cardiovascular diseases

Pylev V. Yu.^{1,2}, Agdzhoyan A. T.^{1,2}, Gorin I. O.¹, Petrushenko V. S.¹, Pocheshkhova E. A.^{2,3}, Mirzaev K. B.^{1,4}, Balanovskaya E. V.^{1,2}

¹Bochkov Medical Genetics Research Center. Moscow; ²Biobank of Northern Eurasia. Moscow; ³Kuban State Medical University. Krasnodar;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

The introduction of pharmacogenetic tests among the Russian population faces a fundamental limitation — pronounced genetic differences between populations. The genetic geography of pharmacogenetic markers of deoxyribonucleic acid (DNA) helps to remove these limitations.

Aim. To reveal the spatial variation of the gene pools of the indigenous European Russian population in terms of DNA markers that are significant for the pharmacotherapy of cardiovascular diseases (CVDs) using the population biobank collections.

Material and methods. A total of 3170 samples from 61 populations of the Biobank of Northern Eurasia, which represents the gene pools of the indigenous Eastern Europe population, were studied using two pharmacogenetic DNA marker arrays as follows: 60 most significant markers and 24 markers associated with CVDs. Using the multivariate statistics and genetic geography, a comparison of gene pool variation was made.

Results. A cartographic atlas has been created that includes maps of the distribution among the Eastern Europe population of 24 pharmacogenetic CVD markers. These cartographic models allow various specialists to analyze patterns in the distribution of pharmacogenetic markers. General patterns are supplemented by regional studies in the North Caucasus, the Cisurals and the Russian Plain, which identify population groups with similar pharmacogenetic status. For each region, a comparison of gene pool variation for two arrays of above-mentioned DNA markers was made.

Conclusion. The created atlas is the basis for the development of pharmacogenetic studies conducted by genetic geography methods using a single panel of markers and representative samples provided by population biobanks. The reliability of the results is ensured by a detailed genealogical and population annotation of each biobank sample and representative samples from the populations.

Keywords: population biobank, DNA markers, pharmacogenetics, cardiovascular diseases, population genetics, genetic geography.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 21-14-00363 (bioinformatic analysis, cartographic analysis) and the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Bochkov Medical Genetics Research Center (statistical analysis, interpretation of the results, writing the article).

Acknowledgments. The authors are grateful to the Biobank of Northern Eurasia for providing the DNA collections. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 21-14-00363 (bioinformatics and cartographic analysis) and the State Assignment of the Russian Ministry of Education and Science for the Medical Genetics Research Center (statistical analysis, interpretation of the results).

Pylev V. Yu. ORCID: 0000-0001-9541-8319, Agdzhoyan A. T. ORCID: 0000-0002-8776-2934, Gorin I. O. ORCID: 0000-0001-9532-8954, Petrushenko V. S. ORCID: 0000-0002-5763-5280, Pocheshkhova E. A. ORCID: 0000-0002-8991-7194, Mirzaev K. B. ORCID: 0000-0002-9307-4994, Balanovskaya E. V.* ORCID: 0000-0002-3882-8300.

*Corresponding author:

balanovska@mail.ru

Received: 22/09-2022

Revision Received: 03/10-2022

Accepted: 23/10-2022

For citation: Pylev V. Yu., Agdzhoyan A. T., Gorin I. O., Petrushenko V. S., Pocheshkhova E. A., Mirzaev K. B., Balanovskaya E. V. 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. doi:10.15829/1728-8800-2022-3430. EDN ONEXFD

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЦСЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SNP — Single Nucleotide Polymorphism.

Введение

Биобанки, осуществляя сбор и систематизацию биологических материалов, нацелены на анализ данных для решения научных и практических задач. Для такого популярного объекта, как человек, известны два основных типа биобанков.

Первый тип — биобанки образцов пациентов — хранят образцы людей с известным медицинским диагнозом и служат для разработки методов профилактики, диагностики, выявления предрасположенности к заболеваниям и лечения в русле персонализированной медицины.

Биобанки второго типа — популяционные — хранят образцы, представляющие группы населения, неассоциированные с заболеваниями. Обычно популяционные биобанки нацелены на проблемы

фундаментальной науки: междисциплинарного изучения путей формирования генофонда в широком контексте современного и древнего населения. Они имеют непреходящее значение, поскольку хранят информацию о генетическом разнообразии человека: в эпоху глобализации генофонды многих народов исчезают с лица земли или утрачивают генетическую память под давлением миграционных потоков.

К популяционному биобанку, кроме общих требований биобанкирования, предъявляются высокие требования к популяционной репрезентативности коллекций. Ключевое значение имеет первичный этап — корректное формирование выборки из популяций. По мере развития технологий генотипирования этот этап становится все более

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- ДНК-полиморфизмы, значимые при фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии, встречаются с разными частотами в разных популяциях России, что затрудняет внедрение фармакогенетических тестов.

Что добавляют результаты исследования?

- Созданный геногеографический атлас выявляет закономерности в пространственной изменчивости 24 ДНК-маркеров, информативных при кардиологической патологии (3170 образцов, 61 популяция коренного населения Восточной Европы).
- Пространственная изменчивость популяций Восточной Европы по "кардио"-маркерам иная, чем по совокупности 60 разных фармакогенетических ДНК-маркеров.
- Сравнение карт коренного населения Северного Кавказа, Приуралья и Центральной России показывает отсутствие единого правила при переходе от общей совокупности фармакогенетических маркеров к ДНК-маркерам отдельной группы заболеваний.

Key messages

What is already known about the subject?

- DNA polymorphisms that are significant in the CVD therapy have different prevalence in different populations of Russia, which makes it difficult to implement pharmacogenetic tests.

What might this study add?

- The created genetic geographic atlas reveals patterns in the spatial variation of 24 cardiac DNA markers (3170 samples, 61 indigenous populations of Eastern Europe).
- Spatial variation of Eastern Europe populations for cardiac markers is different than for the totality of 60 different pharmacogenetic DNA markers.
- Comparison of maps of the indigenous population of the North Caucasus, the Cisurals and Central Russia does not show a single rule in the transition from the total set of pharmacogenetic markers to DNA markers of a separate disease group.

критичным. Ошибка в формировании выборки может обернуться ложными результатами на всех последующих этапах: её не устранят самые эффективные методы биоинформатики. Поэтому кроме общих правил (письменное информированное согласие, конфиденциальность, этика), при создании популяционных биобанков руководствуются рядом особых правил [1]. Правило "коренное население" следует общепринятому в мировой популяционной генетике требованию изучать именно коренное население региона. Правило "максимум разнообразия" указывает на необходимость формирования выборки из разных подразделений популяции, позволяя охватить ее генетическое разнообразие. Правило "три поколения" означает включение в выборку только тех индивидов, все предки которых относили себя к данной популяции на протяжении, как минимум, 3-х поколений. Правило "не родственники" — исключение родства до 3-го поколения — обеспечивает нескоррелированность генотипов.

Использование популяционных биобанков не исчерпывается проблемами фундаментальной науки. Постоянно расширяется сфера их практического использования для судебно-медицинской экспертизы (формирование референсных баз данных для идентификации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)-идентификации, определение вероятного этногеографического происхождения, поиск

генов, определяющих внешность человека) и здравоохранения.

По мере развития персонализированного подхода в медицине и перехода к геномной медицине, популяционно-генетические исследования играют все более важную роль в сфере здравоохранения: популяционная генетика представляет данные о генетических маркерах, ассоциированных с заболеваниями, но с разной частотой распространенных в популяциях, что важно учитывать при планировании и эффективной организации здравоохранения. Каталог ассоциаций с заболеваниями проекта "1000 геномов" показал, что 35% геномных вариаций не являются общими для населения даже в пределах одного континента. Поэтому необходимо создание региональных биобанков коренного населения, обеспечивающих случай-контроль, непараллельный контроль, когортные исследования, GWAS (genome-wide association studies), EWAS (epigenome-wide association studies) и важных для поиска ассоциаций с заболеваниями, прогноза заболеваемости и планирования их лечения. Кроме решения таких уже ставших традиционными задач, как формирование контрольных выборок, прогноз и мониторинг груза наследственной патологии, анализ географического распространения отдельных генов, ассоциированных с заболеваниями, новым перспективным направлением является фармакогеномика и районирующее генофонда.

Коллекции Биобанка Северной Евразии¹, созданного под руководством О. П. Балановского и Е. В. Балановской, на протяжении четверти века используются в многочисленных работах о происхождении генофондов как коренного населения региона, так и всего мира (обобщены в монографиях [2-5]). Наряду с решением задач фундаментальной науки данные Биобанка используются в таких областях как криминалистика и медицина: генетический контроль пигментации [6-8], выявление маркеров этногеографического происхождения индивида [9, 10], геногеография фармакогенетических маркеров (фарма-маркеров) [11-14], геногеографии онкогенов [15, 16], трегалазы [17] и маркеров, связанных с тяжелым протеканием COVID-19 (COroNaVIrus Disease) [18, 19].

Фармакогенетика становится важным инструментом персонализированной медицины. Однако для населения России внедрение фармакогенетических тестов сталкивается с фундаментальным ограничением — выраженными генетическими различиями между популяциями. Для снятия этих ограничений необходимо детальное исследование геногеографической изменчивости фармакогенетически значимых ДНК-маркеров, обеспеченное созданием популяционных биобанков.

Важность изучения фарма-маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлена их лидирующим местом среди причин смерти: по данным Всемирной организации здравоохранения² ежегодно в мире от ССЗ умирает 17,5 млн человек с наиболее высокими показателями смертности в Восточной Европе и Центральной Азии [20]. В Европе ССЗ составляют 45% смертей: в странах-членах Евросоюза на ССЗ приходится 3,1 млн летальных исходов в год [21, 22], причем ишемическая болезнь сердца и инсульт являются причиной смерти, соответственно, 44 и 21% мужчин, 38 и 26% женщин [22]. Согласно данным Росстата, суммарная смертность от ССЗ в России составляет 856,1 тыс. человек в год, достигая 46,8% от смерти от всех причин [23].

Показано, что геногеографический ландшафт фарма-маркеров отличается [11-14] от паттерна селективно-нейтральных ДНК-маркеров, однако анализ геногеографических закономерностей для конкретных групп заболеваний не проводился.

Цель настоящей работы — выявить пространственную изменчивость генофондов коренного населения европейской части России по панели полиморфизмов, значимых для фармакотерапии ССЗ.

Для этого необходимо создать на основе коллекций Биобанка Северной Евразии картографический атлас пространственной изменчивости 24 SNP

(Single Nucleotide Polymorphism)-маркеров ССЗ; оценить положение генофондов народонаселения европейской части России в многомерном генетическом пространстве как 24 SNP-маркеров ССЗ, так и по спектру 60 основных фарма-маркеров; сравнить паттерны генетического сходства популяций по кардиологическим маркерам (кардио-маркерам) с паттерном по всей панели фарма-маркеров для трех региональных популяций Восточной Европы.

Материал и методы

Изучены 3170 образцов ДНК индивидов из 61 популяции коренных народов Восточной Европы (Приложение, таблица 1), сформированных в ходе экспедиционных обследований коренного населения по единой технологии [1] и предоставленных Биобанком Северной Евразии (Москва). В выборки включены образцы неродственных между собой индивидов, предки которых на глубину не <3-х поколений относили себя к данному этносу и популяции. Обследование проведено на добровольной основе с письменным информированным согласием, одобренным Этическим комитетом ФГБНУ "МГНЦ" (Заключение от 29.06.2020г).

Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием TaqMan-зондов и технологии OpenAmp на амплификаторе QuantStudio 12 Flex по кастомной панели 60 SNP-маркеров, информативных для фармакогенетики (Приложение, таблица 2) и включающих 24 SNP-маркера, значимых при ССЗ (таблица 1). Наибольшее клиническое значение для персонализации терапии ССЗ имеют фармакокинетические и фармакодинамические генетические биомаркеры, кодирующие транспортеры лекарственных средств и ксенобиотиков (ABCB1, ABCG2, SLCO1B1), изоферменты семейства цитохрома P-450 и другие ферменты метаболизма (CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, CES1, PON1), фармакодинамические мишени и рецепторы (VKORC1, ADRB1, P2RY12), а также другие компоненты метаболических путей³.

Картографический анализ проведен с помощью оригинального картографического программного обеспечения GeneGeo [24] аналогично описанному в [11-14]. Карты построены методом средневзвешенной интерполяции со степенной функцией $k=3$ по данным о популяциях (Приложение, таблица 1) в радиусе R (для Восточной Европы $R=800$ км).

Карты генетических расстояний для трех регионов (Восточной Европы — от удмуртов и бесермян, Центральной России — от рязанских русских, Северного Кавказа — от осетин) созданы по единому алгоритму. Для популяций каждого региона получена матрица частот по каждому ССЗ-маркеру, по которой рассчитаны генетические расстояния Нея от реперной популяции (удмурты, осетины или рязанские русские) до остальных популяций региона и созданы региональные карты генетических расстояний. Их усреднением получена карта средних генетических расстояний от реперной популяции. Аналогично созданы региональные карты по частотам 60 фарма-маркеров.

¹ <https://биобанк.рф/>.

² [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)/](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)/).

³ <https://www.pharmgkb.org/>.

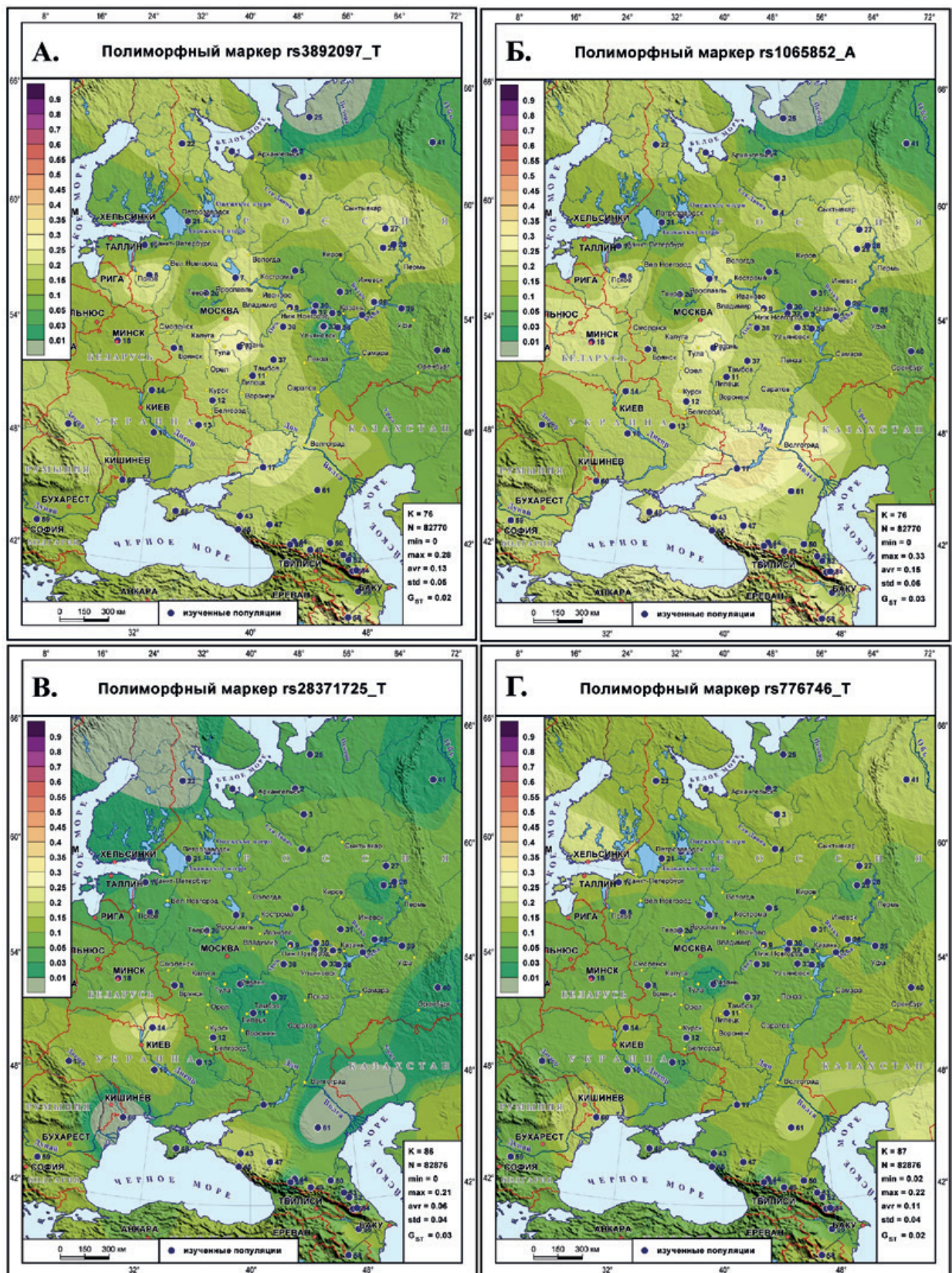


Рис. 1 Генетический ландшафт распространения маркеров CYP2D6 и CYP3A5: А) маркера rs3892097 (Т) гена CYP2D6; Б) маркера rs1065852 (А) гена CYP2D6; В) маркера rs28371725 (Т) гена CYP2D6; Г) маркера rs776746 (Т) гена CYP3A5.

Примечание: на каждой карте в легенде слева дана шкала цветовых интервалов: красно-фиолетовые тона — высокая частота ($\geq 50\%$), желто-оранжевые — средний диапазон (20-50%), зеленые и салатовые — низкие значения (1-20%), серый цвет $< 1\%$. Изученные популяции на картах обозначены темно-синими кружками и сопровождаются номером согласно таблице 1 Приложения. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

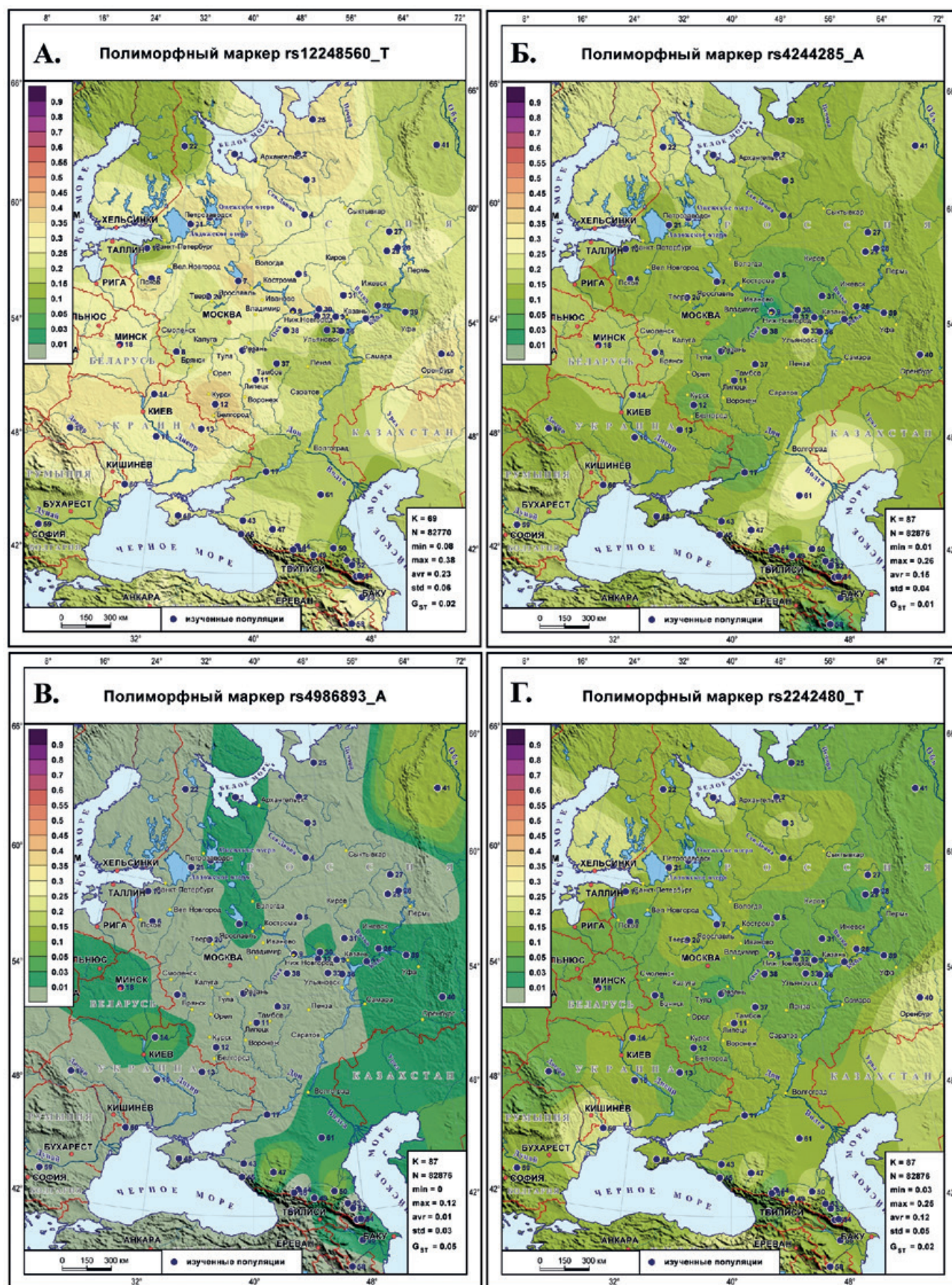


Рис. 2 Генетический ландшафт распространения маркеров CYP2C19 и CYP3A4: А) маркера rs12248560 (Т) гена CYP2C19; Б) маркера rs4244285 (А) гена CYP2C19; В) маркера rs4986893 (А) гена CYP2C19; Г) маркера rs2242480 (Т) гена CYP3A4.

Примечание: см. рисунок 1. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 1

Изученные 24 SNP-маркера, значимые при персонализации лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Идентификатор	Хромосома	Позиция в сборке GRCh37	Название гена	Препараты для лечения ССЗ
rs3892097	22	42524947	<i>CYP2D6</i>	1.* β-блокаторы
rs1065852	22	42526694	<i>CYP2D6</i>	1. β-блокаторы
rs28371725	22	42523805	<i>CYP2D6</i>	1. β-блокаторы
rs776746	7	99270539	<i>CYP3A5</i>	1. Статины
rs12248560	10	96521657	<i>CYP2C19</i>	1. Антиагреганты, ингибиторы протонной помпы
rs4244285	10	96541616	<i>CYP2C19</i>	1. Антиагреганты, ингибиторы протонной помпы
rs4986893	10	96540410	<i>CYP2C19</i>	1. Антиагреганты, ингибиторы протонной помпы
rs2242480	7	99361466	<i>CYP3A4</i>	1. Статины
rs1057910	10	96741053	<i>CYP2C9</i>	1. Антикоагулянты, НПВС
rs1799853	10	96702047	<i>CYP2C9</i>	1. Антикоагулянты, НПВС
rs2108622	19	15990431	<i>CYP4F2</i>	1. Антикоагулянты непрямые, антиагреганты
rs2244613	16	55844609	<i>CES1</i>	1. Антикоагулянты прямые оральные, антиагреганты
rs7294	16	31102321	<i>VKORC1</i>	1. Антикоагулянты непрямые
rs9923231	16	31107689	<i>VKORC1</i>	1. Антикоагулянты непрямые
rs9934438	16	31104878	<i>VKORC1</i>	1. Антикоагулянты непрямые
rs4149056	12	21331549	<i>SLCO1B1</i>	1. Статины
rs1045642	7	87138645	<i>ABCB1</i>	2. Антиагреганты, гипотензивные препараты
rs4148738	7	87163049	<i>ABCB1</i>	2. Антикоагулянты прямые оральные
rs2046934	3	151057642	<i>P2RY12</i>	2. Антиагреганты
rs662	7	94937446	<i>PON1</i>	2. Антиагреганты
rs2231142	4	89052323	<i>ABCG2</i>	3. Статины
rs2231137	4	89061114	<i>ABCG2</i>	3. Розувастатин
rs1801252	10	115804036	<i>ADRB1</i>	3. β-блокаторы
rs10509681	10	96798749	<i>CYP2C8</i>	3. Антиагреганты

Примечания: * — цифры 1-3 указывают на степень значимости в ССЗ по 3-балльной шкале; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Статистический анализ проведен методом главных компонент по частотам SNP-маркеров (Приложение, таблица 2) в 13 метапопуляциях Восточной Европы (Приложение, таблица 1) с помощью программного обеспечения PLINK 1.9⁴ и библиотеки scikit-learn⁵ для языка программирования Python 3.

Результаты

1. Картографический атлас изменчивости в народонаселении Восточной Европы частот ДНК-маркеров, связанных с сердечно-сосудистой патологией

Для каждого из 24 ССЗ-маркеров создана карта его распространения в коренном населении Восточной Европы. На рисунках 1-4 приведены карты 16 наиболее значимых кардио-маркеров (таблица 1), остальные 8 приведены в (Приложение, рисунки 1, 2).

Основной особенностью в изменчивости кардио-маркеров оказалось сходство генетических ланд-

шафтов Кавказа и Восточно-Европейской равнины (за исключением паттернов *CYP4F2*, *CES1*, *ADRB1*). Поскольку и селективно-нейтральный генетический ландшафт [3], и ДНК-маркеры, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 [19], фиксируют отличие генофонда Кавказа от остального населения Восточной Европы, важно подчеркнуть выявленное своеобразие в распределении кардио-маркеров.

Генетический ландшафт распространения маркеров *CYP2D6* и *CYP3A5*

Маркеры гена *CYP2D6* (рисунки 1 А-В) относятся к β-блокаторам и характеризуются сходным паттерном распространения в населении Восточной Европы. Пространственное распределение rs776746_T гена *CYP3A5* (рисунок 1 Г), функционально связанного с остановкой кровотечений, имеет похожий паттерн. В целом их генетический ландшафт сглажен. При небольшом диапазоне частот географически близкие популяции отличаются друг от друга, маскируя слабо выраженную клинальную изменчивость с вектором "запад-восток".

⁴ <https://www.cog-genomics.org/plink/>.

⁵ <http://jmlr.csail.mit.edu/papers/v12/pedregosa11a.html/>.

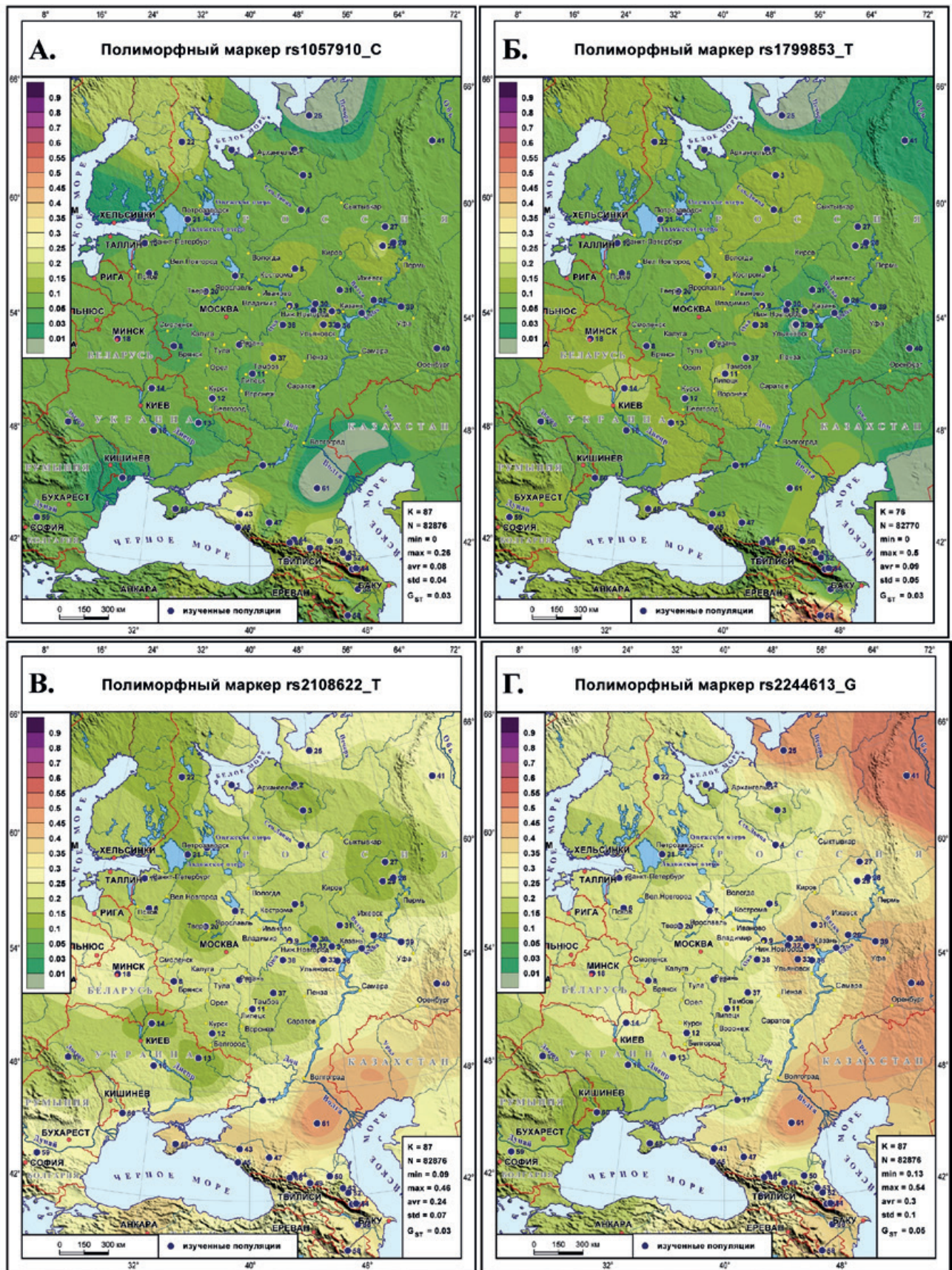


Рис. 3 Генетический ландшафт распространения маркеров CYP2C9, CYP4F2, CYP2C8: А) маркера rs1057910 (C) гена CYP2C9; Б) маркера rs1799853 (T) гена CYP2C9; В) маркера rs2108622 (T) гена CYP4F2; Г) маркера rs2244613 (G) гена CYP2C8.

Примечание: см. рисунок 1. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

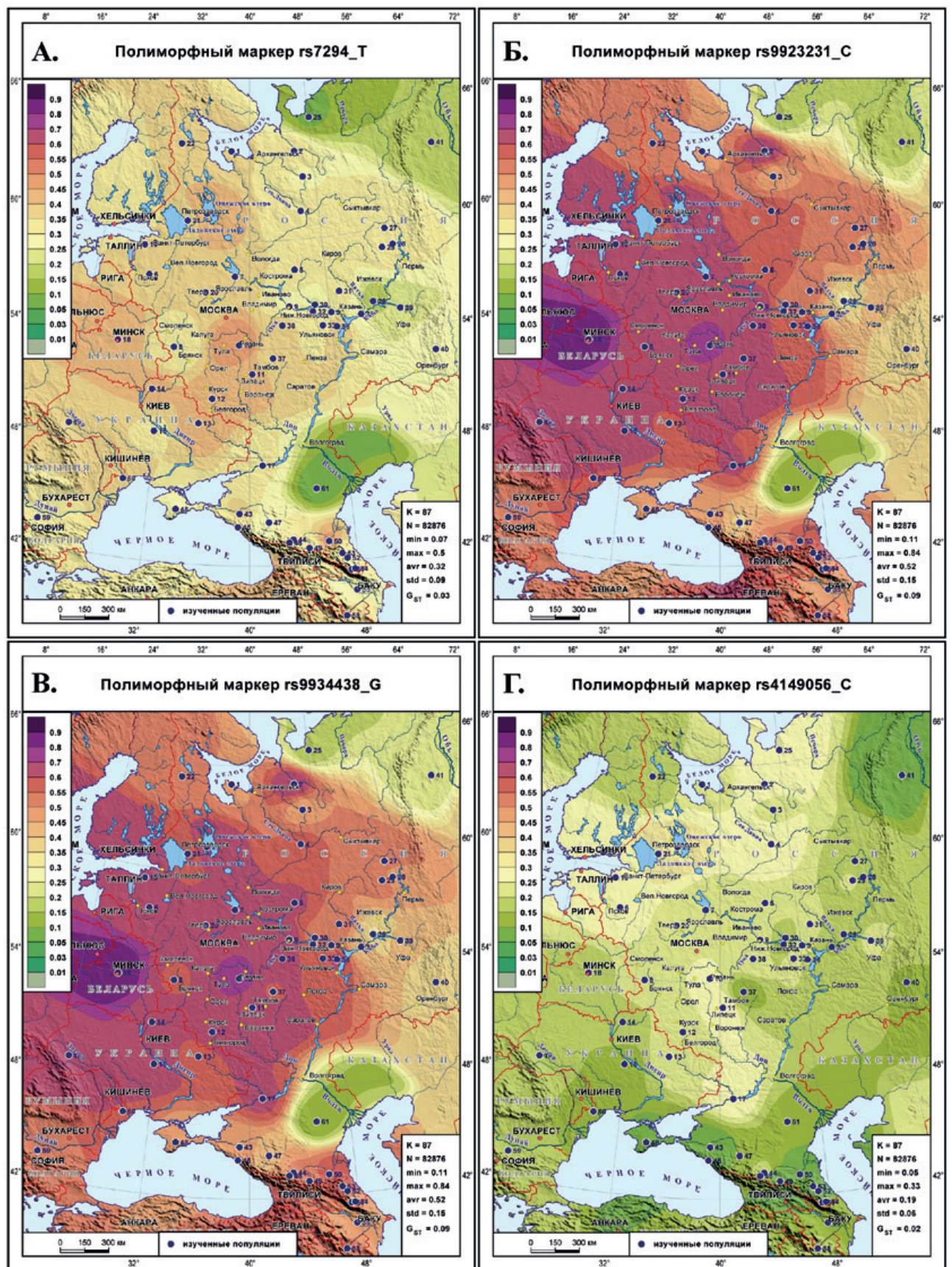


Рис. 4 Генетический ландшафт распространения маркеров VKORC1 и SLCO1B1: А) маркера rs7294 (Т) гена *VKORC1*; Б) маркера rs9923231 (С) гена *VKORC1*; В) маркера rs9934438 (G) гена *VKORC1*; Г) маркера rs4149056 (С) гена *SLCO1B1*.

Примечание: см. рисунок 1. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

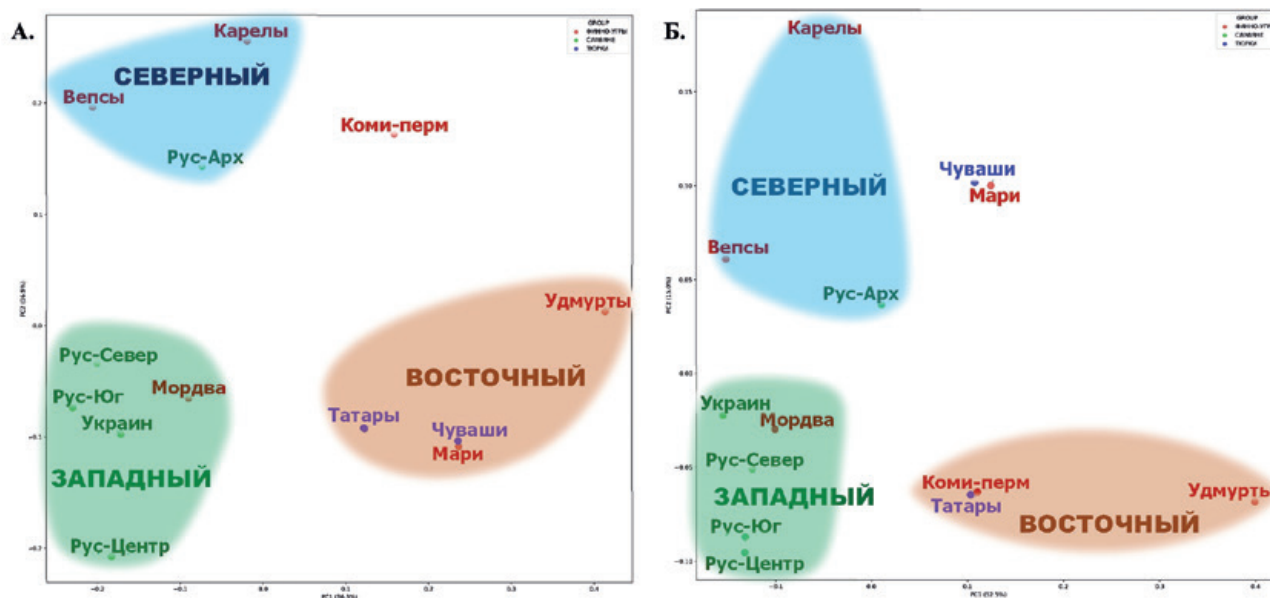


Рис. 5 Положение изученных популяций Восточной Европы в генетическом пространстве 1 и 2 главных компонент: А) по общей панели 60 фармакогенетических маркеров; Б) по панели 24 кардиологических маркеров.

Примечание: на обоих графиках зеленым цветом отмечены метапопуляции славянских народов, красным — финноязычных, фиолетовым — тюркоязычных. Названия метапопуляций расшифрованы в таблице 1 Приложения. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

rs3892097 (Т) гена *CYP2D6* (рисунок 1 А) при слабо выраженном тренде падения частоты с запада на восток обнаруживает максимумы частоты не только в русских популяциях (в Рязанской и Калужской областях 28%, в Ярославской, Новгородской и Псковской — 22%), но и в Приуралье у коми-пермяков (19-21%). На Кавказе также немало максимумов: на Восточном Кавказе — 20%, Западном — 18%, Центральном — 16%. Минимумы (0-5%) сосредоточены не только в Волго-Уральском регионе и южном Урале, но и на северо-востоке у северных русских, ненцев и манси.

rs1065852 (А) гена *CYP2D6* (рисунок 1 Б) по своему генетическому ландшафту почти идентичен предыдущему. Можно отметить повышение частоты у белорусов (21%), казаков (30%) и лезгин (33%).

rs28371725 (Т) гена *CYP2D6* (рисунок 1 В) обладает иным паттерном, хотя и крайне слабо выраженном из-за малого диапазона частоты и средней частоты почти в 3 раза меньшей, чем на предыдущей карте. Максимумы сосредоточены на западе (украинцы 21%) и на юге (17-18% у народов Западного Кавказа, крымских и астраханских татар), но коридор минимумов тянется от карел до Центрального Кавказа и калмыков, захватывая многие русские популяции, мордву, коми-пермяков. Однако в Волго-Уральском регионе частота выше, чем в окружающем поясе низких частот.

rs776746 (Т) гена *CYP3A5* (рисунок 1 Г) обнаруживает нечеткий градиент увеличения частоты в обратном направлении: с запада на восток. Низ-

кие частоты (2-4%) характерны для рязанцев, коми-пермяков, украинцев. Повышенные частоты обнаруживаются и на северо-западе (у финнов — 21%, у северных русских и манси — 15%), и на юге (в Молдавии — 20%, у калмыков — 15%), и в популяциях Кавказа.

Генетический ландшафт распространения маркеров *CYP2C19* и *CYP3A4*

Рассматриваемые маркеры гена *CYP2C19* относятся к антиагрегантам и ингибиторам протонной помпы, но их генетические ландшафты при отсутствии клинальной изменчивости и сходстве многих очертаний альтернативны — с повышением частоты одного маркера соотносится падение частоты другого.

rs 12248560 (Т) гена *CYP2C19* (рисунок 2 А) имеет в картографируемом ареале при диапазоне частот 8-38% обширный ареал средних частот ($\approx 23\%$). Общий паттерн без клинальной изменчивости: высокие частоты сосредоточены в центре с неравномерным снижением к окраинам. Однако максимумы встречены и в Украине, и на Русском Севере. Поэтому на севере снижение частоты зафиксировано лишь на западной периферии у северных карел и саамов, а на восточной периферии у манси. В славянских популяциях частота маркера велика — в среднем, 29%. У финно-угров при средней частоте 24% размах различий очень велик — от 11 до 35%. На Кавказе максимумы обнаруживаются и на западе у адыгов, и на востоке у азербайджанцев.

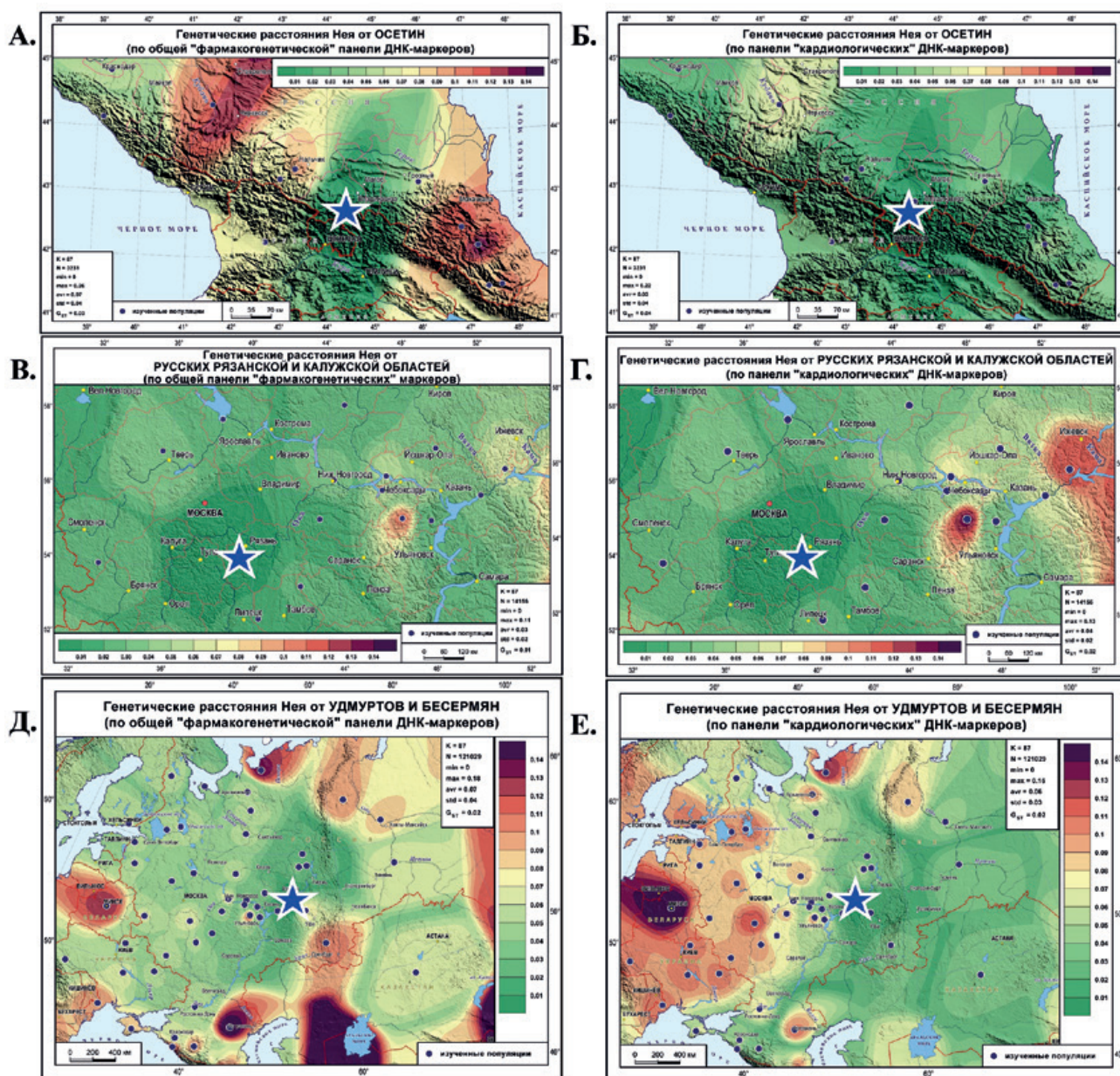


Рис. 6 Карты генетических расстояний по частотам общей фармакогенетической панели 60 ДНК-маркеров (слева) и 24 кардиологических ДНК-маркеров (справа): А, Б — от осетин до популяций Центрального Кавказа; В, Г — от русских Рязанской и Калужской областей до популяций Центральной России; Д, Е — от удмуртов и башкир до популяций Восточной Европы.

Примечание: звездой обозначены реперные популяции (русские, удмурты, осетины), от которых рассчитаны генетические расстояния Нея до каждой из групп сравнения (обозначены кружками). Минимальные генетические расстояния (сходство с генофондом реперной популяции) обозначены зелеными тонами; максимальные генетические расстояния (несходство с генофондом реперной популяции) обозначены красно-бордовыми тонами; шкала переходов приведена в легенде каждой карты. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

rs4244285 (А) гена *CYP2C19* (рисунок 2 Б) со средней частотой 15% обладает более сглаженным генетическим рельефом. Но теперь в центре сосредоточены минимумы, а на периферии разбросаны популяции с повышенными частотами — 26% у калмыков, 24% у степных тюрков и северных карел. В славянских популяциях средняя частота всего 12%. У западных финно-угров средняя частота (16%) и размах различий (10-24%) больше, чем у приуральских (12%, 6-15%). Для Кавказа харак-

терны невысокие частоты, лишь у чеченцев и ингушей поднимающиеся до 19%.

rs4986893 (А) гена *CYP2C19* (рисунок 2 В) крайне редок. Но и области нулевой частоты, и наличия маркера являются сплошными, а не случайными пятнами, поэтому ландшафт нельзя объяснить ошибками выборки. Регионы, в которых маркер встречается, вновь находятся на периферии: с максимумом на севере у манси (12%), на юге вновь у тюрков степи (8%), на Кавказе вновь у чеченцев и ингушей (7%).

rs2242480 (Т) гена *CYP3A4* (рисунок 2 Г) функционально связан с остановкой кровотечений. В его ландшафте вновь отсутствует клинальная изменчивость. Область низких частот тянется от запада до востока. А всплески частоты обнаруживаются на периферии: и на севере у финнов (24%) и в Архангельской области (16%); на юге в Молдавии (25%) и у башкир (21%). У славян и западных финно-угров частота, в среднем (12%), выше, чем у поволжских финно-угров (8%).

Генетический ландшафт распространения маркеров *CYP2C9*, *CYP4F2*, *CES1*

Все картографированные маркеры этих генов относятся к различным антикоагулянтам: *CYP2C9* — к нестероидным противовоспалительным, *CYP4F2* — к непрямым антикоагулянтам, антиагрегантам; *CES1* — к прямым оральным, антиагрегантам. Их генетические ландшафты различаются: у *CYP2C9* клинальная изменчивость практически отсутствует, а у *CYP4F2* и *CES1* выражена весьма убедительно.

rs1057910 (С) гена *CYP2C9* (рисунок 3 А) вновь являет сглаженный генетический рельеф с экстремумами на периферии: на севере падение частоты до нуля у ненцев и всплеск у северных карел до 19%, на юге — падение частоты до нуля у калмыков и всплеск частоты у адыгов (26%), и на Кавказе средняя частота (15%) выше среднерегиональной (8%). На остальном пространстве Восточной Европы встречаются лишь локальные невыразительные колебания частоты.

rs1799853 (Т) гена *CYP2C9* (рисунок 3 Б) хотя имеет в 2 раза больший диапазон частоты (0-50%), но его генетический ландшафт почти столь же невыразителен. Дело в том, что максимальная частота 50% обнаружена лишь у фарсиязычных народов Закавказья. Но на Кавказе средняя частота (9%) такая же, как и в регионе, варьирует в тех же пределах: от 0 до 18% в Дагестане. Хотя просматривается тенденция клинальной изменчивости (снижение частоты с запада на восток), но она скрыта локальными колебаниями частоты.

rs2108622 (Т) гена *CYP4F2* (рисунок 3 В) демонстрирует четко выраженную клинальную изменчивость увеличения частоты с северо-запада (9%) на восток и юго-восток (46%), нарушенную коридором повышенных частот (20-27%), тянущимся от белорусов через Рязань до юга Архангельской области. Высокие частоты сосредоточены на северо-востоке (поморы, ненцы, манси), левобережье Волги и юге региона, включая Крым и Кавказ.

rs2244613 (G) гена *CES1* (рисунок 3 Г) характеризуется выраженным вектором увеличения частоты с северо-запада (18% у карел) на восток (46-54% у ненцев, манси, башкир) и юг (46% у калмыков и в Дагестане). Область высоких частот охватывает популяции правобережья Волги (35-44% у марий-

цев и чувашей), многие народы Северного Кавказа (33-45%) и Закавказья (33-38%).

Генетический ландшафт распространения маркеров *VKORC1* и *SLCO1B1*

Маркеры гена *VKORC1* влияют на эффективность применения антикоагулянтов непрямого действия, например, варфарина. Ген *SLCO1B1* кодирует полипептид-переносчик органических анионов, участвующий в транспорте статинов. В их изменчивости проявляется тенденция падения частоты с северо-запада на юго-восток.

rs7294 (Т) гена *VKORC1* (рисунок 4 А) характеризуется повышенными частотами на северо-западе (44% у вепсов, 45% у белорусов). Средняя частота маркера одинакова у западных финно-угров и славян (37%). У южных русских ~42%, в Калужской и Рязанской областях поднимается до 50%. Минимумы обнаруживаются на севере у ненцев (9%) и манси (15%), в Приуралье у удмуртов (16%), на юге у калмыков (7%). Но в целом низкие частоты сосредоточены на юго-востоке, формируя вектор падения частоты с северо-запада на юго-восток. На Кавказе обнаружены локальные максимумы (46% у чеченцев и ингушей, 42-44% у армян и грузин).

rs9923231 (С) гена *VKORC1* (рисунок 4 Б) полностью вторит предыдущему генетическому ландшафту, но отличается не только в два раза большей средней частотой (62%) но и намного большим разбросом частот (73 вместо 43%). При этом становятся заметнее перепады частоты у русских Архангельской области (48-64%).

rs9934438 (G) гена *VKORC1* (рисунок 4 В) обладает генетическим ландшафтом, практически неотличимым от предыдущего.

rs4149056 (С) гена *SLCO1B1* (рисунок 4 Г) характеризуется тем же вектором снижения частоты с северо-запада (33% у карел и вепсов) на юг (6-10% в Крыму и на Кавказе) и юго-восток (14-15% у башкир и калмыков). Полоса повышенных частот (28-30%) тянется от нижегородцев к казакам, а с юга ее огибает полоса низких частот (10-14% в Молдавии, у степных тюрков и калмыков). Локальный минимум у манси (5%) соседствует с повышенными частотами (24-27%) на Русском Севере и у ненцев.

2. Положение популяций Восточной Европы в генетическом пространстве изменчивости фармакогенетических ДНК-маркеров

Созданный картографический атлас позволяет выявлять и сравнивать пространственную изменчивость каждого из 24 кардио-маркеров. Но для того, чтобы получить общую картину, необходимы методы многомерной статистики. Из них наиболее подходящим является метод главных компонент, учитывающий скоррелированность маркеров. Для большей репрезентативности анализа были отобраны популяции, для которых проведено генотипирование по единой панели 60 фарма-маркеров, объ-

единены популяции одного этноса и анализ проведен дважды — как для 24 кардио-ДНК-маркеров, так и для общей фарма-панели, включающей кроме кардио-маркеров еще 36 фарма-маркеров (Приложение, таблица 1). В итоге в оба вида анализа включены 13 метапопуляций (рисунок 5) со средней выборкой 158 человек.

В генетическом пространстве главных компонент изменчивости 60 фарма-маркеров выделились три кластера (рисунок 5 А), условно названные "Северный", "Западный" и "Восточный", поскольку согласовываются с географическим пространством (но положение популяций в кластере не всегда соответствует географии). "Северный" кластер включил западные финноязычные популяции (вепсов, воть, ижору, карел, саамов) и русских Архангельской области. "Западный" кластер включил все остальные русские популяции, украинцев и субэтносы мордвы, для которых выявлен значительный вклад в геномы широкого круга русских популяций [13]. "Восточный" кластер включил все тюрко- и финноязычные популяции Приуралья, за исключением самых северных коми-пермяков, приближающихся к "Северному" кластеру. Иными словами, кластеры, выделившиеся при использовании общей фарма-панели, не противоречат географии и приближаются к селективно-нейтральному паттерну [3], но противоречат лингвистике — каждый кластер включает народы, говорящие на языках разных лингвистических семей — индоевропейской (русские, украинцы), уральской (вепсы, карелы, коми-пермяки, марийцы, удмурты) и алтайской (татары, чуваша).

При выделении из широкой фарма-панели только кардио-маркеров (рисунок 5 Б) сохраняются все три кластера, но есть и перемены. "Северный" кластер становится очень "рыхлым" за счет больших отличий карел. "Западный" кластер, напротив, уплотняется. Но оба кластера не меняют состав в отличие от "Восточного", в который вошли коми-пермяки, но ушли "на север" марийцы и чуваша.

Обсуждение

В генетическом пространстве главных компонент кластеры кардио-панели вступают в противоречие не только с лингвистикой, но и с географией, и с селективно-нейтральным паттерном, хотя сами кластеры и их положение сохраняются такими же, как и при всей фарма-панели. И такое противоречие не удивительно — мы видели его на картах атласа. В чем причина своеобразия кардио-панели? Само сокращение числа маркеров с 60 до 24 вряд ли сказалось, но могло проявить действие отбора из-за функциональной системности кардио-панели. В общую фарма-панель включены маркеры разной направленности, которые, работая как лебедь, рак и щука, не могут отодвинуть "воз" от селективно-

нейтрального паттерна ("Из кожи лезут вон, а возу все нет ходу!"⁶). При более гармоничном действии "специализированных" кардио-маркеров эффект отбора может стать более зримым.

С помощью картографирования можно своими глазами увидеть, насколько отличается изменчивость популяций по маркерам кардио-панели от общей фарма-панели. В работах [12-14] приведены карты генетических расстояний от разных народов (удмуртов, русских и осетин) до окружающих популяций по фарма-панели и проведено сравнение с селективно-нейтральным генетическим ландшафтом. Увеличение фарма-панели (с 45 до 60 маркеров) и средней выборки из популяции (до 145 человек), позволяет теперь сравнить с ней генетический ландшафт по 24 кардио-маркерам (рисунок 6).

На Кавказе по кардио-панели (рисунок 6 Б) все народы генетически сходны — Кавказ окрашен в зеленые тона малых генетических расстояний (небольшие отличия обнаруживаются лишь у степных ногайцев). Но по "общей" фарма-панели (рисунок 6 А) область сходства с генофондом осетин крайне мала — почти все генофонды Кавказа от них резко отличаются. Относительно близкими к осетинам ($0,06 < d < 0,07$, желтые тона) оказались только адыги, грузины, ингуши, чеченцы.

Для русских популяций обнаруживаем противоположную картину. Различий по "общей" фарма-панели почти нет (рисунок 6 В) — весь ландшафт окрашен в зеленые тона генетического сходства, охватывающее и русское, и финноязычное, и тюркоязычное население региона (лишь чуваша Татарстана ненамного отличаются от рязанцев). Однако по кардио-панели (рисунок 6 Г) число популяций, генетически несходных с рязанцами, уже заметно больше: и чуваша отличаются значительней, и к ним присоединяются удмурты, бесермяне и горные марийцы ($d \geq 0,08$).

Но еще более яркую метаморфозу демонстрируют карты генетических различий между удмуртами и народами Восточной Европы. Если по "общей" фарма-панели генетически сходные популяции расположены на западе (рисунок 6 Д), то по кардио-панели вектор меняется на противоположный (рисунок 6 Е): западные популяции резко отличны от удмуртов, а область генетического сходства тянется на восток.

Визуализация генетического сходства показывает, что для разных регионов нет единого правила при переходе от совокупности фарма-маркеров к ДНК-маркерам отдельной группы заболеваний. Совокупность результатов позволяет предполагать, что действие отбора различно и по разным группам заболеваний, и по разным факторам воздействия

⁶ И. А. Крылов. "Лебедь, Щука и Рак".

на организм в рамках одной группы заболеваний, и в разных регионах. Поэтому основной стратегией должно быть массовое генотипирование по единой обширной панели фарма-маркеров репрезентативных выборок народонаселения России, которое обеспечивается популяционными биобанками.

Создание картографического атласа распространения ДНК-маркеров, связанных с сердечно-сосудистой патологией, позволяет специалисту любого профиля, не прибегая к понятийному аппарату популяционной генетики и фармакогенетики, получить ответы на многие вопросы. Можно извлечь информацию о степени распространения любого из 24 ДНК-маркеров в любой части Восточной Европы, выявить регионы с его наибольшей частотой, определить закономерности в изменчивости и многое другое. Важное преимущество атласа — создание всех карт по единой технологии, единым параметрам и в одной шкале — позволяет корректно сравнивать любые карты друг с другом, получая некое многомерное пространство изменчивости изучаемых ДНК-маркеров.

Однако, для полноценного использования атласа важно обсудить две проблемы.

Во-первых, проблема соотношения коренного и "тотального" населения. Популяционная генетика во всем мире работает с коренным населением, и именно его частоты представлены на картах. Медицина обычно работает с "тотальным" населением, не оценивая его этническую разнородность. Как разрешить это противоречие? С помощью данных демографии, которая указывает, какую долю составляют разные этносы в "тотальной" популяции: зная частоту ДНК-маркера в каждом из этносов и взяв как вес долю этого этноса в тотальной популяции, с легкостью оцениваем искомую частоту в "тотальном" населении.

Вторая проблема связана с надежностью исходных данных, используемых для построения карт. В отличие от статистического анализа, для картографирования важно иметь как можно больше дробных популяций, покрывающих пространство карты. Но при таком дроблении снижается размер выборки и растет случайная ошибка. Отчасти она компенсируется за счет интерполяционной процедуры построения карты — соседние популяции как бы "корректируют" эту случайную ошибку. Но основным выходом служит увеличение объема выбор-

ки, что обеспечивается развитием популяционных биобанков.

Заключение

Изучение частоты носительства полиморфных генов является важным этапом внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Решение о необходимости фармакогенетического тестирования для персонализации терапии может приниматься в зависимости от этнической принадлежности пациента, что исключает необходимость избыточного необоснованного назначения тестирования пациентов. Проведение широких популяционных фармакогенетических исследований необходимо для выявления частоты носительства клинически значимых полиморфных генов и определения этнических групп, в которых проведение фармакогенетического тестирования может применяться для снижения нежелательных реакций и/или увеличения эффективности фармакотерапии и будет экономически обоснованно.

Созданный картографический атлас изменчивости кардиологических маркеров в населении Восточной Европы является стартовой площадкой для развития геногеографических исследований разных групп населения в разных регионах, которые должны базироваться на изучении популяций по единой панели фармакогенетических маркеров и по репрезентативным выборкам народонаселения, которое обеспечивается популяционными биобанками.

Благодарности. Авторы благодарят АНО "Биобанк Северной Евразии" за предоставление коллекций ДНК. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 21-14-00363 (биоинформатический и картографический анализ) и Государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ "МГНЦ" (статистический анализ, интерпретация результатов).

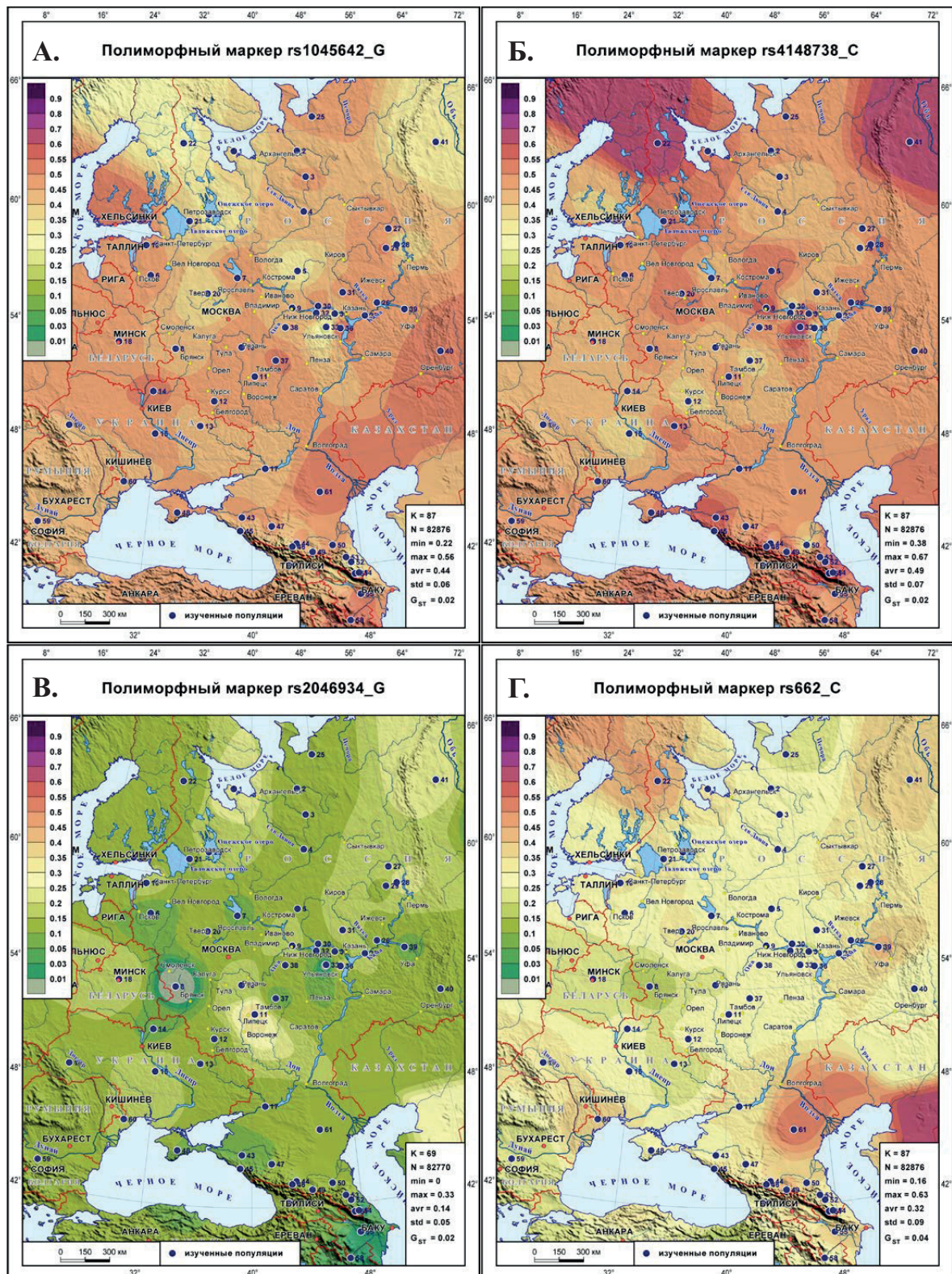
Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 21-14-00363 (биоинформатический анализ, картографический анализ) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра им. академика Н. П. Бочкова (статистический анализ, интерпретация результатов, написание статьи).

Литература/References

1. Balanovska EV, Zhabagin MK, Agdzhoyan AT, et al. Population biobanks: organizational models and prospects of application in gene geography and personalized medicine. *Russ J Genetics*. 2016;52(12):1371-87. (In Russ.) Балановская Е.В., Жабегин М.К., Агджоян А.Т. и др. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине. *Генетика*. 2016;52(12):1371-87. doi:10.7868/S001667581612002X.
2. Balanovska EV, Balanovsky OP. Russian gene pool on the Russian Plain. Moscow: Luch, 2007. p. 412. (In Russ.) Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. М.: Луч, 2007. 412 с. ISBN: 978-5-87140-267-2.
3. Balanovsky OP. The Gene Pool of Europe. Moscow: Tovari-shhestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2015. p. 354 (In Russ.) Балановский О.П. Генофонд Европы. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2015. 354 с. ISBN: 978-5-9907157-0-7.
4. Balanovsky O, Dibirova K, Dybo A, et al. Parallel evolution of genes and languages in the Caucasus region. *Mol Biol Evol*. 2011;28(10):2905-20. doi:10.1093/molbev/msr126.
5. The Human Population Genetics. In: Medical genetics: National guidelines. Moscow: GEHOTAR-Media, 2022:216-54. (In Russ.) Популяционная генетика человека. В кн: Медицинская генетика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022:216-54. doi:10.33029/9704-6307-9-GEN-2022-1-896. ISBN: 978-5-9704-6307-9.
6. Balanovska E, Lukianova E, Kagazheva J, et al. Optimizing the genetic prediction of the eye and hair color for North Eurasian populations. *BMC Genomics*. 2020;21(Suppl 7):527. doi:10.1186/s12864-020-06923-1.
7. Balanovsky OP, Petruschenko VS, Gorin IO, et al. The accuracy of predicting eye and hair pigmentation based on genetic markers in Russian populations. *Bulletin of RSMU*. 2019;(5):25-41. (In Russ.) Балановский О.П., Петрушенко В.С., Горин И.О. и др. Точность предикции пигментации волос и глаз по генетическим маркерам для популяций России. *Вестник РГМУ*. 2019;5:25-41. doi:10.24075/vrgmu.2019.069.
8. Balanovska EV, Gorin IO, Koshel' SM, et al. Gene geographic atlas of DNA markers controlling the color of human eyes and hair. *Russ J Genetics*. 2021;57(12):1356-75. (In Russ.) Балановская Е.В., Горин И.О., Кошель С.М. и др. Геногеографический атлас ДНК-маркеров, контролирующих цвет глаз и волос человека. *Генетика*. 2021;57(12):1356-75. doi:10.31857/S0016675821120031.
9. Gorin IO, Petruschenko VS, Zapisetskaya YS, et al. Application of the population biobank for analysis of the distribution of the clinically significant DNA markers in the Russian populations: bioinformatic aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2732. (In Russ.) Горин И.О., Петрушенко В.С., Записецкая Ю.С. и др. Применение популяционного биобанка для анализа распространенности клинически значимых ДНК-маркеров в населении России: биоинформатические аспекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2732. doi:10.15829/1728-8800-2020-2732.
10. Gorin IO, Balanovsky OP, Kozlov OV, et al. Determining the area of ancestral origin for individuals from North Eurasia based on 5,000 SNP markers. *Front. Genet*. 2022;13:902309. doi:10.3389/fgene.2022.902309.
11. Balanovska EV, Petruschenko VS, Koshel SM, et al. Cartographic atlas of frequency variation for 45 pharmacogenetic markers in populations of Russia and its neighbor states. *Bulletin of RSMU*. 2020;(6):39-52. (In Russ.) Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М. и др. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран. *Вестник РГМУ*. 2020;(6):39-52. doi:10.24075/vrgmu.2020.080.
12. Balanovska EV, Napol'skikh VV, Churakov VS, et al. Gene pools of Udmurts and Besermians in the context of Finno-Ugric and other neighboring ethnic groups: the genome-wide and pharmacogenetic data. *Yearbook of Finno-Ugric Studies*. 2022;16(20):328-46. (In Russ.) Балановская Е.В., Напольских В.В., Чураков В.С. и др. Генофонды удмуртов и бесермян в контексте финно-угорских и других окружающих народов: полногеномные и фармакогенетические данные. *Ежегодник финно-угорских исследований*. 2022;16(2):328-46. doi:10.35634/2224-9443-2022-16-2-328-346.
13. Balanovska EV, Gorin IO, Ponomarev GY, et al. Footprints of interaction among Finnic-speaking, Slavic, and Turkic-speaking populations in modern gene pool and their reflection in pharmacogenetics. *Bulletin of RSMU*. 2022;(2):20-9. (In Russ.) Балановская Е.В., Горин И.О., Пономарев Г.Ю. и др. Следы взаимодействия финноязычного, славянского и тюркоязычного населения в современном генофонде и их отражение в фармакогенетике. *Вестник РГМУ*. 2022;2:20-9. doi:10.24075/vrgmu.2022.019.
14. Balanovska EV, Agdzhoyan AT, Gorin IO, et al. In search of the Alan heritage: the genetic history of the North Caucasus according to genome-wide data on the autosomal gene pool. *Moscow University Anthropology Bulletin. Series 23*. 2022;3(2022):48-62. (In Russ.) Балановская Е.В., Агджоян А.Т., Горин И.О. и др. В поисках аланского следа: генетическая история Северного Кавказа по полногеномным данным об аутосомном генофонде. *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2022;3(2022):48-62. doi:10.32521/2074-8132.2022.3.048-062.
15. Ol'kova MV, Petruschenko VS, Ponomarev GY. Analysis of 13 TP53 and WRAP53 polymorphism frequencies in Russian populations. *Bulletin of RSMU*. 2021;(1):33-42. (In Russ.) Олькова М.В., Петрушенко В.С., Пономарев Г.Ю. Анализ частот 13 полиморфизмов в генах TP53 и WRAP53 в российских популяциях. *Вестник РГМУ*. 2021;(1):33-42. doi:10.24075/vrgmu.2021.001.
16. Ol'kova MV, Balanovsky OP. 10 CDKN2A and RB1 genes' markers frequency research in Russian populations. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(9):347-55. (In Russ.) Олькова М.В., Балановский О.П. Исследование частот 10 полиморфных маркеров генов CDKN2A и RB1 в российских популяциях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(9):347-55. doi:10.47056/0365-9615-2021-172-9-347-355.
17. Kozlov AI, Balanovsky OP, Vershubskaya GG, et al. Genetically determined trehalase deficiency in various population groups of Russia and neighboring countries. *Vopr Pitan*. 2021;90(5):96-103. (In Russ.) Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г. и др. Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран. *Вопросы питания*. 2021;90(5):96-103. doi:10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.
18. Balanovsky O, Petruschenko V, Mirzaev K, et al. The variation of genome sites associated with severe COVID-19 across populations the worldwide and national patterns. *Pharmgenom Pers Med*. 2021;14:1391-402. doi:10.2147/PGPM.S320609.

19. Balanovska EV, Gorin IO, Petrushenko VS, et al. Gene Geography in Russia and the world of SNP markers of the LZTFL1 gene associated with severe COVID-19. Bulletin of RSMU. 2022;(5):31-40. (In Russ.) Балановская Е. В., Горин И. О., Петрушенко В. С. и др. Геногеография в России и мире SNP-маркеров гена LZTFL1, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19. Вестник РГМУ. 2022;(5):31-40. doi:10.24075/vrgmu.2022.047.
20. Vos T, Lim S S, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
21. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(2):181-205. doi:10.1177/2047487319893035.
22. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
23. Health care in Russia. 2019: Statistical compendium. Moscow. 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. Москва. 2019. 170 с. ISBN: 978-5-89476-470-2.
24. Koshel SM. Geoinformation technologies in Gene Geography. In: Sovremennaja geograficheskaja kartografija. Moscow: Data+. 2012;158-66. (In Russ.) Кошель С. М. Геоинформационные технологии в геногеографии. В кн: Современная географическая картография. М.: Дата+. 2012;158-66. ISBN: 978-5-94559-012-0. EDN: TBEVEF.

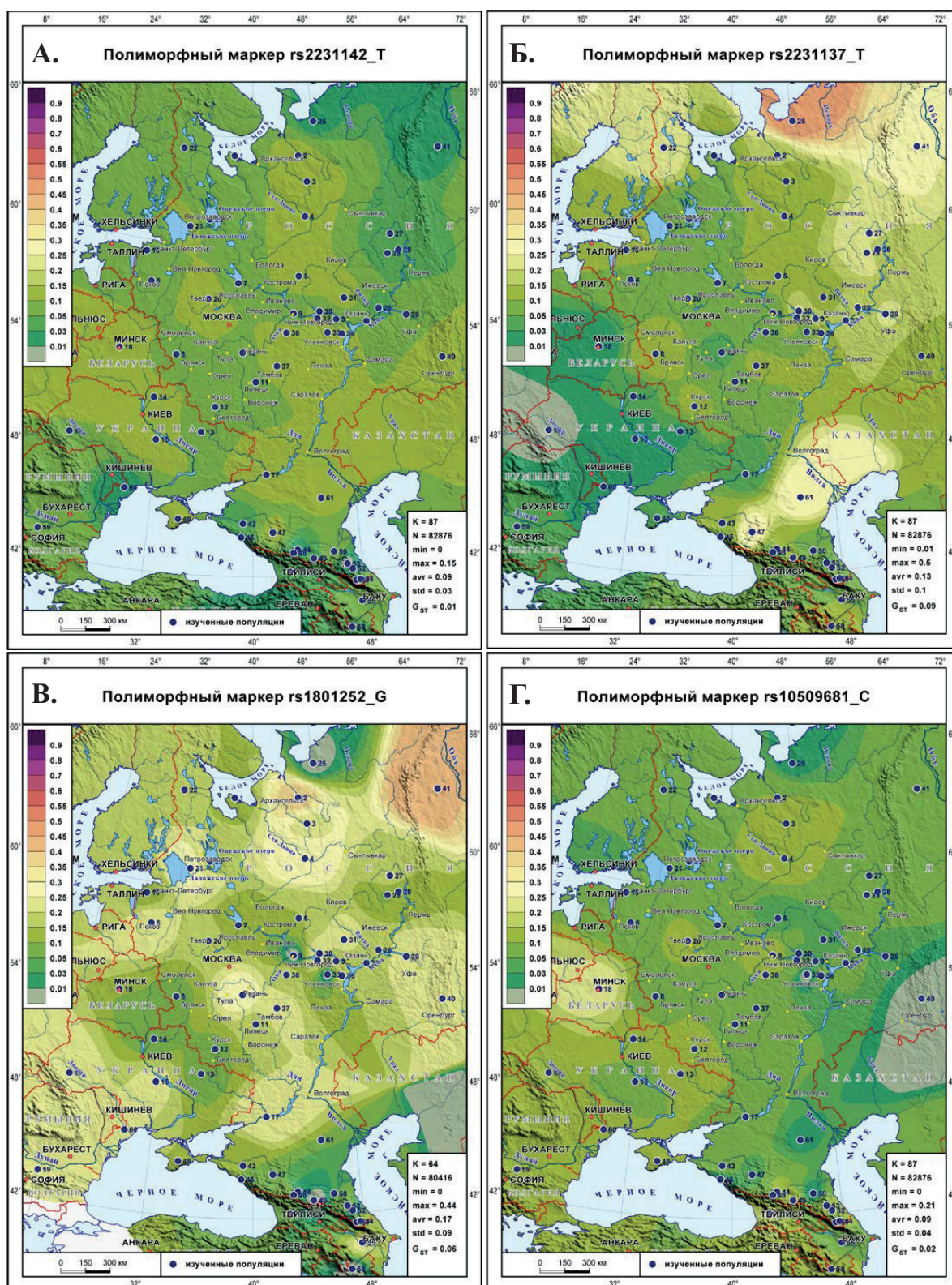
Приложение



Приложение. Рис. 1 Генетический ландшафт распространения маркеров ABCB1, P2RY12 и PON1: А) маркера rs1045642 (G) гена ABCB1; Б) маркера rs4148738 (C) гена ABCB1; В) маркера rs2046934 (G) гена P2RY12; Г) маркера rs662 (C) гена PON1.

Примечание: на каждой карте в легенде слева дана шкала цветовых интервалов: красно-фиолетовые тона — высокая частота ($\geq 50\%$), желто-оранжевые — средний диапазон (20-50%), зеленые и салатовые — низкие значения (1-20%), серый цвет $< 1\%$. Изученные популяции на картах обозначены темно-синими кружками и сопровождаются номером согласно таблице 1 Приложения. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Приложение



Приложение. Рис. 2 Генетический ландшафт распространения маркеров ABCG2, ADRB1 и CYP2C8: А) маркера rs2231142 (Т) гена ABCG2; Б) маркера rs2231137 (Т) гена ABCG2; В) маркера rs1801252 (G) гена ADRB1; Г) маркера rs10509681 (C) гена CYP2C8. Примечание: см. рисунок 1 Приложения. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Приложение. Таблица 1

Изученные популяции

Номер популяции*	Популяция	Объем выборки из популяции (п, человек)	Название метапопуляции на графике главных компонент**	Объем выборки из метапопуляции (п, человек)	Лингвистическая принадлежность метапопуляций
1	Русские северные поморы (Приморский и Онежский р-ны Архангельской обл.)	55	Рус-Арх	213	Славяне
2	Русские северные Лешуконского р-на Архангельской обл.	35	Рус-Арх		Славяне
3	Русские северные Пинежского р-на Архангельской обл.	66	Рус-Арх		Славяне
4	Русские северные Красноборского р-на Архангельской обл.	57	Рус-Арх		Славяне
5	Русские северные Вологодской и Костромской обл.	55	Рус-север	205	Славяне
6	Русские центральные Новгородской и Псковской обл.	77	Рус-север		Славяне
7	Русские центральные Ярославской обл.	73	Рус-север		Славяне
8	Русские центральные Тверской, Брянской и Смоленской обл.	63	Рус-центр	142	Славяне
9	Русские центральные Нижегородской обл.	30	Рус-центр		Славяне
10	Русские южные Калужской и Рязанской обл.	49	Рус-центр		Славяне
11	Русские южные Тамбовской и Воронежской обл.	42	Рус-юг	166	Славяне
12	Русские южные Орловской, Курской и Белгородской обл.	60	Рус-юг		Славяне
17	Казачи (донские, кубанские, некрасовские, терские)	64	Рус-юг		Славяне
13	Украинцы юго-восточные	36	Украинцы	206	Славяне
14	Украинцы северо-восточные	72	Украинцы		Славяне
15	Украинцы центральные	38	Украинцы		Славяне
16	Украинцы западные	60	Украинцы		Славяне
18	Белорусы	50	—	—	—
20	Карелы тверские	80	Карелы	157	Финно-угры
21	Карелы Карелии южные	55	Карелы		Финно-угры
22	Карелы Карелии северные, саамы	22	Карелы		Финно-угры
23	Вепсы	39	Вепсы	87	Финно-угры
19	Ижора ивудь	48	Вепсы		Финно-угры
24	Финны	37	—	—	—
25	Ненцы	21	—	—	—
26	Удмурты и бесермяне	90	Удмурты	90	Финно-угры
27	Коми-пермяки северные	86	Коми-перм	218	Финно-угры
28	Коми-пермяки юго-восточные	81	Коми-перм		Финно-угры
29	Коми-пермяки юго-западные	51	Коми-перм		Финно-угры
30	Мари горные	52	Мари	129	Финно-угры
31	Мари луговые	77	Мари		Финно-угры
32	Чуваши верховые	37	Чуваши	134	Тюрки
33	Чуваши низовые	18	Чуваши		Тюрки
34	Чуваши средненизовые	79	Чуваши		Тюрки
35	Татары казанские и кряшены Татарстана, татары Башкирии	85	Татары	156	Тюрки
36	Татары мишари	71	Татары		Тюрки
37	Мордовия (мокша, шокша)	65	Мордва	155	Финно-угры
38	Мордовия (эрзя)	90	Мордва		Финно-угры
39	Башкиры западные и северные	63	—	—	—
40	Башкиры юго-восточные	37	—	—	—
41	Манси	40	—	—	—
42	Ханты	56	—	—	—
43	Адыгейцы	45	—	—	—

Приложение. Таблица 1. Продолжение

Номер популяции*	Популяция	Объем выборки из популяции (п, человек)	Название метапопуляции на графике главных компонент**	Объем выборки из метапопуляции (п, человек)	Лингвистическая принадлежность метапопуляций
44	Кабардинцы, черкесы, абазины	48	—	—	—
45	Шапсуги, убыхи	34	—	—	—
46	Тюрки Кавказа (карачаевцы, балкарцы, кумыки)	40	—	—	—
47	Ногайцы (кубанские, караногайцы, ставропольские, астраханские)	56	—	—	—
48	Крым (крымские татары, караимы, греки)	39	—	—	—
49	Осетины	39	—	—	—
50	Нахские народы (чеченцы, ингуши)	45	—	—	—
51	Рутульцы, цахуры	40	—	—	—
52	Даргинцы, кубачинцы, кайтагцы, лакцы	36	—	—	—
53	Аварцы, дидойцы, гинухцы	44	—	—	—
54	Агульцы, табасаранцы, лезгины	35	—	—	—
55	Азербайджанцы	74	—	—	—
56	Армяне	37	—	—	—
57	Грузия	32	—	—	—
58	Фарсиязычные народы, курды, езиды, талыши	38	—	—	—
59	Славяне Балкан	70	—	—	—
60	Молдавия (молдаване, гагаузы)	20	—	—	—
61	Калмыки	36	—	—	—

Примечания: * — номер популяции на картах рисунков 1-5 статьи, рисунков 1 и 2 Приложения; ** — метапопуляции на графиках главных компонент на рисунке 5 статьи.

Приложение. Таблица 2

Состав общей фармакогенетической панели ("фарма"-панели)

Идентификатор	Хромосома	Позиция в сборке GRCh37	Название гена/фрагмента генома	Приоритет при CC3
rs3892097	22	42524947	CYP2D6	1
rs1065852	22	42526694	CYP2D6	1
rs28371725	22	42523805	CYP2D6	1
rs776746	7	99270539	CYP3A5	1
rs12248560	10	96521657	CYP2C19	1
rs4244285	10	96541616	CYP2C19	1
rs4986893	10	96540410	CYP2C19	1
rs2242480	7	99361466	CYP3A4	1
rs1057910	10	96741053	CYP2C9	1
rs1799853	10	96702047	CYP2C9	1
rs2108622	19	15990431	CYP4F2*3	1
rs2244613	16	55844609	CES1	1
rs7294	16	31102321	VKORC1	1
rs9923231	16	31107689	VKORC1	1
rs9934438	16	31104878	VKORC1	1
rs4149056	12	21331549	SLCO1B1	1
rs1045642	7	87138645	ABCB1	2
rs4148738	7	87163049	ABCB1	2
rs2046934	3	151057642	P2RY12	2
rs662	7	94937446	PON1	2
rs2231142	4	89052323	ABCG2	3
rs2231137	4	89061114	ABCG2	3
rs1801252	10	115804036	ADRB1	3
rs10509681	10	96798749	CYP2C8	3

Приложение. Таблица 2. Продолжение

Идентификатор	Хромосома	Позиция в сборке GRCh37	Название гена/фрагмента генома	Приоритет при CC3
rs657152	9	136139265	<i>ABO</i> (Intron Variant)	
rs11385942	3	45876460	<i>LZTFL1</i> (Intron Variant)	
rs2032582	7	87160618	<i>ABCB1</i>	
rs1128503	7	87179601	<i>ABCB1</i>	
rs4680	22	19951271	<i>COMT</i>	
rs28399433	19	41356379	<i>CYP2A6</i>	
rs5031016	19	41349774	<i>CYP2A6</i>	
rs8192726	19	41354496	<i>CYP2A6</i>	
rs3745274	19	41512841	<i>CYP2B6</i>	
rs2279343	19	41515263	<i>CYP2B6</i>	
rs3211371	19	41522715	<i>CYP2B6</i>	
rs11572080	10	96827030	<i>CYP2C8</i>	
rs1801160	1	97770920	<i>DPYD</i>	
rs1801159	1	97981395	<i>DPYD</i>	
rs1801265	1	98348885	<i>DPYD</i>	
rs6277	11	113283459	<i>DRD2</i>	
rs1801028	11	113283484	<i>DRD2</i>	
rs1800497	11	113270828	<i>DRD2</i>	
rs1695	11	67352689	<i>GSTP1</i>	
rs1138272	11	67353579	<i>GSTP1</i>	
rs1801131	1	11854476	<i>MTFHR</i>	
rs1801133	1	11856378	<i>MTFHR</i>	
rs4271002	8	18248268	<i>NAT2</i>	
rs1041983	8	18257795	<i>NAT2</i>	
rs1801280	8	18257854	<i>NAT2</i>	
rs1799929	8	18257994	<i>NAT2</i>	
rs1799930	8	18258103	<i>NAT2</i>	
rs1208	8	18258316	<i>NAT2</i>	
rs1799931	8	18258370	<i>NAT2</i>	
rs1495741	8	18272881	<i>NAT2</i>	
rs4646244	8	18247718	<i>NAT2</i>	
rs116855232	13	48619855	<i>NUDT15</i>	
rs1051266	21	46957794	<i>SLC19A1</i>	
rs4148323	2	234669144	<i>UGT1A1</i>	
rs3064744	2	234668881	<i>UGT1A1</i>	
rs2236757	21	34624917	<i>IFNAR2</i> (Intron Variant)	

Рецензия на монографию "Биобанкирование. Национальное руководство", подготовленную коллективом авторов Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию

Гинцбург А. Л.

Поступила 14/11-2022
Принята к публикации 16/11-2022



Для цитирования: Гинцбург А. Л. Рецензия на монографию "Биобанкирование. Национальное руководство", подготовленную коллективом авторов Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3488. doi:10.15829/1728-8800-2022-3488. EDN OIQLRP

Review of the monograph "Biobanking. National Guide", prepared by a team of authors of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists

Ginzburg A. L.

Received: 14/11-2022
Accepted: 16/11-2022

Association of Biobanks and Biobanking Specialists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3488. doi:10.15829/1728-8800-2022-3488. EDN OIQLRP

For citation: Ginzburg A. L. Review of the monograph "Biobanking. National Guide", prepared by a team of authors of the National

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SNP — Single Nucleotide Polymorphism.

В начале осени 2022г вышла в свет монография, давно ожидаемая широким кругом специалистов — от сотрудников биобанков до врачей и научных работников исследовательских медицинских центров, организаторов здравоохранения и юристов, производителей и поставщиков оборудования и материалов для биомедицинских исследований: Биобанкирование. Национальное руководство / Анисимов С. В., Ахмеров Т. М., Балановский О. П. и др.; Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию. — Москва: ООО "Издательство ТРИУМФ", 2022. — 308 с. — ISBN 978-5-93673-322-2.

Роль биобанкирования, как необходимого инструмента инновационного развития медицинских технологий в России, была определена в приказе Минздрава России "Об утверждении научных платформ медицинской науки" в 2013г. На сегодняшний день создание и последовательное развитие сети биобанков является важнейшим инфраструктурным звеном исследовательской работы не только на

фундаментальном, но и на трансляционном и клиническом этапах биомедицины. Именно биобанки в необходимом количестве обеспечивают высококачественным стандартным биоматериалом научные разработки в области медицины, включая подходы к ранней диагностике, прогнозированию и борьбе с онкологическими, сердечно-сосудистыми, инфекционными и другими заболеваниями, создание современной профилактической среды и развитие персонализированной медицины, валидацию лекарственных препаратов и диагностикомов, в т.ч. генетических. Масштаб и многообразие научно-медицинских исследований в настоящее время не могут быть обеспечены биоматериалом необходимого объема и качества из институтских и частных коллекций. Появление в мире большого количества биобанков разного профиля является своевременным ответом на растущие потребности биомедицинских наук.

Биобанк представляет собой структуру, способную по единым мировым стандартам организо-

вать сбор и длительное безопасное ответственное хранение большого (необходимого) количества биологических образцов и ассоциированных с ними данных для ведения научных исследований как в текущем режиме, так и в будущем. Биообразцы и сопутствующая информация от участников научных исследований хранятся в биобанке при соблюдении всех этических и правовых норм. Применение стандартизированного регламента биобанкирования в рамках пробоподготовки и хранения различного биоматериала обеспечивает воспроизводимость результатов научных исследований.

В настоящее время в России стремительно и успешно развивается направление биобанкирования: создаются с нуля и образуются на основе имеющихся коллекций полноценные биобанки, организованные в соответствии с мировыми стандартами. Наличие биобанков современного уровня становится залогом успешного развития биомедицинской науки и внедрения новых перспективных разработок в клиническую практику.

В марте 2019г с целью объединения специалистов и исследовательских центров для создания и развития сети биобанков в России была зарегистрирована "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" (НАСБИО). Создание НАСБИО явилось стартовой точкой интеграционных процессов между отдельными российскими отраслевыми, институтскими и коммерческими биобанками и их превращением в единую систему поддержки биомедицинских разработок на государственном уровне. Одной из главных задач НАСБИО является разработка и внедрение единых стандартов функционирования российских биобанков на основе опыта международных регулирующих организаций, лидирующих в области регламентирования деятельности биобанков.

Учитывая вышеизложенное, можно без преувеличения сказать, что выход в свет в 2022г монографии "Биобанкирование. Национальное руководство", подготовленной экспертами НАСБИО, является крупным событием, в первую очередь, для специалистов в области биомедицины. В монографии собрана информация как о фундаментальных аспектах биобанкирования, так и о важных практических деталях сбора, пробоподготовки, транспортировки, хранения и контроля качества разного биоматериала для научно-исследовательских це-

лей. Актуальность выпуска первого Национального руководства по биобанкированию продиктована и отсутствием в текущих версиях стандарта ГОСТ Р ИСО 20387 и "Передовых практик" Международного общества биологических репозиториях и репозиториях окружающей среды (ISBER) подробных рекомендаций по условиям биобанкирования некоторых видов биоматериала, а также необходимостью подачи детального материала на русском языке.

Руководство представляет собой монографию, состоящую из трех разделов, включающих 13 глав, где изложена подробная информация о роли биобанков в развитии современной медицины и биологии; о национальных и международных организациях, объединяющих биобанки; об этических, юридических и организационных аспектах биобанкирования, информационных технологиях и системе менеджмента качества биобанков, об их значении для биологической безопасности страны. В монографии также представлены материалы, касающиеся практических аспектов работы биобанков, таких как особенности биобанкирования и контроля качества образцов биологических жидкостей (кровь, сыворотка, плазма), нуклеиновых кислот, клеточных линий, морфологического материала; повышение качества и воспроизводимости научных исследований. Завершается руководство обзорной главой, посвященной мировым передовым практикам и рекомендациям по биобанкированию.

Монография хорошо структурирована, весь материал изложен в доступной форме и прекрасно проиллюстрирован рисунками и таблицами, что помогает восприятию представленной информации. Полнота и разнообразие изложенного материала, обширный спектр затрагиваемых проблем позволяют рекомендовать монографию "Биобанкирование. Национальное руководство" для исследователей медицинского и биологического профиля, использующих в своей работе биоматериалы, организаторов и персонала биобанков, а также для сотрудников клиничко-диагностических и научных лабораторий, студентов и аспирантов.

В заключение следует отметить, что данное Руководство необходимо тиражировать и повсеместно внедрять в практику научно-медицинских исследований для повышения их эффективности и качества.

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.rosradio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещенов А. С.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018 г.

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 21 11'2022 Часть 2

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Явлов И. С. (Москва, Россия)

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бузиашивили Ю. И. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галевич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardioasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПН № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.21 11'2022 Part 2

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigsky per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие

Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г., Зеленина А. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Куценко В. А., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Драпкина О. М.

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" (ФГБУ НМИЦ ТПМ).
Москва, Россия

Методическое пособие содержит описание эпидемиологических методов исследования, дает анализ ключевых понятий эпидемиологии (популяция, выборка, фактор риска (ФР)), в контексте приоритетов профилактики описывает каждый из основных ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), включая сердечно-сосудистые. Акцент делается на поведенческие и опосредованные ими биологические ФР, такие как потребление табака и алкоголя, нерациональное питание (низкое потребление овощей и фруктов), гиподинамия, повышенное артериальное давление, дислипидемия и ожирение, гипергликемия и сахарный диабет.

Методическое пособие создано с целью популяризации эпидемиологических исследований, расширения сферы использования их результатов врачами-клиницистами, врачами первичного звена здравоохранения, специалистами центров медицинской профилактики, организаторами профилактических мероприятий, а также лицами, принимающими решения в системе здравоохранения. Сфера реализации результатов эпидемиологических исследований охватывает как планирование профилактических программ по коррекции ФР у населения, так и мониторинг эффективности профилактических мероприятий. Материалы пособия будут полезны также при разработке популяционной, региональной и муниципальной стратегии профилактики ХНИЗ и ФР их развития в России.

Ключевые слова: эпидемиология, популяция, выборка, факторы риска, популяционное здоровье, прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Пособие подготовлено коллективом Отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр

терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва в рамках государственного задания на 2020-2022 гг № АААА-А20-120013090086-0 "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)".

Организация-разработчик: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Рецензент: руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, в.н.с., д.м.н. Кутишенко Н. П.

Поступила 01/11-2022

Принята к публикации 15/11-2022



Для цитирования: Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г., Зеленина А. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Куценко В. А., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):3475. doi:10.15829/1728-8800-2022-3475. EDN QTJIE7

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gmuromtseva@gnicpm.ru

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, г.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Вилков В. Г. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Зеленина А. А. — м.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-4720-6674, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — д.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Котова М. Б. — к.п.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Куценко В. А. — м.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Максимов С. А. — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Муромцева Г. А.* — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., доцент, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological Rationale

Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Vilkov V.G., Zelenina A.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Karamnova N.S., Kotova M.B., Kutsenko V.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Shvabskaya O.B., Yarovaya E.B., Drapkina O.M.
Ministry of Health of the Russian Federation
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The methodological rationale contains a description of epidemiological research methods, provides an analysis of the key concepts of epidemiology (population, sample, risk factor (RF)), in the context of prevention priorities, as well as describes each of the main RFs for noncommunicable diseases (NCDs), including cardiovascular diseases. Emphasis is placed on behavioral and mediated biological RFs, such as smoking and alcohol consumption, poor nutrition (low consumption of vegetables and fruits), physical inactivity, high blood pressure, dyslipidemia and obesity, hyperglycemia and diabetes.

The methodological rationale was created with the aim of popularizing epidemiological studies, expanding the scope of its use by clinicians, primary care physicians, specialists from medical prevention centers, providers of preventive measures, as well as decision makers in the healthcare system. The sphere of the implementation of epidemiological data covers both the planning of preventive programs for the modification of risk factors in the population, and monitoring the effectiveness of preventive measures. These materials will also be useful in the development of a population, regional and municipal strategy for the prevention of NCDs and related RFs in Russia.

Keywords: epidemiology, population, sample, risk factors, population health, prediction of adverse cardiovascular events.

Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Vilkov V.G. ORCID: 0000-0003-0263-494X,

Zelenina A.A. ORCID: 0000-0003-4720-6674, Evstifeeva S.E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Karamnova N.S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Kotova M.B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Maksimov S.A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Muromtseva G.A.* ORCID: 0000-0002-0240-3941, Shvabskaya O.B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
gmuromtseva@gnicpm.ru

Received: 01/11-2022

Accepted: 15/11-2022

For citation: Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Vilkov V.G., Zelenina A.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Karamnova N.S., Kotova M.B., Kutsenko V.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Shvabskaya O.B., Yarovaya E.B., Drapkina O.M. How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological Rationale. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3475. doi:10.15829/1728-8800-2022-3475. EDN QTJJET

Оглавление

Список сокращений.....	141
Словарь терминов	142
Введение	144
1. Эпидемиологические методы исследования	144
2. Ключевые понятия: популяция, выборка, факторы риска.....	145
3. Факторы риска в контексте приоритетов профилактики.....	149
Курение.....	149
Пагубное потребление алкоголя	150
Низкая физическая активность.....	153
Питание. Овощи и фрукты	154
Ожирение	155
Артериальная гипертензия.....	156
Дислипидемия.....	160
Гипергликемия	161
Заключение.....	164
Литература/References	165

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония
АГП — антигипертензивные препараты
АД — артериальное давление
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization)
ДЛП — дислипидемия
ЗОЖ — здоровый образ жизни
ИМ — инфаркт миокарда
ЛВП — липопротеины высокой плотности
ЛНП — липопротеины низкой плотности
НФА — низкая физическая активность
ОиФ — овощи и фрукты
ООН — Организация Объединенных Наций
РФ — Российская Федерация
СД — сахарный диабет
СД 2 — сахарный диабет 2 типа
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФА — физическая активность
ФР — фактор риска
ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
ХС — холестерин
ХС неЛВП — холестерин не (без) липопротеинов высокой плотности
ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации
ЭГИДА-Москва — Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе
ADA — American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация)
IDF — International Diabetes Federation (Международная диабетическая федерация)

Словарь терминов

Валидность, достоверность исследования (validity). Характеристика, показывающая, в какой степени результат измерения (выводы исследования) соответствует истинной величине и оправдывается при проверке методов исследования, репрезентативности выборки исследования и свойств популяции, из которой она сформирована¹ [1].

Валидность внутренняя (internal validity), син. **внутренняя достоверность исследования**. Характеристика указывает на то, что различия между группами исследования и сравнения могут быть отнесены только к изучаемому эффекту, за исключением ошибки выборки¹. По этому показателю судят, насколько хорошо проведено исследование и насколько выводы, сделанные в данном исследовании, достоверны.

Валидность внешняя (external validity), син. **достоверность внешняя, обобщаемость** (generalizability). Исследование считается внешне достоверным, если выводы, полученные по его результатам, можно экстраполировать на более широкую категорию объектов или другую популяцию при условии, что формирование выборки и природа проведенного исследования не противоречат такому обобщению¹.

Воспроизводимость (reliability). Воспроизводимость характеризует вероятность получения одного и того же результата другими исследователями при повторных измерениях².

Выборка (sample). Это часть популяции, полученная путем отбора по одному или нескольким признакам, по характеристикам которой можно судить о характеристиках популяции [1].

Выборка представительная (representative sample). Это случайно отобранная выборка предварительно рассчитанного объема, размер которого необходим и достаточен для получения данных, правильно характеризующих всю изучаемую популяцию².

Выборка случайная (random sample). Выборка, вероятность попадания в которую для каждого индивидуума в популяции одинакова [1].

Выживаемость, син. **выживание** (survival). Это способ описания прогноза изучаемого состояния (заболевания, фактора риска (ФР)), используемый для оценки состояния здоровья популяции или стандартов (качества) терапии в клинических испытаниях. Показателями выживаемости являются: *период выживания, частота выживания и др.*

Промежуток времени (*период выживания*) от даты выявления изучаемого состояния (постановки диагноза, выявления ФР, начала лечения заболевания, или начала наблюдения), в течение которого пациенты (участники выборки), у которых было диагностировано это состояние, остаются живы. *Частота выживания* (survival rate) — это доля (процент) выживших в изучаемой группе в течение заданного периода выживания¹.

Показатели выживания основаны на популяции в целом и не могут быть применены непосредственно к отдельному человеку.

Дожитие. Временной период, который человек проживает до определённого срока или возраста без наступления определенного исхода (например, дожитие до наступления заболевания или смерти)³.

Заболеваемость (morbidity), син. **нездоровье и слабость** (sickness, illness). Это любое отклонение, субъективное или объективное, от состояния физиологического или психологического здоровья¹. Как статистический показатель, заболеваемость — это распространенность болезней среди населения или отдельных его групп⁴.

Инцидент, инцидентность, инцидент (incidence), син. **число новых случаев** (incident number/incident cases). Это число случаев заболевания, возникших в течение определенного времени в определенной популяции. В более общем смысле, это количество новых событий (например, новых случаев болезни в определенной популяции), возникших за определенный период времени⁵.

¹ Эпидемиологический словарь. 4е издание. Под редакцией Ласта Д. М. для Международной эпидемиологической ассоциации. М., 2009. 316 с.

² Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией С. А. Бойцова. М., 2016. 111 с. <http://www.gnicpm.ru>.

³ Ефремова Т. Ф. Новый словарь русского языка. Толково-словообразовательный. М.: Русский язык, 2000.

⁴ Современная энциклопедия. [Интернет-ресурс]. 2000. <http://niv.ru/doc/encyclopedia/modern/fc/slovar-199-1.htm#zag-3847>. (дата обращения 29.09.2022).

⁵ Prevalence and Incidence. WHO Bull, 1966;35:783-4.

Конечная точка (endpoint), син. **"исход" исследования (outcome)** — это наступление у участника исследования изучаемого события (заболевания, ФР, смерти)⁶.

Обобщаемость (generalizability). См. валидность внешняя, достоверность внешняя.

Отклик на обследование (response rate). Доля участников выборки, согласившихся на участие в исследовании (обследованных), или количество согласившихся участников выборки, выраженное в процентах относительно общего количества приглашенных участников выборки².

Популяция (population). Это совокупность индивидуумов, из которой отбирается выборка и на которую могут быть распространены результаты, полученные на этой выборке. Популяция может представлять собой все население страны (обычно в эпидемиологических исследованиях), либо ограничена географически, например, населением региона, области, города².

Предтестовая вероятность (pre-test probability). Это вероятность наличия изучаемого состояния (заболевания) до проведения диагностического теста.

Распространенность (prevalence). Это частота изучаемого состояния в группе. Рассчитывается как отношение числа лиц, у которых на момент обследования наблюдается изучаемое состояние (болезнь или исход), к числу всех лиц в группе (популяции или выборке) [1]. Распространенность, рассчитанная по данным, полученным в исследованиях высокого методологического качества, позволяет определить вероятность наличия изучаемого состояния.

Специфичность диагностического теста (specificity). Вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни (доля истинно-отрицательных результатов) [1].

Фактор риска (risk factor). Особенность организма или внешнее воздействие, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания или иному неблагоприятному исходу [1]. В зависимости от задач исследования ФР группируют по категориям на поведенческие, биологические, генетические, социальные, экологические, а также на факторы окружающей и производственной среды, другие.

Чувствительность диагностического теста (sensitivity). Вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни (доля истинно-положительных результатов) [1].

Эпидемиология "epi" — над, среди, "demos" — народ, "logos" — учение. Наука об эпидемиях заболеваний.

⁶ Планируем клиническое исследование. Вопрос № 2: выбор конечных точек. Здравоохранение/Healthcare (журнал Минздрава Республики Беларусь). [Интернет-ресурс]. 2016, № 10. <https://www.zdrav.by/organizatsiya-zdravoohraneniya/planiruem-klinicheskoe-issledovanie-vopros-2-vybor-konechnyh-tochek/>. (дата обращения 15.09.2022).

Введение

Растущее бремя хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляет собой существенную опасность для здоровья населения многих стран, ухудшая качество и снижая продолжительность жизни. Осознание этой угрозы побудило Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) еще в конце прошлого века повысить приоритетность программ по профилактике и контроль за распространением ХНИЗ. Эта инициатива была подхвачена рядом стран. Представители 160 государств-членов, включая 87 министров здравоохранения, приняли участие в работе Первой всемирной конференции по здоровому образу жизни (ЗОЖ) и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Москве 28-29 апреля 2011г⁷. Выступая на конференции, Президент Российской Федерации (РФ) В.В. Путин отметил: *"Для России охрана здоровья граждан была и остаётся важнейшим приоритетом. В вопросах профилактики, формирования приверженности к здоровому образу жизни мы продолжаем развивать традиции, заложенные нашими выдающимися соотечественниками, такими как Боткин и другие"*⁸. На основе глобальной стратегии профилактики ХНИЗ и борьбы с ними был разработан соответствующий план действий, утвержденный Всемирной ассамблеей ВОЗ. В сентябре 2011г состоялось совещание высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (ООН) по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, в котором приняли участие 113 государств-членов, в т.ч. 34 главы государств и правительств. Как результат обсуждения на этом совещании глобальных аспектов профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями, появилась Политическая декларация Генеральной Ассамблеи ООН по профилактике ХНИЗ и борьбе с ними (Нью-Йорк, 19-20 сентября 2011г), назвавшая основной целью профилактики снижение смертности от ССЗ, онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД) и хронической патологии органов дыхания на 25% к 2025г⁹. Все это явилось

предпосылками к проведению в нашей стране первого в новейшей истории эпидемиологического исследования по изучению распространенности ССЗ и их ФР, поскольку в России в структуре смертности населения именно ССЗ занимают почти половину всех случаев смерти.

Последние годы мир интенсивно борется со смертельной эпидемией, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Однако ХНИЗ, и в частности ССЗ, все также занимают ведущее место в структуре смертности, унося в РФ ежегодно более миллиона жизней и дополнительным бременем ложась на плечи системы здравоохранения. Усиление профилактической направленности отечественного здравоохранения должно способствовать снижению популяционных рисков и увеличению продолжительности жизни.

Цель данной методической разработки направлена на создание инструмента для оценки и управления рисками в регионе и обоснованного выбора профилактических мероприятий по коррекции наиболее распространенных ФР ХНИЗ, специфичных для населения данной территории.

1. Эпидемиологические методы исследования

Произошедшие на протяжении прошлого столетия изменения в показателях здоровья населения развитых стран расширили понятие "эпидемиология" ("epi" — над, среди, "demos" — народ, "logos" — учение, наука об эпидемиях заболеваний). Если ранее данное понятие использовалось в отношении инфекционных заболеваний, имевших широкое распространение, то в настоящее время понятие "эпидемиология" имеет отношение и к ХНИЗ, распространение которых приняло характер эпидемии (рисунок 1).

Эпидемиология как наука имеет свои методы и объекты изучения, использует различные методы клинических, статистических, биохимических, инструментально-лабораторных исследований.



Рис. 1 Схема соотношения инфекционной и неинфекционной эпидемиологии.

⁷ WHO. First Global Ministerial Conference on Healthy Lifestyles and NCD Control — About the conference [Electronic resource]. 2011. <https://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2011/04/first-global-ministerial-conference-on-healthy-lifestyles-and-ncd-control/about-the-conference>. (дата обращения 12.07.2021).

⁸ Выступление В.В. Путина на Первой глобальной министерской конференции [Интернет-ресурс]. 2010. <https://ria.ru/20100913/275198820.html>. (дата обращения 10.07.2021).

⁹ United Nations. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. [Electronic resource] 2012. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2011/04/first-global-ministerial-conference-on-healthy-lifestyles-and-ncd-control>. (дата обращения 10.07.2021).

В отличие от клиники, наличие ХНИЗ, выявленных в эпидемиологическом исследовании, не является клиническим диагнозом, а лишь указывает на определенную вероятность его наличия. В условиях обследований больших групп населения требуется использование специальных методов исследования. Накопленный научный опыт позволяет рекомендовать целый ряд простых методов эпидемиологической оценки состояния здоровья для широкого внедрения как с точки зрения клинической, так и экономической целесообразности.

Для эпидемиологии характерен популяционный (широкомасштабный) подход к проблемам здоровья, учитывающий многогранность процесса формирования его показателей — возрастно-половых, климатогеографических, этнических, национальных, социально-экономических, поведенческих особенностей и др. Диалектическая сущность эпидемиологических подходов заключается в изучении связей заболеваний с различными факторами внешней и внутренней среды, т.е. выделение факторов и групп риска.

В практической деятельности врачи первичного звена здравоохранения могут использовать эпидемиологические методы при проведении профилактических (массовых) обследований. Знание и умение правильно применять эти методы позволит точнее выявлять заболевания и группы риска на основе принципов доказательной медицины и экономить ресурсы.

Эпидемиологические методы, позволяющие обеспечить достоверное выявление ХНИЗ и их ФР при массовых обследованиях населения, должны отвечать определенным требованиям.

Эти методы должны быть:

- простыми и удобными;
- не занимать много времени;
- относительно недорогими;
- достаточно объективными;
- обладать хорошей воспроизводимостью;
- иметь высокую чувствительность и специфичность.

Среди наиболее важных аспектов, характеризующих *качество эпидемиологических данных*, из упомянутых выше следует отметить:

Достоверность измерений, валидность (validity) демонстрирует, насколько точно используемый метод измерения отражает изучаемое явление [1].

Воспроизводимость (reliability) характеризует вероятность получения одного и того же результата одним или несколькими исследователями, в т.ч. при повторных измерениях².

Степень информативности метода зависит от его *чувствительности и специфичности*.

Чувствительность определяется как вероятность положительного результата диагностического метода при наличии болезни (т.е. доля истинно-положительных результатов) [1].

Специфичность — это вероятность отрицательного результата диагностического метода в отсутствие болезни (т.е. доля истинно-отрицательных результатов) [1].

Чувствительность и специфичность метода вычисляются по определенной формуле, при условии, что результат верифицируется по уже известному методу, точность которого установлена и который считается эталоном ("золотым стандартом").

Оптимальный метод измерения должен иметь высокую чувствительность и высокую специфичность, т.е. позволять выявить максимальное число больных или лиц с риском заболеваний и редко давать ложноположительную информацию (гипердиагностику). Метод с низкой чувствительностью часто пропускает болезнь из-за ложноотрицательных результатов (при этом больных людей ошибочно информируют об отсутствии у них болезни). В то же время метод с низкой специфичностью часто ошибочно относит здоровых людей к группе больных.

Результаты обследований с применением эпидемиологических методов могут быть использованы для разных целей, что определяет уровень требований к их интерпретации:

— для научных исследований особую важность приобретает методика выбора контингента и формирования выборок для проведения обследования;

— для практических целей, в частности для последующего профилактического вмешательства, в большей степени важны методы, позволяющие регистрировать в динамике показатели, выбранные в качестве индикаторов оценки результатов профилактических вмешательств.

Эпидемиологические методы, отвечающие основным требованиям доказательной медицины, могут с успехом применяться при проведении медицинских профилактических обследований (осмотров). Поскольку, как отмечалось ранее, эпидемиологические методы позволяют выявить высокую степень риска развития заболевания, а не диагностировать его, эти методы могут быть включены в программы первичных профилактических обследований населения, декретированных контингентов, групп риска и пр. Такие обследования (относительно недорогие) позволяют формировать группы пациентов (или группы риска) для более углубленного (более ресурсоемкого) обследования, что важно в условиях ограниченных ресурсов службы здравоохранения.

2. Ключевые понятия: популяция, выборка, факторы риска

По словам английского ученого G. Rose клиническая медицина и эпидемиология должны дополнять друг друга, т.к. они изучают один процесс

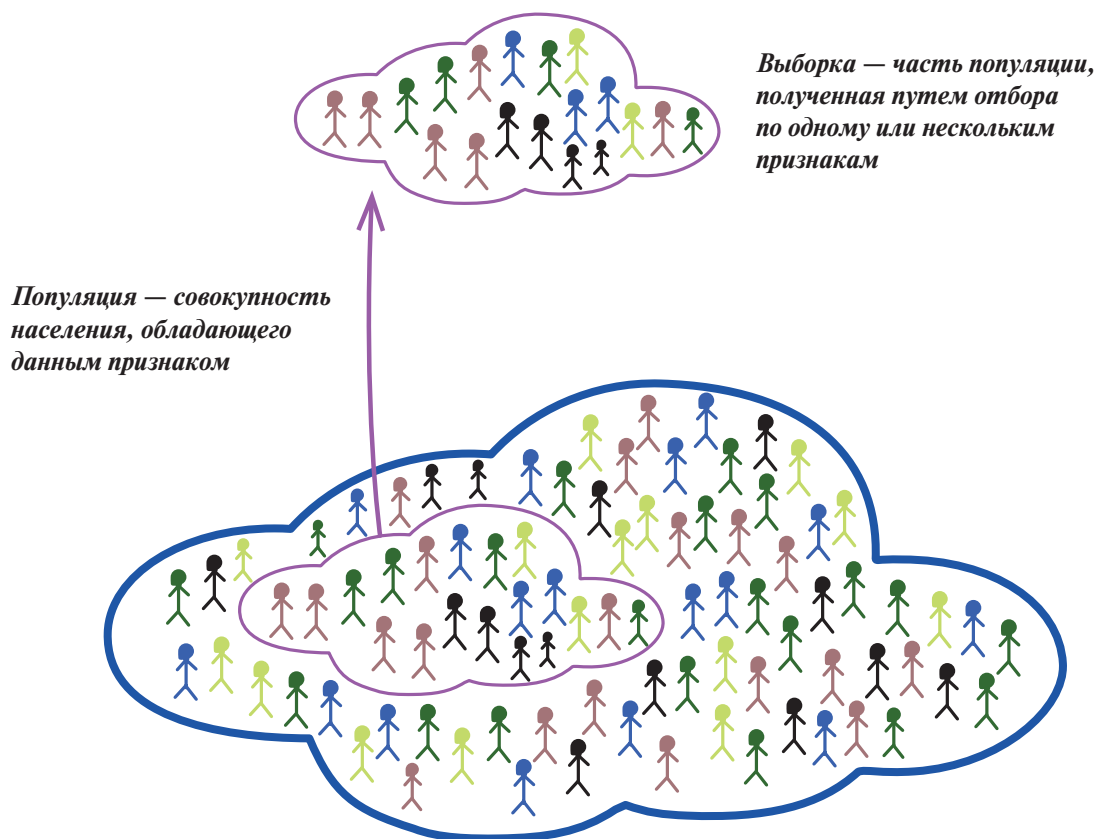


Рис. 2 Популяция и выборка.

"здоровье-болезнь" только на разных этапах формирования и разными подходами — от вероятности и риска развития болезни до углубленного исследования и лечения больного. Клиническая медицина изучает болезнь на основании индивидуального подхода — в эпидемиологии выводы делаются на основании изучения состояния здоровья больших групп населения. Клиническая медицина имеет дело в основном только с больными людьми, тогда как при эпидемиологическом подходе оценивается здоровье населения и выделяются разные уровни риска: "здоровые" — "с риском заболевания" — "больные". Эпидемиология изучает распространение болезненных процессов среди населения, а также факторы, влияющие на развитие или прогрессирование заболевания и появление новых случаев. Эпидемиологические исследования еще называют популяционными, поскольку вопросы и исследования адресованы всему населению либо его большей части. Однако такие сплошные исследования дороги и нецелесообразны. Известно, что если выборка сделана правильно, т.е. она представительна, результаты, полученные на выборке, можно экстраполировать на всю популяцию (рисунок 2).

Еще один показатель репрезентативности — охват обследованием, или отклик. Вычисляется как отношение Числа обследованных к числу при-

глашенных на обследование, в процентах. Выборка должна быть составлена таким образом, чтобы включать в себя представителей большинства категорий населения, проживающего на обследуемой территории. Отсутствие информации о той части популяции, которая не была обследована, может привести к смещению выборки. Для того, чтобы результаты были несмещенными, и отсутствие информации о поведении изучаемого признака в той части популяции, которая не была обследована, не привело к неверной оценке характеристик этого признака во всей выборке, отклик должен составлять не <70%.

Такая величина отклика или "response rate" обеспечивает представительность выборки. Для того, чтобы представительность выборки не нарушалась и существует отклик или "response rate".

Распространенность (prevalence) — это частота некоторого признака или состояния в выборке/популяции. Распространенность рассчитывается как отношение числа лиц, у которых на момент обследования наблюдается изучаемое состояние (болезнь или исход), к числу всех лиц в выборке (популяции). Например, выборка состоит из 2000 взрослых, прикрепленных к участку поликлиники, среди них выявлено 800 лиц с повышенным артериальным давлением (АД). Согласно расчету: $800/2000 \cdot 100\% = 40\%$, — следовательно, распростра-

ненность повышенного АД составляет на данном участке 40%. Распространенность указывает также на априорную, или предтестовую, вероятность заболевания или исхода.

Частота новых случаев, *инцидентность* (incidence) — это отношение числа лиц, у которых в течение определенного времени развилось изучаемое состояние, ко всем обследованным в группе, где исходно этого состояния никто не имел. Для оценки частоты новых случаев формируют выборку (группу) лиц без заболевания (или без изучаемого исхода) и обследуют ее, подсчитывая число новых случаев, появившихся за определенный период [1].

Установлено, что четыре наиболее важных ХНИЗ — ССЗ, рак, хронические респираторные заболевания и СД — вносят наибольший вклад в смертность и общее бремя болезней в большинстве развивающихся стран и в тех экономиках, которые в настоящее время находятся в стадии роста или сокращения. Эти заболевания в значительной степени можно предотвратить, если предпринять эффективные шаги по снижению четырех распространенных ФР, связанных с образом жизни, а именно, потребление табака, нездоровое питание, гиподинамия и чрезмерное потребление алкоголя, а также контролировать биологические ФР, которые играют ведущую роль в прогрессировании болезней.

На рисунке представлена связь между ХНИЗ и их ФР, включая биологические, которые ассоциируются с поведенческими ФР. Корень всего — поведение индивидуума, его образ жизни, привычки и пр. Именно из этих корней вырастает дерево жиз-

ни, здоровой или нездоровой она будет — зависит от нас (рисунок 3).

Динамика профилактической активности и ее эффективность оцениваются с помощью наблюдательных эпидемиологических исследований или мониторингирования ситуации. Иначе говоря, эпидемиология — основа профилактики.

Это значит, что, во-первых, нельзя осуществлять профилактические мероприятия без начальной оценки эпидемиологической ситуации относительно интересующего заболевания или фактора, информации о его причинах, ФР и исходах. Важно знать количественные показатели (их распространенность, частоту новых случаев и др.).

Во-вторых, порядок приоритетов профилактики определяется на основе знаний о распространенности интересующего заболевания или фактора и экономическом ущербе от него, а стратегии профилактики строятся на основании информации о распространенности ХНИЗ и их ФР в популяции, а также о количестве пациентов высокого риска в первичном звене здравоохранения.

В-третьих, раннее выявление заболеваний или ФР дает возможность увеличения продолжительности жизни, в т.ч. сохранения здоровых лет.

В-четвертых, оценка эффективности профилактической программы является необходимой. Важно знать, "работает" ли она, могут ли ее результаты снизить заболеваемость и смертность населения, или эту программу следует закрыть из-за ее бесполезности.

В-пятых, осуществляется оценка объема ресурсов, необходимых для улучшения ситуации, а также оценка эффективности программ профилактики с точки зрения "затраты-эффективность".

Как уже упоминалось, ССЗ занимают в РФ в структуре смертности от всех причин примерно половину, по этой причине профилактические вмешательства, направленные против развития и прогрессирования ССЗ, являются в настоящее время весьма актуальными. Как сказал известный американский кардиолог Ю. Браунвальд: "Предупреждение острых событий должно стать первичной целью кардиологии. Лечение подобно закрытию двери конюшни после того, как из нее украли лошадь". Именно поэтому профилактика — основное направление современной медицины, и, таким образом, профилактические мероприятия в кардиологии направлены на уменьшение частоты первичных и повторных клинических событий, обусловленных заболеваниями, связанными с атеросклерозом.

Мы не всё знаем о причинах возникновения ССЗ и других ХНИЗ, но знаем о так называемых ФР.

По определению Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. (1998), ФР — это *особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска*

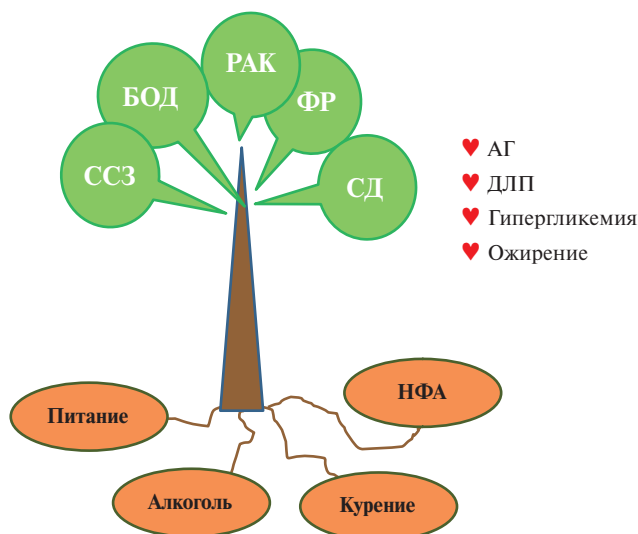


Рис. 3 Ассоциации ХНИЗ с ФР.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, БОД — болезни органов дыхания, ДЛП — дислипидемия, НФА — низкая физическая активность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.



Рис. 4 Континуум развития неинфекционных заболеваний, или профилактический континуум.
Примечание: НФА — низкая физическая активность, ФР — фактор риска.

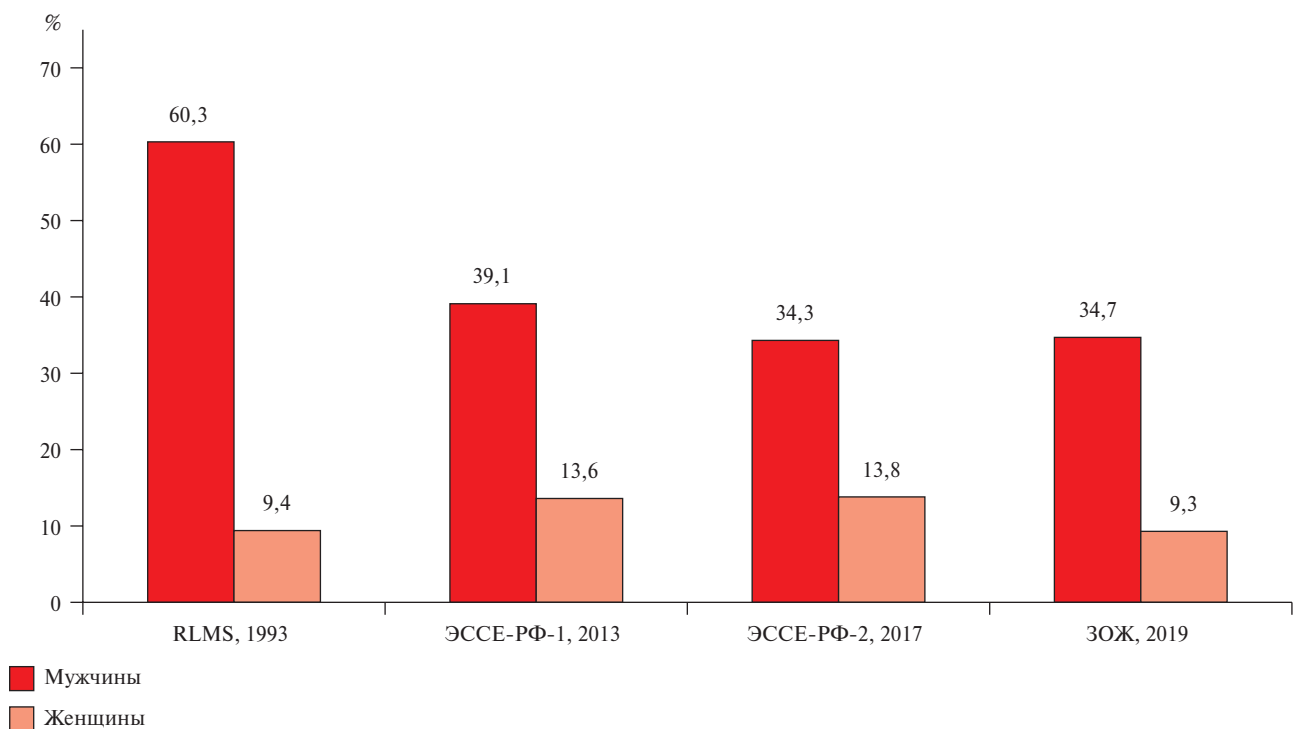


Рис. 5 Распространенность курения среди российских мужчин и женщин в динамике с 1993 по 2019гг (%).

Примечание: ЗОЖ — Здоровый Образ Жизни, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, RLMS — Russia Longitudinal Monitoring Survey (Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения).

возникновения заболевания, его прогрессированию и/или неблагоприятному исходу [1].

Воздействие ФР и его последствия представлены на рисунке 4 в виде профилактического континуума. В течение жизни мы накапливаем ФР по причине неправильного поведения, допуская погрешности в диете и получая в результате ожирение и артериальную гипертензию (АГ). АГ лечим нерегулярно, время от времени, когда плохо себя чувствуем, забывая в сутолоке жизни, что гипертензия коварна и может быть смертельно опасна. Неуди-

вительно, что эта цепочка заканчивается инсультом или инфарктом миокарда (ИМ) (рисунок 4).

Для того, чтобы этого не случилось, необходимо своевременно обратить внимание на ФР для выбора приоритетов профилактики. Очевидно, для разных популяций характерны разные ФР. Чем быстрее и надежнее будет защита, тем больше шансов остаться здоровым. В мире много болезней, которые подстерегают нас на жизненном пути, но не следует самим выбирать путь, ведущий к болезни. Таким образом, первый шаг к профилактике — вы-

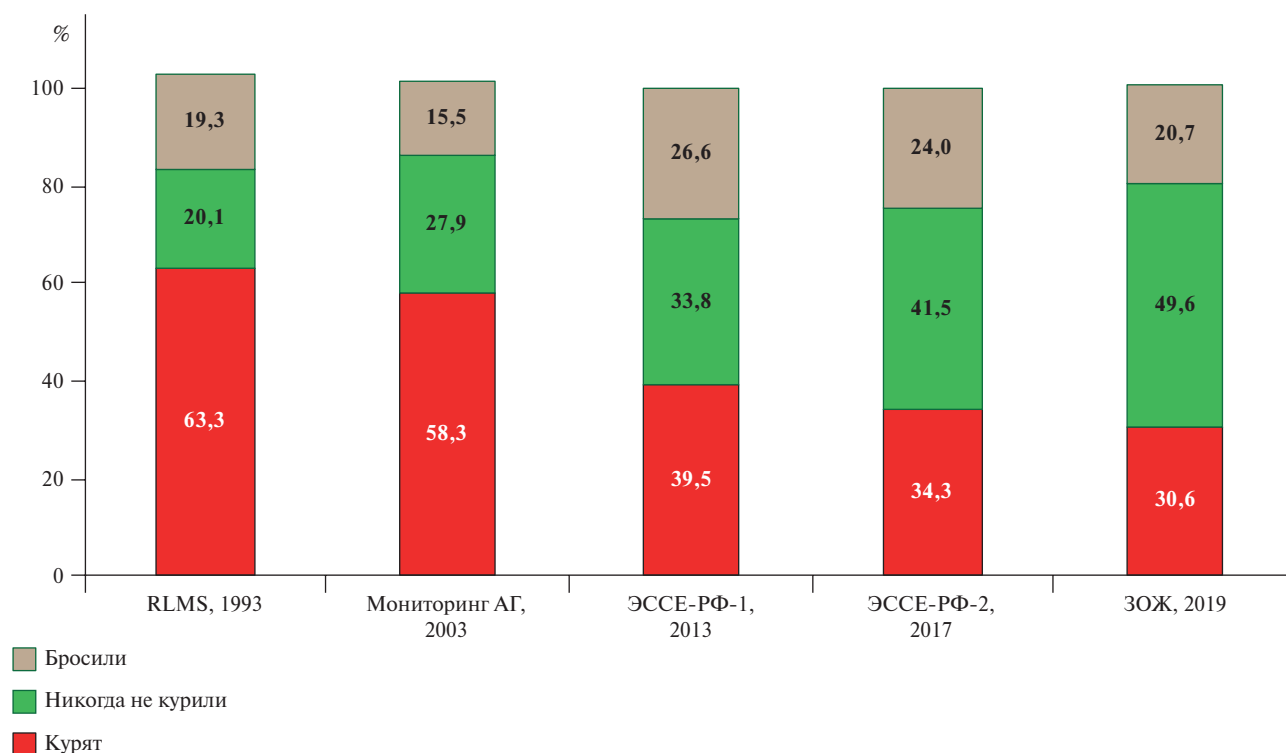


Рис. 6 Динамика статуса курения у мужчин в России с 1993 по 2019гг (%).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЗОЖ — Здоровый Образ Жизни, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, RLMS — Russia Longitudinal Monitoring Survey (Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения).

явление ФР, действие которых сильнее всего увеличивает смертность и заболеваемость ХНИЗ, но имеющих научно-обоснованные доказательства, что изменение этих ФР возможно и эффективно.

До последнего времени наиболее перспективными, с точки зрения управления, считались следующие ФР [2, 3].

Среди поведенческих ФР:

- курение табака;
- злоупотребление алкоголем;
- нездоровое питание (низкое потребление овощей и фруктов (ОиФ));

• низкая физическая активность (НФА) (или её отсутствие).

Среди биологических ФР:

- повышенное АД;
- избыточный вес и ожирение;
- повышенный уровень липидов в крови;
- повышенный уровень содержания глюкозы в крови.

3. Факторы риска в контексте приоритетов профилактики

Курение

Среди поведенческих ФР курение занимает одно из первых мест по своим негативным свойствам. Нет ни одного органа и ткани, которые не страдали

бы от курения. Сколько же табака потребляет население, какова распространенность данной привычки? В чем состоит ее вред? Как относится население к курению? Можно ли бросить курить? Полезно ли это? На все эти вопросы может ответить специалист по профилактике на основе данных эпидемиологических исследований.

На рисунке 5 представлена динамика распространенности курения в стране за последние 25 лет в трудоспособном возрасте. Данные получены из исследований, организованных НМИЦ ТПМ, или при участии его сотрудников.

На рисунке 6 показана динамика статуса курения у мужчин. Следует отметить, что в настоящее время наблюдается снижение частоты курения в нашей стране среди мужской части населения [4]. Если в 1993г почти 60% взрослых мужчин курили, то в 2013г эта цифра составила 39,5%, а в 2019г, по данным исследования ЗОЖ, курили только 30% мужчин. Не менее, а может быть и более важным является выявленная тенденция уменьшения доли вовлеченных в курение, иначе говоря, мужчины стали закуривать реже.

Эти результаты свидетельствуют об успехе мероприятий по отказу от табака, что прежде всего объясняется введением в действие в 2013г Федерального Закона № 15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного

1 сигарета = 13,8 минут жизни
 1 год курения = 3 месяца жизни
 4 года курения = 1 год жизни
 20 лет курения = 5 лет жизни
 40 лет курения = 10 лет жизни

Рис. 7 Снижение продолжительности жизни в зависимости от продолжительности курения.

дыма и последствий потребления табака" (запрет на курение в местах скопления людей, детских и лечебных учреждениях, ресторанах и кафе, запрет на продажу сигарет несовершеннолетним и т.д.)¹⁰.

Вместе с тем нельзя не упомянуть о неудачах в области профилактики курения среди женщин. Динамика женского курения далека от успешной. Напротив, женщины стали курить даже несколько чаще.

Курение как раз такой ФР, который демонстрирует успехи профилактики на популяционном уровне за счет мероприятий немедицинского характера, а именно, за счет всеобщего подхода к проблеме, в т.ч. межсекторального сотрудничества. Но не надо забывать и индивидуальный подход к отказу от курения. Это работа врача, психолога, грамотной медицинской сестры, которые получили специальное профилактическое образование. Это и поддержка друзей, семьи. В настоящее время существуют лекарственные средства, помогающие отказаться от курения. В нашу задачу не входит описание профилактических приемов, наша цель показать специалистам по организации здравоохранения на что надо обратить внимание при знакомстве с факторами, характеризующими здоровье населения.

Итак, 34% мужчин и 14% женщин курят. Это много или мало? Прежде всего, эпидемиология не оценивает показатели в таких категориях. Эпидемиология спрашивает: по сравнению с чем? С тем, что было в далеких 1990-х — это, безусловно, мало, но по сравнению с Канадой, где 17% курящих мужчин, — это много. Поскольку нет безопасной сигареты, сначала необходимо оценить объем опасности. Желательно, чтобы были представлены сравнительные данные¹¹.

¹⁰ Федеральный закон от 23.02.2013 г. № 15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака". Источник публикации "Законы, кодексы и нормативно-правовые акты РФ". URL: <https://legalacts.ru>.

¹¹ Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey (CTADS): summary of results for 2017. [Electronic resource]. 2017. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-alcohol-drugs-survey/2017-summary.html>.

Каковы риски курения? Вклад курения составляет примерно 34% для мужчин. Это означает, что, если бы мужчины не курили, 34% жизней удалось бы сохранить. Сколько же "стоит" одна сигарета. Мнение британских ученых приведено на рисунке 7.

Ученые показали, что курение — дозозависимая привычка. Чем больше сигарет/папирос в сутки потребляет человек, тем выше риск нежелательных событий. На рисунке 8 представлены потери продолжительности жизни у мужчин и женщин в зависимости от числа сигарет. Если некурящие являются референсной группой, то курящие более пачки сигарет мужчины живут почти на 12 лет меньше, а женщины на 5,4 года меньше. Данные на этом рисунке получены на проспективной когорте мужчин и женщин, обследованных первый раз в 1975г. Время наблюдения >30 лет.

На рисунке 9 представлены данные выживаемости, полученные относительно недавно, период наблюдения составил 6 лет. Несмотря на непродолжительный период наблюдения, исследование показало те же тенденции: курение сокращает продолжительность жизни, особенно курящих мужчин.

Никотин в табаке имеет очень много схожего с традиционными наркотическими веществами и так же, как наркотики, формирует очень быстрое привыкание к нему. Этот факт усугубляет барьеры на пути предупреждения нежелательных событий [4].

Пагубное потребление алкоголя

Исторически так сложилось, что употребление спиртосодержащих или одурманивающих напитков прочно вошло в традиционный уклад жизни многих народов.

И все же, избыточное потребление алкоголя — это еще один крайне опасный ФР для здоровья человека. Если посмотреть на результаты статистики потребления алкоголя, представленной ВОЗ, то сравнение с другими странами оказывается не в нашу пользу. Оценка потребления чистого этанола на душу населения показала безусловное "лидерство" России. Так, в Восточном Средиземноморье за сутки выпивают чистого спирта в среднем 46 г/сут., в Африканском регионе — 40,0 г/сут., в Европе — 37,4 г/сут., в Западно-Тихоокеанском регионе — 30 г/сут., в Юго-Восточной Азии — 26,3 г/сут. (менее всего). Американские регионы (Северная и Южная Америка) находятся в середине списка стран по потреблению алкоголя, составляя ~32,8 г/сут. (или 15,1 л/год). Надо отметить, общее потребление алкоголя на душу населения возросло во всем мире с 5,5 л в 2005г до 6,4 л в 2010-2016гг. В РФ, как и в некоторых странах Европы, отмечено существенное снижение потребления алкоголя с 18,7 л в 2005г и 15,8 л в 2010г до 11,7 л в 2016г¹². Некоторое уменьшение этого по-

¹² Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int>.

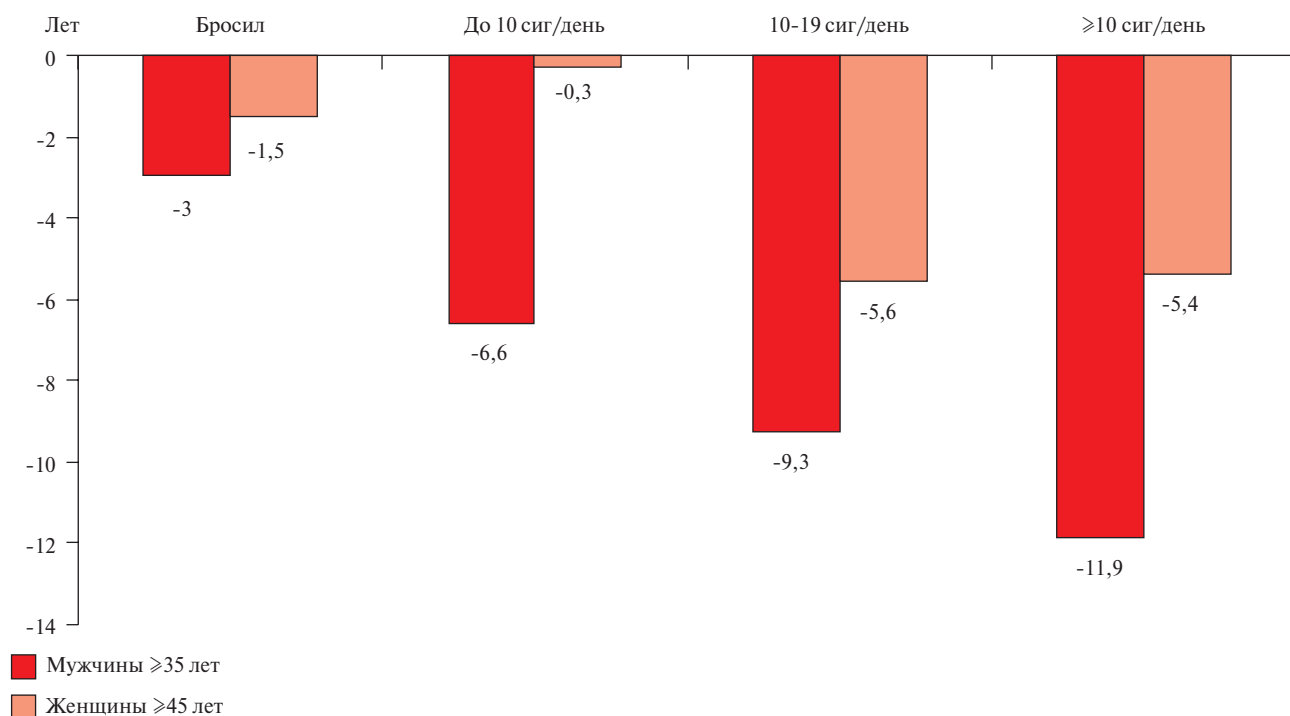


Рис. 8 Потери продолжительности жизни в зависимости от статуса курения (мужчины 35 лет и старше, женщины 45 лет и старше), в годах.

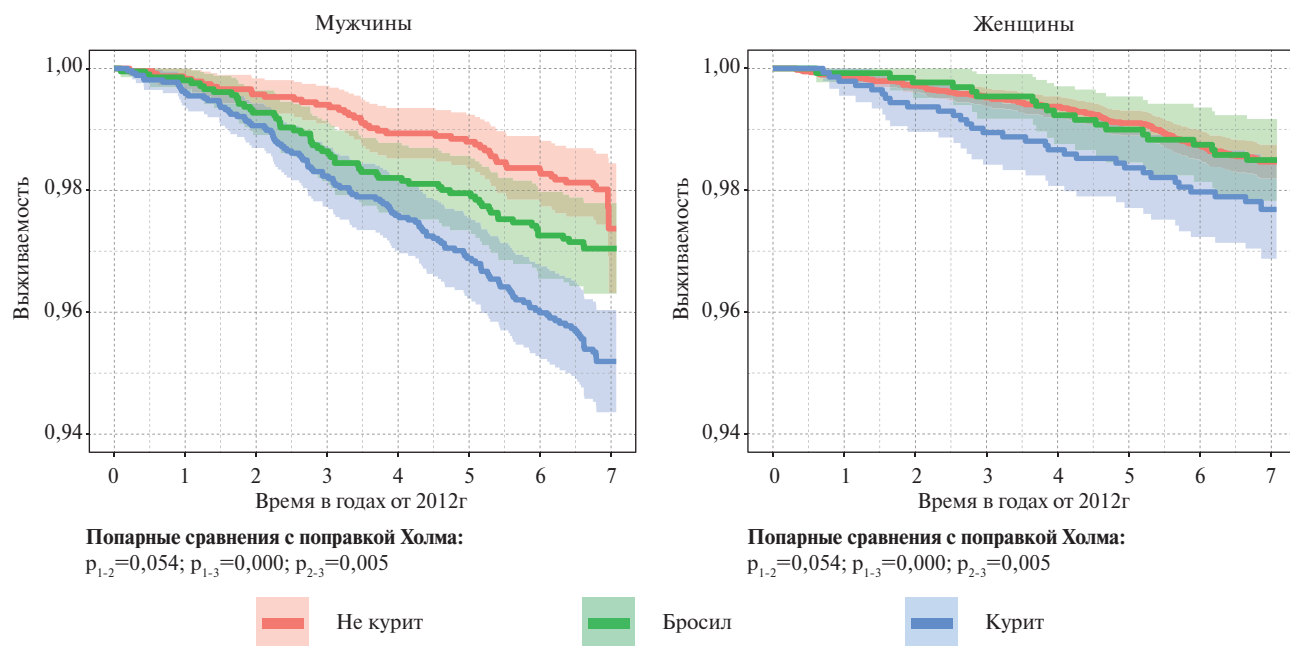


Рис. 9 Выживаемость мужчин и женщин в зависимости от статуса курения.

казателя к 2016г не может не радовать, но мы все еще в ряду наиболее пьющих стран Европы (рисунок 10).

Более печальный показатель — количество алкоголя на душу населения среди лиц, потребляющих алкоголь, в год. В 2016г мужчины в России потребляли до 30,5 л vs 24,0 л в Германии или 23,6 л во Франции (рисунок 11).

К сожалению, алкоголь относится к числу показателей, которые трудно измерить. Опыт показы-

вает, людям свойственно говорить неправду о количестве потребляемого алкоголя, уменьшая его. Это характерно для всех стран. Кроме того, лица, потребляющие алкоголь избыточно, как правило, игнорируют приглашения на обследование, поэтому опросы демонстрируют заниженные данные потребления алкоголя.

Однако инструментарий совершенствуется и в настоящее время используется вопросник, ко-

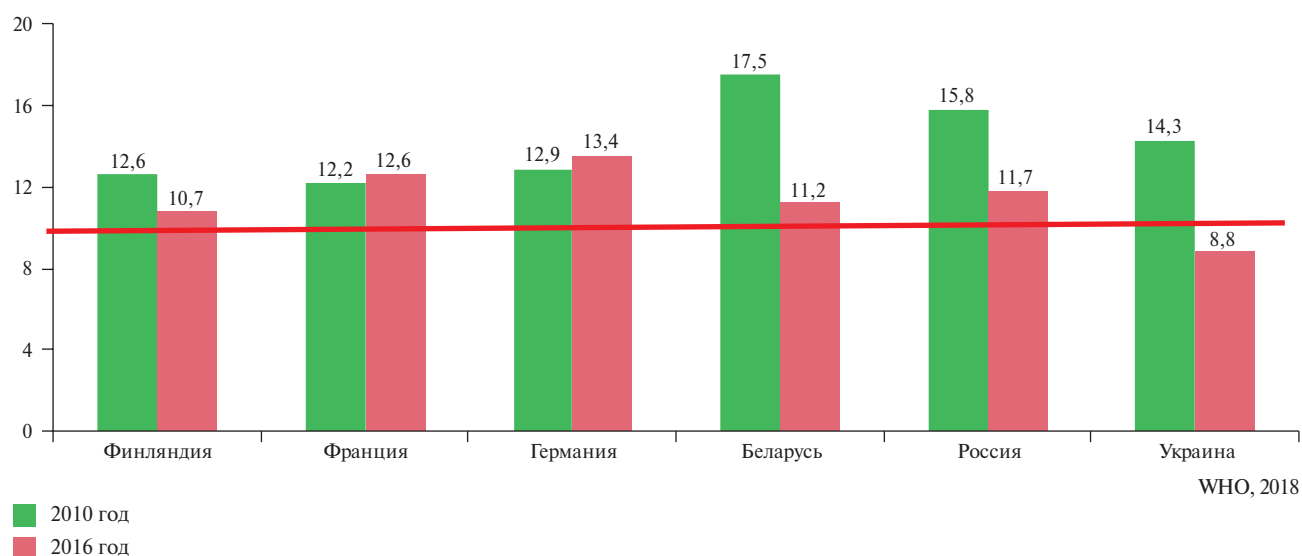


Рис. 10 Динамика потребления алкоголя на душу населения в разных странах в 2010г и 2016г (в литрах).

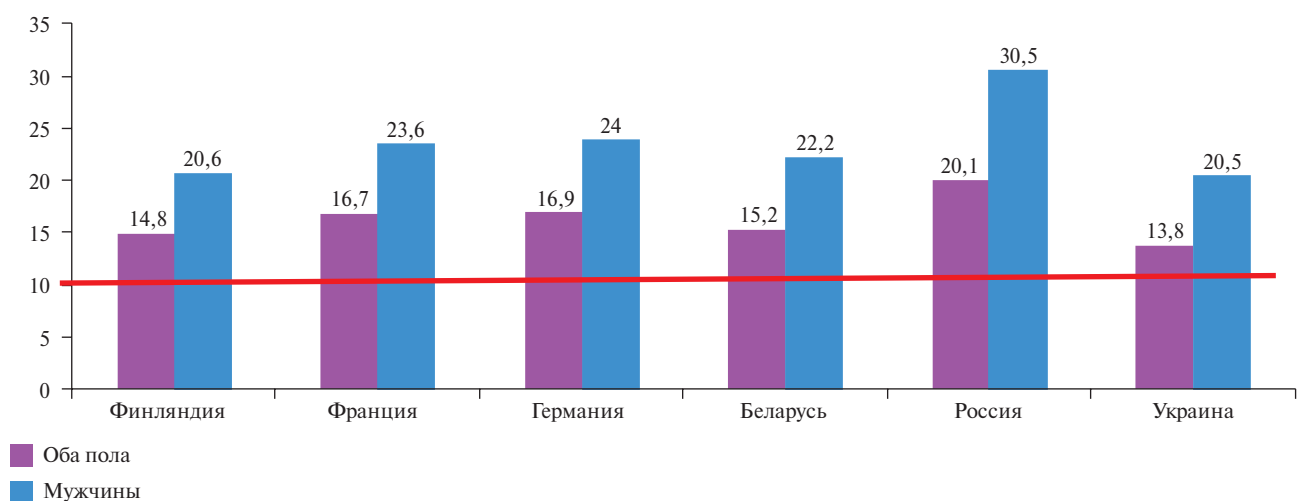


Рис. 11 Потребление алкоголя в разных странах на душу населения среди лиц, потребляющих алкоголь, в 2016г (в литрах).

торый построен по другому принципу, чем просто вопросы о количестве выпитых напитков. Важно отметить, что даже признавая субъективность данных, полученных методом опроса, более высокие цифры потребления алкоголя, полученные этим методом, увеличивают риск возникновения нежелательных событий.

Доля мужчин, потреблявших алкоголь в течение последнего года, в настоящее время составляет почти 80%, женщин — 77%. Частота потребляющих алкоголь мужчин колеблется ~80% на протяжении почти 30 лет, а доля потребляющих алкоголь женщин выросла с 60,3% в 1993г до 77,1% в 2017г (рисунок 12).

Примечательна структура потребления алкоголя в России. И мужчины, и женщины предпочитают крепкие напитки, преимущественно водку. По частоте потребления мужчины указали крепкие

напитки и пиво, женщины — сухое вино и крепкие напитки (рисунок 13).

Вклад алкоголя в нежелательные события, такие как смертность, возникновение новых случаев ССЗ, — носит U-образный характер. Это означает, что наименьшая смертность от ССЗ регистрируется у тех, кто алкоголь потребляет умеренно. В нашей стране доза наибольшего благоприятствования составляет примерно 20 г чистого этанола в день для мужчин и 10 г — для женщин. В последних европейских рекомендациях 2021г эта граница составляет 100 г чистого этанола в неделю.

Несмотря на то, что свойства алкоголя не позволяют проводить полноценные рандомизированные испытания, исследователи проводили наблюдательные исследования, которые включались в метаанализы. Результаты метаанализов были не-

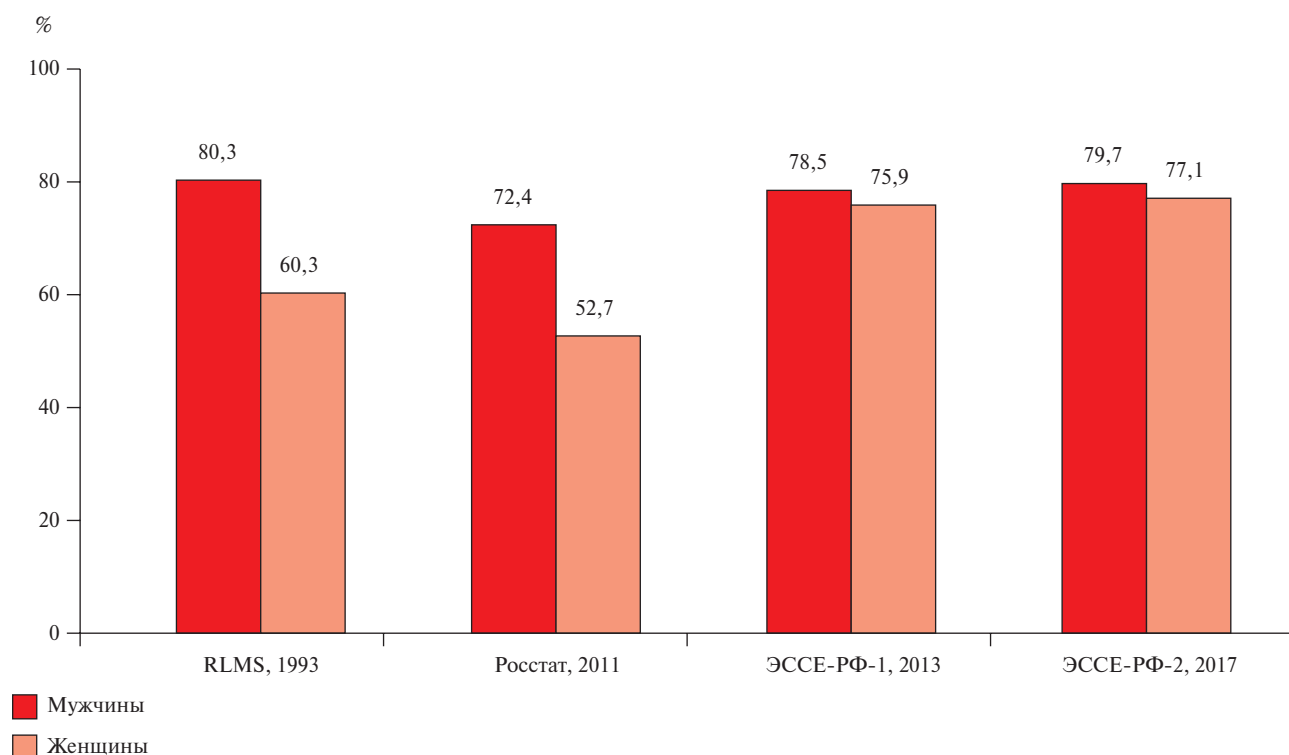


Рис. 12 Доля мужчин и женщин, потребляющих алкоголь, в динамике за 25 лет (%).

Примечание: ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, RLMS — Russia Longitudinal Monitoring Survey (Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения).

однозначны, но большинство ученых склонялось к мысли, что малые дозы алкоголя, имелось ввиду красное вино, ассоциируются с наименьшей смертностью. Было установлено, что за протективное действие вина отвечает вещество под названием ресвератрол из группы фенолов, обладающее сильными антиоксидантными свойствами.

Наличие такой зависимости привело к мысли, что низкие дозы алкоголя могут носить протективный характер. В древности был даже термин "энотерапия" — лечение вином. Однако очевидно, что в настоящее время этот тезис не выдерживает критики, поскольку люди подвержены привыканию к алкоголю, что довольно быстро приводит к алкоголизму со всеми медицинскими и социальными последствиями. Это чрезвычайно важная причина, чтобы на практике отказаться от лечебного действия вина. Другой важной причиной отказа от алкоголя является факт, что его протективность отмечена лишь для сердечно-сосудистых осложнений, но не для онкологических заболеваний. Таким образом, считается, что опасность от приема алкоголя превышает его положительные свойства, потому врачам не рекомендуют рекламировать его протективные качества своим пациентам [5, 6].

Вместе с тем медицинские работники и лица, принимающие решения, должны знать особенно-

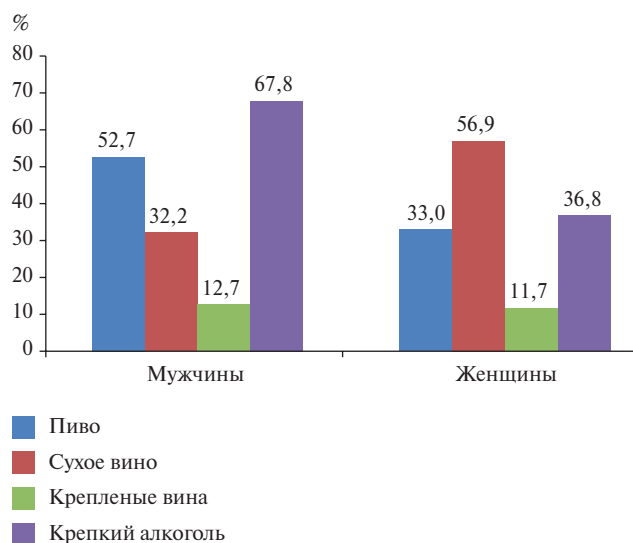


Рис. 13 Тип потребляемого алкоголя среди населения России по данным исследования ЭССЕ-РФ (%).

Примечание: 1,3 л на душу населения в год согласно данным ЭССЕ, в т.ч. 2,1 л — мужчины, 0,5 л — женщины.

сти алкоголя и быть способны объяснить, почему следует отказываться от его приема.

Низкая физическая активность

Недостаточная физическая активность (ФА) — важнейший ФР: ССЗ, рака и СД, которые наряду

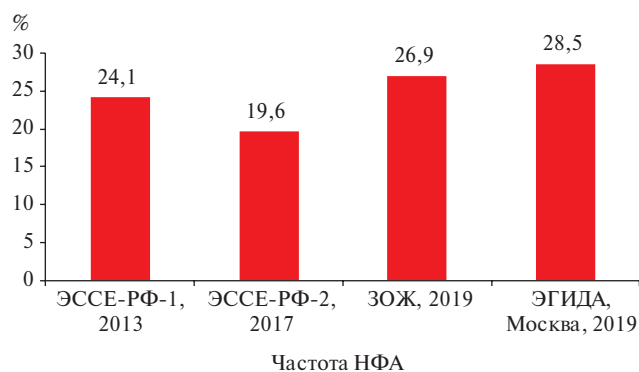


Рис. 14 Частота НФА в различных российских исследованиях (%). Примечание: ЗОЖ — исследование Здоровый Образ Жизни, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, ЭГИДА-Москва — Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе.

с хроническими респираторными заболеваниями являются причиной >60% всех случаев смерти. Результаты исследований показывают, что в мире повышение ФА на 25% помогло бы избежать 1,3 млн смертей в год и увеличить среднюю продолжительность жизни в таких странах, как Россия, на 0,65–0,80 года. К сожалению, этот ФР до сих пор недооценивается в нашей стране. Тогда как он занимает важное четвертое место по вкладу в смертность среди населения индустриально развитых стран, поскольку является следствием урбанизации и увеличения числа приверженцев сидячего образа жизни. Автомобиль, гаджеты и прочие блага цивилизации привели к тому, что половина населения планеты страдает от гиподинамии.

Вместе с тем, несмотря на озабоченность мирового медицинского сообщества по поводу эпидемии ХНИЗ, роста ожирения, доступности транспорта и быстрого изменения характера труда и отдыха в сторону увеличения времени сидячего образа жизни, мониторинг ФА проводится только в нескольких странах.

До последнего времени исследователи не располагали достаточно надежным инструментарием, чтобы измерить ФА. В настоящее время разработаны несколько вопросников, которые обладают достаточной валидностью и правильно измеряют ФА. В исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ) в 2013г ФА была измерена в двух регионах с помощью международного адаптированного вопросника GHAQ. С помощью этого же вопросника измерялась ФА в ЭССЕ-РФ в 2017г, а также в Москве и в регионах РФ в 2019г (рисунок 14).

Распространенность НФА в России, по данным последних исследований, колеблется от 24,1% в исследовании ЭССЕ-РФ в 2013г до 28,5% в Мос-

кве в 2019г. Причем этот показатель в российских регионах в 2017г был самым низким, составляя лишь 19,6%. Использование во всех исследованиях одного вопросника и обучение исполнителей исследования по единому протоколу позволяет сравнивать полученные результаты, демонстрирующие, что в регионах пока только пятая часть имеет НФА, тогда как в Москве недостаточно занимается ФА почти треть населения [7].

Питание. Овощи и фрукты

Питание — мощный фактор воздействия на организм человека на протяжении всей жизни, который может стать как ФР развития ХНИЗ, так и, наоборот, значимой их протективной мерой. Например, Средиземноморская диета, богатая оливковым маслом, свежими ОиФ, а также рыбой, дает снижение частоты сердечно-сосудистых событий среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Достаточное потребление ОиФ — важная составляющая здорового питания, достаточно хорошо изученная в зарубежных исследованиях. К сожалению, в России только в 2002–2007гг начались эпидемиологические исследования, в которых подробно изучались поведенческие ФР и характер питания. Между тем, со времени первого такого исследования в СССР прошло уже почти полвека.

В начале 2000-х годов в России под руководством И. С. Глазунова было организовано исследование CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention), в котором по телефону или лично оценивались поведенческие ФР и, в частности, потребление ОиФ в различных городах РФ. Тогда впервые была показана высокая распространенность недостаточного потребления ОиФ в стране.

Так, в Москве доля мужчин, недостаточно потребляющих ОиФ, составила 66,8%, а женщин — 68,1%. В Санкт-Петербурге частота этого же показателя у мужчин и женщин была близка к московским — 62,9% и 61,9%, соответственно; в Твери мужчин, недостаточно потреблявших ОиФ, было 73,75%, а женщин — 69,6%. В Москве доля мужчин, которые недостаточно потребляют ОиФ, не изменилась (66,8%), доля женщин снизилась почти на 10% (58,3%). По данным исследования ЭГИДА-Москва (2019г), 61,9% москвичей недостаточно потребляют ОиФ (рисунок 15).

Дальнейший анализ распространенности недостаточного потребления ОиФ показал, что в 2013г 41,9%, а в 2017г 37,5% участников исследования из 13 регионов не получали достаточно этих продуктов. К сожалению, со временем этот показатель вырос до 73,9% в исследовании ЗОЖ. Обращает на себя внимание высокая частота недостаточного потребления ОиФ в Москве, по данным исследования ЭГИДА, — более чем у половины населения. Мож-

но предположить, что имеющиеся различия между выборками и годами проведения исследований объясняются различием способов расчета показателя (в ЭССЕ-РФ расчет проводился по частоте потребления, а в исследованиях ЗОЖ и ЭГИДА — по количеству потребления) или изменениями социальных условий жизни, а именно снижением финансового положения населения, в т.ч. из-за климатических катастроф [8].

Ожирение

Одна из самых тяжелых проблем в мире — ожирение. С этим невозможно не согласиться. ВОЗ среди своих добровольных целей указывает, что даже не ожидает снижения распространенности ожирения. Будет достаточно не увеличивать этот показатель. Но и этого достичь пока не удастся. В прошлом нашей страны, в Советском Союзе, было значительно меньше личного транспорта, чем в странах Запада, у большинства были садовые участки, требующие внимания. Все это заставляло людей более активно двигаться. Соответственно, в те годы ожирение у мужчин имели ~10%, в 1993г ожирение, согласно индексу массы тела (Кетле), составило 11,8% и 24% у мужчин и женщин, соответственно. Прямой анализ частоты ожирения в СССР и США (в 1982-1984гг), затем в России и США (в 2007-2013гг) показал интересные факты. При сравнении мужчин в восьмидесятых и 2000-х годах

четко показано преобладание ожирения у американцев в молодом возрасте, которое в последующем нивелируется (рисунок 16).

Совсем другая картина наблюдается при сравнительном анализе женщин. В восьмидесятых ожирение наблюдалось у наших женщин в 2 раза чаще, чем у американок. В двухтысячных американские женщины в молодом возрасте имели большую частоту ожирения, картина изменилась лишь после 45 лет [9] (рисунок 17).



Рис. 15 Недостаточное потребление овощей и фруктов, в %.
Примечание: ЗОЖ — исследование Здоровый Образ Жизни, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, ЭГИДА-Москва — Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе.

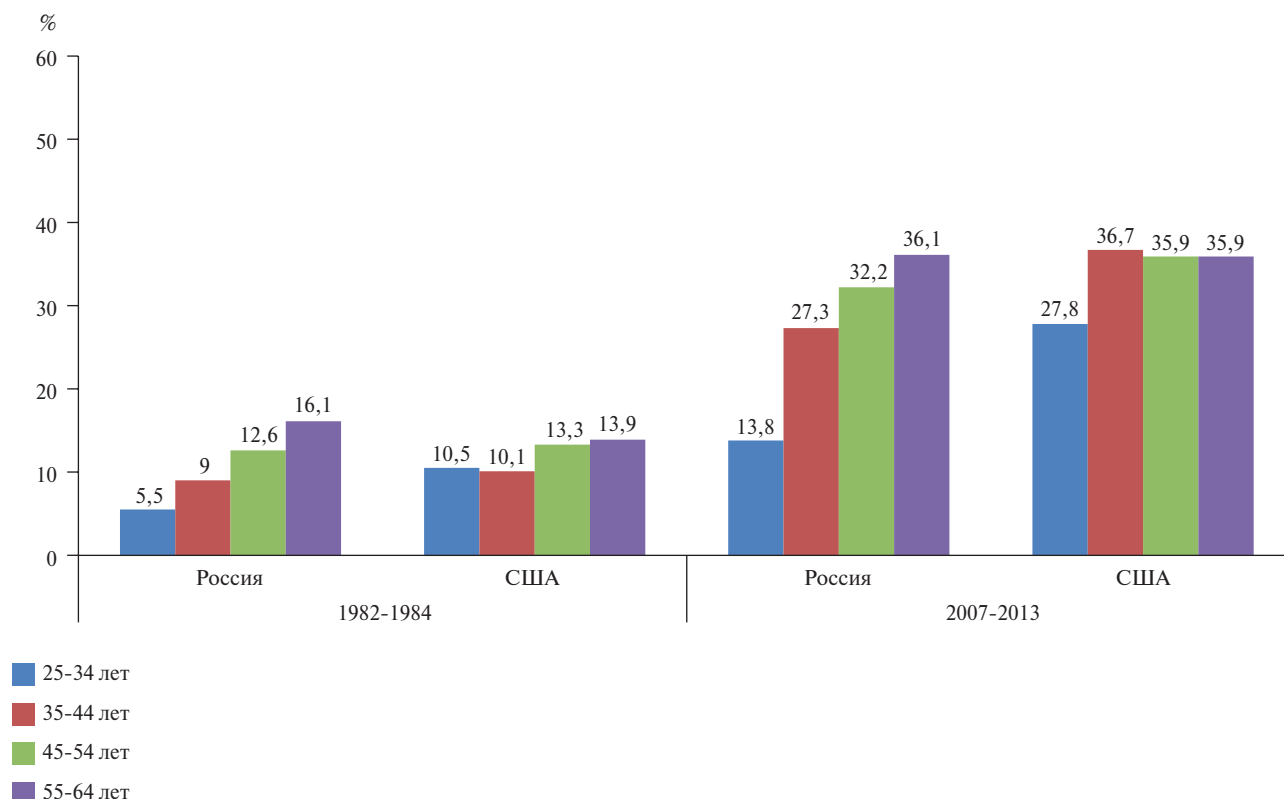


Рис. 16 Сравнение ожирения между мужчинами России и США за 30-летний период (%).

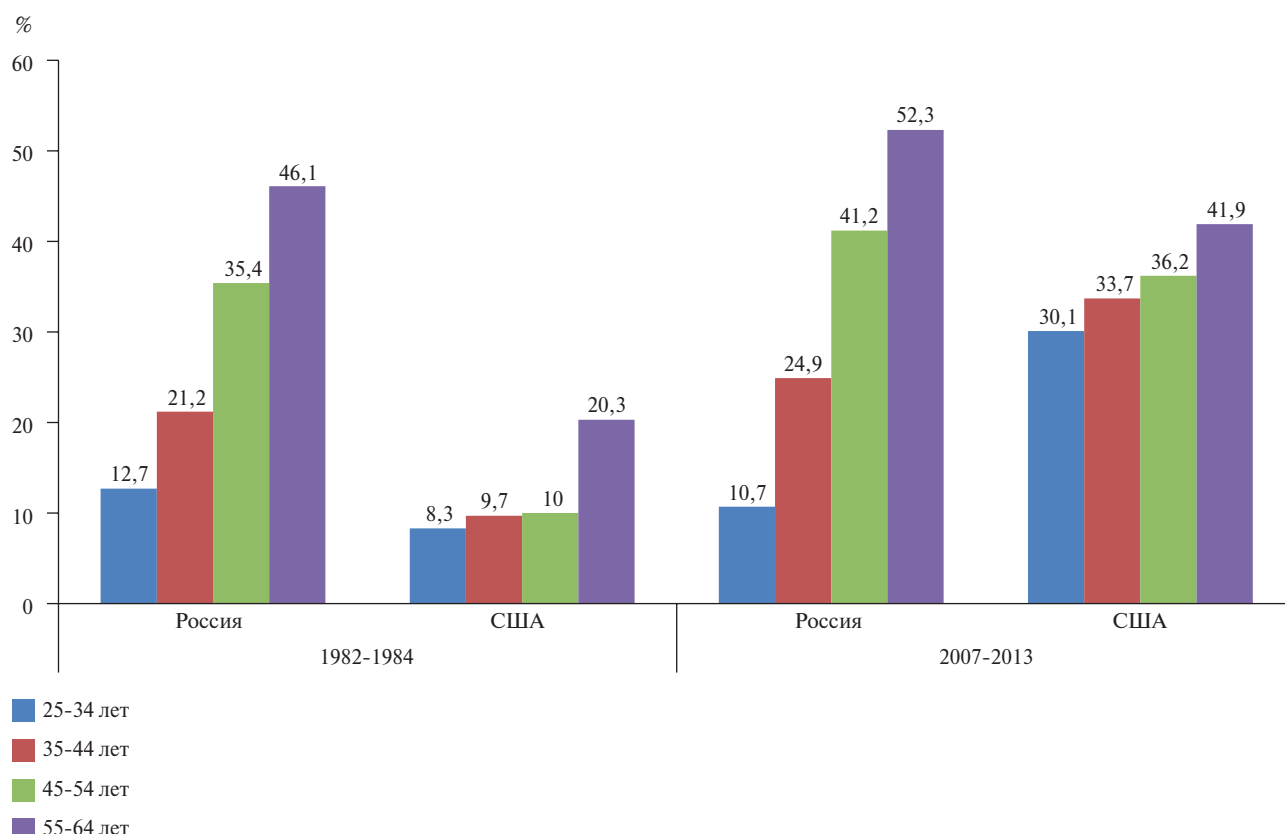


Рис. 17 Сравнение частоты ожирения между женщинами России и США за 30-летний период (%).

Чем опасно ожирение? Прежде всего, нарушается метаболизм органов и тканей, что приводит к развитию СД, метаболического синдрома, АГ, заболеваний почек и печени. Да и сама по себе жировая ткань является эндокринным органом — об этом проведены исследования и написаны монографии. Не всегда ожирение было признано независимым ФР, чаще всего его негативное влияние было опосредовано другими факторами, которые перечислены выше.

Ожирение в клинике и в исследованиях чаще всего определяется с помощью индекса массы тела, предложенного бельгийским астрономом и математиком Quetelet (Кетле) для определения относительной массы тела. До сих пор мы пользуемся классификацией ВОЗ, основанной на распределении этого индекса, который представляет собой отношение вес/рост^2 (кг/м^2). Ожирению соответствует уровень индекса массы тела $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$.

Однако, как часто бывает, ситуация о негативном влиянии ожирения неоднозначна. Здесь вновь возникает "парадокс", названный парадоксом ожирения. Анализ массы тела в широком диапазоне ее значений показал, что связь массы тела со смертностью от всех причин и смертностью от ССЗ имеет U-образную зависимость. Другими словами, смертность выше и при низких, и при высоких

значениях этого показателя. Дольше живут лица со средними значениями массы тела.

Артериальная гипертензия

Среди определений АГ наиболее интересным является высказывание Д. Роуза (1971): "Гипертония — уровень артериального давления, выше которого лечение приносит больше пользы, чем вреда".

АГ — самое распространённое ССЗ. Ею страдает 1,13 млрд человек в мире, в России — >42 млн человек, по вкладу в смертность она занимает первое место. Больные умирают от ее осложнений. Гипертония является во всем мире причиной 8 млн смертей от инсульта, ишемической болезни сердца, других сосудистых заболеваний и болезней почек. АГ — необычное состояние. Это не только самостоятельное заболевание, но мощный маркер и независимый ФР ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических сосудов, сердечную и почечную недостаточность. Возможность измерения АД нам предоставили Рива-Роччи и Коротков, благодаря которым в каждой семье имеется аппарат для измерения АД. По правде говоря, наличие прибора для измерения АД в доме — это также характеристика высокой распространенности АГ. Естественное течение этого заболевания представляет собой сердечно-сосудистый континуум, в самом начале которого сосредоточе-

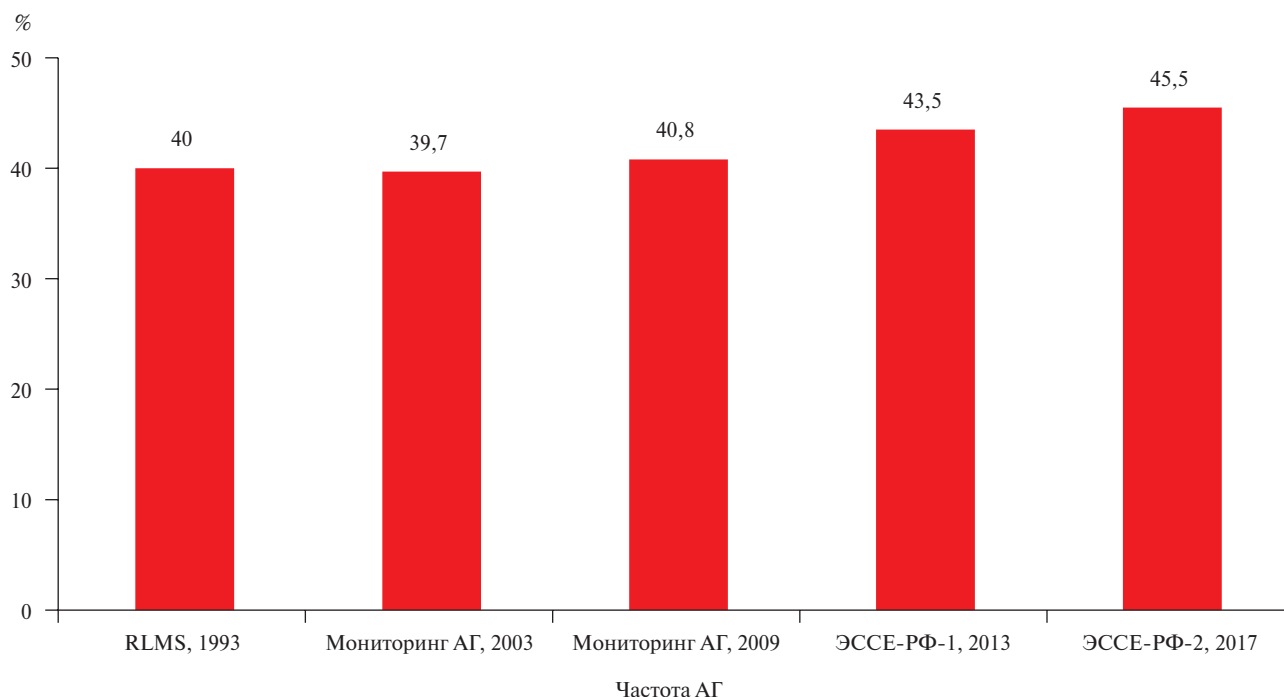


Рис. 18 Динамика распространенности АГ в РФ (%).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, RLMS — Russia Longitudinal Monitoring Survey (Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения).

ны ФР, являющиеся триггером для развития ССЗ. Если бы удалось прервать этот механизм, возможно, и континуум выглядел бы иначе. В настоящее время АГ, раз возникнув, сопровождает пациента на каждом этапе жизненного пути.

Согласно последним результатам метаанализа NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) — 1201 популяционных исследований из 184 стран, 104 млн участников 30-79 лет, наблюдаемых с 1990 по 2019гг, показано, что распространенность АГ в 1990г составляла 32% у мужчин и столько же у женщин, в 2019г — 34% у мужчин и 32% у женщин [10].

Динамика АГ в РФ демонстрирует, что почти 20 лет распространенность АГ варьировала вокруг 40%. Но в 2013 и затем в 2017гг частота АГ статистически значимо увеличилась, особенно сильно у мужчин. Не исключено, что ответственным за подъем АГ у мужчин является обнаруженный в эти годы рост ожирения. Как показано на рисунке 18 подъем АД зарегистрирован в исследовании ЭССЕ-РФ впервые, после 15 лет относительного постоянства. В 2017г эта тенденция подтвердилась в исследовании ЭССЕ-РФ-2 [11]. В последующие годы в исследованиях ЗОЖ и ЭГИДА (2019г) частота АГ была существенно ниже, чем в исследованиях ЭССЕ-РФ.

АГ — яркий пример, на котором хорошо видны профилактические вмешательства. Ответ на терапию оценивается по уровню АД, который легко измеряется в офисе и дома. На рисунке 19 пред-

ставлены результаты исследования ЭССЕ-РФ, характеризующие показатели АГ. Осведомленность, назначение лекарственных средств, достижение целевых уровней АД, все эти показатели являются важными индикаторами эффективности лечебного процесса и профилактических мероприятий [12] (рисунок 19).

Стандартизованная по возрасту распространенность АГ в российской популяции составила 45,7%, среди мужчин 25-64 лет — 48,1%, среди женщин несколько ниже — 40,7% (рисунок 19). Максимальные значения стандартизованных по возрасту показателей выявлены в Воронежской области (60,2% среди мужчин и 55,2% среди женщин). Более половины мужчин имеют АГ также в Кемеровской области и Красноярском крае. Минимальная частота АГ отмечена у мужчин в Республике Северная Осетия-Алания (40,6%) и у женщин в Санкт-Петербурге (33,8%).

Сравнить распространенность АГ в РФ и других странах позволяют данные, представленные в уже упоминавшейся работе NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) [10]. Результаты сравнения представлены на рисунке 20. Канада выбрана как страна, получившая наилучшие результаты в программе борьбы с АГ, Германия — как европейская страна, США — как многолетний соперник России. К сожалению, распространенность АГ в нашей стране существенно выше, чем в названных странах. И это верно для обоих полов.

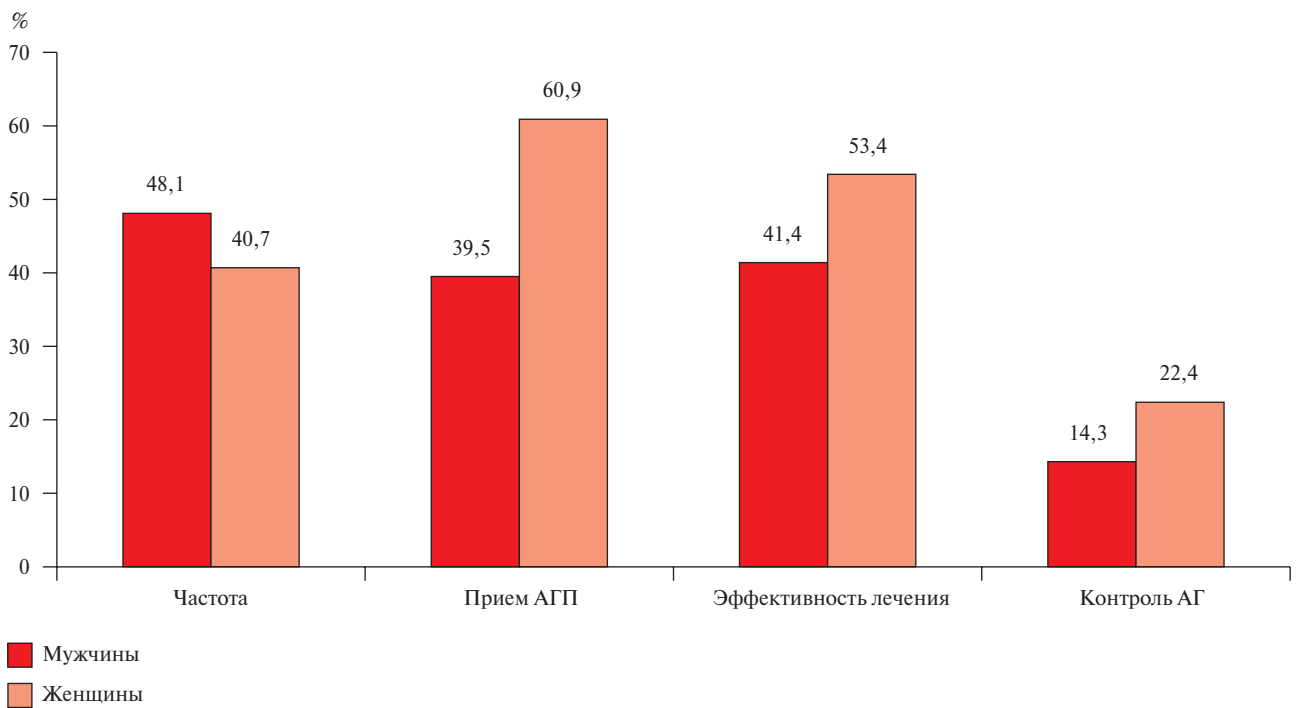


Рис. 19 Частота АГ, лечение, эффективность, контроль у мужчин и женщин (по данным исследования ЭССЕ-РФ, в %).
Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты.

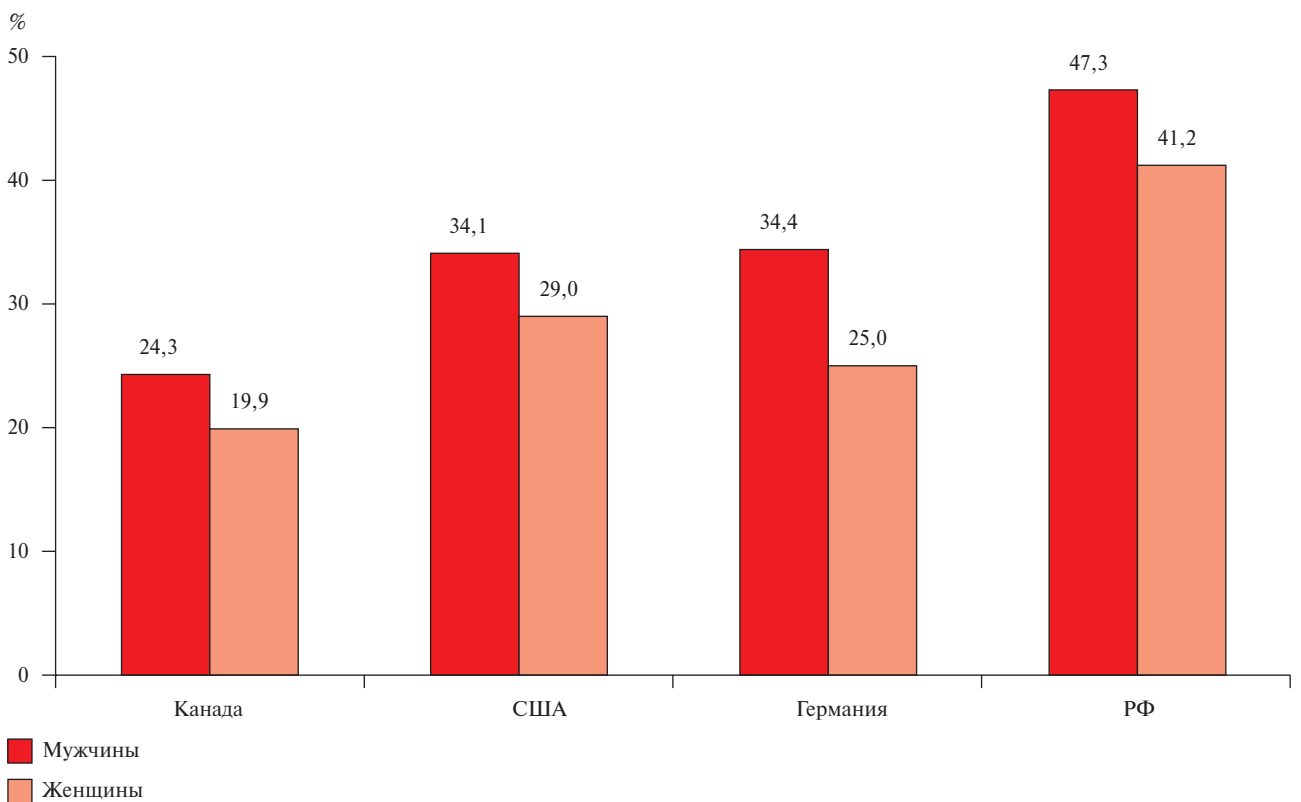


Рис. 20 Распространенность АГ в РФ и некоторых странах с высоким доходом (%).

Важнейшей характеристикой АГ является контроль АД. Согласно последним Руководствам, в настоящее время в качестве целевых значений АД рекомендуют уровень в 140/90 мм рт.ст. При срав-

нении результатов лечения в странах с высоким доходом и РФ, наши данные значительно хуже. Примерно 80% пациентов с повышенным АД имеют уровни выше целевых (рисунок 21).

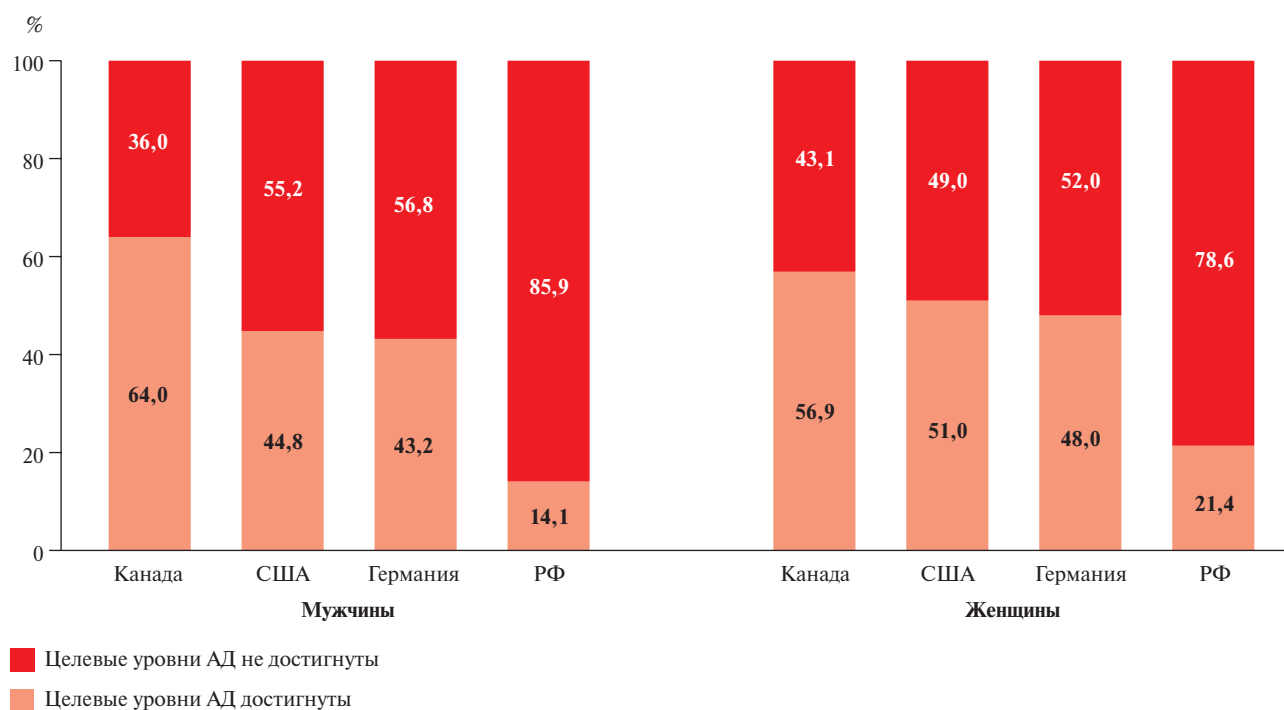


Рис. 21 Сравнение доли лиц, контролирующих АД, в РФ и некоторых странах с высоким доходом (%).
Примечание: АД — артериальное давление.

Последствия этого видны при оценке продолжительности жизни пациентов с различным статусом гипертонии. Мы разделили население по статусу АД в зависимости от приема антигипертензивных препаратов (АГП) на 4 группы: (1) лица с нормальным АД; (2) лица с АГ, но принимают успешно АГП и достигают целевого АД; (3) лица с повышенным АД, но без приема АГП, и, наконец, (4) те, кто лечится, но имеет повышенное АД или лечится неэффективно. Следует пояснить, что "прием АГП" означает долю лиц, принимающих лекарственные средства, "эффективность лечения" — достижение целевого АД у тех, кто лечится, и "контроль АГ" — доля больных АГ, которые имеют целевые уровни АД.

На рисунке 22 представлены кривые дожития Каплана-Мейера, стандартизованные по возрасту для этих групп. Отмечаются гендерные различия кривых. У женщин значимо отличается только четвертая кривая, по сравнению со всеми остальными, что означает наиболее неблагоприятный прогноз у тех, кто лечится неэффективно ($p=0,018$). У мужчин различия в выживаемости выражены сильнее. Нет различий только между 2 и 3 кривой. Остальные кривые значимо различаются между собой. Однако наименьшая выживаемость обнаруживается и здесь у тех, кто лечится неэффективно (4 кривая). Почему?

Анализ показал, что среди тех, кто лечится неэффективно, больше женщин, лиц с ожирением и СД 2 типа (СД 2), с более высоким уровнем триглицеридов и более низким уровнем холестерина

(ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Надо понимать, что речь идет о множестве факторов сердечно-сосудистого риска. Но это приводит к увеличению количества препаратов, т.е. к полипрагмазии, что в свою очередь чревато снижением приверженности лечению. Плохая приверженность больных к лечению — еще одна причина для активной борьбы с ФР, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. Воспитание общества — это эффективный популяционный путь повышения приверженности.

Таблица 1

Модель Кокса для общей смертности с поправкой на возраст

Статус АГ	Мужчины		Женщины	
	RR	p	RR	p
Нет АГ	Референс		Референс	
АГ, лечится эффективно	1,17	0,546	0,74	0,301
АГ, не лечится	1,28	0,174	0,89	0,650
АГ, лечится неэффективно	1,83	0,001	1,59	0,018

Примечание: АГ — артериальная гипертония, RR — относительный риск.

Таблица 1 представляет относительные риски (RR) общей смертности с поправкой на возраст. Результат подтверждает выводы, сделанные при анализе кривых Каплана-Мейера: достоверно чаще умирают больные, не достигшие целевых уровней АД. Мужчины умирают чаще в 1,8 раза, $p=0,001$, а женщины — в 1,6 раза, $p=0,018$ (таблица 1).

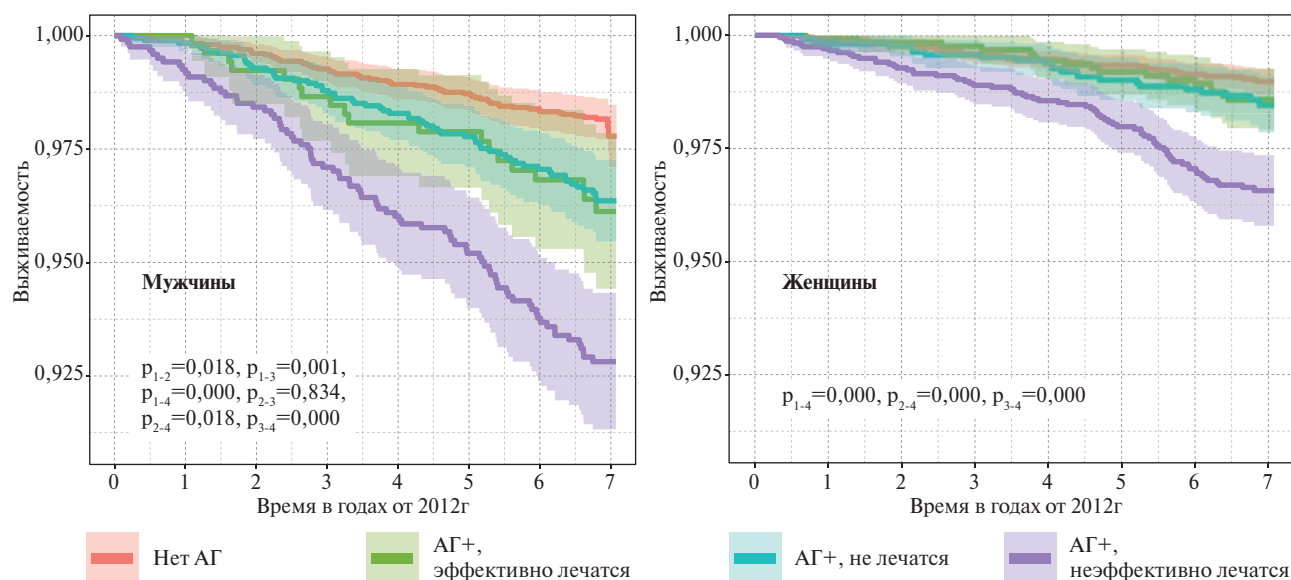


Рис. 22 Кривые дожития для лиц с различным статусом АГ.
 Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Насколько легче было бы работать врачу, если бы все члены общества придерживались позиции ЗОЖ.

Дислипидемия

Нарушения липидного обмена относятся к категории основных ФР. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в настоящее время распространенность повышенного ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) составила почти 60% и смешанная дислипидемия (ДЛП) — ~75% (рисунок 23).

Рисунок 24 демонстрирует ассоциации уровней ХС ЛНП и ХС ЛВП с выживаемостью. Повышенный уровень ХС ЛНП и сниженный уровень ХС ЛВП незначимо уменьшают выживаемость, достигая статистической значимости только для уровня ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л после поправки на возраст. У женщин низкий уровень ХС ЛВП снижает выживаемость независимо от возраста.

Высокий уровень триглицеридов ассоциируется с выживаемостью и смертностью женщин, но не мужчин (рисунок 25).

Кроме анализа уже привычных факторов, характеризующих обмен липидов, был впервые проанализирован ХС, не содержащий липопротеины высокой плотности (ХС неЛВП), который в настоящее время является компонентом системы оценки суммарного сердечно-сосудистого риска в европейской системе SCORE.

В течение многих лет повышенный уровень ХС ЛНП был основным ФР ССЗ атеросклеротического генеза, и успех лекарственной терапии определялся достижением целевых уровней этого показателя, зависящих от риска индивидуума. В 2001г в руководстве АТР III (Adult Treatment Panel III) ХС неЛВП представлен в качестве альтернативной целевой те-

рапии для пациентов с гипертриглицеридемией [13]. И лишь в последние десятилетия происходит смена парадигмы: главным ФР ССЗ становится ХС неЛВП.

ХС неЛВП представляет собой сумму всех аполипопротеин (апоВ)-содержащих липопротеинов, что позволило называть его повышенные уровни "новой атерогенной ДЛП" [14]. Поэтому в настоящее время предложено рассматривать уровень ХС неЛВП в качестве предиктора первой линии для выявления ДЛП. Эта позиция основана на многочисленных исследованиях, в которых сравнивали уровни ХС неЛВП с содержанием в крови ХС ЛНП или аполипопротеина В.

В российской популяции выявлена высокая распространенность повышенного уровня ХС неЛВП ($\geq 3,37$ ммоль/л). У мужчин этот показатель составил 74,6%, у женщин — 74,5%. С возрастом как средние значения, так и распространенность повышенного уровня ХС неЛВП нарастают у женщин и несколько снижаются после 55 лет у мужчин. Примечательно, что распространенность повышенного уровня ХС неЛВП у мужчин выше в молодом возрасте по сравнению с женщинами, а у женщин выше в самой пожилой группе. Иначе говоря, крутизна возрастного подъема уровня ХС неЛВП у женщин выражена сильнее.

Практически все ФР, включенные в анализ, достоверно ассоциируются с повышенным уровнем ХС неЛВП.

Общий ХС протективно ассоциируется с общей смертностью в многофакторной модели. Со смертностью от ССЗ не было выявлено достоверных связей. ХС ЛНП влияет только на общую смертность и только протективно. Повышенный ХС неЛВП увеличивает смертность от ССЗ среди населения, а также частоту комбинированной ко-

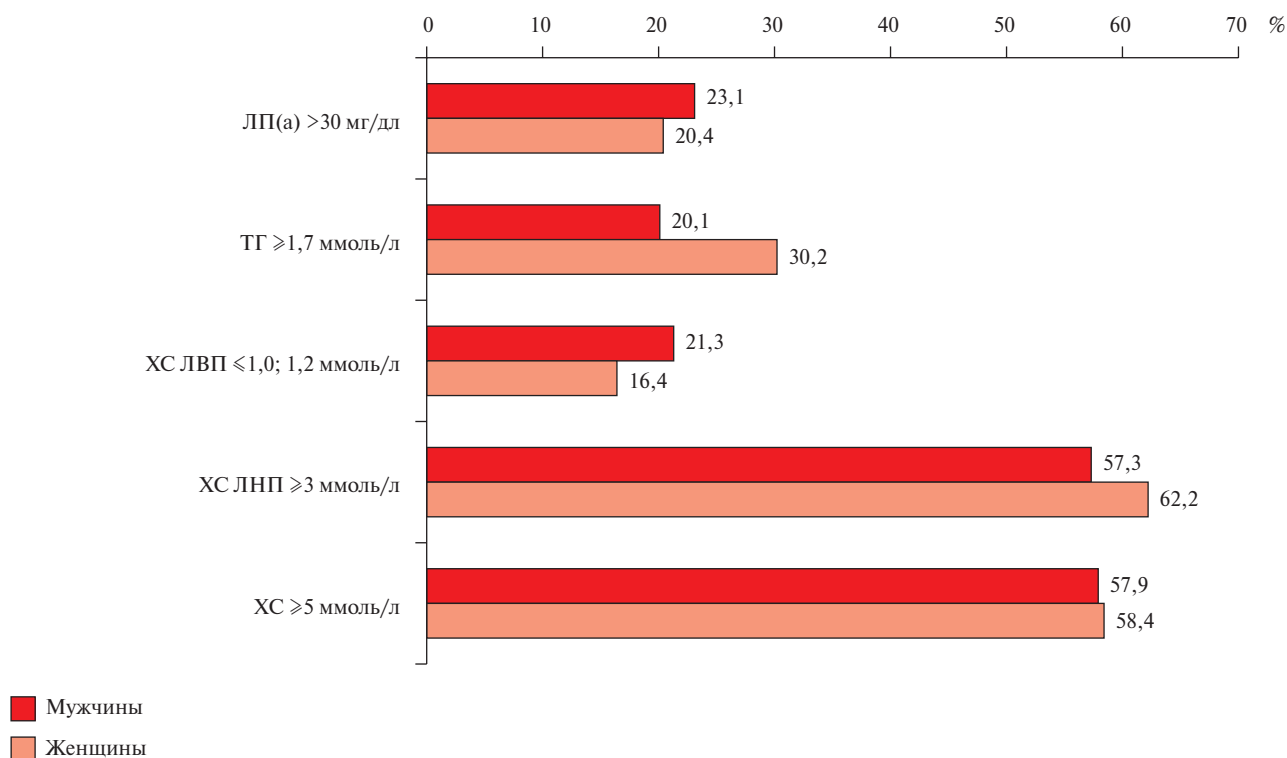


Рис. 23 Распространенность нарушений липидного обмена в российской популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ, в %).

Примечание: ЛП(a) — липопротеин (a), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

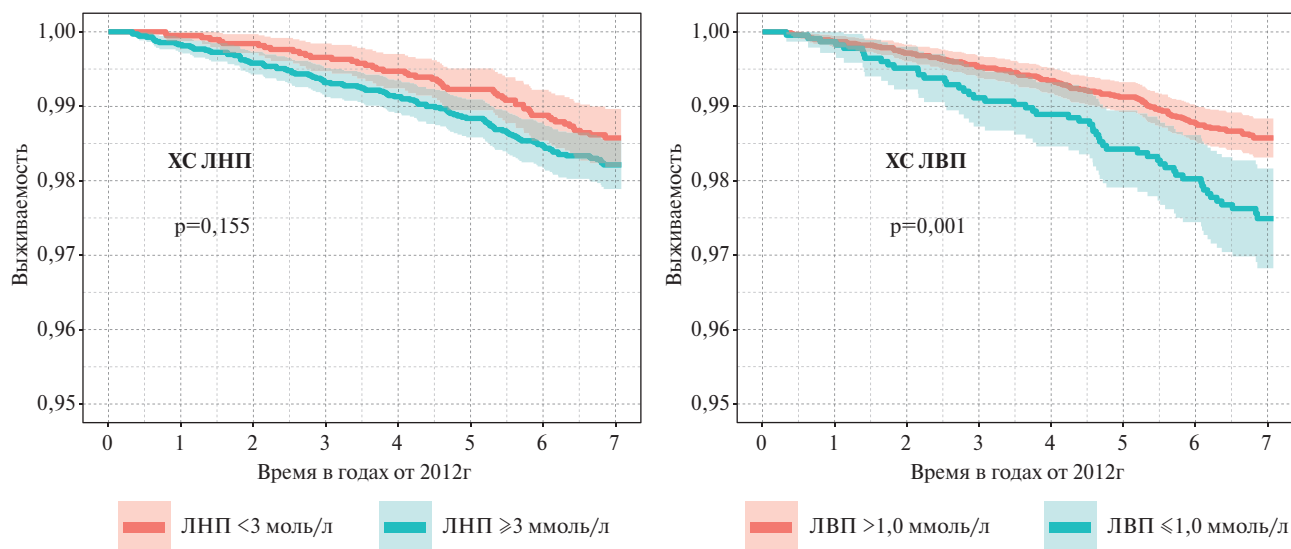


Рис. 24 Выживаемость женщин в зависимости от нарушений липидного обмена.

Примечание: ХС — холестерин, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

нечной точки: комбинация случаев смерти от ССЗ и нефатальные ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения [15] (рисунок 26).

Таким образом, результаты проведенного впервые популяционного анализа уровня ХС неЛВП подтверждают в целом данные исследований о более существенном вкладе повышенного уровня этого показателя в детерминацию риска сердечно-со-

судистых событий среди населения России. Однако требуется продолжение наблюдения за конечными точками с целью получения устойчивых ассоциаций.

Гипергликемия

Термин "гипергликемия" происходит от греческих слов *hyper* (высокий), *glykys* (сладкий/сахар) и *haima* (кровь), означает "высокая концентрация

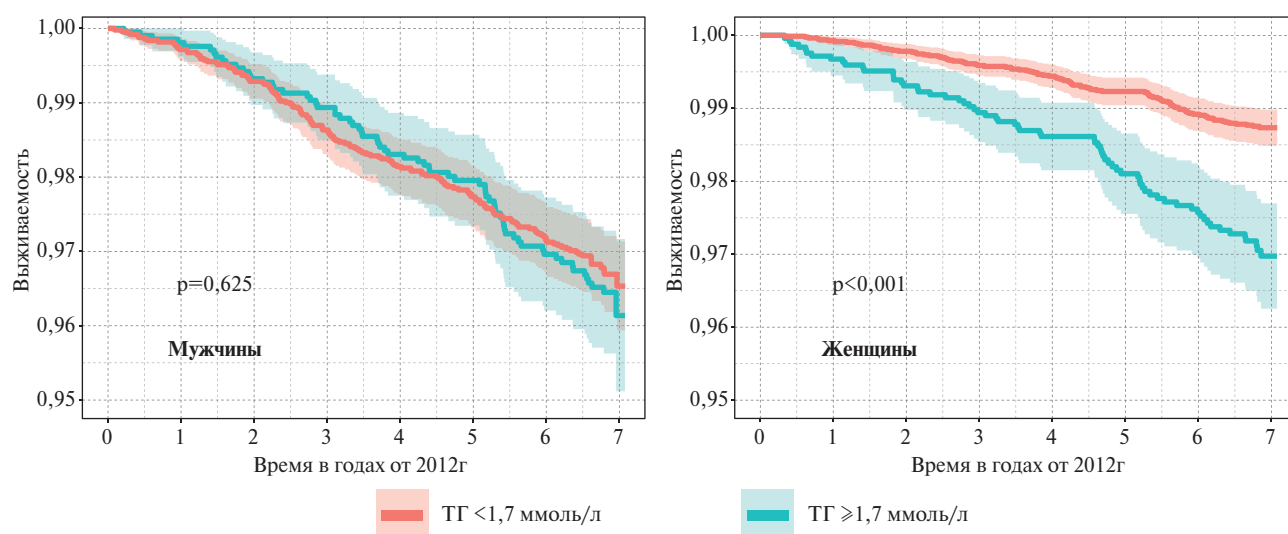


Рис. 25 Выживаемость мужчин и женщин в зависимости от уровня триглицеридов.

Примечание: ТГ — триглицериды.

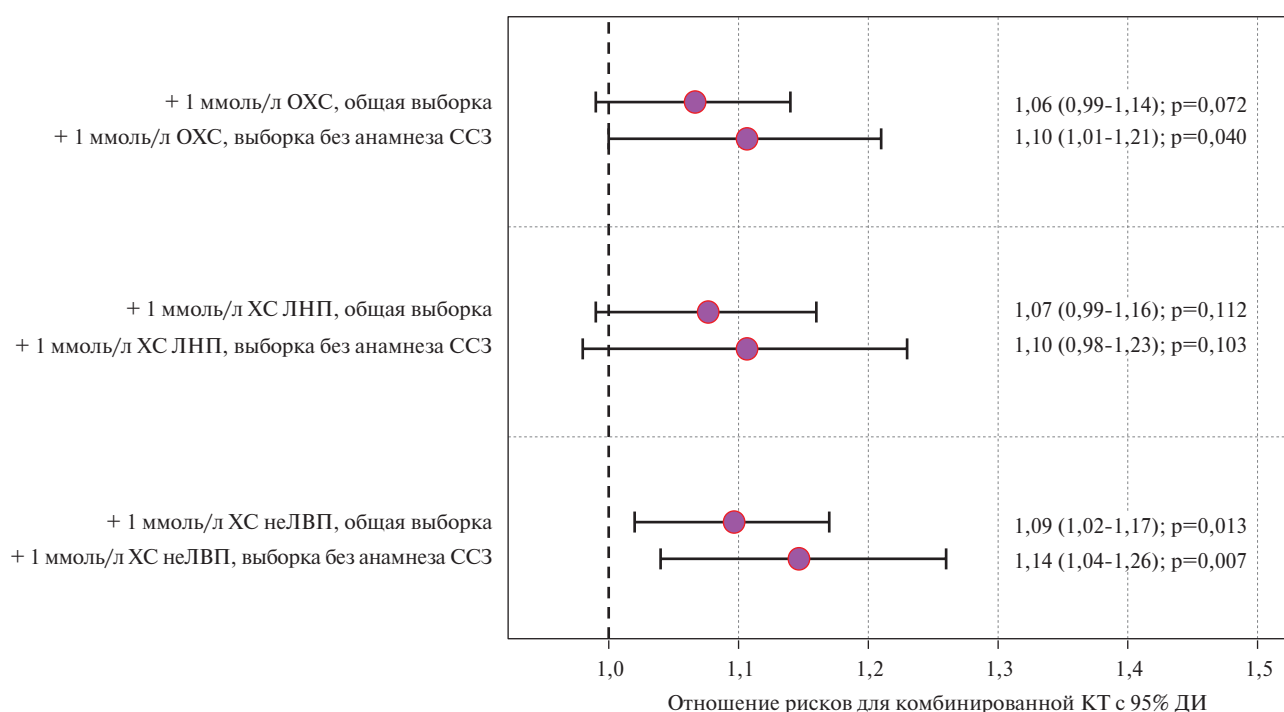


Рис. 26 Отношение рисков для комбинированной конечной точки в однофакторной модели, с поправкой только на регион.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КТ — конечная точка, ХС неЛВП — холестерин не (без) липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

сахара в крови". Заболеваемость гипергликемией резко возросла за последние два десятилетия в связи с ростом ожирения, снижением уровня ФА и старением населения. В популяции распространенность заболевания одинакова среди мужчин и женщин. Гипергликемия более заметна в семьях с низким и средним уровнем дохода.

Заболеваемость СД в последние десятилетия также прогрессивно возрастает, приобретая характер стремительно распространяющейся всемирной эпи-

демии. В число стран с наибольшим числом пациентов с диабетом входят Китай, Индия, США, Бразилия. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation — IDF), распространенность СД в мире в 2017г составляла 425 млн человек, или 8,8% общей численности населения, из них подавляющее большинство — от 85 до 95% — пациенты с СД 2 [1]. При этом примерно в половине от зарегистрированных случаев СД 2 остается недиагностированным. Еще одной характерной

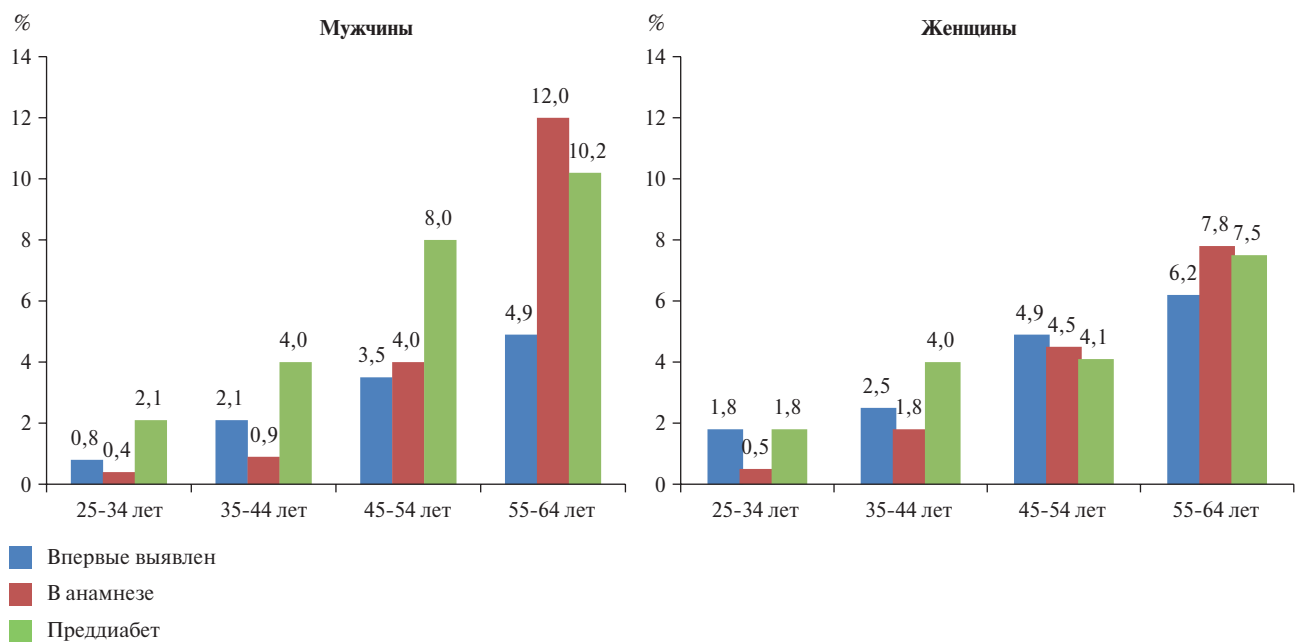


Рис. 27 Распространенность статуса СД в обследованных выборках РФ в зависимости от возраста и пола (по данным ЭССЕ-РФ, n=15571, в %).

чертой является значительное "омоложение" заболевания — ~50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40-59 лет. Эксперты IDF прогнозируют увеличение числа больных СД к 2045г до 629 млн человек, т.е. через 27 лет этим тяжелым прогрессирующим заболеванием будет страдать каждый 10-й житель нашей планеты¹³. Число больных СД в РФ, по мнению IDF, достигает 8,5 млн человек. Официальные показатели Федерального регистра больных СД гораздо ниже. В недавней работе, посвященной СД в РФ, И. И. Дедов и др. (2021) сообщили, что общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021г, по данным регистра, составила 4799552 (3,23% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,5% (265,4 тыс.), СД 2 — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.) [16].

Между тем, данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ "Эндокринологический научный центр" более чем в 20 регионах РФ, показали, что истинная распространенность СД преимущественно за счет СД 2, выявляемого при активном скрининге, в 2-4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет ~9 млн человек. Таким образом, на каждого зарегистрированного пациента с СД 2 в нашей стране приходится 3-4 человека с невыявленным заболеванием. По данным IDF, доля лиц с недиагностированным СД в России составляет 53,7% от всех зарегистрированных больных¹³. Данная ситуация представляет серьез-

ную опасность, поскольку не выявленный вовремя, а, следовательно, нелеченый СД 2 приводит к быстрому развитию тяжелых сосудистых осложнений. Еще более серьезная ситуация наблюдается среди пациентов с ССЗ. Известно, что СД и ССЗ взаимно отягощают течение друг друга. Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД признается высоким или очень высоким, а >50% смертей у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией. Распространенность впервые выявленного СД, определенного на основании различных методов, составила от 8 до 14%. Тогда как по данным крупного Российского эпидемиологического исследования NATION, направленного на активный скрининг СД, распространенность недиагностированного СД в общей популяции составляет 5,4% [17]. Таким образом, распространенность недиагностированного СД среди пациентов с ССЗ в 2-3 раза выше, чем в популяции. На рисунке 27 представлены данные статуса СД в исследовании ЭССЕ-РФ. Определены впервые выявленные пациенты с СД, с уже установленным СД (в анамнезе) и предиабетом, т.е. с промежуточным состоянием, которое при правильном ведении больного может и не развиваться в СД.

В молодых возрастах СД чаще у женщин, а после 50 лет лидируют мужчины — вероятнее всего, за счет роста распространенности ожирения. Как следует из рисунка 28, выживаемость пациентов с СД невелика и существенно ниже по сравнению с теми, у кого не было данного диагноза.

Диагностические тесты для оценки статуса СД 2 представлены в таблице 2 [16].

¹³ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.

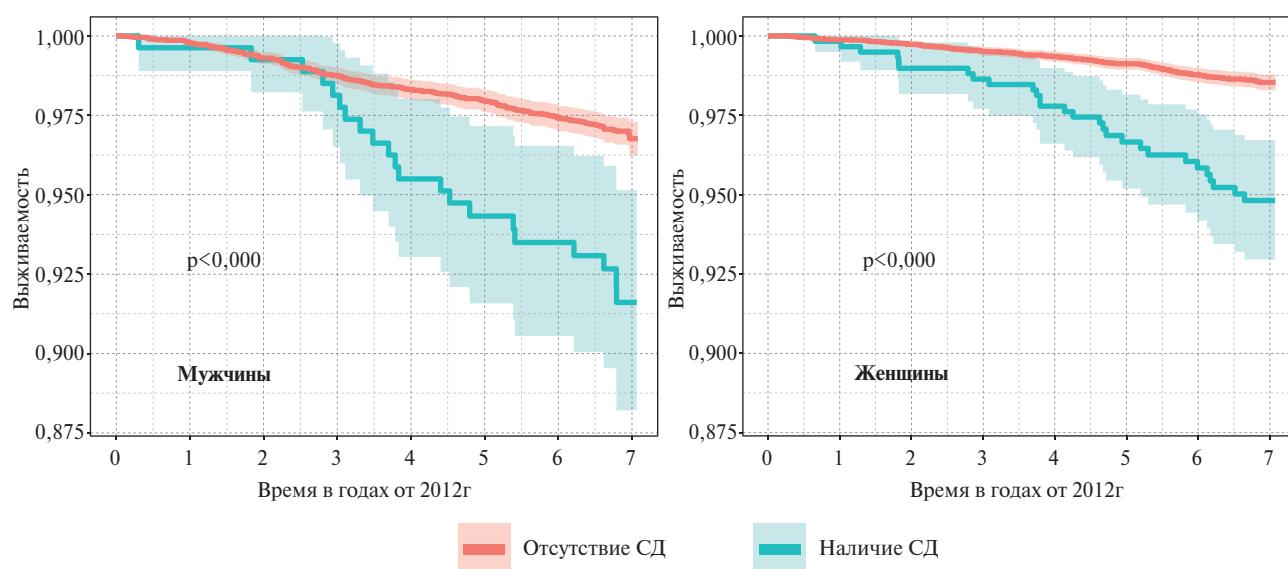


Рис. 28 Выживаемость мужчин и женщин в зависимости от наличия или отсутствия СД.

Примечание: СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Уровни тестов для установления статуса СД
(по данным различных организаций)

Критерии отрезной точки	ADA	WHO/IDF/IEC	ADA, WHO, IDF, IEC
	Предиабет	Промежуточное состояние	Диабет
Глюкоза натощак	100-125 мг/дл или 5,6-6,9 ммоль/л	110-125 мг/дл или 6,1-6,9 ммоль/л	>126 мг/дл или >7 ммоль/л
Глюкозотолерантный тест выполняется через 2 ч после приема 75 г глюкозы натощак	140-199 мг/дл или 7,8-11 ммоль/л	140-199 мг/дл или 7,8-11,0 ммоль/л	>200 мг/дл или >11 ммоль/л
HbA _{1c} (%)	5,7-6,5% или 39-47 ммоль/л	6-6,4 % или 42-47 ммоль/л	≥6,5% или 48 ммоль/л

Примечание: ADA — American Diabetes Association, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, IDF — International Diabetes Federation, IEC — International Expert Committee, WHO — World Health Organization.

Гликированный гемоглобин принят в качестве показателя для скрининга предиабета и диабета в соответствии со стандартами ADA. Он более удобен, поскольку не требует голодания, отражает более стабильное значение изучаемого состояния за предыдущий период (8-12 нед.) и не зависит от сиюминутной изменчивости.

Если гипергликемию не лечить, она может привести ко многим серьезным опасным для жизни осложнениям, включая повреждение глаз, почек, нервов, сердца и периферической сосудистой системы. Таким образом, крайне важно эффективно и результативно лечить гипергликемию, чтобы предотвратить осложнения заболевания и улучшить результаты лечения больных [18].

Согласно последним данным, опубликованным Центром по контролю и профилактике заболеваний, ~30,5 млн американцев страдают диабетом и ~84 млн американцев имеют предиабет. Есть обоснованные опасения, что в течение следующего десятилетия эти цифры значительно возрастут [19-21].

Заключение

Представленная в пособии методология направлена на расширение знаний и умений в области эпидемиологии ССЗ, акцентируя внимание на роли ФР для использования в практике здравоохранения. В работе кратко описаны особенности эпидемиологических методов и оценка главных ФР ССЗ, необходимых для оценки построения профилактических программ в рамках приоритетов профилактики. Оценка их распространенности в регионе должна быть обязательной. Каждый руководитель должен знать профиль риска ХНИЗ своего региона. Иными словами, каждый руководитель должен знать уязвимые точки своего региона — именно эти точки должны быть приоритетными (целевыми) для профилактических вмешательств. Деньги следует тратить экономно с учетом дефицита ресурсов и вкладывать их в те технологии, которые являются здоровье-сберегающими, а не на разовые компании, и в этом помогает эпидемиология.

Оценка вмешательства должна проводиться через определенные промежутки времени, чтобы успеть получить результаты. Таким образом, для оценки эффективности профилактического вмешательства выбор правильного периода наблюдения является чрезвычайно важным. Трудно себе представить, что через год после внедрения программы профилактики в регионе вдруг снизится смертность. Но через год вполне разумно ожидать увеличения осведомленности населения о вреде, например, повышенного АД, ожирения, или неправильного поведения, или иных ФР, наиболее распространенных в данном регионе. Это краткосрочная цель, которая может быть реально достигнута. Среднесрочная цель — снижение распространенности ФР (курения, например) в регионе через 3 года. И, наконец, можно ожидать снижения смертности через 5 лет — долгосрочные цели при условии, что программа профилактики работает. При последовательном применении профилактических технологий можно прогнозировать ожидаемые результаты.

По мнению первого директора Центра профилактической медицины Минздрава России, академика РАН Р. Г. Оганова, "Для того, чтобы профилактика была эффективной, "профилактическая доза" должна быть оптимальной, что подразумевает:

- *правильные действия, направленные на*
- *правильное число людей, в течение*
- *правильного периода времени, с*
- *правильной интенсивностью".*

Изложенная выше методология использования эпидемиологических данных будет полезна для организации профилактических мер, как на этапе их планирования, предоставляя информацию для правильного выбора приоритетов, так и на этапе мониторинга профилактических мер, вооружая врача (исследователя, организатора здравоохранения) инструментом для оценки эффективности проводимых мер с позиции влияния на здоровье не отдельных больных, а всего населения региона, т.е. с позиции влияния на популяционное здоровье.

Внедрение устойчивого эпидемиологического мониторинга в работу системы здравоохранения на любом уровне — муниципальном, региональном и, наконец, федеральном, — будет способствовать качественно новому (популяционному) подходу к оценке здоровья, а также разработке и реализации научно-обоснованных программ профилактики.

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

Литература/References

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа сфера, 1998. 352 с. ISBN 5-89-084-011-8.
2. Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С. А. и др. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS. Профилактическая медицина. 2020;23(5):56-66. doi:10.17116/profmed20202305156.
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина. 2015;18(6):47-52. doi:10.17116/profmed201518647-52.
5. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;18(5):42-52.
6. Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А. и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2019;22(5):45-53. doi:10.17116/profmed20192205145.
7. Забина Е. Ю., Зиновьева В. А., Шальнова С. А. и др. Сравнение уровня физической активности в трех крупных Индустриальных центрах Российской Федерации с применением Глобального вопросника по физической активности (GPAQ). Профилактическая медицина. 2017;20(6):56-61. doi:10.17116/profmed201720656-61.
8. Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Никонов Е. Л. и др. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2670. doi:10.15829/1728-8800-2020-2670.
9. Вилков В. Г., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):67-72. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-67-72.
10. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398:957-80. doi:10.1016/S 0140-6736(21)01330-1.
11. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
12. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14(4):4-14.
13. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third

- report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA. 2001;285:2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
14. Alvim RO, Mourao-Junior CA, Magalhães GL, et al. Non-HDL cholesterol is a good predictor of the risk of increased arterial stiffness in postmenopausal women in an urban Brazilian population. Clinics (Sao Paulo). 2017;72(2):106-10. doi:10.6061/clinics/2017(02)07.
 15. Шальнова С. А., Метельская В. А., Куценко В. А. и др. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(4):366-75. doi:10.20996/1819-6446-2022-07-01.
 16. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
 17. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета типа 2 у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
 18. Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018;15(1):56-62. doi:10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
 19. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Supl. 1):14-31.
 20. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(3):299-309.
 21. Iser BP, Pinheiro PC, Malta DC, et al. Prediabetes and intermediate hyperglycemia prevalence in adults and associated factors, Health National Survey. Ciencia & saude coletiva. 2021;26(2):531-40. doi:10.1590/1413-81232021262.34852020.

