

БИОБАНКИ И ИХ РОЛЬ В СИСТЕМАХ БИОБЕЗОПАСНОСТИ, ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ, ЭКОЛОГИИ И «ЭКОНОМИКЕ ЗНАНИЙ»

Еропкин М.Ю.

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт–Петербург, Россия

Определение понятия «биобанк»

Понятие биобанка или биорепозитария/биодепозитария трактуется различными авторами несколько по–разному, но в целом, все сходятся в одном: это коллекция тех или иных биоматериалов, длительно хранящихся и сохраняющих на протяжении всего периода хранения свои биологические свойства. При этом такая система обладает собственной инфраструктурой, использует современные биотехнологии и информационные системы. В качестве образцов в биобанках чаще всего представлены биологические жидкости (сыворотка крови, слюна, моча), биопсийные материалы - образцы клеток и тканей (как нормальные, так и патологически измененные), клеточные культуры, бактерии, вирусы, образцы ДНК.

По мнению профессора Акима Абайоми (Akim Abayomi) из Университета Штелленбош (Кейптаун, ЮАР), выраженному в Женеве 13 мая 2015 г. на совещании по биобанкингу в связи с эпидемией лихорадки Эбола, биорепозитарий — это учреждение, активно участвующее в исследовательских проектах и государственных инициативах, в задачи которого входит: 1) получение, обработка и хранение образцов, 2) возможность создавать «добавленную стоимость» образцов, 3) распространение по запросу компетентных учреждений материалов для научных целей, 4) функционирование на стыке геномики, этики и общественной пользы.

По определению Ю.Смирновой [1] биобанк — это разновидность биорепозитария, специализированного хранилища биологических материалов для научных и медицинских целей. В биорепозитариях могут содержаться образцы, полученные от разных живых организмов. Термин «биобанк» применяется, как правило, к коллекциям образцов, взятых у человека.

Роль биобанков в системе биологической безопасности

Важнейшая роль биобанков состоит в повышении биобезопасности страны [2]. Концепция биологической безопасности предусматривает предотвращение потенциальных и реальных биологических угроз на разных уровнях биориска. Банк сывороток крови имеет важнейшее значение в системе оценки состояния популяционного иммунитета для определения риска и степени эпидемиологической опасности распространения на отдельных территориях страны социально значимых и опасных инфекционных заболеваний с помощью информативной паспортизированной коллекции сывороток крови.

Важным аспектом построения эффективной системы биологической защиты является создание глобальной системы мониторинга инфекционной заболеваемости, контроля и прогноза развития эпидемического процесса. Для решения данной задачи требуется адекватное информационное обеспечение, уровень которого в значительной мере определяется наличием паспортизированной коллекции сывороток крови населения страны, позволяющей получать данные о популяционном иммунитете, преобладании отдельных инфекций, защищенности населения в масштабах страны и т.д. С этой целью в большинстве стран мира в последние годы были созданы Национальные банки сывороток, которые функционируют в рамках единой международной сети.

Виды и классификация биобанков

Размеры биобанков, состав и объём их коллекций различны. В мире насчитывается несколько десятков крупных биобанков национального масштаба и несколько сотен более мелких. Например, Национальный биобанк Кореи (NBK), интегрированный с 17 региональными корейскими биобанками, содержит более 525 тысяч биообразцов (данные на декабрь 2011 года). Процентное соотношение единиц хранения этого биобанка таково: сыворотка крови — 40%; плазма крови — 37%; ДНК — 15%; все остальные образцы — 8%.

Коллекции биобанков используются для исследований болезней, причины которых до сих пор не вполне ясны, создания диагностических и прогностических тестов, выявления биомаркеров заболеваний, а также для разработки новых лекарств. Есть банки, специализирующиеся на редких болезнях, близнецовые регистры, банки, ориентированные на популяционные исследования, где в первую очередь проводят генетические обследования различных групп населения для определения функциональности генов при появлении наиболее распространённых заболеваний. Национальная программа биобанков Швеции обеспечивает сохранение 3–4 миллионов биообразцов, получаемых ежегодно в ходе обычных медицинских обследований. Британский UK Biobank в период с 2006 по 2010 год собрал медицинские данные более чем 500 тысяч человек в возрасте от 40 до 69 лет.

Одним из крупнейших биобанков является репозиторий сывороток Министерства обороны США [3]. Он начал формироваться 28 лет назад как «побочный продукт» мониторинга военнослужащих на ВИЧ. С тех пор образцы крови, оставшиеся после тестирования на ВИЧ, обязательно поступают в хранилище и к настоящему времени накоплено 55,5 миллиона образцов от 10 миллионов человек. Кроме рутинных функций — надзора за инфекционными заболеваниями и составления «профилей здоровья» — биобанк используется для целого ряда научных программ, включая изучение популяционной генетики, предрасположенности к тем или иным заболеваниям. В год в биобанк поступает до 100 запросов на образцы для исследовательских и медицинских целей, а также для целей криминалистики. Так, с помощью образцов из банка были успешно

расследованы два случая изнасилования. По словам главы банка Марка Рубертонна ценность образцов не снижается и они продолжают «жить собственной жизнью» и после увольнения военнослужащих.

Одним из направлений исследования с помощью образцов биобанка Минобороны США является поиск биомаркеров пост-травматического стрессорного расстройства. Большую роль в этом сыграли образцы, полученные у военнослужащих, прошедших через Афганистан и Ирак. Показано, что такими маркерами служит паттерн метилирования ДНК и выключение некоторых генов.

В России банк сывороток (около 30.000 образцов) имеется на базе ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии» им. Н.Ф. Гамалеи. По мнению участников проекта, создание и успешное функционирование национального банка сывороток крови позволит решать следующие основные задачи:

- повысить эффективность системы сероэпидемиологического мониторинга актуальных инфекций среди населения в интересах биологической безопасности Российской Федерации;
- дать оценку состояния популяционного иммунитета к актуальным инфекциям и оценить риск и степень эпидемиологической опасности их распространения на отдельных территориях Российской Федерации
- расширить спектр мониторируемых инфекций (в т.ч. вновь возникающих) с учетом потребностей в сфере интересов национальной безопасности страны
- создать и реализовать алгоритм обнаружения мутантных форм вирусов с учетом их variability, а также разработать контрольные панели для мониторинга чувствительности диагностических методов и тест-систем по отношению к мутантным формам
- сформировать коллекцию образцов сывороток крови с наличием инфекционных возбудителей, резистентных к лечебным препаратам
- осуществлять кратко- и долгосрочное прогнозирование изменений эпидемической ситуации по актуальным инфекциям как среди конкретных групп населения, так и отдельных территорий Российской Федерации
- проводить научное обоснование профилактических и противоэпидемических мероприятий в системе биологической безопасности для определенных групп населения Российской Федерации и декретированных контингентов (в т.ч. военнослужащих) при возможном

ухудшении эпидемической ситуации в отношении отдельных инфекций и угрозе биологической опасности

- обеспечивать информацией, необходимой для принятия оптимальных решений при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций, связанных с распространением патогенов

В 2012 году представители Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Биофонда РВК и компании «АстраЗенека» подписали Меморандум о сотрудничестве. Результатом их совместной деятельности должна стать биомедицинская структура под названием «Российский национальный биосервис» — первая структура такого рода в России, в Санкт-Петербурге [1]. Основой первого биобанка стала коллекция биообразцов Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, собранная под конкретные исследовательские проекты. Теперь на базе этого центра создана самостоятельная организация, занимающаяся биобанкингом [4]. Среди прочего центр им. Алмазова обладает уникальной коллекцией крови людей, переживших блокаду Ленинграда и доживших до наших дней. Сейчас в ней содержится порядка 300 образцов, и сбор продолжается. Уже есть первые результаты работы с этой коллекцией: оказалось, что блокадники редко страдают от осложнений сердечнососудистых заболеваний. По последним данным, у переживших блокаду обнаружены одинаковые генетические маркеры (модификации генов UCP2I, PPARA, PPARD, PPARG), совместное действие которых замедляет расход энергии, что, вероятно, помогло им выжить в экстремальных условиях [5].

Роль биобанков в сохранении биоразнообразия

Еще одна задача биобанков в широком смысле этого термина — сохранение биоразнообразия Земли. Создать биобанк, в котором сосредоточены материалы «всех живых организмов на Земле» планируется в составе МГУ. Характерное название проекту уже придумано — «Ноев ковчег».

Местоположение «Ковчега» тоже определено — это «научно-технологическая долина МГУ», которую планируют построить к 2018 году, и которая займет почти 430 тыс. кв. м. Проект «Ноев ковчег» представляет собой депозитарий для хранения биоматериалов всех живых организмов на нашей планете, причем в «Ковчег» попадут как исчезающие виды, так и те, которым ничего не угрожает. Хранилище будет снабжено информационными системами. Последние, в свою очередь, объединят с другими информационными данными, имеющимися как в нашей стране, так и в других государствах. Столь масштабная задумка обойдется устроителям в 1 млрд рублей. По словам ректора МГУ Виктора Садовниченко, вузу выделили на эти цели самый крупный грант Российского научного фонда [6].

Впрочем, подобные биобанки уже существуют: это Всемирное хранилище семян культурных растений на о. Шпицберген в Норвегии, и «замороженный зоопарк» в Сан-Диего, США. Всемирное хранилище семян на Шпицбергене создано в туннеле в горном массиве, в который помещаются для безопасного хранения образцы семян основных сельскохозяйственных культур. Банк создан в 2006 году под эгидой ООН для сохранения посадочного материала всех сельскохозяйственных растений, существующих в мире. Проект осуществлялся на средства Норвегии и стоил ей 9 млн долларов. Собственный отсек в этом банке растений получила каждая страна. Задача такого хранилища семян — не допустить их уничтожения в результате возможных глобальных катастроф, таких как падение астероида, ядерная война или изменение климата, в связи с чем его часто называют «хранилищем Судного Дня». Места внутри достаточно для 4,5 млн семян.

Хранилище находится на 120-метровой глубине на высоте 130 м над уровнем моря в посёлке Лонгйир. Банк оборудован взрывобезопасными дверьми и шлюзовыми камерами. Сохранность материалов обеспечивают холодильные установки, способные работать на местном угле, а также вечная мерзлота. Даже если оборудование выйдет из строя, должно пройти, по крайней мере, несколько недель до повышения температуры до -3°C (температура окружающей вечной мерзлоты). Семена помещены в запечатанные конверты, которые, в свою очередь, упакованы в пластиковые четырёхслойные пакеты, которые помещены в контейнеры, стоящие на металлических полках. Низкая температура (-18°C) и ограниченный доступ кислорода должны обеспечить низкую метаболическую активность и замедлить старение семян.

Шпицберген был выбран для банка-хранилища семян из-за удаленности, вечной мерзлоты и небольшой тектонической активности в районе архипелага.

По аналогии со Всемирным семенохранилищем в мире существует порядка 10 «замороженных зоопарков». В них хранится генетический материал исчезающих животных, чтобы в случае их полного вымирания можно было не только возродить вид, но и сделать его гены разнообразнее. Это позволит избежать вырождения из-за близкородственного скрещивания, как произошло, к примеру, с гепардами, которые едва не вымерли в Ледниковый период.

Сегодня в самом большом «зоологическом банке» в мире, который работает при зоопарке в Сан-Диего, США, хранятся порядка 8 400 образцов: ДНК 800 видов зверей, птиц, пресмыкающихся и земноводных. Сперма, эмбрионы, яйца и стволовые клетки находятся в контейнерах с жидким азотом при температуре в -196°C . Все они жизнеспособны: сперму можно использовать при искусственном оплодотворении, яйца — поместить в инкубатор, для эмбрионов найти суррогатных матерей, а из стволовых клеток получить половые клетки. Теоретически,

«замороженные зоопарки» можно использовать для того, чтобы возродить не только знакомых нам животных, но и уже вымершие виды: например, тасманийских волков или даже мамонтов.

Банки микроорганизмов и вирусов

Не менее важную роль, чем биобанки высших животных и растений играют банки микроорганизмов и вирусов. Коллекционирование патогенных или условно-патогенных для человека вирусов имеет целью сохранение генофонда вирусов XX и XXI столетий для настоящих и будущих поколений исследователей. Собрать типовые штаммы, международные стандарты, производственные и селекционированные в лабораториях, или выделить от больных людей, животных и переносчиков — это лишь часть коллекционной задачи. Необходимо сохранить оригинальные штаммы вирусов на многие десятилетия без изменений их первоначальных свойств — биологии, антигенной и генетической структуры, иммуногенной потенции. Лучше всего хранить штаммы без пассажей многие десятилетия. Как правило, рабочие коллекции микроорганизмов и вирусов имеются при большинстве институтов, работающих по соответствующей тематике. В России имеется также Государственная коллекция вирусов (ГКВ) при НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (в настоящее время — ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии» им. Н.Ф. Гамалеи). Учреждения вирусологического профиля депонируют в ГКВ наиболее значимые, хорошо изученные, оригинальные штаммы с целью патентной процедуры, чтобы получить удостоверение о депонировании оригинального авторского штамма и номер ГКВ. Это удостоверение необходимо для последующего патентования созданных авторами препаратов из этого производственного штамма, а также при защите диссертационной работы. Обширная коллекция вирусов гриппа и ОРВИ имеется в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Эта коллекция будет подробно описана ниже.

Распределенные или сетевые биобанки

В деле биобанкинга, с учетом высокой стоимости создания и поддержания коллекций биоматериалов и достаточно узкой специализации отдельных коллекций, большую роль играет международное сотрудничество и кооперация, поэтому большие перспективы имеет концепция распределенных или сетевых биобанков. Примером такой сети может служить GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network — глобальная сеть предупреждения и ответа на вспышки инфекционных болезней), созданная в рамках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ее цели: 1) Помощь странам в контроле заболеваний путем обеспечения технической поддержки при эпидемических вспышках в затронутых районах; 2) Исследование эпидемических событий и оценка рисков быстро возникающих угроз инфекционных болезней; 3) Поддержка национальной

готовности к вспышкам и обеспечение того, чтобы проводимые мероприятия имели реальный длительный эффект в отношении эпидемических угроз.

Создана сеть диагностических лабораторий с высокой степенью биобезопасности (I-II группы патогенности по Российской классификации или BSL-4 и BSL-3 по международной), выразивших готовность сотрудничать и делиться своими технологиями, биоматериалами, в том числе патогенами, результатами изучения и контроля возникающих инфекционных болезней – EDPLN (Emergency And Dangerous Pathogens Laboratory Network — лабораторная сеть по опасным патогенам и чрезвычайным ситуациям). В рамках этой сети создан специальный фонд для безопасной транспортировки образцов, подозреваемых на зараженность вирусом Эбола.

Еще один пример сетевых коллекций — EVA (European Virus Archive — Европейский вирусный архив), находящийся сейчас на второй стадии развития — EVAg (European Virus Archive goes Global) [7]. EVA создавали в качестве ответа на необходимость скоординированной и легко доступной для специалистов коллекции вирусов, которая была бы доступна для исследовательских учреждений, организаций здравоохранения и промышленных предприятий. Хотя ученые во всем мире создавали коллекции вирусов с начала XX века, качество этих коллекций и набор вирусов варьировали в соответствии с индивидуальными интересами и научной тематикой исследователя. Более того, в случае, если лаборатории реорганизуются или закрываются, коллекции часто более не поддерживаются и перестают существовать. Кроме того, возросшая террористическая опасность в начале XXI века привела к тому, что ряд ранее доступных биологических реагентов стал недоступен для обмена между разными странами.

Проект EVAg, рассчитанный на 2015–2020 гг., это:

- 6 лет существования международного консорциума EVA
- активный веб-сайт (200 посещений в день)
- веб-каталог, включающий более 1800 продуктов (вирусов и производных материалов), самого высокого качества, который постоянно пополняется
- более 2000 продуктов, направленных потребителям (научные и медицинские организации, фармацевтические компании)
- EVAg — активный участник работы под эгидой ВОЗ на последних вспышках опасных инфекционных заболеваний — MERS-CoV (ближневосточный острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом), геморрагической лихорадки Эбола
- в настоящее время это — одна из самых крупных виртуальных коллекций вирусов в мире.

Основная задача консорциума — поставлять вирусные продукты высшего качества через профессиональную организацию. Каждая заявка рассматривается специальным советом, который прежде всего решает вопросы безопасности — имеет ли соответствующий потребитель право работы с патогеном данного уровня, для чего конкретно будет использован продукт, а также будет ли эта поставка бесплатной (для академических организаций) или платной (для коммерческих целей). При этом все участники консорциума сохраняют авторские права на свои продукты и любая поставка оформляется после подписания соглашения о передаче материала. В распоряжении участников не только вирусы человека и позвоночных животных, но также вирусы насекомых. Важной задачей участников является стандартизация протоколов выделения, хранения вирусов, в том числе долговременного, их транспортировки и инактивации.

В настоящее время в организацию входят 26 участников. Кроме европейских стран — три института из России: ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России (Санкт-Петербург), ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» и «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (Москва). Среди участников также два института из Китая, два — из Южной Африки, по одному из Австралии и США. Кроме того, имеется 20 ассоциированных членов, среди которых также несколько российских.

Организация и структура биобанков. Автоматические станции хранения

Инфраструктура современного биобанка должна включать:

- систему компоновки и безопасной упаковки образцов
- платформу для получения продуктов
- структуру обработки образцов (желательно автоматизированную)
- криогенную инфраструктуру: при температуре жидкого азота — клетки, ткани; -80°C — биологические жидкости, суспензии вирусов, штаммы микроорганизмов с криопротектором, -20°C — долговременное хранение лиофилизированного материала («золотой стандарт») или кратковременное — жидкостей и суспензий вирусов, $+4^{\circ}\text{C}$ — традиционная температура хранения лиофилизированного материала, НК на фильтрах и, наконец, при комнатной температуре — РНК, ДНК и ряд бактерий обработанных по специальной технологии (т.н. «экстермофильная биология») (**рис. 1**).
- компьютерные программы по инвентаризации и движению материала
- структуры «добавленной стоимости», обеспечивающие повышение ценности образцов.

Чаще всего это службы персонифицированной медицины

При этом будущее — за автоматическими станциями хранения. Автоматические станции — это:

- автоматическая загрузка, поиск, выборка и выгрузка образцов
- высокая стабильность хранения
- контроль за образцами и защита их от постороннего доступа (пароли, штрих-коды)
- высокая скорость поиска (от 10 сек. на один образец)
- возможность интеграции с электронными базами данных
- возможность интеграции с лабораторными роботами (автоматизированными раскапывающими станциями и другими платформами)

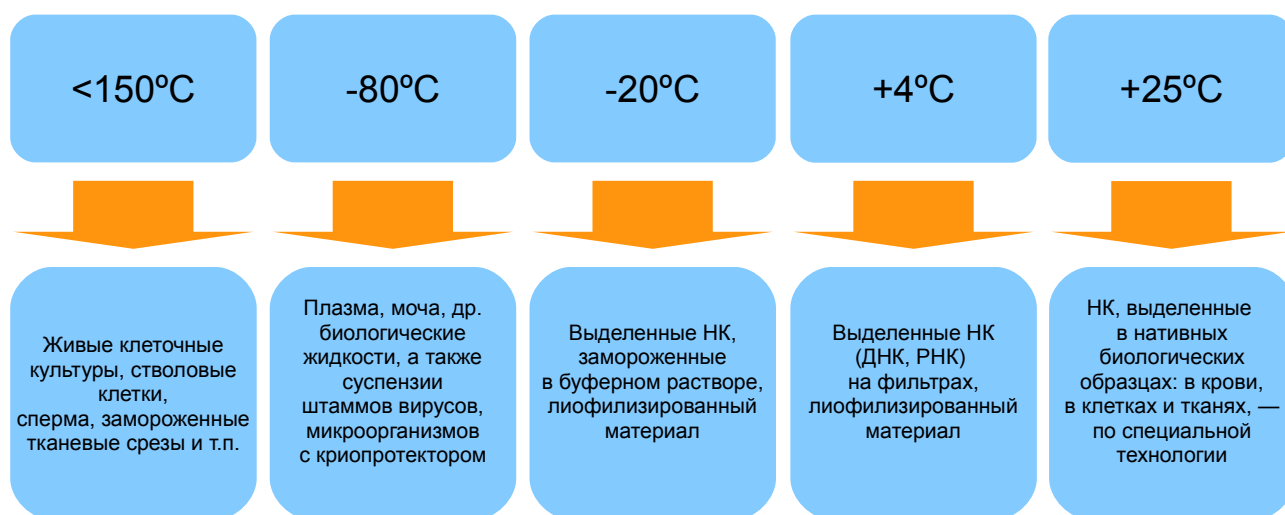


Рис. 1. Хранение биологических образцов. © QvadroS-Bio

Использование автоматизированных систем исключает влияние человеческого фактора при хранении ценных биологических образцов, повышает стабильность условий хранения, гарантирует точность идентификации и предотвращает несанкционированный доступ к образцам. Специальное программное обеспечение позволяет эффективно управлять образцами, проводить быстрый поиск, формировать выборки, а также настраивать оповещения о сроках годности и количестве аликвот. Резервные системы охлаждения и электропитания исключают аварийные ситуации при эксплуатации системы хранения. Высокая климатическая стабильность обеспечивается тем, что, например, манипуляции с образцами, хранящимися при -80°C , происходят в «предбаннике» с температурой -20°C , т.е. без открывания традиционных морозильных камер, приводящего к обледенению.

Очень интересным направлением в биобанкинге является хранение НК при комнатной температуре. Вокруг молекул НК создается специальный защитный стеклоподобный барьер для

их стабилизации и предотвращения деградации (например, технология «SampleMatrix»). Далее образец высушивается и хранится при комнатной температуре. Возврат к нативному состоянию происходит после простой регидратации образца.

Преимущества этого метода: 1) низкая стоимость хранения и доставки образцов; 2) не требует сухого льда для транспортировки; 3) не требует дополнительных энергозатрат и места в лаборатории; 4) устойчивость к колебаниям температуры во время транспортировки; 5) высокая эффективность и качество восстановления НК.

Недостатком автоматизированных систем является их высокая стоимость: так, автоматическая станция на -20°C со специализированным программным обеспечением стоит около 1 млн. долларов.

Биобанки и проблемы биоэтики

В биобанкинге существенное место занимают вопросы биоэтики. Так, проф. Бернис Элгер (Bernice Elger) из университета Женевы заявил на конференции 13 мая 2015 г. по биобанкингу в связи с эпидемией Эбола, что «быть этически корректным и приемлемым не только совершенно необходимо, основываясь на правах человека и цели здравоохранения, но это также наиболее экономически выгодная стратегия в долгосрочном плане». Он считает, что образцы, инфицированные вирусом Эбола, не должны принадлежать ни донору, ни конкретному исследователю — это общее достояние, которое должно служить интересам человечества.

Развитие биобанков невозможно без добровольных доноров. Их наличие — краеугольный камень данной системы. Врач обязан просить у пациента-донора разрешение на использование его данных, пациент подписывает документ так называемого «информированного согласия» (informed consent), подтверждающий согласие на передачу данных. В то же время, несмотря на такую обязательную процедуру и обещание, что образцы будут использованы только во благо медицины, не все потенциальные доноры относятся к этому с энтузиазмом, а некоторые иногда даже не знают о своем участии в тех или иных исследованиях. Эта ситуация описана, например, в отношении уже упомянутого репозитория сывороток Министерства обороны США [3]. По словам координатора проекта Рубертон, банк не уничтожает образцы даже в случае, если этого требуют отдельные доноры материала. Такие запросы редки, но это объясняется просто незнанием того, что их образцы продолжают храниться после окончания соответствующих исследований. До сих пор никому еще не удалось получить обратно свои образцы из хранилища, признает проф. Рупертон. Кроме того, 900 тысяч образцов из 55,5 млн не имеют прямого отношения к специализации репозитория, так как получены от членов семей и других иждивенцев военнослужащих или резервистов.

Экономика биобанков — «биобанкономика»

Говоря о коммерческой составляющей биобанков следует начать с того, что ценность образцов определяется прежде всего полнотой связанной с ними информации. Именно с информацией об образцах связана «добавленная стоимость» коллекций. Ценность сводится к нулю при отсутствии ассоциированной с образцами базы данных. Как образно сказал профессор Аким Абайоми: «Биобанкинг — это дверь в экономику знаний. Биобанкинг очень дорог, но зато может дать большую выгоду, как экономическую, так и альтруистическую».

До определённого времени собирание коллекций биообразцов и связанных с ними данных было не только неприбыльным, но и весьма затратным делом, осуществлявшимся исключительно в рамках клинических и научных исследований. В среднем стоимость одного образца в биобанке составляет 200–300 долларов. Эта сумма включает взятие пробы, обучение персонала, покупку и амортизацию лабораторного оборудования, программное обеспечение, текущие затраты.

Главное перспективное направление биобанкономики лежит в русле персонифицированной медицины. Персонифицированная медицина — это отнюдь не только индивидуальные лекарства и персональный доктор для каждого, как нередко считают. Возможно, когда-нибудь мы придём к такому уровню здравоохранения, но на данный момент речь идёт, прежде всего, о более точной диагностике, которая основана не только на симптомах болезни, но и на генетических данных пациента. Для развития такой диагностики помимо коллекции биообразцов требуется соответствующая база данных с описанием истории болезни, образа жизни, условий труда и других сведений, которые могут быть полезны в установлении причин того или иного заболевания. Нет тщательно собранных и аннотированных образцов — нет высокоточной диагностики. Нет диагностики — нет персонифицированной медицины. Переход к индивидуализированной медицине невозможен, либо, по крайней мере, сильно затруднён без широкомасштабных биомедицинских исследований, охватывающих различные группы населения. Иначе говоря, чтобы в рамках персонифицированной медицины вылечить одного, необходимо предварительно изучить биообразцы многих сотен тысяч и даже миллионов людей. Одна из целей исследований — поиск специфических к тем или иным заболеваниям биомаркеров.

Чтобы оценить, будет ли препарат эффективен для каждого конкретного пациента, разрабатываются специальные тесты, пациент проходит их до того, как начнёт принимать то или иное лекарство. Разработка тестов — дело долгое и кропотливое: необходимо точно выбрать те параметры, которые следует учитывать при диагностике. Это может быть мутация какого-то гена, как, например, в случае с коллатеральным раком (рак толстой кишки). В стандартном клиническом испытании нельзя выявить тех, кто реагирует на лечение. Их может обнаружить только специально разработанный тест-биомаркер.

Сохранение биобразцов даёт возможность повторного, более полного исследования с развитием методов анализа и позволяет вести контроль эпидемически значимых инфекций, а также проводить обучение медицинского персонала.

Экономика биобанков включает в себя: 1) стартовый капитал; 2) текущие и операционные затраты; 3) модели возврата вложений; 4) бизнес-модели, учитывающие фонды на исследования, бюджеты на науку и развитие индустрии (R&D), госбюджеты. Как считает А. Абайоми, стоимость стартапа на 50.000 образцов в год составляет порядка 10 млн. долларов. Дополнительные средства необходимы на информационные системы. Операционные затраты составляют около 1 млн долларов в год (рис. 2). По проведенным в НИИ гриппа очень предварительным подсчетам, для создания биобанка с двумя автоматизированными системами хранения (на -80°C и -20°C) в условиях России только на оборудование необходимо порядка 3,5 млн долл. по состоянию цен на 2013 г.

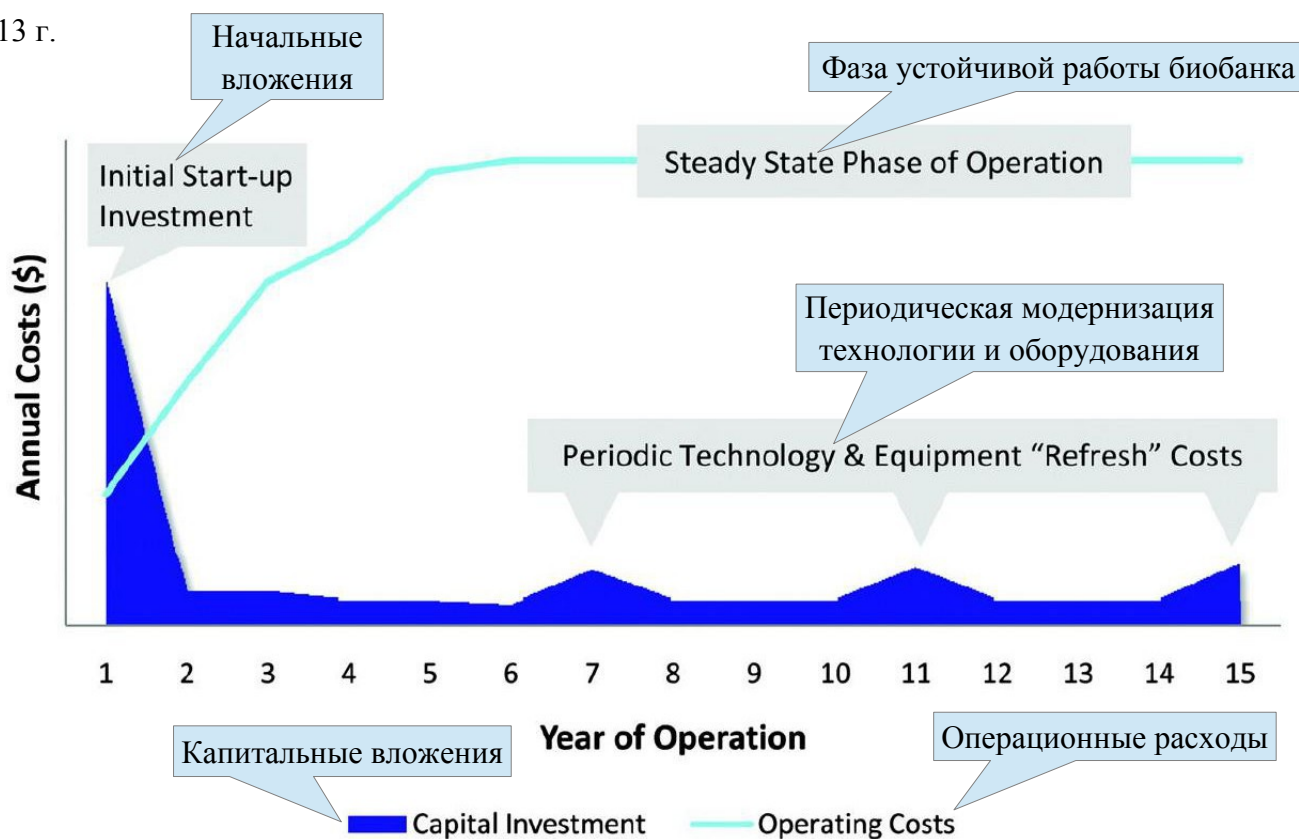


Рис. 2. Расходы на создание и эксплуатацию биобанка на протяжении 15 лет (Akim Abayomi: *Introducing Centralised Biobanking In Africa, Governance, Sustainability and Community uptake*)

Ось X — срок эксплуатации, Ось Y — ежегодные расходы

В современных условиях биоматериалы стали вполне ликвидным, хотя и очень специфическим коммерческим активом. Этот специфический банковский актив требует и специфических экономических подходов. Уже сейчас активно разрабатываются экономические

стратегии, нацеленные не только на финансирование биобанкинга, но и на извлечение прибыли из него.

Один из руководителей создаваемого на базе коллекции Центра им. Алмазова биосервиса Виталий Пруцкий полагает, что успешность биобанка будет зависеть от оборота образцов: «Мы считаем, что это должны быть гарантированно востребованные коллекции. И, как во всякой коллекции, здесь должны быть редкие экземпляры, которые понадобятся если не сейчас, то в будущем, или образцы, сбор которых не требует больших затрат и которые можно себе позволить иметь. У нас нет цели заполнить тысячи квадратных метров рядами дьюаров, а есть цель наладить высокий оборот данных. Говоря «биобанк» — мы упрощаем. В перспективе это будет именно биосервис с функциями хранения и обработки. Мы рассчитываем на анализ данных методами биоинформатики и биостатистики. Это замыкает круг: мы можем извлечь информацию и можем её проанализировать. А главное — это связи с научными и медицинскими организациями, которые также могут принять участие в сборе материала, его обработке, получая от этого вполне определённые выгоды. Мы планируем собирать материал и перспективно, и ретроспективно, то есть из уже существующих коллекций, которые находятся в надлежащем состоянии» [1]. Отдельным пунктом стоит вопрос о том, стоит ли создавать для биобанкинга специальные экономические модели или же будет достаточно адаптировать под него уже существующие стратегии. Появился новый термин — «биобанкономика» (biobankonomics). Имеются некоторые основания предполагать, что современный биобанкинг формирует не только новую модель экономики медицинских отношений, но и новую модель экономики вообще. Полученные посредством работы биобанкинга знания способны существенным образом трансформировать работу фарминдустрии. Связанная со многими другими отраслями промышленности, она, в свою очередь, будет трансформировать и их.

Развитие системы биобанков в НИИ гриппа

Научно–исследовательский институт гриппа создан в 1967 году как головное научное учреждение МЗ СССР по проблеме «Грипп и гриппоподобные заболевания» для проведения исследований в области вирусологии, иммунологии, эпидемиологии гриппа и других острых вирусных инфекций, а также разработки средств их профилактики и лечения. В соответствии со своим профилем исследований НИИ гриппа включает в свою структуру коллекции вирусов гриппа и других вирусов, вызывающих ОРВИ, клеточных линий, используемых в вирусологических исследованиях, а также биотехнологических продуктов: штаммов–реассортантов, предназначенных для производства гриппозных вакцин, гибридом для получения моноклональных антител, используемых в диагностических препаратах, и плазмид для получения реассортантов методом обратной генетики (**рис. 3**).



Безусловно, важнейшим звеном является коллекция вирусов гриппа, работающая на базе лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа. Лиофильно высушенные штаммы вирусов хранятся в запаянных вакуумных ампулах при температуре около +5°C. Коллекция вирусов гриппа насчитывает около 7.000 штаммов вирусов гриппа человека, выделенных начиная с 1930 года по настоящее время (эпидемические штаммы, выделенные на территории СССР, а затем Российской Федерации и эталонные или референс-штаммы, полученные в разных частях Земного Шара), а также около 90 вирусов гриппа животных, включая различные разновидности вирусов гриппа птиц. Всего музей насчитывает более 50.000 единиц хранения. Коллекция вирусов гриппа ежегодно пополняется новыми эпидемическими и эталонными штаммами (рис. 4).

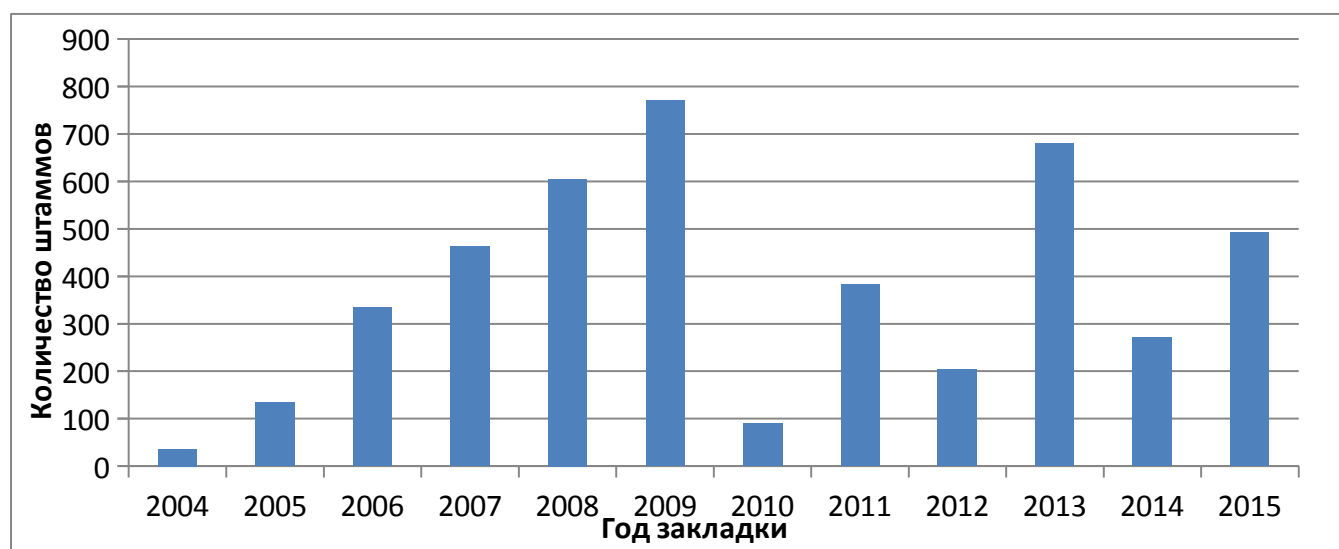


Рис. 4. Количество штаммов, заложенных в коллекцию вирусов гриппа НИИ гриппа за последние 12 лет (2004–2015)

Коллекция вирусов ОРВИ включает аденовирусы, риновирусы, вирусы герпеса, вирусы парагриппа, коронавирусы, РС-вирусы — всего более 3.500 единиц хранения. Низкотемпературные коллекции вирусов обеспечивают работу всех подразделений института. Лаборатория входит в отдел молекулярной вирусологии НИИ гриппа и одновременно является составной частью Национального центра по гриппу ВОЗ, входящего в глобальную систему надзора за гриппом (GISRS — Global Influenza Surveillance And Response Network System) ВОЗ. В НИИ гриппа проводится полный цикл исследований — от молекулярной диагностики, выделения вирусов, до секвенирования и филогенетического анализа штаммов перед закладкой их на длительное хранение (рис. 5).

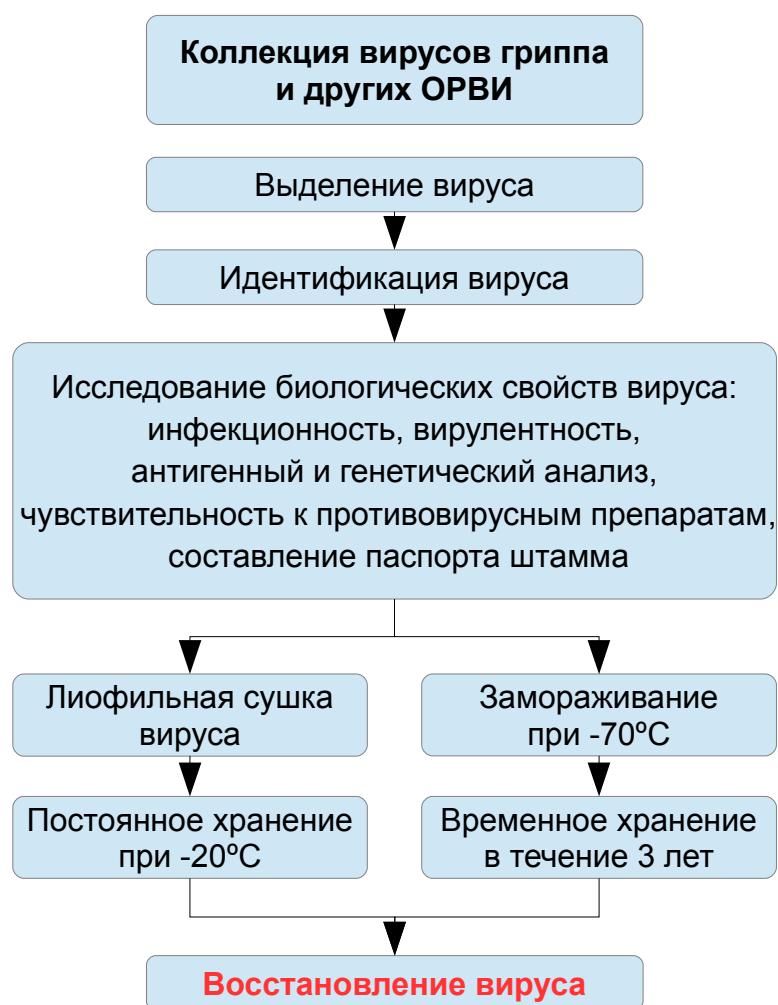


Рис. 5. Этапы исследования и депонирования вирусов в коллекцию

В последние годы масштабы секвенирования вирусов в НИИ гриппа существенно возросли, в результате чего многие штаммы имеют свой генетический паспорт. Это позволит при расширении коллекции выявлять генетические детерминанты патогенности существующих и вновь возникающих вирусов. Последовательности наиболее значимых штаммов депонированы в базы данных GenBank и GISAID. Пример формы паспорта на штамм показан на рис. 6.

Название вируса	A/Санкт-Петербург/03/2012
Тип (подтип) вируса	A (H3N2)
Порядковый номер в документации лаборатории	5960
Единица хранения, количество	4 ампулы
Секвенирование и порядковый номер последовательностей в базе данных Института гриппа	полное секвенирование NA(AA1288), NA(AA1289), M(AA1299), частичное секвенирование NP(AA1304), NS(AA1309)
Коды доступа последовательностей генов в GenBank Acc. A/Saint-Petersburg/RII 3/2012	полное секвенирование NA(CY114548) NA(CY114550) M(CY114551) частичное секвенирование NP(CY114549) NS(CY114552)
Происхождение материала	мазок из носа больного человека
Пассаж	C2
Титр гемагглютинаина	1 : 32
Система выделения	MDCK
Условия хранения	в лиофилизированном виде, при +4°C
Условия восстановления и культивирования	пассирование на клетках MDCK в течение 3-4 суток при 34°C
Наличие микоплазмы	Не установлено
Идентификация	РТГА с набором диагностических сывороток из набора ВОЗ

<Рис. 6. Образец паспорта вируса гриппа

Пополнение коллекции вирусов гриппа осуществляется путем: 1) выделения вирусов гриппа в самой лаборатории эволюционной изменчивости; 2) восстановления изолятов, присланных из 60-ти опорных баз (вирусологических лабораторий региональных центров Роспотребнадзора) покрывающих $\frac{3}{4}$ территории России (от Хабаровска до Калининграда и от Мурманска до Астрахани). С 1995 года вирусы гриппа традиционно изолировались параллельно в культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах. Грипп А(H3N2) с 1998 года выделялся только на культуре MDCK или

MDCK-Siat1. За последние годы в коллекции были официально депонированы ряд штаммов из ФГБУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины» (г. Новосибирск).

Основные области использования коллекции:

- Антигенный анализ российских изолятов с помощью диагностических антисывороток ВОЗ, мониторинг соответствия циркулирующих штаммов и штаммового состава антигриппозных вакцин
- Получение антисывороток к актуальным Российским изолятам для расширенного антигенного анализа и надзора за тенденциями эволюции вирусов гриппа в России
- Секвенирование и филогенетический анализ штаммов
- Штаммы вирусов гриппа из коллекции используются для разработки и производства диагностических наборов для медицинских учреждений России
- Обмен штаммами с Сотрудничающими центрами (СЦ) по гриппу ВОЗ

- На основании исследования тенденций эволюции делаются рекомендации по составу ежегодных гриппозных вакцин
- Штаммы из коллекции используются для исследования чувствительности к актуальным противовирусным препаратам
- Штаммы используются для моделирования гриппа и ОРВИ на клеточных культурах и животных

Штаммы предоставляются для аналогичных целей другим медицинским учреждениям Российской Федерации, имеющим право на работу с патогенами соответствующей группы (по письменной заявке, подтверждающей такое право, после ее рассмотрения и визирования директором НИИ гриппа).

На протяжении 25 лет под контролем Роспотребнадзора осуществляется обмен штаммами и диагностическими реагентами с СЦ ВОЗ, среди которых CDC (Центры по контролю и предотвращению заболеваемости, Атланта, США) и NIMR (Национальный центр медицинских исследований, Лондон, Соединенное Королевство; в настоящее время — Всемирный центр по гриппу, институт им. Фрэнсиса Крика). Это служит основой для ежегодного беспрепятственного получения вирусов–кандидатов в вакцинные штаммы для отечественного производства гриппозных вакцин. Ежегодно лаборатория направляет в референс–центры ВОЗ наиболее репрезентативные штаммы гриппа, выделенные в текущем эпидсезоне в России, и получает из них наборы диагностических антисывороток и эталонные актуальные штаммы (рис. 7, 8)



Рис. 7. Количество штаммов из коллекции НИИ гриппа, выданных в другие учреждения РФ и отправленных в СЦ ВОЗ за 12 лет (2004–2015).



Рис. 8. Сотрудничество НИИ гриппа с другими научными учреждениями по обмену штаммами вирусов гриппа

Посланные нами штаммы используются ВОЗ для выработки решений о штаммовом составе гриппозных вакцин. Тем самым Россия достойно представлена по этому направлению в ВОЗ. Признанием высокого уровня исследований, проводимых в НИИ гриппа, служит выбор ряда российских штаммов, выделенных или изученных в НИИ гриппа, в качестве международных эталонов (за последние несколько лет — более 10 таких штаммов (см. регулярные полугодичные отчеты NIMR) [8]. Высокий уровень подтверждает также систематическое проведение на базе института силами его сотрудников международных обучающих программ для стран СНГ под эгидой Европейского регионального бюро (ЕРБ) ВОЗ. В настоящее время в НИИ гриппа организован учебный центр, который будет проводить такие обучающие курсы на постоянной основе.

Хранение вирусов гриппа в лиофилизированном состоянии в вакуумных ампулах при +4°C обеспечивает их жизнеспособность в течение нескольких десятилетий, в чем мы могли убедиться во время пандемии 2009 г., вызванной новой разновидностью вируса — A(H1N1)pdm09. Для сравнения с выделенными в этом сезоне штаммами нами были восстановлены из коллекции штаммы «свиного гриппа» 1930–1931 гг. выделения — A/SW/1976/31 и A/Iowa/swine/15/30, а

также штамм A/New Jersey/8/76, вызвавший вспышку в армии США в 1976 г. и имеющий свиное происхождение. Все эти штаммы, хранившиеся без пассажей много десятилетий, оказались полностью жизнеспособны. К ним были получены крысиные антисыворотки для анализа в РТГА, с помощью которых проведен сравнительный антигенный анализ современных образцов [9, 10].

В то же время «золотым стандартом» является хранение даже лиофилизированного материала при -20°C . В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 28 апреля 2015 года № 418 «О федеральной целевой программе «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2015–2020 годы)» НИИ гриппа существенно расширяет и модернизирует свои коллекции вирусов. Для этого будет произведена реконструкция одного из корпусов. Новое помещение будет возведено в соответствии с GLP для работы по II–IV группам патогенности. Коллекции будут размещены в автоматических станциях хранения: лиофилизированные штаммы — при температуре -20°C , а антисыворотки и вирусные суспензии для среднесрочного хранения (до 1 года) — при температуре -80°C .

10 сентября 2010 г. был подписан меморандум о взаимопонимании между уже упоминавшимся консорциумом «Европейские вирусные архивы» (EVA) и ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. С 2011 г. НИИ гриппа вошел в консорциум в качестве ассоциированного члена, а в 2015 г. — в качестве полноправного партнера в новый проект EVAg («Европейский вирусный архив становится глобальным»). Сеть лабораторий из 26-ти институтов из 13 стран, входящих в EVAg, представляет широкий спектр вирусологических дисциплин. В частности, в проекте участвуют 13 лабораторий, обладающих повышенным уровнем биобезопасности (I–II группы патогенности или BSL–3 и BSL–4). Новый проект позволит участникам осуществлять доступ в такие лаборатории для исследования инфекционных заболеваний на естественных или модельных организмах, исследовать меры профилактического и терапевтического контроля, разрабатывать диагностические тесты. EVAg будет взаимодействовать с другими программами ВОЗ, связанными с вирусными инфекциями. По нашему мнению, участие российских институтов в этом проекте может принести как непосредственную пользу в плане использования лабораторных возможностей других участников в задачах, стоящих перед российским здравоохранением, так и послужит укреплению международного авторитета России.

Коллекция вирусов гриппа используется также в выполнении Международного проекта по дальнейшему усовершенствованию надзора за гриппом в России (в сотрудничестве с СЦ ВОЗ в Атланте, США). Ниже приводится краткое описание коллекции вирусов гриппа с указанием наиболее значимых эпидемических и референс–штаммов (рис. 9).




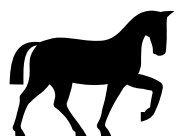
<ul style="list-style-type: none"> Вирусы гриппа А (1930–2015): 			
			
H5N1 H5N2 H5N3 H3N8 H7N3 H7N7 H9N2 H6N1 H16N3	Hsw1N1 H3N2v	H1N1 H1N1pdm09 H1N2 H2N2 H3N2 H7N9 H9N2	H7N1 H7N2 H1N2
<ul style="list-style-type: none"> Вирусы гриппа В (1940–2015): Victoria and Yamagata 			
<ul style="list-style-type: none"> Вирусы гриппа С (1983–1989) 			

Рис. 9. Состав коллекции вирусов гриппа НИИ гриппа

Вирус гриппа А(H1N1)

В коллекцию входят штаммы вируса гриппа А(H1N1), изолированные в период с 1934 по 2008 год. Она также включает в себя вирусы гриппа А(H1N1)pdm09, изолированные в период 2009–2015 гг. Три штамма А(H1N1)pdm09 адаптированы к мышам (беспородным, BalbC и C57Bl). Коллекция содержит более 2000 лиофилизированных эпидемических штаммов. В коллекции также имеется широкий диапазон референс-штаммов вируса гриппа А(H1N1) различных лет выделения, таких как:

A/PR/8/34, A/Висконсин/33, А/Хабаровск/74/77, А/Чили/1/83, А/Берн/7/95, А/Новая Каледония/20/99, А/Соломоновы острова/3/06, А/Брисбен/59/07, А/Калифорния/07/09, А/Южная Каролина/20/10 и другие. Большинство штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm из секционных материалов выделены на куриных эмбрионах, но есть ограниченное число вирусов, выделенных в культуре клеток MDCK. Некоторые из них несут мутацию D222G в HA1.

Вирусы гриппа А(H1N2)

Коллекция включает в себя штаммы гриппа А(H1N2), выделенные в 1990–2000 гг. Все штаммы были изолированы в куриных эмбрионах.

Вирусы гриппа А (H2N2)

Коллекция содержит штаммы гриппа А(H2N2), изолированные в период с 1957 по 1968 год, в том числе референс-вирусы А/Сингапур/1/57, А/Япония/305/57, А/Англия/12/64. Все штаммы были изолированы в куриных эмбрионах.

Вирусы группа А (H3N2)

Это наиболее широко представленная группа вирусов в коллекции, изолированных с 1998 года по настоящее время. Коллекция включает в себя более 3000 различных штаммов эталонных и эпидемических штаммов: А/Гонконг/1/68, А/Англия/42/72, А/Chiba/71, А/Port Chalmers/1/73, А/Токио/1/75, А/Филиппины/2/82, А/Техас/1/77, А/Йоханнесбург/33/94, А/Москва/10/99, А/Кумамото/102/02, А/Вайоминг/3/03, А/Веллингтон/1/04, А/Висконсин/67/05, А/Брисбен/10/07, А/Перт/16/09, А/Виктория/208/09, А/Виктория/210/09, А/Виктория/361/11, А/Техас/50/12 и другие. Вирусы были выделены на куриных эмбрионах до 1998 года. С 1998 г. все штаммы выделялись только в культуре клеток MDCK. В коллекции также имеет референс-штамм А/Миннесота/11/10 - тройной реассортант подтипа H3N2v.

Другие вирусы гриппа человека типа А

Коллекция включает вирусы гриппа А(H9N2) А/Гонконг/1073/99 и А(H7N9) А/Анхой/1/13. Оба штамма были выделены в куриных эмбрионах, для штамма А/Анхой/1/13 существует также MDCK-вариант.

Вирусы гриппа В

Коллекция включает в себя вирусы гриппа В, выделенные в период с 1940 по 1988 год, и штаммы гриппа В Викторианский и Ямагатской линий, изолированные в период с 1988 года по настоящее время.

Коллекция предлагает исторические штаммы: В/Леа/40, В/Великие Озера/54, В/Сингапур/3/64 В/Гонконг/5/72, В/Сингапур/222/79, В/СССР/83, В/Энн Арбор/1/86 и другие.

Вирусы викторианской линии представлены эпидемическими штаммами, выделенными в период с 1988 по 1989 год и с 2003 по настоящее время. В коллекции имеются штаммы: В/Виктория/2/87 и В/Шандонг/7/97, В/Гонконг/330/01, В/Малайзия/2506/04, В/Брисбен/60/08, В/Texas/26/08 и другие.

Вирусы Ямагатской линии включают эпидемические штаммы, выделенные в период с 1990 г. по настоящее время. Эталонные штаммы Ямагатской линии представлены в коллекции штаммами В/Ямагата/16/88, В/Шанхай/361/02, б/Джангсу/10/03, В/Флорида/07/04/, В/Флорида/4/06, В/Бангладеш/3333/07, В/Висконсин/1/10, В/Массачусетс/2/12 и другими.

Вирусы гриппа С

Коллекция включает эпидемические штаммы вируса гриппа С, выделенные в СССР, и референс-штамм С/Тейлор/1233/47.

Вирусы гриппа типа А, выделенные от животных.

Коллекция включает в себя вирусы гриппа птиц, свиней и лошадей. Низкопатогенный вирус птичьего гриппа, представлен подтипами H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H7N3, H16N2. В коллекции есть также штаммы высокопатогенного птичьего гриппа подтипа H5N1.

Вирусы свиного гриппа представлены подтипом H1N1 классического гриппа свиней. Коллекция включает в себя референс-штаммы А/свинья/Айова/15/30, А/свинья/США/1976/31 и А/свинья/Англия/117316/86. Имеется также один свиной эталонный штамм подтипа H1N2 — А/свинья/Англия/438207/94. Недавно коллекция пополнилась штаммами подтипов H1N1pdm09 и H3N2v, выделенными от свиней на территории России в 2014 году. Вирусы гриппа лошадей представлены подтипами H7N1, H7N2. Коллекция включает в себя референс-штамм А/лошадь/Прага/1/56.

Коллекция клеточных линий человека и животных, используемых в вирусологических исследованиях, существует при лаборатории клеточных культур НИИ гриппа. Коллекция входит в состав «Российской коллекции клеточных культур» (РККК). За последние годы коллекция была значительно реорганизована и пополнена новыми диплоидными клеточными линиями, полученными сотрудниками лаборатории, а также клеточными линиями, поступившими из CDC (Атланта, США), института цитологии РАН и НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Все коллекционные клеточные линии свободны от контаминантов (экзогенных вирусов, микоплазм и L-форм бактерий) и культивируются без антибиотиков. В коллекцию входит 18 клеточных линий животных, включая генно-модифицированные линии, такие как MDCK-Siat1 и 41 линия человеческого происхождения (см. образец паспорта клеточной линии — **рис. 10**).

**КОЛЛЕКЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ ДЛЯ
ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ВИРУСОЛОГИИ**

**Клеточные линии человека
Линия А 549**

Происхождение: человек, карцинома легкого

J.Natl.Cancer Inst. 1973. 51: 1417-1423; Int.J.Cancer 1976. 17:62-70; Tissue Antigens 1978. 11:279.

Морфология: эпителиоподобная

Способ культивирования: монослойный

Условия культивирования: среда – альфа MEM

сыворотка – эмбриональная бычья 2-5%

процедура пересева – снятие клеток, используя версен 0,02% с

0,1 мг химопсина

криоконсервация – 95% сыворотки крупного рогатого скота , 5%

DMSO

Контроль контаминации : бактерии, грибы, Л-формы бактерий и микоплазмы не обнаружены

Контроль видовой идентичности : кариологический и изоферментный (ЛДГ и Г6ФДГ) анализы

Кариология : 2n=46, пределы изменчивости по числу хромосом 55-68, модальное число хромосом 62-65, количество маркеров – 1 крупная субметацентрическая хромосома (рутинная окраска), количество полиплоидов 3,2%.

Туморогенность : опухоленности в мышцах nude.

Другие характеристики :

Чувствительность к вирусам : аденовирусы, простой герпес, парагрипп 2 и 3 типа, цитомегаловирус, везикулярный стоматит, полиовирусы.

Высокая специфическая активность холинкиназы и холинфосфатцитидилтрансферазы, синтез жирных кислот (лецитин), синтез интерферона, интерлейкина б, рецепторы к интерферону альфа и бэта,

HLA клеточный фенотип F (10, w19); B (8,12).

Рис. 10. Образец паспорта клеточной линии

Коллекция гибридом используется для получения моноклональных антител к нуклеопротеину вирусов гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов, разработки и производства иммуноферментных тест-систем для определения антител класса IgG к вирусам гриппа А (субтипы H1N1pdm09, H0N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N9, H9N2) и В, Ad-, RS-вирусам, вирусам парагриппа 1,2 3 типов.

Коллекция реассортантов служит для производства вакцинных штаммов методами реассортации и обратной генетики. На основе штамма A/Hong Kong/1/68/162/35 (H3N2), как универсального донора, получены реассортанты вирусов гриппа A/H5N1, A/H3N8, A/H3N2 и A/H1N1, разработан высокорепродуктивный, безопасный и генетически стабильный вакцинный штамм A/Perth/16/09 (H3N2).

Штаммы для сезонных вакцин: A/8/Perth/16/2009 (H3N2); A/Victoria/PR/2/6/2012; A/Texas/PR/2/6/2013; A/Bangladesh/2/6/2012; A/Wisconsin/3/5/2012

Штаммы для пандемических вакцин: A/Shanghai/GK/7:9 (H7N9); A/Astana/RG/6/05/PR8(UW) 2:6 (H5N1); A/Texas/04/09 (UW) 2:6 (H1N1)pdm 09; Гемагглютинирующая активность штаммов 1:512-1:2048, инфекционная активность 8,0-10,5lg ЭИД50/0,2 мл.

Литература

1. Ю.Смирнова. «Банковское дело» как путь к персонализированной медицине. [Интернет ресурс]. URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/21579/> [дата обращения 25.07.15]
2. Т.А. Семенов. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны // Вестник Росздравнадзора, 2010, № 3. – С. 55-58. [Интернет-ресурс] URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-banka-syvorotok-krovi-v-sisteme-biologicheskoy-bezopasnosti-strany> [Дата обращения 18.12.2015]
3. D.F.Marton. Pentagon's giant blood serum bank may provide PTSD clues. Scientific American, 2013, August 12.
4. Анисимов С.В., Гранстрем О.К., Сазанов А.А., Пруцкий В.Ю. Биобанкинг как отрасль биотехнологии. Тезисы докл. Меж.-нар. Конф. «Репродуктивные технологии в онкологии», Обнинск, 22-23 мая 2015 г., с.43.
5. Y. Smirnova, A. Davydova. Did good genes help people outlast brutal Leningrad siege? // Science, 5 June 2015: 1068. – V. 348, no. 6239. – P. 1068 [DOI: 10.1126/science.348.6239.1068].
6. Интернет-ресурс. URL: <http://naked-science.ru/article/sci/mgu-sozdast-bank-biomaterialov> [дата обращения 25.07.2015].
7. E.A.Gould, X.de Lamballerie, B.Goutard et al., The European Virus Archive: A new source for virology research // Antiviral Res. – 2012. – V. 95., No. 2. – P. 167-171. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.005.
8. The Crick Worldwide Influenza Centre, Interim Reports [Интернет ресурс] URL: <http://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports/> [дата обращения 11.08.15]).
9. Киселев О.И., Комиссаров А.Б., Стукова М.А. и др. Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики вируса // Вопр. вирусологии. – 2011. – Т. 56. - № 1. – С. 17-21.

10. Д.М.Даниленко, Н.И.Коновалова, М.Ю.Еропкин и др. Пандемический грипп 2009 г. в России. Особенности выделения и биологические свойства вирусов // Вопр. вирусол. – 2011. – Т. 56. - № 2. – С. 4-9.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность всем сотрудникам НИИ гриппа, внесшим свой вклад в формирование и развитие коллекций вирусов и других биоматериалов НИИ гриппа, участвовавших в создании концепции биобанка нашего института, а также предоставивших данные по своей части коллекций, в особенности Н.И. Коноваловой, Д.М. Даниленко, А.Б. Комиссарову, Т.Г. Лобовой, О.С. Коншиной, Т.Д. Смирновой, а также Е.Д. Автономову — за подготовку рукописи и информационную поддержку.

Отдельная глубокая признательность безвременно ушедшему от нас директору института О.И. Киселеву, который всегда с энтузиазмом поддерживал данное направление деятельности института.