

СИСТЕМНА БІОМЕДИЦИНА ЯК ОСНОВА ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ТА ПРЕЦИЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

О. П. Мінцер, Л. Ю. Бабінцева,
С. І. Мохначов, О. О. Суханова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Розглянуто питання визначення ролі системної біомедицини в досягненні мети персоналізованої медицини. Зауважено, що використання принципів і методів системної біомедицини надає нові можливості у вивченні хронічних багатофакторних захворювань людини. Сучасні розробки в області машинного навчання (з акцентом на глибинне навчання) можуть дозволити в майбутньому виконувати процес персоналізованої діагностики ранніх порушень метаболізму в умовах клініки. Необхідне вирішення питань ідентифікації вибору рішення в персоналізованій медицині, класифікації ризиків подібної стратегії, тематичних методів зіставлення можливих підходів.

Ключові слова: системний підхід, персоналізована медицина, прецензійна медицина, тераностика, респіраторна протеоміка, онтологія знань, ідентифікація правильності діагностичних рішень.

SYSTEMIC BIOMEDICINE AS THE BASIS OF PERSONALIZED AND PRECISION MEDICINE

O. P. Mintser, L. Yu. Babintseva,
S. I. Mokhnachov, O. O. Sukhanova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Background. The issue of determining the role of systemic biomedicine in achieving the goal of personalized medicine is considered. It was found that in various studies the concept of personalized medicine has names: precision, targeted, individualized and personalized medicine. In our study, the listed concepts are considered as synonyms.

Materials and methods. A theoretical analysis and generalization of information about the role of systemic biomedicine in achieving the goal of personalized medicine was carried out. The research results are systematized according to databases of scientific periodicals: PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect, etc. Classical methods of information search and processing were used at various stages of the research.

Results. It is noted that the use of principles and methods of systemic biomedicine provides new opportunities in the study of chronic multifactorial human diseases. Modern developments in the field of machine learning (with an emphasis on deep learning) may allow in the future to perform the process of personalized diagnosis of early metabolic disorders in the clinic.

Conclusions. It is necessary to solve the issues of identifying the choice of a solution in personalized medicine, classifying the risks of a similar strategy, mathematical methods of comparing possible approaches.

Keywords: systemic approach, personalized medicine, precision medicine, theranostics, respiratory proteomics, ontology of knowledge, identification of the correctness of diagnostic decisions.

Вступ. Під персоналізованою медициною розуміється медична модель, що полягає у виборі медичних рішень і практик на основі прогнозованої реакції конкретного пацієнта та ризику розвитку у нього захворювання, на відміну від активної моделі «один препарат, що підходить усім» [1, 2].

У різних дослідженнях поняття персоналізованої медицини має назви: прецизійна, прицільна, індивідуалізована та персоніфікована медицина. На думку деяких авторів між зазначеними термінами існує деяка різниця. Так, розглядаючи логіку **прицільної медицини**, акцент робиться на

модель системи охорони здоров'я, в якій медичні заключення та види лікування адаптовані під окремі групи пацієнтів, залежно від схильності до певного захворювання, особливостей перебігу й ефективності лікування [3]. Такий підхід дозволяє фокусувати профілактичні та лікувальні заходи на тих пацієнтах, кому вони будуть корисні, заощаджуючи витрати та зменшуючи небажані наслідки для решти осіб. У той же час, «прицільна медицина» займається й створенням медичних продуктів для конкретних осіб, наприклад, «...індивідуально створені чи підібрані тканини та органи для лікування» [3].

В літературі можна зустріти такі терміни як стратифікована медицина та медицина P4 (P4: Predictive, Preventive, Personalised and Participatory medicine). Вони також використовуються взаємозаміною для опису зазначеної концепції [4], хоча певні автори та заклади застосовують дані поняття окремо для позначення конкретних нюансів [5-7]. У нашому дослідженні перелічені поняття розглядаються як синоніми.

Мета дослідження: визначити роль системної біомедицини в досягненні мети персоналізованої медицини.

Матеріал і методи дослідження. Проведено теоретичний аналіз та узагальнення інформації про роль системної біомедицини в досягненні мети персоналізованої медицини. Результати дослідження систематизовано за базами даних наукової періодики: PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect та ін. На різних етапах дослідження застосовувалися класичні методи пошуку та оброблення інформації.

Результати та їх обговорення. В розвитку концепції персоналізованої медицини ключову роль відіграє той факт, що діагностичне тестування на основі генетичного складу пацієнта чи іншого молекулярного або клітинного аналізу часто використовується для вибору відповідної та оптимальної терапії [1]. Використання генетичної інформації відіграло важливу роль у деяких аспектах персоналізованої медицини (наприклад, у фармакогеноміці). Але подальший розгляд сучасної персоналізованої медицини залежить від конкретного напрямку. В даний час використання генетичної інформації розширилось і охопило всі види заходів персоналізації [2], включаючи використання протеоміки [8], аналізу зображень, тераностики на основі наночастинок [9, 10] тощо.

Розглянемо декілька прикладів для обґрунтування загального висновку.

Тераностика – персоналізований підхід у ядерній медицині, що використовує подібні молекули як для візуалізації (діагностики), так і для терапії [11]. Цей термін став поєднанням слів «терапія» та «діагностика». Найчастіше він застосовується, коли радіонукліди (гамма- або позитронні випромінювачі) приєднуються до молекул для візуалізації або випромінювачів електронів для променевої терапії.

Респіраторна протеоміка. Респіраторні захворювання зачіпають людство в усьому світі, причому хронічні захворювання легень (наприклад, астма, хронічна обструктивна хвороба легень, ідіопатичний легеневий фіброз тощо) та рак легень викликають велику захворюваність і смертність. Ці стани дуже гетерогенні та потребують ранньої діагностики. Однак початкові симптоми неспецифічні та клінічний діагноз часто ставиться пізно. За останні кілька років персоналізована медицина стала підходом до медичного обслуговування, в якому використовуються нові технології [12], спрямовані на персоналізацію лікування відповідно до медичних потреб конкретного пацієнта. Респіраторна протеоміка досягла значного прогресу в розвитку персоналізованої медицини для підтримки охорони здоров'я в останні роки. Наприклад, у дослідженні, проведеному Lazzari et al. у 2012 році був використаний підхід, заснований на протеоміці [13]. Він дозволив суттєво покращити визначення множинних біомаркерів раку легень, що можна використовувати для індивідуального лікування окремих пацієнтів.

Дедалі більше досліджень демонструють корисність протеоміки особливо з використанням глибокого навчання та штучного інтелекту задля забезпечення таргетної терапії респіраторних захворювань [14].

Застосування онтологій. Нами раніше розглянуто [23] можливості створення онтологічної моделі біомедичних знань на основі трансдисциплінарного підходу. На прикладі ішемічної хвороби серця показано як кількісний системний аналіз може дати нове уявлення про молекулярні механізми у клітині. Запропоновано загальну схему побудови універсуму знань [24]. На прикладі секвенування геномів продемонстровано, що системно-біологічний і системно-медичний аналізи вимагають широкого застосування мультидисциплінарних

і трансдисциплінарних підходів. Проаналізовано особливості зростання робастності (біологічної стійкості) у процесі розвитку хронічних неінфекційних захворювань (включаючи кардіологічні). Визначено можливі шляхи лікування від модульної активації до клінічного фенотипу. Постулюється, що системно-медичні та системно-біологічні дослідження мають вирішальне значення для забезпечення успіху зусиль у ранній діагностиці та персоналізованому лікуванні пацієнтів із хронічною неінфекційною патологією [21, 22, 25-28].

Незважаючи на зовні виняткове зростання рівня досліджень, пов'язаних із використанням методології системної біології, учені на даний час знаходяться на початковій стадії розуміння сутності її комплексного застосування для діагностики та лікування захворювань. Активне просування методології системної біології та системної медицини стикається з низкою проблем. У першу чергу, слід зазначити відсутність єдиного формату збору даних, що ускладнює аналіз великих наборів даних. По-друге, виникають труднощі в механістичному трактуванні цілого ряду біомаркерів і лікарських мішеней; утруднена трансформація великих масивів даних (отриманих на основі аналізу геномного моделювання) в клініку і, нарешті, чітко позиціонуються проблеми неоднорідності інформаційних масивів, що вимагають попереднього індивідуального оброблення даних перед проведенням інтеграційного аналізу [1, 15, 19]. Ще одна проблема пов'язана з обробленням мультиоміксних даних, що включають інформаційний ресурс, отриманий у різних динамічних діапазонах їх накопичення. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) являються основною причиною інвалідності та смертності

Література.

1. The patient as a person. An integrated and systemic approach to patient and disease / Pingitore A., Iacono A. M. – Switzerland : Springer Cham, 2023. – 253 p.
2. Personalized medicine in the making. Philosophical perspectives from biology to healthcare / Beneduce C., Bertolaso M. – Switzerland : Springer Cham, 2022. – 326 p.
3. Precision and personalized medicine: What their current definition says and silences about the model of health they promote. Implication for the development of personalized health / Delpierre C, Lefèvre T. // *Front Sociol.* – 2023. – Vol. 8. – Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36895332/>.

в економічно розвинених країнах, при цьому на частку ішемічної хвороби серця (ІХС) та інфаркту міокарда припадає приблизно дві третини випадків смерті від усіх серцево-судинних захворювань.

Обговорюючи наведені приклади персоналізованої медицини зауважимо, що при всій їх перспективності до теперішнього часу не розглядаються питання ідентифікації вибору рішення, не класифіковано ризики подібної стратегії, абсолютно не зіставляються інші можливі підходи. Необхідне розроблення узгоджених ключових показників як важливого кроку системних досліджень, що забезпечить ефективний моніторинг перебігу захворювань людини та оцінювання динаміки факторів ризику.

Все це питання подальшого розвитку персоналізованої медицини, в якому мають бути створені адекватні інструменти для прискорення впровадження персоналізованої медицини в різні напрями охорони здоров'я, що вимагає міждисциплінарного та трансдисциплінарного співробітництва експертів із конкретних галузей досліджень.

Висновки. 1. Використання принципів і методів системної біомедицини надає нові можливості у вивченні хронічних багатфакторних захворювань людини. Сучасні розробки в області машинного навчання (з акцентом на глибинне навчання) можуть дозволити в майбутньому виконувати процес персоналізованої діагностики ранніх порушень метаболізму в умовах клініки.

2. Необхідне вирішення питань ідентифікації вибору рішення в персоналізованій медицині, класифікації ризиків подібної стратегії, математичних методів зіставлення можливих підходів.

4. Stratified, personalized or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the center of healthcare and health education (Technical report) // Summary of a joint Forum, 12 May 2015, Southampton. – London : Academy of Medical Sciences, 2016. – 37 p. – Режим доступу: <https://acmedsci.ac.uk/viewFile/564091e072d41.pdf>.

5. Many names for one concept or many concepts in one name? // PHG Foundation, 2015 (Blog). – Режим доступу: <https://www.phgfoundation.org/publications>.

6. Біомедицина – 2040. Горизонти науки очима істориків / під. ред. В. М. Княгініна, М. С. Липецької. – С.–Пб. : Центр стратегічних розробок Північно–Захід, 2017. – 96 с.

7. Нові напрями біомедичної інформатики в стратегії змінення практичної медицини та біомедичної освіти. Прецизійна медицина та біоінформатика збудника запалення / Бабінцева Л. Ю., Краснов В. В. // Медична інформатика та інженерія. – 2021. – № 1. – С. 31–35.
8. Identification of anticancer drugs for hepatocellular carcinoma through personalized genome-scale metabolic modality / Agren R., Mardinoglu A., Asplund A., et al. // *Mol. Syst. Biol.* – 2014. – Vol. 10 (3). – P. 721.
9. Nanoparticle-based theranostic agents / Xie J., Lee S., Chen X., Donev R. // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2010. – Vol. 62 (11). – P. 1064–1079.
10. Deep learning for computational biology / Angermueller C., Parnamqa T., Parts L. et al. // *Mol. Syst. Biol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 878.
11. Positron Emission Tomography (PET) Driven Theranostics / Pandey S., Giovenzana G. B., Szikra D., Baranyai Z. / In book: *Metal Ions in Bio-Imaging Techniques.* – Berlin – Munich – Boston : Walter de Gruyter GmbH, 2021. – P. 315–346.
12. Personalized Medicine in Respiratory Disease: Role of Proteomics / Priyadharshini V. S., Teran L. M. // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* – 2016. – Vol. 102. – P. 115–146.
13. Changes in plasma mass-spectral profile in course of treatment of non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors / Lazzari C., Spreafico A., Bachi A., Roder H. et al. // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2016. – Vol. 7 (1). – P. 40–48.
14. Implementing Machine Learning in Health Care – Addressing Ethical Challenges / Char D. S., Shah N. H., Magnus D. et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 2018. – Vol. 378 (11). – P. 981–983.
15. Personalized Medicine in Respiratory Disease: Role of Proteomics / Priyadharshini V. S., Teran L. M. // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* – 2016. – Vol. 102. – P. 115–146.
16. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Mardinoglu A., Argen R., Kampf C. et al. // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3083.
17. HER2/neu Status is an Important Biomarker in Guiding Personalized HER2/neu Therapy / Carney W. P. // *Per. Med.* – 2005. – Vol. 2 (4). – P. 317–324.
18. Using genome-scale models to predict biological capabilities / O'Brien E. J., Monk J. M., Palsson B. O. // *Cell.* – 2015. – Vol. 161. – P. 971–987.
19. The challenges of integrating multiomic data sets / Pssou B., Zengler K. // *Nat. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 787–789.
20. Uncovering transcriptional regulation of metabolism by metabolic network topology / Patil K. R., Nielsen J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 2685–2689.
21. A genome-wide association study of the human metabolome in a community-based cohort / Rhee E. P., Ho J. E., Chen et al. // *Cell Metab.* – 2013. – Vol. 18. – P. 130–143.
22. Genome-scale metabolic modality elucidates the role of proliferative adaptations in causing the Warburg effect / Shlomi T., Benyamini T., Gottlieb E. et al. // *PLoS Comput. Biol.* – 2011. – Vol. 7. – P. e1002018.
23. Системна біомедицина (у двох томах). Т. 1. Концептуалізація / О. П. Мінцер, В. М. Заліський (розділ III у співавт. з Л. Ю. Бабінцевою, М. А. Поповою). – К. : НВП "Інтерсервіс", 2020. – 490 с.
24. Системно-біологічні та системно-медичні уявлення про функціонування організму. Частина 1. Упорядкування та структурування медичної інформації / О. П. Мінцер // *Медична інформатика та інженерія.* – 2018. – № 2. – С. 5–12.
25. Proteome- and transcriptome-driven reconstruction of the human myocyte metabolic network and its use for identification of markers for diabetes / Varemo L., Shee C., Broholm C. et al. // *Cell. Rep.* – 2015. – Vol. 11. – P. 921–933.
26. HMDB 3.0 – The Human Metabolome Database in 2013 / Wishart D. S., Jewison T., Guo A. C. et al. // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – Vol. 41 (Database issue). – P. D801–D807.
27. Modeling cancer metabolism on a genome scale / Yizhak K., Chaneton B., Gottlieb E. et al. // *Mol. Syst. Biol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 817.
28. Systems biology in the cell nucleus / Gorski S., Misteli T. // *Journal of Cell Science.* – 2015. – Vol. 118. – P. 4083–4092.

References.

1. Pingitore, A., Iacono, A. M. (2023). The patient as a person. An integrated and systemic approach to patient and disease. Switzerland : Springer Cham. ISBN 978-3-031-23852-9.
2. Beneduce, C., Bertolaso, M. (2022). Personalized medicine in the making. Philosophical perspectives from biology to healthcare. Switzerland : Springer Cham. ISBN 978-3-030-74804-3.
3. Mardinoglu, A., Agren, R., Kampf, C. et al. (2013). Integration of clinical data with a genome-scale metabolic models of the human adipocytes. *Mol. Syst. Biol.*, 9, 649.
4. Stratified, personalized or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the center of healthcare and health education (Technical report). Summary of a joint Forum, 12 May 2015, Southampton. London : Academy of Medical Sciences. Available from: <https://acmedsci.ac.uk/viewFile/564091e072d41.pdf>.
5. Many names for one concept or many concepts in one name? (2015). PHG Foundation (Blog). Available from: <https://www.phgfoundation.org/publications>.
6. Biomedicine – 2040. Horizons of science through the eyes of historians / sub. ed. V. M. Kniaginina, M. S. Lypetska. [Biomeditsyna – 2040. Horyzonty nauky ochyma istoriyiv / pid. red. V. M. Knyahinina, M. S. Lypets'koyi]. St. Petersburg : North-West Strategic Development Center. [St.–Pb. : Tsentr stratehichnykh rozrobok Pivnichno–Zakhid]. [In Russian].
7. Babintseva, L. Yu., Krasnov, V. V. (2021). New directions of biomedical informatics in the strategy of change of practical medicine and biomedical education. precision medicine and bioinformatics of the inflammatory. [Novi napryamy biomedychnoyi informatyky v stratehiyi zminennya praktychnoyi medytsyny ta biomedychnoyi osvity. Pretyziyna medytsyna ta bioinformatyka zbudnyka zapalennya]. *Medical informatics and engineering (Medychna informatyka ta inzheneriia)*, 1, 31–35. doi: <https://doi.org/10.11603/mie.1996–1960.2021.1.12188>. [In Ukrainian].
8. Agren, R., Mardinoglu, A., Asplund, A. et al. (2014). Identification of anticancer drugs for hepatocellular carcinoma through personalized genome-scale metabolic modally. *Mol. Syst. Biol.*, 10, 721.
9. Xie, J., Lee, S., Chen, X., Donev, R. (2010). Nanoparticle-based theranostic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62 (11), 1064–1079. doi:10.1016/j.addr.2010.07.009.
10. Angermueller, C., Parnamqa, T., Parts, L. et al. (2016). Deep learning for computational biology. *Mol. Syst. Biol.*, 12, 878.
11. Pandey, S., Giovenzana, G. B., Szikra, D., Baranyai, Z. (2021). Positron Emission Tomography (PET) Driven Theranostics. In book: *Metal Ions in Bio-Imaging Techniques*. Berlin/Munich/Boston : Walter de Gruyter GmbH. doi:10.1515/9783110685701–017.
12. Priyadharshini, V. S., Teran, L. M. (2016). Personalized Medicine in Respiratory Disease: Role of Proteomics. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 102, 115–146. doi:10.1016/bs.apcsb.2015.11.008.
13. Lazzari, C., Spreafico, A., Bachi, A. et al. (2012). Changes in plasma mass-spectral profile in course of treatment of non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, 7 (1), 40–48. doi:10.1097/JTO.0b013e3182307f17.
14. Char, D. S., Shah, N. H., Magnus, D. et al. (2018). Implementing Machine Learning in Health Care – Addressing Ethical Challenges. *The New England Journal of Medicine*, 378 (11), 981–983. doi:10.1056/NEJMp1714229.
15. Priyadharshini, V. S., Teran, L. M. (2016). Personalized Medicine in Respiratory Disease: Role of Proteomics. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 102, 115–146. ISBN 978–0–12–804795–8.
16. Mardinoglu, A., Argen, R., Kampf, C. et al. (2014). Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.*, 5, 3083.
17. Carney, W. P. (2005). HER2/neu Status is an Important Biomarker in Guiding Personalized HER2/neu Therapy. *Per. Med.*, 2 (4), 317–324.
18. O'Brien, E. J., Monk, J. M., Palsson, B. O. (2015). Using genome-scale models to predict biological capabilities. *Cell*, 161, 971–987.
19. Pssou, B., Zengler, K. (2010). The challenges of integrating multiomic data sets. *Nat. Chem. Biol.*, 6, 787–789.
20. Patil, K. R., Nielsen, J. (2005). Uncovering transcriptional regulation of metabolism by metabolic network topology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 2685–2689.
21. Rhee, E. P., Ho, J. E., Chen et al. (2013). A genome – wide association study of the human

metabolome in a community – based cohort. *Cell Metab.*, 18, 130–143.

22. Shlomi, T., Benyamini, T., Gottlieb, E. et al. (2011). Genome–scale metabolic modality elucidates the role of proliferative adaptations in causing the Warburg effect. *PLoS Comput. Biol.*, 7, e1002018.

23. Mintser, O. P., Zaliskyi, V. M. (2020). Systemic biomedicine (in two volumes). Vol. 1. Conceptualization (Chapter III co-authored with L. Yu. Babintseva, M. A. Popova). [Systemna biomedytyna (u dvokh tomakh). T. 1. Kontseptualizatsiya (rozdil III u spivavt. z L. Yu. Babintseva, M. A. Popova)]. K. : NVP "Interservice". [In Ukrainian].

24. Mintser, O. P. (2018). System-biological and system-medical ideas about the functioning of orgasm. Part 1. Arrangement and structuring of medical information. [Systemno-biolohichni ta systemno-medychni uyavlennya pro funktsionuvannya orhaznimu. Chastyna 1. Uporyadkuvannya ta strukturuvannya medychnoyi informatsiyi]. *Medical informatics and engineering (Medychna informatyka ta inzheneriia)*, 2, 5–12. doi: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9287>. [In Ukrainian].

25. Varemo, L., Sheele, C., Broholm, C. et al. (2015). Proteome– and transcriptome – driven reconstruction of the human myocyte metabolic network and its use for identification of markers for diabetes. *Cell. Rep.*, 11, 921–933.

26. Wishart, D. S., Jewison, T., Guo, A. C. et al. (2013). HMDB 3.0 – The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Res.*, 41 (Database issue), D801–D807.

27. Yizhak, K., Chaneton, B., Gottlieb, E. et al. (2015). Modeling cancer metabolism on a genome scale. *Mol. Syst. Biol.*, 11, 817.

28. Gorski, S., Misteli, T. (2015). Systems biology in the cell nucleus. *Journal of Cell Science*, 118, 4083–4092.

ORCID:

Ozar P. Mintser: 0000–0002–7224–4886

Larysa Yu. Babintseva: 0000–0003–2753–5489

Stanislav I. Mokhnachov: 0000–0002–3480–9188

Olga O. Sukhanova: 0000–0003–1882–027X