

DOI: 10.26693/jmbs04.06.025

УДК 616–07:140.8

*Семидоцкая Ж. Д.¹, Чернякова И. А.¹,
Неффа М. Ю.², Чернякова А. Е.¹*

СЕТЕВАЯ ПАРАДИГМА И МЕДИЦИНА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²Харьковский областной клинический диспансер радиационной защиты населения, Украина

vade_mecum2001@yahoo.com

В условиях информационной эры доминирующим направлением развития общества становится организация всех процессов и функций по принципу сетей, открытых систем, состоящих из взаимосвязанных узлов. Интенсивно развивается сетевая медицина, создаются сети болезней, узлами служат болезни, фенотипы, которые рассматриваются в качестве целевых мишеней для лечения коморбидных заболеваний. Такой мишенью может стать микробиота кишечника, которая связана со всеми органами и системами хозяина многочисленными осями, рёбрами, звеньями.

Цель – анализ и обобщение результатов исследований сетевой парадигмы в медицине.

Обзор и критический анализ 45 литературных источников, 19 кириллицей и 26 латиницей, по изучаемой проблеме.

Использование принципов сетевой парадигмы в медицине основано на холистическом подходе к человеку и его болезням. Сетевая медицина использует результаты наблюдений врача за пациентом, изучение истории его болезни, раскрывает перспективы диагностики, лечения, профилактики коморбидных болезней, имеющих общие сетевые узлы. «Узловая терапия» направлена на модулирование или разрушение сетей, участвующих одновременно в регуляции нескольких сигнальных путей соответствующих болезней.

Системный сетевой подход к анализу болезней человека может реализовываться на субклеточном, клеточном, органном, организменном и социальном уровнях. Развитие компьютерных технологий анализа сложных биологических систем, омикс-технологии способствуют созданию безмасштабной сети болезней, центральным узлом которой будет микробиота кишечника. Использование микробиоты как целевой мишени при лечении коморбидных заболеваний откроет новые пути к сочетанию универсальной интегративной медицины и формата П4 – персонализированной, предсказательной, превентивной и партнёрской медицины.

Ключевые слова: сетевая медицина, узловая терапия, микробиота.

Введение. Конец XX века в постиндустриальном обществе ознаменовался началом 5–й информационной революции. Лавинообразно увеличиваются скорость и объём информации, развиваются глобальные информационно – телекоммуникационные сети, возрастает роль знаний, информационных технологий, количество людей, работающих с этими технологиями, возникает и быстро растёт Всемирная паутина, Всемирная сеть – Интернет.

Эти процессы сопровождаются формированием общества сетевых структур, network society: доминирующие функции и процессы самоорганизуются и самовоспроизводятся по принципу сетей, которые определяют особенности производства, культуры, власти, других общественных институтов, качество жизни человека [1]. Возникает теория сложных сетей, моделирование которых находится на стыке математики, информатики, физики, биологии, социологии, экономики и позволяет решать различные практические задачи. Появляется системная парадигма в науке, которая определяет целостное видение мира как большой единой организации, исследует отношение объектов этого мира с другими объектами [2].

В биологии происходит смена парадигмы от редукционизма к холизму, быстро развиваются молекулярно – биологические науки, секвенируется геном, появляется семейство омикс-технологий, геномика, транскриптомика, метаболомика, протеомика, интерактомика. Возникновение огромного массива данных стимулирует создание мощных вычислительных ресурсов, суперкомпьютеров, скоростных кибернет-соединений, которые обеспечивают возможность анализа этих данных, появление системной биологии, теории безмасштабных сетей, сетевой медицины [3, 4, 5]. Создание сетей различных болезней открывает новые подходы к диагностике, профилактике, лечению

генетических, орфанных, многофакторных заболеваний.

Цель – анализ и обобщение результатов исследований сетевой парадигмы в медицине.

Материал и методы. Обзор и критический анализ 45 литературных источников, 19 кириллицей и 33 латиницей.

Обзор и обсуждение. В настоящее время интенсивно развивается системный подход к анализу патогенетических взаимоотношений в организме при различных заболеваниях, сетевая медицина, «Network Medicine» [6]. Сетевая структура болезней представляется в виде узлов, (hub), в качестве которых выступают различные болезни; причинно-зависимые связи между ними обозначаются как «рёбра», звенья (links). Совокупность всех известных ассоциаций «ген–болезнь» получила название «дизисом» (diseasome), глобальная сеть взаимосвязей между генами и болезнями. Широко обсуждается концепция «сетей болезней» [7, 8, 9]. Сеть взаимодействующих болезней и их симптомов получила название «феном».

Основатель теории безмасштабных сетей А.–Л.Барабаши (A.–L. Barabasi) математически описал этот тип сетей (scale-free network) и предположил, что развитие таких сетей является основой процессов самоорганизации сложных нелинейных систем. Утверждается, что всё живое, от множества клеток организма до социума, может быть представлено в виде безмасштабных графических сетей, состоящих из взаимосвязанных гетерогенных узлов [3]. В реальных сетях лишь малое количество узлов имеет много связей («центральные» узлы), большинство располагает всего несколькими связями («периферические» узлы). Сети образуются при двух условиях: способность к росту (на каждом временном шаге добавляется новый узел со связями, соединяющими его с уже существующими узлами) и предпочтительное присоединение, которое происходит к узлам, имеющим много связей). Безмасштабные сети устойчивы к случайным повреждениям, однако уязвимы для «скоординированных атак», систему может разрушить удаление 5–15% узлов сети.

В биологических сетях в качестве узлов могут выступать белки, гены, метаболиты, молекулы ДНК, болезни и фенотипы. В качестве звеньев, рёбер, граней рассматриваются связи «белок–белок», метаболическое спаривание, связи между болезнями. Хабы кодируются эссенциальными, жизненно необходимыми генами. Большинство генов, связанных с болезнями, неэссенциальные и локализируются на периферии сети. Фенотип болезни редко зависит от одного гена и отражает разнообразие патологических процессов, взаимодейст-

вующих в сети. Патологические состояния с общими компонентами, связанными с болезнями (гены, белки, метаболиты, микро-РНК) обнаруживают фенотипическое сходство и коморбидность («гипотеза общих компонентов» [12, 13].

Геном человека плохо адаптирован к условиям глобальных изменений окружающей среды, что приводит к «омоложению» многих многофакторных болезней, глобальному патоморфозу, который отмечается в последние десятилетия. Наследственная природа этих болезней остаётся недостаточно изученной, при сетевом анализе, кроме генетических факторов, должны учитываться также эпигенетические, средовые и стохастические влияния.

Конечными целями построения безмасштабных сетей в медицине является разработка новых подходов к диагностике, профилактике, лечению болезней человека. Сетевой анализ позволяет обнаружить новые мишени для таргетной терапии, маркеры для мониторинга функциональной целостности сетей, создания новых классификаций болезней.

Сетевая медицина выступает в качестве важнейшего инструмента управления сетями болезней. Центральные узлы (хабы) рассматриваются как потенциальная терапевтическая мишень, изменения их активности способствуют развитию коморбидной патологии и могут обеспечивать плейотропные эффекты терапии [14, 15]. Узловая терапия синтропных коморбидных болезней направлена на модулирование узловых сетей и участвует в регуляции нескольких сигнальных путей, общих для соответствующей синтропии [10]. Возникают перспективы создания одинаковых схем лечения для разных болезней, имеющих общие сетевые узлы, что позволит избежать полипрагмазии, уменьшить возможность ятрогении [12].

Изучение сетей сочетанных болезней показало, что плотность их сети выше, чем генетических, что свидетельствует о возможности развития коморбидных заболеваний без общих генов [16].

Сетевой анализ обнаружил, что социальные связи различной природы оказывают не меньшее влияние на возникновение и течение болезней, чем генетические факторы. Сетевая медицина базируется на понимании взаимосвязи различных болезней между их молекулярно – генетическим происхождением и фенотипическими проявлениями (симптомами). На основе достижений молекулярной биологии, метагеномики, метаболомики, протеомики с учётом всех факторов, способствующих возникновению и прогрессированию болезни, построены сети геномных болезней, фенотипическая, метаболическая сети, установлены взаимосвязи болезней на молекулярном и фенотипическом уровнях,

созданы сетевые модели различных болезней [17, 18]. Изучаются феномно–геномные взаимосвязи при многофакторных болезнях, онтогенез многофакторных заболеваний и эпигенетической наследственности [19].

Анализ полученных данных показал, что из 299 болезней, образующих сеть, 22 связаны только генетически, остальные имеют более широкие связи на молекулярном уровне в интерактоме, многослойной сетевой структуре, включающей сети белок–белок, регуляторные и метаболические сети. Интерактом человека включает не менее 1000 метаболитов и неопределённое количество белков, функциональных молекул РНК. Количество клеточных элементов, которые служат узлами интерактома, достигает 100 тысяч и более [20]. Интерактомный подход в настоящее время используется в предсказательной медицине. Построены интерактомные сети взаимодействий вируса–хозяина (грипп, гепатит), ведутся исследования бактериального интерактома.

Такой научный подход позволил установить, что различные по этиологии и клинике заболевания могут быть тесно связаны. Пациенты, у которых болезни в сети характеризовались множественными связями, имели более высокую смертность по сравнению с теми, у которых отмечались те же болезни, но их связи с другой патологией были малочисленными [21].

Большое значение для оценки результатов, полученных с помощью анализа сетевых моделей болезней, придаётся истории болезни пациента, составленной наблюдательным, добросовестным, компетентным врачом [8]. Опубликованы данные изучения 1,5 миллионов историй болезни пациентов, страдавших в целом 161 заболеваниями, на основании которых создана сеть, отражающая весь спектр патологий и их связи в интерактоме. Высказано мнение, что все изученные болезни в некоторой степени имеют генетическое происхождение. Симптомы по–прежнему являются решающим фактором правильного клинического диагноза, успешного лечения, важнейшим ресурсом для теоретического анализа [2]. История болезни пациента является источником информации о связи различных болезней, коморбидности, синтропии, факторах их прогрессирования. Высказывается мнение, что в центре сетевой модели коморбидных болезней может находиться микробиота кишечника, совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник, которая рассматривается как децентрализованная распределённая кооперативная сетевая структура [22].

Управление поведением сообщества микробов основано на комплексе локальных контактных

межклеточных взаимодействий, химических регуляторов и феромонов, в том числе, аутоиндукторов системы Quorum sensing (QS «чувство кворума»), а также интегрирующего микробную колонию межклеточного матрикса – биоплёнки. Биоплёнка обеспечивает передачу сигналов, транскрипцию генов, взаимную защиту путём выделения энзимов, блокирование от негативных внешних воздействий и представляет социальную микробную систему, напоминающую многоклеточный организм [23, 24, 25, 26].

Нарушение функционирования микробиоты, дисбиоз, может становиться причиной развития коморбидных болезней. Новые знания о микробиоте позволяют поставить её в качестве центрального узла в сетевой модели болезней, использовать воздействие на микробиоту для лечения коморбидности.

Изучаются связи микробиоты с мозгом, сердечно–сосудистой, дыхательной, иммунной системами, почками, при этом образуется сеть «микробиота – макробионт» [27–32]. Формируется интерактивная ось «кишечник – мозг – сердечно–сосудистая система – почки», при этом центральным узлом взаимодействия является микробиота, которая рассматривается в качестве потенциальной таргетной мишени для коррекции нарушений функционирования звеньев, образующих ось.

Кишечный дисбиоз является важным фактором патогенеза АГ [33]. Получены данные о возможности нормализации АД при достижении эубиоза с помощью пробиотиков, отмечено, что пробиотики снижают уровень липидов в крови, уменьшают кардиоваскулярные риски. Изучается роль микробиоты кишечника в формировании сердечной недостаточности: снижение сердечного выброса, застой в большом круге кровообращения вызывают гипоксию кишечной стенки, повышение проницаемости её стенки для метаболитов и цитокинов, при этом в составе микробиоты увеличивается количество патогенов. Имеются наблюдения о положительном влиянии на АГ и микробиоту трансплантации фекальных масс здоровых доноров (ТФМ) [34–38].

Перспективы в разработке новых подходов к лечению, профилактике неинфекционных болезней человека открываются с позиций рассмотрения микробиоты и макробионта как единого целого организма, холобионта [39]; совокупность их генов, именуемая хологеномом, является единицей естественного отбора при эволюции [40].

Микробиота дыхательных путей количественно в 100000 раз меньше, чем микробиота толстого кишечника, происхождение её недостаточно изучено, в качестве источников обсуждаются окружающая

среда, пища, кишечник, изменения её связываются, прежде всего, с состоянием микробиоты кишечника и обнаруживаются при ХОЗЛ, БА, эмфиземе, фиброзе лёгких, муковисцидозе. Исследования в этом направлении только начинаются [41].

Таким образом, использование принципов сетевой парадигмы в медицине позволило получить доказательства важности холистического подхода к человеку и его болезням. Сетевая медицина основывается на результатах наблюдений врача за пациентом, оценке симптомов и синдромов, тщательном изучении истории болезни, которая находится в центре построения сети болезней [8, 17].

Важнейшей проблемой современной медицины является коморбидность: современная медицина не готова к работе с коморбидными пациентами, отсутствуют оптимальные схемы лечения, что приводит к полипрагмазии, ятрогении, снижению приверженности к терапии. Сетевая медицина раскрывает перспективы создания одинаковых схем лечения для разнообразных болезней, имеющих общие сетевые узлы. В качестве таких схем предлагаются статины, обладающие плейотропными эффектами, направленное воздействие на микробиоту через ингибирование QS, коррекцию дисбиоза, ТФМ и др.

«Узловая терапия» направлена на модулирование или разрушение сетей, участвующих одновременно в регуляции нескольких сигнальных путей, общих для соответствующих болезней [10]. Сетевой подход намечает пути к пересмотру существующих классификаций болезней человека с позиций дизисома и фенома, выделение подтипов с различным прогнозом для пациентов и членов их семей с учётом дифференцированного ответа на лечение [3, 12, 19]. Фенотип болезни отражает разнообразие патогенетических процессов, взаимодействующих в сети. Автор концепции сетевой медицины А.Л. Барабаш призвал врачей думать глобально, действовать локально [9].

Сетевая медицина находится в начале пути использования теоретических построений для практического управления сетями болезней, не учитывает динамичности биологических сетей,

глобального метаморфоза болезней, который происходит в настоящее время. В связи с этим начинаются исследования в области динамической сетевой медицины [16, 18].

Возможно, что центральным узлом в глобальной сети «микробиота– феном–дизисом» окажется многочисленная и разнообразная симбиотическая микробиота кишечника. Микробиота других органов и систем (кожа, респираторная система, почки) может формировать периферические узлы.

Микробиота кишечника рассматривается как «второй мозг», от которого зависит наше здоровье и жизнь [42], своеобразный прокариотический орган, состоящий из 10^{14} микроорганизмов двухсот видов и взаимодействующий со всеми органами и системами хозяина. ЖКТ располагает собственной энтеральной нервной системой (ЭНС), состоящей из 50–100 миллионов нейронов и совместно с микробиотой является суперкомпьютером, который обладает эволюционным интеллектом, обрабатывает колоссальное количество информации, осуществляет её реализацию для регуляции жизнедеятельности, поддержания гомеостаза хобобионта [43, 44]. Это позволит использовать микробиоту в качестве таргетной мишени при лечении коморбидных заболеваний.

Заключение

1. Системный сетевой подход к анализу болезней человека может реализовываться на различных уровнях: субклеточном, клеточном, органном, организменном социальном.
2. Сетевая медицина открывает новые подходы к диагностике, лечению, профилактике болезней человека, их классификациям.
3. Развитие компьютерных технологий, использование их для анализа сложных биологических систем, омикс–технологии способствуют созданию безмасштабной сети болезней, центральным узлом которой будет микробиота кишечника.
4. Использование микробиоты как таргетной мишени при лечении коморбидных заболеваний открывает новые пути к сочетанию универсальной интегративной медицины и формата П4 – персонализированной, предсказательной, превентивной и партнёрской медицины. [21, 45].

References

1. Kastels M. *Stanovlenie obshchestva setevykh struktur. Novaya postindustrialnaya volna na Zapade. Antologiya* [Formation of a society of network structures. A new post-industrial wave in the West. Anthology]. Pod red VL Inozemtseva. M, 1999: 494–505. [Russian]
2. Evin IA, Rozin AV, Son NR, Chernyshova DI. *Setevaya meditsina* [Network medicine]. *Slozhnye sistemy*. 2016; 1(18): 38–47. [Russian]
3. Barabasi AL, Reka A. Emergence of Scaling in random networks. *Science*.1999; 286: 509–12. DOI: 10.1126/science.286.5439.509
4. Oleskin AV. Network structures biological systems. *Biol Bull Rev*. 2014; 74(1): 47–70.

5. Guo N. Network Medicine: New Paradigm in the Omics – Era. *Anat Physiol*. 2011; 1(1): pii: 1000e106. doi: 10.4172/2161–0940.1000e106
6. Barabasi AL. Network Medicine – from Obesity to the “Diseasome”. *N Engl J Med*. 2007 July 26; 357: 404–7. PMID: 17652657. DOI: 10.1056/NEJMe078114
7. Goh KI, Cusik ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. *PNAS*. 2007 May 22; 104(21): 8685–90. PMID: 17502601. PMCID: PMC1885563. doi: 10.1073/pnas.0701361104
8. Rzhetsky A, Waingurt D, Park N, Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jul 10; 104(28): 11694–9. PMID: 17609372. PMCID: PMC1906727. DOI: 10.1073/pnas.0704820104
9. Barabasi AL, Gulbace N, Loscalzo J. Network Medicine: a network – based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011; 12(1): 56–68. PMID: 21164525. PMCID: PMC3140052. DOI: 10.1038/nrg2918
10. Shirinskiy VS, Shirinskiy IV. Uzlovaya terapiya – novaya vozmozhnost lecheniya komorbidnykh zabolevaniy [Nodal therapy is a new treatment option for comorbid diseases]. *Sibirskiy med zhurnal*. 2014; 29(14): 13–21. [Russian]
11. Velikhov P. Analiz bezmasshtabnykh setey [Scale-free network analysis]. ISP RAN. Moskovskaya sektsiya ASM Sigmod. 29.03.2007. Available from: <http://syntesis.ipi.ac.ru/sigmod/seminar/velikhov.pdf>. 2007 703210. [Russian]
12. Puzyryov VP. Geneticheskie osnovy komorbidnosti u cheloveka [Genetic basis of human comorbidity]. *Genetika*. 2015; 51(4): 491–502. [Russian]
13. Puzyryov VP. Meditsinskaya patogenetika [Medical pathogenetics]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014; 18(1): 7–21. [Russian]
14. Csermeley P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Apr; 26(4): 178–82. PMID: 15808341. DOI: 10.1016/j.tips.2005.02.007
15. Marx P, Antal P, Bolgar B, Baddy G, Deakin B, Juhasz G. Comorbidities in the diseasome are more apparent than real: what Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression. *PLoS Comput Biol*. 2017 Jun 23; 13(6): e1005487. PMID: 28644851. PMCID: PMC5507322. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005487
16. Piro RM Network medicine: linking disorders. *Hum Genet*. 2012 Dec; 131(12): 1811–20. PMID: 22825316. Doi: 10.1007/s00439–012–1206–y
17. Zhou XZ, Menche J, Barabasi AL, Sharma A. Human symptoms – disease network. *Nat Commun*. 2014 Jun 26; 5: 4212. PMID: 24967666. doi: 10.1038/ncomms5212
18. Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis N. A dynamic network approach for the study of humans phenotypes. *PLoS Comput Biol*. 2009 April; 5(4): e1000353. PMID: 19360091. PMCID: PMC2661364. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000353
19. Puzyryov VP. Fenomno–genomnye otnosheniya i patogenetika mnogofaktornykh zabolevaniy [Phenomenon–genomic relationships and pathogenetics of multifactorial diseases]. *Vestn RAMN*. 2011; 9: 17 – 27. [Russian]
20. Vidal M, Cusick ME, Barabasi AL. Interactome networks and human disease. *Cell*. 2011 Mar 18; 144(6): 986–98. PMID: 21414488. PMCID: PMC3102045. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.016
21. Smirnov AV. Sistemnyy podkhod k analizu kardiorenalnykh vzaimootnosheniy kak pervyy shag na puti k nefrologii formata P4 [A systematic approach to the analysis of cardiorenal relationships as a first step towards P4 format nephrology]. *Nefrologiya*. 2011; 15(9): 11–9. [Russian]
22. Oleskin AV, EI–Registan TI, Shender BL. Mezhmikrobynye khimicheskie vzaimodeystviya i dialog mikrobiota–khozayin: rol neyromediatorov [Inter–microbial chemical interactions and host microbiota dialogue: the role of neurotransmitters]. *Mikrobiologiya*. 2016; 88(1): 1–24. [Russian]
23. Vorobey ES, Vorontsova OS, Vinnikov AI. Bakterialnye bioplyonki. Quorum sensing – «chuvstvo kvoruma» u bakteriy v bioplyonkakh [Bacterial biofilms. Quorum sensing is a "sense of quorum" in bacteria in biofilms]. *Visnik Dnipropetrovskogo universitetu. Biologiya. Ekologiya*. 2012; 20(1): 13–22. [Russian]
24. Jamai M, Ahmad W, Andbeb S, Jalil F, Imran M, Navaz M, et al. Bacterial Biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan; 81(1): 7–11. PMID: 29042186. doi: 10.1016/j.icma.2017.07.012
25. Fetzner S. Quorum quenching enzymes. *J Biotechnol*. 2015 May 10; 201: 2–14. PMID: 25220028. doi: 10.1016/j.jbiotec.2014.09.001
26. Remy B, Mion S, Pluer L, Elias M, Chabriere E, Daude D. Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Front Pharmacol*. 2018 Mar 7; 9: 203. PMID: 29563876. PMCID: PMC5845960. DOI: 10.3389/fphar.2018.00203
27. Drapkina OM, Shirokobokikh OE. Rol kishechnoy mikrobioty v patogeneze serdechno–sosudistykh zabolevaniy i metabolicheskogo sindroma [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular disease and metabolic syndrome]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14(4): 567–74. [Russian]
28. Lukichyov BG, Rummyantsev ASH, Akimenko V. Mikrobiota kishechnika i khronicheskaya bolezn pochek. Soobshchenie pervoe [The gut microbiota and chronic kidney disease. The message is first]. *Nefrologiya*. 2018; 22(4): 57–73. [Russian]
29. Galla S, Chakraborty S, Mell B, Vijay–Kumar M, Joe B. Microbiota– host interactions and hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32: 224–33. PMID: 28404738. PMCID: PMC6347099. DOI: 10.1152/physiol.00003.2017

30. Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, Razada MK. Brain–gut–bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics. *Circ Res.* 2016; 118: 1327–36. PMID: 27081113. PMCID: PMC4834860. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307709
31. Tang WH, Kitai T, Hasen SL. Gut microbiota in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2017 Mar 31; 120(7): 1183–96. PMID: 28360349. PMCID: PMC5390330. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
32. Wing MC, Patel SS, Ramesani A, Rai DS. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol.* 2016; 101(4): 471–7. PMID: 26337794. doi: 10.1113/EPO85283
33. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015; 65: 1331–40. PMID: 25870193. PMCID: PMC4433416. doi: 10.1161/HYPERTESIONAHA.115.05315
34. Balabantseva AP, Tkach SM, Klyaritskaya IL. Transplantatsiya fekalnoy mikrobioty kak effektivnyy metod lecheniya kishhechnoy patologii, nekotorykh metabolicheskikh i autoimmunnykh zabolevaniy [Fecal microbiota transplantation as an effective treatment for intestinal pathology, some metabolic and autoimmune diseases]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2016; 1(28): 12–21. [Russian]
35. Larin OS, Tkach SM, Timoshenko AS, Kuzenko YuG. Modifikatsiya kishkovoyi mikrobioti i fekalna transplantatsiya yak perspektivni metodi likuvannya ozhirinnya, insulinorezistentnosti i tsukrovogo diabetu 2 tipu [Intestinal microbiota modification and fecal transplantation as promising treatments for obesity, insulin resistance and type 2 diabetes]. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya.* 2016; 2(54): 20–6. [Ukrainian]
36. Lukichyov BG, Rumiyansev AS, Pashina IYu, Akimenko V. Mikrobiota kishhechnika i khronicheskaya bolezn pochek. Soobshchenie vtroe [The gut microbiota and chronic kidney disease. The message is second]. *Nefrologiya.* 2019; 23(1): 18–31. [Russian]
37. Gupta S, Allen–Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 Mar; 9(2): 229–39. PMID: 26929784. PMCID: PMC4749851. DOI: 10.1177/1756283X15607414
38. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature.* 2014 Feb 20; 506(7488): 290–1. PMID: 24558658. doi: 10.1038/506290a
39. Margulis L, Fester R. *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis.* Cambridge (Mass): MIT Press; 1991. 454 p.
40. Rosenberg E, Koren O, Reshef L, Efrony R, Zilber–Rosenberg I. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. *Nature Reviews. Microbiology.* 2007 May; 5: 355–62. PMID: 17384666. DOI: 10.1038/nrmicro1635
41. Dickson RP, Erb–Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78: 481–504. PMID: 26527186. PMCID: PMC4751994. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238
42. Yong E. *Kak mikroby upravlyayut nami. Taynye vlastiteli zhizni na Zemle* [How germs control us. The Secret Masters of Life on Earth]. Per s angl P Inozemtseva, V Kovylin. M: Izdatelstvo AST; 2018. 352 p. [Russian]
43. Meyer E. «Vtoroy mozg»: *kak mikroby v kishhechnike upravlyayut nashim nastroyeniem, resheniyami, zdorovem* [The "second brain": how germs in the gut control our mood, decisions, health]. Per s angl M: Alpina Non–fikshn; 2018. 348 p. [Russian]
44. Diter R. *Chelovecheskiy superorganizm: Kak mikrobiom izmenil nashi predstavleniya o zdorovom obraze zhizni* [Human superorganism: How the microbiome has changed our concept of a healthy lifestyle]. Per s angl. Izd Kolibri; 2016. 416 p. [Russian]
45. Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will catalyse the transition from reactive medicine to Predictive, Personalised, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *Interdisciplinary Bio Central.* 2009 June; 1(6): 1–4. doi: 10.4051/ibc.2009.2.0006

УДК 616–07:140.8

МЕРЕЖЕВА ПАРАДИГМА І МЕДИЦИНА: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Семидоцька Ж. Д., Чернякова І. А., Неффа М. Ю., Чернякова А. Є.

Резюме. В умовах інформаційної ери домінуючим напрямком розвитку суспільства є організація усіх процесів і функцій за принципом мереж, відкритих систем, що складаються із взаємозв'язаних вузлів. Інтенсивно розвивається мережева медицина, створюються мережі хвороб, вузлами яких є хвороби та фенотипи, що розглядаються в якості таргетних мішеней для лікування коморбідних захворювань. Такою мішенню може стати мікробіота кишечника, яка пов'язана з усіма клітками, органами, системами господаря численними вісями, ребрами, ланками.

Мета – аналіз та узагальнення результатів досліджень мережевої парадигми у медицині.

Здійснено огляд і критичний аналіз 45 літературних джерел, 19 кирилицею і 26 латиницею, за проблемою, що вивчається.

Використання принципів мережевої парадигми у медицині засновано на холістичному підході до людини та його хвороб. Мережева медицина використовує результати спостережень лікаря за пацієнтом, вивченні історії його хвороби, розкриває перспективи діагностики, лікування, профілактики коморбідних

хвороб, які мають спільні мережеві вузли. «Вузлова терапія» спрямована на моделювання або руйнування мереж, що приймають участь водночас у регуляції декількох сигнальних шляхів відповідних захворювань.

Системний мережевий підхід до аналізу хвороб людини може реалізовуватися на субклітинному, клітинному, органному, організменному та соціальному рівнях. Розвиток комп'ютерних технологій аналізу складних біологічних систем, омікс-технології сприяють утворенню безмасштабної мережі хвороб, центральним вузлом якої буде мікробіота кишечника. Використання мікробіоти як цільової мішені при лікуванні коморбідних захворювань відчинить нові шляхи до поєднання універсальної інтегративної медицини і формату P4 – персоналізованої, прогнозованої, превентивної та партнерської медицини.

Ключові слова: мережева медицина, вузлова терапія, мікробіота.

UDC 616–07: 140.8

Network Paradigm and Medicine: Achievements and Prospects

Semidotskaya Zh. D., Chernyakova I. A., Neffa M. Yu., Chernyakova A. E.

Abstract. In the information era, the dominant direction in the development of society is the organization of all processes and functions according to the principle of networks, open systems, consisting of interconnected nodes. Network medicine is developing intensively, networks of diseases are being created. Diseases and phenotypes that are considered targets for the treatment of comorbid diseases serve as nodes in the network medicine. The intestinal microbiota, which is connected with all the organs and systems of the host by numerous axes, ribs, and links, can become such a target.

The purpose of the study was to analyze and generalize research results of the network paradigm in medicine.

Material and methods. 45 literary sources (19 in Cyrillic and 26 Latin) on the issue under study were reviewed and critically analyzed.

Results and discussion. The data analysis showed that of the 299 diseases that make up the network, 22 were only genetically related, the rest had wider connections at the molecular level in the interactome, multilayer network structure, including protein–protein networks, regulatory and metabolic networks. Human interaction includes at least 1000 metabolites and an indefinite amount of proteins, functional RNA molecules. The number of cellular elements that serve as interactome nodes reaches 100000 or more. The interactive approach is currently used in predictive medicine. Interactive networks of the host virus (influenza, hepatitis) interactions were built, and bacterial interactions were studied.

The use of the principles of the network paradigm in medicine is based on a holistic approach to humans and their diseases. A systematic network approach to the analysis of human diseases can be implemented at the subcellular, cellular, organ, organismic and social levels. Network medicine uses the results of the doctor's observations of the patient, studying the records of his/her illness, reveals the prospects for the diagnosis, treatment, prevention of comorbid diseases that have common network nodes.

"Nodal therapy" is aimed at modulating or destroying the networks involved simultaneously in the regulation of several signaling pathways of the corresponding diseases. The intestinal microbiota, the set of microorganisms inhabiting the intestine, is considered as a decentralized distributed cooperative network structure, which is an independent prokaryotic organ in the holobiont body, can become the center of the microbiota–hairdryer–dysis network, and serve as a target in the treatment of comorbid diseases.

Conclusions. The development of computer technologies for the analysis of complex biological systems, omix technologies contribute to the creation of a scaleless network of diseases, the central node of which will be the intestinal microbiota. The use of microbiota as a target in the treatment of comorbid diseases will open new paths to the combination of universal integrative medicine and P4 format – personalized, predictive, preventive and partner medicine.

Keywords: network medicine, nodal therapy, microbiota.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 14.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування