УДК 616-07:140.8

СЕТЕВАЯ ПАРАДИГМА И МЕДИЦИНА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

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

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьковский областной клинический диспансер радиационной защиты населения.

**Вступление.** Конец ХХ 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.

**Материалы 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 Меdicine» [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 локализуются на периферии сети. Фенотип болезни редко зависит от одного гена и отражает разнообразие патологических процессов, взаимодействующих 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, протеиномики 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. Барабаши 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 холобионта [43, 44]. Это позволит использовать микробиоту в качестве таргетной мишени при лечении коморбидных заболеваний.

**Выводы.**

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 откроет новые пути к сочетанию универсальной интегративной медицины и формата П4 – персонализированной, предсказательной, превентивной и партнёрской медицины. [21,45].

**Список литературы.**

1.Кастельс М. Становление общества сетевых структур. Новая постиндустриальная волна на Западе. Антология. Под ред. В.Л.Иноземцева.- М., 1999: 494-505.

2.Евин И.А., Розин А.В., Сон Н.Р., Чернышова Д.И. Сетевая медицина. Сложные системы 2016; 1(18):38-47.

3.Barabasi AL, Reka A. Emergence of Scaling in random networks. Science.1999; 286: 509 -512.

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: e 106. doi: 10. 4172/ 2161- 0940. 1000 e 106

6.Barabasi AL. Network Medicine – from Obesity to the “Diseasome”. N Engl J Med 2007 july 26; 357: 404-407.

7.Goh KI, Cusik ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. PNAS May 22, 2007 104(21): 8685-8690; https:// doi. org/10.1073/pnas.0701361104

8.Rzhetsky A, Waingurt D, Park N, Zheng T. Probing genеtic overlap among complex human phenotypes. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Jul 10; 104 (28): 11694-9.

9.Barabasi AL, Guhlbace N., Loscalzo J. Network Medicine: a network – based approach to human disease Nat.Rev.Genet. 2011; 12(1): 56-68.

10.Ширинский В.С., Ширинский И.В. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний. Сибирский мед. журнал. 2014; 29(14): 13-21.

11.Велихов П. Анализ безмасштабных сетей. ИСП РАН. Московская секция АСМ Sigmod 29.03.2007. http://syntesis.ipi; ac.ru / sigmod/seminar/ velikhov.pdf. 2007 703210.

12.Пузырёв В.П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика 2015; 51(4): 491-502.

13.Пузырёв В.П. Медицинская патогенетика. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014;18(1):7-21.

14.Сsermeley 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.

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. doi:10.1371/journal. pcbi. 1005487. eCollection 2017 Jun.

16.Piro RM Network medicine: linking disorders. Hum Genet. 2012 Dec; 131 (12): 1811--20. 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. doi: 10.1038 / ncomms 5212.

18.Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christacis N. A dynamic network approach for the study of humans phenotypes. PLoS Comput Biol. 2009 April; 5 (4): e1000353. doi:10.1371/journal. pcbi. 1000353

19.Пузырёв В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. Вестн. РАМН. 2011; 9: 17 – 27.

20.Vidal M., Cusick ME, Barabasi AL. Interactome networks and human disease. Cell. 2011 Mar 18; 144(6): 986- 98.

21.Смирнов А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4 . Нефрология 2011; 15(9): 11-19.

22.Олескин А.В., Эль-Регистан Т.И., Шендер Б.Л. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. Микробиология 2016; 88(1): 1-24.

23.Воробей Е.С., Воронцова О.С., Винников А.И. Бактериальные биоплёнки. Quorum sensing - «чувство кворума» у бактерий в биоплёнках. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія.2012; 20( 1): 13 – 22.

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. doi: 10.1016/j.icma.2017.07.012.

25.Fetzner S. Quorum quenching enzymes. J Biothechnol. 2015 May 10; 201: 2-14. 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. doi: 10.3389/fpharm. 2018. 00203. eCollection 2018

27.Драпкина О.М., Широкобоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(4): 567-574.

28.Лукичёв Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. Нефрология. 2018;22 (4): 57-73.

29. Galla S., Chakraborty S, Mell B, Vijay – Kumar M, Joe B. Microbiotal- host interactions and hypertension. Physiology (Bethesda) 2017; 32: 224-233.

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. 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.

32. Wing MC, Patel SS, Ramesani A, Rai DS. Gut microbiome in chronic kidney disease. Exp Physiol 2016; 101: 471 - 477. doi: 10.1113/ EPO85283.

33. Yang T, Santisteban MM, Rodriquez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zaden M, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hypertension 2015; 65: 1331-40. doi: 10. 1161/HYPERTESIONAHA.115. 05315.

34. Балабанцева А.П., Ткач С.М., Кляритская И.Л. Трансплантация фекальной микробиоты как эффективный метод лечения кишечной патологии, некоторых метаболических и аутоиммунных заболеваний. Крымский терапевтический журнал 2016; 1(28): 12-21.

35. Ларін О.С., Ткач С.М., Тимошенко А.С., Кузенко Ю.Г. Модифікація кишкової мікробіоти і фекальна трансплантація як перспективні методи лікування ожиріння , інсулінорезистентності і цукрового діабету 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія 2016; 2(54): 20-26.

36. Лукичёв Б.Г., Румиянцев А.Ш., Пашина И.Ю., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение второе. Нефрология 2019; 23(1): 18-31.

 37. Gupta S, Allen – Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. Therap Ady Gastroenterol 2016 Mar; 9(2): 229-39. doi: 10.1177/1756283X15607414

38. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. How to regulate faecal transplants. Nature 2014 Feb 20; 506(7488): 290-1. doi:10. 1038/506290a

39. Margulis L., Fester R. Symbiosis as a Sourse of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis. Cambridge (Mass): MIT Press 1991. 454 pp

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: 355-362.

41.Dickson RP, Erb – Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the respiratory tract. Annu Rev Physiol. 2016;78: 481-504. doi: 10. 1146/annurev- physiol-021115-105238.

42.Йонг Э. Как микробы управляют нами. Тайные властители жизни на Земле. Пер. с англ. П. Иноземцева, В.Ковылин. Москва: Издательство АСТ, 2018. 352с.

43. Мейер Э. «Второй мозг»: как микробы в кишечнике управляют нашим настроением, решениями, здоровьем. Пер. с англ. М.: Альпина Нон – фикшн, 2018. 348с.

44.Дитерт Р. Человеческий суперорганизм: Как микробиом изменил наши представления о здоровом образе жизни. Пер. с англ. Изд. КоЛибри; 2016. 416с.

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

**Резюме**

**Вступ**.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.

**Матеріали і методи**. Огляд і критичний аналіз 45 літературних джерел, 19 кирилицею і 26 латиницею, за проблемою, що вивчається.

**Висновки**. 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 таргетної мішені при лікуванні коморбідних захворювань відчинить нові шляхи до поєднання універсальної інтегративної медицини і формата П4 – персоналізованої, прогнозованої, превентивної та партнерської медицини.

**Ключові слова**. Мережева медицина, вузлова терапія, мікробіота.

**Резюме**

**Введение**. 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 таргетных 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.

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

**Выводы**. 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 таргетной мишени при лечении коморбидных заболеваний откроет новые пути к сочетанию универсальной интегративной медицины и формата П4 – персонализованной, предсказательной, превентивной и партнёрской медицины.

**Ключевые слова.** Сетевая медицина, узловая терапия, микробиота

**Summary**

**Introduction**. 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, phenotypes that are considered as targeted targets for the treatment of comorbid diseases serve as nodes. 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 aim**. Analysis and generalization of research results of the network paradigm in medicine.

**Materials and methods**. Review and critical analysis of 45 literary sources, 19 in Cyrillic and 26 Latin, on the issue under study.

**Conclusions**. 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 history of his 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 targeted target in the treatment of comorbid diseases.

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 targeted 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.

Чернякова Александра Евгеньевна

тел. 0931215973, sbelova17@gmail.com