

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ЗАСАДИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ СИСТЕМНОЇ БІОМЕДИЦИНИ ДЛЯ АНАЛІЗУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Зроблено спробу пов'язати основні концептуальні підходи системної біології: побудова мереж, модульне мислення, емерджентність, а також — біологічні обмеження взаємодії та робастність з клінічною медициною. За допомогою цих концептуальних підходів пояснено зростання робастності (біологічної стійкості) та стабільності в процесі розвитку кардіологічних захворювань. Проаналізовано можливі шляхи 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 серцево-судинною патологією. Вони повинні визначити пріоритети та призвести до досягнення конкретних і реалістичних цілей щодо стратегій втручання в профілактику серцево-судинних захворювань.

Показано також, що системно-медичні уявлення забезпечують більш глибоке розуміння того, які фактори ризику потребують найбільшої уваги, які медикаментозні підходи будуть найбільш ефективними та здійсненими в умовах обмежених ресурсів часу і коштів.

Нарешті, зроблено висновок, що розроблення узгоджених ключових показників є важливим наступним кроком системних досліджень. Узгодження основних показників забезпечить ефективний моніторинг перебігу ішемічної хвороби серця та оцінювання динаміки факторів ризику.

Ключові слова: системна біомедицина, серцево-судинні захворювання, робастність біологічних систем, емерджентність систем, фундаментальні напрями, концептуальні аспекти.

CONCEPTUAL FRAMEWORK FOR THE APPLICATION OF SYSTEMIC BIOMEDICINE METHODOLOGY FOR THE ANALYSIS OF THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Background. An attempt was made to link the basic conceptual approaches of systems biology: networking, modular thinking, emergence, as well as biological interaction limits and robustness with clinical medicine. With the help of these conceptual approaches, the growth of robustness (biological stability) and stability in the development of cardiac diseases has been explained.

Results. Possible pathways from modular activation to clinical phenotype are analyzed. It is postulated that systemic medical and systemic-biological studies are crucial for ensuring the success of efforts in the early diagnosis and personalized treatment of patients with cardiovascular pathology. They must prioritize and lead to the achievement of specific and realistic goals for strategies to intervene in the prevention of cardiovascular diseases. It is also shown that system-medical presentations provide a deeper understanding of which risk factors require the most attention, which drug-based approaches will be most effective and feasible in the context of limited time and cost resources.

Conclusions. Finally, it is concluded that the development of agreed key indicators is an important next step in system research. Alignment of key indicators will ensure effective monitoring of the course of coronary heart disease and an assessment of the dynamics of risk factors.

Key words: systemic biomedicine, cardiovascular diseases, robustness of biological systems, emergence of systems, fundamental directions, conceptual aspects.

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОЛОГИИ СИСТЕМНОЙ БИМЕДИЦИНЫ ДЛЯ АНАЛИЗА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. П. Минцер, В. Н. Залесский

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Предпринята попытка увязать основные концептуальные подходы системной биологии: построение сетей, модульное мышление, эмерджентность, а также – биологические ограничения взаимодействия и робастность с клинической медициной. При помощи этих концептуальных подходов объяснены рост робастности (биологической устойчивости) и стабильности в процессе развития кардиологических заболеваний. Проанализированы возможные пути от модульной активации к клиническому фенотипу. Постулируется, что системно-медицинские и системно-биологические исследования имеют решающее значение для обеспечения успеха усилий в ранней диагностике и персонализированном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией. Они должны определить приоритеты и привести к достижению конкретных и реалистичных целей в отношении стратегий вмешательства в профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Показано также, что системно-медицинские представления обеспечивают более глубокое понимание того, какие факторы риска требуют наибольшего внимания, какие медикаментозные подходы будут наиболее эффективными и осуществимыми в условиях ограниченных ресурсов времени и средств.

Наконец, делается вывод о том, что разработка согласованных ключевых показателей является важным следующим шагом системных исследований. Согласование основных показателей обеспечит эффективный мониторинг течения ишемической болезни сердца и оценку динамики факторов риска.

Ключевые слова: системная биомедицина, сердечно-сосудистые заболевания, робастность биологических систем, эмерджентность систем, фундаментальные направления, концептуальные аспекты.

Вступ. Хронічні серцево-судинні захворювання (ССЗ) (хронічна ішемічна хвороба серця, ХІХС і хронічна серцева недостатність, ХСН) є складними адаптивними процесами, зумовленими інтеграцією різних генетичних, молекулярних та екологічних факторів.

Успіхи системної біології в області захворювань серцево-судинної системи та накопичення великої кількості біологічних даних призвели до підвищення точності їх аналізу та можливості інтеграції накопичених факторів [1]. При цьому поступове накопичення й інтеграція нових наукових знань в області кардіології, а також досягнення в області медичних інформаційних технологій (ІТ) підвищують шанси на отримання важливих додаткових фактів щодо серцево-судинних процесів із складних наборів медичних баз даних. Підкреслимо, що отримання додаткової кардіологічної інформації постійно інтегрується з існуючими масивами, забезпечуючи інтеграцію біологічних компонентів для побудови «системи» взаємодіючих молекул, мереж, модулів і фенотипів.

При цьому основним завданням системної біомедицини є шлях побудови за допомогою інтерактивних біологічних компонентів функціональних мереж на рівні організму як у нормі, так і при патології [16]. Крім того, системна біомедицина

пов'язана з «емерджентними» функціональними властивостями (появою властивостей цілісності системи), отриманими в результаті взаємодії (знизу-вгору) генів, молекул білків і тканин, а також — завдяки біологічним обмеженням («constraints») взаємодії (знизу-вгору), що формують біологічну системну стійкість («robustness», робастність) на основі причинно-наслідкових зв'язків.

Wolkenhauer O. обґрунтовує системну біологію як «підхід до розуміння складних, нелінійних, просторово – тимчасових явищ на різних умовах структурної та функціональної організації живих систем» [55].

Після досягнення повного розуміння молекулярно-біологічних основ розвитку хронічних серцево-судинних захворювань неминуха трансформація медичного мислення від геноміки до клінічних фенотипів (через модульне мислення, «modular thinking»). Тому міждисциплінарний і трансдисциплінарні застосування концепції системної біології сьогодні продвинуто до рівня системної біомедицини. Змінена фразеологія системної біології включає також терміни «віртуальна медицина», моделювання «in silico», інтеграція пацієнт – специфічних даних [48].

Відомо, що в даний час методи класичної медицини не дозволяють прогнозувати на початковому етапі виникнення хронічних ССЗ, їх клінічний

результат. У той же час, системний медико-біологічний підхід при оцінюванні прогресування ССЗ відрізняється високою передбачуваною цінністю. Патологічний процес має ієрархічну конфігурацію розвитку та можливе клінічне прогресування, що подібні до еволюційно-адаптаційного шляху розвитку біологічного світу. Тому стрімке поширення концепції системної біології на область клінічної медицини можливо і неминуче. У клінічній кардіології необхідно розглядати захворювання як багаторівневі події, в яких інтегровані динамічні молекулярні компоненти та екологічні фактори. Завдяки такому розумінню, можлива інтеграція результатів клінічних і фундаментальних досліджень для оптимізації практичних розробок в області кардіології. При цьому здається невідмінним використання поняття робастності, під якою слід розуміти деяку реципрокную величину до фенотипічної мінливості або, для позитивно розподілених ознак, до коефіцієнта варіації. Розглядаючи тривалість життя як інтегральний фенотип усіх функцій організму, можна показати, що фенотипічна робастність організму позитивно корелює з очікуваною тривалістю життя.

Отже, використання методології системної біомедицини може виявитися перспективним напрямом для покращення здоров'я та благополуччя кардіологічних пацієнтів, що підтверджується значною кількістю досліджень [25, 43, 52].

Мета роботи: аналіз фундаментальних аспектів системної біомедицини, можливостей реалізації стратегій системної біомедицини в кардіології для ранньої діагностики та ефективнішої терапії.

Результати та їх обговорення. Розглянемо спочатку понятійний апарат сучасних поглядів на системність у біології та медицині. Протягом століть пояснення складних біологічних явищ будувалося на підставі процесу розкладання комплексних структур на їх складові частини. Цей підхід отримав назву редуційні зміни («reductionism») і тривалий час впливав на загальноприйнятий рівень клінічного мислення. Редуційнізм допомагав описувати й аналізувати багато хронічних захворювань на всіх етапах клінічних досліджень, включав діагностику, профілактику та лікування. Однак, незважаючи на важливі «прориви» в клінічній медицині, досягнуті відповідно до редуційністичної методології, до цього часу залишаються без відповіді численні запитання розвитку та прогресування хронічних ССЗ.

Ahn A. C. і співавт. [7] припускають, що «є межі редуційністичного підходу, а альтернативні можливості слід шукати в доповненнях до

нього» і, що «з позицій системного підходу важливо розглядати проблему комплексно з урахуванням композиційних особливостей і з використанням обчислювальних і математичних інструментів». Ці ж автори в іншій роботі стверджують, що редуційнізм «розділяючи проблему на складові частини призводить до втрати важливої інтеграції в цілому», а також «обмежує розуміння результатів динамічної компоненти — компонентної взаємодії». Лише системна біомедицина дозволяє проводити дослідження за межами лінійних залежностей і окремих параметрів, а також включає в себе цілий ряд факторів, отриманих в різних відрізках часу і просторових умовах [7].

Відомо, що концепція редуційнізму була домінуючою протягом багатьох століть, як філософський носій біохімії, молекулярно-біологічних знань і певною мірою була основою клінічної медицини. Проте, системна біологія перетворилася на перспективну галузь знань, за допомогою якої вдається пояснити складні біомедичні явища від молекулярного та клітинного до фенотипічного рівня.

У клінічній медицині поняття фенотипу при системному біологічному підході є цілісним вираженням комбінованих молекулярних взаємодій на всіх етапах клінічної прогресії, оскільки хвороби у людини розвиваються в просторі та часі. На зміну редуційністичної концепції ген залежної біологічної теорії, що підкреслює прямий взаємозв'язок між генами та фенотипами, прийшло визнання ролі мережевих структур, епігенетичних ефектів і вплив екологічних процесів. Як відзначають Saks V і співавт. [46] схоже, що «редуційнізм все більш активно зміщується в бік системної біології і це сприяє інтенсивному вивченню інтегрованих систем» і, що «інтегровані системи набувають нові, системні властивості».

Keohs U. і співавт. [30] вважають, що системна біологія має важливі наукові витоки, що включають: 1) біологічну кібернетику та теорію систем, 2) класичну молекулярну біологію та 3) «omics» – дисципліни. Автори наголошують на важливості «omics» – даних як головного інформаційного джерела для розуміння концепції системної біомедицини. Вони постулюють системну біологію «як злиття математичного моделювання та стратегій аналізу глобальних масивів даних» [21, 30].

При уповільнених хронічних захворюваннях людини взаємозв'язки між біологічними компонентами мають три основні характеристики: 1) структурну складову біологічних компонентів;

2) структурно-функціональну складову системних процесів; 3) фенотипічну складову просування системних процесів. Такий підхід пов'язується з поняттям «трьох перспектив: системної структури, системних процесів і системного розвитку, що забезпечують інтегративну концептуальну основу для розуміння біології життя» [18].

Організм людини, як частина біологічного світу, організований як комплексна система структурних елементів, біохімічних, метаболічних та інших мереж, функціональних компонентів (або модулів), фенотипів.

Термін «функціональний модуль» застосовується для позначення групи «автономно існуючих і взаємозалежних біологічних компонентів, що функціонують дискретно в фізіологічних і патологічних умовах» [53]. Інтеграція складних мереж із різних біологічних ієрархій (генома, протеома, транспріптома, метаболома, клітинних молекулярних компонентів) створює фенотип, що допомагає інтерпретувати складні біологічні феномени або стан хвороби. При цьому, принцип інтеграції біологічних даних може бути розширений до клінічного рівня з метою прогнозування цілісного проведення системи функціональних моделей або фенотипів при прогресуванні захворювань. Стає зрозумілим що, неможливо передбачити особливості поведінки захворювання шляхом простого аналізу властивостей готельних компонентів.

Joynes M. S. і співат. [26] припускають, що розуміння патогенезу захворювань відбувається через призму інтегративної фізіології на відміну від редукціонізму та системної біології. Автори вважають термін «системна біологія» вузьким визначенням, заснованим на «обмеженні вільного розуміння» таких понять як гомеостаз, системна регуляція, концепція надмірності регуляції.

Іншими авторами [31] постулюється, що системна біологія — це не окрема дисципліна з «omics» – активним доменом, а частина інтегративної фізіології. Передбачається [24], що системна біологія «базується на процесах клітинного рівня». До того ж автори стверджують наявність концептуальних невідповідностей між областями системної біології та інтегративної фізіології.

На відміну від фізіологів системні біологи так само досліджують інтегративні процеси, що включають такі поняття як емерджентність, робастність і біологічні обмеження взаємодій («constraints – based relationship»), які застосовуються на кожному системному рівні, що виходить за рамки

інтегративної фізіології [27]. При цьому, інтеграційна фізіологія переважно аналізує процеси передхвороби, в той час як системна біологія має модульний потенціал контролю процесу прогресування та системної терапії хронічних ССЗ, таких як хронічна серцева недостатність і атеросклероз [34].

Для лікаря – клініциста «фізіологія є найважливішою дисципліною, оскільки обґрунтовує концепції гомеостазу, рівні регуляції та надмірності («redundancy») регуляторних реакцій» [26]. У той же час системна біологія відкриває практичному лікарю нові біологічні властивості (на кожному рівні — від молекули до фенотипу), пов'язані з прогресуванням захворювання та зумовлені взаємодією мереж і модулів на клітинному, надклітинному, органному та організмовому рівні. Важливо підкреслити, що в клінічній кардіології застосування дослідних інструментів системної біомедицини підкріплюється просуванням інших наукових підходів, таких як нелінійна динаміка, сучасне комп'ютерне моделювання та теорія хаосу [35].

Зрозумілий апарат системної біології стосовно хронічних ССЗ також має свої особливості.

Як було, зазначено раніше, в системній біології були розроблені два стратегічних напрями розвитку причинно-наслідкових зв'язків для вивчення складних патофізіологічних процесів [21, 34]. Вони включають комплекс причинно-наслідкових зв'язків (спрямованих знизу-вгору) взаємодій генів, молекул білків і тканин (що сприяє появі властивостей цілісності системи), а також — біологічних обмежень («constraints») взаємодій (зверху-вниз), завдяки яким формується біологічна стійкість (робастність) [19].

Якщо у висхідному напрямі найбільш важливим є поява нових властивостей (що не очікувані від ізольованої функції окремих компонентів), то уздовж спадного напрямку системної біології найбільш значущим є побудова фенотипів, модулів і мереж, що лежать в основі розвитку та прогресування захворювання. Причому, стратегія «зверху-вниз» наближається до «біологічних повідомлень» без необхідності поглибленого (або повного) розуміння всіх молекулярних властивостей взаємодії в рамках напрямку знизу-вгору [7]. Іншими словами, можуть бути описані фенотипи, модулі або мережі патологічного процесу без повного розуміння всіх біологічних взаємозв'язків.

Таке модульне мислення дозволяє розглядати сутність захворювання як багатопшарову біологічну конструкцію зі взаємопов'язаними рівнями «аномальних» молекулярних або клінічних станів.

При ХСН порівняно новими напрямками молекулярних і клінічних досліджень є: епігенетика, геноміка, клітинні мережі, регуляторні модулі та клінічні фенотипи. До модулів, при ХСН, відносяться: регуляторні механізми дії пептидів натрійуретичних систем (NPS, «natriuretic peptide system»), ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (RAAS, «renin – angiotensin – aldosterone system»), симпатичної адренергічної системи (SAS, «sympathetic adrenergic system») і процес ремоделювання лівого шлуночка в рамках двох клінічних фенотипів ХСН: ХСН зі збереженою фракцією викиду (ХСН – СФВ) і ХСН зі зменшеною фракцією викиду (ХСН – УФВ) [40].

При ХІХС нові галузі досліджень включають: геноміку, епігенетику, клітинні мережі, стан коронарних артерій (як такий, що існував раніше, так і сформований після обструкції артерій); ступінь коронарного стенозу, коронарних колатералей, пошкоджень тканин міокарда, артеріальне ремоделювання, а також вплив факторів навколишнього середовища. До клінічних фенотипів відносяться різні прояви ХІХС, також як інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром і безсимптомно протікаючий процес [41].

Найбільш важливою концепцією системної біології є принцип біологічної надійності (робастності, «robustness»), що означає стійкість незалежно від нестаціонарних умов [29]. Дві інші основні біологічні концепції пов'язані з робастністю та застосовуються для досліджень ССЗ. До них відносяться: біологічні обмеження взаємодій СБР («constraints – based relationship») і емерджентні властивості цілісності системи [22].

У системної біології принцип СБР розглядається як механізм регулювання обмінних мереж [9]. Поняття СБР підкреслюють роль низхідних причин — отже, зв'язків в оптимізації процесів на нижчих рівнях [44].

Низхідний причинно-наслідковий зв'язок протилежний редуцціоністському підходу, оскільки поведінка біологічних елементів нижнього рівня визначається появою властивостей цілісності системи на більш високому рівні. Біологічні обмеження взаємодій уповільнюють одні цільові реакції біологічних елементів нижнього рівня і не зачіпають інші біологічні елементи на ньому [24].

Математичне вираження СБР може бути перенесено на рівень клінічного мислення. Хронічні ССЗ демонструють істотну робастність завдяки біологічним обмеженням взаємодій на більш

низьких рівнях модульної структури. Така клінічна робастність подібна біологічній стійкості, введеної Kitano Н. у 2004 році [29] в якості «механізму підтримки біологічних систем у стійкості внутрішнім і зовнішнім сигналам». У практичній медицині ці дані допомагають розкривати динамічний взаємозв'язок між рівнями патологічного процесу, що є важливою основою при прийнятті клінічних рішень щодо діагностики та терапії.

Наприклад, клінічні фенотипи ХСН включають безліч фізіологічних регуляторних систем (модулів); найбільш важливими з них є нейрогуморальні механізми та системи ремоделювання серцевої тканини [34].

Проте, поряд із підтриманням функції серцевого м'яза регуляторні системи несуть компенсаторну функцію та є суттєвими для гомеостатичної регуляції організму в складі інтегративної функціональної мережі, що включає молекулярні системи та органи. У пошкодженому міокарді підвищується активація вазоконстриматорних і судинорозширювальних компенсаторних механізмів для збереження серцевого викиду. Ці компенсаторні регуляторні механізми відносяться до більш низького рівня активації (у порівнянні з фенотипом) і регулюються (обмежуються) ступенем недостатності міокарда. Отже, ступінь модульної активації гальмується низхідним причинно-наслідковим зв'язком вищого (фенотиповий) рівня, відповідно до компенсаторних потреб пошкодженого міокарда в кисні [40].

Відзначено, що обсяг пошкоджень при інфарктах міокарду (фенотип високого рівня) може ініціювати пропорційний ступінь зростання постінфарктних колатералей і розміри міокардіального ремоделювання (модуль низького рівня) [41]. На думку авторів, облік цих даних надасть позитивний вплив на прийняття клінічних рішень в умовах поведінки інвазивних процедур у кардіологічній клініці.

Емерджентні функціональні характеристики виникають в умовах саме організованого процесу функціонування біологічних компонентів, структурованих у «систему» ієрархічним порядком зі спрямованим (знизу-вгору) причинно-наслідковим зв'язком. В якості універсального явища цей феномен поширюється на молекулярну та клінічну медицину, а також характеризує патологічні процеси та прогресуючі стани хронічного захворювання.

Як системний біологічний підхід феномен емерджентності розглядається в системній біомедицині на клінічному рівні, що оптимізує наші знання про роль послідовності молекулярних і біохімічних

подій, які відбуваються при ССЗ. Цей підхід полегшує розуміння практичного лікаря про те, чому клінічна картина постійно змінюється, оскільки хвороба пристосовується до нових емерджентних властивостей [14].

Ієрархічна мережа та модульна біоконструкція в «сходах» біологічного прогресування (від генів до фенотипів) припускають появу нових властивостей на кожному етапі біологічного процесу. Виникаючі нові властивості цілісності системи породжують передпатологічні та натовлогічні процеси, що беруть участь у прогресуванні хронічних захворювань людини [6]. Дана концепція була розроблена для пояснення феномена нестійкості життєвих процесів.

Раніше були описані емерджентні властивості мереж внутрішньоклітинної сигналізації [5, 11, 41]. Виявилось, що поява властивостей цілісності системи залежить від безлічі факторів, взаємодіючих нелінійно але, в той же час, емерджентні властивості мереж, що на кожному рівні позиціонуються окремо, багато в чому є спонтанними [40]. Взаємодія функціональних елементів на кожному рівні з внутрішніми (супутніми) і зовнішніми (середовищними) факторами лише частково пояснює емерджентність найбільш високого рівня. Сучасний стан знань не дозволяє повністю зрозуміти взаємозв'язки й особливості взаємодії між вищими емерджентними властивостями та фундаментальними властивостями нижчого рівня. В області клінічної кардіології поява властивостей цілісності системи на кожному рівні розвитку хронічних ССЗ виявилася вкрай необхідною для пояснення особливостей прогресування захворювання [41]. Емерджентність при хронічних ССЗ включає в себе клінічні ознаки та симптоми, а також погіршення клінічного статусу. До того ж адаптація до шкідливих факторів навколишнього середовища породжує нові емерджентні властивості, що не представляється можливим пояснити за допомогою концепції редукціонізму й інтегративної фізіології. Наприклад, у пацієнтів із коронарним атеросклерозом розмір атеросклеротичного ураження та ступінь обструкції просвіту артерій (модулі) припускають розвиток інфаркту міокарда (фенотип), обумовленого емерджентними функціональними характеристиками на більш високому рівні [41].

Аналіз і оцінювання біологічних мереж, що беруть участь у розвитку захворювань людини сприяли появі таких дисциплін як мережева медицина та мережева кардіологія [13]. Застосування концепції

мереж в області клінічної кардіології дозволяє формувати великі масиви даних взаємодіючих мереж на рівні модулів і фенотипів. При цьому, вплив мережевого мислення в клінічній кардіології має вирішальне значення для аналізу процесів прогресування ХІХС і ХСН [36]. Цей підхід допомагає усвідомити важливі особливості накопичуваних масивів даних, що обумовлюють прогресування хронічних ССЗ. Проте біологічні реакції захворювань неухильно поповнюються та призводять до ієрархічно прогресуючої трансформації від мереж до модулів і фенотипів, інтегруючи різні незв'язані біологічні сполуки (білки) в ієрархічну систему. В даний час процеси міжмолекулярних зв'язків інтенсивно вивчаються.

Хронічні ССЗ розвиваються на тлі змін клінічної картини, а також при інтенсивній кластеризації сусідніх вузлів у біологічних мережах, так само в так званих «без масштабних» мережах, для яких характерна інтенсивний локальний вузловий зв'язок і підвищена мережева «проникність» при кооперативній мережевій взаємодії [12, 21]. При цьому, такі мережі з високим взаємозв'язком є основними структурними елементами при створенні міцних ієрархічних систем в умовах прогресуючого патологічного процесу [12].

Відомо, що біологічні модулі розглядаються як складні, що спонтанно організуються, надмолекулярні мережі зі специфічним дизайном адаптаційних характеристик [13]. Математичне моделювання мережевої взаємодії допомагає інтернувати особливості процесу прогресування хронічних кардіологічних захворювань. При цьому, деякі з модулів можуть змінювати функцію фенотипів під впливом лікарських маніпуляцій на тлі незмінних функціональних характеристик інших модулів [36].

Фенотип — біологічний феномен, що розглядається сьогодні як на рівні субклінічної, так і клінічної стадії, і включає групу легко ідентифікованих характеристик патологічного процесу у пацієнтів із ССЗ [37]. Поняття «клінічний фенотип» відображає анатомічні, фізіологічні, біохімічні та генетичні параметри, а також клінічні поведінкові риси та форми складних взаємодій із різними внутрішніми та зовнішніми чинниками навколишнього середовища [38].

Клінічна фенотипічна витривалість («endurance») до впливу екологічних і генетичних порушень характеризує стійкість (робастність) фенотипу захворювання. Така фенотипічна стабільність вказує на сприятливу адаптацію до порушеної рівноваги

здоров'я, в той час як стійкість фенотипу контролюється біологічними обмеженнями («constraints») взаємодій, що накладаються низхідним причинно-наслідковим зв'язком [37, 38].

Системні основи персоналізованої кардіології. Персоналізована медицина, в тому числі персоналізована кардіологія, є сучасними концепціями, що підтримують відхід від популяційного принципу надання медичної допомоги спільноті в цілому та перехід на унікальні діагностичні, лікувальні та профілактичні програми взаємодій із пацієнтом на основі використання його цифрової моделі захворювань, що включає інтеграцію молекулярних, геномних, протеомних, метаболомних, транскриптомних та інших біо-інформаційних масивів даних, отриманих із біологічних або клінічних інформаційних мереж [3].

Біологічні та клінічні мережі також інтегрують дані супутніх хвороб, параметрів навколишнього середовища й особливості харчування. Досвідчений кардіолог не тільки розглядає стенокардію в якості основного симптому ХІХС, але при опитуванні пацієнта уточнює особливості його місця проживання, особистий і сімейний анамнез, особисті переваги, особливості перенесеного лікування. При цьому, пацієнт стає основним об'єктом інтересу, оскільки точний патогенез конкретного захворювання серця від пацієнта до пацієнта різноманітний, а фенотип захворювання не завжди однаковий. Розроблювані нові методи лікування хронічних ССЗ на основі молекулярно-системних підходів є досить цікавими, проте знаходяться в зародковому стані розвитку через обмеження доступності молекулярних платформ [51]. На початку шляху знаходяться також розробки фенотипових лікарських сполук (РДД, «phenotypic drug discovery») [40]. У той же час, персоналізована кардіологія базується сьогодні на взаємодії пацієнта з клініцистом, який виносить комплексне рішення на основі особливостей аналізу пацієнта та наявних молекулярних і клінічних даних мінливості захворювання [17].

Прогресуюча ХСН. Процес прогресування хронічної серцевої недостатності має складну, нестабільну картину з негативними динамічними, а також нелінійними характеристиками системи та хаотичною поведінкою [35]. При цьому, стабілізація процесу може здійснюватися завдяки механізмам самоорганізації за участю позитивного зворотного зв'язку на нейрогуморальному рівні та умови позитивного ремодельовання лівого шлуночка. Але залишається порівняно низькою

ефективність клінічних підходів для стійкої рівноваги підходів (стабілізації і ремісії), а також для запобігання нестабільності та прогресування ХСН на фінальній стадії захворювання [34].

Системний біологічний підхід із побудовою клінічних модулів і фенотипів дозволив виявити особливості поведінки синдрому ХСН [42]. Він оптимально позиціонує молекулярні мережі та регуляторні системи, пов'язані з клінічними особливостями ХСН, а також допомагає уточнювати роль окремих генів у «долі» прогресування ХСН. При цьому, роль генів виявилася обмеженою областю гіпертрофічних і дилатаційних кардіоміопатій при ХСН. Так у пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією, що відповідає за формування різних фенотипів, виявлено сотні специфічних генних мутацій. У цілому виявилось, що окремі хворі ХСН мають складні мультигенні спадкування, проте значення окремих генів у патогенезі та прогресуванні ХСН залишається малозрозумілим.

При дослідженні прогресування ХСН зростає роль транскриптомних, протеомних і метаболомних діагностичних підходів [34]. Це підвищує ефективність ранньої діагностики ХСН завдяки виявленню нових маркерів хвороби, а також підвищує шанси спрямованої (таргетної) терапії. Однак, у дослідженнях прогресування ХСН ще не визначена повна генетична мережева система і не відомі особливості генної експресії, також не вивчені всі взаємодії між геномною, транскриптомною та метаболомною системами.

Метаболомний профіль пацієнта з ХСН ґрунтується на циркулюючих біомаркерах (зокрема, натрій уретичний пептид В – типу (BNP, «B – type natriuretic peptide»), вкрай корисний і необхідний для діагностичних і прогностичних цілей. Порівняно нещодавно, увагу дослідників було звернено на виявлення різних метаболітів, внаслідок зниження окислення жирних кислот, посилення анаеробного гліколізу й окислення кетонових тіл, а також — порушення обміну амінокислот із розгалуженим ланцюгом, що відбуваються у пацієнтів із ХСН [54]. Отже, процес ХСН є досить складним, і це разом із наявними фрагментарними знаннями про точну патофізіологію прогресування процесу, ускладнює математичне моделювання ХСН.

Ще раз підкреслимо, що метою системної біомедицини є побудова нових мереж, модулів та їх інтеграції з уже існуючими функціонально-біологічними структурами для об'єднання їх у сполучення в оптимальному клінічному фенотипі.

Сьогодні клінічний фенотип пацієнтів із зменшеною фракцією викиду (ХСН – ЗФВ) вивчений досить повно і є зрозумілим для клінічних цілей, проте — зі збереженою фракцією викиду (ХСН – ЗбФВ) залишається поганим [39]. До того ж, стан субклінічного прогресування доклінічної діастолічної дисфункції (PDD, «pre – clinical diastolic dysfunction») у рамках класичного клінічного фенотипу (ХСН – ЗФВ) залишається малозрозумілим [39]. При синдромі ХСН – ЗбФВ системний біологічний підхід значно краще пояснює особливості нейрогормональних компенсаторних механізмів, таких як SAS, NPS і RAAS. Нейрогормональні регуляторні механізми — це функціональні елементи (модулі), що разом із компенсацією ремоделювання лівого шлуночка сприяють стабілізації клінічного прогресування, але ще не здатні (на думку авторів) запобігти нестабільності та прогресуванню на фінальній стадії хвороби [39].

При прогресуючій ХІХС атеросклероз є основною причиною субклінічних і клінічних форм, цереброваскулярних захворювань. За даними GWAS («Genome – Wide Association Studies») ідентифіковані 153 локуса ХІХС – асоційованих хромосом, із числа яких 46 є найбільш важливими [15]. Однак тільки 10 % локусів обумовлюють генетичну варіабельність ХІХС, а решта 90 % локусів пов'язані з зовнішніми впливами. Локуси ХІХС, ідентифіковані GWAS, в основному пов'язані з ранніми ознаками течії ХІХС, а не з пізніми фенотипами даного захворювання. На думку авторів, для отримання більшої повноти даних щодо прогресування ХІХС необхідні досить значні розміри вибірки на базі масивів мега – біобанк із не менш півмільйоном ділянок [10].

Завдяки ролі епігенетичних змін і досліджень мотивування ДНК при атеросклеротичному процесі [47] створюється враження, що ризики, обумовлені генетичними та зовнішньо середовищними факторами, незалежно пов'язані з розвитком ХІХС [28]. Протеоміка дозволяє ідентифікувати циркулюючі білкові біомаркери ХІХС і розпізнавати патофізіологічні механізми захворювань і можливі терапевтичні мішені [32]. Різні протеомні ізоформи описані при прогресуванні ХІХС, дилатаційною кардіоміопатією, аортальному стенозі та гіпертрофії міокарда [49].

При захворюваннях серця зміни енергетичного обміну кардіоміоцитів сприяють розвитку ССЗ. Метаболомічні технології (ядерно-магнітний резонанс, спектроскопія, тандемна мас-спектрометрія) дозволяють кількісно визначити специфічні

метаболіти, що відображають порушення обміну міокарда. Підкреслюється важлива роль метаболомічного профілювання у виявленні метаболітів при прогресуванні ССЗ [50]. Так, метаболомічне профілювання є важливою процедурою скринінгу для передбачення розвитку субклінічного атеросклерозу та формування груп ризику пацієнтів із ХІХС. За допомогою системного біологічного підходу обґрунтовується картина прогресування субклінічної обструктивної ХІХС, пов'язаної з розривом атеросклеротичної бляшки.

Розвиток методів молекулярної візуалізації бляшкоутворення та молекул мішеней прогресуючого атеросклерозу дозволяє виявити нові сигнальні шляхи ендотеліальних клітин і їх реакції на зміни кровотоку («mechanotransduction») [20]. При цьому, інтеграція біологічних і біомеханічних факторів дозволяють зумовити створення нових функціональних мереж, що є значущими для подальшого розуміння генезу та механізмів прогресування атеросклерозу, а також його просування з формуванням клінічних фенотипів. Вивчення (в рамках концептуального підходу системної біології «зверху-вниз») такого складного патологічного процесу як напруга зсуву («shear stress») ендотеліальної компоненти судини в області біфуркації дозволило виявити зміни ендотеліоцитарних генів, експресія яких «знизу-вгору» сприяла артеріальному ремоделюванню (клінічний фенотип) і прогресуванню атеросклерозу [33, 41].

В останні роки підкреслюється важливість іммунозапальної реакції як відповідь на ішемію міокарда при ХІХС [19, 45]. Поєднання ПЕТ з магнітно-резонансною томографією (МРТ) дозволило розшифрувати мережі системного запалення при атеросклерозі та ХІХС на доклінічній стадії і в постішемичному періоді [4, 40].

Висновки. 1. Системно-медичні та системно-біологічні дослідження мають вирішальне значення для забезпечення успіху зусиль у ранній діагностиці та персоналізованому лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією. Вони повинні визначити пріоритети та призвести до досягнення конкретних і реалістичних цілей щодо стратегій втручання в профілактику серцево-судинних захворювань.

2. Системно-медичні уявлення забезпечують більш глибоке розуміння того, які фактори ризику потребують найбільшої уваги, які медикаментозні підходи будуть ефективнішими та здійсненними в умовах обмежених ресурсів часу та коштів.

3. Розроблення узгоджених ключових показників є важливим наступним кроком системних досліджень. Узгодження основних показників забезпечить ефективний моніторинг перебігу ішемічної хвороби серця та оцінювання динаміки факторів ризику.

Література.

1. Мінцер О. П. Кардіологічні аспекти мережевої медицини / Мінцер О. П., Заліський В. М. // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 3. — С. 17-27.
2. Залесский В. Н. Персонализованный медицина: перспективы использования нано биотехнологий / Залесский В. Н., Мовчан Б. А. // Украинский медицинский часопис. — 2012. — № 1 (87). — С. 38-42.
3. Мінцер О. П. Щодо парадигми поєднання системно-біологічних і системно-медичних уявлень для формування нового погляду на діагностику та лікування ішемічної хвороби серця / Мінцер О. П., Бабінцева Л. Ю., Харченко Н. В. // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 1. — С. 5-12.
4. Залесский В. Н. Коронарная томографическая диагностика: новые методы визуализации в клинике / Залесский В. Н., Дынник О. Б. — К. : ВИПОЛ, 2007. — 312 с.
5. Залесский В. Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриенты профилактики и терапия: монография / Залесский В. Н., Гавриленко Т. П. — К. : ВИПОЛ, 2008. — 591 с.
6. Abbott R. Emergence explained: abstractions: getting epiphenomena to the real work / R. Abbott // Complexity. — 2006. — № 12. — P. 13-26.
7. Ahn A. C. The limits of reductionism in medicine / Ahn A. C., Tewari M., Poon C. S. et al // PLoS Med. — 2006. — № 3. — P. e208.
8. Ahn A. C. The clinical applications of a systems approach / Ahn A. C., Tewari M., Poon C. S. et al // PLoS Med. — 2006. — № 3. — P. e 209.
9. Alon U. An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits. — Chapman and Hall / Alon U. — Boca Raton, USA, 2007.
10. Assimes T. L. Genetics: implications for prevention and management of coronary artery disease / Assimes T. L., Roberts R. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2016. — № 68 (25). — P. 2797-2818.
11. Azeloglu E. U. Signaling network / Azeloglu E. U. // Cold Spring Harbor Perspect. Biol. — 2015. — № 7 (4). — P. 005934.
12. Barabasi A. L. Network biology: understanding the cell's functional organization / Barabasi A. L., Oltvai Z. N. // Nat. Rev. Genet. — 2004. — № 5. — P. 101-113.
13. Barabasi A. L. Network medicine: a network — based approach to human diseases / Barabasi A. L., Gulbance N., Loscalzo J. // Nat. Rev. Genet. — 2011. — № 12. — P. 56-68.
14. Bhalla U. S. Emergent properties of network of biological signaling pathways / Bhalla U. S., Iyengar R. // Science. — 1999. — № 283. — P. 381-387.
15. Bjorkeyren J. L. M. Genome — wide significant loci: how important are they? / Bjorkeyren J. L. M., Kovacic J. C., Dudley J. T. et al // J. Am. Coll. Cardiol. — 2015. — № 65. — P. 830-845.
16. Bielekova B. How implementation of systems biology info clinical trials accelerates understanding of diseases / Bielekova B., Vodovotz Y., Hallenbeck J. // Front. Neurol. — 2014. — № 5. — P. 102.
17. Boudoulas K. D. The shortcomings of clinical practice guidelines / Boudoulas K. D., Leier C. V., Geleris P. et al // Cardiology. — 2015. — № 130. — P. 187-200.
18. Capra F. The System View of Life, a Unifying Vision / Capra F., Luisi P.L. (Eds.). — Cambridge : Cambridge University Press, 2014.
19. Eungdamrong N. S. Modeling and signaling network / Eungdamrong N. S. // Biol. Cell. — 2004. — № 96 (5). — P. 355-362.
20. Frueh J. Systems and synthetic biology of the vessel wall / Frueh J., Maimari H., Lui Y., et al // FEBS Lett. — 2012. — № 586. — P. 2164-2170.
21. Green S. Systems Biology and the Quest for General Principles, a Philosophical Analysis of Methodological Strategies in systems biology / Green S. — Ph. D. Dissertation: Aarhus University, 2014.
22. Green S. Constraint — based reasoning for search and explanation: strategies for understanding variations and patterns in biology / Green S., Jones N. // Dialectical. — 2016. — № 70. — P. 343-374.
23. Greenhaff P. L. System biology in human exercise physiology: is it something different from integrative physiology / Greenhaff P. L., Hargreaves M. // J. Physiol. — 2011. — № 589 (P+5). — P. 1031-1036.
24. Hooker C. On the import of constraints in complex dynamical system / Hooker C. // Found. Sci. — 2013. — № 18. — P. 757-780.
25. Johuson K. W. Enabling precision cardiology thomy milt scale biology and system medicine / Johuson K. W., Shammer K., Glicksberd B. S. et al // JACC Basic Transl. Sci. — 2017. — № 2 (3). — P. 311-327.
26. Joyner M. J. Ten questions about systems biology / Joyner M. J., Pedersen B. K. // J. Physiol. — 2011. — № 589. — P. 1017-1030.
27. Joyner M. J. Has neo - Darwinism failed clinical medicine: does system biology have to? / Joyner M. J. // Prog. Biophys. Mol. Biol. — 2015. — № 117. — P. 107-112.
28. Khera A. V. Genetic risk adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease / Khera A. V., Emdin C. A., Drake I. et al // N. Engl. J. Med. — 2016. — № 375. — P. 2349-2358.

29. Kitano H. Biological robustness / Kitano H. // *Nat. Rev. Genet.* — 2004. — № 5. — P. 826-837.
30. Krohs U. Data without models merging with without data. In Book: Boogerd F.C., Bruggeman F.J., Hofmeyr J.H.S., Westerhoff H.U. (Eds.) *Systems Biology : Philosophical Foundation* / Krohs U., Callebant W. — Amsterdam: Elsevier, 2007.
31. Kuster D. M. Integrative physiology 2.0.: integration of systems biology into physiology and its application to cardiovascular homeostasis / Kuster D. M., Merkus D., van der Velden J. et al // *J. Physiol.* — 2011. — № 589. — P. 1037-1045.
32. Lam M. P. Y. Proteomics research in careliovasenlan medicine and biomarker discovery / Lam M. P. Y., Ping P., Murphy E. // *J. Amer. Cardiol.* — 2016. — № 68. — P. 2819-2830.
33. Li X. Shear stress in atherosclerotic plaque determination / Li X., Yang Z., Wang Z. et al // *DNA Cell Biol.* — 2014. — № 33. — P. 830-838.
34. Louridas G. E. A conceptual paradigm of heart failure and systems biology approach / Louridas G. E., Lourida K. G. // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — № 159. — P. 5-13.
35. Louridas G. E. Impact of chaos in the progression of heart failure / Louridas G. E., Louridas A. G. // *J. Appl. Sci.* — 2012. — № 2. — P. 24-30.
36. Louridas G. E. Heart failure: a complex clinical process interrupted by systems biology approach and network medical / Louridas G. E., Lourida K. G. // *Anadolu Kardiyol. Derg.* — 2014. — № 14. — P. 178-185.
37. Louridas G. E. System biology and clinical phenotypes of heart failure syndrome / Louridas G. E., Lourida K. G. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — № 65. — P. 1269-1270.
38. Louridas G. E. Progressive nature of heart failure and systems biology / Louridas G. E., Lourida K. G. // *Int. Cardiovasc. Forum.* — 2015. — № 3. — P. 27.
39. Louridas G. E. Heart failure in patients with preserved ejection fraction: questions concerning clinical progression / Louridas G. E., Lourida K. G. // *J. Cardiovascular Dev. Dis.* — 2016. — № 3. — P. 27.
40. Louridas G. E. Conceptual foundations of system biology explaining complex cardiac diseases / Louridas G. E., Lourida K. G. // *Healthcare (Basel).* — 2017. — № 5 (1). — P. 10.
41. Louridas G. E. The complex cardiac atherosclerotic disorder: the elusive role of genetics and the new consensus of systems biology approach / Louridas G. E., Lourida K. G. // *J. Adv. Ther. Med. Innov. Sci.* — 2017. — № 2. — P. 10-17.
42. Mann D. L. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond / Mann D. L., Bristow M. R. // *Circulation.* — 2005. — № 111. — P. 2837-2849.
43. Maron B. A. Systems biology: an emerging strategy for discovering novel pathogenetic mechanisms that promote cardiovascular disease / Maron B. A., Legrold J. A. // *Glob. Curdiol. Sci. Proct.* — 2016. — № 3. — P. e201627.
44. Noble D. A theory of biological relativity: no privileged level of causation / Noble D. // *Interface Focus.* — 2012. — № 2. — P. 55-64.
45. Nahrendart M. Imaging systemic in inflammatory networks in ischemic heart disease / Nahrendart M., Frantz S., Swirski F. K. et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — № 65. — P. 1583-1591.
46. Saks V. Philosophical basis and some historical aspects of systems biology / Saks V., Moude C., Guzun R. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2009. — № 10. — P. 1161-1192.
47. Sautovito D. DNA mutilation and epigenetics: exploring the terra incognita of the atherosclerotic landscape / Sautovito D., Egea V., Weber C. // *Eur. Heart J.* -2015. — № 36 (16). — P. 956-958.
48. Shinbane J. S. Digital monitoring and care: virtual medical / Shinbane J. S., Saxon L. A. // *Trends Cardiovascular Med.* — 2016. — № 26 (8). — P. 722-730.
49. Song H. K. Deep RNA Sequencing reveals novel cardiac transcriptome signature for physiological and pathological hypertrophy / Song H. K., Hong S. E., Kim T. et al // *PLoS ONE.* — 2012. — № 7. — P. e35552.
50. Ussher J. R. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease / Ussher J. R., Elmariah S., Gerechen R. E. et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — № 68. — P. 2850-2870.
51. Van der Greet J. Metabolomics — based systems biology and personalized medicine / Van der Greet J., Haukemeier T., Mc Burney R. N. // *Pharmacogenomics.* — 2006. — № 7. — P. 1087-1094.
52. Van Gelder J. C. Tailored treatment strategies: a new approach for modern management of atrial fibrillation / Van Gelder J. C., Hobbart A. H., Marcus E. G. et al // *J. of Intern. Med.* — 2016. — № 5. — P. 457-466.
53. Wagner G. P. The road to modulatory / Wagner G. P., Pavlíee V. M., Cheverud J. M. // *Nat. Rev. Genet.* — 2007. — № 8. — P. 921-931.
54. Wang J. Metabolomics identification of diagnostic place biomarkers in human with chronic heart failure / Wang J., Li Z., Chen J. et al // *Mol. Biosyst.* — 2013. — № 9. — P. 2618-2626.
55. Wolkenhauer O. Why model? / Wolkenhauer O. // *Front Physiol.* — 2014. — № 5. — P. 21.

References.

1. Mintser O. P., Zaliskyi V. M. (2018). Kardiologichni aspekty merezhevoi medytsyny [Cardiologic aspects of network medicine]. *Medichna informatika ta inzheneriya (Medical Informatics & Engineering)*, 3, 17-27. [In Ukrainian].
2. Zalesskiy V. N., Movchan B. A. (2012). Personalizirovannaya meditsina: perspektivy i spozovaniya nano biotekhnologiy [Personalized medicine: prospects for the use of nano biotechnology]. *Ukrainskiy meditsinskiy chasopis (Ukrainian Medical Chronicle)*, 1(87), 38-42. [In Russian].

3. Mintser O. P., Babintseva L. Yu., Kharchenko N. V. (2018). Shchodo paradyhmy poiednannia systemno-biologichnykh i systemno-medychnykh uiavlen dlia formuvannia novoho pohliadu na diahnozyku ta likuvannia ishemichnoi khvoroby sertsia [About the paradigm of combining system-biological and systemic-medical representations for forming a new look at diagnostics and treatment of ischemic heart disease]. *Medichna informatika ta inzheneriya (Medical Informatics & Engineering)*, 1, 5-12. [In Ukrainian].
4. Zaleskiy V. N., Dyinnik O. B. (2007). Koronarnaya tomograficheskaya diagnostika: novyye metody vizualizatsii v klinike [Coronary tomographic diagnosis: new imaging techniques in the clinic]. Kyiv: VIPOL, (312). [In Russian].
5. Zaleskiy V. N., Gavrilenko T. P. (2008). Autoimmunnye i immunovospalitelnyie protsessyi pri ateroskleroze, ego nutrientyi profilaktika i terapiya: monografiya [Autoimmunnye i immunovospalitelnyie protsessyi pri ateroskleroze, ego nutrientyi profilaktika i terapiya: monografiya]. Kyiv: VIPOL, (591). [In Russian].
6. Abbott R. (2006). Emergence explained: abstractions: getting epiphenomena to the real work. *Complexity*, 12, 13-26.
7. Ahn A.C., Tewari M., Poon C.S., et al (2006). The limits of reductionism in medicine. *PLoS Med*, 3, e208.
8. Ahn A.C., Tewari M., Poon C.S., et al (2006). The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med*, 3, e209.
9. Alon U. (2007). *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. Chapman and Hall. Boca Raton, USA.
10. Assimes T.L., Roberts R. (2016). Genetics: implications for prevention and management of coronary artery disease. *J. Am.Coll.Cardiol*, 68(25), 2797-2818.
11. Azeloglu E.U. (2015). Signaling network // *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.*, 7(4), 005934.
12. Barabasi A.L., Oltvai Z.N. (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat. Rev. Genet.*, 5, 101-113.
13. Barabasi A.L., Gulbance N., Loscalzo J. (2011). Network medicine: a network based approach to human diseases. *Nat. Rev. Genet.*, 12, 56-68.
14. Bhalla U.S., Iyengar R. (1999). Emergent properties of network of biological signaling pathways. *Science*, 283, 381-387.
15. Bjorkeyren J.L.M., Kovacic J.C., Dudley J.T., et al (2015). Genome wide significant loci: how important are they? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65, 830-845.
16. Bielekova B., Vodovotz Y., Hallenbeck J. (2014). How implementation of systems biology info clinical trials accelerates understanding of diseases. *Front. Neurol.*, 5, 102.
17. Boudoulas K.D., Leier C.V., Geleris P. et al (2015). The shortcomings of clinical practice guidelines. *Cardiology*, 130, 187-200.
18. Capra F., Luisi P.L. (Eds.) (2014). *The System View of Life, a Unifying Vision*. Cambridge University Press, UK.
19. Eungdamrong N.S. (2004). Modeling and signaling network. *Biol. Cell.*, 96(5), 355-362.
20. Frueh J., Maimari H., Lui Y., et al (2012). Systems and synthetic biology of the vessel wall. *FEBS Lett.*, 586, 2164-2170.
21. Green S. (2014). *Systems Biology and the Quest for General Principles, a Philosophical Analysis of Methodological Strategies in systems biology*. Ph.D. Dissertation. Aarhus University, Denmark.
22. Green S., Jones N. (2016). Constraint based reasoning for search and explanation: strategies for understanding variations and patterns in biology. *Dialectical*, 70, 343-374.
23. Greenhaff P.L., Hargreaves M. (2011). System biology in human exercise physiology: is it something different from integrative physiology. *J. Physiol.*, 589(P+5), 1031-1036.
24. Hooker C. (2013). On the import of constraints in complex dynamical systems. *Found. Sci.*, 18, 757-780.
25. Johuson K.W., Shammer K., Glicksberd B.S. et al (2017). Enabling precision cardiology thorny milt scale biology and system medicine. *JACC Basic Transl. Sci.*, 2(3), 311-327.
26. Joyner M.J., Pedersen B.K. (2011). Ten questions about systems biology. *J. Physiol.*, 589. (P+5), 1017-1030.
27. Joyner M.J. (2015). Has neo - Darwinism failed clinical medicine: does system biology have to? *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 117, 107-112.
28. Khera A.V., Emdin C.A., Drake I. et al (2016). Genetic risk adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N.Engl. J.Med.*, 375, 2349-2358.
29. Kitano H. (2004). Biological robustness. *Nat. Rev. Genet.*, 5, 826-837.
30. Krohs U., Callebant W. (2007). Data without models merging with without data. In Book: Boogerd F.C., Bruggeman F.J., Hofmeyr J.H.S., Westerhoff H.U. (Eds.) *Systems Biology : Philosophical Foundation*. Amsterdam: Elsevier.
31. Kuster D.M., Merkus D., van der Velden J., et al (2011). Integrative physiology 2.0.: integration of systems biology into physiology and its application to cardiovascular homeostasis. *J. Physiol.*, 589(P+5), 1037-1045.
32. Lam M.P.Y., Ping P., Murphy E. (2016). Proteomics research in careliovasenan medicine and biomarker discovery. *J. Amer. Cardiol.*, 68, 2819-2830.
33. Li X., Yang Z., Wang Z., et al (2014). Shear stress in atherosclerotic plaque determination. *DNA Cell Biol.*, 33, 830-838.
34. Louridas G.E., Lourida K.G. (2012). A conceptual paradigm of heart failure and systems biology approach. *Int. J. Cardiol.*, 159, 5-13.
35. Louridas G.E., Louridas A.G. (2012). Impact of chaos in the progression of heart failure. *J. Appl. Sci.*, 2, 24-30.
36. Louridas G.E., Lourida K.G. (2014). Heart failure: a complex clinical process interrupted by systems biology

- approach and network medical. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 14, 178-185.
37. Louridas G.E., Lourida K.G. (2015). System biology and clinical phenotypes of heart failure syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65, 1269-1270.
38. Louridas G.E., Lourida K.G. (2015). Progressive nature of heart failure and systems biology. *Int. Cardiovasc. Forum.*, 3, 27.
39. Louridas G.E., Lourida K.G. (2016). Heart failure in patients with preserved ejection fraction: questions concerning clinical progression. *J. Cardiovascular Dev. Dis.*, 3, 27.
40. Louridas G.E., Lourida K.G. (2017). Conceptual foundations of system biology explaining complex cardiac diseases. *Healthcare (Basel)*, 5(1), 10.
41. Louridas G.E., Lourida K.G. (2017). The complex cardiac atherosclerotic disorder: the elusive role of genetics and the new consensus of systems biology approach. *J. Adv. Ther. Med. Innov. Sci.*, 2, 10-17.
42. Mann D.L., Bristow M.R. (2005). Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111, 2837-2849.
43. Maron B.A., Legrold J.A. (2016). Systems biology: an emerging strategy for discovering novel pathogenetic mechanisms that promote cardiovascular disease. *Glob. Cardiol. Sci. Proct.*, 3, e201627.
44. Noble D. (2012). A theory of biological relativity: no privileged level of causation. *Interface Focus*, 2, 55-64.
45. Nahrendorf M., Frantz S., Swirski F.K., et al (2015). Imaging systemic inflammatory networks in ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65, 1583-1591.
46. Saks V., Moude C., Guzun R. (2009). Philosophical basis and some historical aspects of systems biology. *Int. J. Mol. Sci.*, 10, 1161-1192.
47. Sautovito D., Egea V., Weber C. (2015). DNA methylation and epigenetics: exploring the terra incognita of the atherosclerotic landscape. *Eur. Heart J.*, 36(16), 956-958.
48. Shinbane J.S., Saxon L.A. (2016). Digital monitoring and care: virtual medical. *Trends Cardiovascular Med.*, 26(8), 722-730.
49. Song H.K., Hong S.E., Kim T., et al (2012). Deep RNA Sequencing reveals novel cardiac transcriptome signature for physiological and pathological hypertrophy. *PLoS ONE*, 7, e35552.
50. Ussher J.R., Elmariah S., Gerechen R.E., et al (2016). The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 68, 2850-2870.
51. Van der Greet J., Haukemeier T., Mc Burney R.N. (2006). Metabolomics based systems biology and personalized medicine. *Pharmacogenomics*, 7, 1087-1094.
52. Van Gelder J.C., Hobbart A.H., Marcus E.G., et al (2016). Tailored treatment strategies: a new approach for modern management of atrial fibrillation. *J. of Intern. Med.*, 2016(5), 457-466.
53. Wagner G.P., Pavlicee V. M., Cheverud J.M. (2007). The road to modularity. *Nat. Rev. Genet.*, 8, 921-931.
54. Wang J., Li Z., Chen J., et al (2013). Metabolomics identification of diagnostic plasma biomarkers in human with chronic heart failure. *Mol. Biosyst.*, 9, 2618-2626.
55. Wolkenhauer O. (2014). Why model? *Front Physiol.*, 5, 21.