

Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы.

Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа

Б.А. Кобринский

Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

Personalized medicine: genome, electronic health and intelligent systems. Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis

B.A. Kobrinskii

Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Переход к персонализированной медицине в практическом плане должен сочетать исследование проблемы молекулярно-генетической предрасположенности к заболеваниям с анализом переходных состояний в организме в направлении возможной патологии. Классификация и контроль состояния могут эффективно осуществляться с использованием методов искусственного интеллекта. Рассматриваются различные интеллектуальные подходы в разных условиях контроля за пациентами.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, геномика, электронное здравоохранение, методы искусственного интеллекта, персон-центрированная парадигма.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 16–23. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–16–23

The transition to personalized medicine in practical terms should combine the problems of molecular-genetic predisposition to diseases with transient states in the organism in the direction of possible pathology. Classification and monitoring of the state can be effectively carried out using artificial intelligence methods. Various intellectual approaches are considered in different conditions for monitoring patients.

Key words: children, personalized medicine, genomics, e-health, artificial intelligence methods, person-centered paradigm.

For citation: Kobrinskii B.A. Personalized medicine: genome, electronic health and intelligent systems. Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 16–23 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–16–23

Биомедицина как наука о предрасположении к заболеваниям, базирующаяся на геномике, не может обеспечить решение задач практического здравоохранения без регулярного анализа переходных состояний организма в течение всей жизни пациента. Генетически обусловленные изменения, проходя по цепочке биохимических, иммунологических процессов, приводят постепенно к патологическим отклонениям, вначале малозаметным, но имеющим тенденцию к прогрессированию. Исходя из этого необходимо предусматривать методы, направленные на классификацию и профилактический контроль за динамикой по соответствующим направлениям исследований. Для этого могут использоваться различные математические методы, в частности логические и логико-вычислительные системы искусственного интеллекта.

© Б.А. Кобринский, 2017

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН., ORCID ID: 0000–0002–3459–8851
117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д.9.

Биомедицина и электронное здравоохранение

При современном развитии электронного здравоохранения, позволяющего накапливать и интегрировать данные, следует выстраивать новую концепцию профилактики заболеваний с позиций персонализированной медицины. Эта ориентация должна включать первичное применение omics-технологий и отслеживание динамики обнаруживаемых отклонений с применением направленных терапевтических воздействий на максимально ранних стадиях патологических изменений лабораторного и клинического характера. Схема наблюдения должна активизироваться индивидуально для каждого пациента, получающего соответствующую информацию и необходимые рекомендации, в том числе с использованием современных технологий электронного здравоохранения (eHealth). Взаимосвязь различных аспектов персонализированного подхода к здоровью (от биомедицинского до информационного) — в системе формирующегося в развитых, развивающихся странах и в России электронного здравоохранения (см. рисунок), обеспечивающего всеобъемлющее информационное пространство охраны здоровья населения

на основе ведения в медицинских организациях всех уровней электронных медицинских карт пациентов [1]. Ключевым аспектом единого подхода к формализованным записям в картах медицинских организаций являются словари-справочники, обеспечивающие структурированность медицинских документов в рамках Единой Государственной Информационной Системы в здравоохранении [2], именуемой электронным здравоохранением.

Персоно-центрированная парадигма в eHealth

eHealth в информационно-коммуникационном смысле — это система или среда, обеспечивающая всеобъемлющий электронный документооборот, обязательно включающий санкционированный доступ к персональным медицинским данным внутри государств и между странами. eHealth предполагает персоно-центрированный подход [3, 4] на основе

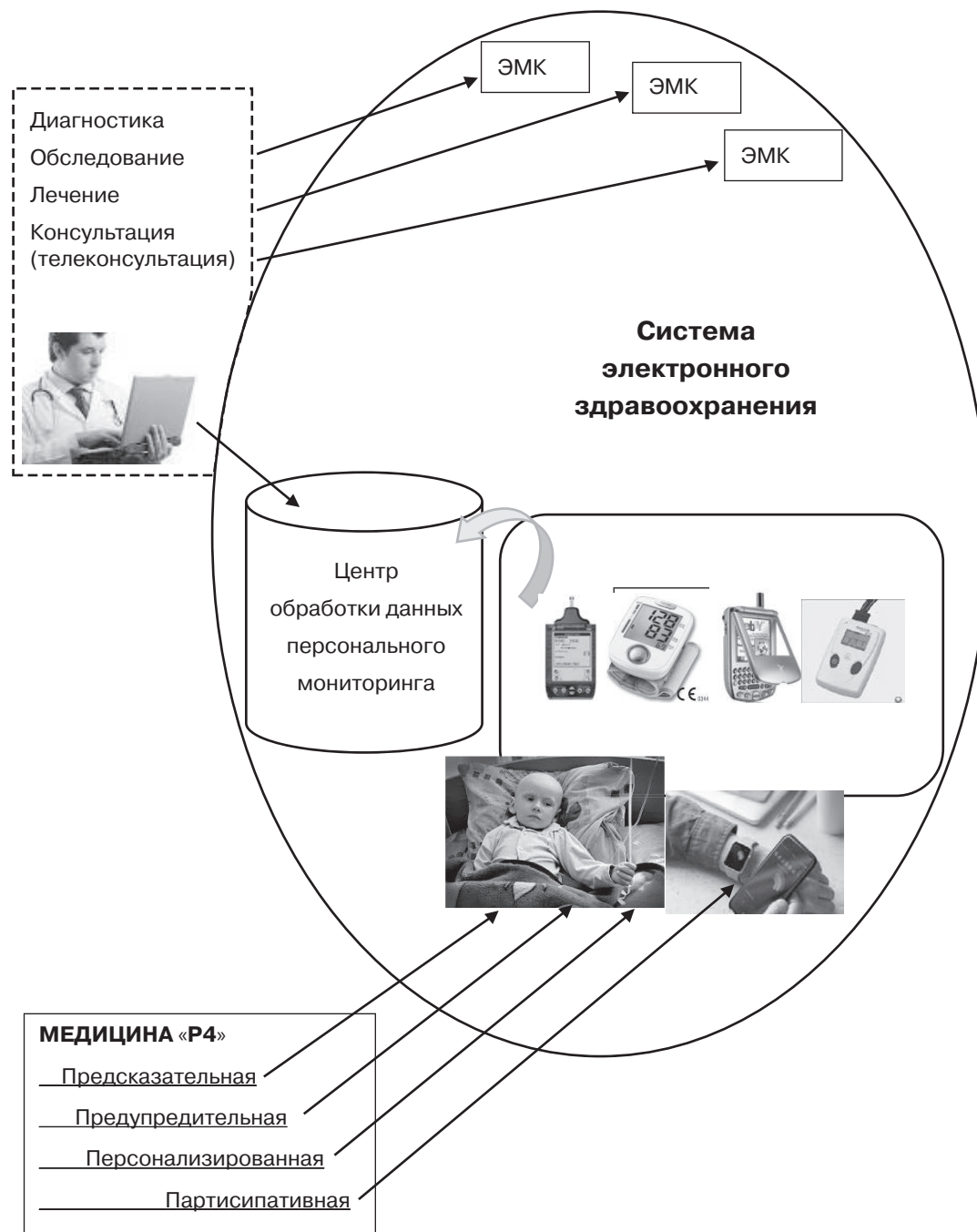


Рисунок. Персонализированный подход к здоровью в системе Единого информационного медицинского пространства.

ЭМК — электронная медицинская карта.

The personalized approach to health in the system of Uniform information medical space.

доступности в течение всей жизни пациентов к их персональным медицинским данным в распределенных базах. Это обеспечивает переход к персон-центрированному наблюдению и медицинской помощи, являющейся центральным звеном eHealth. Ключевым компонентом eHealth является электронная медицинская карта, объединяющая при интеграции все многообразие записей в разных картах и именуемая в англоязычной литературе Electronic Healthcare Record (EHR), или Healthcard. Она заполняется с рождения и пополняется в каждой медицинской организации, которая осуществляет наблюдение, обследование, лечение и реабилитацию пациента (включая оказание экстренной помощи) в течение всей его жизни.

Принятая в настоящее время концепция персонализированной медицины, основанная на комплексном анализе информации, включает три аспекта: 1) данные о геноме (совокупности генов) человека, 2) информацию о кодируемых генами белках, 3) состояние здоровья человека, сведения о котором аккумулируются в течение жизни в совокупности электронных медицинских карт. Для реализации такого комплексного подхода необходимо построение моделей, использование математических и вычислительных методов для извлечения максимальных сведений из молекулярной информации (включая геномы), а также из фенотипических данных пациентов.

Электронные медицинские карты как основа клинического подхода в eHealth

Электронное здравоохранение создаст основу для поддержания модулей родословных на единой основе [5]. В перспективе это позволит осуществлять объединение собираемой в разных местах генеалогической информации, что позволит повысить эффективность генетического консультирования, ранней диагностики и прогнозирования наследственных заболеваний. Переход к полномасштабной информации электронных медицинских карт позволит уточнять в динамике риски наследственного предрасположения и выявлять ранние формы заболеваний на основе генетических исследований, биохимических изменений и минимальных клинических проявлений [6].

Необходимо учитывать огромный объем медицинских данных, накапливаемых в течение всей жизни, в особенности у пациентов с рано сформировавшейся хронической патологией. При формировании электронных медицинских карт в варианте модульной структуры появится возможность реплицировать необходимые модули целиком с одних центров обработки данных на другие, что значительно ускорит обмен данными. Это позволит каждому врачу-специалисту запрашивать и получать именно необходимую ему информацию по своему направлению, сведенную воедино на основе данных из разных медицинских организаций. В то же время

значительное количество информации имеет возрастзависимый характер. Отдельные медицинские сведения, имеющие критическое значение в раннем детском возрасте, с определенного момента теряют свою актуальность. Поэтому представляется целесообразным создание спутниковых электронных медицинских карт по отдельным направлениям, часть из которых после определенного периода жизни может архивироваться, хотя это не исключает их доступности при необходимости [6].

Базовая и спутниковые электронные медицинские карты (в том числе содержащие записи отдельных ситуаций, например реанимации) — основа для выявления минимальных отклонений в состоянии здоровья пациентов и последующих возможных аналогичных проявлений. Теоретической базой для этого служит концепция континуума переходных состояний организма, предполагающая практически непрерывный процесс с отсутствием четких границ на этапах: норма реакции — функциональные отклонения — пограничные состояния — хронические заболевания [7]. Кроме того, для стран со смешанным этническим составом необходимо учитывать не только особенности медицинских данных, полученных разными методами, но и популяцию субконтинента, как это указывается, например, в отношении Индии [8]. В значительной степени это относится и к многонациональной Российской Федерации, население которой отличается по генотипическим особенностям различных показателей (молекулярно-генетических, физических, энзиматических и др.).

Электронные медицинские карты позволят медицинским работникам и пациентам разных регионов страны обмениваться медицинской информацией в целях контроля и самоконтроля состояния пациентов, в том числе в процессе домашнего лечения с применением сенсорных устройств (включая дистанционную тактильную диагностику с помощью механорецепторов) и телемедицинских консультаций [9, 10]. В перспективе электронные медицинские мобильные приборы и специализированные видеокамеры (дерматологические, офтальмологические и пр.) будут все шире использоваться для получения объективной информации дистанционными консультантами.

Методы искусственного интеллекта в персонализированной медицине

Интеллектуальные системы, называемые также консультативными, могут контролировать состояние пациентов в разных ситуациях. Эти методы все шире применяются в решении проблем персонализированной медицины [11]: машинное обучение (поддержка векторных машин), искусственные нейронные сети, в частности, байесовская наивная логика и нечеткая логика. Каждый из этих методов обладает своими преимуществами и недостатками.

В персонализированной медицине, опирающейся на данные классической геномики, включающей большие данные (big data), существенное место занимает углубленный анализ [12]. В машинном обучении так называемое глубокое обучение может опираться на доказанные (документированные) случаи достижения успеха и сложные отклонения от прогнозируемой картины. С другой стороны, глубокое обучение может рассматриваться как отрасль машинного обучения, основанного на наборе алгоритмов, которые пытаются моделировать высокий уровень абстракции в данных с несколькими обрабатываемыми слоями, состоящими из нескольких линейных и некомплексных линейных преобразований [13].

Среди различных методов *поддержка векторных машин* или *опорных векторов* путем обучения по прецедентам дает достаточно высокий результат классификации даже в случаях, когда входные данные нелинейно разделяются [14]. Примером может служить обнаружение и классифицирование характера падения пожилых людей. Среди пяти различных методов классификации метод поддержки векторных машин был одним из двух, точность которых достигла 99%. Другим аспектом применения этого метода было определение точности работы устройств мониторинга сердечной деятельности [15] и мониторинга остановки сердца [16]. Поддержку векторных машин применяли в целях достижения более точного результата для конкретного пациента, используя предварительные знания уровня популяции для первоначального создания модели, с последующим уточнением показателей для нового пациента с экспертами. Знание специфических особенностей пациента улучшает обнаружение предсердной фибрилляции и компенсирует низкую специфичность детектора. К сожалению, недостатком метода поддержки векторных машин, как и искусственных нейронных сетей, является отсутствие прозрачности результатов.

При разработке конкретных алгоритмов тревоги для пациентов в реальном времени использовались *искусственная нейронная сеть* и *дерево принятия решений* [17]. Сигналы тревоги строятся ретроспективно по набору данных, которые охватывают тысячи пациентов (big data) для выявления неблагоприятных клинических и медицинских условий. Но модель, построенная на основе одной популяции пациентов, имеет худшие показатели по данным других популяций. Из двух алгоритмов, используемых в исследовании, нейронная сеть дала более высокий показатель (свыше 90% точности) по сравнению с деревом решений (более 80%).

Рассмотрим рак, который характеризуется как гетерогенное заболевание, состоящее из множества различных подтипов. Ранняя диагностика и прогноз типа рака стали необходимостью, поскольку это может облегчить последующее клиническое лечение пациентов. Но из этого проистекает важность классификации больных раком в группы высокого

или низкого риска, в связи с чем разработчики обратились к одному из подходов в области искусственного интеллекта — к методам машинного обучения [18], позволяющим извлекать знания из сложных наборов клинических данных и моделировать прогрессирование, лечение и исходы раковых заболеваний [19]. В машинном обучении рассматриваются прогностические признаки, которые могут быть независимыми от определенного лечения или интегрированы с определенным лечением, что будет обуславливать направленность терапии онкологических больных [20]. При этом очевидна тенденция в отношении интеграции геномных и клинических данных. Применение методов машинного обучения может повысить точность прогнозируемости рака, рецидива и прогноза выживаемости. Приведенные результаты [21] показывают, что точность результатов прогнозирования рака улучшилась на 15–20% в последние годы с применением методов машинного обучения.

Существуют два основных типа методов машинного обучения, известных как (а) контролируемое обучение и (б) неконтролируемое обучение. В контролируемом обучении помеченный набор данных обучения используется для оценки или сопоставления входных данных с желаемым результатом. При неконтролируемых методах обучения не предоставляются маркированные примеры и отсутствует понятие результата обработки данных во время обучения. В контролируемом процессе обучения эта процедура может рассматриваться как проблема классификации. Две другие общие задачи машинного обучения — регрессия и кластеризация. В случае проблем с регрессией функция обучения отображает данные в переменную реального значения. Впоследствии для каждого нового образца можно оценить значение предсказательной переменной на основе этого процесса. Кластеризация — общая неконтролируемая задача, в которой каждый пытается найти категории или кластеры для описания элементов данных. На основе этого процесса каждый новый образец может быть причислен к одному из идентифицированных кластеров, относящихся к аналогичным разделяемым подклассам и к разным результатам лечения [22]. Метод деревьев принятия решений в машинном обучении следует древовидной схеме классификации, где узлы представляют входные переменные, а листья соответствуют результатам решения. Их легко интерпретировать и «быстро» изучать, строить предположение о классе. Решения, вытекающие из конкретной архитектуры, позволяют адекватно рассуждать о полученных результатах. Подход машинного обучения также демонстрирует перспективность таких задач, как аннотирование генов, предсказание функции при анализе последовательности генов и различные фенотипы болезни [23].

Наивный байесовский алгоритм основан на вероятностной модели и позволяет зафиксировать неопределенность путем установления вероятностей

различных исходов, что позволяет использовать его для классификации и прогнозирования. Он требует небольшого количества обучающих данных, устойчив к шуму во входных данных. Однако к его недостаткам относятся [24]: недостаточная точность, обусловленная независимостью признаков (факторов), предиктор недоступен из данных обучения в предположении, что запись с новой категорией предиктора имеет нулевую вероятность.

Искусственные нейронные сети, позволяющие решать проблемы распознавания состояний [25], способны обобщать данные только из примеров определенного диапазона, тогда как вне этого предела результаты могут не соответствовать действительности [24, 26]. Так, искусственная нейронная сеть типа Ресертрон использовалась для прогнозирования клинического течения болезни Грейвса в отношении ремиссии или рецидива после отмены метимазола [27]. Были рассмотрены 27 переменных, полученных при постановке диагноза или во время лечения. Среди различных комбинаций определили оптимальный набор из семи переменных (частота сердечных сокращений, патология щитовидной железы, уровень ТГАб и fT4 в сыворотке крови, психологические симптомы, требующие психотропных препаратов, и др.), доступных на момент постановки диагноза, комбинация которых была полезной для эффективного прогнозирования исхода заболевания после отмены терапии примерно в 80% случаев.

Нечеткая когнитивная карта может быть использована для анализа взаимосвязи между характером патологии и конкретной информацией о пациенте для обнаружения у него конкретной болезни. В работе [28] нечеткая логика применялась для обнаружения болезни сердца с использованием шести параметров (боль в груди, артериальное давление, уровень холестерина, уровень сахара в крови, максимальная частота сердечных сокращений, старый пик) и базы, состоящей из 22 правил. Система обнаружила наличие заболевания и необходимость мер предосторожности с результатом 92%.

Закключение

Персонализированная медицина — новое направление, способное значительно улучшить медицинское обслуживание детей и взрослых. При этом растущее признание сложности связи генотип—фенотип привело к рассмотрению всего спектра биологической изменчивости (системная биология) — от ге-

номики и ее взаимодействий до модификаций ДНК, посттранскрипции (транскриптомики), посттрансляции (протеомика), постметаболизма (метабономика). Предполагается, что к 2025 г. геномика, являющаяся хранилищем биообразцов, наряду с медицинскими изображениями и мониторингом на основе датчиков физиологических систем, а также медицинские карты будут представлять самые большие объемы данных среди других дисциплин [29]. Это потребует применения многомерного анализа, построения математических моделей и выявления ассоциаций, без чего будет невозможно направленное лечение, уникальное для конкретной персоны. С точки зрения обнаружения аномалий, прогнозирования и классификации многое может быть получено при обращении к методам интеллектуального анализа данных. В то же время записи электронных карт здоровья могут использоваться для валидации [30] или же обеспечивать выявление и характеристику особенностей новых подтипов болезней.

Возможность применения методов искусственного интеллекта для разделения больных на группы, характеризующиеся различающимися клиническими проявлениями, позволит подбирать оптимальную терапию, в первую очередь сопоставляя проявления релевантных, а затем и второстепенных признаков. Но для этого нужно осуществлять подбор групп не только аналогичных по проявлениям, но с обязательным учетом применявшихся вариантов лечения по их эффективности или неэффективности. Эти группы можно формировать по данным литературы с помощью метаанализа [31, 32]. Такой подход может повысить эффективность лечения на индивидуальном уровне, так как будут учитываться исходные внешние и развивающиеся в процессе болезни внутренние факторы. Результатом этого будет соответствие требованиям персонализированной таргетной терапии.

Выводы

Персонализированная медицина должна предполагать обязательную интеграцию или дополнение модулей omics в биобанках данными персонального мониторинга и клинической информацией из электронных медицинских карт.

Направленный подбор медикаментов, определяемый особенностями клинической картины болезни, и мониторинг течения могут быть эффективно реализованы с использованием методов искусственного интеллекта и метаанализа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. 2-е изд. М—Берлин: Direct-Media, 2016; 220. [Kobriniskii B.A. Continuum of transitional states of the body and monitoring the dynamics of children's health. Moscow — Berlin: Direct-Media, 2016; 220. (in Russ)]
2. Зарубина Т.В. Направления информатизации здравоохранения России на современном этапе. Информа-

11. циионно-измерительные и управляющие системы 2013; 11 (10): 4–8. [Zarubina T.V. Directions of informatization of public health services in Russia at the present stage. Informatsionno-izmeritel'nye I upravlyeyushie sistemy 2013; 11(10): 4–8. (in Russ)]
3. *Ehealth L.-W.* A dilemma for Europe. *Brit J Healthcare Computing & Information Management* 2004; 21 (10): 20–23.
4. *Wilson E.V. (Ed.)* Patient-Centered E-Health. Hershey, New York: Information Science Reference, 2009; 300. Режим доступа: <http://222.255.132.18:8085/Portals/0/Docs/112144754-1605660167.pdf>
5. *Kobrin B., Tester I., Demikova N., Sedov Yu., Marjan-chik B., Taperova L. et al.* A Multifunctional System of the National Genetic Register. Medinfo'98: Proc. 9th International Congress on Medical Informatics. Pt. 1. Seoul, South Korea, August 18–22, 1998; 121–125.
6. *Kobrin B.* E-Health and Telemedicine: Current State and Future Steps. *E-Health Telecommunication Systems and Networks* 2014; 3 (4): 58–64. Режим доступа: <http://www.scrip.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=52099>
7. *Кобринский Б.А.* Единое информационное пространство: E-HEALTH и M-HEALTH. Врач и информационные технологии 2016; 4: 57–66. Режим доступа: www.idmz.ru/idmz_site.nsf/pages/vit2016_4.htm [Kobrin B.A. Common information space: eHealth and mHealth. *Vrach I informatsionnye tekhnologii* 2016; 4:57–66. (in Russ)]. www.idmz.ru/idmz_site.nsf/pages/vit2016_4.htm
8. *Shah S.N., Shaheen S.* Artificial Intelligence (AI), Genomics and Personalized Medicine. *Biotechnological Res* 2016; 2 (4): 173–175. Режим доступа: biotechnologicalresearch.com/index.php/BR/article/.../42/41
9. *Silber D.* eHealth: The case for eHealth. *EIPA* 2003/E/01. Режим доступа: <http://www.eipa.nl>
10. *Садовничий В.А., Соколов М.Э., Макаровец Н.А., Буданов В.М., Подольский В.Е.* Механорецепторная тактильная диагностика и тактильная трансляция в эндоскопической хирургии. М: Литерра 2013; 224. Режим доступа: sa.msu.ru/site/download/141. [Sadovnichij V.A., Sokolov M. E., Makarovets N.A., Budanov V.M., Podol'skij V.E. Mech-anoreceptor tactile diagnosis and tactile translation in endoscopic surgery. Moscow: Literra, 2013; 224. (in Russ)]. [www.sa.msu.ru/site/download/141](http://sa.msu.ru/site/download/141)
11. *Awwalu J., Garba A.G., Ghazvini A., Atuah R.* Artificial Intelligence in Personalized Medicine Application of AI Algorithms in Solving Personalized Medicine Problems. *Intern J Computer Theory and Engineering* 2015; 7 (6): 439–443. Режим доступа: <http://www.ijcte.org/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=66&id=1197>
12. *Alyass A., Turcotte M., Meyre D.* From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC medical genomics* 2015; 8 (1): 33–45. Режим доступа: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-015-0108-y>
13. *Deng L., Yu D.* Deep Learning Methods and Applications. *Foundations and Trends in Signal Processing* 2014; 7 (3–4): 197–387. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1561/20000000039>
14. *Auria L., Moro R.A.* Support vector machines (SVM) as a technique for solvency analysis. *Discussion Papers of DIW Berlin, German Institute for Economic Research*, 2008; 811. Режим доступа: <http://econpapers.repec.org/paper/diwdi-wpp/dp811.htm>
15. *Kosorok M.R.* Personalized medicine and artificial intelligence. North Carolina at Chapel Hill, 2012; 1–50. Режим доступа: http://www.stat.purdue.edu/symp2012/slides/session_15/Kosorok.pdf
16. *Yang J., Benyamin B., McEvoy B.P., Gordon S., Henders A.K., Nyholt D.R. et al.* Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010; 42 (7): 565–569. DOI: 10.1038/ng.608.
17. *Kumar S., Kaur G.* Detection of Heart Diseases Using Fuzzy Logic. *IJETT* 2013; 4 (6): 2694–2699. Режим доступа: ijett-journal.org/volume-4/issue-6/IJETT-V4I6P190.pdf
18. *Флак П.* Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. М: ДМК Пресс 2015; 400. Режим доступа: dmkpress.com/catalog/computer/data/978-5-97060-273-7/ [Flakh P. Machine learning. The science and art of constructing algorithms that extract. Knowledge from data. Moscow: DMK Press, 2015; 400. (in Russ)]
19. *Kourou K., Exarchos Th.P., Exarchos K.P., Karamouzis M.V., Fotiadis D.I.* Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Computational and Structural Biotechnology J* 2015; 13 (1): 8–17. Режим доступа: www.elsevier.com/locate/csbj
20. *Polley M.-Y.C., Freidlin B., Korn E.L., Conley B.D., Abrams J.S., McShane L.M.* Statistical and practical considerations for clinical evaluation of predictive biomarkers. *J of the National Cancer Institute* 2013; 105 (22): 1677–1683. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136891>
21. *Cruz J.A., Wishart D.S.* Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Information* 2007; 11 (2): 5977. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458758>
22. *Niknejad A., Petrovic D.* Introduction to computational intelligence techniques and areas of their applications in medicine. In: *Medical Applications of Artificial Intelligence*. A. Agah (ed.). CRC Press, 2013; 51–70. Режим доступа: <https://www.crcpress.com/Medical-Applications-of-Artificial-Intelligence/Agah/p/book/9781439884331>
23. *Libbrecht M.W., Noble W.S.* Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics* 2015; 16 (6): 321–332. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948244>
24. *Galit S., Nitin R.P., Peter C.B.* Data Mining for Business Intelligence: Concepts, Techniques and Applications in Microsoft Excel® with XLMiner®. 3rd ed. Wiley, 2016; 552. Режим доступа: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118729277.html>
25. *Bardan R.* Artificial Neural Networks. Applications in Urology. Victor Babes University of Medicine and Pharmacy: Department of Urology. Timisoara, Romania, 2004; 3: 289–296. Режим доступа: <http://www.tmj.ro/article.php?art=890984717124462>
26. *Khan I.Y., Zope P.H., Suralkar S.R.* Importance of Artificial Neural Network in Medical Diagnosis disease like acute nephritis disease and heart disease. *IJESIT* 2013; 3 (2): 210–217. Режим доступа: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=ru&user=3RNky8UAAAAJ&citation_for_view=3RNky8UAAAAJ:L8Ckcd2t8MC
27. *Orunesu E., Bagnasco M., Salmaso C., Altrinetti V., Del Monte P., Pesce G., Marugo M., Mela G.S.* Use of an artificial neural network to predict graves disease outcome within 2 years of drug withdrawal. *Eur J Clin Invest* 2004; 34 (3): 210–217. Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2004.01318.x/abstract>
28. *Jang K.J., Balakrishnan G., Syed Z., Verma N.* Scalable customization of atrial fibrillation detection in cardiac monitoring devices: increasing detection accuracy through personalized monitoring in large patient populations. *Conference proceedings: Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society*, 2011; 2184–2187. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254772>
29. *Stephens Z.D., Lee S.Y., Faghri F., Campbell R.H., Zhai C., Efron M.J. et al.* Big data: astronomical or genetical? *PLoS Biol* 2015; 13 (7): e1002195. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002195.
30. *Li L., Ruau D.J., Patel C.J., Weber S.C., Chen R., Tatonetti N.P. et al.* Disease risk factors identified through shared genetic ar-

- chitecture and electronic medical records. Sci Transl Med 2014; 6 (234): 234ra57. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007191.
31. *Petitti D.B.* Meta-analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000; 320. [www.global.oup.com/academic/product/meta-](http://www.global.oup.com/academic/product/meta-analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&)

- [analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&](http://www.global.oup.com/academic/product/meta-analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&)
32. *Higgins J.P.T., Thompson S.G.* Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Statistics in Medicine 2002; 21 (11): 1539–1558. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111919>

Поступила 25.06.17

Received of 2017.06.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.