

ТЕОРЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ СИСТЕМНОЇ БІОМЕДИЦИНИ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ ЗВІТУ НДР «СИСТЕМНО-БІОЛОГІЧНІ ТА СИСТЕМНО- МЕДИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ»)

О. П. Мінцер, Л. Ю. Бабінцева, **В. М. Заліський**,
М. А. Попова, М. В. Надутенко,
Н. В. Харченко, О. К. Ладичук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

В роботі проаналізовано результати досліджень, що дозволяють створити нові, доповнити та вдосконалити існуючі методи персоналізованої діагностики ішемічної хвороби серця, а також сприяти подовженню строку працездатності населення.

На основі трансдисциплінарного підходу створено багатовимірну онтологічну моделі знань із ішемічної хвороби серця. Метою досліджень була концептуалізація основних положень біології та медицини, обґрунтування інтелектуального інтерфейсу між системно-біологічними та системно-медичними закономірностями в організмі людини.

Запропоновано новий підхід до прогнозування наслідків лікування на основі моделювання *in silico* за допомогою онтологічних моделей знань. Зроблено висновки, що системна концептуалізація основних положень біології та медицини дозволяє створити інтелектуальний міст між ними і створити новий напрям — системну біомедицину. Показано, що системно-біологічний і системно-медичний аналізи вимагають широкого застосування мультидисциплінарних і трансдисциплінарних підходів.

Ключові слова: системна біомедицина, трансдисциплінарність, онтологія медичних знань, інтероперабельність, інтегративність знання-орієнтовані інформаційні ресурси та системи, структурування інформації, упорядкування інформації, валідність інформації, моделювання *in silico*, термінополя, терміносистеми, уніфікація термінів, моно- та полісемантичність, універсум медичних знань.

THEORETICAL APPROACHES TO THE CREATION OF SYSTEMIC BIOMEDICINE (BASED ON THE MATERIALS OF THE REPORT ON SRW «SYSTEM-BIOLOGICAL AND SYSTEM-MEDICAL REGULARITIES OF DEVELOPMENT AND COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE»)

O. P. Mintser, L. Yu. Babintseva, **V. M. Zaliskyi**,
M. A. Popova, M. V. Nadutenko,
N. V. Kharchenko, O. K. Ladychuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Background. The paper analyzes the results of research to create new, supplement and improve existing methods of personalized diagnosis of coronary heart disease, as well as to extend the working life of the population. The aim of the research was to conceptualize the basic principles of biology and medicine, to substantiate the intellectual interface between system-biological and system-medical laws in the human body.

Materials and methods. Object of research: cardiovascular diseases, algorithms of information-analytical processes on structuring of medical knowledge. The following methods were used in the research: theories of information systems and information modeling, clustering and taxonomy, methods of expert assessments, mathematical modeling, ontology of knowledge, triangular analysis, meta-analysis; ADAPT (Analysis of Dynamic Adaptations in Parameter Trajectories).

Results. Based on a transdisciplinary approach, a multidimensional ontological model of knowledge about coronary heart disease has been created. For the first time, a new method of assessing the condition of a patient with coronary heart disease and a new method of predicting the consequences of treatment based on *in silico* modeling and the use of ontological models of knowledge are proposed. A new approach to predicting treatment outcomes based on *in silico* modeling using ontological models of knowledge is proposed. The results of the study provide an opportunity to create a basis for personalized medicine, extend the working life of the population through the use of mathematical modeling strategies, as well as improve existing methods for early detection of heart disease, ensure patient participation in diagnosis and treatment through the use of individual «knowledge capsules». Thus, the hypothesis formulated at the beginning of the study is proved and developed.

Conclusion. It is concluded that the systematic conceptualization of the basic principles of biology and medicine allows to create an intellectual bridge between them and to create a new direction — systemic biomedicine. It is shown that system-biological and system-medical analyzes require wide application of multidisciplinary and transdisciplinary approaches.

Key words: systemic biomedicine, transdisciplinarity, ontology of medical knowledge, interoperability, integrativeness of knowledge-oriented information resources and systems, information structuring, information ordering, information validity, in silico modeling, terminologies, terminologies, unification of terms, medical and universal knowledge.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ СИСТЕМНОЙ БИОМЕДИЦИНЫ (ПО МАТЕРИАЛАМ ОТЧЕТА НИР «СИСТЕМНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И СИСТЕМНО-МЕДИЦИНСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА»)

О. П. Минцер, Л. Ю. Бабинцева, **В. Н. Залесский**,
М. А. Попова, М. В. Надутенко,
Н. В. Харченко, А. К. Ладычук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

В работе проанализированы результаты исследований, позволяющие создать новые, дополнить и усовершенствовать существующие методы персонализированной диагностики ишемической болезни сердца, а также способствовать продлению срока работоспособности населения.

На основе трансдисциплинарного подхода создана многомерная онтологическая модель знаний по ишемической болезни сердца. Целью исследований стала концептуализация основных положений биологии и медицины, обоснование интеллектуального интерфейса между системно-биологическими и системно-медицинскими закономерностями в организме человека.

Предложен новый подход к прогнозированию последствий лечения на основе моделирования *in silico* при помощи онтологических моделей знаний. Сделаны выводы, что системная концептуализация основных положений биологии и медицины позволяет создать интеллектуальный мост между ними и создать новое направление — системную биомедицину. Показано, что системно-биологический и системно-медицинский анализы требуют широкого применения мультидисциплинарных и трансдисциплинарных подходов.

Ключевые слова: системная биомедицина, трансдисциплинарность, онтология медицинских знаний, интероперабельность, интегративность знание-ориентированных информационных ресурсов и систем, структурирование информации, упорядочение информации, валидность информации, моделирование *in silico*, терминополь, терминосистемы, унификация понятий, моно- и полисемантическая, универсум медицинских знаний.

Вступ. За показником рівня смертності від ішемічної хвороби серця в осіб працездатного віку Україна посідає перше місце серед країн Європейського союзу та країн СНД (143,78 / 100000 населення) [<http://journal.ukrcardio.org/2014/03/5/>]. У більшості західноєвропейських країн відзначається поступове зниження смертності від ішемічної хвороби серця, а в Україні протягом останніх трьох років поширеність зросла на 3,1 % [<http://health-ua.com/articles/3514>]. Лікування та реабілітація пацієнта не завжди відзначаються високою ефективністю, а соціальні виплати по тимчасовій непрацездатності та інвалідизації потребують значних витрат держави та суспільства при втраті робочих ресурсів. Досі не було розроблено прогностичних моделей ризику розвитку ішемічної хвороби на основі вивчення поширених чинників ризику з застосуванням інтегративного системного біологічного підходу. Технології omics (геноміка, протеоміка, метаболоміка та інші) мають важливі застосування в діагностиці та клінічній медицині, інтеграційних дослідженнях, обґрунтуванні патогенезу та лікуванні захворювань.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності в світі (World Health Organization, 2012). Також залишається складним завданням точно передбачити, механізм розвитку ССЗ, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС) оскільки патогенез цього багатфакторного захворювання до цих пір не до кінця зрозумілий, а клінічне оцінювання ризику серцево-судинних захворювань традиційно ґрунтується на факторах ризику населення. Проте такий підхід усе ще значною мірою не дозволяє зафіксувати індивідуальний серцево-судинний ризик: більшість серцево-судинних подій зустрічаються у пацієнтів із одним або декількома традиційними факторами ризику, тоді як особи, які класифікуються як високий ризик, можуть ніколи не мати клінічних проявів.

Протягом останніх 10 років спостерігається суттєва зміна парадигми у розумінні механізмів атерогенезу. Зважаючи на сам результат пасивного накопичення ліпідів у стінці судин, атеросклероз тепер класифікується як активний запальний стан. Нові дані показують, що атеросклероз виникає внаслідок складного впливу генетичних, екологічних і поведінкових змінних на системне та локальне запалення через складну мережу молекул, клітин та органів. Завдяки недавнім технологічним досягненням високопродуктивних 'оміксів', уже виявлено безліч генів, білків і клітин, що беруть участь у атеросклеротичному каскаді. Проте, потрібно ще багато кроків, щоб повністю

використати цю інформацію, а також покращити стратифікацію та антиатеросклеротичну терапію [C. Calcagno, 2016]. Необхідні безперервні зусилля для пошуку нових біомаркерів з метою досягнення високої діагностичної точності прогнозування ССЗ, особливо ішемічної хвороби серця.

Серцево-судинні захворювання є складними, включаючи безліч факторів, що часто показують нелінійні взаємодії, а також у значній мірі залежать від статі, віку. За останнє десятиліття технологічні досягнення дозволили визначити біологічні системи на глобальному рівні, породивши надії, що, в поєднанні з обчислювальними підходами, це може бути більш повним рішенням складних серцево-судинних захворювань [W. Robb MacLellan, 2012]. На основі аналізу індивідуальних функціональних особливостей організму, враховуючи парадигму В. Ослера показано ознаки виснаження при спробі пояснити патофізіологію складних синдромів, таких як рак і серцево-судинні захворювання, тому вона поступово витісняється новою парадигмою: методологією біологічних систем. Ця нова модель прагне до інтеграції знань у різних сучасних областях досліджень omics наук і біоінформатики з метою розроблення біологічних мереж, що призводить до кращого розуміння цих складних синдромів.

Упровадження нового інструменту під назвою системна біологія для клінічних кардіологів і дослідників серцево-судинної системи, вказує на інтегрування даних із omics наук до серцево-судинних захворювань. На сьогодні пошук у базі даних Medline показав, що системна біологія повинна бути використана в більшій мірі для кращого розуміння складних захворювань серцево-судинної системи таких, як метаболічний синдром, атеросклероз, гіпертензія, серцева недостатність і серцева аритмія. Кардіологи, серцево-судинні дослідники, практикуючі лікарі та основні дослідники в інших областях знань будуватимуть тісніші зв'язки в прагненні визначити моделі здоров'я та мережі хвороб, що тепер називаються системна медицина [Evandro Tinoco Mesquita, 2015].

Незважаючи на успіхи в терапії реперфузії міокарда, гостре пошкодження міокарда ішемії / реперфузійного і, як наслідок ішемічної серцевої недостатності є основною причиною захворюваності та смертності в промислово розвинених країнах. З огляду на складну патофізіологію ішемічної хвороби серця, великомасштабні, неупереджені, глобальні підходи, здатні ідентифікувати кілька гілок сигнальних мереж, активованих у ішемічній / реперфузії серця, та можуть бути більш успішними в пошуку

нових діагностичних або терапевтичних методів із високою пропускнуою здатністю, враховуючи геномні дослідження, епігенетичні модифікації, а також пов'язані профілі експресії генів. Ізольований omics аналіз зазвичай забезпечує масив даних, що вимагають великого зберігання, розширені обчислювальних ресурсів і складних інструментів біоінформатики. Можливість інтеграції різних підходів omics дає нову надію, щоб краще зрозуміти молекулярну схему активованої ішемії міокарда, помістивши його в контексті людської «diseasome». Зазначений підхід представляється перспективним до виявлення важливих мереж захворювань, оскільки зміни експресії генів серця послідовно пов'язані з патофізіологією ішемічної хвороби серця, інтеграцією епігеномних і транскриптомних даних [Cinzia Perrino, 2017].

Підхід системної біології до стратифікації ризику серцево-судинних захворювань може бути використаний для поліпшення алгоритмів оцінювання ризику шляхом пошуку високопродуктивних біомаркерів. Тому вивчення системно-біологічних і системно-медичних закономірностей формування та прогресування ішемічної хвороби серця дозволить створити формалізований опис і модель знань з обґрунтуванням найбільш значимих патогенетичних механізмів.

Метод пояснення помилок в аналізі медичної інформації, що вже став рутинним, ґрунтується на безперервному зростанні обсягів відомостей, одержуваних людиною, організацією, науковим або управляючим комплексом. Поступово прийшло розуміння того, що обчислювальна техніка та програмне забезпечення є лише допоміжним інструментом для вирішення саме інформаційних завдань.

Широке застосування обчислювальних засобів лише частково сприяє прискоренню оброблення та підвищенню точності. Можна припустити, що однією з найважливіших причин помилок у медичній практиці є збільшення інформаційної ентропії.

Спостерігається стрімке збільшення кількості стандартів, технологій і інструментів, спрямованих на роботу саме з інформацією та знаннями. Сюди відносяться завдання складного структурування інформації, використання різноманітних форм подання, витягання знань із «сирої» інформації, розподілений штучний інтелект і багато іншого.

Глобальна мета дослідження: теоретичні та експериментальні наукові дослідження, спрямовані на одержання нових знань про закономірності організації та розвитку природи та людини, їх взаємозв'язків. Результатом наукового дослідження стане створення принципово нового методу аналізу закономірностей в організмі людини.

Стратегія дослідження: використання трансдисциплінарності, широке застосування технології *in silico*, принципово новий підхід на базі тригерних взаємодій, використання онтологічних моделей, застосування принципів комплементарності та конгруентності.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати модулі для системно-медичного формалізованого опису ішемічної хвороби серця.
2. Обґрунтувати структуру багатовимірних онтологій знань при ішемічній хворобі серця.
3. Обґрунтувати концептуальні підходи до систематизації, упорядкування та технології створення біологічних і медичних терміносистем.
4. Розробити формалізовану інтегровану систему врахування факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця.
5. Обґрунтувати принципи та структуру системи персоналізованої медицини (на прикладі ішемічної хвороби серця).

Мета дослідження: концептуалізація основних положень обґрунтування інтелектуального інтерфейсу між системно-біологічними та системно-медичними закономірностями в організмі людини.

Матеріал і методи дослідження. Об'єкт дослідження: серцево-судинні захворювання (ІХС, атеросклероз), алгоритми інформаційно-аналітичних процесів із структурування медичних знань.

При проведенні досліджень застосовували такі основні методи: теорії інформаційних систем та інформаційного моделювання, кластеризація та таксономія, методи експертних оцінок, математичне моделювання, онтологія знань, триангулярний аналіз, метааналіз; ADAPT (Analysis of Dynamic Adaptations in Parameter Trajectories) — аналіз динамічної адаптації у параметричних траєкторіях.

Результати та їх обговорення. Абсолютно очевидно, що без обґрунтування процесів упорядкування та структурування інформації домогтися підвищення її валідності неможливо. Тобто настав час серйозно замислитися про ефективну роботу безпосередньо з самою інформацією. Проте саме розуміння інформаційної упорядкованості й обґрунтованого структурування інформації у медичній галузі не очевидно. У загальній теорії знань визначення впорядкованості інформації настільки багатопланове, що обговорення її на сторінках цієї статті практично неможливо. Воно пов'язане

з процесами ентропії, негентропії, теорії систем, енергії тощо.

Стосовно визначення впорядкованості інформації у біологічних і медичних системах, то серед її численних характеристик, що включають достовірність, точність, формалізованість, валідність та інші, знайти логіку порядку не є можливим. Інша річ, коли розглядаються проблемні (задачні) будови. Тоді з'являється й логіка порядку інформації.

Аналогічна проблема пов'язана з питанням структуризації інформації. Точного визначення поняття «структурування» не існує, проте вважається, що найпростішим і ефективним способом поліпшення якості аналізу одержуваної інформації є її структуривання.

Зауважимо, що в інформатиці під цим терміном розуміється розташування різних елементів інформаційного масиву та створення між ними таких зв'язків, щоб інформація краще сприймалася споживачами або цільовою аудиторією.

Сутність структуривання інформації також визначається по-різному. Передбачається, що воно визначає розташування інформації у певному порядку, за певною схемою, наприклад, відповідно до хронології подій або від кодуєчого елемента, який описує даний інформаційний блок.

Інтуїтивно можна припустити, що структуривання в біології та медицині, де обсяги даних, що аналізуються, особливо великі, має виняткове значення.

Проте, відомо таке визначення: «структурування медичних даних — це впорядкування масиву даних за задалегідь заданим алгоритмом». Найбільш популярні три основні типи структуривання даних: лінійний, ієрархічний і табличний. Для кожного з вказаних типів характерні свої принципи поділу даних і система адресації елементів. Лінійні, або спискові, структури даних складаються з простого переліку елементів даних. Подібну структуру, наприклад, має список пацієнтів, які перебувають у відділенні. Найчастіше цей список представляє собою журнал, де кожен пацієнт зареєстрований у вигляді рядка.

Системна біологія дозволяє застосовувати математичні моделі для аналізу великих наборів даних і допомагає здійснювати моделювання динаміки складних біологічних систем. У дослідженні обговорюються питання використання системного підходу для просування процесів розвитку персоналізованої медицини. Саме кількісний системний аналіз може дати нове уявлення про молекулярні

механізми в клітині, сформувані нові концепції організації, координації і регулювання клітинних процесів. Украв необхідна конвергенція експериментального та *in silico* аналізу як окремих клітинних процесів, так і технологічних мереж. Системно-біологічний і системно-медичний аналізи вимагають широкого застосування мультидисциплінарних і трансдисциплінарних підходів, як це було продемонстровано на прикладі секвенування цілих геномів. Запропоновано використовувати багатоступеневу систему математичного моделювання в форматі *in silico* з оцінюванням вірогідності кожної з ключових подій, що забезпечують виконання каскаду біохімічних реакцій.

В останнє десятиліття інтеграційна біологія почала успішно доповнювати редуцціоністськи спрямовану біологію. Одногенні або однофакторно сфокусовані підходи виявили багато компонентів біологічних систем, а також їх властивості та взаємодії. Однак для розуміння динамічних властивостей системи окремі частини необхідно вивчати в контексті один із одним. Системна біологія об'єднує дані всередині або між молекулярними рівнями біологічних систем. Основною спрямованістю системної біології є побудова динамічних мереж, щоб зрозуміти, як виконується біологічна функція. Прикладами біологічних мереж є генні мережі, транскрипційні мережі, білково-білкові інтерактивні мережі та метаболічні мережі [Silke R. Sperling, 2011]. Розуміння кардіоміопатії значно покращилося, завдяки вдосконаленню скринінгу та виявлення дефектів генів у геномі людини, а також різноманітних нових моделей на тваринах (миші, дрозофіли) *in silico* обчислювальних моделей. Ці нові експериментальні інструменти створили платформу, що є високо комплементарною природою кардіоміопатії у тварин. Повністю комплексний підхід — це значний крок уперед у розумінні молекулярних основ і патогенезу кардіоміопатії. Нарешті, нові технології, у тому числі CRISPR / cas9, що вже довели свою роботу в *zebrafish*, у даний час використовуються для конструювання саркомера кардіоміопатії у більшості тварин, у тому числі свиней і приматів. Саркомер дефектів білка людини буде сприяти подоланню розриву, щоб перевести терапевтичні мішені з дрібних тварин і в моделях *Silico* до хворої людини з саркомерною кардіоміопатією [Dirk J. Duncker, 2015].

Останнім часом розуміння тригерних механізмів тригерних каскадів знаходить широке застосування в клінічній практиці.

Функціональна медицина орієнтована на пацієнта, а не на хворобу. Основними науковими концепціями патогенезу хвороби є антецеденти, тригери та медіатори. Антецеденти — фактори, генетичні чи набуті, що призводять до хвороби; тригери — фактори, що провокують симптоми та ознаки хвороби; і медіатори — фактори, біохімічні чи психосоціальні, що сприяють патологічним змінам і дисфункціональним реакціям. Розуміння антецедентів, тригерів і медіаторів, що лежать в основі хвороби або дисфункції у кожного пацієнта, дозволяє терапії бути орієнтованою на потреби людини. Звичайний діагноз, призначений пацієнтові, може бути корисний при визначенні правдоподібних антецедентів, тригерів або медіаторів для кожного пацієнта, але сам по собі не є адекватним для планування догляду за пацієнтом. Застосування моделі персоналізованого діагнозу для пацієнтів полегшує розпізнавання порушень, що характерні для людей із хронічним захворюванням. Дієта, харчування та вплив екологічних токсинів грають центральну роль у функціональній медицині, тому що вони можуть призводити до хвороби, провокувати симптоми та модулювати активність біохімічних медіаторів за допомогою складного і різноманітного набору механізмів. Пояснення цих механізмів є ключовим завданням функціональної медицини [L. Galland, 2006]. Методи та інструменти інформатики і математичного моделювання грають вирішальну роль у розвитку сучасних галузей молекулярної та клітинної біології, біофізики, структурної біології, фундаментальної медицини, генної інженерії, фізіології. Однією з найважливіших особливостей функціонування біологічних систем являється можливість перемикання з одного режиму на інший, так званий тригерний режим. Використання тригерних форматів дає можливість отримати стратегічні висновки підходів при поясненні ключових проблем життя та загибелі організму. Напевно, саме тому вивчення тригерних механізмів функціонування стало широко застосовуватися в медичних дослідженнях. Серед цих проблем особливий інтерес представляють проблеми програмованої клітинної смерті [Шаровская Ю. Ю., 2008; Даниленко Л. М., 2012]. Іншими дослідниками [R. D. Brook, 2004] показано, що забруднення повітря може прискорити розвиток коронарного атеросклерозу та погіршити його наслідки. Деякі з цих ефектів можуть виникати з плином часу, як з прискоренням прогресування атеросклерозу, або, скоріше, раптово, як

з ініціюванням аритмії або інфаркту міокарда гострими запальними реакціями, зміною адгезії тромбоцитів або, судинної ендотеліальної дисфункції. Гемодинамічні фактори впливають на всі форми судинного росту. Особливої уваги заслуговує стрес, але інші чинники, такі як кругове розтягнення, однаково важливо для підтримки цілісності моделі судинної мережі. Хоча ці гемодинамічні сили є визначальними факторами виникнення і структури судинної мережі, вони в свою чергу, піддаються структурним змінам у кровоносних судинах, таким як підвищена артеріальна жорсткість при хронічній артеріальній гіпертензії і старінні. Це призводить до взаємодії між різними силами (біомеханічними силами) та судинними елементами. Хоча багато молекулярних медіаторів біомеханічних сил як і раніше необхідно ідентифікувати, існує безліч доказів причинної ролі цих сил у процесах зростання судин. Крім того, вплив супутньої патології призводить до розладів процесів, змінивши або біомеханіку, або їх трансдукцію в біологічні сигнали. Зокрема, ендотеліальна дисфункція, діабет, гіперхолестеринемія і вік впливають на механосенсибілізацію та передавання сигналів потоку, тим самим підкріплюючи їх вплив на здоров'я серцево-судинної систем [Imo E. Hoefler, 2013].

Застосування системної біології у клінічній області, як системна медицина, засноване на ідентифікації важливих молекулярних і екологічних взаємодій, що впливають на генезис і прогресування захворювань серця. Ці взаємодії простягаються від міжмолекулярних і мережевих рівнів до клінічного рівня та фенотипів. Прогресування серцевої недостатності з точки зору системної біології вивчалось при застосуванні концепцій: серцева недостатність; серцева недостатність із збереженою фракцією викиду; серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; симпатична адренергічна система; ЛПНЩ, мікроРНК [B. Bielekova, 2014].

Подальше розроблення методології персоналізованої медицини може допомогти в поліпшенні ідентифікації ризику та максимізації переваг індивідуального лікування. Обговорюються напрями в розробленні ефективних стратегій прогнозування та лікування серцево-судинних захворювань із використанням масштабного геномних моделей метаболізму (GEMs), а також інших біологічних системних підходів [Personalized Cardiovascular Disease Prediction and Treatment — A Review of Existing Strategies and Novel Systems Medicine

Tools/ Elias Björnson, Jan Borén, Adil Mardinoglu / *Frontiers in Physiology*, 2016. www.frontiersin.org]. Полонки регуляторних генетичних механізмів, що призводять до тяжких мультифакторних захворювань, можуть бути спровоковані не тільки функціонально неповноцінними алелями, але й мутаціями в структурних генах або генах, що забезпечують клітинний гомеостаз (гени — тригери). Особливості процесу формування будь-якого складного фенотипового прояву — наявність множинних ієрархічних рівнів його регуляції. Характерна властивість генних мереж, що функціонують у живих системах, полягає в тому, що в них регуляторна компонента на порядки більше, ніж робоча. Це стосується як метаболічної, так і генетичної компоненти генних мереж, і проявляється на кожному ієрархічному рівні їхньої організації.

Отже, сьогодні в світі швидко розвивається напрям системної біології та системної медицини для узагальнення принципів функціонування клітин, тканин, органів і організму в цілому. Загальні теоретичні уявлення базуються на принципах математичного моделювання.

Процес впровадження інформаційно-комунікаційних технологій і тотальна інформатизація сфери охорони здоров'я призвели до збільшення кількісного складу та змін в якісному складі медичних інформаційних ресурсів, розміщених у мережі Інтернет. Сьогодні найпоширенішими джерелами медичних веб-ресурсів є численні профільні сайти та портали наукових і експертних організацій, освітніх установ; електронні колекції та архіви; електронні бібліотечні системи та бібліотеки; закордонні та вітчизняні бази даних, що надають користувачам доступ до реферативних відомостей, повнотекстових версій статей із медичних видань, клінічних настанов і звітів, а також віртуальних атласів і видань освітнього призначення, фармацевтичних інформаційних бюлетенів, довідників тощо. Обсяги та різноманітність мережеских профільних інформаційних ресурсів досягли такого рівня, що створює безпрецедентні умови для пошуку та обміну медичною інформацією. Сьогодні інформація про наукові відкриття в галузі охорони здоров'я, новини про заходи, відомості про сучасне медичне обладнання, продукцію та фармацевтичні засоби з'являються у веб-джерелах значно раніше, ніж у друкованих виданнях. Розвиток трансдисциплінарного політематичного масиву сучасних мережеских інформаційних ресурсів, зокрема загальнодоступних (із відкритим безкоштовним

доступом), характеризується високим ступенем інтенсивності, динамічності та різноманітності як за змістом, структурою, призначенням, так і за форматами, стандартами і технологіями створення.

Це призвело до проблем пошуку, організації та використання необхідної користувачеві інформації: обсяги мережевого середовища не дозволяють оперативно оновлювати бази даних інформаційно-пошукових систем, до того ж виділити сенс інформаційних повідомлень в автоматизованому режимі практично неможливо. Так, наприклад, у відповідь на запит про конкретну наукову статтю, що представлена в мережі Інтернет, з'являються сотні посилань на неї, майже половина з яких не містить повного тексту.

Експерти з інформаційних технологій (ІТ) пов'язують подальшу еволюцію Інтернет із концепцією Семантичної Павутини (Semantic Web), ідея якої полягає в організації такого представлення даних у мережі, щоб забезпечувалася не лише їх візуалізація, але й ефективна автоматична обробка різними програмами. Таке радикальне «пересмислення» концепції уже існуючої Всесвітньої Павутини (World Wide Web), за задумом творців, перетворить її на систему семантичного рівня, що забезпечить «розуміння» інформації комп'ютерами, виділення найбільш відповідних заданим критеріям даних, і лише після цього — надання інформації користувачам.

Мова мережеских онтологій (Web Ontology Language, OWL) визначає поняття та відношення між ними, забезпечує розширені можливості опису властивостей і класів, дозволяє формально представляти онтології, що в свою чергу використовуються для опису інформації у мережі та її пошуку користувачами.

В процесі реалізації концепції Семантичної Павутини отримано широкий розвиток інших мов, технологій і концепцій, цифровий підпис, системи логічного висновку, синтаксичні методи подання інформації мовними засобами.

Виконуючи дослідження вважали, що онтологія в створенні логіки системної біомедицини може допомогти у вирішенні таких завдань:

1. Онтології зазвичай лежать в основі потужних інтероперабельних інформаційних систем. Тому з їх допомогою можна забезпечити передавання, повторне використання та обмін даними пацієнта та інших медичних установ.
2. Онтології сприяють інтеграції знань і даних між різними системами охорони здоров'я.

3. Онтології надають семантичні критерії, що підтримують різні статистичні агрегації для різних цілей у сфері охорони здоров'я. Це покращує точність діагностики шляхом кореляції симптомів, результатів тестування та індивідуальних медичних історій у реальному часі через стандартизовані системи для систематичної перехресної діагностики.

4. Онтології сприяють розвитку засобів семантичної інтероперабельності.

Проте, разом із тим, що онтологія як технологія залишається незнайомою для більшості медичних працівників, застосування різноманітних онтологій у сфері охорони здоров'я поглиблює проблеми гетерогенності.

1. СИСТЕМНО МЕДИЧНІ УЗАГАЛЬНЕННЯ

1.1. Інтерактивна система знань медичного профілю.

Інтерактивна система знань медичного профілю (ІСЗ МП) — мережевий, трансдисциплінарний і загальнодоступний знання-орієнтований інформаційний ресурс, що всеосяжне відображає обрану предметну область, гармонійно інтегрується та синхронізується за змістом з іншими існуючими та створюваними інформаційними ресурсами і мережевими цифровими активами через уніфікований Web-інтерфейс на основі інтероперабельних протоколів взаємодії для забезпечення ознайомлювальної, навчальної, наукової та дослідницької діяльності лікарів і пацієнтів. Інтерактивна система знань відображає змістовність інформаційних ресурсів медичного профілю (медична література, результати досліджень, статті, дисертації тощо) незалежно від їх формату та технології створення і забезпечує їх постійне поповнення завдяки спеціалізованим онтологічним цифровим інструментам організації, оброблення, аналізу, візуалізації даних, моделей та інформаційних процесів, що розширюють методи дослідження обраної предметної області.

Формування ІСЗ МП потребує вирішення низки складних науково-технологічних завдань, що включають створення методів і засад формування інформаційних систем у веб-середовищі, фундаментальну основу яких складають концептуальні, теоретичні та технологічні основи методології побудови інтерактивних систем знань, як прояв інтерактивної гіпервластивості трансдисциплінарності

інформаційних ресурсів глобального середовища і мережевих інформаційних систем; методи, моделі та високоефективні інформаційно-комунікаційні технології типізації онтологічних моделей у процесі трансдисциплінарної інтеграції контекстів, як основи формування інтерактивного мережевого середовища систем знань на основі семантичних властивостей просторово-розподілених інформаційних ресурсів; моделі та засоби підтримки синхронізованої комунікації за різною тематичною направленістю у вигляді відображення станів взаємодії онтологічних інформаційних систем у мережецентричному середовищі в процесах інтегрованого інтерактивного використання великих обсягів неструктурованої та просторово-розподіленої інформації.

ІСЗ МП одночасно є інструментом пошуку, перегляду та оброблення різноманітних зібраних матеріалів на основі ряду інтелектуальних сервісів, до яких, у першу чергу, слід віднести семантичний контент-аналіз інформаційних масивів, формування таксономії документа, що вивчається та досліджується, формування тематичних і міждисциплінарних тезаурусів для персоніфікованих електронних бібліотек, формування темпоральних категорій тощо.

ІСЗ МП має за мету сприяти формуванню різнобічного уявлення про обрану предметну область у всіх категорій користувачів і різнопланових цільових аудиторій завдяки інтегрованому використанню та застосуванню інформаційних ресурсів із різних галузей знань під час вирішення суб'єктами освітньої та наукової діяльності навчально-дослідницьких завдань, що мають значну кількість міждисциплінарних відношень і створені на основі використання різних інформаційних технологій і стандартів.

Головна відмінність онтологічного підходу до формування інтерактивних систем знань, зокрема медичного профілю, полягає у використанні механізмів та інструментів онтологічного управління інформаційними ресурсами для формування мережевої системи знань про обрану предметну область. Технологічний базис такої системи знань складають механізми трансдисциплінарних онтологій, що забезпечують формування знання-орієнтованої технологічної та методичної основи єдиного інформаційного простору, у середовищі якого довільний інформаційний ресурс представлено як певну інтерактивну систему знань.

В основу покладено принципи трансдисциплінарної інтеграції політематичних інформаційних ресурсів глобального середовища, що забезпечують процеси консолідованої взаємодії складних інформаційних систем — коректного використання мережевих інформаційних ресурсів, які створені за різними стандартами, мають різні формати й обробляються різними інформаційними системами, що не мають спільних інтерфейсів. Така інтегрована взаємодія мережевих інформаційних ресурсів конструктивно можлива, якщо умовно розмістити їх в єдиному й упорядкованому інформаційному просторі, існування якого можливе за умови, якщо його властивості розглядати на основі категорії трансдисциплінарності, яка дозволяє представляти всі процеси на основі певної часткової упорядкованості множин таксономічних та операціональних властивостей онтологічних моделей предметних областей на основі процедури інтеграції потрібних для вирішення складних завдань міждисциплінарного характеру інформаційних ресурсів.

1.2. Упорядкування та структурування медичної інформації.

Спробуємо представити проблему з іншого боку. Принципово будь-яке впорядкування матеріалу починається з термінології. Зрозуміло, що і цей напрям потребує систематизації складових термінологічної роботи.

Відмінною рисою термінів звичайних слів є їхнє прикладне значення для предметних областей. Інакше кажучи, терміни призначені для відображення професійної діяльності людей і є компонентами певного професійного, наукового процесу. З іншого боку, будучи мовною одиницею, термін має семантичне навантаження. Функціонування та розвиток галузі вживання терміна грає важливу роль у його функціонуванні та розвитку. З цієї причини багато властивостей термінів і процеси їхнього формування, функціонування та розвитку визначаються екстралінгвістичними факторами. Відзначимо також, що значення терміна сильно залежить від рівня розвитку науки і техніки, предметної області та розвитку загального розуміння процесу. Важливо підкреслити, що зміст терміна у вузькій галузі не може правильно сприйматися в іншому напрямі знань.

Термінознавство — комплексна науково-прикладна дисципліна, що виникла на стику лінгвістики, логіки, семіотики, інформатики, загальної теорії систем і ряду предметних наук. У своєму

розвитку термінознавство пройшло ряд природних етапів аж до формування власних методів і їх застосування у багатьох сферах науки, техніки, виробництва й управління. Відповідно до принципів цієї дисципліни введемо поняття терміносистеми, розуміючи під нею систему термінів у певній галузі, підгалузі наукового або технічного знання, що обслуговує наукову теорію або наукову концепцію.

Наступним елементом впорядкування слід вважати уніфікацію терміносистеми мови, припускаючи, що до неї відносяться виконання нормативних вимог до термінів і, насамперед, інвентаризація. Під поняттям «інвентаризація» йдеться про збирання та тлумачення термінів, що відносяться до певної галузі знання, лексикографічного оброблення опису і відбору термінів. Результатом такої роботи є термінологічні словники.

У термінології зазвичай термін «уніфікація» розуміється як приведення до однаковості термінів, їх визначень тощо. «Уніфікація — це поширений і ефективний метод усунення зайвого різноманіття у вигляді скорочення переліку допустимих елементів і рішень, приведення їх до однотипності». Слід врахувати той факт, що при уніфікації термінів важливу роль відіграє й орієнтація терміна. Останнє безпосередньо пов'язано з питанням про внутрішню форму слова та виражає просту суму значень морфем, що складають слово, тобто буквальне значення слова, причому ступінь орієнтації показує наскільки повно експонент відображає ознаки сигніфікату (понятійний зміст імені) або денотату (позамовну дійсність).

Іноді розрізнити грань між уніфікацією та систематизацією дуже важко та навіть неможливо. Стандартизація будь-якої області термінології вимагає усунення всіх недоліків і формування єдиної системи термінів, що базується на однорідних принципах.

Важливо підкреслити, що питання термінології набувають особливого значення з урахуванням трансдисциплінарності, характерної сьогодні для сучасного розвитку суспільства взагалі, і науки зокрема. Так, розглядаючи бібліографознавство, треба відзначити, що в ньому досі немає точної, науково обґрунтованої терміносистеми.

Раніше наголошувалося, що основними вимогами до термінів є їхня однозначність і систематичність, тобто термін повинен позначати одне поняття та відображати об'єктивні зв'язки, що існують між відповідними поняттями. У бібліографічній термінології не завжди дотримуються названих

вимог. Не зжиті полісемія та синонімія термінів, не досягнута стійкість у їхній системі.

Між термінологією, пропонованою загальною теорією бібліографії, та термінологією, що використовується в спеціальній бібліографії, не завжди спостерігаються єдність і взаємозв'язок як між загальними та спеціальними термінами, так і між термінами окремих видів спеціальної бібліографії. На жаль, досі в загальній і спеціальній термінології для позначення одного й того самого поняття вживаються різні терміни, та навпаки — в один і той самий термін вкладається різний зміст.

Передбачається, що наукова та навчальна література з загальної теорії бібліографії повинна відображати лише основні терміни. В спеціальній бібліографії можуть і повинні бути свої терміносистеми, але вони не повинні суперечити загальній системі основних термінів бібліографії. Проте, на тепер межі понять загальних і приватних, старих і нових термінів розмиті. Більш того, швидке оновлення терміносистем, поява нових наукових напрямів, міждисциплінарність і трансдисциплінарність науки та освіти вимагає нового підходу.

Терміносистема бібліографії в цілому повинна включати і загальне, й особливе: загальне, що є в терміносистемах кожного виду бібліографії, особливе, що є в кожній із них відповідно до специфіки галузі, а, отже — і даного виду бібліографії. Іншими словами, необхідне створення постійного двостороннього зв'язку між спеціальною та загальною бібліографіями, що враховує вимоги кожної з них. Загальні бібліографічні терміни можуть зазнавати зміни при застосуванні в будь-якій конкретній сфері бібліографічної діяльності. І навпаки, особливості застосування цих термінів у спеціальній бібліографії повинні враховуватися при визначенні загальних термінів.

Створення термінологічного словника з бібліографії сприяло б формуванню єдиної терміносистеми галузі. Тому навіть із позначених позицій упорядкування бібліографічної термінології має бути пріоритетним напрямом наукових досліджень.

Термінам характерні однозначність, відсутність експресивності тощо. Рамки термінологізації встановлюються статистичними шляхами. В цьому процесі також немає єдиного розуміння. На думку ряду дослідників ступені термінологізації дозволяють виділяти крім термінів також і терміноїди, тобто лексичні одиниці, що ще не остаточно стали термінами. Визначаючи терміноїди як терміноподібні спеціальні лексичні одиниці, в роботі

вони називаються словами з нечітким статусом. Авторами розрізняються також терміноніми — імена власні, що вживаються в спеціальному тексті, які виконують термінологічні функції або навіть є терміноутворювальними лексичними одиницями. Розібрати та визначити чіткий статус таких лексичних одиниць досить складно, але можливо при впорядкуванні термінів.

Украй неоднозначним видається співвідношення сенсу терміна та поняття когнітивності. У «Короткому словнику когнітивних термінів» «поняття концепту відповідає уявленню про ті сенси, якими оперує людина в процесі мислення й які відображають зміст досвіду та знання, зміст результатів усієї людської діяльності та процесів пізнання світу у вигляді якихось «квантів» знання. Концепти повинні сприяти обробленню суб'єктивного досвіду шляхом підведення інформації під певні вироблені суспільством категорії і класи». Іншими словами, слід розглядати термін ще із змістовних позицій відносно міри вмісту в них концепту.

Зі свого боку, з терміном «концепт» тісно пов'язаний і термін «семантичне поле», що пояснюється як сукупність слів і виразів, які утворюють тематичний ряд.

Стверджується, що конкретність, моносемантичність і лаконічність є найважливішими рисами термінології. Однак у свідомості дійсність розділена на два взаємопов'язаних світи: матеріальний, матеріально відчутний світ і світ абстрактних понять і явищ. Відповідно, терміни повинні відображати ті ж самі світи. Проте існування кількох лексичних дублікатів термінів для одного й того самого поняття можна здійснити лише в разі заздалегідь передбачених правил, що доповнюються в процесі практичного використання термінологічних систем і аналізу методологічних помилок.

Для того щоб навести порядок у термінологічній лексиці, потрібний ряд операцій і процесів. Після їх реалізації можна досягти певного порядку та стандартних норм у термінології.

Логічний ярус уніфікації містить в собі рішення співвідношень терміна та поняття, визначення поняття в єдиній семантичній формі, виявлення поняття, як елемента певної системи. Важлива частина цієї проблеми вирішується в процесі врегулювання термінології.

Нам представляється можливим спрощення процесу створення терміносистеми шляхом використання зорових і інших образів. Таке було раніше неможливим. Але розвиток обчислювальних технологій уже сьогодні, власне кажучи, дозволяє

забезпечити ідентифікацію термінів на основі систем оброблення.

Інший можливий і ефективний шлях системного представлення знань ми пов'язуємо з використанням онтологій.

У серії наших досліджень онтологічна модель у своїй інформаційній основі мала механізм динамічного формування та використання ієрархій у вигляді певних таксономій і формально представлялась упорядкованою трійкою: $O = \langle X, R, F \rangle$, де X, R, F — кінцеві множини відповідно: X — концептів (понять, термінів) предметної області, на основі яких формується предметна складова операційного середовища інформаційно-аналітичного супроводу; R — відношень та властивостей між ними (будемо вважати, що властивості є інтерпретацією відношень, тобто існує перетворення, яке кожному відношенню встановлює відповідність певної властивості); F — функцій інтерпретації (визначень) X та/або R , що складають функціональну частину операційного середовища інформаційно-аналітичного супроводу.

Певні труднощі з використанням термінів особливо в трансдисциплінарних уявленнях примусили більш глибоко вивчити лінгвістичні проблеми, зокрема питання створення семантичного поля. Раніше нами було показано, що в загальному випадку умова застосованості t_{ap} (t_{ap} -умова застосованості, вираз, що містить n_g змінних) означає існування гомеоморфізму між орієнтованим графом, утвореним вхідною послідовністю лексем (а також синтаксичними зв'язками між ними), і певним еталонним орієнтованим графом G_{ap} , що представляє собою обраний користувачем підграф первинного представлення T_{sn}^e певного тексту. В якості T_{sn}^e може виступати первинне представлення як поточного тексту T_{sn} , так і будь-якого іншого тексту. Умова має певну структуру та складається з предикатів ідентифікації (розуміючи під предикатом його традиційне визначення як функції з множиною значень $\{0,1\}$ {0 — неправда, 1 — істина}), що визначена на заданій множині $M = \{M_1\} \times \{M_2\} \times \dots \times \{M_n\}$. Такі предикати дозволяють ідентифікувати контексти певної лексеми і на основі цього робити висновок про необхідність або відсутність необхідності виконання перетворення. Кожен із предикатів задає певну умову, а умовою застосовності правила є виконання всіх умов, заданих кожним із предикатів. Кількість предикатів у виразі й задає число n_g .

$$t_{ap} = c_{p_1}(x_1) \& \dots \& c_{p_n}(x_{n_g}) \& r_{k_{11}}(x_1, x_1) \& \dots \& r_{k_{n_g n_g}}(x_{n_g}, x_{n_g}).$$

Одномісні предикати, присутні у виразі, — це предикати ідентифікації лексем. Такий предикат задає умову, якій повинна відповідати певна лексема (або конструкт) із вхідної множини.

Проте виявилися такі проблеми, що пов'язані зі швидкою появою нових лексем, нових термінів, нових зв'язків. З іншого боку, частина термінополя використовується все рідше. Відповідно нами було поставлено завдання створення універсуму знань, під котрим розуміємо сукупність об'єктів та явищ у цілому, що розглядається як єдина система. Деталі системних підходів, що використані нами, будуть надані в наступних частинах роботи. В цьому дослідженні сформулюємо лише загальну схему.

Виділено онтологію застарілих знань, що ми назвали генізою знань за аналогією з Каїрською генізою.

Застосовані також авторські семантичні дерева термінів. Розуміємо під шелтерами тимчасове сховище нових знань з новою термінологією, під імпостами — перехідні ланцюги знання в міждисциплінарних і трансдисциплінарних взаємовідносинах, а під капсулами знань — відносно постійні резервуари знань для завдань освіти. Загальна схема універсуму знань показана на рис. 1.

1.3. Таксономія – базис інтерактивної системи знань.

Одним із системних компонентів онтологічної системи, що лежить в основі інтерактивної системи знань, є таксономія. Відомо кілька підходів до визначення поняття «таксономія», але загальноприйнятого визначення досі немає, оскільки залежно від кожного конкретного завдання зручно інтерпретувати цей термін по-різному: від неформальних визначень до описів таксономій у поняттях і конструкціях логіки та математики.

Під «таксономією» розумітимемо формальну специфікацію розподіленої концептуалізації контенту та завдань, що має місце в контексті дослідження конкретної області; повну термінологічну модель області дослідження. При цьому під «концептуалізацією» матимемо на увазі, крім набору понять, також усю інформацію, що її стосується — властивості, відношення, обмеження і твердження про поняття, які необхідні для опису та розв'язання завдань в обраній області дослідження.



Рис. 1. Загальна схема універсуму знань

На формальному рівні, таксономія — це система, що складається з набору понять і тверджень про ці поняття, на основі яких можна будувати класи, їх відношення, функції та теорії.

Розглянемо методичні аспекти побудови онтології предметної області.

В загальному випадку методика проектування онтології предметної області включає чотири таких етапи:

1. Попередній аналіз області дослідження. Виділення концептів-понять та об'єднання їх за властивостями у відповідні класи.
2. Формування таблиці класів концептів-понять на основі множини семантичних відповідностей між поняттями.
3. Побудова онтологічного графа (онтографа) області дослідження.
4. Графічне (візуальне) відображення онтографа області дослідження та складання формалізованого опису онтології області дослідження.

Онтологічний граф виступає не лише засобом організації інформації, а й середовищем активної

взаємодії користувачів із розподіленими інформаційними ресурсами, відображеними у вигляді просторово впорядкованої множини висловлювань.

Ефективність застосування онтологічних систем у процесі інтеграції та агрегації інформаційних ресурсів для формування інтерактивних систем знань на основі наукової медичної документації істотно залежить від якості структуризації області дослідження при побудові онтології. Тому питання, пов'язані з упорядкуванням множини концептів онтологій, використовуваних при розв'язанні дослідницьких завдань, визначають конструктивність онтологічної системи. Визначення множинних відношень бінарної впорядкованості над тематичними концептами онтологічної системи дозволяє досягти високого рівня коректності при формуванні таксономічних категорій і тематичних класифікаторів. При цьому забезпечується множинна взаємодія між таксономічними структурами онтології.

Отже, використання онтологічних систем для відображення семантики інтегрованих та агрегованих інформаційних ресурсів у вигляді ієрархічних структур, над якими задається певна розширювана

аксіоматика і між якими визначаються множини відношень, дозволяє вирішити проблему коректної інтерпретації їх використання в процесі мережевого представлення інтерактивних систем знань медичного профілю.

Далі розглянемо теоретичні інструменти формування онтологічної системи медичного тексту.

Комплексний підхід до створення сучасної ІСЗ МП, що ґрунтується на знання-орієнтованих інструментах підтримки доступу до медичної наукової документації на основі оброблення та використання її змісту, потребує певного конструктивізму. Для цього необхідно визначити необхідні інструменти, що за своїми властивостями повномасштабно спроможні задовольнити вимоги користувача до інтерактивності, інтегрованості та інтероперабельності контенту, який визначає зміст медичної літератури.

Першочергово ІСЗ МП повинна відображати понятійну систему медичних текстів. Однак зрозуміло, що всі елементи понятійної системи представлені певними поняттями, які можна умовно поділити на прості та складні. Прості є іменами конкретних об'єктів, а їхньою ознакою є те, що вони не можуть бути розкладені на більш прості об'єкти. Складні фактично представляють собою різні композиції з простих об'єктів і можуть бути представлені певною фразою з декількох слів або мати певне ім'я, що представляє категорію чи клас об'єктів. Далі всі елементи понятійної системи називатимемо концептами та позначатимемо літерою x , а множину концептів — великою літерою X .

На основі універсальності певних властивостей онтологій можемо дійти висновку, що всі семантичні утворення формованого типу онтологічної моделі можна представити у вигляді множини істинних висловлювань та/або тверджень, що зв'язують концепти онтології. При цьому всі ці твердження можуть мати тривіальний вид, тобто бути представленими тільки двома пов'язаними концептами. Дане твердження також підкреслює рекурсивність властивостей онтології, тобто будь-який концепт може мати складну структуру, що завжди можна розкласти на складові тривіальні твердження.

Рекурсивність представлення семантичних утворень як множин композицій із концептів у вигляді істинних тверджень дозволяє застосовувати для їхнього опису різні за рівнем формалізації мовні моделі. Дійсно, під час розв'язання конкретного дослідницького завдання виконуються дії, пов'язані з аналізом вихідних даних, визначенням використовуваних у процесі її розв'язання аксіом і правил-теорем, формулюванням кожного проміжного стану процесу рішення тощо. І кожен такий

опис може бути представлений у вигляді конкретного висловлювання та/або твердження в термінах використовуваної теорії. Власне конструкції, що описують стан процесу розв'язання дослідницького завдання, можуть бути представлені різною термінологією — природномовною, предикативними формулами, рівняннями різного виду і типу, графічними схемами тощо. Онтологічна система, в середовищі якої можлива реалізація такого гібридного мовного представлення сценарію знаходження рішення, повинна володіти складними засобами синхронізації синтаксичних описів як використовуваних концептів, так і самих тверджень, що представляють конкретні стани розв'язання дослідницького завдання.

Визначимо поняття «взаємодії» між компонентами онтологічної системи медичного тексту. Під взаємодією будемо розуміти будь-яке непорожнє твердження, що пов'язує конкретною дією компоненти онтологічної системи. Під дією розуміється будь-яке перетворення, пов'язане з концептами онтології. Прикладом може бути встановлення істинності висловлювання, побудованого з концептів, визначення типу відношень між ними, формулювання та/або доказ істинності певного твердження. Введене поняття «взаємодії» дозволяє розглянути процес синхронізації на основі виділення певних інваріантів, що певною мірою впливають на стан взаємодії онтологічних системних компонентів: концептів, їхніх властивостей і відношень між ними, правил поводження з ними в рамках певних теорій. Зрозуміло, що такі інваріанти беруть безпосередню участь у взаємодії компонентів онтологічних систем.

Застосування вказаних вище дій щодо формування онтологічної системи медичного тексту забезпечує формування таких її категорій: глосарій; таксономія; тезаурус; інтерактивна система знань.

Глосарій безпосередньо є певним представленням таксономії медичного тексту, в якій над концептами задано бінарне відношення лінійної впорядкованості. Цю впорядкованість можна визначити як лексикографічну. Тоді процес його формування полягає у визначенні над усім термінополем тексту, як множиною концептів, вказаного лексикографічного впорядкування.

Кожна таксономія — ієрархічне впорядкування концептів-понять, що має часткове та лінійне впорядкування. Тобто кожна таксономічна структура може бути представлена у вигляді графа без циклів, що мають вхідні та вихідні стрілки, над вузлами якого може бути визначена множинна бінарна часткова впорядкованість. Такі графи також називають

пірамідальними мережами. Таксономія формується на основі застосування до усіх концептів термінополя та їхніх контекстів, що є певними дефініціями, правила редукції. Редукція, що є певним бінарним відношенням, яка виділена з гіпервідношення множинного часткового впорядкування, забезпечує виділення класів і створення ієрархічних ланцюгів у структурному представленні взаємодії концептів онтологічної системи медичного тексту між собою. Множинність визначається альтернативністю вибору певних бінарних ланцюгів таксономічної структури. Фактично головним завданням таксономії є утворення множинної ієрархії концептів термінополя онтологізованого тексту.

Відображення всієї категорії термінополя здійснює тезаурус як словник, що відображає безпосередньо концепти, але з визначенням усіх типів семантичних відношень, які існують між ними, та їх дефініціями і контекстами. Фактично тезаурус повністю описує тематику медичних знань тексту області дослідження, але не досить повно відображає її функціональність.

Інтерактивна система знань (ІСЗ) є певним операціональним середовищем, що забезпечує повномасштабну інтерактивну взаємодію користувачів із усією множиною концептів та їх контекстів, які складають термінополе медичного тексту. Крім того, в її середовищі забезпечується виводимість певних тверджень, що формулюються на основі

встановлення між концептами бінарних відношень та подальшої побудови певних природно-мовних лексичних конструкцій, які відображають конкретну функціональність обраних концептів. Безпосередньо також ІСЗ включає всі функції, що можуть бути визначені на основі множини властивостей концептів термінополя медичного тексту та бінарних відношень, які існують між ними.

В середовищі ІСЗ, що відображає зміст теоретичних положень, які викладено в тексті, забезпечується доступ і використання в процесі дослідницької діяльності користувача всіх дефініцій концептів-понять, зв'язування певними бінарними відношеннями всіх необхідних контекстів, що розкривають зміст кожного концепту-поняття онтологічної системи медичного тексту. Також забезпечується створення композиційних структур, що є складними якісними моделями процесів, які досліджує користувач. В середовищі ІСЗ також забезпечується дослідження достовірності цих моделей на рівні доведення істинності тверджень щодо їх існування та функціонування.

Звернемося до структуризації медичного тексту за допомогою методу рекурсивної редукції.

Зазвичай, знання з будь-якої області дослідження представлені в текстових документах, що містять слабо структуровану або навіть неструктуровану інформацію. Оброблення таких документів вручну може стати надзвичайно трудомістким процесом,

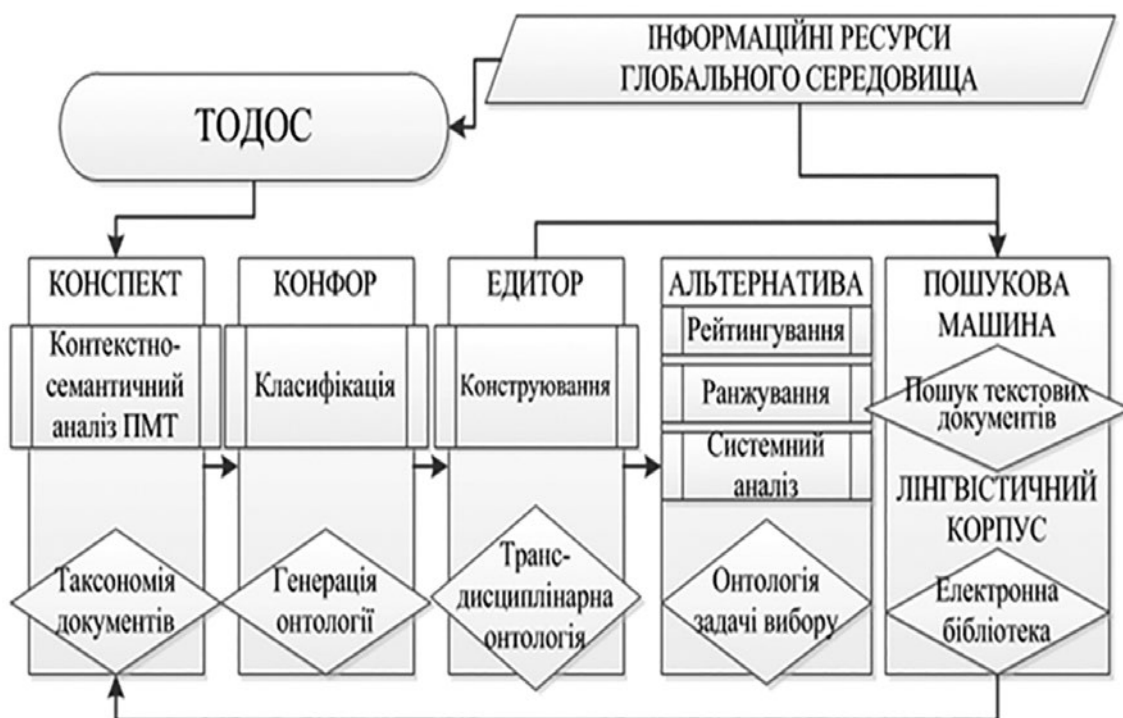


Рис. 2. Узагальнена структура системи ТОДОС

а оброблення великих масивів таких документів — майже неможливим.

Перед початком роботи зі слабо структурованими або неструктурованими документами необхідно провести їхню структурування. В ході такого процесу дані представляються в зручній для автоматичної обробки формі, що легко зчитується стандартними засобами конструювання онтологій, а також відображається у зручному вигляді для користувача.

Найскладнішим є виконання структурування природномовних текстів, оскільки даний процес вимагає достатньо повного формального опису підмножини мови, до якої вони належать. Кожен із текстів описує певну область дослідження або її частину. При цьому в тексті використовуються терміни, що формують її термінополе. Структурування тексту полягає у виділенні з нього термінополя, зокрема, ідентифікації концептів (понять) відповідної

області дослідження, а також їхніх атрибутів і взаємозв'язків. Сформоване термінополе, в свою чергу, може бути представлено у вигляді онтології.

1.4. Програмна реалізація формування інтерактивної системи знань медичного профілю (на прикладі гострого інфаркту міокарда).

Технологічно інтерактивну систему знань про гострий інфаркт міокарда (ІСЗ ГІМ) реалізовано на базі онтологічних інструментів ІТ-платформи ТОДОС (трансдисциплінарні онтологічні діалоги об'єктно-орієнтовних систем), інноваційного комплексу програмно-інформаційних і методичних засобів управління знаннями з використанням підходів трансдисциплінарного онтологічного управління інформаційними ресурсами, де людина розглядається як джерело визначення нових знань для передавання їх у формі власного знання через онтологічний інструментарій (рис. 2).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Гострий інфаркт міокарда	Дефініція	Визначення гострого інфаркту міокарда	Класифікація гострого інфаркту міокарда	Епідеміологія гострого інфаркту міокарда	Клініка	Фактори ризику	Профілактика гострого інфаркту міокарда	Діагностика гострого інфаркту міокарда	Лікування гострого інфаркту міокарда	Особливості ІМ	Внутрішньорганичні ускладнення
2	Класифікація гострого інфаркту міокарда	Дефініція	Класифікація МКБ-10	Класифікація ускладнень гострого інфаркту міокарда	Особливості ІМ							
3	Клініка	Дефініція	Гострий інфаркт міокарда з наявністю патологічного зубця	Гострий інфаркт міокарда без патологічного зубця	Гострий інфаркт міокарда неутрачений у разі утрудненої діагностики	Резидуальний інфаркт міокарда	Повторний інфаркт міокарда	Гостра хронічна недостатність				
4	Профілактика гострого інфаркту міокарда	Дефініція	Первинна профілактика	Вторинна профілактика								
5	Діагностика гострого інфаркту міокарда	Дефініція	Встановлення діагнозу	Лабораторна діагностика	Диференціальна діагностика							
6	Особливості ІМ	Дефініція	Інфаркт ПШ	ІМ у хворих на цукровий діабет								
7	Класифікація ускладнень гострого інфаркту міокарда	Дефініція	Порушення ритму серця	Зонічний розрив серця з ривчастими вивідками і АІМ	Внутрішній розрив	Тромбоцитопенія в мієлограмі і в аналізі	Тромбоцитопенія в аналізі	Рання постінфарктна депресія	Екстрасистолічний	Синдром	Рання (від 72 год до 28 днів) поліневропатія	

Рис. 3. Таблиця концептів ІСЗ ГІМ

Онтологічні інструменти ІТ-платформи ТОДОС забезпечують побудову всіх технологічних ланцюгів процесу формування ІСЗ ГІМ: семантичний контент-аналіз текстових документів; їх таксономізацію; виділення властивостей концептів таксономії; формування онтології завдання вибору; трансдисциплінарну інтеграцію контекстів на основі властивостей-критеріїв концептів, що визначають онтологію вибору; включення документів, знайдених у глобальному середовищі за допомогою рекурсивних процедур.

Першим етапом формування ІСЗ ГІМ був лінгвістичний і семантико-синтаксичний аналіз тексту (Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. — К. : МОРИОН, 2008. — 1424 с.) з метою виділення основних термінів, побудови тезаурусу та глосарію області дослідження.

Результатом першого етапу стала таблиця імен концептів — об'єктів онтології, їх семантичних зв'язків та властивостей (рис. 3).

На другому етапі формування ІСЗ ГІМ із виділених на попередньому етапі концептів було згенеровано таксономію тексту у вигляді онтографу (рис. 4).

На третьому етапі формування ІСЗ ГІМ побудовано онтологічну модель на основі встановлення семантичних зв'язків між об'єктами області дослідження та формування закономірностей, представлених у вигляді набору значень ознак, якими описуються ці об'єкти.

На четвертому етапі формування ІСЗ ГІМ проведено індексування семантичних одиниць, що визначають і описують контексти об'єктів онтології. Контексти семантичних одиниць, описані іменами

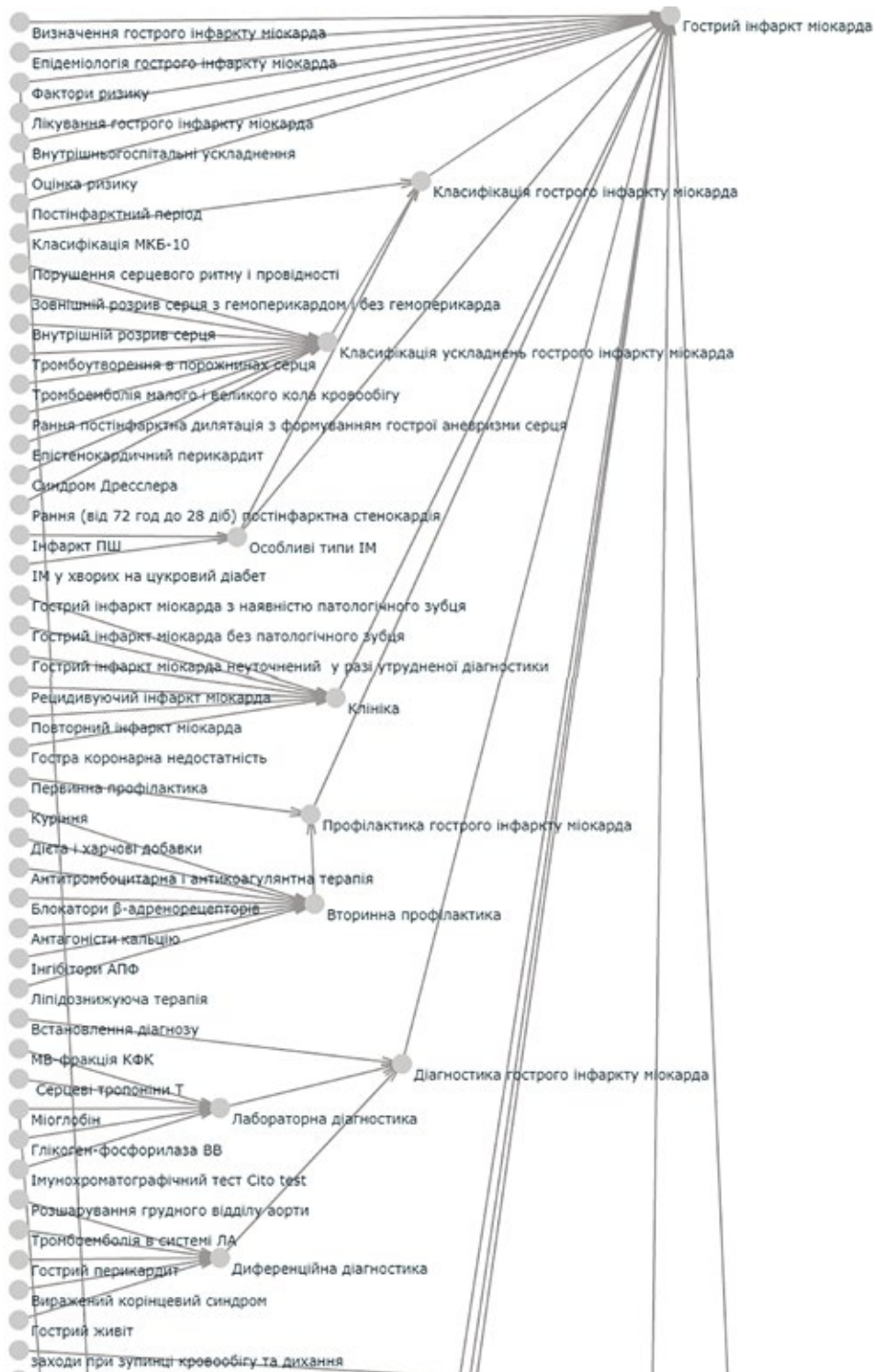


Рис. 4. Фрагмент таксономії ІСЗ ГІМ

об'єктів онтології та їхніми метаданими, складають електронну бібліотеку з засобами асоціативного пошуку семантично пов'язаних інформаційних масивів, включаючи визначення рівня семантичної еквівалентності текстів із мережових розподілених інформаційних ресурсів і систем.

Базисом онтологічного інтерфейсу користувача ІСЗ ГІМ є онтологія, що умовно поділяється на дві частини: перша є таксономією (структурою) мережевого середовища, яка відповідає понятійному апарату медичного тексту, друга — агреговані

та інтегровані інформаційні ресурси, що описують область дослідження на основі об'єктно-орієнтованої процедури формалізації, а також описи інтерпретаційних функцій, які управляють процесом постачання цих ресурсів.

Кожен із рівнів таксономії ІСЗ ГІМ може гнучко розширюватися та доповнюватися новими об'єктами, їх класами, а також інтегрувати розподілені інформаційні системи та джерела інформаційних ресурсів.

Онтологічний інтерфейс складається з трьох частин: ліва — навігатор онтологією, що відповідає таксономії (структурі) ІСЗ ГІМ, верхня — функціональне меню, центральна — основна форма відображення об'єктів онтології (рис. 5).



Рис. 5. Онтологічний інтерфейс ІСЗ ГІМ

Використання онтологічного інтерфейсу дозволяє значно розширити уявлення про область дослідження та міждисциплінарні зв'язки між ними шляхом доповнення інформаційних описів об'єктів на основі розподілених інформаційних ресурсів і пошуку семантично зв'язаних інформаційних масивів. Таке поєднання дозволяє створити єдине понятійне інформаційно-аналітичне середовище, що перманентно поповнюється доробками територіально розподілених користувачів різних напрямів і має можливість гнучкого розширення функціоналу за рахунок інтеграції різноманітних інформаційних систем (рис. 6).

Отже, інтерфейс користувача ІСЗ ГІМ забезпечує інтеграцію інформаційних систем і агрегацію розподілених мережевих інформаційних ресурсів в єдину багатофункціональну онтолого-керовану систему. Ефективність використання інформації підвищується за рахунок її своєчасності, корисності, доцільного дозування, доступності (зрозумілості), мінімізації шуму, оперативного взаємозв'язку джерела інформації та користувача, адаптації темпу подання інформації до швидкості її засвоєння, врахування індивідуальних особливостей користувача, ефективного поєднання індивідуальної та колективної діяльності тощо.

Інтерфейс користувача ІСЗ МП не лише забезпечує комунікацію користувачів із джерелами інформації, а й дозволяє в повному обсязі використовувати можливості інтегрованих систем для досягнення найкращого результату під час дослідницької діяльності шляхом:

— агрегації розподілених мережевих інформаційних ресурсів і їхнього представлення в єдиному середовищі, за рахунок чого скорочується час пошуку та підвищується ефективність використання інформації;

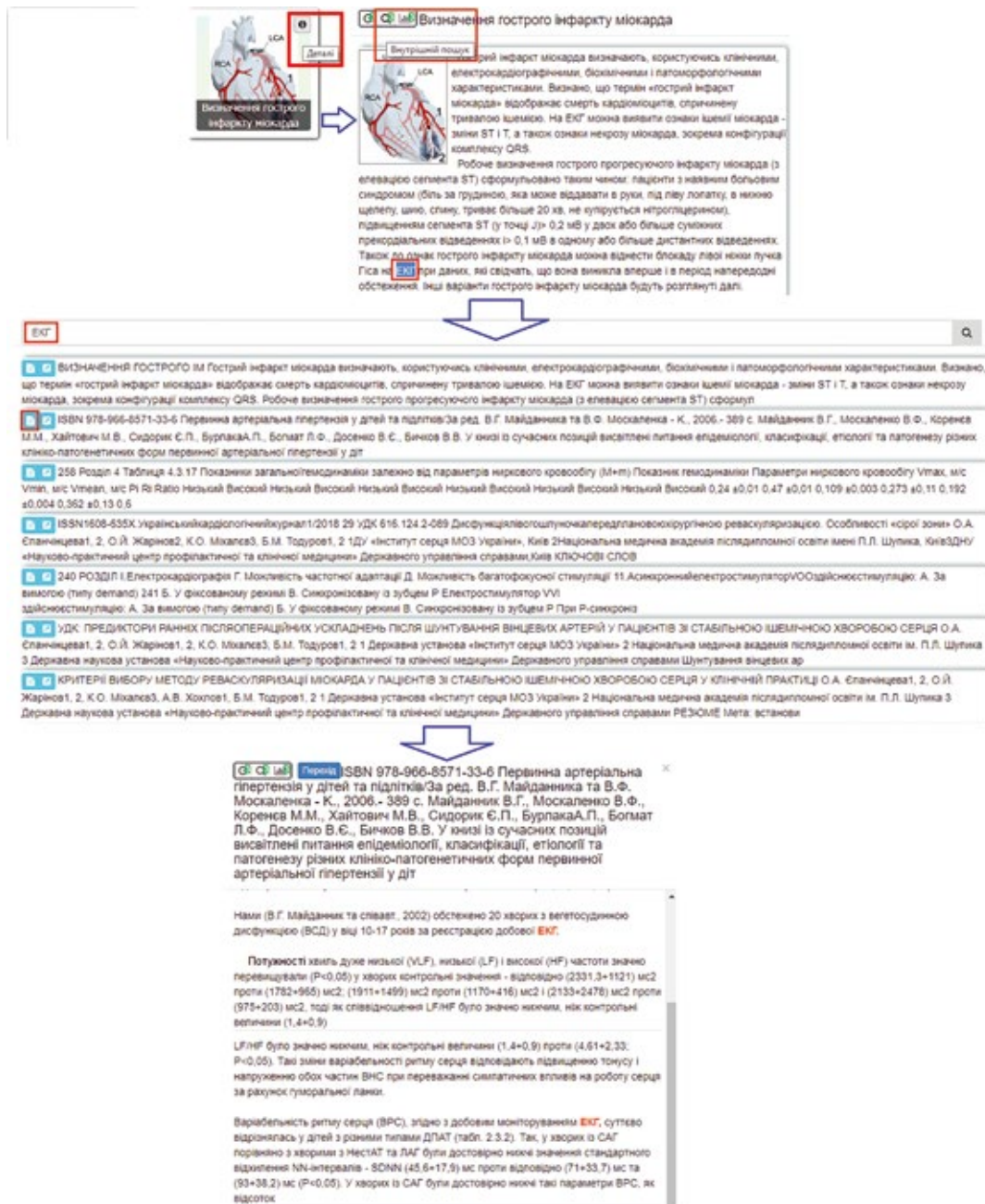


Рис. 6. Розширення контекстного опису об'єкту онтології ІСЗ ГІС інформацією з просторово-розподілених інформаційних джерел

- безшовної інтеграції систем і технологій із метою створення інформаційно-аналітичних середовищ медичного призначення;
- онтологічного управління інформаційними масивами, що об'єднуються в єдиний інформаційний простір — інтерактивну систему знань;
- візуалізації об'єктів області дослідження для наочного представлення інформації та полегшення інтерпретації його результатів.

Отже, онтологічна модель взаємодії політематичних інформаційних ресурсів у вигляді відображення станів онтологічних систем на основі визначення гіпервідношення бінарної часткової упорядкованості на множинах таксономічних структур і функціональних властивостей політематичних предметних областей дозволяє визначити процедуру реалізації взаємодії інформаційних систем.



Рис. 7. Варіант відображення IC3 ГІМ у вигляді пошукової призми

Розроблений метод інтеграції просторової і атрибутивної інформації на основі конверсії таксономій та унівалентності онтології завдань вибору гомотопічному типу «бінарне дерево» та типізації онтологічних моделей на основі застосування безтипових λ -виразів дозволяє визначати структуру складного політематичного дослідницького завдання, вирішення якого відбувається у глобальному середовищі.

Завдяки використанню засобів уніфікації представлення таксономій інформаційних одиниць предметної області, що забезпечує контекстне розширення онтології та трансдисциплінарну інтеграцію сервісів і ресурсів різних інформаційних систем, які використовують різні формати даних та документів, розроблено онтологічний інтерфейс — засіб взаємодії користувачів із тематично та просторово розподіленими інформаційними ресурсами, системами, що, на відміну від існуючих, не вимагає регенерації коду.

1.5. Парадигми поєднання системно-біологічних і системно-медичних уявлень для формування нового погляду на діагностику та лікування ішемічної хвороби серця.

Останніми роками швидкого росту набули системна біологія та системна медицина. Головною метою наряду стало узагальнення принципів функціонування клітин, тканин, органів та організму в цілому. Загальні теоретичні уявлення базуються на принципах математичного моделювання. Вони зазвичай включають метаболічні або сигнальні мережі.

Перспективи системної біології пов'язані зі створенням кращого розуміння складних захворювань серцево-судинної системи. Завдяки використанню методології системної медицини передбачається забезпечити міждисциплінарний і трансдисциплінарний підходи до проблем кардіології та інших напрямів медицини. Кардіологи, дослідники серцево-судинної системи, практикуючі лікарі та науковці з інших галузей знань у прагненні визначити моделі здоров'я і межі хвороб матимуть тісніші зв'язки, які тепер називаються системною медициною. Однак значення системної біології та системної медицини обумовлюється більш важливими факторами, й передусім відсутністю ідеології інтеграції у сучасній медицині.

Внутрішня медицина (internal medicine) існує вже понад 130 років, однак досі відсутнє чітке

загальноприйняте визначення цього терміна. Основні принципи «інтерністики» сформульовані ще В. Ослером (William Osler, 1849–1919). Відповідно до його поглядів, інтерніст — широко освічений експерт, який працює в клініці, викладає медицину в університеті, має фундаментальну підготовку в галузі патофізіології.

Цей ідеал піддається на сьогодні серйозній ревізії у зв'язку з розвитком біомедичних технологій, швидким їх впровадженням в практику, еволюцією клінічного мислення лікарів — від пацієнта до інструменталізму («інженерна» модель відносин лікаря і пацієнта), розвитком «вузьких» спеціальностей, субспеціальностей, зростаючою популярністю сімейної медицини. Проте, і сімейна, і внутрішня медицина починалися в контексті загальної практики, основи якої закладалися Гіппократом та включали поняття цілісного організму.

З кінця ХХ століття інтенсивно обговорюється питання про майбутнє внутрішньої медицини, функції якої замінюються на практиці субспеціалістами (кардіологами, пульмонологами, гастроентерологами, гепатологами, нефрологами). Ця диференціація продовжує поглиблюватися і розширюватися. Як наслідок, намітився істотний розрив між лікарем і пацієнтом, все менше фахівців, які в змозі сприйняти пацієнта як цілісний об'єкт, осмислити зв'язок між патологією різних органів і систем, зробити правильний вибір з безлічі способів впливу на патологію, що призначаються різними субспеціалістами. Відповідно є серйозна підозра, що внутрішня медицина стає «зникаючою спеціальністю».

Повернемося до серцево-судинних захворювань. Складні нелінійні взаємовідносини факторів, що включають безліч екологічних і генетичних показників, обумовлюють нескінчену кількість клінічних варіантів патологічної картини. Останніми роками технологічні досягнення дозволили визначити біологічні системи на глобальному рівні, породивши надію, що в поєднанні з обчислювальними підходами можна скласти адекватну та повну модель виникнення та розвитку серцевої патології.

Поступово формується нова парадигма медицини, що базується на створенні методології біологічних та медичних систем, інтеграції знань в різних сучасних областях. Це призводить до кращого розуміння самих складних синдромів. Впровадження нового інструменту під назвою «системна біологія» для клінічних кардіологів і дослідників серцево-судинної системи вказує

на інтегрування даних із omics наук до серцево-судинних захворювань.

Отже, застосування системного підходу до серцево-судинних захворювань надасть змогу виділити потенційні можливості і обмеження такого підходу, а також розробити рекомендації щодо оптимізації пошуку нових діагностичних або терапевтичних цілей при ішемічній хворобі серця в постгеномну епоху.

Інтеграційна біологія почала успішно доповнювати біологію, засновану на редукціоністському підході. Одногенні або однофакторно сфокусовані підходи виявили багато компонентів біологічних систем, а також їхні властивості та взаємодії. Однак для розуміння динамічних властивостей системи окремі частини необхідно вивчати в контексті «одне з одним». Системна біологія об'єднує дані всередині або між молекулярними рівнями біологічних систем. Основною спрямованістю системної біології є побудова динамічних мереж, щоб зрозуміти, як виконується біологічна функція. Прикладами біологічних мереж є генні мережі, транскрипційні мережі, білково-білкові інтерактивні мережі і метаболічні мережі.

Зупинимося також на методології тригерного аналізу. Вважаємо, що тригерні механізми є одними з найважливіших особливостей біологічних систем. Саме вони забезпечують їх здатність перемикатися з одного режиму функціонування в інший, що відповідає кільком стійким стаціонарним станам системи. В багатьох роботах описані не тільки приклади, що демонструють можливість нелінійної біохімічної системи знаходитися в кількох можливих стаціонарних станах, але й можливості та умови переходів з одного стану в інші. Так, визначені силові та параметричне перемикання, інші варіанти переходу.

Останніми роками розуміння тригерних механізмів тригерних каскадів знаходить широке застосування й у клінічній практиці.

Філософія підходу представлена на прикладі генної мережі регуляції внутрішньоклітинного рівня холестерину в клітинах людини і тварин. Холестерин — незамінна структурна компонента клітинних мембран і зовнішнього шару ліпопротеїнів плазми крові, попередник цілого ряду інших стероїдів, а саме: кортикостероїдів, статевих гормонів, жовчних кислот і вітаміну D. Відхилення від нормального рівня холестерину призводить до тяжкої патології, включаючи атеросклероз судин головного мозку, серцевого м'яза й інших органів.

На рис. 8 представлено протеазо-опосередковане регулювання активації SREBP.

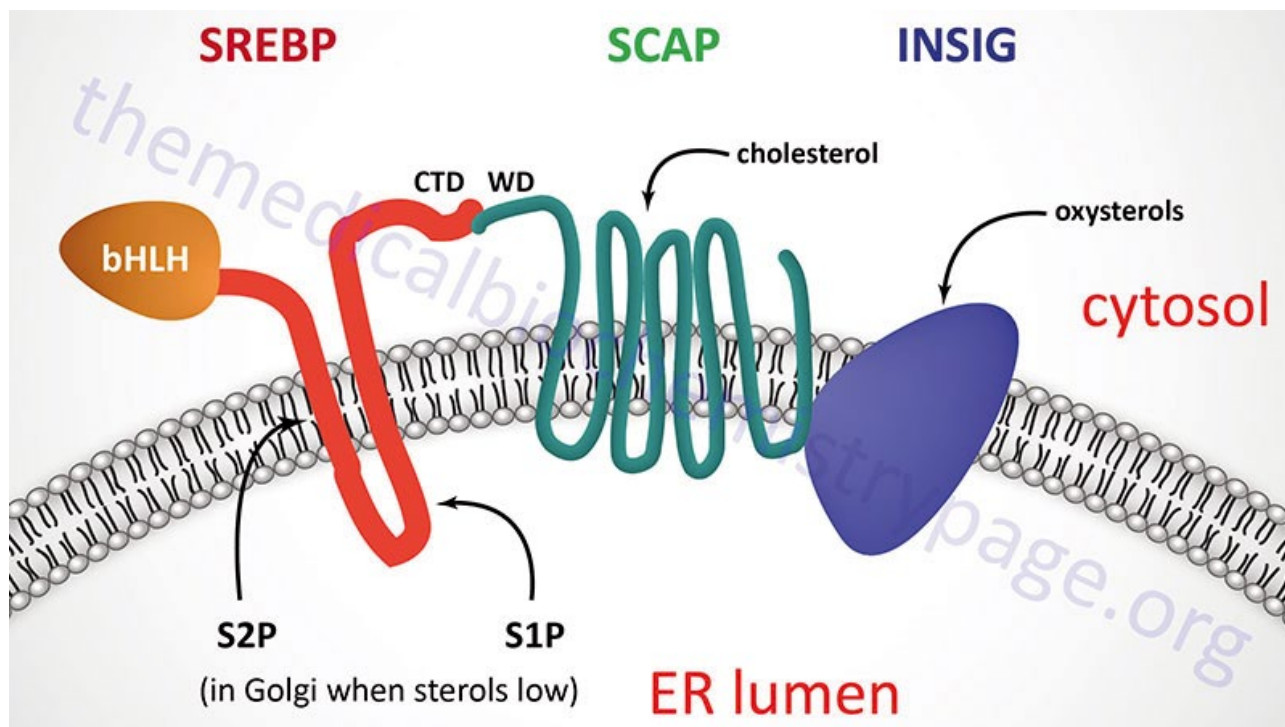


Рис. 8. Діаграмне подання взаємодій між SREBP, SCAP та Insig у мембрані ER у випадку наявності підвищених стеринів. Коли рівень стеринів низький, SCAP не взаємодіє з Insig, а комплекс SREBP-SCAP мігрує до тілець Гольджі, де знаходяться протеази, S1P і S2P. bHLH — основний спіральнопетле-спіральний домен; CTD — С-термінальний домен; WD — домен WD40

Генна мережа регуляції внутрішньоклітинного рівня холестерину включає кілька регуляторних контурів, що функціонують за участю транскрипційних факторів сімейства SREBP (sterol regulatory element-binding proteins). Активність транскрипційних факторів сімейства SREBP регулюється в зворотній залежності від рівня холестерину в клітині: чим вище рівень холестерину, тим нижче активність факторів SREBP.

Вивільнення активного SREBP здійснюється за допомогою розщеплення, що каталізується протеазою S2P (мембранний транскрипційний фактор пептидази — MBTPS2) та відбувається у першому трансмембранному просторі. Ген MBTPS2 розташований на X хромосомі (Xp22.12-p22.11). S2P — це внутрішньомембранна металопротеаза цинку. Результатом розщеплення S2P є вивільнення N-кінцевої молекули bHLH у цитозоль. Потім домен bHLH мігрує до ядра, де він буде димеризуватися та утворювати комплекси з транскрипційними коактиваторами, що приводить до активації генів,

які містять мотив SRE. Для контролю рівня SREBP-опосередкованої транскрипції bHLH-ділянка піддається швидкому протеолізу.

В переліченій послідовності дій констатуємо щонайменше 5 процесів: розщеплення (що каталізується), міграція, димеризація, активація, протеоліз. Підкреслимо, що наведені самі процеси, умови ж їх реалізації залежать від багатьох факторів. Якщо зробити спробу проаналізувати можливості виконання кожного процесу в конкретній клітині, в кожній конкретній тканині, органі, організмі, можна відразу відмовитися від детермінації, а розглядати лише ймовірнісні характеристики. Таким чином, для кількісного визначення процесів на клітинному рівні концепція тригерно-каскадних взаємодій, що раніше розглядалася в дослідженнях, зокрема й наших, становиться вельми актуальною.

Для нас дуже важливою є інформація, що окрім розщеплення-активації транскрипційної активності SREBP, S2P бере участь у регуляції клітинних реакцій на стрес ендоплазматичного ретикулу, що

насамперед на розкриття реакцію протеїну. Також слід відзначити, що декілька білків, функції яких включають стерини, також містять SSD. У рамках патч-технології може бути приєднання холестерину та білку, який викликає хворобу Німана-Піка типу С1 (NPC1), що включає транспортування холестерину в секреторному шляху. NPC1 — це один із кількох генів, при порушенні яких виникає тяжка неврологічна дисфункція.

2. МЕТОДИ СИСТЕМНОЇ БІОЛОГІЇ В ОЦІНЮВАННІ ГЛОБАЛЬНИХ ПЕРЕБУДОВ КЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОБМІНУ РЕЧОВИН

Процеси, що протікають у клітині, як власне і її структури, особливо ядро, є надзвичайно складними. Редукціоністські підходи були вражаюче успішні при вивченні на молекулярному рівні багатьох ключових процесів, що відбуваються в ядрі, особливо експресії генів. Водночас стають очевидними обмеження аналізу одиничних ядерних процесів у просторовій і тимчасовій ізоляції й обґрунтованість узагальнюючих спостережень одиничних генних локусів. Наступний рівень розуміння функцій геному полягає в інтеграції наших знань про їх послідовності та молекулярні механізми, що беруть участь у ядерних процесах, із нашими поглядами на просторову та тимчасову організацію ядра і в з'ясуванні взаємодії між білковими та генними мережами в регуляторних ланцюгах. Для цього необхідні каталоги геномів і протеомів та точне розуміння поведінки молекул у живих клітинах. Зближення технологічних розробок у галузі геноміки, протеоміки, динаміки й обчислень веде до інтегрованого біологічного розуміння біології геному й ядерної функції. Незважаючи на зовні виняткове зростання кількості досліджень, пов'язаних із використанням методології системної біології, на даний час знаходимося в початковій стадії розуміння сутності її комплексного використання для діагностики та лікування захворювань.

Активне просування методології системної біології і системної медицини стикається з низкою проблем.

Насамперед, слід зазначити відсутність єдиного формату збору даних, що ускладнює аналіз великих наборів даних.

По-друге, виникають труднощі щодо механістичного трактування цілого ряду біомаркерів

і лікарських мішеней; утруднений переклад великих масивів даних (отриманих на основі аналізу геномного моделювання) для клініки і, нарешті, чітко позиціонуються проблеми неоднорідності інформаційних масивів, що вимагають попередньої індивідуальної обробки даних перед проведенням інтегративного аналізу. Ще однією проблемою є те, що оброблення мультиоміксних даних включає інформаційний ресурс, отриманий у різних динамічних діапазонах їх накопичення.

Серцево-судинні захворювання є основною причиною інвалідності та смертності в економічно розвинених країнах, при цьому на частку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда припадає приблизно дві третини випадків смерті від усіх серцево-судинних захворювань.

Поряд із масивами даних з міжбілкової взаємодії і мРНК, рівні клітинних метаболітів залежать від кінетики окремих ферментів (зокрема від пост-трансляційних модифікацій ферментів). До того ж, рівні метаболітів, що циркулюють у крові (метаболіт плазми крові) людини, пов'язані не тільки з метаболічною активністю в різних тканинах, але і з вживанням харчових інгредієнтів, а також з метаболічною активністю мікробіоти кишечника.

Метаболоміка плазми крові має істотний потенціал для ідентифікації змін стану здоров'я людини. База даних метаболому людини (сайт HMDB — Human Metabolic Data Base, www.hmdb.ca) включає приблизно 42 000 ідентифікованих метаболітів. Серед них велика кількість харчових метаболітів (близько 2500) і 4500 метаболітів плазми крові. За наявності такого великого масиву продуктів обміну існують труднощі з виявлення біомаркерних молекул, пов'язаних із конкретним захворюванням. Окремі біомаркери при ожирінні та цукровому діабеті було ідентифіковано порівняно нещодавно. Ними виявилися цільові амінокислоти з розгалуженими ланцюгами в складі метаболому плазми крові.

Аналіз транскриптому адипоцитів (після біопсії черевного жиру) у людини показав, що підвищення рівня амінокислот з розгалуженими ланцюгами у пацієнтів із надмірною масою тіла свідчило про зниження дихального обміну в жировій тканині. На думку авторів, наступний глобальний аналіз метаболому у тканинах всього організму може підтвердити важливу роль цих амінокислот як нових прогностичних біомаркерних молекул при ожирінні та цукровому діабеті 2-го типу.

За допомогою повногеномних досліджень у людини було ідентифіковано понад 200 цирку-

люючих метаболітів у периферичній крові понад 2000 пацієнтів (на тлі проведеного докладного кардіометаболічного фенотипування), а також виявлені вроджені мутації у гені AGXT2, пов'язаному з підвищеним рівнем тригліцеридів і холестерину. Переверено 59 метаболітів у сечі 862 пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку захворювань обміну речовин, зокрема виявлено мутацію у гені NAT2, пов'язаному з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця.

Добре відомо, що виникнення та розвиток практично будь-якого патологічного процесу призводить до зрушення метаболічного гомеостазу в організмі, що може бути ідентифіковане за допомогою метаболомного аналізу плазми крові. Проте ці зміни слабо реєструються і залишаються малопримітними, якщо відсутній адресний підхід.

Останніми роками транскриптомні, протеомні, метаболомні й інші «-омні» масиви даних тканинних реакцій, пов'язаних із хворобою, успішно поєднуються в рамках інтегративного аналізу. Одним із підходів інтегративного аналізу є моделі метаболізму в клітинах у масштабі геному (GEMs, genome-scale metabolic models). По суті, GEMs-моделі метаболізму в масштабі геному є платформою для аналізу й обґрунтування напрямів дослідження обміну речовин і його участі в підтримці клітинного гомеостазу, бо об'єднують в єдине ціле весь комплекс реакцій обміну, що протікають у кожній клітині, тканинах і організмі. При цьому кожна реакція пов'язана з одним або більше ферментами і закодована специфічними генами (або групою генів), що дозволяє реєструвати прямі ген-білкові взаємодії.

GEMs дозволяє приєднувати для подальшого аналізу омікс-асоційовані блоки даних (що нагадує збирання скаффолд-біоконструкцій у біоінженерії), наприклад транскриптомних і протеомних масивів, і, таким чином, сприяти виявленню функціональних властивостей саморегульованих підмереж, що дозволяють визначати спрямованість метаболізму і беруть участь у підтримці клітинного гомеостазу. Часто подібна підмережева структура пов'язана з функціонуванням різних метаболічних шляхів, а також дозволяє через реперні метаболіти, що володіють вираженим транскрипційним профілем мереж клітинного обміну, і набори пов'язаних генів скоординовано реагувати на генетичні та/або екологічні «потрясіння».

Відомо, що клітинна відповідь на рівні генетичних і екологічних «збурень» часто знаходить своє відображення (і/або опосередковується) у змінах

метаболізму. Наприклад, якщо клітини зазнають дії оксидативного стресу, то можуть відбуватися зміни не тільки в метаболізмі глутатіону (який безпосередньо бере участь у захисті від окиснювальних реакцій), але й в інших сегментах обміну речовин, зокрема в реакціях пентозофосфатного шляху, що необхідний для забезпечення відновлення НАДФН, що бере участь в обміні глутатіону.

Завдяки специфікації стехіометрії різних реакцій у метаболічних мережах GEMs стали використовувати для моделювання метаболічних функцій із застосуванням математичного формату такого поняття, як аналіз балансу потоків метаболітів (flux balance analysis). Дана концепція передбачає, що всі потоки метаболітів у межах індивідуальних тканинних басейнів фактично можна порівняти з такими у межах глобального клітинного пулу організму.

В результаті «збурень» метаболізму швидкі відхилення від стандартного стану потоків метаболітів у різних тканинах організму можуть бути прораховані за допомогою аналізу балансу потоку, що дотепер залишається трудомістким завданням через великі ступені свободи розподілу потоків у даних моделях. Водночас, таке глобальне метаболічне перепрограмування сприяє появі відхилень у клітинних функціях і пов'язане з прогресуючим перебігом багатьох захворювань людини.

Порівняно недавно було показано, що включення блоків експериментальних даних з кінетики реакцій каталізу і синтезу ферментів кишкової палички в структуру моделей метаболічних реакцій у масштабі геному дозволило істотно поліпшити передбачувану цінність GEMs, а математичне моделювання клітинного метаболізму виявило переважне підвищення обміну лактату в пухлинних клітинах.

GEMs-моделі набули поширення у біомедичних програмах, включаючи прогнозування біомаркерів у мережах метаболізму. В зв'язку зі створенням тканеспецифічних GEMs отримані більш детальні дані про мережеві реакції обміну ліпідів.

Інтерес становить проблема ідентифікації біомаркерів клітинного обміну. В 2007 році описані перші приклади застосування метаболічного моделювання клітинного метаболізму в масштабі геному людини. Ці моделі стали основою для розробки клінічних модифікацій версії («Recon 1»), що представляє собою базу знань для моделювання обмінних реакцій у клітині.

За допомогою оцінювання наявності / відсутності білків, що кодуються 14 077 генами в адипоцитах,

отриманими з різних зразків тканин, в умовах інтеграції масиву з адипоцитоспецифічними даними протеому була ідентифікована група протеїнів, пов'язаних із 7340 генами в адипоцитах людини. Ця інформація дозволила здійснити комплексне моделювання метаболізму в адипоцитах. При цьому модель GEMs адипоцитів (iAdipocytes 1890) послужила біологічним каркасом для інтеграції оміксних даних людини з метою уточнення структури генотип-фенотипічних відносин.

Завдяки інтеграції даних транскриптому людини в моделі GEMs адипоцитів відзначено зменшення дихальної (мітохондріальної) метаболічної активності в жировій тканині у людей з надмірною масою тіла в порівнянні зі здоровими. На тлі збільшення продуктів обміну (андростерону, гангліозиду GM2 і продуктів деградації гепарину сульфату, кератину сульфату), автори розглядають даний підхід як потенційну основу у виявленні мішеней для терапії ожиріння. Водночас, катаболізм амінокислот з розгалуженим ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин) виявився зниженим.

Модель GEMs адипоцитів була використана також для ілюстрації динаміки накопичення тригліцеридів і зниження рівня ліпідного обміну у пацієнтів з надмірною масою тіла на тлі ослаблення дихального (мітохондріального) метаболізму. З іншого боку, модель GEMs міоцитів дозволила позиціонувати саморегульовані підмережі метаболізму при цукровому діабеті 2-го типу.

Секвенування РНК сприяло оптимізації оцінки біологічних відмінностей між багатьма тканинами у людини при використанні 32 тканеспецифічних GEMs-моделей. Даний підхід дозволив комплексно дослідити клітинний секретом, мембранний протеом, пухлинний протеом і метаболічні функції у багатьох тканинах. Об'єднання всіх масивів в інтерактивну базу даних сприяло проведенню навігації глобальних патернів генної експресії в усіх тканинах організму людини.

Математичне моделювання метаболічних реакцій у масштабі геному ефективно використовувалося з метою створення та дослідження лікарських засобів (ЛЗ). Персоналізоване GEMs-моделювання було здійснено 6 пацієнтам із гепатоцелюлярною карциномою на основі комплексного аналізу імуногістохімічних і протеомних досліджень, а також обліку даних з бази метаболомних реакцій (GMR2) людини та застосування алгоритму реконструкції (ti NIT) з метою відбору цільових антибластомних препаратів (у рамках концепції

антиметаболітів — структурних аналогів метаболітів). З 104 прогнозованих антиметаболітів 46 виявилися високо ефективними щодо запобігання росту гепатоцелюлярної карциноми. З огляду на значну клітинну неоднорідність пухлин печінки отриманий позитивний результат на малій когорті пацієнтів, на думку авторів, недоцільно переносити на великі когорти пацієнтів, що вказує на необхідність здійснення в подальшому розроблення більш персоналізованого підходу до терапії новоутворень.

Моделі метаболізму в масштабі геному також виявилися ефективними в узгодженні процесів експресії мережевих генів, незалежно пов'язаних у мережах із різними мутантними генами при пухлинному рості, на тлі дерегулювання обміну арахідонату і ксенобіотиків. Представлений аналіз порушень обміну (на основі використання бази даних генів метаболізму Ara X) показав, що потенційною стратегією гальмування пухлинного росту може з'явитися або модуляція активності компонентів Ara X, або блокування Keap1 — Nrf3 сигналізації у пухлинних клітинах.

Останніми роками новий імпульс розвитку отримав процес ідентифікації біомаркерів порушень клітинного обміну в умовах клініки.

Так, GEMs-моделі, що продемонстрували в ряді випадків високий потенціал щодо індикації біомаркерів, у подальшому отримали підтвердження своєї ефективності методом аналізу метаболому плазми крові. Використовуючи математичне моделювання обміну речовин гепатоцитів вдалося вивчити їх метаболічне перепрограмування у відповідь на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки. Завдяки проведеному аналізу вдалося показати, що на тлі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що розвивався у пацієнтів, відбувалося істотне зниження експресії генів ферментів біосинтезу серину та гліцину, завдяки чому виявлено ініціювання підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові, а також зниження рівня фосфатидилсерину в печінці.

У дослідженні отримано підтвердження зроблених раніше висновків. Виявилось, що пацієнти з НАСГ мали серинову недостатність, а добавки серину з їжею поліпшували стан здоров'я даної категорії пацієнтів. Автори вважають за можливе використання рівнів вмісту серину та гліцину в плазмі крові як неінвазивних біомаркерів розвитку НАСГ при печінковій патології.

Нарешті, проведений у недавньому дослідженні аналіз мереж метаболічних реакцій показав

стійкий зв'язок між рівнем манози в плазмі крові та інсулінорезистентністю.

Аналіз інтегрованого масиву даних математичного моделювання метаболізму в адипоцитах і даних транскрипційних мереж, а також мереж білок-білкової взаємодії показав наявність у пацієнтів з надмірною масою тіла ознак дизрегуляції метаболізму манози і підтвердив правильність прогностичних висновків авторів щодо рівня манози в плазмі крові, індексу маси тіла й інсулінорезистентності. Автори вважають, що маноза є одним з важливих метаболітів плазми крові та сильним прогностичним маркером.

Отже, авторами розглянуто декілька шляхів створення предметної терміносистеми та підкреслено перспективність застосування онтологій. Запропоновано загальну схему побудови універсуму знань. Кількісний системний аналіз може дати нове уявлення про молекулярні механізми в клітці, сформувані нові концепції організації, координації і регулювання клітинних процесів. Українська необхідна конвергенція експериментального та *in silico* аналізу, як окремих клітинних процесів, так і технологічних мереж. Системно-біологічний і системно медичний аналізи вимагають широкого застосування мультидисциплінарних і трансдисциплінарних підходів, як це було продемонстровано на прикладі секвенування цілих геномів. Запропоновано використовувати багатоступеневу систему математичного моделювання в форматі *in silico* з оцінюванням ймовірності кожної з ключових подій, що забезпечують виконання каскаду біохімічних реакцій. Створено методи та засади формування інформаційних систем у Web-середовищі, фундаментальну основу яких складають концептуальні, теоретичні й технологічні основи методології побудови інтерактивних систем знань, як прояв інтерактивної гіпервластивості трансдисциплінарності архівних інформаційних ресурсів глобального середовища та мережових інформаційних систем. Розроблено методи, моделі та високо-ефективні інформаційно-комунікаційні технології типізації онтологічних моделей у процесі трансдисциплінарної інтеграції контекстів текстових документів, як основи формування інтерактивного мережового середовища систем знань на основі семантичних властивостей просторово-розподілених інформаційних ресурсів. Створено моделі та засоби підтримки синхронізованої комунікації за різною тематичною направленістю у вигляді відображення станів взаємодії онтологічних ін-

формаційних систем у мережецентричному середовищі в процесах інтегрованого інтерактивного використання великих обсягів неструктурованої та просторово-розподіленої інформації.

Інтерактивна система знань медичного профілю з трансдисциплінарними інтегрованими засобами побудови комп'ютерних онтологій забезпечує:

- відбір, накопичення, актуалізацію інформації, проведення онтологічного та семантичного аналізу інформації, побудову тематичних глосаріїв, тезаурусів тощо;
- контекстно-орієнтовану тематичну класифікацію та каталогізацію інформації; онтологічне управління та дослідницький інжиніринг, що забезпечують встановлення ієрархічних структур на всіх рівнях мовно-онтологічного опису тематики предметних областей;
- побудову категоріальних рівнів мовно-онтологічних описів тематик предметних областей на основі використання засобів онтологічного моделювання;
- витягання з множини текстових документів знань, релевантних до заданої предметної області, їх системно-онтологічну структурування й формально-логічне подання;
- інтеграцію онтологічних описів, як основних компонентів методології міждисциплінарного представлення інформаційних статей;
- автоматичну побудову ієрархії термінів заданої глибини, відповідних таксономій і тезаурусів термінів, описи яких включені до файлових електронних колекцій текстових документів, створення списків пов'язаних слів-груп термінів, які найбільш характерні для документа чи групи документів та пов'язані між собою за змістом тексту;
- створення тематичних конспектів документів як за темами, визначеними користувачами, так і за автоматично виділеними темами з можливістю автоматичного розширення заданої теми за рахунок зв'язаних тем, які можуть автоматично визначатись під час аналізу документа чи задаватись заздалегідь у вигляді фрагмента онтології предметної області;
- візуалізацію автоматично побудованої мережі понять у веб-браузерах, за рахунок чого досягається кросплатформеність представлення результатів;
- редагування мережі понять: додавання, вилучення, перейменування об'єктів та зв'язків між ними, зв'язування об'єктів із зовнішніми

ресурсами, визначення ступеня зв'язку між об'єктами, перегляд фрагментів мережі заданої глибини та шляхів між окремими об'єктами;

- підключення через інтерфейси інтеперабельної взаємодії користувачів до інших інформаційних систем із метою розширення їх можливостей на основі використання технології обміну даними з іншими системами.

Завдяки використанню онтологічних описів медичної літератури забезпечується сприятливе для користувача контекстне сприйняття кожного поняття. Всі поняття логічно доповнюються семантично пов'язаною з ними інформацією. По суті, інтерактивна система знань супроводжується інструментарієм, що можна трактувати як елементи штучного інтелекту, тобто, спеціально розроблене програмне забезпечення, що може встановлювати логічні зв'язки в неструктурованому полі різноформатної інформації, що надає досліднику можливість отримувати нові результати, базуючись на нових знаннях.

За рахунок інтеперабельності й інтегративності знання-орієнтованих інформаційних ресурсів та систем, що створено за різними стандартами та форматами, але відібрані за рівнем якості та корисності за змістом, у середовищі інтерактивної системи знань забезпечується мереже центрчна синхронізація взаємодії усіх категорій учасників процесу ознайомлення, вивчення або дослідження та створення знань, пов'язаних із обраною предметною областю. До того ж, на основі засобів Semantic web інтерфейс взаємодії з мережевими розподіленими інформаційними ресурсами та інтерактивними системами знань адаптується під тематичний профіль діяльності кожного окремого суб'єкта діяльності.

3. ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ ОНТОЛОГІЙ ДЛЯ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ СИСТЕМНОЇ МЕДИЦИНИ ТА СИСТЕМНОЇ БІОЛОГІЇ

3.1. Використання онтологій для узагальнення даних літератури стосовно діагностики та лікування ІХС.

Біомедичні онтології — перспективне рішення для інтеграції гетерогенних джерел даних, що забезпечить загальний словник на основі інтеперабельності, вирішення неоднозначності тощо.

Ряд таких зусиль, як UMLS, OpenGALEN і 3M's Health-Care Data Dictionary, намагалися об'єднати декілька онтологій, а саме:

- SNOMED CT — медична термінологія, що містить інформацію, пов'язану з медичними умовами, процедурами, лікарськими засобами тощо;
- RxNorm — лексика для нормалізованих клінічних назв лікарських засобів, призначена для охоплення всіх рецептурних ліків у США, що описує головні діючі інгредієнти, спосіб уживання та дозування препарату тощо;
- MeSH (Medical Subject Headings) — великий постійно зростаючий контрольований словник для індексування медичних журналів, статей і книг;
- МКБ-10 (Міжнародна статистична класифікація хвороб і пов'язані з нею проблеми охорони здоров'я, 10-й перегляд International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision ICD-10) — сукупність кодів із зазначенням захворювань, симптомів, висновків, скарг тощо, визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ);
- Генна онтологія (Gene Ontology (GO)) — уніфікована онтологія, призначена для представлення ознак генів усіх видів. Крім того, метою цієї онтології є розроблення контрольованої лексики, анотування інформації про ген та надання корисних інструментів для доступу до генетичної інформації. GO є частиною більшої ініціативи — Відкритих біомедичних онтологій (Open Biomedical Ontologies (OBO)), для створення контрольованих словників для використання між декількома біомедичними галузями.

Хоча ці зусилля забезпечують узгодження між різними біомедичними онтологіями, медичні суб'єкти все ще стикаються з проблемами при інтеграції власних даних: від синтаксичних відмінностей (наприклад, від різних термінологій, призначень імен і форматів) до більш глибоких семантичних відмінностей (наприклад, різної деталізації для етапів моделювання в медичному протоколі).

Тому на практиці необхідно не лише об'єднати декілька онтологій, щоб повністю реалізувати змістовну інтеграцію та аналіз даних у сфері охорони здоров'я, а й розробити рішення, які можуть автоматизувати цей процес або мінімізувати зусилля людини, забезпечуючи семантичну взаємодію.

Оскільки галузь охорони здоров'я — складна предметна область, що вимагає консенсусу термінів для створення теоретичного мосту між даними системної біології та системної медицини з метою задоволення інформаційних потреб пацієнтів і медичних працівників, необхідною є уніфікація

та стандартизація термінологічного набору для забезпечення комунікації (наприклад, узгодження понять «серцевий» і «кардіологічний»). Разом із підвищенням безпеки пацієнтів, зменшенням медичних помилок, підвищенням ефективності лікування існує гостра потреба знизити витрати на розробку та використання медичних інформаційних систем, чому може зарадити вирішення питань сумісності у сфері охорони здоров'я на семантичному рівні.

Онтології розглядалися як основне рішення семантичної взаємодії — інтероперабельності, оскільки вони описують семантику джерел інформації і роблять її зміст явним, надаючи спільного розуміння заданої галузі інтересів. Семантична інтероперабельність визначається як здатність інформації, спільно використовуваної системами, бути зрозумілою на рівні формально визначених понять предметної області, так що інформація є машинноінтерпертованою системою прийому.

Однак, використання різноманітних біомедичних онтологій підвищує проблеми гетерогенності до більш високого рівня, роблячи область охорони здоров'я семантично несумісною. Ця проблема може бути вирішена шляхом поглиблення «рівня» онтології або породження її багатомірності. Багатомірні онтології забезпечують відповідність не лише між семантично пов'язаними сутностями різних онтологій, а й семантичну зв'язність гетерогенних інформаційних джерел, що описують ці сутності.

3.2. Забезпечення інтероперабельності у вирішенні клінічних завдань.

Під терміном інтероперабельність — розуміли здатність систем інформаційно-комунікаційних технологій і бізнес-процесів, що вони підтримують, обмінюватися даними, забезпечувати обмін інформацією та знаннями. Асоціація IEEE також розглядає інтероперабельність як здатність двох або більше систем або компонентів обмінюватися інформацією і використовувати її. Інтероперабельність у системі охорони здоров'я — це здатність обмінюватися, розуміти та взаємодіяти з інформацією та знаннями, пов'язаними зі здоров'ям, спільним чином між лінгвістично різнорідними суб'єктами (пацієнтами, медичними працівниками, закладами охорони здоров'я) в межах їх юрисдикції, підтримувана ІКТ-додатками та системами. Існують два основних рівня інтероперабельності, необхідні для безперешкодного обміну інформацією та її

розуміння в галузі охорони здоров'я. Вони включають технічну або синтаксичну та семантичну інтероперабельність.

Синтаксична інтероперабельність — здатність систем обмінюватися даними та сервісами за допомогою спільного протоколу взаємодії, такого як архітектура високого рівня (High Level Architecture — HLA), а семантична інтероперабельність — здатність систем обмінюватися даними з однозначним спільним значенням.

Метою семантичної інтероперабельності вважали забезпечення здатності систем розпізнавати і обробляти семантично еквівалентну інформацію однорідно, навіть якщо приклади неоднорідно представлені, тобто якщо вони структуровані по-різному, та/або використовують різну термінологію або іншу природну мову. Семантична інтероперабельність є найбільш значущою для систем охорони здоров'я. Останнє пояснюється тим, що вона передбачає надання високоякісних медичних послуг за розумною ціною, що забезпечується безпечним та суттєвим обміном медичних даних між гетерогенними медичними системами різних установ, а також послідовним клінічним доглядом та інформаційними стандартами. Семантична інтероперабельність також забезпечує якість і послідовність даних, що дає змогу змістовно і достовірно використовувати накопичені різнорідні дані для охорони здоров'я, досліджень і управління медичними послугами. Незважаючи на всі ці численні переваги семантичної інтероперабельності, в галузі охорони здоров'я вона ще не досягнута.

Стандартизація. Однією з головних цілей нашого дослідження вважали сприяння обміну даними системної біології та системної медицини. Проте для реалізації цієї мети використовувані інформаційні системи повинні дотримуватися єдиного стандарту функціонування. Але на практиці останнє не відповідає дійсності. Наприклад, назви та коди ЛЗ, хвороб та обстежень різняться в різних закладах охорони здоров'я. Визначення, опис і практична діяльність у сфері охорони здоров'я також відрізняються. Отже, для того, щоб системи в цій області були повністю сумісними, повинні існувати уніфіковані та авторитетні словники стандартизованої термінології. Важливість розроблення стандарту в галузі охорони здоров'я полягає у підвищенні якості надання допомоги пацієнтам шляхом забезпечення взаємодії між різними інформаційними системами.

Архетипи. Архетип може бути описаний як формальний вираз окремих концептів предметної області, що можна використовувати багаторазово. Приклади таких концептів включають кров'яний тиск, фізичний огляд або лабораторні результати, що зазвичай визначаються обмеженими даними, і чий екземпляр відповідають певній еталонній інформаційній моделі. Архетип визначається структурою даних, а також її не обов'язковістю і множинністю. Він визначається обмеженнями значення даних, а також їх значними прив'язками до природних мов і термінологічних систем. Він визначає взаємозв'язок, що існує між значеннями даних у структурі даних, яка зазвичай виражається у вигляді алгоритмів, формул або правил. Архетип складається з формальної та сумісної специфікації даних, а також їх відношень, що зазвичай узгоджуються в електронній медичній карті для документування конкретного клінічного спостереження, оцінки, інструкції або дії. Архетип також може бути описаний як модель об'єктної одиниці обмеження, що виражає конфігурації екземплярів даних, класи яких відповідають інформаційній моделі. Архетип складається з трьох основних частин: розділ заголовка, розділ визначення та розділ онтології. Розділ заголовка містить унікальний ідентифікатор, що складається з коду, який визначає клінічну концепцію, визначену архетипом. Деякі описові відомості, такі як автор, версія та стан, також описуються розділом заголовка архетипу. Розділ визначення складається зі структури подібних до дерева обмежень, що розроблена як інформаційна модель. Ці структури обмежують потужність і зміст екземплярів інформаційної моделі, що відповідає архетипу. Екземпляр архетипу — це артефакт знань, що визначає, як ієрархія еталонної моделі ЕМК повинна бути організована для представлення даних для одного клінічного запису або сценарію догляду. Визначення архетипів даються в стандартизованій формі та можуть використовуватися спільно між спільнотою обміну даними, щоб визначити, як локально організовані клінічні дані відображаються послідовно незалежно від походження даних. Архетипи є основними елементами зв'язку між взаємодіючими додатками. Це пояснюється тим, що вони визначають мінімальний контекст, який необхідно враховувати для безпечного спілкування. Отже, архетипи узгоджуються перед спілкуванням. Проте, для всіх медичних працівників неможливо узгодити всі деталі архетипів, пов'язаних з даними, якими вони хотіли б обмінюватися.

Онтологічна гетерогінність у кардіології. Синтаксична гетерогенність має місце, коли дві онтології виражено різними мовами. Термінологічна гетерогенність має місце, коли різноманітні клінічні терміни представляють однакові сутності в різних онтологіях. Це може бути викликано використанням різних природних мов. Прикладом такого типу гетерогенності є «серцевий» і «кардіологічний», що є синонімами.

Концептуальна або семантична гетерогенність має місце, коли два контексти по-різному інтерпретують одну й ту саму інформацію (наприклад, омоніми та синоніми). Її можна розділити на три субпроблеми (табл. 1). Вони включають різницю в охопленні, деталізації та перспективі. Відмінності в охопленні виникають, якщо онтології написані з однієї точки зору, тобто вони написані в одному контексті та з порівнянним словником, але частини предметної області описані по-різному і лише частково перетинаються.

Різниця в деталізації виникає, коли описується одна й та ж частина предметної області, але глибина деталей не еквівалентна. Якщо точки зору, з яких проектується онтологія, відрізняються, то відрізняється й перспектива.

Семіотична або прагматична гетерогенність викликана суб'єктивною інтерпретацією використовуваних термінів людьми. Терміни можуть розглядатися відповідно до їхніх контекстів, так що терміни з однаковими значеннями інтерпретуються різним чином.

Однак для усунення онтологічної гетерогенності, а також досягнення семантичної інтероперабельності в галузі охорони здоров'я, онтології повинні бути узгоджені.

3.3. Особливості застосування онтологій у медицині.

Онтології в охороні здоров'я розроблені для полегшення повторного використання та обміну медичними знаннями.

Сьогодні існують різноманітні онтології в галузі охорони здоров'я, що розробляються медичними експертами та спеціалістами з ІТ-індустрії. Наведемо деякі з них.

Медичні предметні рубрикатори (The Medical Subject Headings (MeSH)) — це часто використовувана онтологія в галузі охорони здоров'я. MeSH була розроблена Національною медичною бібліотекою для індексації, каталогізації та пошуку біомедичної інформації та документів, пов'язаних зі здоров'ям.

Порівняльний аналіз існуючих рішень семантичної інтероперабельності в галузі охорони здоров'я

Існуючі рішення	Переваги	Недоліки
Стандартизація	Використання стандартів у сфері охорони здоров'я полегшує обмін інформацією про пацієнта та іншою інформацією, пов'язаною зі здоров'ям, серед гетерогенних системі	Системи охорони здоров'я не дотримуються єдиного стандарту, що призводить до серйозної проблеми семантичної інтероперабельності в галузі охорони здоров'я
Архетипи	Архетип визначає структуру даних, обмеження значення даних і зв'язки між значеннями даних у структурі даних	Не існує можливості для всіх поставальників медичних послуг погоджувати спільний архетип під час обміну даними, що стосуються здоров'я
Веб-сервіси і сервіс-орієнтована архітектура	Веб-сервіси і SOA підтримують синтаксичну інтероперабельність між системами охорони здоров'я	Наявність неоднорідності даних між взаємодіючими службами. Крім того, немає єдиної думки щодо точної лексики та концептуальної моделі веб-служб
Клінічні термінології	Забезпечують систематизований і контрольований словник клінічних термінів, що можуть бути використані під час обміну даними	Відсутність єдиної клінічної термінології в галузі охорони здоров'я вносить семантичну гетерогенність
Онтології	Онтології забезпечують явне представлення медичних визначень, концептів і процесів	Використання різноманітних онтологій у сфері охорони здоров'я вносить семантичну гетерогенність

Онтологія хвороб (*Disease Ontology (DO)*) — це відкрита онтологія, розроблена для відображення взаємозв'язку між різними наборами даних за допомогою концептів, що описують хвороби. Місія онтології хвороб полягає в інтеграції біомедичних даних, пов'язаних із хворобами людини.

Систематизована номенклатура медицини — клінічні терміни (*Systemized Nomenclature of Medicine — Clinical Terms (SNOMED-CT)*) — організована, всеосяжна, комп'ютеризована, багатослова і контрольована медична термінологія, що описує клінічні дані, симптоми, діагнози, процедури, структури тіла, організми та причини захворювань, речовини, лікарські засоби та прилади. Вона широко розглядається як найбільш повна клінічна термінологія охорони здоров'я у світі. Основною метою SNOMED-CT є індексація медичних записів.

NANDA (*North American Nursing Diagnosis Association*) *Taxonomy II*. NANDA — найбільш широко використовувана класифікація пацієнтських явищ в області догляду за хворими. Вона розроблена та підтримується NANDA International. Таксономія II NANDA має ієрархічну структуру з 12 доменів, 47 класів і 188 діагнозів.

Система Уніфікованої Медичної Мови (*Unified Medical Language System (UMLS)*) була розроблена Національною медичною бібліотекою (*National Library of Medicine (NLM)*) з метою усунення двох важливих перешкод для ефективного пошуку машиночитаної інформації, що включає використання різноманітних імен для вираження одного концепту та відсутність стандартного формату для розповсюдження термінології. UMLS — це сукупність декількох контрольованих словників у сфері охорони здоров'я, що можна розглядати

як комплексний тезаурус і онтологію біомедичних концептів.

OpenGALEN — це проєкт із відкритим кодом, що спрямований на забезпечення семантичної інтеграції у сфері охорони здоров'я. Це клінічна термінологія, що описана формальною та медико-орієнтованою мовою, відомою як *GRAIL* (мова представлення й інтеграції *GALEN*) — мова концептуального моделювання та формальна система для моделювання медичних концептів, що була спеціально розроблена для визначення обмежень у медичних областях. Онтологія верхнього рівня *GALEN CORE* встановлює чотири загальні категорії:

1. Структура, що складається з абстрактних або фізичних сутностей, які є незалежними від часу (такі як мікроорганізм, протокол або серце).

2. Речовини — безперервні абстрактні або фізичні сутності, що є незалежними від часу, наприклад, жовч, ліки або радіація.

3. Процеси — зміни, що відбуваються з часом, такі як опромінення, клінічний акт або дихання.

4. Модифікатори, що використовуються для поліпшення або зміни значення трьох інших категорій, таких як важкий діабет.

Основною перевагою використання онтологій у системі охорони здоров'я є здатність вирішувати проблему семантичної гетерогенності, наявну в даних. Онтології визначають взаємозв'язок між різними типами семантичних знань. Вони допомагають у виборі термінів для запитів та інших загальних стратегій пошуку, таким чином покращуючи результати пошуку, які представлені клініцистам.

Дослідники по всьому світу протягом тривалого часу працюють над створенням медичних інформаційних систем, що допомагають приймати правильні рішення при лікуванні захворювань із урахуванням усіх характеристик пацієнта та ЛЗ. Практичні рішення такого роду класифікуються в залежності від:

- виду захворювання, при якому система може допомогти в призначенні лікування (існують варіанти підтримки призначення лікування для кількох захворювань одночасно);
- моделі представлення знань (хоча ще 5-7 років тому найбільш поширеною була продукційна модель, останнім часом активно розвивається онтологічний підхід до представлення знань);
- методів реалізації (активно застосовуються методи машинного навчання).

Фахівці *Merck Research Laboratories* із Філадельфії (США) створили базу даних із призначення ліків (*drug-indication database DID*) із 12 відкритих джерел, що містить 29964 унікальних найменувань ЛЗ/хімічних речовин, 10938 унікальних термінів призначень і 192008 унікальних взаємозв'язків призначень ліків. *DID* — це база даних структурованих відношень між ЛЗ і призначеннями, що слугує для полегшення побудови практичної, комплексної, інтегрованої онтології ліків. Власне *DID* не є онтологією, але може бути сконвертована в більш просту для сприйняття структуру, ніж вихідні дані. Наведена методологія може бути адаптована для створення інших структурних баз даних про хвороби, таких як протипоказання, запобіжні заходи, попередження та побічні ефекти.

Розробка Університету Париж-Ест — рішення для представлення умовних залежностей із використанням мови запитів *SPARQL*, пов'язаних із даними про лікарські засоби, в *RDFS* і *OWL*. Наведена технологія дозволяє трансформувати ієрархічні структури ЛЗ відповідно до коду *Анатомо-терапевтичної хімічної класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical classification – ATC)* в онтології і робити запити для певних ліків, враховуючи також деякі залежності та можливу несумісність з іншими ЛЗ. Перевагами цього підходу є функціональна сумісність з додатками та онтологіями семантичної мережі, а також засноване на аргументах рішення для виконання запитів до чистих базових баз даних.

Отже, сьогодні існує чимало онтологічних інформаційних медичних систем, створених експертами різних профілів і з різних інституцій. Впровадження таких систем у повсякденну практику медичних спеціалістів України вимагає їхньої інтеграції для побудови єдиного інформаційного простору з метою забезпечення:

- 1) «єдиного вікна» доступу до медичної інформації, щоб лікарям не доводилося «заходити» в різні системи, вивчати принципи їх функціонування та інтерфейс користувача. Дана умова вимагає єдиних уніфікованих принципів реалізації інформаційних медичних систем, що на практиці є неможливим;
- 2) форма представлення знань, використовувана для їх подання термінологія повинні бути універсальними, орієнтованими на користувачів будь-якого рівня підготовки і не залежати від конкретного захворювання або їх групи, оскільки в цьому випадку буде порушена перша умова.



Особливості застосування онтологій у віддаленій охороні здоров'я. Віддалений моніторинг стану здоров'я пацієнтів обумовив появу нової галузі надання медичної допомоги — віддалена охорона здоров'я. Цей напрям має багато категорій, наприклад, телемедицина, мобільна охорона здоров'я тощо. Всі вони базуються на визначенні стану пацієнтів поза стаціонарними умовами за допомогою інформаційних технологій. Перевагами дистанційного моніторингу пацієнтів є: раннє та оперативне виявлення захворювань, можливість постійного спостереження за пацієнтами, профілактика загострення захворювань, зниження витрат на госпіталізацію, скорочення кількості госпіталізацій, отримання точніших показань при одночасному забезпеченні повсякденної активності пацієнтів, підвищення ефективності медичних послуг за рахунок використання комунікаційних технологій тощо.

Технологічні характеристики дистанційного моніторингу пацієнтів, у значній мірі, залежать від діагностичних підгруп пацієнтів, таких як характер хронічних захворювань, завдань реабілітації, принципів лікувальних дій. Однак, важливо підкреслити, що за допомогою нових дистанційних додатків для моніторингу стану здоров'я пацієнти можуть займатися повсякденною діяльністю з мінімальним дискомфортом та з найменшими незручностями.

При використанні систем віддаленого моніторингу пацієнтів існує декілька проблем. Головні з них пов'язані з забезпеченням персоналізації медичної допомоги, обґрунтуванням системності та своєчасності діагностичних і лікувальних дій. Існують і технологічні проблеми, зокрема, вибір системи датчиків (контактних або безконтактних); алгоритмів оброблення даних; логіки оцінювання точності та надійності вимірів тощо. Отже, в сучасних умовах важливим завданням стає обґрунтування системних рішень як у звичайній практичній діяльності, так і при застосуванні дистанційного управління.

Стратегічно ефективність віддаленої медицини майже повністю залежить від коректного використання системної медицини. Сьогодні постійно зростаючі темпи проведення клінічних досліджень призводять до утворення величезних обсягів високопродуктивних даних, аналізів, обсяги та різноманітність яких є безпрецедентними в історії людства. Управління масивами такої інформації вимагає не тільки й не стільки агрегації й інтеграції даних, скільки засобів їх оброблення (структуризації або

класифікації) з метою подальшого використання в аналізі, вилученні та генерації знань. Для рішення цієї проблеми запропоновано використання предметно-орієнтованої онтології.

Серед чисельних труднощів важливе місце займає неупорядкованість систем первинного оброблення даних. Форма, в якій дані, що отримуються з пристроїв, як і сама їх структура, вводяться в систему оброблення, мають вирішальне значення. Проте, практично відсутні стандарти даних пацієнтів. Більшість із форм представлення клінічної інформації виникли у відповідь на приватні потреби лікарів або вчених без урахування питань валідності, релевантності та пертинентності інформації. Подібна ситуація серйозно обмежує корисність біомедичної інформації, на основі якої робляться висновки про медичну допомогу. В цьому напрямку роботи пропонується використання логіки послідовної комунікації із зіставленням проміжних висновків (теорія сталих станів).

Нарешті, ще одна проблема пов'язана з адекватним використанням датчиків і пристроїв оброблення даних. Важливе питання — які висновки мають передавати пацієнту. В одній із робіт описано використання двох пристроїв — у терапевта (master device) та у пацієнта (slave device) — в системі віддаленої реабілітації, що працюють синхронно для допомоги з реабілітаційними заходами. Пропонується застосування пацієнт-орієнтованої онтології.

Отже, в мобільній реабілітації пропонується використання предметно-орієнтованої онтології. Вона надає семантичні пояснення та забезпечує можливості персоналізації, засновані на зв'язку між поняттями в онтології. Віддалене надання медичної допомоги можливе за умови відповідної концептуалізації, що базується на принципах сталих станів, тригерно-каскадних уявленнях, онтологіях знань.

3.4. Онтологічне узгодження — основа теоретичного мосту між даними системної біології та системної медицини.

Виходячи з різноманітності онтологій у сфері охорони здоров'я, необхідно встановити семантичні узгодження між онтологіями, щоб забезпечити інтероперабельність. Онтологічне узгодження — це процес встановлення сполучення (кон'юнкції) між різними онтологіями без зміни оригінальної онтології, щоб обидві сторони могли отримати спільне розуміння того самого об'єкта. Воно також

може бути визначено як процес пошуку відповідного об'єкта з тим же самим або найближчим передбачуваним значенням між двома або більше онтологіями. Онтологічне узгодження приймає дві онтології як вхідні дані і створює семантичну відповідність між сутностями в двох вхідних онтологіях. Онтологічне узгодження визначається так: «Дано дві онтології O_1 і O_2 , узгодження однієї онтології з іншою означає, що для кожної сутності (концепт C , відношення R або екземпляр I) в онтології O_1 намагаємося знайти відповідну сутність, що має те ж припустиме значення, в онтології O_2 ».

Онтологічне узгодження можна також визначити як процес, в якому дві онтології з контентом, що перетинається, пов'язані на концептуальному рівні, а екземпляри вихідної онтології автоматично перетворюються на екземпляри цільової онтології відповідно до існуючих відношень. Онтологічне узгодження встановлюється після аналізу подібності за певними метриками сутностей у порівняннях онтологіях. Результат процесу узгодження онтології називається вирівнюванням. Вирівнювання визначається як набір відповідностей, що представляють відношення між різними сутностями. Відповідність може бути описана кортежем: $\langle id, e, e', r, n \rangle$, де id — унікальний ідентифікатор відповідності, e — об'єкт вихідної онтології O , e' — сутність цільової онтології O' , r — співвідношення вирівнювання, таке як еквівалентність ($=$), більш загальне, перетин і непересіченість (диз'юнктивність) двох сутностей, n — значення достовірності, таке як значення подібності.

Вимірювання відповідності складає основу всіх алгоритмів зіставлення, оскільки визначається ступінь подібності між онтологіями, що підлягають узгодженню. Формальне позначення міри подібності: $sim: E \times E \rightarrow R$.

Функція подібності: $E = E_1 \cup E_2$, де E_1 — сукупність сутностей онтології O_1 , E_2 — сукупність сутностей онтології O_2 , що отримує дві сутності як вхідні дані і обчислює значення подібності.

3.5. Метрика онтології «Системна біомедицина»

Для кількісного оцінювання онтології «Системна біомедицина» використовувався інструментарій безкоштовного ресурсу OntoMetrics, розробленого в Ростоцькому університеті (Universität Rostock) Німеччини.

Основні метрики (Base Metrics), що визначають кількість елементів онтології: аксіоми класу (Class Axioms) використовуються для визначення класів, наприклад, `<owl: class />` визначає існування класу та є аксіомою класу, аналогічно є ідентифікатором класу аксіоми класу; аксіоми властивостей об'єкта (Object Property Axioms) пов'язують сутності між собою; аксіоми властивостей даних (Data Property Axioms) пов'язують сутності із значеннями даних; аксіоми сутностей (Individual Axioms) описують екземпляри класів, що фактично представляють об'єкти предметної області; аксіоми анотації (Annotation Axioms) зв'язують інформацію з онтологіями; складається з властивості анотації та значення анотації.

Таблиця 2

Основні метрики онтології «Системна біомедицина»

Кількість аксіом:	18766
Кількість логікових аксіом	11051
Кількість класів	1293
Загальна кількість класів	1293
Кількість властивостей об'єктів	1
Загальна кількість властивостей об'єктів	1
Кількість властивостей даних	2228
Загальна кількість властивостей даних	2228
Кількість властивостей	2229
Кількість сутностей	1293
Загальна кількість сутностей	1293
Виразення дескриптивної логіки	атрибутивна

Зауважимо, що аксіоми — це основні твердження онтології, що визначають або відповідають елементам онтології реально існуючій предметній області. Розрізняють аксіоми для класів, властивостей,

визначень типів даних, тверджень та анотацій. Аксіоми, що впливають на логічне значення онтології, називаються логічними.

Таблиця 3

Аксіоми властивостей даних

Кількість аксіом супідрядних властивостей даних	0
Кількість аксіом еквівалентних властивостей даних	0
Кількість аксіом властивостей даних, що не перетинаються	0
Кількість аксіом функціональних властивостей даних	0
Кількість аксіом властивостей даних предметної області	5268
Кількість аксіом ранжованих властивостей даних	0

Таблиця 4

Аксіоми анотацій

Кількість аксіом анотацій	0
Кількість аксіом анотацій тверджень	1450
Кількість аксіом анотацій властивостей предметної області	0
Кількість аксіом анотацій ранжованих властивостей	0

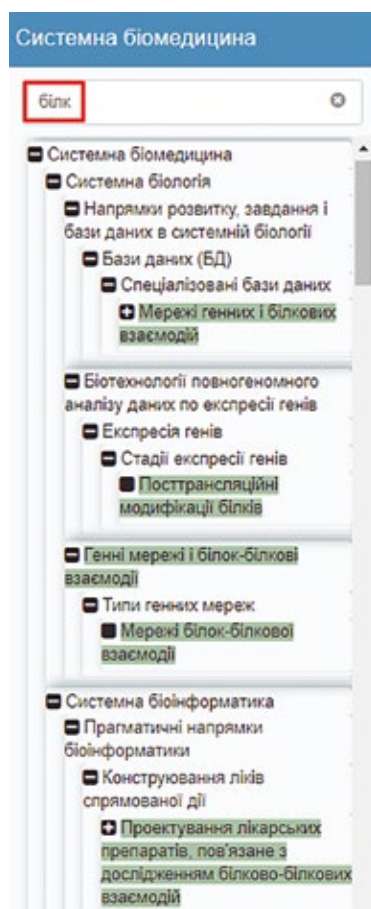


Рис. 9. Пошук вершин в онтології

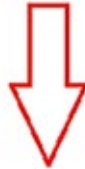
Отже, за основними метриками онтологія «Системна біомедицина» є порівняно великою (кількість об'єктів онтології становить 1293, кількість класів — 342 (за даними OntoMetrics — 1293, оскільки у форматі owl логіка відображення класів та їхніх екземплярів, описана в xml (KIT «ПОЛІЕДР») порушена)). Кількість властивостей даних, що систематизують контексти об'єктів онтології за певними критеріями, — 39

(31 властивості приналежності до розділу/пункту монографії + 2 властивості опису рисунків + 6 властивостей у словнику термінів).

Розглянемо деякі приклади використання онтології з системної біомедицини.

Пошук необхідних вершин із використанням пошукового запиту всередині онтології.

2. Використання вбудованих в онтологію посилань на ресурси



УДК 519.1 + 612.089

DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.3.9462>

КАРДІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕРЕЖЕВОЇ МЕДИЦИНИ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський¹

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

¹ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України»

У статті подано короткий огляд основних публікацій із мережевої медицини та застосування комплексного мережевого аналізу білкових взаємодій у вивченні захворювань людини. З огляду на функціональні взаємозалежності між молекулярними компонентами в клітині людини, захворювання рідко є наслідком аномалії в одному гені, але відображає комплексні аномалії внутрішньоклітинної мережі. Нові інструменти мережевої медицини пропонують платформу для системного вивчення не лише молекулярної складності конкретного захворювання (що веде до ідентифікації модулів і шляхів захворювання), але також і молекулярних відносин між явно вираженими (патогенними) фенотипами.

Постулюється, що, виявляючи нові гени захворювань, необхідно визначити біологічну значимість пов'язаних із захворюванням мутацій, виявлених у результаті досліджень геному в цілому, та повного секвенування геному, а також виявлення мішеней і біомаркерів складних захворювань.

Робиться також висновок, що мережева медицина й онтологія знань мають багато спільного як у стратегії створення, так і в технологіях використання. Проте завдання багатовимірного моделювання сьогодні переважно виконуються в стратегії «онтологія знань». Те ж можна сказати й про освіту, де онтологічні рішення більш популярні. Увагу приділено питанням мережевого взаємозв'язку різних кардіологічних захворювань на молекулярному та

Рис. 10. Перехід за посиланням до внутрішнього джерела інформації

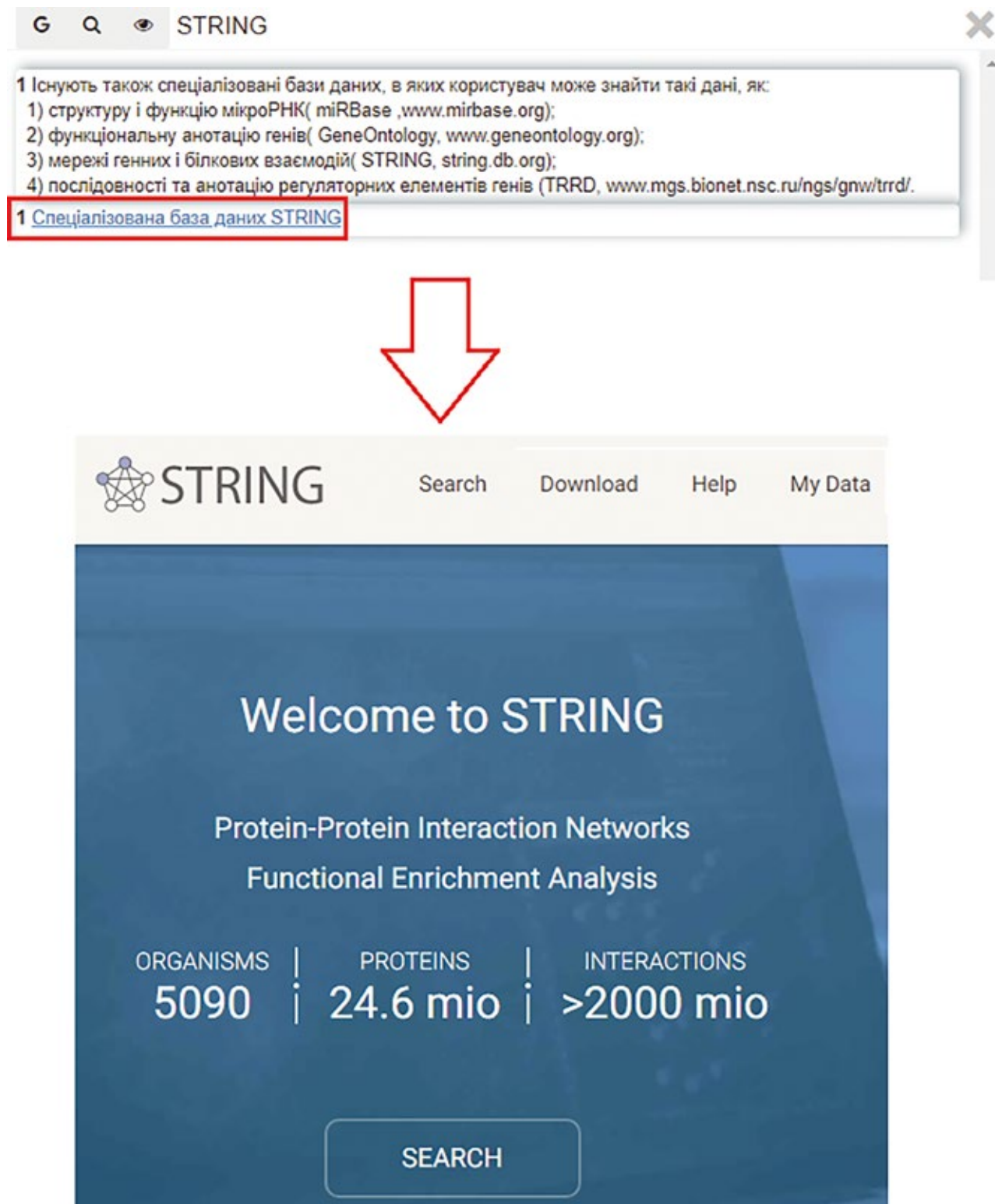


Рис. 11. Перехід за посиланням до зовнішнього джерела інформації

3. Перегляд малюнків та описів до них

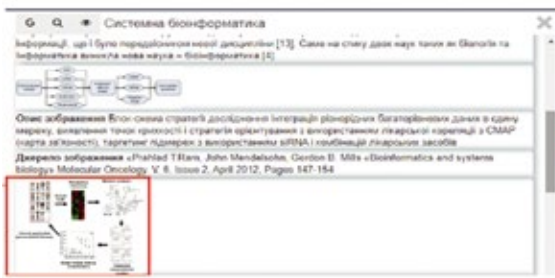
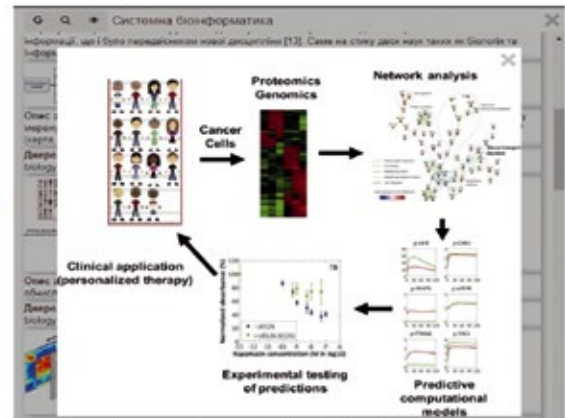


Рис. 12. Перегляд малюнків в онтології



4. Перехід до інших тематичних онтологій

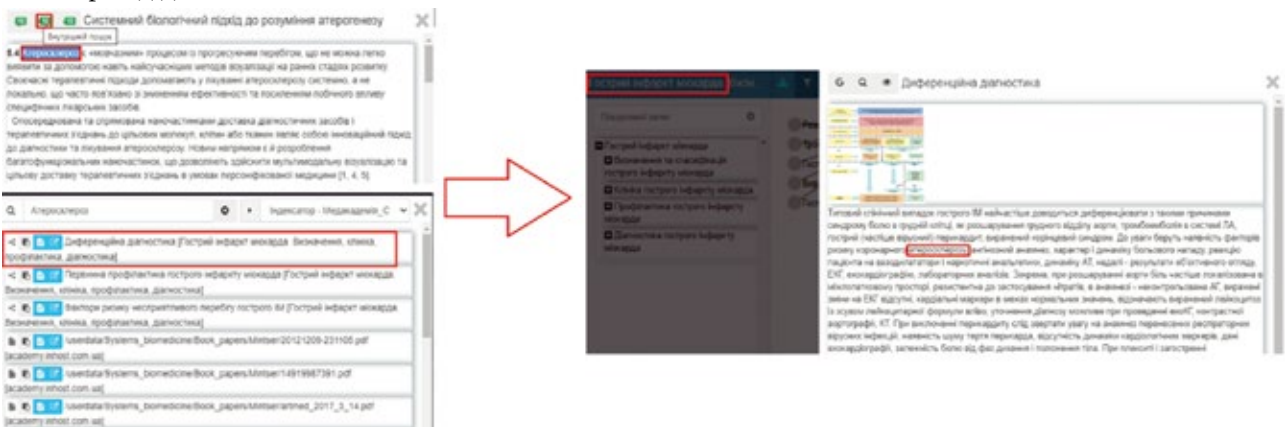


Рис. 13. Перехід до інших онтологій

5. Можливість пошуку інформації англійською

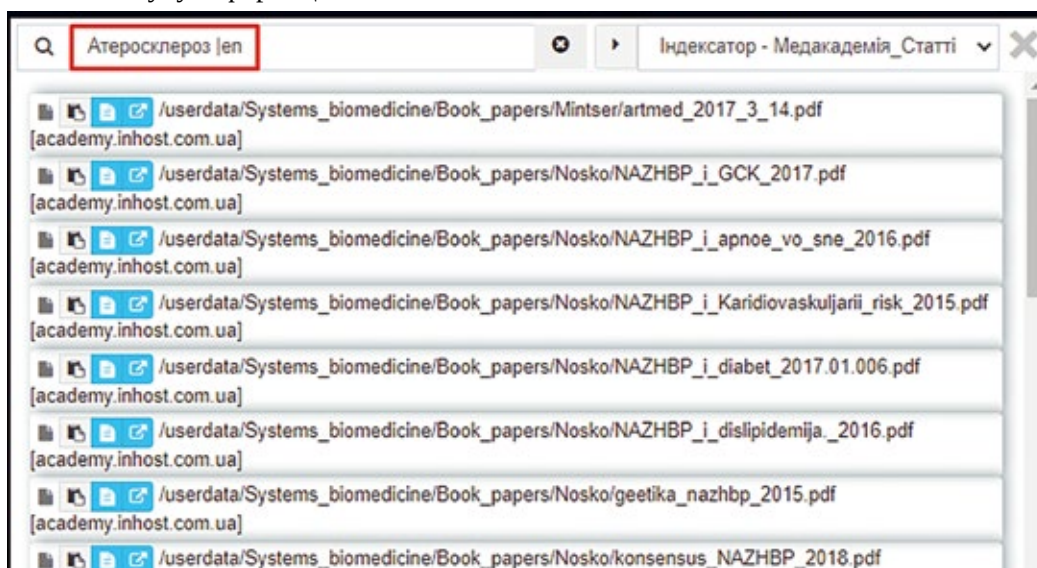


Рис. 14. Пошук інформації англійською

6. Можливість створення пошукових онтологій (без збереження, в режимі перегляду) на основі пошукового запиту

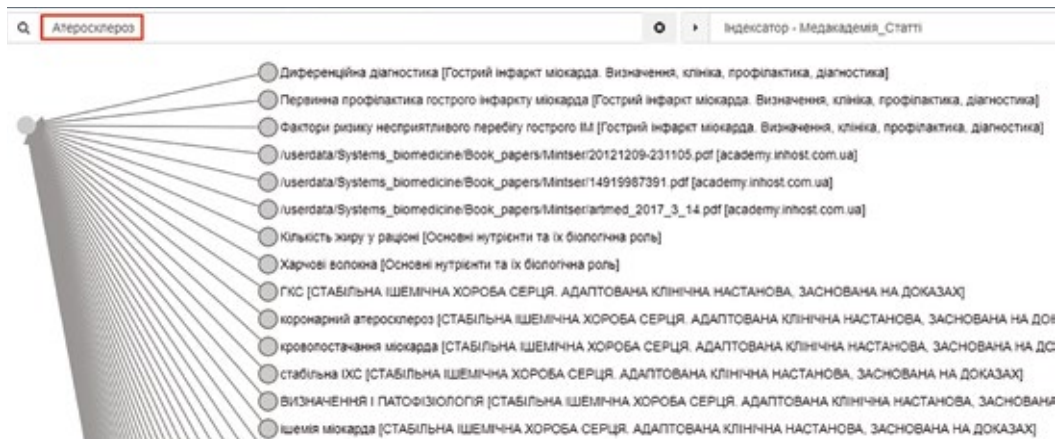


Рис. 15. Пошукова онтологія

7. Можливість переходу на базу білків STRING за пошуковим запитом

The top screenshot shows a search for "Атеросклероз [en]" in the "Індикатор - Медикадіемія_Статті" database. The search results list various terms related to atherosclerosis, such as "CCL13 - C-C motif chemokine 13", "OLR1 - Oxidized low-density lipoprotein receptor 1", and "CD5L - CD5 antigen-like".

The bottom screenshot shows the STRING database interface. A network diagram displays various proteins connected to CD5L. A detailed view of CD5L is shown, including its information, a 3D structure, and a homology model. The information section states: "CD5 antigen-like; Secreted protein that acts as a key regulator of lipid synthesis; mainly expressed by macrophages in lymphoid and inflamed tissues and regulates mechanisms in inflammatory responses, such as infection or atherosclerosis." The 3D structure shows the protein's domain structure with residues 90 and 240 marked. The homology model (Q43666 / 5c32D) has an identity of 23.7%.

Рис. 16. Перехід на базу білків STRING за пошуковим запитом

3.6. Багатомірні онтології — теоретичний міст між даними системної біології та системної медицини

В системах охорони здоров'я онтологія сприймається як простий інструмент для представлення медичних знань, що більше спирається на розуміння медичних термінів на основі комп'ютерних наук. Хоча такий підхід може бути достатнім для систем введення даних, в яких користувачам просто потрібно проглянути ієрархію та вибрати відповідні терміни, але недостатнім при роботі зі складними електронними медичними картами, що не тільки граматично складні, але й також іноді документуються багатьма різними мовами. Проблему забезпечення інтегрованого доступу до розподілених гетерогенних джерел медичних знань, створених за різними стандартами та технологіями, описаних природною мовою, здатні вирішити багатомірні онтології.

Під багатомірною онтологією розумітимемо логіко-лінгвістичну модель, перший рівень якої представлений поняттями у вигляді логікових формул, що відображають закономірності, притаманні класам об'єктів, і логічними зв'язками, другий — відповідними поняттями узгоджених онтологій, третій і наступні — семантично зв'язаними інформаційними одиницями, що містяться в гетерогенних джерелах медичних знань, створених за різними стандартами та технологіями, описаних природною мовою (бази даних і знань, інформаційні банки, електронні архіви, колекції електронних документів тощо). Багатомірні онтології надають можливість ефективного вирішення когнітивних метазадач при обробленні текстових документів, баз даних і знань, за рахунок чого реалізується підтримка процесів пошуку, аналізу та інтегрованого представлення інформації.

Формування першого рівня багатовимірної онтології здійснювали шляхом таксономізації природномовних текстів і трансдисциплінарної категоризації контекстів.

Таксономізація природномовних текстів — когнітивна процедура структуризації текстових масивів на основі системологічного представлення їх термінологічної системи в ієрархічному вигляді. В результаті застосування процедури таксономізації текстів, їх структура може бути представлена у вигляді графа, кожна вершина якого містить відповідні контексти, зміст яких — семантичні описи та характеристики відповідних термінів і словосполучень. Процедура забезпечує виділення

класифікаційних одиниць текстового масиву, що характеризують його семантику та призначення. Таксономія тексту відображає упорядкованість взаємодії між термінологічними конструкціями.

Трансдисциплінарна категоризація контекстів — системологічне, динамічне формування класів контекстних описів на основі утворення стійких бінарних сполучень між визначеними термінами, фразами та визначеними словоформами. Результати лінгвістично-семантичного аналізу текстів дозволяють автоматично знайти фрази, в яких використовуються терміни в тексті. Лематизація слів дозволяє ідентифікувати як однакові терміни, що зустрічаються в тексті у різних відмінках.

Формування наступних рівнів багатовимірної онтології здійснюється шляхом індексної розмітки гетерогенних інформаційних ресурсів.

Засоби індексування забезпечують відображення трансдисциплінарних семантично пов'язаних контекстів у результаті обміну інформацією між розподіленими трансдисциплінарними інформаційними ресурсами (джерелами Big Data).

Засоби індексування базуються на корпусних лексикографічних технологіях і теорії, архітектурі та системотехніці лексикографічних систем.

Методологічною основою корпусних лексикографічних технологій є теорія семантичних станів, на основі якої здійснюється семантико-синтаксичний аналіз природномовних об'єктів і трансдисциплінарних даних.

Відповідно до теорії власними («елементарними») об'єктами концептуального представлення в лінгвістиці мусять виступати не безпосередньо одиниці мови (одиниці фонетичного, морфологічного, лексичного, семантичного, синтаксичного та інших рівнів, що інтерпретуємо як онтологічні об'єкти), а певні «проміжні» стосовно мови об'єкти, феноменологічними корелятами яких є психофізичні стани й процеси, що мають місце в мовнорозумовому апараті людини.

Очевидно, що значення мовної одиниці проявляються тільки в контексті.

Отже, для експлікації, наприклад, значень певного слова необхідно зібрати всі — у певному сенсі — його контексти, де воно функціонує, розподілити їх за однорідними у певному («семантичному») відношенні групами, кожна з яких і є репрезентантом певного лексичного значення. Далі, вивчаючи ці групи контекстів, можна вивести з кожної такої групи окреме лексичне значення аналізованої лексеми та кваліфікувати

відповідні граматичні значення. Процес такої кваліфікації називається маркуванням корпусних текстів.

3.7. Особливості багатомірної онтології «Ішемічна хвороба серця».

Відповідно до мети та завдань дослідження засобами ІТ ТОДОС була розроблена багатомірна онтологія «Ішемічна хвороба серця».

Для формування першого рівня багатомірної онтології проаналізовано природномовні тексти з предметної області дослідження, наприклад, «Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2016)», «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152)» тощо.

Програмно-інформаційним засобом таксономізації природномовних текстів обрано модуль обробки лінгвістичних даних «TextTermin», що виконує такі функції:

- лінгвістичний аналіз тексту до рівня поверхневого синтактико-семантичного аналізу;
- виділення термінів предметної області з релевантних текстів;
- виділення і стисле конспектування фрагментів природномовних текстів, що належать до заданої тематики, яка задається ключовим словом або словосполученням у вигляді контекстів термінів;
- генерацію за результатами семантичного аналізу заданого числа вторинних ключів, використання яких у циклічному режимі дозволяє поглибити розкриття тематики в сформованих контекстах;
- використання контекстних описів для вибору з множини текстових документів таких, що найбільшою мірою релевантні заданій тематиці.

Формування першого рівня багатомірної онтології «Ішемічна хвороба серця» починається з побудови глосарію термінів, що включає всі терміни (концепти та їх екземпляри, атрибути, дії тощо) та їх природномовні описи, визначені модулем «TextTermin». Коли глосарій термінів досягає достатнього обсягу, будуються дерева класифікації термінів (концептів). Тобто, ідентифікуються основні таксономії класу «група об'єктів — група об'єктів», що в кінцевому підсумку формують трансдисциплінарну таксономію, яка описує інформаційні ресурси, інтегровані в логіко-лінгвістичну модель.

Отже, для ієрархічного впорядкування термінів використовувалася програмна реалізація логіко-лінгвістичної моделі у вигляді графу. Терміни з природномовних текстів виділялися за допомогою процедур і програмних засобів лінгвістично-семантичного аналізу текстів. Засоби аналізу текстів також забезпечили автоматичне виділення контекстів, у яких використовуються відповідні терміни, та представлення їх у вигляді спеціалізованої XML-структури.

За моделлю онтологічного графа (таксономії) засобами автоматичної генерації коду шляхом співставлення об'єктів таксономії набору вихідних кодів мовою програмування був сформуований засіб зручної взаємодії користувача з онтологією — онтологічний інтерфейс. Зміна таксономії (структури онтології) не вимагає внесення змін до коду інтерфейсу, що забезпечує динамічну розширюваність, адже описує відповідності між компонентами онтології та інструкціями цільової мови програмування. Генератор коду інтерфейсу керується моделлю онтології, що реалізується у вигляді широкого набору програмних компонентів і складається зі статичної та динамічної частин. Статична частина містить шаблони файлів, що реалізують фіксовані алгоритми для управління процесом генерації коду, а динамічна частина містить алгоритми відображення описів компонентів моделі інтерфейсу на програмний код (інструкції мови програмування).

Елементами онтологічного інтерфейсу слугує інформаційне наповнення багатомірної онтології. Візуальним відображенням об'єкта онтології є зображення (рисунок, картинка, іконка, фотографія тощо), джерело знаходження якого вказано у відповідній вершині онтографа (таксономії). Порядок об'єктного відображення (у вигляді галереї зображень) понять таксономії на полотні (екрані) залежить від внутрішньої організації вершин в онтографі. Текстовий опис об'єкта онтології та посилання на джерела розподілених інформаційних ресурсів відображається поряд із зображенням і мають загальний стиль для всіх об'єктів (колір, розмір і стиль шрифту, позиція по відношенню до зображення, відповідні іконки для посилань на інформаційні ресурси різних форматів тощо).

З метою формування другого та наступних рівнів багатомірної онтології «Ішемічна хвороба серця» виконувалося індексування багатьох інформаційних ресурсів (big data sources) із використанням технології віртуалізації лексикографічних систем та агентного підходу.

Створення колекцій мережевих текстів у багатомірній онтології забезпечується застосуванням спеціалізованих технологій онтологокерованого веб- чи інтранет краулінгу. Підсистема краулерів є тісно інтегрованою із корпусною системою, системою індексації та полімовною синонімічною зоною. Краулери, як і корпусна система, є віртуалізованими лексикографічними агентами, тобто є різновидом лексикографічних систем.

Методологія пошуку тотожностей передбачає попереднє оброблення текстів для підвищення ефективності та швидкості пошуку — нормалізацію. Послідовність операцій приблизно є такою:

- виключаються титульні сторінки, заголовки, службова інформація, таблиці, рисунки, література, помічаються веб-посилання; для веб-сторінок виключаються бічні колонки та колонтитули;
- розпаковуються архіви (за наявності);
- виключаються літери інших алфавітів, скорочення замінюються на повні форми;
- усі символи кодування UNICODE замінюються на прості, виключаються зайві пробіли, тире, апострофи), видаляються всі керуючі символи й ті, що не входять до діапазону ASCII;
- текст поділяється на речення, речення — на слова. Службові та стоп-слова видаляються.

Пошук текстових тотожностей у мережі Інтернет за допомогою вебкраулерів, є нетривіальним завданням. Сценарій пошуку:

- визначається довжина запитів (оптимальним визнається 8 слів у серії);
- формуються запити з восьми слів із перекриттям (1 — 8; 2 — 9; 3 — 10 тощо). Перекриття в одне слово дає найвищу якість пошуку, хоча вимагає більше часу для виконання запиту, тому для великих за обсягом текстів перекриття має бути якнайменшим. Запити посилаються на API краулерів.

Отриманий у відповідь на запит масив текстів містить значну кількість пошукового шуму — помилково визначених як текстові тотожності, тому підлягає подальшому обробленню.

У подальшому обробленні застосовуються суфіксні дерева, метод тезаурусу з полімовною синонімічною зоною, метод шинглів (shingles), Bag of Words, N-грамний метод і дистрибутивна семантика.

Кожен із рівнів багатомірної онтології «Ішемічна хвороба серця» може гнучко розширюватися і доповнюватися новими об'єктами, а також інтегрувати розподілені інформаційні системи та джерела інформаційних ресурсів.

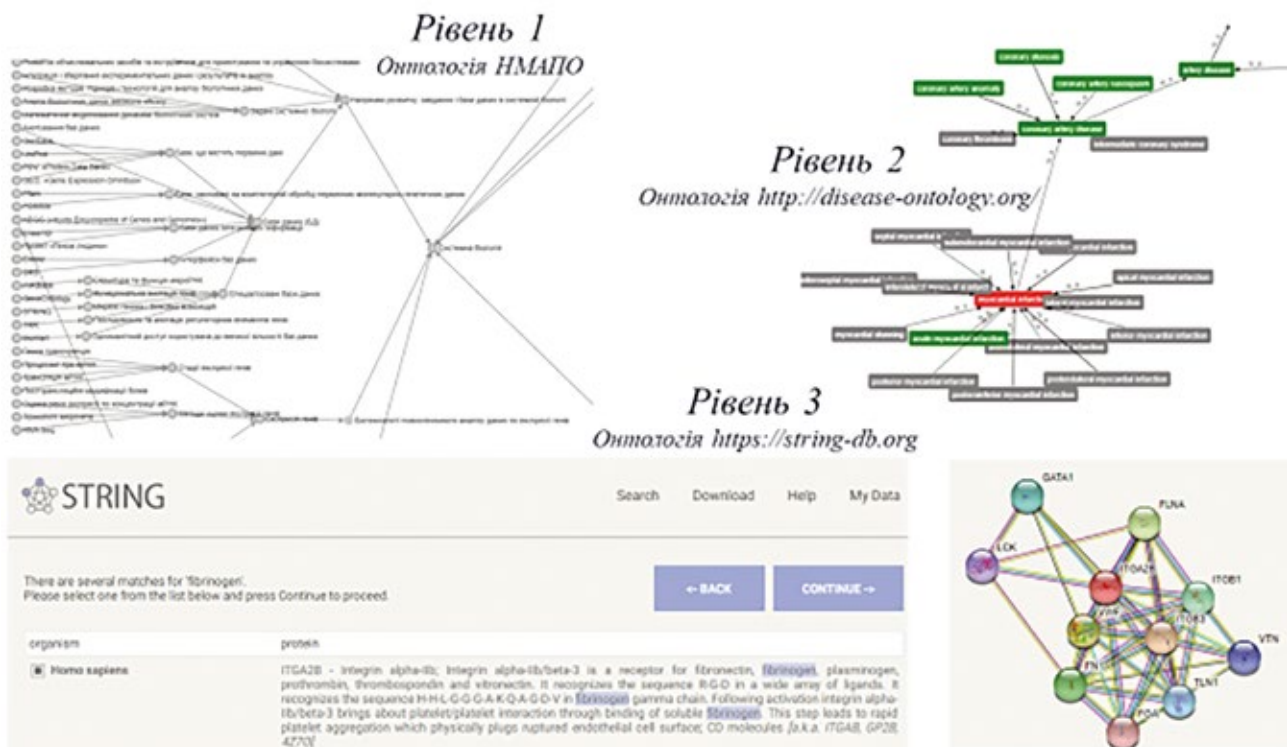


Рис. 17. Схема реалізації багатомірності/ багаторівневості онтології «Системна біомедицина»

Онтологія «Системна біомедицина» застосовувалася для забезпечення безперервного професійного розвитку лікарів і провізорів як мультиресурсний мережевий засіб, в середовищі якого реалізуються такі функції:

- відбору, накопичення, актуалізації інформації, проведення онтологічного та семантичного аналізу інформації, побудови тематичних глосаріїв, тезаурусів, каталогів тощо на основі виділення категоріальних рівнів мовно-онтологічних описів медичних знань засобами онтологічного моделювання;
- контекстно-орієнтованої тематичної класифікації та каталогізації інформації;
- онтологічного управління та дослідницького інжинірингу, що забезпечують встановлення ієрархічних структур на всіх рівнях мовно-онтологічного опису медичних знань;
- формування контекстної зв'язності інформаційних масивів на основі виявлення контекстних невизначеностей та їх включення в існуюче або створюване мережеве онтологічне представлення шляхом автоматичної класифікації та доозначення;
- витягу з множини текстових документів, що відображають медичні знання, нових знань, їх системно-онтологічної структуризації і формально-логічне подання у вигляді інтерактивних документів;
- агрегації та інтеграції в єдине мережецентричне онтологокероване середовище фізично та тематично розподілених гетерогенних інформаційних масивів різних форматів, створених

- за різними стандартами та технологіями, що описують сучасні біомедичні знання;
- забезпечення інтеперабельності інформації не лише на структурному та синтаксичному рівнях, а й на семантико-лінгвістичному, що забезпечує максимально повний доступ до інформації з біомедицини;
- усунення змістових конфліктів між інформаційними одиницями та дублювання інформації;
- доступу до сучасних медичних знань географічно віддаленим та маломобільним користувачам;
- підключення через інтерфейси інтеперабельної взаємодії користувачів до інших онтологій та ІС з метою розширення їхніх можливостей на основі використання технології обміну даними з іншими системами;
- формування онтологічних капсул знань, що включають мережеве онтологічне представлення конкретної галузі медицини, семантично пов'язані мережеві інформаційні ресурси та підключені індекси додаткових інформаційних джерел за потребою, а також індекси контекстної зв'язності з тематично спорідненою науковою інформацією.

Онтологія «Системна біомедицина» може стати першим кроком на шляху до розроблення та впровадження науково-технологічних і методологічних основ STEM-освіти в Україні в галузі системної біомедицини, що поєднує широке коло дисциплін — від математичних до системної біоінженерії, системної біоінформатики тощо. Сьогодні, коли питання дистанційної та інтегрованої освіти



Рис. 18. Онтологічний інтерфейс онтології «Ішемічна хвороба серця»

є архіактуальним, використання біомедичної онтології у початковому процесі сприятиме підвищенню якості та швидкості засвоєння знань завдяки врахуванню механізмів когнітивного навантаження та ергономіки. Онтологія може бути також використана в аналітичній діяльності органів влади системи охорони здоров'я, науково-дослідницькій діяльності в галузі розробок інноваційних рішень.

Онтологічний інтерфейс складається з трьох частин: ліва — навігатор онтологією, що відповідає таксономії (структурі) онтології, верхня — функціональне меню, центральна — основна форма відображення об'єктів онтології (рис. 18, 19).

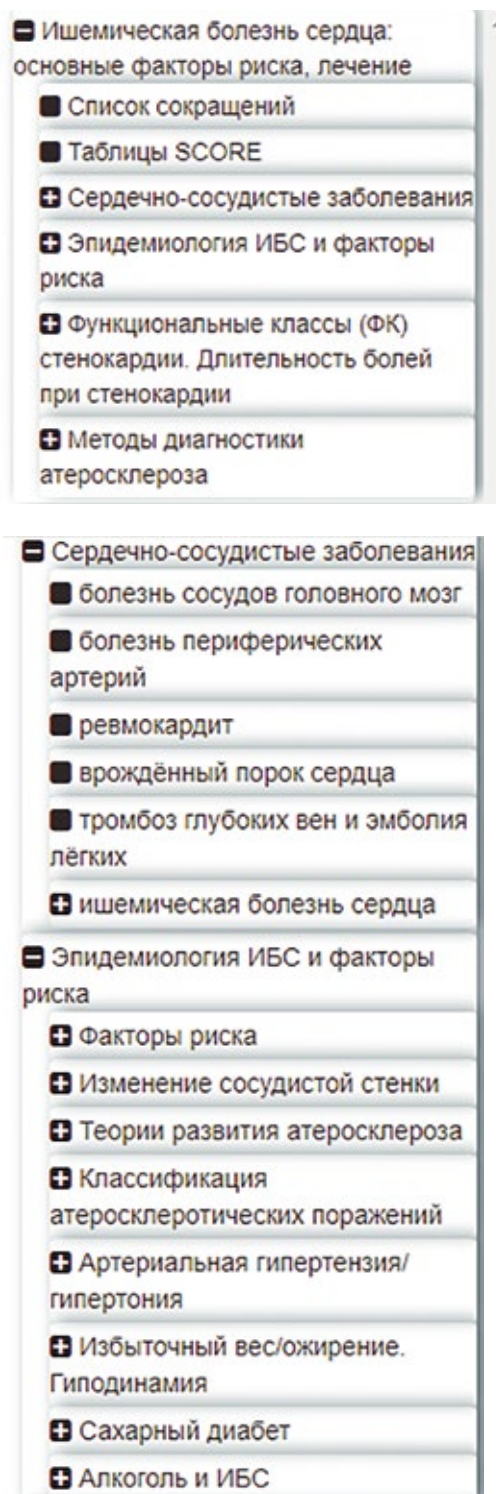


Рис. 19. «Меню» онтології

Положення індикатора розгортки **+** ліворуч від головного об'єкта онтології з іменем «Ішемічна хвороба серця» вказує на те, що вона має пов'язані з нею об'єкти, наведені нижче у вигляді переліку.

Те ж саме означає індикатор на нижчому рівні онтології. Відкрити перелік пов'язаних об'єктів можна змінивши положення індикатора.

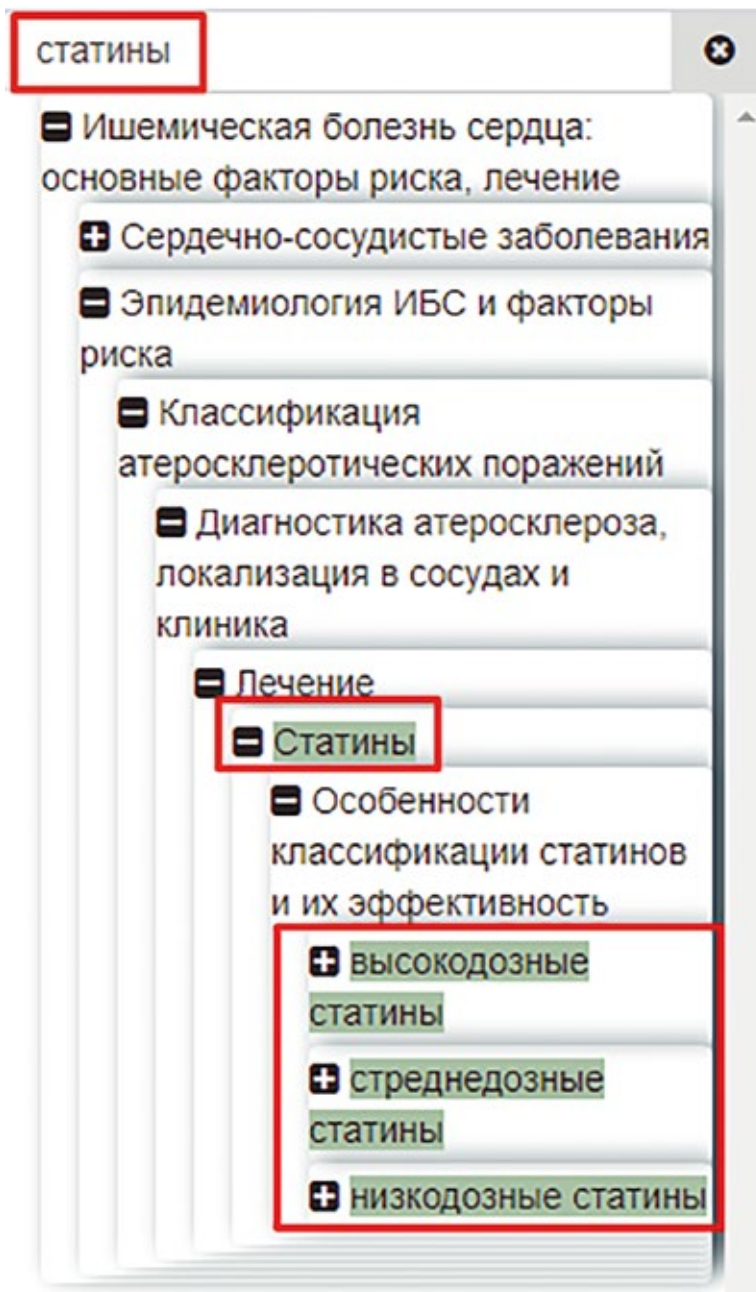


Рис. 20. Пошук за назвою об'єкта в «меню» онтології

У рядку пошуку здійснюється пошук об'єкта онтології за його назвою (рис. 20). В результаті пошуку об'єкти онтології, у назвах яких знайдено пошуковий запит, виділяються кольором, об'єкти, пов'язані з ними, розкриваються, а всі інші — приховуються.

Якщо скоротити пошуковий запит до одного символу або натиснути кнопку **X**, пошук припиниться, всі об'єкти відобразатимуться в початковому стані.

Натиснення лівою кнопкою миші на назві об'єкта онтології робить його головним об'єктом у робочій області екрану (рис. 21).

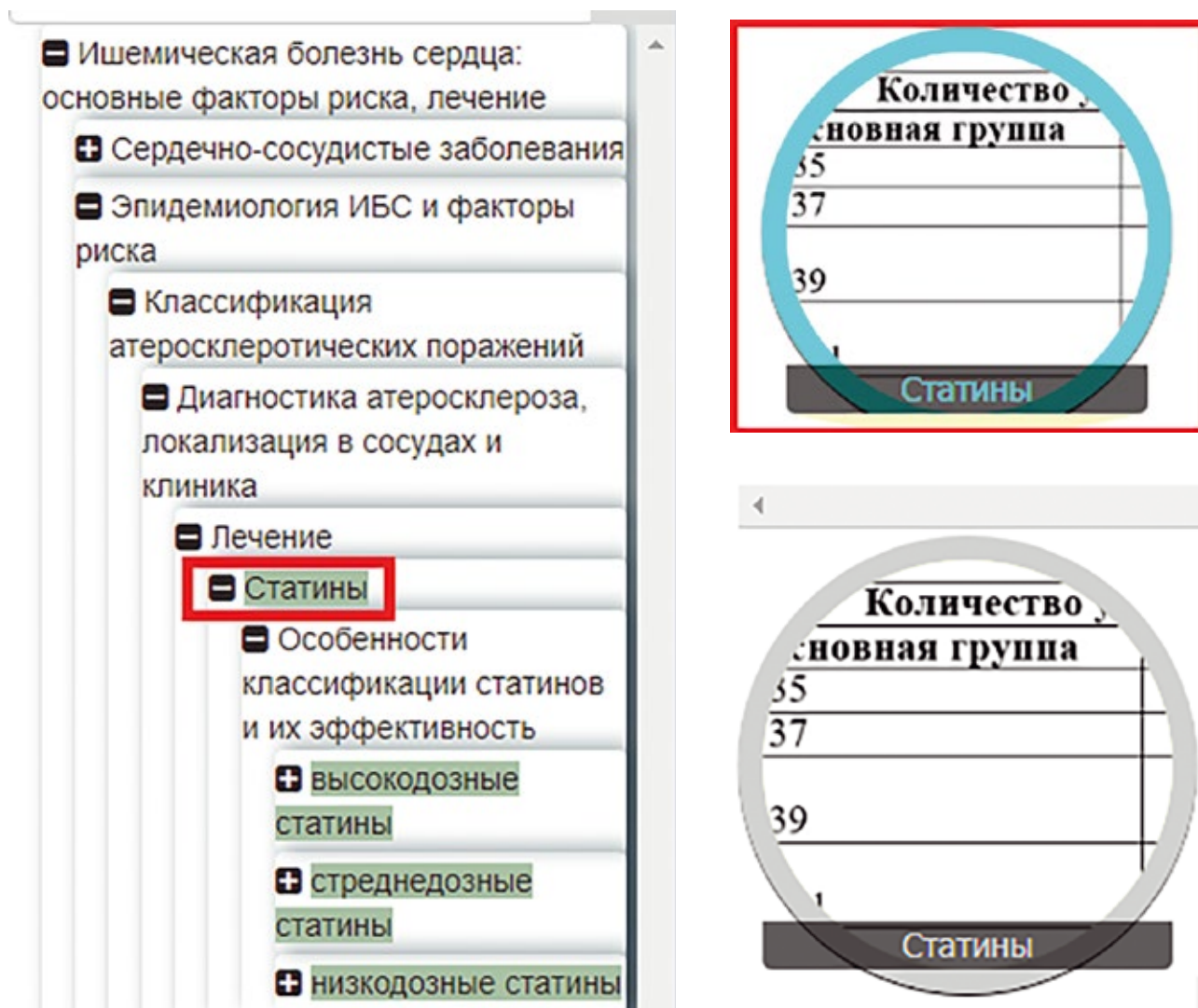


Рис. 21. Работа з «меню» онтології

Верхнє функціональне меню містить основні керуючі елементи, що використовуються в роботі з онтологією (рис. 22).

Поряд із назвою поточної онтології розміщений індикатор кількості видимих на даний момент об'єктів (наприклад, «32») і загальну кількість об'єктів онтології (наприклад, «538»)




Кнопка «Ієрархічний фільтр»  дозволяє показати або приховати режим відображення об'єктів онтології за ієрархією, заданою в таксономії (рис. 23).




Рис. 22. Верхнє функціональне меню онтології «Ішемічна хвороба серця»



Рис. 23. Ієрархічний фільтр верхнього функціонального меню онтологічного інтерфейсу

Кнопка «Особиста бібліотека»  відкриває перелік доступних для перегляду онтологій, семантично пов’язаних із онтологією «Ішемічна хвороба серця», а «Бібліотека додатків»  — перелік доступних онтологічних інструментів (інструмент «ПОШУКОВА ПРИЗМА»).

Кнопка «Налаштування»  відкриває форму зміни налаштувань роботи з онтологічним інтерфейсом (рис. 24).

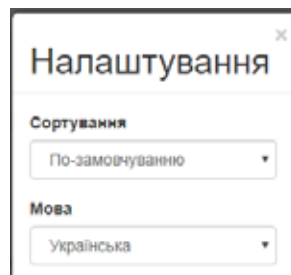


Рис. 24. Вікно налаштувань онтологічного інтерфейсу

«Сортування» визначає спосіб відображення об’єктів онтології у робочій зоні: «По-замовчуванню» — за положенням, заданим у таксономії, «Назва» — в алфавітному порядку (за абеткою) (рис. 25).

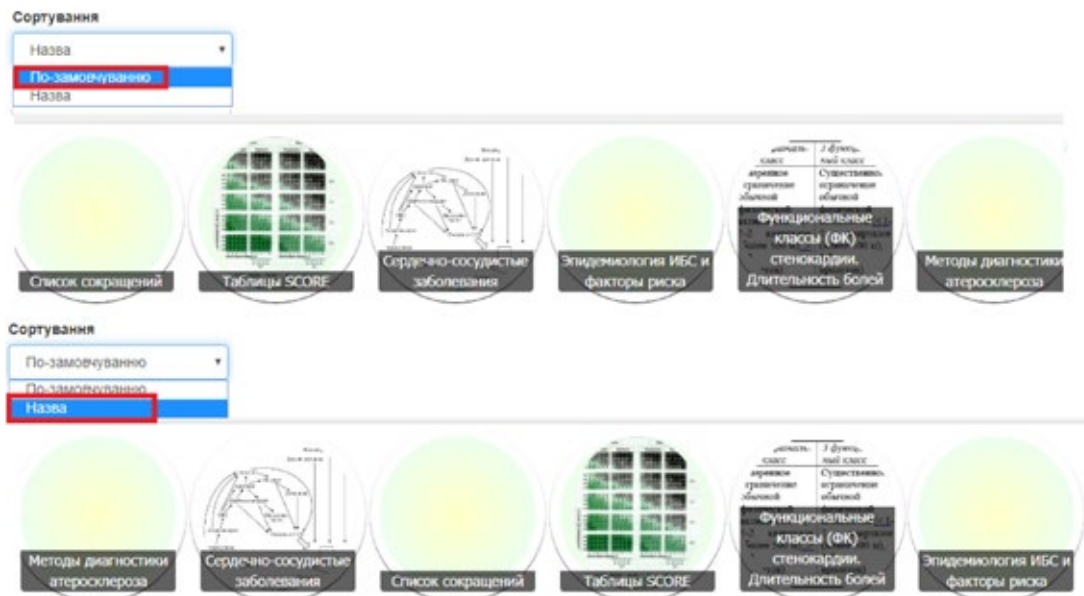


Рис. 25. Фільтр сортування об’єктів онтології у вікні налаштувань

«Мова» визначає мову інструментів онтологічного інтерфейсу (рис. 26).

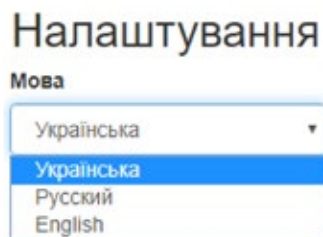



Рис. 26. Фільтр вибору мови онтологічного інтерфейсу у вікні налаштувань

Кнопка «Зовнішній пошук»  переходить до пошуку інформації у мережі Інтернет. За замовчуванням і без можливості зміни, пошук здійснюється в пошуковій платформі Google. Для цього необхідно виділити будь-яке слово з назви чи тіла онтологічного інтерфейсу та натиснути кнопку «Зовнішній пошук» (рис. 27). При пошуку на тлі кнопки «Зовнішній пошук» відображається кількість символів пошукового запиту

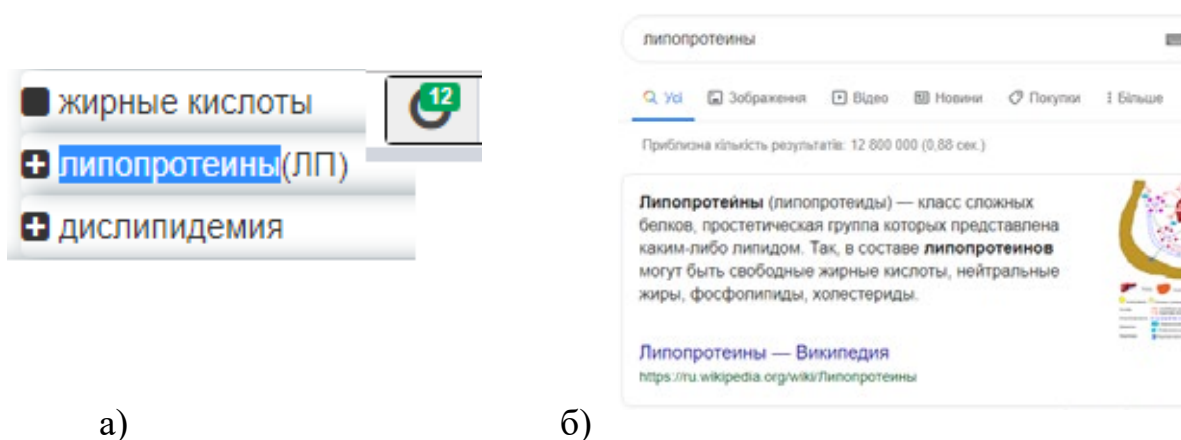



Рис. 27. «Зовнішній пошук»: а) формування пошукового запиту; б) результати пошуку

Кнопка «Внутрішній пошук»  здійснює перехід до семантично пов'язаних внутрішніх джерел інформації за пошуковим запитом з об'єкта онтології. Для формування пошукового запиту необхідно виділити слово або словосполучення, утримуючи натиснутою ліву клавішу миші. При пошуку на тлі кнопки «Внутрішній пошук» відображається кількість символів пошукового запиту (рис. 28).

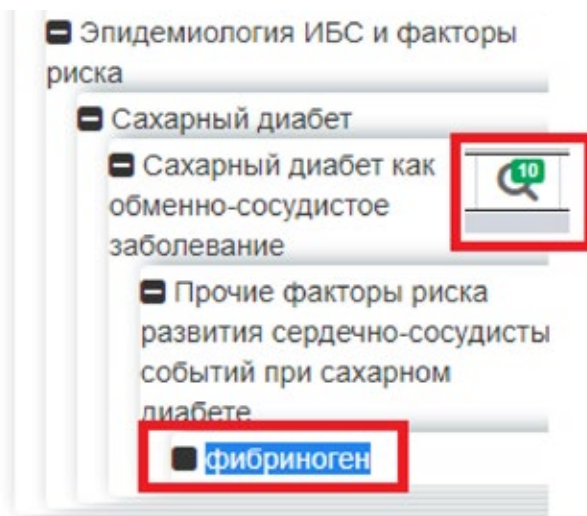


Рис. 28а. «Внутрішній пошук»: формування пошукового запиту

У наведеному прикладі в результаті пошуку було знайдено 1 посилання на внутрішню бібліотеку та 2 об'єкти з проіндексованих джерел.

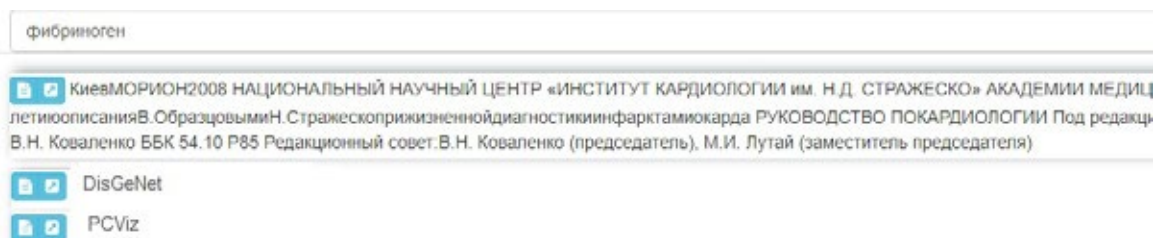


Рис. 286. «Внутрішній пошук»: результати пошуку

Керування відображенням результатів пошуку	Відображення результатів пошуку
 Деталі	<p>ФИБРИНОГЕН ОБРАЗУЕТ полимер фибрин II Протромбин Тромбин, фермент. Полимеризуется в ФИБРИНОГЕН, активирует факторы V, VIII, XIII, стимулирует противосвертывающую систему</p>
 Перехід	
 Перехід	

Рис. 28в. «Внутрішній пошук»: перегляд результатів пошуку

Кнопка «Дослідження джерел» викликається тим же алгоритмом, що й «Внутрішній пошук» та «Зовнішній пошук» і є графовим представленням результатів внутрішнього пошуку, де головна вершина — це пошуковий запит, дочірні вершини — пошукові результати, прапор, який забарвлює дочірню вершину — мова пошукового результату (рис. 29).

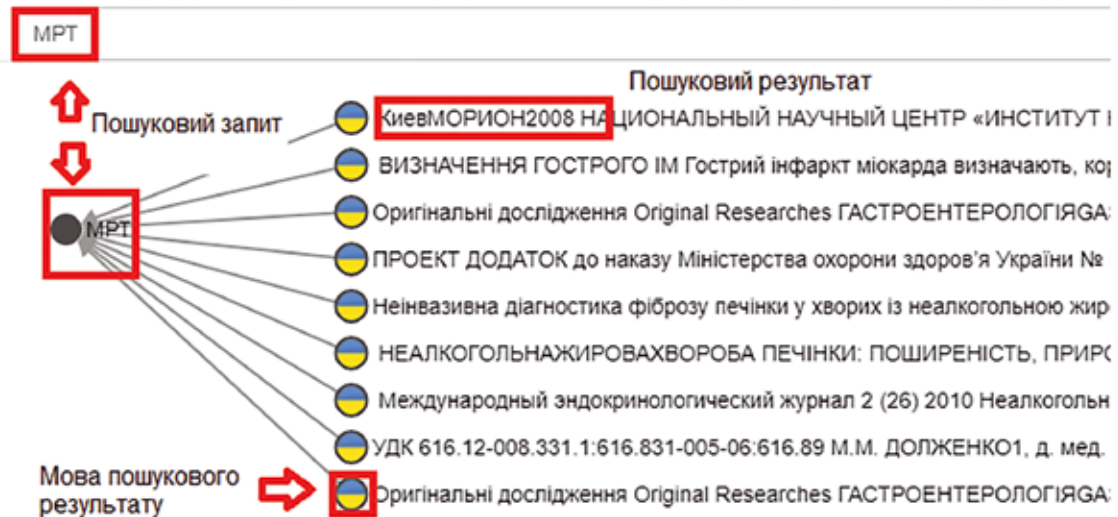



Рис. 29. Дослідження джерел. Загальний вигляд

При подвійному натисненні на вершину, можна побачити деталі об'єкту, а також здійснити перехід (рис. 30).

 [Перехід](#) **КиевМОРИОН2008 НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ И КАРДИОЛОГИИ им. Н.Д. СТРАЖЕСКО» АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК Украины**
 Посвящается 100-летию описания В. Образцовыми Н. Стражеско прижизненной диагностики РУКОВОДСТВО ПО КАРДИОЛОГИИ Под редакцией члена-корреспондента Академии Медицинских Наук Украины, профессора В.Н. Коваленко ББК 54.10 Р85 Редакционный (председатель), М.И. Лутай (заместитель председателя)

основных факторов риска и предъявляет более жесткие требования к максимально допустимым величинам АД, с другой стороны, контроль АД, гиперлипидемии и гипергликемии положительно отражается на прогнозе жизни больного.

Как уже упоминалось, наиболее патогенным




в развитии метаболического синдрома является абдоминальный тип ожирения. КТ и МРТ позволили изучить особенности распределения жира при абдоминальном ожирении. На основании полученных данных жировую ткань разделяют на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Именно повышение количества висцерального жира, как правило, сочетается с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, АГ и липидными нарушениями. Строение


фибриноидного некроза или (значительно чаще) гиалиновой дегенерации, которую называют липогиалинозом. Лакунарные инфаркты, отмечаемые в 2-3 раза чаще, чем мозговые кровоизлияния, иногда протекают бессимптомно, их вы-

Рис. 30. Дослідження джерел. Деталі

Кнопка «Вхід»/«Вихід» дозволяє увійти або вийти з особистого кабінету користувача за допомогою логіну та паролю. Онтологічний кабінет — віртуальний простір, призначений для формування авторизованим користувачем персонального інформаційного-дослідницького середовища, що надає таких можливостей:

- використовувати інструменти онтологічного кабінету;
- додавати, редагувати та видаляти онтології;
- додавати одиниці контенту до онтологічного кабінету;
- пропонувати матеріали для розміщення в середовищі онтологій.

У правій частині верхнього меню знаходяться кнопки зміни способу відображення об'єктів    в основній частині інтерфейсу.

Об'єктне відображення  виводить об'єкти у вигляді ієрархічних рівнів, заданих таксономією. На верхньому рівні користувачем обирається об'єкт онтології, і на основі семантичних відношень пов'язаних із ним об'єктів (батьківських, дочірніх або суміжних — залежно від налаштувань) формується наступний рівень.

У залежності від виду вершин, на кожній із них містяться два об'єкти — «Фільтрувати оточення» та «Деталі» — якщо вершина містить підкласи інформації; «Деталі» — на будь-якій вершині.

Перший елемент має функції, аналогічні до функцій «Ієрархічного фільтра» (рис. 31).



Рис. 31. Керуючий елемент «Фільтрувати оточення» об'єкта онтології

Інші — відображають інформацію про обраний об'єкт (рис. 32).

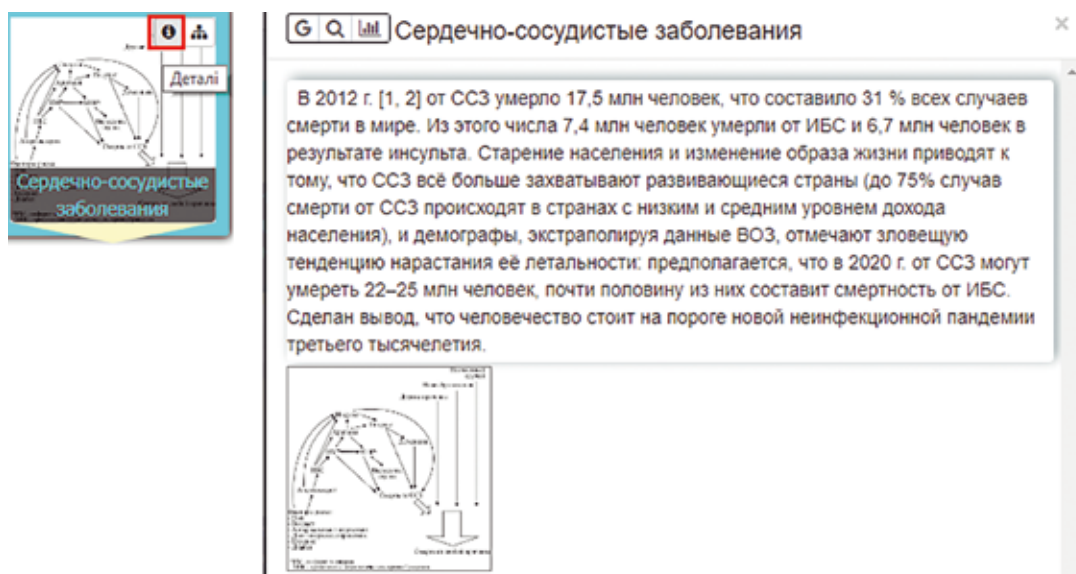


Рис. 32. Керуючий елемент «Деталі» та вікно метаданих об'єкта онтології

В інформаційній картці об'єкта онтології, що відкривається керуючим елементом «Деталі» також є можливість пошуку в зовнішніх і внутрішніх джерелах інформації (кнопки «Зовнішній пошук», «Внутрішній пошук», «Дослідження джерел» у верхньому правому куті екрана).


Якщо поточний об'єкт має пов'язані (згідно налаштувань за замовченням) об'єкти, при наведенні курсору нижня частина об'єкта перетворюється на стрілку, то при натисненні лівої кнопки миші на такому об'єкті утвориться додатковий рівень нижче поточного із пов'язаних з ним елементів.

На початку кожного рівня (крім вищого) є іконка копії обраного на вищому рівні об'єкта — об'єкт-класу. Дана копія є пасивною і не містить керуючих елементів.

Табличне відображення об'єктів онтології є таблицею іменованих атрибутів (метаданих) об'єктів та їх значень. У даному варіанті відсутнє (рис. 33).



Рис. 33. Об'єктне відображення елементів онтологічного інтерфейсу

Графове відображення  візуалізує таксономію структури онтологічного реєстру архівних документів або його складових у вигляді графа (рис. 34).

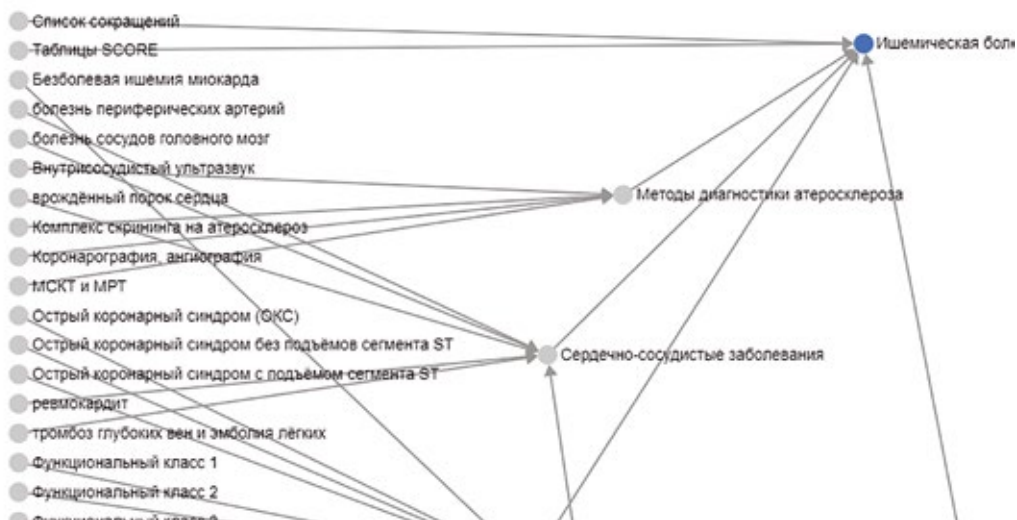


Рис. 34. Графове відображення елементів онтології

Кнопка  дозволяє відобразити онтологію у вигляді Т-призми (рис. 35).

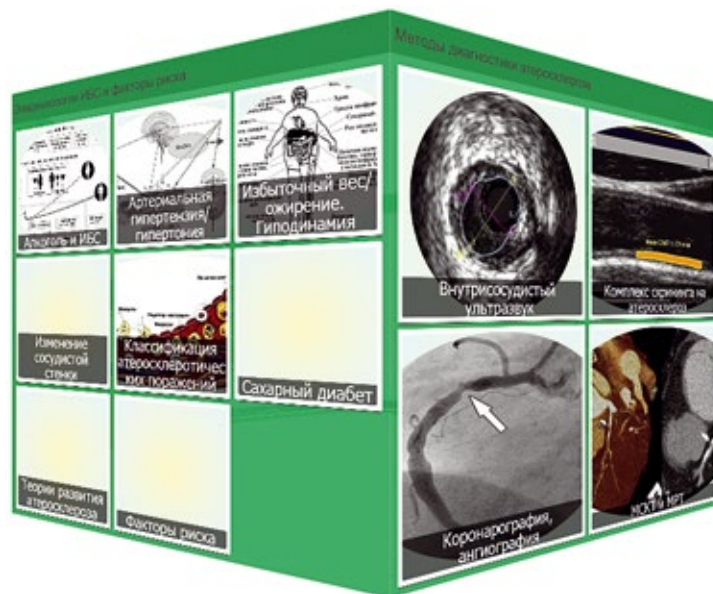


Рис. 35. Т-призма

Технологічно «Т-призма» являє собою набір прямокутників-екранів, що відображають прев'ю (від англ. Preview — попередній перегляд) змісту архівних документів, пов'язаних із життям, творчістю та вшануванням пам'яті Т. Г. Шевченка, агрегованих у вершинах онтографа та впорядковані за приналежністю до архівних установ.

Всі екрани є рівноправними, рівновеликими та об'єднуються в одну фігуру, що є правильною прямою призмою (основи призми, правильні багатогранники, відсутні). Кожна грань може містити вкладені об'єкти — елементи призми, що активується натисненням на об'єкт лівою кнопкою миші (рис. 36).

При цьому, всі функції пошуку, фільтрації та налаштувань є ідентичними для даного режиму перегляду.



Рис. 36. Відкриття об'єкту онтології з призми

Об'єкт грані (елемент призми) — мініатюра (англ. thumbnail, зображення попереднього перегляду), зображення із супроводжувальним текстом.

Перегляд усіх граней «Т-призми» здійснюється шляхом її оберту (зліва направо та зправа наліво) за допомогою утримання натиснутою лівої клавіші миші.

Можливе також переключення граней шляхом натискання в режимі ієрархічного фільтра на вершини чи класи інформації (рис. 37).

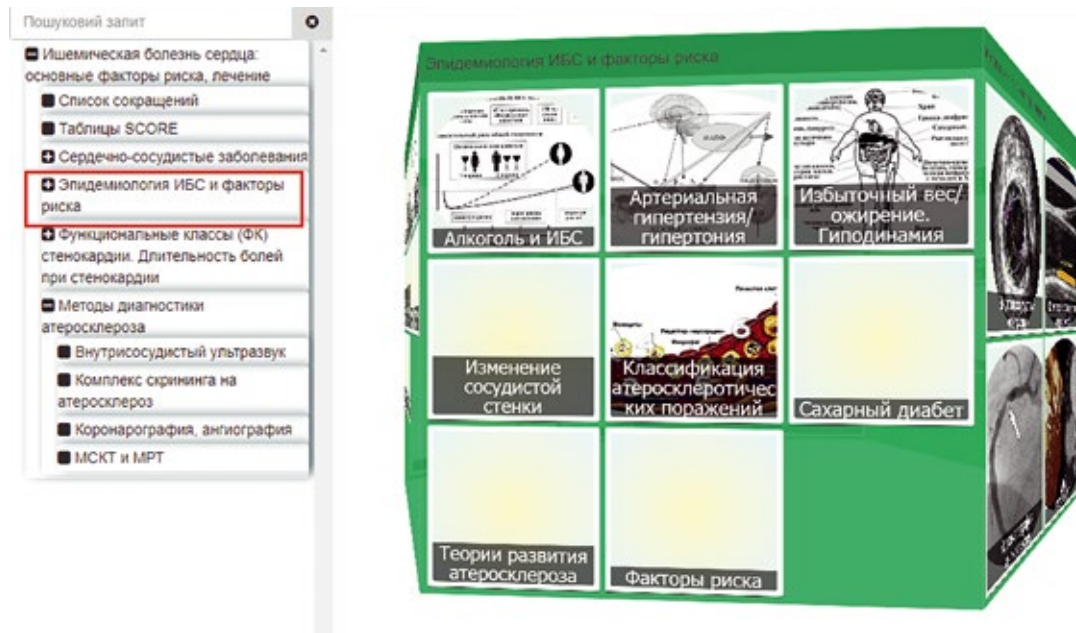


Рис. 37. Ієрархічний фільтр і Т-призма

Хоча основною функцією пошукової призми є відображення агрегованих джерел інформації, вона також має деякі додаткові функції, які можна використовувати, щоб допомогти користувачам у їхній роботі. Користувачі можуть отримати доступ до цих функцій за допомогою головного горизонтального меню.

Основна додаткова функція — перегляд онтології, що використовувалася для створення пошукової призми, доступна натисненням на кнопку онтографічного представлення у верхньому меню. Онтологія відобразатиметься у вигляді онтографу (рис. 38). Переглянувши онтологію, можна переключитися назад на пошукову призму. Також можна приховати ієрархічний фільтр для адаптації відображення при роботі з мобільними пристроями.

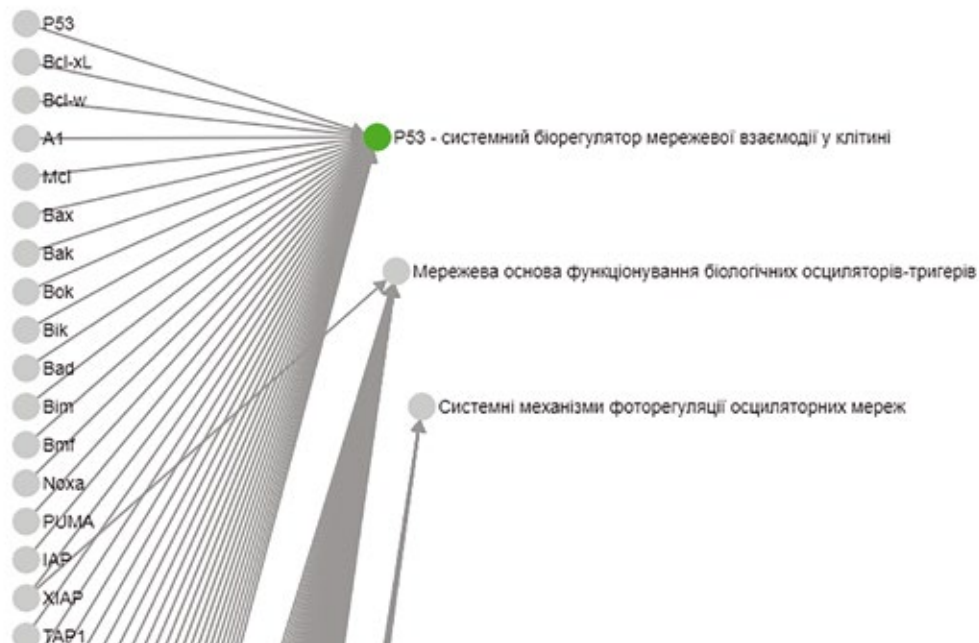


Рис. 38. Відображення онтології у вигляді онтографічного представлення

За допомогою ієрархічного фільтру можна перемикатись як між гранями, так і між об'єктами на гранях. Зазначимо, що при переключенні між гранями потрібно деякий час зачекати, адже індексація під кожену грань і під вкладені вершини в ній проходить наново (рис. 39).

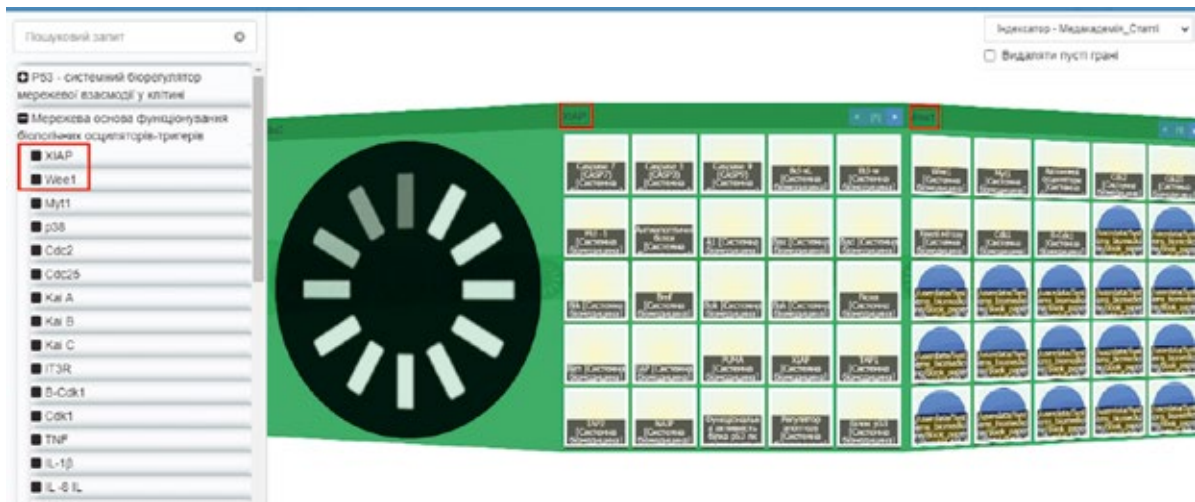


Рис. 39. Відображення вершин у процесі завантаження грані

Оскільки онтологія з різними гранями призми може бути досить складною, орієнтуватися в них може бути важко. У цьому випадку використовується окреме поле пошуку (рис. 40) в ієрархічному фільтрі, що дозволяє здійснювати пошук конкретного пошукового запиту, після чого вкладена призма буде відкрита та повернена відповідною гранню (рис. 41).

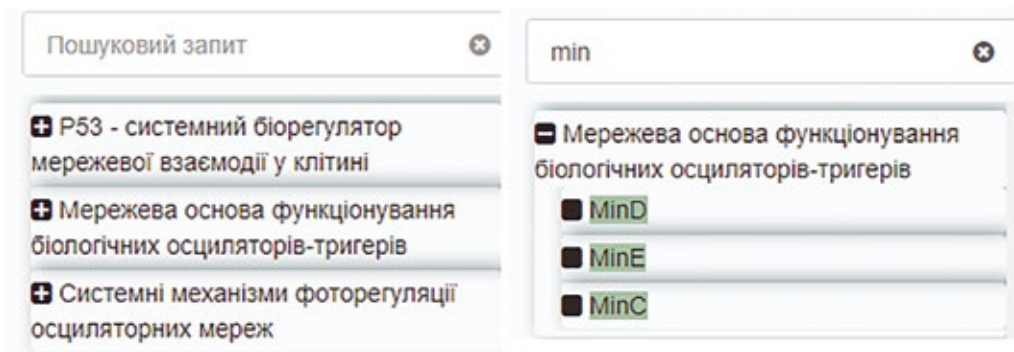


Рис. 40. Пошук елементів у ієрархічному фільтрі

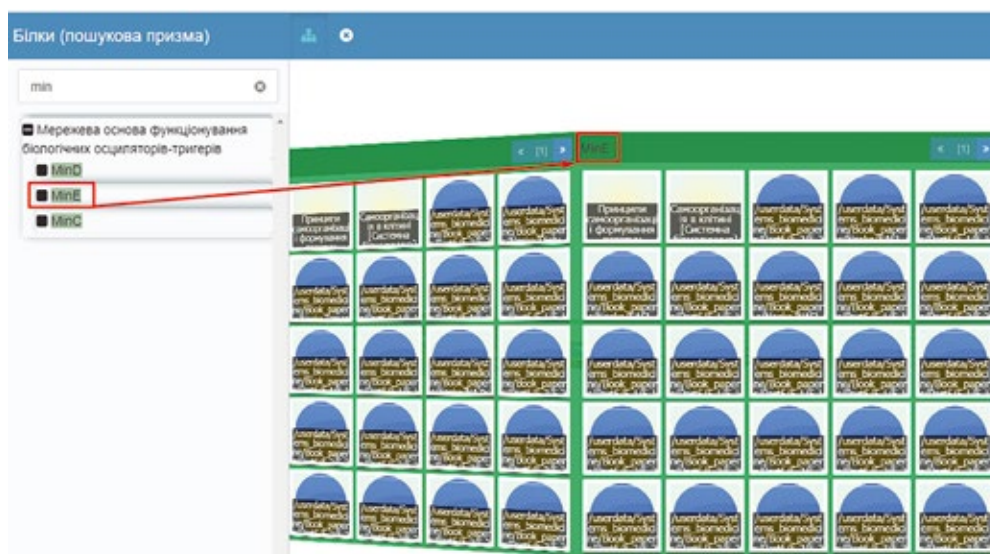


Рис. 41. Пошук та вибір запиту

Отже, створено теоретичний міст між даними системної біології та системної медицини.

Полегшення тлумачення медичних термінів. Сьогодні існує багато інформаційних систем у галузі охорони здоров'я, характеризуються використанням різних концептуалізацій, що ускладнює взаємодію між ними. Використання онтології допоможе вирішити цю проблему. Оскільки онтології задовольняють критерію узгодженості, різні концептуалізації, що відповідають різним предметним областям, можуть бути пов'язані онтологією предметної області. Далі програмне забезпечення може взаємодіяти з використанням засобів доступу, що надаються цією онтологією. Цей підхід називається розробленням програмного забезпечення на основі онтологій.

Такий самий підхід можна використовувати для розроблення баз даних і знань. Пропозиція підходу онтолого-керованих баз даних полягає у використанні онтології як першого рівня специфікації бази даних. Ця онтологія потім спеціалізується для визначення концептуальної моделі. Оскільки кожна конкретна система має особливі вимоги, різні концептуальні моделі можуть бути побудовані на одній і тій самій багатомірній онтології. Зв'язок між онтологіями, концептуальними та логічними моделями зберігається в базі даних. Ця архітектура забезпечує еволюцію концептуальної моделі і онтології, забезпечує загальний доступ до інформації через онтологію. Перевага такого підходу полягає в тому, щоб прояснити, що спільного є між двома системами, а що відрізняється.

Концепція узгодження онтологій системної біології та системної медицини (об'єднання Л-систем в Л-середовище) надасть можливість медичним працівникам визначити подібні семантично пов'язані терміни, які представлені гетерогенно, тим самим полегшуючи інтерпретацію медичних знань.

Скорочення медичних помилок. В області охорони здоров'я відсутня уніфікована термінологія, а кількість різноманітних біомедичних онтологій перманентно збільшується, що призводить до семантичної гетерогенності і, отже, до проблеми семантичної інтероперабельності. Однак створення теоретичного мосту між даними системної біології та системної медицини у вигляді багатомірної онтології допоможе вирішити неоднозначності в онтологічних термінах і поняттях, тим самим сприяючи медичній інтерпретації і зменшуючи медичні помилки.

Інтеграція даних. Доменна онтологія — єдиний артефакт, що дозволяє узгодити на рівні семантики моделі різнорідних джерел даних. Коли онтології домену явно представлені в базах даних, інтеграція може бути повністю автоматизована, навіть якщо кожне джерело спеціалізується локально на загальній онтології. У підходах семантичної павутини зв'язок між джерелом і онтологією зазвичай підтримується метаданими. Інтеграція часто відбувається автоматично, тому що онтології, використовувані в цьому процесі, фіксують та ідентифікують концепти формальним і унікальним способом.

При обробленні природної мови зв'язок між джерелами і онтологією складається зі слів, що містяться в документах. У більшості слів, що мають контекстно-залежне значення, процес інтеграції часто здійснюється за допомогою користувача, щоб забезпечити значущі результати.

Багатомірні онтології забезпечують інтеграцію даних у сфері охорони здоров'я. Наприклад, інтеграція онтології лікарських засобів для клінічних випробувань, де діюча речовина (вихідна сутність) узгоджується з лікарським засобом (цільова онтологія), призводить до трансформації сутності, що фіксує властивості препарату з вихідної онтології та інформацію про дозування для конкретного медичного стану з цільової онтології.

Висновки.

1. Виконано концептуалізацію основних положень системної біології для створення теоретичного мосту між даними системної біології та системної медицини. По суті створено новий напрям — системна біомедицина. Показано, що системно-біологічний і системно-медичний аналізи вимагають широкого застосування мультидисциплінарних і трансдисциплінарних підходів.

2. Вперше створено технологію інтелектуального мосту між базами знань системної біології та системної медицини для забезпечення активного впровадження акумульованих у них даних; запропоновано новий метод оцінювання стану пацієнта з ІХС та новий метод прогнозування наслідків лікування на основі моделювання *in silico* та використання онтологічних моделей знань.

3. Інтегрована глобальна мережа біомолекулярних взаємодій між генами та хворобами представлена в структурі інтерактивних взаємодій після завантаження з баз даних: STRING, BID, BioGrid, Int Act, Dir тощо. Підкреслено, що в топ-десятьку

генів, що обумовлюють більшість захворювань людини входять гени, що беруть участь у виникненні та розвитку інтеграційних пресів при онко, нейродегенеративних, кардіологічних та імунно-запальних захворюваннях. Це підтверджує генетичну основу коморбідності ССЗ та відображає генетичну специфічність комбінованих фенотипів, що відрізняються від ізольованих хвороб. Встановлена р53 -залежна участь мережових петель сигналізації в мережовій взаємодії у клітинах, як найважливішого механізму системної регуляції перемикань фенотипів між такими процесами як виживання, старіння та загибель клітини.

4. Показано, що кількісний системний аналіз може дати нове уявлення про молекулярні механізми в клітці, сформувані нові концепції організації, координації і регулювання клітинних процесів. Проведено попередні дослідження щодо розроблення імітаційних моделей у форматі *in silico* для визначення ролі тригерних реакцій і тригерних каскадів у виникненні ішемічної хвороби серця та метаболічного синдрому.

5. Розроблено структуру багатовимірних онтологій і універсальний конструктор навчальних курсів для систематизації знань з ішемічної хвороби серця в процесах безперервного професійного розвитку.

6. Обґрунтовано роль системних взаємодій у мікроРНК в патогенезі серцево-судинних захворювань. Концептуально узагальнено роль просторових тригерних хвиль у системній біології і системній медицині.

7. Систематизовано дослідження з процесу самозборки, що призводить до формування функціональної тканини клітинним способом, яке не вимагає зовнішнього введення енергії.

8. Досліджено прогностичні моделі ризику розвитку ішемічної хвороби на основі інтегративного системного біологічного підходу.

9. Фундаментальну біологію гормонів серця слід розглядати як систему координації змін серцевої функції і гомеостатичних функцій організму. Концептуалізація гормонів серця допомогла ідентифікувати білкові фактори, що секретуються клітинами серця, їх принципи взаємодії (паракрінні, аутокрінні, дистантні взаємодій). Методи одноклітинної мультиоміки (в тому числі, аналіз одноклітинного транскриптома) дозволяють більш точно ідентифікувати клітини, що демонструють підвищену експресію гормонів серця та інших білків, а також особливості секреторних механізмів всередині клітин.

10. За рахунок інтероперабельності й інтегративності знання-орієнтованих інформаційних ресурсів і систем, що створено за різними стандартами та форматами, але відібрано за рівнем якості та корисності за змістом, у середовищі інтерактивної системи знань забезпечується мережецентрична синхронізація взаємодії усіх категорій учасників процесу ознайомлення, вивчення або дослідження та створення знань, пов'язаних із обраною предметною областю. На основі засобів *Semantic web* інтерфейс взаємодії з мережевими розподіленими інформаційними ресурсами та інтерактивними системами знань адаптується під тематичний профіль діяльності кожного окремого суб'єкту діяльності.

11. Оброблення *Big Data* в медицині є перспективним процесом дослідження та аналізу великої кількості складних гетерогенних даних різної природи: біомедичних, електронних медичних карт, фармацевтичних, правових, страхових, публікацій у соціальних мережах тощо.

12. Оцінено можливості персоніфікованої медицини для страхової медицини на основі використання системної медицини.

ДЕЯКІ ДРУКОВАНІ ПРАЦІ
З ТЕМАТИКИ НАУКОВО-ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ

1. Щодо парадигми поєднання системно-біологічних і системно-медичних уявлень для формування нового погляду на діагностику та лікування ішемічної хвороби серця / О. П. Мінцер, Л. Ю. Бабінцева, Н. В. Харченко // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 1. — С. 5-12.
2. Трансдисциплінарне представлення інформації за допомогою внітерактивної документації. / О. П. Мінцер, В. В. Приходнюк, О. Є. Стрижак, О. М. Шевцова // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 1. — С. 47-52.
3. Теоретико-методические и практические основы по разработке и внедрению специализированных составляющих медицинского электронного паспорта человека / В. П. Карпенко, О. П. Минцер, А. В. Сарканыч, Б. В. Карпенко // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 1. — С. 20-36.
4. Системно-біологічні та системно-медичні уявлення про функціонування організму. Частина 1. Упорядкування та структурування медичної інформації / О. П. Мінцер // Медична інформатика та інженерія. — 2008. — № 2. — С. 5-12.
5. Кардіологічні аспекти мережевої медицини / О. П. Мінцер, В. М. Заліський // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 3. — С. 17-27.
6. Методи системної біології в оцінюванні глобальних перебудов клітинного метаболізму при хронічних захворюваннях обміну речовин / О. П. Мінцер, В. М. Заліський // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 3. — С. 36-43.
7. Концептуальні підходи до алгоритмізації процесів моніторингу показників стану організму / Я. О. Шевченко // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 3. — С. 68-70.
8. Онтологічна модель для вдосконалення діагностики та вибору тактики ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки / Харченко Н. В., Носко Н. О., Шевцова О. М. // Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини — 2018 : всеукр. наук.-метод. відеоконф., 25-26 квітня, м. Запоріжжя. — Запоріжжя, 2018. — С. 63-64.
9. Патент на корисну модель № 127100 України МПК 2018.01 A61M 16/00 A61N 1/00 A61G 10/02 (2006.01) Спосіб підвищення функціональних резервів людського організму та резистентності до захворювань / Щукін В. С., Мінцер О. П. — Власники: Щукін Володимир Сергійович, Мінцер Озар Петрович. — № u 2018 02910, заявл. 22.03.2018, опубл. 10.07.2018. — Бюл. № 13.
10. Патент на корисну модель № 126352 України МПК 2018.01 G 01N 21/00 G 01N 33/48 (2006.01). Спосіб індивідуального підбору лікарських препаратів при лікуванні залізодифіцитних анемії / Пісоцька Л. А., Мінцер О. П., Глухова Н. В., Кочкарова Я. Д. — Власник: Пісоцька Людмила Анатолійовна. — № u 2018 01746, заявл. 21.02.2018, опубл. 11.06.2018. — Бюл. № 11.
11. Концептуальні засади застосування методології системної біомедицини для аналізу розвитку серцево-судинних захворювань / О. П. Мінцер, В. М. Заліський // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 4. — С. 29-40.
12. Концептуальні узагальнення про роль просторових тригерних хвиль у системній біології та системній медицині / О. П. Мінцер, В. М. Заліський // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 4. — С. 5-15.
13. Реєстр спадкових порушень метаболізму / Стецюк В. З., Бабінцева Л. Ю., Іванова Т. П. та ін. // Медична інформатика та інженерія. — 2018. — № 4. — С. 25-28.
14. Трансформування знань з атерогенезу: використання нано-асоційованих біотехнологій і мережевого аналізу / О. П. Мінцер, В. М. Заліський // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 1. — С. 4-24.
15. Мережева основа функціонування біологічних осциляторів — тригерів коливальних ланцюгів у клітинах і безклітинних системах. аналітичний огляд / О. П. Мінцер, В. М. Заліський, Л. Ю. Бабінцева // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 1. — С. 59-72.
16. Системна біологія старіння: моделювання молекулярних механізмів розвитку вікових захворювань. Концептуальний аналітичний огляд / О. П. Мінцер, В. М. Заліський // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 2. — С. 4-24.
17. Персоніфікована медицина як глобальна об'єднуюча мета розвитку страхової та системної медицини / Мінцер О. П., Горшков Є. В., Твердохліб О. І., Попова М. А. та ін. // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 2. — С. 38-44.
18. Системні взаємодії в мікроРНК у патогенезі серцево-судинних захворювань / Мінцер О. П., Заліський В. М. // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 3. — С. 4-19.
19. Перспективи та проблеми використання технологій BIG DATA в медицині / Петров В. В., Мінцер О. П., Крючин А. А., Крючина Є. А. // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 3. — С. 20-30.
20. Генерація процесів самоорганізації та самозборки в біологічній тканинній інженерії та регенеративній медицині / Мінцер О. П., Заліський В. М., Бабінцева Л. Ю. // Медична інформатика та інженерія. — 2019. — № 3. — С. 37-48.
21. Ensuring the continuity of medical care at the stage of patients rehabilitation / Sarkanich O., Shevtsova O., Mintser O. // Wiadomosci lekarskie. — 2019. — Tom LXXII, № 2. — P. 275-278.

22. Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the development of methodology and prospects are at the present scientific stage / Mintser O., Potiazhenko P., Nevoit G. // *Wiadomości Lekarskie*. — 2019. — Tom LXXII. — № 5. — P. 1117-1121.
23. The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathogenesis of hyperlipidemia / Kvit K., Kharchenko N., Kharchenko V., Chornenka O. et al. // *Wiadomości Lekarskie*. — 2019. — № 72 (4). — P. 645-649.
24. Трансформація післядипломної медичної освіти в умовах масового впровадження інформаційних технологій / Вороненко Ю. В., Мінцер О. П. // *Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України* : матер. XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р., м. Тернопіль. — Тернопіль : ТДМУ, 2019. — С. 28-29.
25. Когнітивна платформа моніторингу стану здоров'я. Використання в системі безперервного професійного розвитку лікарів та провізорів / Мінцер О. П., Попова М. А. // *Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України* : матер. XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р., м. Тернопіль. — Тернопіль : ТДМУ, 2019. — С. 291-292.
26. Принципи комплементарності та конгруентності в трансдисциплінарній освіті / Мінцер О. П., Бабінцева Л. Ю. // *Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України* : матер. XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р., м. Тернопіль. — Тернопіль : ТДМУ, 2019. — С. 207-208.
27. Тематичні онтології — функціональне ядро медичних інформаційних систем / Попова М. А, Носко Н. О., Суханова О. О. та ін. // *Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України* : матер. XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р., м. Тернопіль. — Тернопіль : ТДМУ, 2019. — С. 126-127.
28. Трансдисциплінарність як фундаментальна основа медицини майбутнього / Мінцер О. П., Дядик О. О. // *Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря*: матер. Міжнар. наук.-практ. конф., 10-11 квіт. 2019 р., м. Вінниця. — Вінниця: ТВОРИ, 2019. — С. 147-150.
29. Системні механізми фоторегуляції осциляторних мереж клітинного метаболізму та здоров'я людини / О. П. Мінцер, В. М. Заліський, Л. Ю. Бабінцева // *Медична інформатика та інженерія*. — 2019. — № 4 (48). — С. 6-25.
30. On Data Mining Technique for Differential Diagnostics Based on Data of Arterial Oscillography (Book Chapter) / Mintser O., Martsenyuk V., Vakulenko D. — *Mechanisms and Machine Science: Monography, Volume 70*, Springer, 2020. — P. 253-262. ISSN: 2211-0984
31. Імплементация принципів залучення пацієнтів (партиципация) до процесів діагностики та лікування : метод. реком. / О. П. Мінцер, Р. О. Моїсєнко, Л. Ю. Бабінцева та ін. — К.: НВП «Інтерсервіс», 2020. — 24 с.
32. Content parallels between systems biomedicine and e-health : Poster / Mintser O. P., Babintseva L. Yu., Sukhanova O. A., Shevtsova O. M. // *DigiHealthDay-2020*, 13.11.2020, Deggendorf, Germany.
33. Системна біомедицина (у двох томах). Т. 1. Концептуалізація / О. П. Мінцер, В. М. Заліський (розділ III у співавт. з Л. Ю. Бабінцевою, М. А. Поповою). — К.: НВП «Інтерсервіс», 2020. — 490 с. — ISBN 978-966-999-006-8.

*Примітка. Повний список використаної літератури при проведенні досліджень надано у заключному звіті про науково-дослідну роботу (містить близько 1000 посилань), а також у літературних джерелах до друкованих праць.