

Н.А. БЛАГОСКЛОНОВ,

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия, e-mail: nblagosklonov@gmail.com

Б.А. КОБРИНСКИЙ,

д.м.н., профессор, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия, e-mail: kba_05@mail.ru

РАЗРАБОТКА ОСНОВАННОЙ НА ЗНАНИЯХ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УДК 004.891.3

Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. *Разработка основанной на знаниях системы диагностики орфанных заболеваний (Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия)*

Аннотация. В работе рассматриваются проблемы ранней диагностики у детей редких заболеваний наследственного генеза, представлена краткая характеристика созданных ранее систем, направленных на обеспечение поддержки врача при постановке диагноза больному. Представлен прототип экспертной диагностической системы, знания в которой объединяют библиографические данные по клиническим случаям, коэффициенты модальности признаков (на основе экспертных оценок) и факторы уверенности для манифестации и выраженности признаков по четырем возрастным периодам. Такой подход к формированию базы знаний позволяет повысить качество дифференциальной диагностики редкой патологии в раннем возрасте с целью своевременного начала лечения для предотвращения развития патологических проявлений, вызванных накоплением макромолекул в органах и тканях.

Ключевые слова: *извлечение знаний, экспертные оценки, онтологии, интеллектуальная система, орфанные болезни, наследственные болезни.*

UDC 004.891.3

Blagosklonov N.A., Kobrinskii B.A. *Knowledge-based diagnostic system for orphan diseases development (Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia)*

Abstract. The paper discusses the problems of early diagnosis of rare hereditary origin diseases in children, presents a brief description of previously created systems aimed at providing support for physician assistance in diagnosis. The prototype of an expert diagnostic system is presented, the knowledge which combines bibliographic data on clinical cases, the coefficients of modality of signs (based on expert evaluations) and certainty factors for manifestation and severity of signs over four age periods. Such an approach to the formation of a knowledge base allows improving the quality of differential diagnosis of a rare pathology at an early age in order to start treatment on time to prevent the development of pathological manifestations caused by the accumulation of macromolecules in organs and tissues.

Keywords: *knowledge extraction, expert assessments, ontologies, intellectual system, orphan diseases, hereditary diseases.*

ВВЕДЕНИЕ

Орфанные или редкие заболевания генетической природы, именуемые также «болезнями-сиротами» – это патология, встречающаяся с низкой частотой в популяции, отличающаяся прогрессирующим течением и без лечения приводящая к смерти или инвалидизации больного [1]. Патогенез их развития обусловлен мутациями в наследственном аппарате клеток. Симптомы орфанных заболеваний могут проявиться уже при рождении или развиться в детском возрасте [2, 3]. Эти болезни представляют серьезную социальную проблему [4].

Следует различать понятия наследственных и врожденных тератогенных заболеваний, так как первые возникают в результате нарушения на уровне ДНК, а вторые обусловлены внутриутробными повреждениями плода во время беременности. В настоящее время в мире насчитывается 6552 заболевания, для которых описан фенотип и генотип их проявлений [6].



В разных регионах мира принята своя трактовка «низкой встречаемости» или частоты заболеваний в популяции. В Российской Федерации заболевание относится к группе орфанных, если оно встречается не чаще, чем 10 случаев на 100 000 населения (в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ). В США редким считается заболевание, если им страдает 1 человек из 1 500, в Канаде – 1 из 2 000, в странах Европейского союза – 1 случай на 2 000 населения, в Японии – 1 человек из 2 500, в Китае – 1 больной из 10 000 населения.

Особая трудность идентификации редких нозологических форм определяется тем, что врачи редко встречаются с пациентами, страдающими орфанными заболеваниями. Исходя из этого еще в прошлом веке осуществлялась разработка информационных систем, помогающих врачам в диагностике наследственной патологии, однако большинство из них в настоящее время по различным причинам не используются. Современные средства интеллектуальной поддержки принятия клинических решений определяют целесообразность и актуальность разработки новых компьютеризированных систем распознавания заболеваний.

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ ОРФАННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Проблема диагностики во многом определяется тем, что при орфанных заболеваниях специфические признаки, с одной стороны, могут быть характерны для группы заболеваний, среди которых необходимо провести дифференциальную диагностику нередко по трудно выявляемым отклонениям, но, с другой стороны, имеет место выраженный полиморфизм клинической картины.

Относительно большую группу среди орфанных заболеваний составляют лизосомные болезни накопления. Они характеризуются отсутствием ферментов, необходимых для утилизации макромолекул, таких как мукополисахариды, муколипиды и другие [7]. Ферментная недостаточность обуславливает накопление в организме патологических веществ, что приводит к развитию заболевания. Клинические проявления включают в себя ранние неврологические признаки, соматические проявления (увеличение размеров внутренних органов), патологию костной системы и другие изменения, в том числе изменения внешнего вида (дисморфию).

К лизосомным болезням накопления относятся сфинголипидозы, ганглиозидозы, лейкодистрофии,

мукополисахаридозы, муколипидозы и болезни накопления гликопротеинов. Всего данную группу составляют около пятидесяти заболеваний. Несмотря на различные генетические повреждения и отличия в накапливаемых макромолекулах, фенотипически данные патологические состояния характеризуются определенным сходством. Это обусловлено тем, что накопление не утилизируемых веществ происходит в тех клетках, тканях и органах, которые характеризуются повышенной скоростью обновления этих макромолекул, сходных для всех лизосомных заболеваний. В свою очередь такая особенность проявлений болезней накопления создаёт трудности в дифференциальной диагностике, когда точный диагноз становится возможным определить только с помощью специальных лабораторных тестов. В настоящее время в клинической практике применяются биохимические (активность ферментов) или молекулярно-генетические тесты. Однако, ввиду высокой стоимости таких исследований, врач не имеет возможности назначить многочисленные лабораторно-диагностические тесты. Поэтому необходимо максимально сузить дифференциально-диагностический ряд до нескольких наиболее вероятных гипотез, которые можно выдвинуть на основе наблюдаемых внешних проявлений и доступных методов обследования (радиологических и др.).

При выдвигании гипотез врачу также необходимо учитывать текущий возраст пациента, время манифестации тех или иных симптомов и динамику прогрессирования различных признаков.

Диагностику лизосомных болезней накопления можно разделить на несколько этапов. Как и в других случаях, вначале ставится предварительный диагноз (осуществляется формирование первичной гипотезы), затем происходит расширение перечня гипотез, связанное с наличием той или иной симптоматики. Этап долабораторной дифференциальной диагностики, включающий анализ аргументов за и против, позволяет достигнуть сужения списка гипотез путём отбрасывания менее возможных в попытке уменьшения потенциально возможного круга до минимально возможного числа заболеваний. Выход на точный диагноз с одной нозологией невозможен для этой патологии и не является целью. Окончательный диагноз в настоящее время устанавливается в результате обнаружения специфического генного дефекта или дефицита специфического фермента.

В то же время, максимально ранняя и точная диагностика в настоящее время явилась залогом



эффективного лечения, предупреждения развития тяжелых инвалидирующих состояний [8]. Это определяется применением ферментозаместительной терапии, которая позволяет остановить прогрессирование заболевания.

В связи с этим целесообразно использование различных средств информационной поддержки врача в процессе диагностического поиска при орфанных наследственных заболеваниях.

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ СИСТЕМ

Системы поддержки принятия решений

Рассмотрим вначале ряд систем поддержки принятия решений в диагностике наследственных болезней, получивших в прошлом широкое признание врачей, хотя и не используемых в настоящее время ввиду смены использовавшихся платформ.

ДИАГЕН

Одной из наиболее известных отечественных систем была разработанная в 80-х годах прошлого века экспертная система ДИАГЕН. База знаний системы ДИАГЕН включала 1200 синдромов наследственной патологии, проявляющихся клинически в детском возрасте и описываемых более чем 1500 признаками [9]. В базе знаний системы ДИАГЕН знания, полученные от группы врачей-специалистов по клинической генетике, были организованы в виде ассоциаций. Помимо непосредственно фактов над пространством симптомов были введены отношения, определяющие их основные свойства: частотные, причинные, фенотипические и другие. Затем строилась функция близости, описывающая принадлежность симптома некоторому множеству признаков. На основе этой функции были построены графы: структурный – содержащий морфо-физиологические отношения признаков, причинно-следственный для отражения патогенетических механизмов заболеваний и граф фенотипического сходства для рассмотрения близких в содержательном смысле понятий (синонимичных). Путем дополнения, формировался единый «результатирующий» граф. Данный подход строился на понятиях нечеткой логики. По результатам диагностики врач получал список предполагаемых гипотез-диагнозов, имел возможность ознакомиться со списком признаков, характеризующих эти заболевания, специфических дефектах и просмотреть фото больных с аналогичными диагнозами.

GENDIAG

Разработанная во Франции экспертная система GENDIAG включала свыше 2000 наследственных заболеваний и синдромов [10]. В базе данных системы содержалась информация о 3000 различных признаков. Для каждого такого признака в системе использовались весовые коэффициенты, характеризующие частоту встречаемости и важность для диагностики. База знаний была организована в виде древовидной структуры. В системе использовались методы теории нечетких множеств.

POSSUM

Первоначально созданная в Австралии в 20 веке система POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) – информационно-поисковая и диагностическая база данных наследственных метаболических болезней, множественных пороков развития, тератогенных и хромосомных синдромов была впоследствии реализована на новом программном обеспечении. В настоящее время в системе содержатся описания более, чем 4000 синдромов, которые сопровождаются более, чем 30000 изображений [11]. Существует в виде настольного приложения, а также облачного решения с доступом через веб-версию. POSSUM содержит ссылки на публикации в PubMed и привязку заболеваний к кодам OMIM.

London Dysmorphology Databases

London Dysmorphology Database – LDDB (Лондонская база данных по дисморфологии), также называемая Winter-Baraitser Dysmorphology Database (WBDD) по именам создавших её исследователей, изначально была исключительно настольным приложением [12]. Затем был осуществлён переход на веб-архитектуру, что позволило использовать её с устройств с разными операционными системами, а также резко увеличить скорость обновления базы, что особенно актуально с учетом того, что новые синдромы описываются непрерывно, и гены для существующих синдромов быстро идентифицируются и картируются.

Система была направлена на помощь в выявлении и классификации у детей дисморфических проявлений различных заболеваний. В системе имеется привязка синдромов к дефектным генам, также для всех синдромов указываются коды OMIM.

Из списка предложенных системой врач может выбрать интересующий синдром и получить подробное его описание, тип наследования и ссылки на литературу. Библиотека фотографий LDDB доступна локально на клиентском компьютере.



Помимо LDDB тем же коллективом исследователей была создана система Baraitser-Winter Neurogenetics Database (BWND) или London Neurogenetics Database (LNDB), ориентированная на нейрогенетические болезни и функционирующая на тех же принципах, что и дисморфологическая база данных. В настоящее время LDDB и LNDB распространяются через подписку Face2Gene в составе London Medical Databases (LMD) [13].

Face2Gene

Face2Gene [13] – динамично развивающаяся диагностическая система, которая включает в себя поиск заболеваний по признакам, а также вспомогательно использует распознавание специфических для заболеваний масок (дисморфологических проявлений) на фотографиях больных.

При работе с изображениями используются методы искусственного интеллекта. Для каждого заболевания создаются специфичные классификаторы – гештальты синдромов. Фотография каждого пациента преобразуется в обезличенный дескриптор лица, который затем сравнивается с гештальтами синдромов с количественным определением сходства (балльная оценка).

Для более подробного ознакомления с заболеваниями в систему интегрированы LDDB и LNDB.

Информационно-справочные системы

Наряду с системами поддержки принятия решений, применяются справочно-информационные системы (справочные ресурсы), обеспечивающие врачей необходимой в процессе диагностики информацией, но не предлагающие решений.

OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [6] – свободно доступная в сети база данных о генетически-обусловленных заболеваниях и их фенотипических проявлениях. Основой для этой базы данных послужил каталог генетических болезней (Mendelian Inheritance in Man, MIM), начатый в 1960-х годах известным американским генетиком Виктором МакКьюсиком (V. McKusick). Двенадцать постоянно пополняемых изданий MIM были осуществлены в период с 1966 по 1998 год. Онлайн-версия (OMIM) была создана в 1985 году, общедоступной она стала в 1987 году. Обновление OMIM ведется постоянно, и по состоянию на 9 декабря 2019 года количество фенотипов, для которых изучен молекулярный механизм их возникновения, составляет 6552 заболевания. Особенностью данной системы

является то, что заболевания представлены полнотекстовыми описаниями со ссылками на первоисточники информации.

GARD

The Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) [14] – информационный центр по генетическим и редким заболеваниям. Является программой Национального центра развития трансляционных наук США. GARD предоставляет доступ к актуальной, надежной информации о редких или генетических заболеваниях на английском и испанском языках. Данная система ориентирована как на исследователей (студентов, ученых, генетиков, врачей), так и на пациентов и их родственников. С помощью данного сервиса можно ознакомиться с описаниями заболеваний, а также найти учреждения, специалисты которых занимаются их лечением или изучением. Присутствует возможность поиска по названиям заболеваний, описания которых содержат коды OMIM.

HPO

The Human Phenotype Ontology (HPO) [15] – онтология человеческого фенотипа, представляет собой стандартизированный словарь фенотипических нарушений, встречающихся при заболеваниях человека. Каждый термин в HPO описывает фенотипическую аномалию. В настоящее время HPO разрабатывается в сотрудничестве с Orphanet, DECIPHER и OMIM, которые используются в информационной системе GARD для стандартизованного представления признаков заболеваний. В настоящее время HPO содержит более 13 000 терминов и более 156 000 аннотаций к наследственным заболеваниям.

OrphaNet

Orphanet [16] – европейский ссылочный портал с информацией о редких заболеваниях – был основан во Франции в 1997 году с целью собрать знания о редких заболеваниях, для того чтобы улучшить качество диагностики и лечения пациентов. Эта инициатива стала европейской инициативой с 2000 года при поддержке грантов Европейской комиссии.

За последние 20 лет Orphanet стал справочным источником информации о редких заболеваниях. Orphanet стремится обеспечить всем заинтересованным возможность доступа к качественной справочной информации и предоставить инструмент для выявления пациентов с редкими заболеваниями и внести свой вклад в генерирование знаний.





РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПА СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В отличие от большинства ранее создававшихся систем необходимо создание новой отечественной системы по орфанным наследственным болезням. Это определяется растущим вниманием к раннему выявлению таких больных, для части из которых появилась возможность патогенетической терапии, которую нужно начинать максимально рано.

В отличие от большинства существующих решений в области поддержки диагностического процесса орфанных заболеваний такая система должна учитывать повозрастную динамику изменений в клинических проявлениях болезни, нечеткость и динамику выраженности признаков у пациентов, чего нет и в недавно созданной системе компьютерной поддержки по редким болезням [17]. Это послужило причиной для работы над такой системой, прототип которой находится в стадии тестирования.

В возрастном аспекте были определены четыре возрастные группы детского возраста: с рождения до достижения одного года, от одного года до трёх лет включительно, от четырёх до шести лет включительно, от семи до восемнадцати лет включительно. Такая повозрастная разбивка обусловлена и стадиями развития болезней, сроками манифестации признаков различных заболеваний. Прототип реализуется на основе дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления.

Разработка экспертной системы в отношении извлечения знаний осуществлялась с использованием текстологического анализа и экспертных оценок. Разрабатываемая система использует знания как из литературных источников (статьи, монографии), так и знания экспертов. Формирование признакового пространства проходило в несколько этапов.

Анализ литературных источников

Особенностью процесса формирования пространства знаний являлось использование комплексного анализа литературных источников (на предварительном этапе извлечения знаний) и оценок врачей-экспертов. Были отобраны российские и зарубежные литературные источники по лизосомным болезням накопления.

Извлечение знаний осуществлялось с использованием комплексного подхода к анализу текстов,

включавшего в себя семантический, текстологический и лингвистический методы анализа текстов. Семантический анализ позволил оценить смысл текстов; текстологический, основываясь на сравнительном методе, позволил сравнить различные публикации по одной и той же нозологии, а лингвистический анализ позволил соотнести разноязычные термины, выявить термины-метафоры.

Полученные таким образом из литературы знания были представлены в структурированном виде – в форме текстологической карты [18].

Текстологическая карта для каждой нозологической формы включала перечень признаков с их степенью выраженности и частотой встречаемости в разные возрастные периоды с указанием на литературный источник. Особенностью такой формы представления литературных знаний является то, что в одном структурированном документе становится возможным представить знания из любого количества специальных публикаций. Фамилии авторов являются дополнительной информацией для экспертов, так как позволяют косвенно оценить достоверность информации по различным системам организма с учетом специальности автора (неврология, офтальмология, ортопедия, радиология и др.).

Когнитолог при заполнении текстологической карты использовал возрастную шкалу, содержащую четыре градации; ранговую пятиуровневую шкалу лингвистических оценок проявления признаков (очень сильно выражен, сильно выражен, умеренно выражен, слабо выражен, очень слабо выражен); шкалу частоты встречаемости признаков – от очень часто (более 80%), часто (в 60–80%), сравнительно часто (от более 30% до 60%), редко (от более 15 до 30%) до очень редко (менее 15%).

Текстологические карты используются экспертами и когнитологом в процессе формирования матрицы «болезни – признаки».

Извлечение знаний у экспертов

На следующем этапе разработки прототипа системы эксперты, используя свой опыт диагностики орфанных заболеваний и описания заболеваний из текстологических карт, заполняли специально разработанную матрицу «болезни-признаки» по четырём возрастным группам, выставляя коэффициент модальности и два фактора уверенности: манифестации признака в данном возрастном периоде и выраженности признака в данном возрасте [18]. Необходимо отметить, что модальность



признаков, помимо лингвистической характеристики, представленной тремя градациями (главные, необходимые, второстепенные), характеризующими диагностическую значимость каждого из признаков в конкретном возрастном периоде, имеет также и числовое значение.

Значительная часть субъективного знания определяется предрасположенностью эксперта, в том числе модифицированной под влиянием личного опыта [19]. Следствием личного опыта является мера доверия к собственным и чужим знаниям. Мера доверия (или фактор уверенности эксперта), которая впервые была реализована в Стэнфордской модели [20], представляет собой неформальную оценку, присоединяемую к его заключению. В диагностике прогрессирующих заболеваний факторы уверенности экспертов специфичны для разных возрастных групп в отношении сроков их манифестации и выраженности признаков.

В клинической картине прогрессирующих болезней признаки являются в большинстве случаев устойчивыми понятиями, но значения атрибутов, характеризующие выраженность и время проявления, определяются возрастной динамикой патологического процесса. Факторы уверенности значительно повышают вероятность дифференциации между отдельными заболеваниями. Особенно важно введение мер доверия к признакам, характеризующим клинические формы одного заболевания.

Суждения о правдоподобности признаков, сопровождаемые коэффициентом модальности и факторами уверенности в выраженности и манифестации, служат для повышения эффективности выдвигаемых экспертной системой гипотез.

Архитектура системы

Для реализации разрабатываемой интеллектуальной системы был выбран онтологический подход на платформе IASPaas [21], обеспечивающей использование синонимии, что позволяет учитывать различные названия одних и тех же терминов, использующихся в информационных генетических системах (OMIM, HPO), и сравнивать результаты работы решателя [22].

В прототипе разрабатываемой системы реализуются два пользовательских сценария: (1) выдвижение гипотез на основе введенных признаков или (2) анализ предполагаемых врачом диагнозов с его подтверждением или отклонением.

В системе на этапе разработки было установлено ограничение на количество выдаваемых гипотез – не более 5.

На основе введенной информации о заболевании, учитывающей возрастную группу и признаки с их коэффициентами модальности и факторами уверенности манифестации и выраженности признаков, алгоритм, используя иерархическую семантическую сеть, подтверждает или отвергает гипотезы, выдавая ряд гипотез. При объяснении сформированного множества гипотез врачу выводится перечень признаков, упорядоченный по степени важности для диагностики по каждому предложенному заболеванию. Также в объяснении содержится информация о том, какие признаки не характерны для клинической картины каждого из предложенных заболеваний, а также сообщается каких признаков не хватает для повышения достоверности каждой из гипотез, мотивируя врача провести дополнительный осмотр пациента с целью уточнения диагноза.

В настоящее время проводится тестирование системы на примерах – клинических описаний случаев мукополисахаридозов в отечественных и зарубежных публикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая современные возможности лечения детей с редкими заболеваниями, ранняя и своевременная диагностика таких заболеваний является приоритетным направлением. В то же время проблемы идентификации нозологических форм являются по-прежнему трудными для врачей. В связи с этим понятна актуальность применения для дифференциальной диагностики орфанных наследственных болезней возможности современных интеллектуальных систем поддержки принятия клинических решений.

В предложенном прототипе применяется комплексный подход к процессу извлечения знаний из литературы с последующими экспертными оценками для разных возрастных периодов, соответствующих развитию заболеваний.

В отличие от используемых в практике аналогичных систем в создаваемой системе учитывается возрастная динамика прогрессирующих наследственных болезней в сочетании с количественной экспертной оценкой их проявления.

Разрабатываемая интеллектуальная система позволит сделать раннюю диагностику орфанных заболеваний точнее и своевременнее.



ЛИТЕРАТУРА



1. *Новиков П.В.* Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // *Терапевтический архив.* – 2014. – № 12. – С. 3–12.
2. *Das S.K.* Inborn Errors of Metabolism: Challenges and Management // *Indian J Clin Biochem.* – 2013. – Vol. 28. – № 4. – P. 311–313.
3. *Косякова Н.В.* Медико-социальные аспекты больных орфанными заболеваниями // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 50–54.
4. *Schieppati A., Henter J.I., Daiana E., Aperia A.* Why rare diseases are an important medical and social issue // *Lancet.* – 2008. – № 371 (9629). – P. 2039–2041.
5. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [Электронный ресурс] URL: <https://omim.org/> [Дата обращения: 10.12.2019].
6. *Winchester B., Vellodi A., Young E.* The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment // *Biochem Soc Trans.* – 2000. – Vol. 28. – № 2. – P. 150–154.
7. *Parini R., Andria G.* Lysosomal storage diseases: early diagnosis and new treatments. Mariani Foundation paediatric neurology. Vol.23. Chicago: John Libbey Eurotext, 2010. – 195 p.
8. *Кобринский Б.А.* Ретроспективный анализ медицинских экспертных систем. // *Новости искусственного интеллекта.* – 2005. – № 2. – С. 6–17.
9. *Аyme S., Caraboenf M., Gouvernet J.* GENDIAG: A computer assisted syndrome identification system // *Clinical Genetics.* – 1985. – Vol. 28. – № 5. – P. 410–411.
10. Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUMweb) [Электронный ресурс] URL: <https://www.possuim.net.au/> [Дата обращения: 03.12.2019].
11. *Baraitser M., Winter R.M.* London Dysmorphology Database, London Neurogenetics Database & Dysmorphology Photo Library on CD-ROM. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.
12. Face2Gene [Электронный ресурс] URL: <https://www.face2gene.com/> [Дата обращения: 02.12.2019].
13. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) [Электронный ресурс] URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/> [Дата обращения: 02.12.2019].
14. Human Phenotype Ontology (HPO) [Электронный ресурс] URL: <https://hpo.jax.org/app/> [Дата обращения: 03.12.2019].
15. Orphanet [Электронный ресурс] URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [Дата обращения: 02.12.2019].
16. *Alves R., Picol M., Vilaplana J., Teixidy I., Cruz J., Comas J., Vilapriño E., Sorribas A., Solsona F.* Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases // *Peer J.* – 2016. – № 4: e2211.
17. *Kobrinский В.А., Demikova N.S., Blagosklonov N.A.* Knowledge Engineering in Construction of Expert Systems on Hereditary Diseases // *Artificial Intelligence. 16th Russian Conference, RCAI 2018, Moscow, Russia, September 24–27, 2018, Proceedings.* – 2018. – Vol. 934. – P. 35–45.
18. *Popper K.* Knowledge and the Body-Mind Problem: In Defence of Interaction. London: Routledge, 2013. 170 p.
19. *Shortliffe E.H., Buchanan B.G.* A Model of Inexact Reasoning in Medicine // *Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project / B.G. Buchanan and E.H. Shortliffe (Eds.).* Reading, London, Amsterdam, Sydney: Addison-Wesley Publishing Company. – 1984. – P. 233–262.
20. IACPaas [Электронный ресурс] URL: <https://iacpaas.dvo.ru/> [Дата обращения: 02.12.2019].
21. *Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А.* Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений // *Онтология проектирования.* – 2018. – Т. 8. – № 1(27). – С. 58–73.