

ОНТОЛОГІЧНА МОДЕЛЬ "МЕДИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ" ЯК СКЛАДОВА ОНТОЛОГІЇ "СИСТЕМНА БІОМЕДИЦИНА"

Н. О. Носко, В. В. Харченко, О. К. Ладичук

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Через швидке поширення в світі та значні фінансові витрати в термінальній стадії захворювання актуальною проблемою стала неалкогольна жирова хвороба печінки. Значна кількість робіт із цієї теми потребує систематизації. Новітнім шляхом вирішення проблеми являється створення онтології. Дослідження присвячено розробленню онтологічної моделі "Медична допомога хворим із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки", що є складовою онтології "Системна біомедицина". Проведено аналіз і систематизацію літературних джерел і даних за напрямом неалкогольна жирова хвороба печінки методом онтології. Пошук статей проводився в спеціалізованих базах даних Web of Science, PubMed, Cochrane Library. Для побудови первинного тексту онтології застосовано текстовий процесор word, а для управління посиланнями та бібліографією – програмний продукт EndNote. Усього проіндексовано 506 джерел наукової інформації. Розроблена онтологічна модель має 334 вершини. Інформація в ній представлена в графовому, табличному, об'єктному варіантах. Отже, створена онтологія "Медична допомога хворим із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки" – принципово новий підхід до допомоги лікарю в практичній діяльності, новий інструмент для вдосконалення знань, а для науковця – метод пошуку частково відсутніх або невизначених явно зв'язків між поняттями.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, онтологія, систематизація.

THE ONTOLOGICAL MODEL OF HEALTH CARE FOR PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS PART OF THE SYSTEMS BIOMEDICINE ONTOLOGY

N. O. Nosko, V. V. Kharchenko, O. K. Ladychuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a pressing problem due to its rapid spread worldwide and the significant financial burden in terminal disease. A substantial number of publications on this topic need to be systematized. Developing an ontology is the latest way to solve this problem. The aim of the study: to develop an ontological model of health care for patients with non-alcoholic fatty liver disease as part of the Systems Biomedicine ontology.

Material and methods. Analysis and systematization of NAFLD literature using the ontological approach. The original text of the ontology was created in Word, EndNote was used for citations. The search for articles was conducted in the Web of Science, PubMed, and Cochrane Library databases.

Results. The created ontological model has 334 vertices, and a total of 506 sources of scientific information were indexed. The data is presented in graph, tabular, and object versions.

Conclusions. We created the ontological model of Health Care for Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, which is part of the Systems Biomedicine ontology, as a fundamentally new approach to help clinicians in their practice, improve overall NAFLD knowledge, and facilitate scientists in finding missing or unidentified connections between concepts.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, ontology, systematization.

Вступ. Відомо, що значного поширення в світі дістала неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Дана проблема є доволі актуальною й у зв'язку зі значними фінансовими витратами, пов'язаними з лікуванням пацієнтів у термінальній стадії захворювання. Підтвердженням сказаного являються результати пошуку в спеціалізованих базах даних, зокрема PubMed стосовно кількості

досліджень із НАЖХП (англ. NAFLD). Якщо за період із 1975 по 2017 рік було виявлено 1351 посилання, то тільки за 2018-2021 роки – 1492 друковані роботи, а за перші 2 місяці 2022 року вже опубліковано 83 статті (3%). Такі дані яскраво свідчать як про актуальність даної тематики, так і потребу в управлінні отриманими знаннями, їх систематизації.

Саме із систематизацією отриманих і нових знань та даних пов'язане питання створення онтологій, як моделі предметної області [9]. Цей напрям ще не достатньо поширений у медицині, тому потребує більш детально зупинитися на основних його поняттях і визначеннях.

Найбільш відчутний практичний ефект від застосування онтології отримано в системах, заснованих на знаннях (СЗЗ), та у стратегії управління знаннями (УЗ) (зокрема в експертних системах (ЕС), системах підтримки прийняття рішень (СППР), порталах наукових знань (ПНЗ)) [2, 3, 4, 5, 6, 8].

Під управлінням знаннями розуміємо сукупність технологічних практик, метою яких являється структуризація корпоративних (або загальнолюдських) знань, що спрямовані на вирішення певних завдань [9]. Внесок онтології до управління знаннями в кінцевому підсумку є стратегією вдосконалення процесів корпоративного спілкування. Зазвичай онтології застосовують для проєктування та розроблення системи, заснованої на знаннях, проте можуть бути використані й в якості функціонального компоненту системи для: формування та фіксації загальних знань, що поділяються спільноту предметної області; визначення комплексу аксіом, що обмежують визначення деяких елементів знань для кращого представлення їх передбачуваного значення; концептуалізації предметної області, що дозволяє описувати семантику даних (сміслові значення слів); забезпечення можливості використання знань у різних напрямках предметної області; спільного використання різнорівневих даних і знань у межах однієї системи; визначення зв'язків між різними типами семантичних знань тощо [2, 3, 4, 5, 6, 8].

При застосуванні систем, заснованих на знаннях, можливе використання онтологій, що були розроблені раніше для області знань цих систем. Зазначене дає можливість повторно використовувати раніше перевірені на практиці знання та забезпечувати високу якість систем, що створюються, їх потенційну інтегрованість та інтероперабельність із раніше розробленими системами [2, 3, 4, 5, 6, 8].

Загальними проблемами при створенні СЗЗ залишаються глобальні питання стосовно визначення знань, фіксації їх змін та обумовленої цим корекції прийняття рішень. Структуру знань, умовно, можна поділити на три кластери. Перший кластер "Генізи знань", названий за аналогією зі стародавніми генізами – сховищами цінних історичних джерел. Другий кластер (основні знання) скла-

дають стрижні класичних знань зі спеціальними модулями (імпостами), призначеними для перенесення елементів знань за відсутності істинної трансдисциплінарності. Третій кластер складають нові знання, що досі не пройшли всебічну перевірку [3, 4].

У межах наведеної класифікації виникають проблеми обміну знаннями через відсутність єдиної термінологічної структури знань, наявність термінологічної та семантичної неоднозначності, складності впорядкування, що обумовлені пов'язаними термінами, мультитермінальність, яка надзвичайно ускладнює завдання створення, пошуку та оброблення знань. Описане повною мірою стосується й бази медичних знань [3, 4].

Отже, зупинимось на використанні онтології у медицині. Медичні знання складають величезний клінічний словниковий запас, що включає описи анатомії та патології людини, діагностичних і лікувальних процедур, станів людини та пов'язаних із ними симптомів. У найпростішому варіанті – це конкретні морфологічні структури, патогенні агенти, фізіологічні та патологічні процеси, терапевтичні ефекти. В більш складних випадках маємо справу з коморбідністю, поліморбідністю, плейотропними ефектами лікарських засобів тощо [3, 4, 9].

Онтологія в медицині дотримується такого твердження: "онтологія є домовленістю про спільний, формальний, явний та частковий виклад концептуалізації" [4]. Це обумовлено швидким розвитком медичної науки, що потребує тимчасового погодження. Класичним прикладом онтології являється Міжнародна статистична класифікація хвороб і проблем пов'язаних із здоров'ям (МКХ-11\ ICD-11), що створена з ініціативи ВООЗ, нещодавно оновлена (відбулася домовленість між спеціалістами). Також створено онтологію генів (Gene Ontology, GO), онтологію біомедичних ресурсів (Biomedical Resource Ontology, BRO) та інші [3, 4].

Мета дослідження: створити онтологічну модель "Медична допомога хворим із неалкогольної жирової хвороби печінки", що є складовою онтології "Системна біомедицина", як принципово новий підхід допомоги лікарям у практичній діяльності, вдосконалення знань по НАЖХП та науковцям для пошуку частково відсутніх або невизначених явно зв'язків між поняттями.

Матеріал і методи дослідження. Проведено аналіз і систематизацію літературних джерел і даних за напрямом неалкогольна жирова хвороба

печінки методом онтології. Пошук статей проводився в спеціалізованих базах даних Web of Science, PubMed, Cochrane Library. Зокрема пошукова платформа Web of Science дає можливість доступу не тільки до першоджерела статті, а й до цитувань, що полегшують пошук найновіших публікацій за певною тематикою.

Для побудови первинного тексту онтології застосовано текстовий процесор word, а для управління посиланнями та бібліографією – програмний продукт EndNote. Для реалізації онтології "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" основні роботи виконувалися в середовищі MS Excel та когнітивній інформаційній технології КІТ "ПОЛЕДР" [1]. Остання призначена для підтримки процесів семантико-лінгвістичного аналізу великих обсягів просторово-розподіленої неструктурованої інформації (BigData), їх структуризації, встановлення контекстних зв'язків між документами, що обробляються, для прогнозування та підтримки процесів раціонального вибору з наступним формуванням інформаційно-аналітичних веб-орієнтованих рішень [1, 4].

В основу онтологічної моделі "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" покладено рекомендації "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease" 2016 р. [14], як базисного документу з даної теми. Таким чином були створені основні вершини онтології. У подальшій роботі використано дані Американської асоціації по вивченню хвороб печінки "The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases" 2018 р. [21], Італійської асоціації з вивчення печінки (AISF) "AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions" 2017 р. [15], Азіатсько-Тихоокеанської робочої групи з рекомендаціями стосовно неалкогольної жирової хвороби печінки 2017 р. "Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 Part 1: Definition, risk factors and assessment; Part 2: Management and special groups" [11, 20], Національного інституту здоров'я та медичної допомоги (Великої Британії) "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management" [18] та систематичного огляду з мета-аналізом "Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis" 2018 р. [12], що доповнювали первинну

структуру онтології, формували нові вершини та зв'язки. У зазначених документах основна увага приділялась саме клінічній частині НАЖХП.

Наступним етапом створення онтологічної моделі НАЖХП став пошук і введення нових даних із Кокрейнівської бібліотеки: мета-аналізів, систематичних оглядів – медичних документів із найвищою доказовою базою. Таким чином розширювались і доповнювались розділи онтології, формувались нові вершини та зв'язки в розділах поширеність та захворюваність, діагностичні та прогностичні показники, зв'язок НАЖХП із іншими патологіями та в інших розділах.

Авторами створено окремий великий розділ онтології про сучасний патогенез НАЖХП. У його основу покладено висновки дослідження, опублікованого в статті "The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)" 2016 р. [13], де обґрунтовується нова патогенетична гіпотеза розвитку НАЖХП – "множинних ударів". Також створено окремий розділ онтології "Класифікація вторинної НАЖХП" [10], де представлено дані з основних нозологічних одиниць за якими має бути проведена диференціація для встановлення діагнозу первинна НАЖХП. У розділі "діагностика" систематизовано методи діагностики стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу печінки, наведено цитування з валідації цих методів.

У розділі "Лікування НАЖХП" систематизовано дані про немедикаментозне та медикаментозне лікування НАЖХП. Наведено порівняльну таблицю про доказовість медикаментозного лікування в основних міжнародних нормативних документах. Систематизовано дані про баріатричну терапію та трансплантації печінки.

Окремою вершиною створено розділ "Моделювання прогнозування розвитку НАЖХП 2016-2030 роки" [16] та "НАЖХП і SARS-CoV-2" [17], що є новітніми.

Дослідження являється фрагментом науково-дослідної роботи на тему "Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки" (державний реєстраційний номер 0118U100267).

Результати та їх обговорення. Створена онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" має 333 вершини, з яких 1 – головна ієрархоутворююча вершина онтології.

Наведемо деякі технічні характеристики онтології: головні класи онтології – 14, різного рівня

дочірні вершини ієрархічної структури головних класів онтології – 314. Кількість вершин із контекстним наповненням – 332. Кількість елементів наповнення – 909, із яких наповнення текстовою інформацією – 439, наповнення посиланнями на зовнішні джерела інформації (сайти, бази даних) – 8, посилання на внутрішні джерела інформації – 409, рисунки – 36, таблиці – 17.

При створенні онтологічної моделі використано 506 джерел наукової інформації.

Онтологія "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" розроблена як складова онтології "Системна біомедицина", а за глибиною концептуалізації області знань являється онтологією домену (предметної області), що порівняно з більш формальними онтологіями верхнього рівня є низькорівневою. За рівнем виразності (ступінь детальності опису понять) створена онтологія являє собою великовагову, повну онтологію. Основним поняттям надано визначення. Для кожного виду відношень задана область значення. Зауважимо, що повна онтологія найбільш точно описує предметну область, у нашому випадку – НАЖХП.

За ступенем формальності онтологія "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" є неформальною, виконаною природною мовою. Іншими важливими характеристиками слугують: багатоспрямованість, несуперечливість, точність, високий рівень деталізації.

За метою створення – довідкова онтологія.

Графове відображення візуалізує онтограф розділу патогенез (рис. 1, рис. 2).

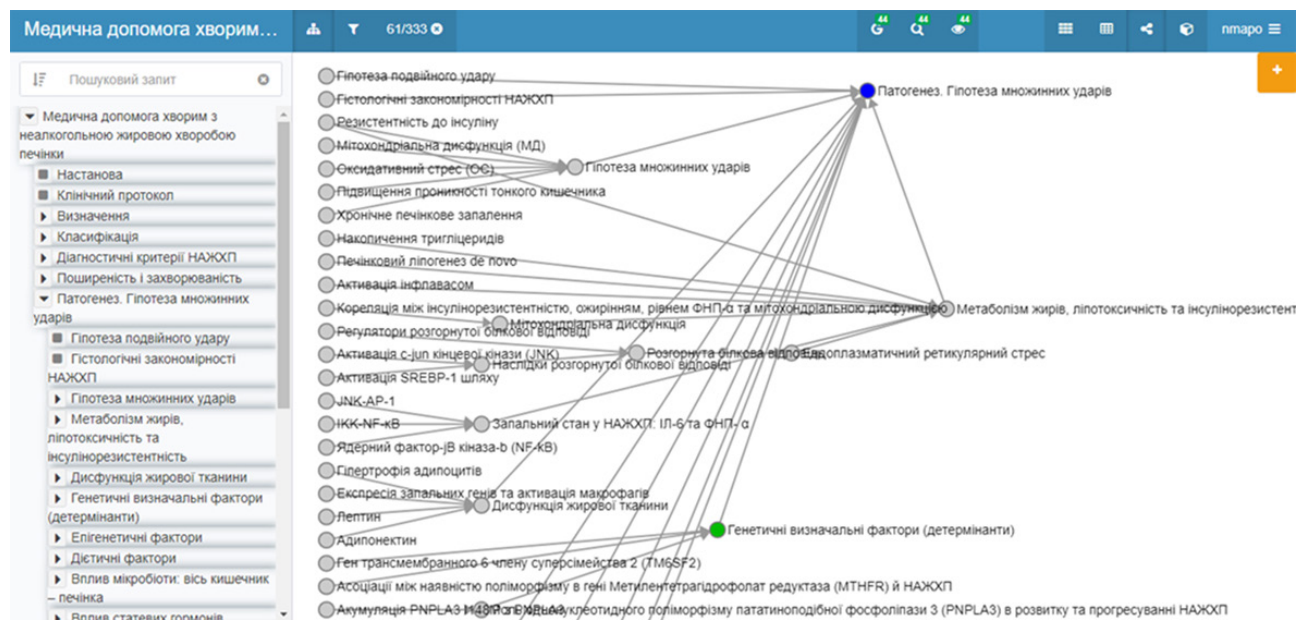


Рис. 1. Фрагмент графowego відображення розділу "Патогенез. Гіпотеза множинних ударів"

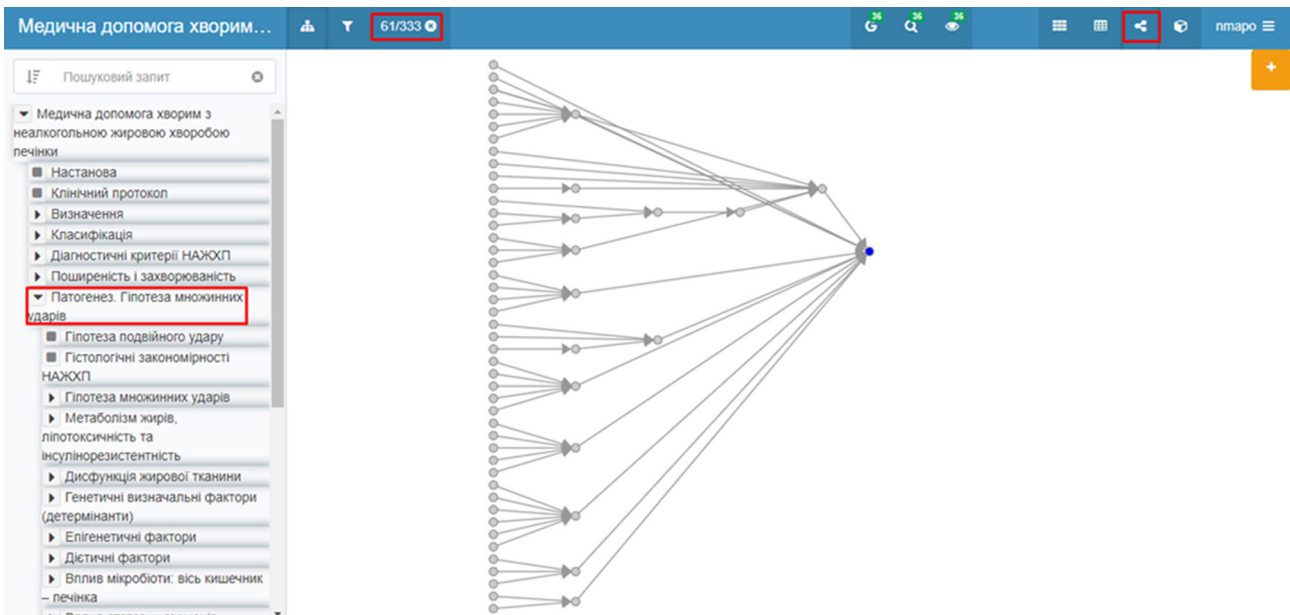


Рис. 2. Графове відображення розділу "Патогенез. Гіпотеза множинних ударів"

Табличне відображення об'єктів онтології – таблиця іменованих атрибутів (метаданих) об'єктів та їх значень. Табличне відображення в об'єкті, що розглядається, носить суто інформативний характер (рис. 3).

Об'єкт	Порівняльний аналіз рекомендацій щодо скринінгу на НАЖХП	Підпис малюнка	Джерело
Здвиговохвильова еластографія			фіброзу були досліджені різні інструменти, включаючи найважливіші показники (показник фіброзу НАЖХП (NAFLD fibrosis score, NFS), за шкалою від 0 до 4. Початковий рівень: 1. Вживання алкоголю: <20 г на добу (жінки), <30 г на добу (чоловіки); 2. Особистий і сімейний анамнез, ЦДЗ, артеріальної гіпертензії і
Початковий рівень			Протокол комплексної оцінки пацієнтів з підозрою на НАЖХП. Початковий рівень: 1. Вживання алкоголю: <20 г на добу (жінки), <30 г на добу (чоловіки); 2. Індивідуальний Розширений рівень 1. Феритин і насичення трансферину 2. Обстеження на целюліоз, захворювання щитовидної залози,
Протокол комплексної оцінки пацієнтів з підозрою на НАЖХП	Діагностична блок-схема для оцінки та моніторингу важкості захворювання у пацієнтів з підозрою на НАЖХП та метаболічними факторами ризику	1.Блок-схема оцінки: Діагностична блок-схема для оцінки та моніторингу важкості захворювання у пацієнтів з підозрою на НАЖХП та метаболічними	Marchesini G., Day C. P., Dufour J.-F., Canbay A., Nobili V., Ratziu V., Tilg H., Roden M., Gastaldello A., Yki-Jaevinen H., Schick F., Vetter R., Fruehbeck G., Mathus-Vliegen L., European Assoc Study L., Easol, Easo, EASL-EASD-EASO Clinical Practice
Розширений рівень			

Рис. 3. Табличне відображення онтології "Медична допомога хворим із неалкогольною жирною хворобою печінки"

Об'єктне відображення, що виводить об'єкти у вигляді ієрархічних рівнів, заданих в онтографі, представлено на рис. 4.

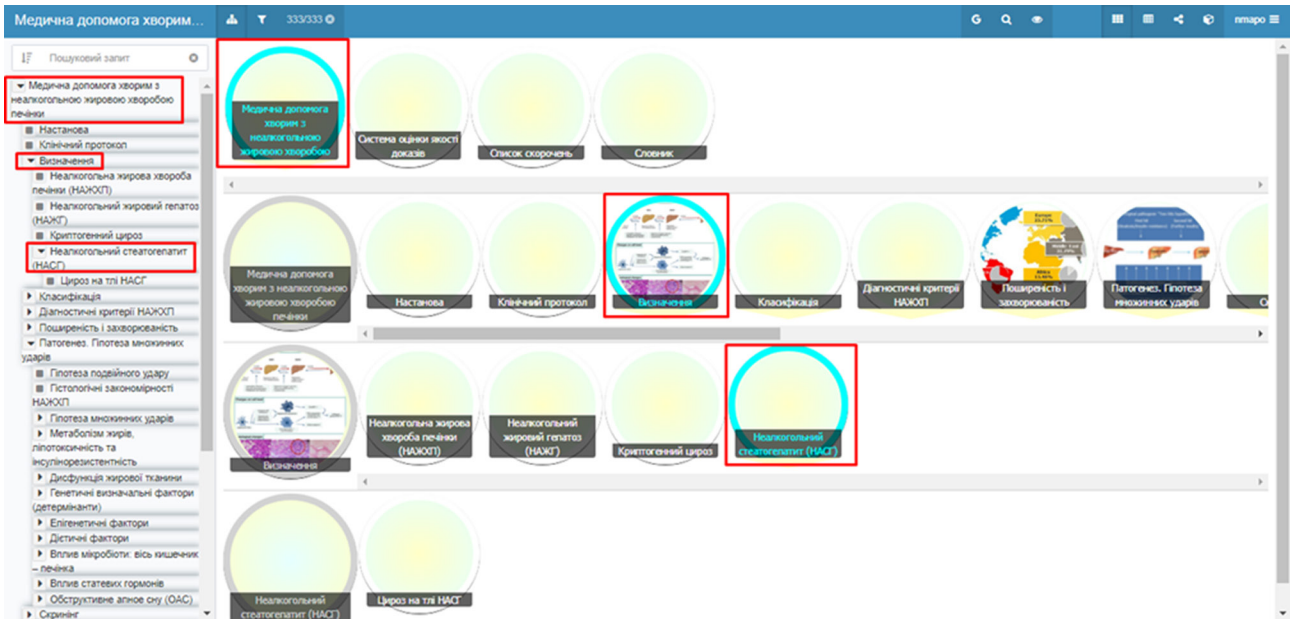


Рис. 4. Об'єктне відображення об'єктів онтології "Медична допомога хворим із неалкогольною жирною хворобою печінки", розділ "Патогенез. Гіпотеза множинних ударів"

Представлення об'єктів онтології у вигляді призми надано на рис. 5.

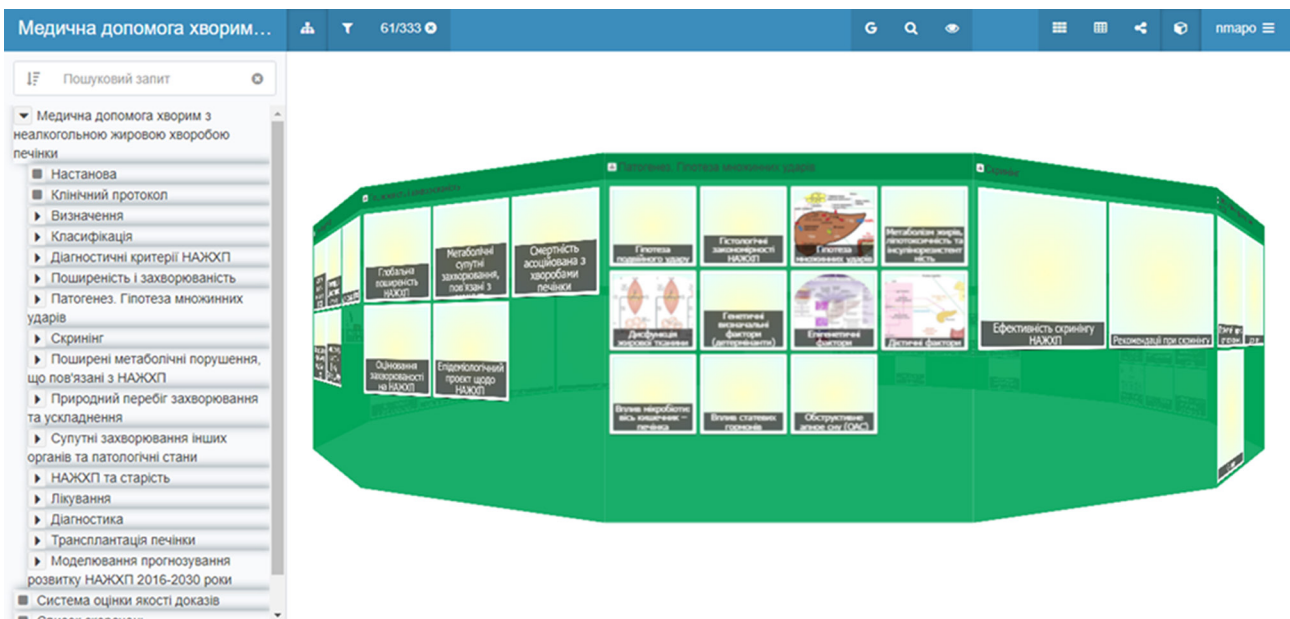



Рис. 5. Представлення об'єктів верхнього рівня онтології "Медична допомога хворим із неалкогольною жирною хворобою печінки" у вигляді призми

Як можемо бачити на рис. 5, технологічно призма – набір прямокутників-екранів, що відображають прев'ю змісту термінів і понять, агрегованих у вершинах онтографа.

Всі екрани є рівноправними, рівновеликими та об'єднуються в одну фігуру, що представлена правильною прямою призмою (основи призми, правильні багатогранники відсутні). Кожна грань може містити вкладені об'єкти – елементи призми.

Об'єкт грані (елемент призми) – мініатюра (англ. thumbnail, зображення попереднього перегляду) – зображення із супроводжувальним текстом. Кількість таких елементів необмежена, а перегляд тих, що входять в онтологічне дерево до даної грані, здійснюється за допомогою значка , наявність якого й означає те, що грань має вкладену призму.

Перегляд усіх граней здійснюється шляхом її оберту (зліва направо та справа наліво) за допомогою утримання натиснутою лівої клавіші миші.

Новизною даної онтології є те, що в одному джерелі систематизовано та візуально представлено сучасні дані з НАЖХП на основі інформаційних джерел найвищого рівня доказовості. Саме в онтології, після аналізу та порівняння даних із джерел різних країн та інститутів можна побачити тези, визначення, рекомендації з якими всі згодні (тобто є "домовленість"): біопсія печінки – "золотий стандарт" для діагностики НАСГ і постановки діагнозу фіброзу печінки; використання УЗД черевної порожнини – обстеження першої лінії для виявлення стеатозу печінки; зміна способу життя та корекція харчування – первинні рекомендації із лікування НАЖХП. У той же час, онтологічна модель демонструє низку розходжень у рекомендаціях. Бачимо, що немає спільної домовленості про дозу алкоголю, що вважається надмірною. Показовими є розбіжності в рекомендаціях стосовно алгоритму діагностики фіброзу (Національний інститут здоров'я та медичної допомоги Великої Британії рекомендує проводити The Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) test [18], тест на посилений фіброз печінки на первинному етапі для обрання подальшої тактики спостереження пацієнтів із НАЖХП), що, напевно, пояснюється різним рівнем фінансування галузі охорони здоров'я. Стосовно медикаментозного лікування НАЖХП, також можна побачити розходження в рекомендаціях. З метою узагальнення та кращої візуалізації в онтології наведено порівняльні таблиці по ключовим рекомендаціям (визначення, скринінг, діагностика, лікування тощо).

Важливою та актуальною особливістю онтологічних моделей є можливість постійного їх оновлення. В нашій онтологічній моделі ця особливість продемонстрована на прикладі створення нової вершини "НАЖХП і SARS-CoV-2" у розділі "Супутні захворювання інших органів та патологічні стани". На момент початку створення даної онтологічної моделі (2018 рік) SARS-CoV-2 ще не було ідентифіковано, а на сьогодні вже є безліч літературних даних, які стосуються даної патології у пацієнтів із НАЖХП.

Постійне оновлення онтологічної моделі сучасними матеріалами надало авторам можливість ввести в онтологію результати дослідження спеціалістів із Чехії (2019 р.), які розрахували, що граничний показник НОМА-IR (як критерій інсулінорезистентності у пацієнтів із НАЖХП) між суб'єктами з нормальним глікемічним статусом і хворими на преддіабет становив 1,82, з чутливістю 0,60 і специфічністю 0,66. Результати дійсні для дорослих європейців середнього віку. З урахуванням цих нових даних нами проведено окреме дослідження з метою профілактики захворювання та вдосконалення надання медичної допомоги пацієнтам. За результатами дослідження сформовано групу ризику із розвитку НАЖХП, для якої визначено значення індексу НОМА-IR від $\geq 1,82$ до $< 2,5$ [19].

За допомогою розробленої онтологічної моделі також виявлено взаємозв'язок між поняттями, що не визначені явно, а саме рівень гомоцистеїну у пацієнтів із НАЖХП і можливий зв'язок із наявністю поліморфізмів 677C> T та 1298A> C у гені (метилентетрогідролатредуктаза) MTHFR. Зазначене стало приводом для проведення ще одного окремого дослідження в цьому напрямку [7].

Висновки. Створена онтологія "Медична допомога хворим із неалкогольної жирової хвороби печінки", що є складовою онтології "Системна біомедицина", – принципово новий підхід до допомоги лікарю в практичній діяльності, новий інструмент для вдосконалення знань, а для науковця – метод пошуку частково відсутніх або невизначених явно зв'язків між поняттями.

Література.

1. Свідectво про авторське право на твір від 17.02.2020 № 96078 "Комп'ютерна програма "Когнітивна ІТ платформа ПОЛІЕДР" ("КІТ ПОЛІЕДР") ("POLYHEDRON") / Величко В. Ю., Глоба Л. С., Попова М. А. та ін. – Офіційний бюлетень № 57 (31.03.2020). – С. 402-403.
2. Онтологія, як інноваційний STEM- інструмент інтерактивного навчання в медичній освіті / Ладичук О. К., Попова М. А. // Актуальні аспекти розвитку STEM-освіти у навчанні природно наукових дисциплін: зб. матер. III Міжнар. наук.-практич. конф., м. Кропивницький, 14-15 травня 2020 р. – Кропивницький: Льотна академія НАУ, 2020. – С. 129-131.
3. Системна біомедицина. Т. 1: Концептуалізація : монографія / О. П. Мінцер, В. М. Заліський. – К. : Інтерсервіс, 2019. – 549 с.
4. Онтологія в системній біомедицині: монографія / Мінцер О. П., Попова М. А., Приходнюк О. Є., Стрижак О. Є. – К. : Інтерсервіс, 2021. – 300 с.
5. Когнітивна платформа моніторингу стану здоров'я / Мінцер О. П., Попова М. А. // Інновація у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку): матер. XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю., 16-17 травня 2019 р., м. Тернопіль. – Тернопіль : ТНМУ, 2019. – С. 191-292.
6. Онтолого-керовані інформаційні системи в забезпеченні безперервного професійного розвитку лікарів та провізорів / Мінцер О. П., Попова М. А. // Медична освіта. – 2019. – Вип. 2. – С. 171-177.
7. Поліморфізми 677С> Т й 1298А> С в гені МТНFR та рівень гомоцистеїну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки як складова онтологічної моделі / Носко Н., Рудь О. // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – № 121-122. – С. 21-29.
8. Використання медичних онтологій в навчальному процесі / Попова М. А., Ладичук О. К., Приходнюк В. В. // Наукові записки Малої академії наук України. Серія "Педагогічні науки". – 2019. – Вип. 14. – С. 11-17.
9. Тематичні онтології – функціональне ядро медичних інформаційних систем / Попова М. А. та ін. // Інновація у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку): матер. XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю., 16-17 травня 2019 р., м. Тернопіль. – Тернопіль : ТНМУ, 2019. – С. 126-127.
10. Диференційний діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, як частина онтологічної моделі / Харченко В. В., Носко Н. О. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО. – 2019. – № 33. – С. 133-150.
11. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment / Wong V.W.-S. et al. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – № 1 (33). – P. 70-85.
12. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis / Leoni S. et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2018. – № 30 (24). – P. 3361-3373.
13. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. // Metabolism. – 2016. – № 8 (65). – P. 1038-1048.
14. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Hepatology. – 2016. – № 6 (64). – P. 1388-1402.
15. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2017. – № 49 (5). – P. 471-483.
16. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030 / Estes C. et al. // Journal of Hepatology. – 2018. – № 4 (69). – P. 896-904.
17. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease / Estes C. et al. // Hepatology. – 2018. – № 1 (67). – P. 123-133.
18. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. – National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016.
19. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease / Nosko N. O., Kharchenko V. V. // Wiadomosci lekarskie. – 2021. – № 202174 (10 cz 2). – P. 2593-2598.

20. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups / Chitturi S. et al. // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2018. – № 33 (1). – P. 86-98.

References.

1. Velychko, V. Iu., Hloba, L. S., Popova, M. A. et al. (2020). Kompiuterna prohrama "Kohnityvna IT platforma POLIEDR" ("KIT POLIEDR") ("POLYHEDRON"). [Computer program — Cognitive IT platform POLYHEDRON](KIT POLYHEDRON) (POLYHEDRON)]. Svidotstvo pro avtorske pravo na tvir № 96078 vid 17.02.2020. Ofitsiinyi biuletyn № 57 (31.03.2020), 402-403. [In Ukrainian].

2. Ladychuk, O. K., Popova, M. A. (2020). Ontolohiia, yak innovatsiinyi STEM- instrument interaktyvnoho navchannia v medychnii osviti. [Ontology as an innovative STEM tool for interactive learning in medical education.] Aktualni aspekty rozvytku STEM-osvity u navchanni pryrodno naukovykh dystsyplin: zbirnyk materialiv III Mizhnarodnoi naukovo praktychnoi konferentsii, m. Kropyvnytskyi, 14-15 travnia 2020. Kropyvnytskyi: Lotna akademiia NAU, 129-131. [In Ukrainian].

3. Mintser, O. P., Zalisky, V. M. (2019). Systemna biomedycyna. T. 1: Kontseptualizatsiya [Systemic biomedicine. Volume 1: Conceptualization]: a textbook. Kyiv: Interservice. [In Ukrainian].

4. Mintser, O. P., Popova, M. A., Prykhodniuk, O. Ye., Stryzhak, O. Ye. (2021). Ontolohiia v systemnii biomedycyni: monohrafiia. [Ontology in systemic biomedicine: monograph]. Kyiv: Interservis. [In Ukrainian].

5. Mintser, O. P., Popova M. A. (2019). Kohnityvna platforma monitorynhu stanu zdorovia. [Cognitive health monitoring platform] Innovatsiia u vyshchii medychnii ta farmatsevychnii osviti Ukrainy (z dystantsiynym pidiednanniam VM(F)NZ Ukrainy za dopomohoiu videokonferents-zv'iazku): materialy XVI Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu. (Innovation in higher medical and pharmaceutical education of Ukraine (with remote connection of VM(F)NZ of Ukraine using video conferencing): materials of the 16th All-Ukrainian Conference) (Ternopil, 16-17 travnia 2019), 191-292. Ternopil: TNMU. [In Ukrainian].

6. Mintser, O. P., Popova, M. A. (2019). Ontoloho-kerovani informatsiini systemy v zabezpechenni bezperervnoho profesiinoho rozvytku likariv ta provizoriv [Ontology-controlled information systems

21. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / Chalasani N. et al. // Hepatology. – 2018. – № 1 (67). – P. 328-357.

in ensuring continuous professional development of doctors and pharmacists]. Medychna osvita (medical education), 2, 171-177. [In Ukrainian].

7. Nosko, N., Rud, O. (2021). Polimorfizmy 677C>T y 1298A>C v heni MTHFR ta riven homotsysteinu u patsiientiv z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky yak skladova ontolohichnoi modeli [677C>T and 1298A>C polymorphism in the MTHFR gene and homocysteine levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease as part of the ontological model]. Suchasna gastroenterolohiia (Modern Gastroenterology), 121-122, 21-29. [In Ukrainian].

8. Popova, M. A., Ladychuk, O. K., Prykhodniuk, V. V. (2019). Vykorystannia medychnykh ontolohii v navchalnomu protsesi. [Use of medical ontologies in the educational process] Naukovi zapysky Maloi akademii nauk Ukrainy. Serii "Pedagogichni nauky" (Scientific notes of the Small Academy of Sciences of Ukraine. Series "Pedagogical Sciences"), Kyiv: Natsionalnyi tsentr "Mala akademiia nauk Ukrainy", 14, 11-17. [In Ukrainian].

9. Popova, M. A. et al. (2019). Tematychni ontolohii – funktsionalne yadro medychnykh informatsiinykh system [Thematic ontologies are the functional core of medical information systems]. Innovatsiia u vyshchii medychnii ta farmatsevychnii osviti Ukrainy (z dystantsiynym pidiednanniam VM(F)NZ Ukrainy za dopomohoiu videokonferents-zv'iazku): materialy XVI Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu. (Innovation in higher medical and pharmaceutical education of Ukraine (with remote connection of VM(F)NZ of Ukraine using video conferencing): materials of the 16th All-Ukrainian Conference) (Ternopil, 16-17 travnia 2019), 126-127. Ternopil: TNMU. [In Ukrainian].

10. Kharchenko, V. V., Nosko, N. O. (2019). Dyferentsiinyi diahnoz nealkoholnoi zhyrovoi khvoroby pechinky, yak chastyna ontolohichnoi modeli. [Differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease as a part of the ontological model] Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO (Collection of scientific works of staff members of NMAPE), 33, 133-150. [In Ukrainian].

11. Wong, V. W., Chan, W. K., Chitturi, S. et al. (2018). Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(1), 70-85. DOI:10.1111/jgh.13857.
12. Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology*, 24(30), 3361-73. DOI:10.3748/wjg.v24.i30.3361.
13. Buzzetti, E., Pinzani, M., Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*, 65(8), 1038-1048. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
14. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). (2015). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 64(6), 1388-1402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
15. Italian Association for the Study of the Liver (AISF) (2017). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 49(5), 471-483. DOI:10.1016/j.dld.2017.01.147.
16. Estes, C., Anstee, Q. M., Arias-Loste, M. T. et al. (2018). Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of hepatology*, 69(4), 896-904. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.036.
17. Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., Sanyal, A. J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 123-133. DOI:10.1002/hep.29466.
18. National Guideline Centre (UK). (2016). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
19. Nosko, N. O., Kharchenko, V. V. (2021). Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiadomosci lekarskie*, 74(10) V2, 2593-2598.
20. Wong, V. W., Chan, W. K., Chitturi, S. et al. (2018). Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(1), 70-85. DOI:10.1111/jgh.13857.
21. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E. et al. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 328-357. DOI:10.1002/hep.29367.

ORCID:

Natalia O. Nosko: 0000-0002-0732-8223

Viacheslav V. Kharchenko: 0000-0001-7443-2314

Oleksandr K. Ladychuk: 0000-0003-3145-266X