



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.18

(51) Int. Cl. G06E 1/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.10.06

## (54) СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЭКСПОЗОМНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

(31) 63/088,375; 63/121,792; 63/164,964

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.06; 2020.12.04; 2021.03.23

Анора Маниш, Кертин Пол, Остин  
Кристин (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/053838

(74) Представитель:

(87) WO 2022/076603 2022.04.14

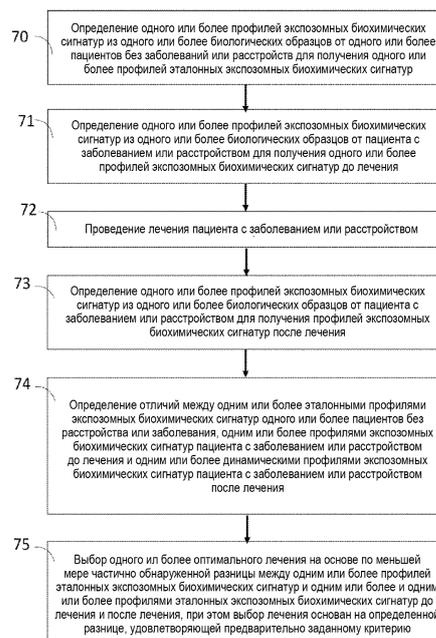
Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ИКАН СКУЛ ОФ МЕДСИН ЭТ  
МАУНТ СИНАЙ (US)

(57) Предоставлены реализованные на компьютере экспозомные системы, которые включают базу данных экспозомных биохимических сигнатур, содержащую соответствующее множество экспозомных признаков для каждого субъекта из множества субъектов, и базу данных результатов вмешательства, содержащую информацию о результатах вмешательства по меньшей мере для одной фазы по меньшей мере одного вмешательства по меньшей мере для одного субъекта из множества субъектов. Программный модуль ассоциации определяет связи между соответствующим множеством экспозомных признаков и информацией о результатах вмешательства. Программный модуль рекомендаций предоставляет рекомендации по вмешательству по меньшей мере для одного субъекта из множества субъектов на основе, по меньшей мере, частично соответствующего множества экспозомных признаков, информации о результатах вмешательства и связи между соответствующим множеством экспозомных признаков, информацией о клиническом фенотипе и информацией о результатах вмешательства по меньшей мере для одного субъекта.

68



## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578133EA/025

### СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЭКСПОЗОМНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США No. 63/088,375, озаглавленной «System and Methods for Screening Temporal Dynamics of Biological Disorders», поданной 30 октября 2020 г., предварительной заявке на патент США No. 63/121,792, озаглавленной «Systems and Methods for Dynamic Immunohistochemistry Profiling of Biological Diseases and Disorders», поданной 4 декабря 2020 г. и предварительной заявке на патент США No. 63/164,964, озаглавленной «Systems and Methods for Exposomic Clinical Applications», поданной 23 марта 2021 г. содержание каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Приблизительно 50% всех фармацевтических вмешательств третьей фазы (включая, помимо прочего, клинические испытания и другие планы интервенционных исследований) потерпит неудачу из-за отсутствия эффективности или побочных эффектов, возникающих в результате применения лечения. Одним из возможных объяснений высокой частоты неудач является запутанная и сложная биология человеческого тела, которая может сильно отличаться у разных людей. Критерий поверхностного скрининга и пригодность участников исследования к вмешательству сами по себе не способны отразить комплексную проблему сложной биологии человека.

[3] Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в системах и способах более детального скрининга субъектов для оптимизации вмешательств, обеспечения целенаправленных фармацевтических вмешательств и прогнозирования раннего возникновения заболевания.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] Стандарт критерия отбора субъектов для вмешательств и последующего введения коммерческих фармацевтических препаратов зависит от данных, объем которых ограничен. Критерии отбора, например, вес, пол, хронические заболевания, семейный анамнез или даже забор крови широко приняты в медицинском сообществе в качестве золотого стандарта, однако такие метаданные представляют собой всего лишь моментальный снимок уникальной сложной биологии отдельного человека, которая постоянно эволюционирует. При таком грубом делении на категории и классификации субъектов по их клиническим метаданным существуют нежелательные побочные эффекты и осложнения при введении фармацевтических препаратов без четкого понимания или пояснения различий между отдельными людьми со схожими клиническими метаданными. Чтобы улучшить текущие передовые методики и разработанные золотые стандарты, необходимо внедрить новые инновации в направлении более расширенных и репрезентативных наборов данных для скрининга и классификации

субъектов.

[5] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этих потребностей с помощью систем и способов, способных анализировать и классифицировать субъектов по их экспозомным биохимическим сигнатурам. Исследование экспозомных биохимических сигнатур позволяет анализировать более 50 000 биохимических сигнатур неинвазивным способом из одного образца волоса, зуба и ногтя. С помощью таких систем и способов анализа согласно настоящему изобретению можно исследовать тонкие изменения биохимии субъекта, вызванные диетой, загрязнением воздуха, психологическим стрессом, воздействием пестицидов, промышленных химических веществ и т.д. и сопоставлять их с положительной реакцией на терапию и результатами целевого воздействия фармацевтических препаратов.

[6] В дополнение к обширному набору данных, сформированному анализом экспозомных биохимических сигнатур, анализ экспозомных биохимических сигнатур также может дать представление о временных колебаниях указанных биохимических сигнатур на протяжении жизни субъекта. Такой подход может быть использован для скрининга лиц, страдающих изнуряющими формами заболеваний, для определения того, какие отдельные или комбинации экспозомных биохимических признаков способствуют развитию заболевания. Затем выявленные варианты развития могут быть использованы для обучения статистических моделей, моделей машинного обучения и/или прогностических моделей искусственного интеллекта, способных прогнозировать раннее начало заболевания на основе экспозомных биохимических сигнатур здорового в остальном субъекта на этапе, когда вмешательство может оказать существенное влияние.

[7] Аспекты изобретения, описанные в настоящем документе, предоставляют реализуемую на компьютере экспозомную систему, содержащую: (a) базу данных экспозомных биохимических сигнатур (EDB), содержащую экспозомные признаки для множества субъектов; (b) клиническую базу данных (CDB), содержащую информацию о клинических фенотипах для множества субъектов; (c) базу данных результатов вмешательства (IODB), содержащую информацию о результатах вмешательства для по меньшей мере одной фазы по меньшей мере одного вмешательства; и (d) компьютерный процессор, содержащий: (i) программный модуль ассоциации, соединенный с возможностью обмена данными с EDB, CDB и IODB, при этом программный модуль ассоциации запрограммирован для определения связи между экспозомными признаками, информацией о клиническом фенотипе и информацией о результатах вмешательства по меньшей мере для одного из множества субъектов, и (ii) программный модуль рекомендаций, соединенный с возможностью связи с EDB, CDB и IODB. Программный модуль рекомендаций запрограммирован на выдачу рекомендации по вмешательству для по меньшей мере одного из множества субъектов на основе по меньшей мере частично экспозомных признаков, информации о клиническом фенотипе, информации о результатах вмешательства и связи между экспозомными признаками, информацией о клиническом фенотипе и информацией о результатах вмешательства по меньшей мере для

одного из множества субъектов.

[8] В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки содержат по меньшей мере 10, по меньшей мере 100, по меньшей мере 1000 или по меньшей мере 10 000 различных экспозомных биохимических сигнатур. В некоторых вариантах реализации изобретения информация о результатах вмешательства содержит классификацию не ответившего на терапию субъекта, негативно ответившего на терапию субъекта и положительно ответившего на терапию субъекта для по меньшей мере одного вмешательства. В некоторых вариантах реализации изобретения, информация о результатах вмешательства содержит один или более критерий включения или критерий исключения для по меньшей мере одного вмешательства. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки получены посредством анализа биологических образцов множества субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения биологические образцы содержат образцы зубов, образцы ногтей, образцы волос или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ включает получение измерений масс-спектрометрии, измерений лазерной оптико-эмиссионной спектрометрии, измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, эмиссионной спектроскопии, измерений иммуногистохимических исследований или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения измерения масс-спектрометрии содержат измерения одного или более химических веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые комбинации этих химических веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки содержат динамические временные биохимические реакции на терапию множества субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры содержат флуоресцентные изображения биологических образцов. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры содержат пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологических образцов. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры связаны с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их

комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки анализируются с использованием обученного статистического классификатора, классификатора машинного обучения и/или искусственного интеллекта для определения связи с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах реализации изобретения классификатор выбран из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

[9] Аспекты изобретения, описанные в настоящем документе, описывают способ выбора субъекта для вмешательства, при этом способ включает: (a) предоставление обученной прогностической модели, при этом обученная прогностическая модель обучается на клинических метаданных одного или нескольких субъектов, экспозомных характеристиках и соответствующей информации о результатах вмешательства; (b) обнаружение биохимической сигнатуры, полученной из биологического образца от субъекта, заинтересованного во вмешательстве, тем самым создавая экспозомные признаки; (c) прогнозирование, с помощью обученной прогностической модели, прогнозируемой информации о результатах вмешательства для субъекта, заинтересованного во вмешательстве, при этом экспозомные признаки и клинические метаданные субъекта, заинтересованного во вмешательстве, являются входными данными для обученной прогностической модели; и (d) выбор субъекта для вмешательства или исключение субъекта из вмешательства на основе по меньшей мере частично информации о прогнозируемом результате вмешательства для субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения биологическая сигнатура получена посредством анализа биологических образцов субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения биологический образец содержит образцы зубов, образцы ногтей, образцы волос или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ включает сбор данных измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой содержат измерения одного или более химических веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения биохимические сигнатуры содержат флуоресцентные изображения биологического образца. В некоторых вариантах реализации изобретения биохимические сигнатуры содержат пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологического образца. В некоторых вариантах реализации изобретения биохимическая сигнатура связана с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или

расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения обученная прогностическая модель выбрана из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает регистрацию субъекта на вмешательство, если субъект выбран для вмешательства. В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает оценку субъекта для другого вмешательства, если субъект исключен из вмешательства.

[10] Аспекты изобретения описывают способ выбора оптимального лечения заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (a) обнаружение одной или нескольких биохимических сигнатур, полученных из одного или нескольких биологических образцов от одного или нескольких субъектов без заболевания или расстройства, тем самым создавая один или несколько эталонных экспозомных признаков; (b) обнаружение одной или нескольких биохимических сигнатур, полученных из одного или нескольких биологических образцов от субъектов с заболеванием или нарушением, тем самым создавая один или несколько экспозомных признаков до лечения; (c) осуществление лечения субъекта с заболеванием или нарушением; (d) обнаружение одной или нескольких биохимических сигнатур, полученных из одного или нескольких биологических образцов от одного или нескольких субъектов с заболеванием или нарушением по истечении периода времени после прохождения лечения, тем самым создавая один или несколько экспозомных признаков после лечения; (e) определение различия между одним или более эталонными экспозомными признаками одного или более субъектов без расстройства или заболевания, одним или более экспозомными признаками до лечения одного или более субъектов с заболеванием или расстройством, и одним или более экспозомными признаками после лечения у одного или более субъектов с заболеванием или расстройством; и (f) выбор одного или более оптимального лечения на основе по меньшей мере частично определенного различия между одним или более эталонными экспозомными признаками, одним или более экспозомными признаками до лечения, и одним или более экспозомными признаками после лечения, при этом один или более оптимальный метод лечения выбирается на основе определенных различий, удовлетворяющих предварительно заданному критерию. В некоторых вариантах

реализации изобретения оптимальное лечение может включать фармацевтические препараты, биологически активные добавки или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения предварительно заданный критерий включает разницу между одним или более экспозомными признаками до лечения и одним или более экспозомными признаками после лечения относительно одного или более эталонных экспозомных признаков. В некоторых вариантах реализации изобретения период времени включает по меньшей мере около 1 часа, по меньшей мере около 1 дня, по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 1 года или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения различие включает изменение по меньшей мере на 10% одного или более экспозомных признаков после лечения относительно одного или более эталонных экспозомных признаков. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки до лечения, экспозомные признаки после лечения или любые их комбинации получены посредством анализа биологического образца субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения биологический образец содержит образцы зубов, образцы ногтей, образцы волос или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ включает получение данных масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения данные масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой содержат измерения одного или более химических веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые комбинации этих химических веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения биохимические сигнатуры содержат флуоресцентные изображения биологического образца. В некоторых вариантах реализации изобретения биохимические сигнатуры содержат пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологического образца. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения различия между эталонными экспозомными признаками, экспозомными признаками до лечения,

экспозомными признаками после лечения или любыми их комбинациями анализируются с использованием обученного статистического классификатора, классификатора машинного обучения и/или искусственного интеллекта. В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор выбран из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

[11] Учитывая вышеизложенное, существует потребность в точных методах и системах для диагностики биологических состояний и особенно для неинвазивной диагностики. Такая диагностика может базироваться на точном профилировании биомаркеров, обнаруживаемых с помощью неинвазивных методов диагностики биологических состояний. Настоящее изобретение предоставляет улучшенные системы и способы для точной диагностики биологических состояний, базирующиеся на анализе динамических биологических ответных данных из биологических образцов, полученных неинвазивным путем от субъектов. Такие улучшенные системы и способы для точной диагностики биологических состояний могут базироваться на комбинации динамического иммуногистохимического профилирования биологических образцов и анализе данных таких динамических профилей искусственным интеллектом для оценки болезненных состояний. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение таких потребностей, например, посредством предоставления биомаркера биологического образца для диагностики биологических состояний. Биологический образец содержит биологический образец человека, связанный с постепенным ростом. В вариантах реализации изобретения, не имеющих ограничительного характера, биологический образец представляет собой волосяной стержень, зуб, ноготь на пальце ноги, ноготь на пальце руки, физиологический параметр или любую их комбинацию. Неинвазивный биомаркер согласно настоящему изобретению может использоваться для диагностики детей младшего возраста, даже новорожденных детей младше одного года. В некоторых вариантах реализации изобретения физиологический параметр содержит метаданные о состоянии здоровья, описанные в других разделах настоящего документа. В некоторых вариантах реализации изобретения физиологический параметр содержит параметр, измеренный во время анализа крови, например, на холестерин, уровень лейкоцитов в крови, уровень красных кровяных телец, гематокрит, наличие или отсутствие бактериологических инфекций и т.д.

[12] В одном аспекте, настоящее изобретение предоставляет способ определения риска заболевания или расстройства субъекта, включающий: (а) окрашивание образца зуба субъекта для получения образца окрашенного зуба; (б) пространственный анализ интенсивности флуоресценции по всему образцу окрашенного зуба; и (с) определение риска заболевания или расстройства субъекта на основе по меньшей мере частично анализа интенсивности флуоресценции.

[13] В некоторых вариантах реализации изобретения анализ определяет временную динамику лежащих в основе биологических процессов. В некоторых вариантах

реализации изобретения анализ включает получение флуоресцентного изображения окрашенного образца зуба и анализ интенсивности флуоресценции флуоресцентного изображения. В некоторых вариантах реализации изобретения интенсивность флуоресценции пространственно варьируется. В некоторых вариантах реализации изобретения получение флуоресцентного изображения окрашенного образца зуба содержит использование инвертированного или неинвертированного конфокального микроскопа. В некоторых вариантах реализации изобретения окрашивание образца зуба содержит использование иммуногистохимического окрашивания С-реактивного белка. В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает срез образца зуба. В некоторых вариантах реализации изобретения окрашивание образца зуба включает (1) срез образца зуба, (2) декальцинацию образца зуба, (3) создание срезов декальцинированного образца, (4) окрашивание декальцинированных срезов зуба первичными и вторичными антителами, (5) измерение пространственной флуоресценции антител с помощью конфокальной микроскопии и/или (6) извлечение временного профиля интенсивности флуоресценции.

[14] В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта составляет менее 5 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта составляет менее 4 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта составляет менее 3 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта составляет менее 2 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта составляет менее 1 года.

[15] Другой аспект настоящего изобретения предоставляет систему, включающую один или более компьютерных процессоров и подключенную к нему компьютерную память. Компьютерная память содержит выполняемый компьютером код, который, при выполнении одним или более компьютерными процессорами, реализует любой из способов, описанных выше или в других разделах настоящего документа.

[16] Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из последующего подробного описания, где показаны и описаны только иллюстративные варианты настоящего

изобретения. Как будет понятно, настоящее изобретение может иметь другие и другие варианты реализации, и некоторые его детали допускают модификации в различных очевидных аспектах, все без отступления от сущности изобретения. Соответственно, графические материалы и описание следует рассматривать как иллюстративные по своему характеру, а не ограничивающие.

### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПО ССЫЛКЕ**

[17] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были явно и по отдельности указаны для включения в качестве ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или заявки на патенты, включенные посредством ссылки, противоречат изобретению, содержащемуся в описании, описание предназначено для замены и/или приоритета над любым таким противоречащим материалом.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[18] Новые отличительные признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения будет получено посредством обращения к последующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты реализации, в которых используются принципы изобретения, и прилагаемым графическим материалам (также «Фигура» и «Фиг.», и «Фигуры» в настоящем документе), на которых:

[19] **Фиг. 1** иллюстрирует общий вид реализованной на компьютере экспозомной системы, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения.

[20] **Фиг. 2А-В** иллюстрируют рабочий процесс обработки данных для обучения прогностической модели вмешательства с использованием данных клинической базы данных субъектов (клинические метаданные), экспозомной биохимической сигнатуры и результатов вмешательства (**Фиг. 2А**) и использование обученной прогностической модели (**Фиг. 2В**), например, для прогнозирования результатов вмешательства для заданного субъекта, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения.

[21] **Фиг. 3А-В** иллюстрируют рабочий процесс обработки данных для обучения прогностической модели оптимального выбора фармацевтических препаратов и/или биологически активных добавок с использованием данных клинической базы данных субъектов (клинические метаданные), экспозомных признаков, процентной разницы между экспозомными признаками субъекта после лечения и эталонными экспозомными признаками. **Фиг. 3А** иллюстрирует рабочий процесс обучения для обучения прогностической модели, а **Фиг. 3В** иллюстрирует использование обученной прогностической модели, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения.

[22] **Фиг. 4** иллюстрирует блок-схему выбора субъектов для вмешательства, основанного на их профиле экспозомной биохимической сигнатуры, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения.

[23] **Фиг. 5** иллюстрирует блок-схему выбора оптимального лечения

фармацевтическими препаратами и/или биологически активными добавками, основанного на сравнении экспозомных признаков субъекта по сравнению с экспозомными признаками эталонного лечения, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[24] **Фиг. 6A-D** иллюстрируют экспозомные биохимические признаки для различных экспозомных сигнатур (например, олова, свинца, кальция и магния) для субъекта, который не подвергался вмешательству (синий) и для субъекта, который подвергался вмешательству (оранжевый, серый и бирюзовый), как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[25] **Фиг. 7A-7B** иллюстрируют кластеризацию одного или нескольких экспозомных биохимических профилей одного или нескольких субъектов (**Фиг. 7A**) и как такая кластеризация данных может быть сопоставлена с заболеваниями или расстройствами одного или более субъектов (**Фиг. 7B**), как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[26] **Фиг. 8** иллюстрирует создание подтипов субъектов с использованием экспозомных признаков, полученных в результате анализа волос. Данные экспозомной биохимической сигнатуры получены посредством аналитических способов, изложенных в других разделах данного документа. Неконтролируемый кластерный анализ проиллюстрирован для идентификации отдельных подтипов субъектов с расстройством аутистического спектра, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[27] **Фиг. 9** иллюстрирует системы и способы, используемые для сбора и анализа географической временной динамики аннотированных путей экспозом посредством фреймворка глубокого машинного обучения, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[28] **Фиг. 10** иллюстрирует временные аспекты получения 100 временных точек данных от одного биологического образца, характеризующих динамику физиологии на разных этапах развития, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[29] **Фиг. 11** иллюстрирует различные химические сигнатуры и их соответствующую группировку, измеренные посредством способов и систем, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[30] **Фиг. 12** иллюстрирует как временные, так и пространственные данные иммуногистохимической (ИНС) флуоресценции, полученные посредством способов и систем, описанных в данном документе. В частности, данные ИНС флуоресценции С-реактивного белка иллюстрируют резкое усиление воспаления до рождения, соотносящееся с развитием аутизма, как видно в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[31] **Фиг. 13** иллюстрирует способ измерения металлических химических биомаркеров зуба и сопоставления пространственного распределения металлических

химических биомаркеров вдоль линии роста зуба до возникновения заболевания, прогнозирования заболевания, диагностирования заболевания, изменений в биохимической физиологии, например, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[32] **Фиг. 14** иллюстрирует платформу машинного обучения, обработки данных и глубокого обучения, выполненную с возможностью создания надежных и обобщенных прогностических моделей диагностики заболеваний (например, ASD, ADHD и т. д.) до развития заболевания.

[33] **Фиг. 15** иллюстрирует метод фенотипирования, идентификации путей, метаболического фенотипирования и клинического подтипирования различных физиологических результатов путем неконтролируемого распознавания образов экспозомной карты.

[34] **Фиг. 16** иллюстрирует влияние пробиотиков на метаболизм и соответствующие биохимические пути, измеренные посредством способов и систем, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[35] **Фиг. 17** иллюстрирует влияние глютена на метаболизм и соответствующие биохимические пути, измеренные посредством способов и систем, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[36] **Фиг. 18** иллюстрирует весовые показатели путей из исследования более чем 500 участников с аутизмом с использованием описанных систем и способов для рекомендации фармацевтических препаратов и биологически активных добавок для лечения аутизма.

[37] **Фиг. 19A-C** иллюстрируют различные формы отображения данных экспозомных сигнатур, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[38] **Фиг. 20A-D** иллюстрирует сравнение кальциевых (**Фиг. 20A-B**) и медных (**Фиг. 20C-D**) экспозомных сигнатур и их соответствующие графические представления аттрактора, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения.

[39] **Фиг. 21A-B** иллюстрирует сети пренатальных рецидивов для ребенка с нейротипическим синдромом (**Фиг. 21A**) и расстройством аутистического спектра (**Фиг. 21B**), как показано в некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе.

[40] **Фиг. 22** иллюстрирует блок-схему способа для вывода одного или нескольких количественных показателей одной или нескольких экспозомных сигнатур субъекта, как показано в некоторых вариантах реализации изобретения.

[41] **Фиг. 23** иллюстрирует блок-схему способа для вывода прогнозирования данных фенотипа для одного или более субъектов.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[42] Несмотря на то, что в данном документе показаны и описаны различные варианты реализации изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты реализации изобретения приведены исключительно в

качестве примера. Специалистам в данной области техники могут прийти на ум многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от сущности изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативные варианты описанным здесь вариантам реализации изобретения.

[43] Приблизительно 50% всех фармацевтических вмешательств третьей фазы потерпят неудачу из-за отсутствия эффективности или побочных эффектов лечения, с которыми столкнулись добровольные участники. Одним из возможных объяснений высокой частоты неудач является запутанная и сложная биология человеческого тела, которая может сильно отличаться у разных людей. Критерий поверхностного скрининга и пригодность участников исследования к вмешательству сами по себе не способны отразить комплексную проблему сложной биологии человека. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в системах и способах более детального скрининга субъектов для оптимизации вмешательств, обеспечения целенаправленных фармацевтических вмешательств и прогнозирования раннего возникновения заболевания.

[44] Стандарт критерия отбора субъектов для вмешательства и последующего введения коммерческих фармацевтических препаратов зависит от данных, объем которых ограничен. Критерии отбора, например, вес, пол, хронические заболевания, семейный анамнез или даже забор крови широко приняты в медицинском сообществе в качестве золотого стандарта, однако такие метаданные представляют собой всего лишь моментальный снимок уникальной сложной биологии отдельного человека, которая постоянно эволюционирует. При таком грубом делении на категории и классификации субъектов по их клиническим метаданным существуют нежелательные побочные эффекты и осложнения при введении фармацевтических препаратов без четкого понимания или пояснения различий между отдельными людьми со схожими клиническими метаданными. Чтобы улучшить текущие передовые методики и разработанные золотые стандарты, необходимо внедрить новые инновации в направлении более расширенных и репрезентативных наборов данных для скрининга и классификации субъектов.

[45] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этих потребностей с помощью систем и способов, способных анализировать и классифицировать субъектов по их профилю экспозомных биохимических сигнатур, как проиллюстрировано на **Фиг. 9**. Анализ экспозомных признаков согласно настоящему изобретению может включать анализ более 50 000 биохимических сигнатур (**Фиг. 11**) неинвазивным способом из волосяного стержня, зуба, ногтя на пальце руки, ногтя на пальце ноги, физиологических параметров или любой их комбинации. С такими системами и способами анализа согласно настоящему изобретению незначительные изменения в биохимии субъекта, вызванные, например, диетой, загрязнением воздуха, психологическим стрессом, воздействием пестицидов или промышленных химикатов (**Фиг. 10**), среди прочих факторов, могут быть исследованы и соотнесены с результатами вмешательства и целевыми высокоэффективными фармацевтическими препаратами и биологически

активными добавками.

[46] В дополнение к обширному набору данных, сформированному анализом экспозомных биохимических сигнатур, анализ экспозомных биохимических сигнатур также может дать представление о временных колебаниях указанных биохимических сигнатур на протяжении жизни субъекта, как проиллюстрировано на **Фиг. 10**. Такой подход может быть использован для скрининга лиц, страдающих изнуряющими формами заболеваний, для определения того, какие отдельные или комбинации экспозомных признаков способствуют развитию заболевания. Затем выявленные варианты развития могут быть использованы для обучения статистических моделей, моделей машинного обучения и/или прогностических моделей искусственного интеллекта, способных предсказывать раннее начало заболевания на основе экспозомных признаков здорового в остальном субъекта на этапе, когда вмешательство может оказать существенное влияние, как проиллюстрировано на **Фиг. 13-15**.

[47] *Реализованная на компьютере экспозомная система.*

[48] В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет реализованную на компьютере экспозомную систему для сбора, хранения, каталогизации, сравнения, анализа, или любой их комбинации, экспозомных биохимических сигнатур для одного или нескольких субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры могут использоваться по меньшей мере частично для оптимизации критериев отбора субъектов для участия во вмешательстве. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры могут использоваться по меньшей мере частично для предложения оптимального фармацевтического лечения или лечения биологически активными добавками нуждающихся в нем субъектам. В некоторых вариантах реализации изобретения вмешательство может включать клиническое испытание, региональные испытания или любое их сочетание.

[49]

[50] Обращаясь к **Фиг. 1**, реализованная на компьютере экспозомная система **23** может содержать одно или более из следующего: (a) базу данных экспозомных биохимических сигнатур (EDB) **1**, EDB может дополнительно содержать информацию о биохимических сигнатурах для множества субъектов; (b) клиническую базу данных (CBD) **3**, CBD может дополнительно содержать информацию о клиническом фенотипе для множества субъектов; (c) базу данных требований к вмешательству (IODB) **5**, IODB может дополнительно содержать информацию о результатах вмешательства по меньшей мере для одной фазы по меньшей мере одного вмешательства; (d) базу данных лечения (TDB) **18**; и (e) компьютерную систему **11**, которая может содержать блок обработки (ЦП, также «процессор» и «компьютерный процессор» в данном документе) **21**, который может быть одноядерным или многоядерным процессором, или множеством процессоров для параллельной обработки. Процессор **21** может выполнять последовательность машиночитаемых инструкций, воплощенных в программе или программном обеспечении,

например, (i) программном модуле ассоциации, расположенном в запоминающем устройстве **19**, т.е. в памяти, связанной с возможностью обмена данными с EDB **1** и CDB **3**, программный модуль ассоциации может быть запрограммирован для определения связи между экспозомными признаками и информацией о клиническом фенотипе для по меньшей мере одного из множества субъектов, и (ii) программном модуле рекомендаций, расположенном в памяти **19**. Программное обеспечение может загружаться из памяти **19** в оперативную память (RAM) **17** или в постоянную память (ROM) **17**, которое может предоставлять рекомендации по вмешательству для по меньшей мере одного из множества субъектов на основе по меньшей мере частично экспозомных признаков, информации о клиническом фенотипе, информации о результатах вмешательства и связи между экспозомными признаками и информации о клиническом фенотипе для по меньшей мере одного из множества субъектов.

[51] В некоторых вариантах реализации изобретения база данных экспозомных биохимических сигнатур (EDB) **1** может содержать экспозомные признаки множества субъектов. Экспозомные биохимические сигнатуры перфторсоединений, парабенатов, фталатов, липидов, аминокислот, метаболитов, пептидов, металлов, их производных или любой их комбинации, как показано на **Фиг. 11**. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры анализируются или собираются в зависимости от фаз жизни субъекта (например, в зависимости от возраста или в зависимости от времени), и в этом случае набор экспозомных биохимических сигнатур, как показано на **Фиг. 6A-6D**, может быть проанализирован для выдачи одного или более экспозомных признаков. В некоторых вариантах реализации изобретения период времени, отображаемый экспозомной биохимической сигнатурой, включает по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 1 год или любую их комбинацию.

[52] В некоторых вариантах реализации изобретения количество экспозомных биохимических сигнатур может включать от около 10 сигнатур до около 100 000 сигнатур. В некоторых вариантах реализации изобретения количество экспозомных биохимических сигнатур может содержать от около 10 сигнатур до около 100 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 500 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 1 000 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 5 000 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 7 000 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 10 000 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 10 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 500 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 1 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 5 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 7 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 10 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 100 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 500 сигнатур до около 1 000 сигнатур, от около 500 сигнатур до около 5 000 сигнатур, от около 500 сигнатур до около 7 000 сигнатур, от около 500 сигнатур до около 10 000 сигнатур, от

около 500 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 500 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 500 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 1 000 сигнатур до около 5 000 сигнатур, от около 1 000 сигнатур до около 7 000 сигнатур, от около 1 000 сигнатур до около 10 000 сигнатур, от около 1 000 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 1 000 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 1 000 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 5 000 сигнатур до около 7 000 сигнатур, от около 5 000 сигнатур до около 10 000 сигнатур, от около 5 000 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 5 000 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 5 000 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 7 000 сигнатур до около 10 000 сигнатур, от около 7 000 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 7 000 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 7 000 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 10 000 сигнатур до около 20 000 сигнатур, от около 10 000 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 10 000 сигнатур до около 100 000 сигнатур, от около 20 000 сигнатур до около 50 000 сигнатур, от около 20 000 сигнатур до около 100 000 сигнатур, или от около 50 000 сигнатур до около 100 000 сигнатур. В некоторых вариантах реализации изобретения количество экспозомных биохимических сигнатур может содержать около 10 сигнатур, около 100 сигнатур, около 500 сигнатур, около 1 000 сигнатур, около 5 000 сигнатур, около 7 000 сигнатур, около 10 000 сигнатур, около 20 000 сигнатур, около 50 000 сигнатур или около 100 000 сигнатур. В некоторых вариантах реализации изобретения количество экспозомных биохимических сигнатур может содержать по меньшей мере около 10 сигнатур, около 100 сигнатур, около 500 сигнатур, около 1 000 сигнатур, около 5 000 сигнатур, около 7 000 сигнатур, около 10 000 сигнатур, около 20 000 сигнатур или около 50 000 сигнатур. В некоторых вариантах реализации изобретения количество экспозомных биохимических сигнатур может содержать более около 100 сигнатур, около 500 сигнатур, около 1 000 сигнатур, около 5 000 сигнатур, около 7 000 сигнатур, около 10 000 сигнатур, около 20 000 сигнатур, около 50 000 сигнатур или около 100 000 сигнатур.

[53] В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры получены посредством анализа биологических образцов множества субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения биологические образцы могут содержать зубы, образцы ногтей или волосяного стержня. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры могут быть получены с использованием масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений масс-спектрометрии, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений, молекулярной маркировки (например, с помощью флуорофора), ядерного магнитного резонанса, хроматографии или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой могут измерять один или более химических элементов. В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец,

литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые комбинации этих химических веществ, как описано в других разделах данного документа, например, в **Таблице 1** и/или **Таблице 2**. В некоторых вариантах реализации изобретения информация об экспозомных биохимических сигнатурах может содержать динамические временные биохимические реакции на терапию множества субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения биохимическая информация может содержать флуоресцентные изображения биологических образцов. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные биохимические сигнатуры могут содержать пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологических образцов множества субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки могут быть связаны с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их комбинацию.

[54] В некоторых вариантах реализации изобретения множество химических веществ выбрано из химических веществ, перечисленных в **Таблице 1**. В некоторых вариантах реализации изобретения множество химических веществ включает по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90% изотопов, содержащихся в **Таблице 1**.

**Таблица 1. Список химических веществ**

Химические вещества	Название элемента
Li-7 (Li)	литий
Mg-24 (Mg)	магний
Mg-25 (Mg25)	магний
Al-27 (Al)	алюминий
P-31 (P)	фосфор
S-34 (S)	сера
Ca-44 (Ca)	кальций
Ca-43 (Ca43)	кальций
Cr-52 (Cr)	хром
Mn-55 (Mn)	марганец
Fe-56 (Fe)	железо

Co-59 (Co)	кобальт
Ni-60 (Ni)	никель
Cu-63 (Cu)	медь
Zn-66 (Zn)	цинк
As-75 (As)	мышьяк
Sr-88 (Sr)	стронций
Cd-111 (Cd)	кадмий
Sn-118 (Sn)	олово
I-127 (I)	йод
Ba-138 (Ba)	барий
Hg-201 (Hg)	ртуть
Pb-208 (Pb)	свинец
Bi-209 (Bi)	висмут
Mo-95(Mo)	молибден

[55] В некоторых вариантах реализации изобретения множество химических веществ выбрано из химических веществ, перечисленных в **Таблице 2**. В некоторых вариантах реализации изобретения множество химических веществ включает по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90% изотопов, содержащихся в Таблице 2.

Таблица 2. Список химических веществ

Химические вещества	Название элемента
Li7	литий
Mg24	магний
Al27	алюминий
P31	фосфор
S34	сера
Ca44	кальций
V51	ванадий
Cr52	хром
Mn55	марганец
Fe56, Fe57	железо
Co59	кобальт
Ni60	никель
Cu63	медь
Zn66	цинк
As75	мышьяк

Sr88	стронций
Cd111	кадмий
Sn118	олово
Sb121	сурьма
I127	йод
Ba138	барий
Hg201	ртуть
Pb208	свинец
Bi209	висмут

[56] В некоторых вариантах реализации изобретения один или более экспозомных признаков рассчитаны из одной или более динамических экспозомных биохимических сигнатур. Экспозомные признаки, извлеченные посредством анализа данных, могут содержать описательную статистику или параметры, используемые в последующих статистических моделях, моделях машинного обучения или моделях искусственного интеллекта. Такие экспозомные признаки могут содержать стандартные описательные показатели, например, среднее значение, медиана, мода и диапазон, и/или связанные измерения ошибок, и/или вариаций, таких как стандартное отклонение, дисперсия, доверительные интервалы и/или связанные показатели одной или более динамических экспозомных сигнатур. Извлечение экспозомных признаков может включать применение вычислительных методов для получения линейного наклона, нелинейных параметров, описывающих кривизну одной или нескольких динамических экспозомных сигнатур, резких изменений интенсивности одной или нескольких динамических экспозомных сигнатур, изменений базовой интенсивности одной или более динамических экспозомных сигнатур, изменения представления в частотной области одной или более динамических экспозомных сигнатур, изменения представления в спектральной области мощности одной или более динамических экспозомных сигнатур, параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра или максимального показателя Ляпунова или любую их комбинацию.

[57] В некоторых вариантах реализации изобретения один или более экспозомных признаков содержит измерение временной динамики одной или более динамических экспозомных сигнатур. В некоторых вариантах реализации изобретения измерение временной динамики включает: линейный наклон, нелинейные параметры, описывающие кривизну одной или нескольких динамических экспозомных сигнатур, резкие изменения интенсивности одной или нескольких динамических экспозомных сигнатур, изменения базовой интенсивности одной или более динамических экспозомных сигнатур, изменения представления в частотной области одной или более динамических экспозомных

сигнатур, изменения представления в спектральной области мощности одной или более динамических экспозомных сигнатур, параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра или максимального показателя Ляпунова или любую их комбинацию.

[58] В некоторых вариантах реализации изобретения параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа одной или более экспозомных биохимических сигнатур могут использоваться для получения описательной статистики и/или параметров, которые используются для обучения прогностических моделей, описанных в других разделах данного документа.

[59] В некоторых случаях параметры повторного количественного анализа могут содержать частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений.

[60] В некоторых случаях один или более экспозомных признаков могут быть получены из одного или более аттракторов (**Фиг. 19B, 20B, 20D**), таким образом, один или более аттракторов образованы из одной или более динамических экспозомных биохимических сигнатур (**Фиг. 19A, 20A, 20C**). В некоторых вариантах реализации изобретения один или более аттракторов анализируются посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии.

[61] В некоторых вариантах реализации изобретения динамические связи (**Фиг. 19C**), установленные между одной или более частотой повторений сигнала аттрактора, детерминизмом, средней длиной по диагонали, максимальной длиной по диагонали, дивергенцией, энтропией Шеннона по длине по диагонали, тенденцией повторений, ламинарностью, временем захвата, максимальной длиной вертикальной линии, энтропией Шеннона по вертикали длины линий, средним временем повторения, энтропией Шеннона по времени повторения и числом наиболее вероятных повторений или любой их комбинацией, могут быть проанализированы и предоставлены в виде признаков. В некоторых вариантах реализации изобретения динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ).

[62] В некоторых примерах сеть может быть создана (**Фиг. 21A-B**) из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или нескольких аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней

длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения, числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения один или несколько экспозомных признаков сети из одного или нескольких аттракторов анализируются для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности пути, связанных метрик на основе теории графов или анализа любой их комбинации.

[63] В некоторых вариантах реализации изобретения один или более экспозомных признаков одной или более динамических экспозомных сигнатур содержат фенотипические экспозомные признаки. Фенотипические экспозомные признаки могут включать: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболические или данные любых их комбинаций.

[64] В некоторых вариантах реализации изобретения фенотипические экспозомные признаки содержат молекулярные фенотипы. В некоторых примерах молекулярные фенотипы определяются с помощью неконтролируемого анализа, где неконтролируемый анализ включает кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию.

[65] В некоторых вариантах реализации изобретения CBD 3 может содержать данные о клинических фенотипах субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения данные о клиническом фенотипе содержат клинические метаданные для множества субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения клинические метаданные могут содержать возраст субъекта, пол, вес, рост, группу крови, зрение, текущие заболевания, семейные заболевания в анамнезе или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения клинические метаданные и экспозомная биохимическая сигнатура субъекта могут рассматриваться как независимые или в сочетании для определения того, является ли субъект подходящим кандидатом для вмешательства.

[66] В некоторых вариантах реализации изобретения IOB 5 может содержать информацию о результатах вмешательства. В некоторых вариантах реализации изобретения информация о результатах вмешательства может содержать критерий пригодности для одного или более вмешательств. В некоторых вариантах реализации изобретения вмешательство может включать фазу 1, 2, 3 или любую комбинацию таких вмешательств. В некоторых вариантах реализации изобретения информация о результатах вмешательства может содержать информацию для классификации результатов вмешательства одного или нескольких субъектов, включая: положительно ответившего на терапию субъекта, отрицательно ответившего на терапию субъекта или не ответившего на

терапию субъекта.

[67] В некоторых вариантах реализации изобретения TDB **18** может содержать экспозомные признаки, которые относятся по меньшей мере частично к фармацевтическому лечению и лечению биологически активными добавками. В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки фармацевтических препаратов и биологически активных добавок могут включать один или более эталонных экспозомных признаков субъектов без заболевания или расстройства, один или более экспозомных признаков субъекта до лечения с заболеванием или расстройством и один или более экспозомных признаков субъектов после лечения с заболеванием или расстройством, полученных путем анализа одного или более биологических образцов одного или более субъектов.

[68] В некоторых вариантах реализации изобретения анализ различий между одним или более экспозомными признаками до лечения и одним или более экспозомными признаками после лечения по сравнению с одним или более динамическими профилями эталонных биохимических сигнатур может быть использован для определения одного или более оптимального фармацевтического лечения, лечения с применением биологически активных добавок или любых их комбинаций для субъекта с заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах реализации изобретения отличие одного или более экспозомных признаков после лечения от одного или более эталонных экспозомных признаков может служить основанием для рекомендации одного или более фармацевтических препаратов или биологически активных добавок для субъекта с заболеванием или расстройством, и может использоваться в сочетании с одним или более экспозомными биохимическими сигнатурами субъектов для рекомендации оптимальной терапии для предотвращения или лечения одного или более заболеваний или нарушений у одного или более субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения критерий оптимального фармацевтического лечения или лечения биологически активными добавками может включать в себя дополнение к дефектам экспозомных биохимических сигнатур для данного субъекта из одного или более субъектов.

[69] В некоторых вариантах реализации изобретения различие одного или более экспозомных признаков после лечения относительно одного или более эталонных

экспозомных признаков. В некоторых вариантах реализации изобретения признак включает общее среднее значение, меру изменчивости, скользящее среднее значение и т. д. или любое сочетание этих признаков, как описано в других разделах настоящего документа.

[70] В некоторых вариантах реализации изобретения различие в признаках содержит различие на от около 10% до около 100%. В некоторых вариантах реализации изобретения различие в признаках содержит отличие на от около 10% до около 20%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 90%, от около 10% до около 100%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 80%, от около 20% до около 90%, от около 20% до около 100%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 80%, от около 30% до около 90%, от около 30% до около 100%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 80%, от около 40% до около 90%, от около 40% до около 100%, от около 50% до около 60%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 80%, от около 50% до около 90%, от около 50% до около 100%, от около 60% до около 70%, от около 60% до около 80%, от около 60% до около 90%, от около 60% до около 100%, от около 70% до около 80%, от около 70% до около 90%, от около 70% до около 100%, от около 80% до около 90%, от около 80% до около 100%, от около 90% до около 100%. В некоторых вариантах реализации изобретения различие признаков может содержать различие на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах реализации изобретения различие признаков может содержать различие по меньшей мере на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%. В некоторых вариантах реализации изобретения различие признаков может содержать различие не более чем на около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%.

[71] Компьютерная система может дополнительно содержать коммуникационный интерфейс **13** (например, сетевой адаптер) для связи с одной или несколькими другими системами и периферийными устройствами **15**, такими как кэш-память, дополнительная память, хранилище данных и/или электронные адаптеры дисплея. Память **17**, запоминающее устройство **19**, интерфейс **13** и периферийные устройства **15** связаны с возможностью обмена данными с ЦП **21** через коммуникационную шину (сплошные линии), например, материнскую плату. Запоминающее устройство **19** может быть устройством хранения данных (или репозиторием данных) для хранения данных. Компьютерная система **11** может быть функционально соединена с компьютерной сетью («сетью») с помощью коммуникационного интерфейса **13**. Сеть может представлять собой

Интернет, сеть экстранет и/или сеть интранет, связанные с возможностью обмена данными с Интернетом. В некоторых вариантах реализации изобретения сеть представляет собой телекоммуникационную сеть и/или сеть передачи данных. Сеть может включать в себя один или несколько компьютерных серверов, которые могут обеспечивать распределенные вычисления, например, облачные вычисления. В некоторых случаях сеть, с помощью компьютерной системы **11**, может реализовать одноранговую сеть, способную обеспечивать подключение устройств к компьютерной системе **11** в качестве клиента или сервера.

[72] В некоторых вариантах реализации изобретения EDB **1**, CDB **3**, IODB **5** и TDB **18** могут быть расположены в сети и к ним можно получать удаленный доступ с помощью компьютерной системы **11**. В некоторых вариантах реализации изобретения EDB **1**, CDB **3**, IODB **5** и TDB **18** могут находиться на защищенном безопасном сетевом сервере, который защищает персональные данные о состоянии здоровья. В некоторых вариантах реализации изобретения к EDB **1**, CDB **3**, IODB **5** и TDB **18** можно получить удаленный доступ посредством одной или более компьютерных систем **11** изнутри или снаружи сети лечебных учреждений. В некоторых вариантах реализации изобретения к EDB **1**, CDB **3**, IODB **5** и TDB **18** субъект может получить доступ посредством одного или более защищенных сетевых протоколов для просмотра рекомендаций и своих персональных данных.

[73] ЦП **21** может выполнять последовательность машиночитаемых инструкций, которые могут быть реализованы в виде программы или программного обеспечения. Эти инструкции могут храниться в области памяти, например, в оперативном запоминающем устройстве **17**. Инструкции могут быть направлены в ЦП **21**, которые впоследствии программируют или иным способом настраивают ЦП **21** для реализации способов согласно настоящему изобретению. Примерами операций, выполняемых ЦП **21**, могут служить выборка, декодирование, выполнение и обратная запись.

[74] ЦП **21** может быть частью схемы, например, интегральной схемы. Один или более компонентов системы **11** может быть включен в схему. В некоторых вариантах реализации изобретения схема представляет собой специализированную интегральную схему (ASIC).

[75] Запоминающее устройство **19** может хранить файлы, например, драйверы, библиотеки или сохраненные программы. Запоминающее устройство **19** может хранить данные пользователя, например, предпочтения пользователя и пользовательские программы. В некоторых случаях компьютерная система **11** может содержать одно или более дополнительных устройств хранения, внешних по отношению к компьютерной системе **11**, например, расположенных на удаленном сервере, связанном с возможностью обмена данными с компьютерной системой **11** посредством сети интранет или Интернет.

[76] Компьютерная система **11** может обмениваться данными с одной или более удаленными компьютерными системами посредством сети. Например, компьютерная система **11** может обмениваться данными с удаленной компьютерной системой

пользователя (например, поставщиком медицинских услуг, субъектами и т.д.). Примеры удаленных компьютерных систем включают персональные компьютеры (например, портативные ПК), планшеты или планшетные ПК (например, Apple® iPad, Samsung® Galaxy Tab), телефоны, смартфоны (например, Apple® iPhone, Android-совместимые устройства, BlackBerry®) или КПК. Пользователь может получить доступ к компьютерной системе **11** посредством сети.

[77] Как описано в данном документе, способы могут быть реализованы посредством исполняемого машинного кода (например, на компьютерном процессоре), сохраненного в электронной ячейке памяти компьютерной системы **11**, например, в памяти **17** или запоминающем устройстве **19**. Исполняемый на машине или машиночитаемый код может быть представлен в виде программного обеспечения. Во время использования код может выполняться процессором **21**. В некоторых вариантах реализации изобретения код извлекается из запоминающего устройства **19** и сохраняется в оперативном запоминающем устройстве **17** для непосредственного доступа к нему процессора **21**. В некоторых ситуациях запоминающее устройство **19** может быть исключено, а исполняемые на машине инструкции сохранены в оперативное запоминающее устройство **17**.

[78] Код может быть предварительно скомпилирован и настроен для использования с машиной, имеющей процессор, выполненный с возможностью выполнения кода или компиляции на этапе выполнения. Код может поставляться на языке программирования, который может быть выбран таким образом, чтобы выполнять код в предварительно скомпилированном или скомпилированном виде.

[79] Аспекты систем и способов, представленных в данном документе, например, компьютерная система **11**, могут быть реализованы программно. Различные аспекты технологии можно рассматривать как «продукт» или «изделие производства», как правило, в форме машинного (или процессорного) исполняемого кода и/или связанных данных, выполняемых или воплощенных в своего рода машиночитаемом носителе. Машиночитаемый код может быть сохранен на электронном запоминающем устройстве, например, в памяти (например, постоянной памяти, оперативном запоминающем устройстве, флэш-памяти) или на жестком диске. Носитель «запоминающего» типа может содержать любой или все виды физической памяти компьютера, процессоры и тому подобное, или их связанные модули, например, различные запоминающие устройства на полупроводниках, накопители на лентах, дисковые запоминающие устройства и тому подобные, которые могут предоставлять долговременное хранение в течение любого времени для разработки программного обеспечения. Все или часть программного обеспечения может иногда обмениваться данными через Интернет или различные дополнительные телекоммуникационные сети. Такой обмен данными, к примеру, может обеспечивать загрузку программного обеспечения из одного компьютера или процессора в другой, например, из сервера управления или центрального компьютера в компьютерную базу сервера приложений. Таким образом, другой тип носителя, который

может нести на себе программные элементы, включает оптические, электрические и электромагнитные волны, например, используемые через физические интерфейсы между локальными устройствами, через проводные и оптические стационарные сети и по различным радиоканалам. Физические элементы, которые поддерживают подобные волны, например, проводные или беспроводные каналы связи, оптические каналы связи и тому подобные, также могут рассматриваться как носители, несущие на себе программное обеспечение. В данном контексте, такие термины, как компьютерный или машиночитаемый носитель, относятся к любому носителю, который участвует в предоставлении инструкций процессору для выполнения, если они не ограничены постоянными физическими «запоминающими» носителями.

[80] Следовательно, машиночитаемый носитель, например, выполняемый на компьютере код, может принимать множество форм, включая, помимо прочего, материальную среду для хранения информации, носитель на несущей волне или физическую среду передачи информации. Энергонезависимая среда хранения, к примеру, оптический или магнитный диск, а также любые запоминающие устройства в любом компьютере(ах) и тому подобные, может использоваться для реализации базы данных и тому подобного, проиллюстрированных на графических материалах. Энергозависимая среда хранения включает динамическую память, например, основную память такой компьютерной платформы. Физическая среда передачи информации включает коаксиальные кабели, медные проводники и оптоволоконный кабель, включая проводники, которые содержат шину внутри компьютерной системы. Среда передачи информации на несущей волне может быть представлена в виде электрических или электромагнитных сигналов, или акустических или световых волн, например, тех, что генерируются при радиочастотной (RF) и инфракрасной (IR) передаче данных. Таким образом, общие формы машиночитаемых носителей, включают, к примеру: дискету, гибкий диск, жесткий диск, магнитную ленту, любой другой магнитный носитель, CD-ROM, DVD или DVD-ROM, любой другой оптический носитель, перфокарты, бумажные ленты, любой другой физический носитель информации с узорами в виде отверстий, RAM, ROM, PROM и EPROM, FLASH-EPROM, любую другую микросхему памяти или картридж, несущую волну, передающую данные или инструкции, кабели или линии, передающие такую несущую, или любой другой носитель, с которого компьютер может считывать программный код и/или данные. Многие из этих форм машиночитаемого носителя могут участвовать в передаче одной или более последовательностей из одной или более инструкций к процессору для выполнения.

[81] Компьютерная система **11** может содержать или может обмениваться данными с электронным дисплеем **7**, который содержит интерфейс пользователя (UI) **9** для отображения, к примеру, данных флуоресцентного изображения, данных интенсивности флуоресценции, временных профилей воспаления и классификации машинного обучения. Примеры интерфейсов пользователя включают, помимо прочего, графический интерфейс пользователя (GUI) и веб-интерфейс пользователя.

[82] Способы и системы согласно настоящему изобретению могут быть реализованы с помощью одного или более алгоритмов. Алгоритм может быть реализован с помощью программного обеспечения, выполняемого центральным процессором **21**, описанным в других разделах данного документа.

[83] *Прогностическая модель.*

[84] Аспекты настоящего изобретения могут включать обученные прогностические модели, реализованные на экспозомной системе **23**, реализованной компьютере. В некоторых вариантах реализации изобретения обученные прогностические модели могут быть выполнены с возможностью предоставления ретроспективных или перспективных прогнозов вероятности успеха вмешательств для субъектов, фармацевтического лечения или лечения биологически активными добавками нуждающихся в этом субъектов или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения обученные прогностические модели могут содержать статистические классификаторы, классификаторы с машинным обучением, классификаторы искусственного интеллекта, совокупность классификаторов или любую их комбинацию.

[85] Классификатор может содержать один или более статистических алгоритмов, алгоритмов машинного обучения или алгоритмов искусственного интеллекта. Примеры используемых алгоритмов могут включать машину опорных векторов (SVM), наивный классификатор Байеса, случайный лес, нейронную сеть (например, глубокую нейронную сеть (DNN)), рекуррентную нейронную сеть (RNN), глубокую RNN, рекуррентную нейронную сеть (RNN) с долговременной и кратковременной памятью (LSTM), или управляемый рекуррентный блок (GRU), или другой алгоритм обучения с учителем, или машинное обучение без учителя, статистический алгоритм, алгоритм глубокого обучения, алгоритм поверхностного обучения для классификации и регрессии. Аналогичным образом, классификатор может включать оценку совокупности моделей, состоящих из множества прогностических моделей, и использовать такие методы как повышение градиента, например, при построении деревьев решений с усилением градиента. Классификатор может быть обучен с использованием одного или более обучающих наборов данных, соответствующих данным субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более наборов обучающих данных могут содержать экспозомные биохимические сигнатуры, динамические экспозомные биохимические сигнатуры, клинические метаданные, информацию о клинических испытаниях, экспозомные признаки фармацевтического лечения и лечения биологически активными добавками или любую их комбинацию.

[86] В некоторых вариантах реализации изобретения признаки обучающих данных могут содержать данные динамических экспозомных биохимических сигнатур субъектов, сгенерированные из биологических образцов. Для каждого биологического образца данного субъекта может быть отобрано множество положений эталонной линии на биологическом образце предмета обучения, чтобы произвести измерения на его основе, тем самым получив множество экспозомных биохимических сигнатур. Каждая

экспозомная биохимическая сигнатура в соответствующем множестве экспозомных биохимических сигнатур соответствует различному положению в соответствующем множестве положений и каждое положение в соответствующем множестве положений представляет собой разный период развития соответствующего биологического образца. Затем каждое соответствующее положение биологического образца анализируется (например, с использованием масс-спектрометра с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой (LA-ICP-MS), датчика флуоресцентного изображения или спектрометра комбинационного рассеяния) для получения множества следов. Каждый след в соответствующем множестве следов соответствует измерению содержания соответствующего вещества, которое с течением времени обобщенно определяется из соответствующего множества динамических экспозомных биохимических сигнатур.

[87] В некоторых вариантах реализации изобретения метки могут включать результаты вмешательства, такие как, например, положительный ответ, отрицательный ответ (т. е. неблагоприятный ответ) или отсутствие ответа. Результаты вмешательства могут содержать временную характеристику, связанную с классификацией положительного ответа, отрицательного ответа или события отсутствия ответа в зависимости от продолжительности времени после проведения лечения, выполняемого во время вмешательства. Такой период времени может составлять, например, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 6 часов, около 8 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 14 часов, около 16 часов, около 18 часов, около 20 часов, около 22 часов, около 24 часов, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 10 дней, около 2 недель, около 3 недели, около 4 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 1 года или более около 1 года.

[88] Входные признаки для обучения классификатора могут быть структурированы путем агрегирования данных в ячейки или, в качестве альтернативы, с использованием прямого кодирования. Входные данные также могут включать в себя значения признаков или векторы, полученные из ранее упомянутых входных данных, таких как взаимные корреляции, рассчитанные между отдельными экспозомными признаками или другими измерениями за фиксированный период времени, и дискретную производную или конечную разницу между последовательными измерениями, описанными в других разделах данного документа. Такой период времени может составлять, например, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 6 часов, около 8 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 14 часов, около 16 часов, около 18 часов, около 20 часов, около 22 часов, около 24 часов, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 10 дней, около 2 недель, около 3 недели, около 4 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 1 года или более около 1 года.

[89] Обучающие записи могут быть построены из последовательностей наблюдений. Такие последовательности могут иметь фиксированную длину для простоты

обработки данных. Например, последовательности могут быть дополнены нулями или выбраны как независимые подмножества записей одного субъекта.

[90] Чтобы обучить модель классификатора (например, путем определения весов и корреляций модели) для создания классификаций или прогнозов в реальном времени, модель можно обучить с использованием наборов данных. Такие наборы данных могут быть достаточно большими для создания статистически значимых классификаций или прогнозов. Например, наборы данных могут включать: базы данных обезличенных данных, включая данные о динамическом профиле биологических сигнатур, и другие измерения клинических метаданных из лечебного учреждения или других клинических ситуаций.

[91] Наборы данных могут быть разделены на подмножества (например, дискретные или перекрывающиеся), например, наборы данных для обучения, наборы данных для разработки и наборы тестовых данных. Например, набор данных может быть разделен на обучающий набор данных, содержащий 80% набора данных, и тестовый набор данных, содержащий 20% набора данных. Обучающий набор данных может содержать около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% набора данных. Набор данных для разработки может содержать около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% набора данных. Тестовый набор данных может содержать около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% набора данных. Обучающие наборы (например, обучающие наборы данных) могут быть выбраны путем случайной выборки набора данных, соответствующих одной или нескольким когортам субъектов, для обеспечения независимости выборки. В качестве альтернативы, обучающие наборы (например, обучающие наборы данных) могут быть выбраны путем пропорциональной выборки набора данных, соответствующих одной или нескольким когортам субъектов, для обеспечения независимости выборки.

[92] Чтобы повысить точность прогнозов модели и уменьшить чрезмерное обучение модели, наборы данных могут быть дополнены, чтобы увеличить количество выборок в обучающем наборе. Например, дополнение данных может включать изменение порядка наблюдений в обучающей записи. Чтобы разместить наборы данных с отсутствующими наблюдениями, можно использовать методы условного заполнения отсутствующих данных, такие как прямое заполнение, обратное заполнение, линейная интерполяция и многозадачные гауссовы процессы. Наборы данных могут быть отфильтрованы для удаления искажающих факторов. Например, в базе данных может быть исключено подмножество субъектов.

[93] В некоторых вариантах реализации изобретения методы обработки данных, такие как отсев или регуляризация, могут использоваться во время обучения классификатора для предотвращения чрезмерного обучения. Нейронная сеть может содержать множество подсетей, каждая из которых выполнена с возможностью создания классификации или прогнозов различного типа выходной информации (например,

которые могут быть объединены для формирования общего вывода нейронной сети). В качестве альтернативы, классификатор может использовать статистические или родственные алгоритмы, включая случайный лес, деревья классификации и регрессии, машины опорных векторов, дискриминантный анализ, методы регрессии, а также их совокупные и градиентно-усиленные варианты.

[94] В некоторых вариантах реализации изобретения системы и способы согласно настоящему изобретению применяются в условиях лечебного учреждения для субъектов, которые активно получают лечение своего заболевания или расстройства. Когда классификатор генерирует классификацию или прогноз для оптимального фармацевтического средства или биологически активных добавок, может быть сгенерировано уведомление (например, оповещение или сигнал тревоги), которое будет передано поставщику медицинских услуг, например, врачу, медсестре или другому сотруднику команды лечебного учреждения субъекта. Уведомления могут передаваться посредством автоматического телефонного звонка, сообщения службы коротких сообщений (SMS) или службы мультимедийных сообщений (MMS), электронной почты, оповещения на приборной панели или любой их комбинации. Уведомление может содержать выходную информацию, такую как прогноз результата вмешательства или оптимального фармацевтического средства или биологически активных добавок.

[95] Для проверки производительности модели классификатора могут быть сгенерированы различные показатели производительности. Например, площадь под ROC-кривой (AUROC) может использоваться для определения прогнозирующей способности классификатора. Например, классификатор может использовать регулируемые пороговые значения классификации, чтобы можно было настраивать специфичность и чувствительность, а рабочую кривую приемника (ROC) можно использовать для идентификации различных рабочих точек, соответствующих различным значениям специфичности и чувствительности.

[96] В некоторых вариантах реализации изобретения эффективность прогностических методов оценивается путем построения таблиц для обеспечения частоты и совпадения прогнозируемых положительных случаев и фактических положительных случаев, прогнозируемых положительных случаев и фактических отрицательных случаев, прогнозируемых отрицательных случаев и фактических отрицательных случаев и/или прогнозируемых отрицательных случаев и фактических положительных случаев. В некоторых примерах построенные таблицы могут быть матрицами путаницы. В некоторых случаях перекрестная таблица матриц путаницы может обеспечить чувствительность, специфичность, точность и соответствующие показатели производительности, связанные с системами и способами, описанными в других разделах данного документа, при заданном прогностическом пороге.

[97] В некоторых вариантах реализации изобретения, например, когда наборы данных недостаточно велики, может выполняться перекрестная проверка для оценки надежности модели классификатора по всем наборам данных для обучения и

тестирования.

[98] Для расчета показателей эффективности, таких как чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность (PPV), отрицательная прогностическая ценность (NPV), AUPRC, AUROC или аналогичные, могут использоваться следующие определения. «Ложноположительный результат» может относиться к исходу, при котором положительный исход или результат был неправильно сгенерирован (например, субъект, классифицирован как положительно ответивший на терапию, тем не менее, он испытывает неблагоприятный или отрицательный эффект от участия во вмешательстве). «Истинно положительный» может относиться к результату, при котором положительный результат или результат был правильно сгенерирован (например, субъект классифицирован как положительно ответивший на вмешательство, и он испытывает положительный эффект). «Ложноотрицательный» может относиться к исходу, при котором был сгенерирован отрицательный ответ или результат (например, субъект классифицирован как отрицательно ответивший на терапию, при этом субъект после участия во вмешательстве не является ответившим на терапию или является положительно ответившим на терапию). «Истинно отрицательный» может относиться к исходу, при котором был сгенерирован отрицательный ответ или результат (например, субъект классифицирован как отрицательно ответивший на терапию, и после участия во вмешательстве субъект является негативно ответившим на фармацевтическое лечение при вмешательстве).

[99] В некоторых вариантах реализации изобретения классификатор может обучаться до тех пор, пока не будут удовлетворены определенные предварительно заданные условия точности или производительности, такие как наличие минимальных требуемых значений, соответствующих критериям прогнозируемой точности. Например, критерий прогностической точности может соответствовать правильному прогнозу исхода вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору. Примеры критериев диагностической точности могут включать чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV), точность, площадь под кривой точности-отзыва (AUPRC) и площадь под кривой (AUC) кривой (AUROC) операционной характеристики приемника (ROC), соответствующая диагностической точности обнаружения или прогнозирования заболевания или расстройства.

[100] Например, таким заранее заданным условием может быть то, что чувствительность прогнозирования результата вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору составляет, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей

мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[101] В качестве другого примера, таким заранее заданным условием может быть то, что специфичность прогнозирования результата вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору составляет, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[102] В качестве другого примера, таким заранее заданным условием может быть то, что положительное прогностическое значение (PPV) прогнозирования результата вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору составляет, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[103] В качестве другого примера, таким заранее заданным условием может быть то, что отрицательное прогностическое значение (NPV) прогнозирования результата вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору составляет, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[104] В качестве другого примера, таким заранее заданным условием может быть то, что площадь под кривой (AUC) кривой (AUROC) операционной характеристики приемника (ROC) для прогнозирования исхода вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору включает значение по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

[105] В качестве другого примера, таким заранее заданным условием может быть

то, что площадь под кривой точности-отзыва (AUPRC) прогнозирования исхода вмешательства или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору включает значение по меньшей мере около 0,10, по меньшей мере около 0,15, по меньшей мере около 0,20, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,30, по меньшей мере около 0,35, по меньшей мере около 0,40, по меньшей мере около 0,45, по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

[106] В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор может быть обучен или выполнен с возможностью прогнозирования результата вмешательства, или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору с чувствительностью по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[107] В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор может быть обучен или выполнен с возможностью прогнозирования результата вмешательства, или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору со специфичностью по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[108] В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор может быть обучен или выполнен с возможностью прогнозирования результата вмешательства, или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору с положительным прогностическим значением (PPV) по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[109] В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор может быть обучен или выполнен с возможностью прогнозирования результата

вмешательства, или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору с отрицательным прогностическим значением (NPV) по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

[110] В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор может быть обучен или выполнен с возможностью прогнозирования результата вмешательства, или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору с площадью под кривой (AUC) кривой (AUROC) операционной характеристики приемника (ROC) по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

[111] В некоторых вариантах реализации изобретения обученный классификатор может быть обучен или выполнен с возможностью прогнозирования результата вмешательства, или оптимальной фармацевтической рекомендации, или рекомендации по биологически активным добавкам, и/или выбору с площадью под кривой точности-отзыва (AUPRC) по меньшей мере около 0,10, по меньшей мере около 0,15, по меньшей мере около 0,20, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,30, по меньшей мере около 0,35, по меньшей мере около 0,40, по меньшей мере около 0,45, по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

[112] В некоторых вариантах реализации изобретения классификатор представляет собой нейронную сеть или сверточную нейронную сеть. См. работы Vincent et al., 2010, "Stacked denoising autoencoders: Learning useful representations in a deep network with a local denoising criterion," J Mach Learn Res 11, pp. 3371-3408; Larochelle et al., 2009, "Exploring strategies for training deep neural networks," J Mach Learn Res 10, pp. 1-40; и Hassoun, 1995, Fundamentals of Artificial Neural Networks, Massachusetts Institute of Technology, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

[113] SVMs описаны в работах Cristianini and Shawe-Taylor, 2000, "An Introduction to Support Vector Machines," Cambridge University Press, Cambridge; Boser et al., 1992, "A training algorithm for optimal margin classifiers," в Proceedings of the 5th Annual ACM Workshop on Computational Learning Theory, ACM Press, Pittsburgh, Pa., pp. 142-152;

Vapnik, 1998, *Statistical Learning Theory*, Wiley, New York; Mount, 2001, *Bioinformatics: sequence and genome analysis*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Duda, *Pattern Classification, Second Edition*, 2001, John Wiley & Sons, Inc., pp. 259, 262-265; и Hastie, 2001, *The Elements of Statistical Learning*, Springer, New York; и Furey et al., 2000, *Bioinformatics* 16, 906-914, каждая из которых включена в данный документ в полном объеме. При использовании для классификации, SVM отделяют заданный набор двоично размеченных данных гиперплоскостью, максимально удаленной от размеченных данных. В случаях, когда линейное разделение невозможно, SVM могут работать в сочетании с методом «ядер», который автоматически реализует нелинейное отображение признаков в пространстве. Гиперплоскость, найденная SVM в пространстве признаков, соответствует нелинейной границе решения во входном пространстве.

[114] Деревья решений в основном описаны в работе Duda, 2001, *Pattern Classification*, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 395-396, которая включена в данный документ посредством ссылки. Методы на основе дерева разбивают пространство признаков на набор прямоугольников, а затем помещают модель (например, константу) в каждый из них. В некоторых вариантах реализации изобретения дерево решений представляет собой регрессию случайного леса. Одним из конкретных алгоритмов, который можно использовать, является дерево классификации и регрессии (CART). Другими конкретными алгоритмами дерева решений включают, помимо прочего, ID3, C4.5, MART и случайные леса. CART, ID3 и C4.5 описаны в работе Duda, 2001, *Pattern Classification*, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 396-408 and pp. 411-412, которая включена в данный документ посредством ссылки. CART, MART и C4.5 описаны в работе Hastie et al., 2001, *The Elements of Statistical Learning*, Springer-Verlag, New York, Chapter 9, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Случайные леса описаны в работе Breiman, 1999, "Random Forests-Random Features," Technical Report 567, Statistics Department, U.C. Berkeley, September 1999, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[115] Кластеризация (например, алгоритмы модели неконтролируемой кластеризации и алгоритмы модели кластеризации с учителем) описана на стр. 211-256 в работе Duda and Hart, *Pattern Classification and Scene Analysis*, 1973, John Wiley & Sons, Inc., New York, (hereinafter "Duda 1973"), которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Как описано в разделе 6.7 работы Duda 1973, проблема кластеризации описывается как поиск естественных группировок в наборе данных. Для идентификации натуральных группировок решаются две задачи. Во-первых, определяется способ измерения сходства (или различия) между двумя образцами. Эта метрика (мера подобия) используется, чтобы гарантировать, что образцы в одном кластере больше похожи друг на друга, чем на образцы в других кластерах. Во-вторых, определяется механизм разделения данных на кластеры с использованием меры сходства. Меры сходства обсуждаются в разделе 6.7 работы Duda 1973, где утверждается, что один из способов начать исследование кластеризации - это определить функцию расстояния и

вычислить матрицу расстояний между всеми парами выборок в обучающей выборке. Если расстояние является хорошей мерой подобия, то расстояние между эталонными объектами в одном кластере будет значительно меньше, чем расстояние между эталонными объектами в других кластерах. Однако, как указано на странице 215 работы Duda 1973, кластеризация не требует использования метрики расстояния. Например, неметрическая функция сходства  $s(x, x')$  может использоваться для сравнения двух векторов  $x$  и  $x'$ . Обычно  $s(x, x')$  - это симметричная функция, значение которой велико, когда  $x$  и  $x'$  каким-то образом «похожи». Пример неметрической функции сходства  $s(x, x')$  приведен на странице 218 работы Duda 1973. После выбора метода измерения «сходства» или «несходства» между точками в наборе данных для кластеризации требуется критериальная функция, которая измеряет качество кластеризации любого раздела данных. Разделы набора данных, которые экстремизируют критериальную функцию, используются для кластеризации данных. См. страницу 217 работы Duda 1973. Критериальная функция описана в разделе 6.8 работы Duda 1973. В последнее время была опубликована работа Duda et al., *Pattern Classification*, 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc. New York. Страницы 537-563 подробно описывают кластеризацию. Дополнительную информацию о методах кластеризации можно найти в работах Kaufman and Rousseeuw, 1990, *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*, Wiley, New York, N.Y.; Everitt, 1993, *Cluster analysis* (3d ed.), Wiley, New York, N.Y.; и Backer, 1995, *Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки. Конкретные примерные методы кластеризации, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают помимо прочего иерархическую кластеризацию (агломеративную кластеризацию с использованием алгоритма ближайшего соседа, алгоритма дальнего соседа, алгоритма средней связи, алгоритма центроида или алгоритма суммы квадратов), кластеризацию  $k$ -средних, алгоритм нечеткой кластеризации  $k$ -средних и кластеризацию Джарвиса-Патрика. В некоторых вариантах реализации изобретения кластеризация включает неконтролируемую кластеризацию, при которой не навязывается предвзятое представление о том, какие кластеры должны формироваться при кластеризации обучающего набора.

[116] Регрессионные модели, такие как логистическая регрессия с несколькими категориями описаны в работе Agresti, *An Introduction to Categorical Data Analysis*, 1996, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chapter 8, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения, классификатор использует модель регрессии, описанную в работе Hastie et al., 2001, *The Elements of Statistical Learning*, Springer-Verlag, New York, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения модели повышения градиента используются, к примеру, для описанных здесь алгоритмов классификации, эти модели повышения градиента описаны в работе Boehmke, Bradley; Greenwell, Brandon (2019). «Gradient Boosting». *Hands-On Machine Learning with R*.

Chapman & Hall. pp. 221-245. ISBN 978-1-138-49568-5., описание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения методики совокупного моделирования используются, к примеру, для описанных здесь алгоритмов классификации, эти методики совокупного моделирования описаны в данном документе при реализации моделей классификации и описаны в работе Zhou Zhihua (2012). *Ensemble Methods: Foundations and Algorithms*. Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-1-439-83003-1, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[117] В некоторых вариантах реализации изобретения анализ машинного обучения выполняется устройством, выполняющим одну или несколько программ (например, одну или несколько программ, хранящихся в непостоянной памяти (т. е. RAM или ROM) **17** или в запоминающем устройстве **19** (т. е. на жестком диске) на **Фиг. 1**, включая инструкции для выполнения анализа данных. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ данных выполняется системой, содержащей по меньшей мере один процессор (например, вычислительное ядро **21**) и память (например, одну или более программ, сохраненных в непостоянной памяти **17** на запоминающем устройстве **19**), содержащей инструкции для выполнения анализа данных.

[118] *Модели прогнозирования стратификации вмешательства*

[119] В некоторых вариантах реализации изобретения прогностическая модель **26** может содержать один или более классификаторов, которые могут быть обучены прогнозировать вероятность результатов вмешательства для одного или более субъектов на основе их экспозомных признаков, как показано на **Фиг. 2А**. В некоторых вариантах реализации изобретения входные данные для обучения классификатора могут включать клинические метаданные **20** субъектов, данные **22** экспозомных биохимических сигнатур субъектов и соответствующий результат **24** вмешательства для субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения результат вмешательства для заданного субъекта может содержать не ответившего на терапию субъекта, неблагоприятно ответившего на терапию субъекта или положительно ответившего на терапию субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения прогностическая модель может быть изначально обучена на наборах данных одного или более субъектов, прошедших курс лечения при вмешательстве. В некоторых вариантах реализации изобретения наборы обучающих данных, используемые для обучения классификатора, могут быть сгенерированы, к примеру, из клинических метаданных субъектов и профилей экспозомных биохимических сигнатур соответствующих субъектов, или признаков, полученных из профилей экспозомных биохимических сигнатур, например, с помощью RQA, описанных в других разделах данного документа, и результатов вмешательства.

[120] В некоторых вариантах реализации изобретения признаки клинических метаданных могут включать демографическую информацию субъектов, полученную из электронных медицинских карт (EMR), физиологических измерений и результатов вмешательства. Дополнительно, обучающие признаки могут содержать клинические

характеристики, такие как, например, определенные диапазоны или категории динамических данных экспозомных биохимических сигнатур. Например, набор признаков, полученных от данного субъекта в данный момент времени, может вместе служить сигнатурой CBD **3** и EDB **1**, что может свидетельствовать о состоянии здоровья или статусе субъекта.

[121] В некоторых вариантах реализации изобретения обученная прогностическая модель **32** может содержать обученный классификатор, описанный в других разделах данного документа, выполненный с возможностью предоставления прогнозов результатов вмешательства в отношении субъектов, заинтересованных в участии во вмешательстве, как показано на **Фиг. 2В**. В некоторых вариантах реализации изобретения одни или более клинические метаданные **28** субъектов и соответствующие экспозомные признаки **30** могут быть переданы как входные данные в обученную прогностическую модель **32**. Затем обученная прогностическая модель **32** получает на выходе вероятность прогнозируемого результата **34** для субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения полученная на выходе вероятность прогнозируемого результата исследования субъектов может включать классификацию положительно ответивших на терапию субъектов, отрицательно ответивших на терапию субъектов или неблагоприятно ответивших на терапию субъектов или не ответивших на терапию субъектов. В некоторых вариантах реализации изобретения клинические метаданные субъекта могут содержать клинические метаданные, например, возраст субъекта, пол, вес, рост, группу крови, зрение, текущие заболевания, семейные заболевания в анамнезе или любую их комбинацию. Различные методы машинного обучения могут быть каскадно включены так, что выходные данные метода машинного обучения также могут использоваться в качестве входных признаков для последующих уровней или подразделов классификатора.

[122] *Прогностические модели оптимального фармацевтического выбора или выбора биологически активных добавок*

[123] В некоторых вариантах реализации изобретения прогностическая модель **42** может содержать один или более классификаторов, описанных в других разделах данного документа, которые могут быть обучены для создания обученной прогностической модели **48**, выполненной с возможностью прогнозирования оптимального фармацевтического средства или биологически активных добавок, вводимых при данном заболевании или расстройстве у одного или более субъектов на основе признаков, полученных из их соответствующих одного или более экспозомных признаков, как показано на **Фиг. 3А**, описанных в других разделах данного документа. В некоторых вариантах реализации изобретения входные данные для обучения статистических классификаторов, машинного обучения и/или классификаторов искусственного интеллекта могут включать (а) заболевание или расстройство субъекта **36**; (b) признаки субъектов до лечения, полученные из одного или более экспозомных признаков **38**; (с) применяемое фармацевтическое лечение или лечение биологически активными добавками **40**; и (d) процентная разница между признаками субъекта после лечения одного или более

экспозомных признаков по сравнению с одним или более эталонными признаками, полученными из экспозомных признаков одного или более признаков, полученных из биохимических признаков субъектов без заболевания или расстройства.

[124] В некоторых вариантах реализации изобретения обученная прогностическая модель **48** может содержать обученный классификатор, описанный в других разделах данного документа, выполненный с возможностью обеспечения прогнозирования **50** процентной разницы между одним или более экспозомными признаками субъекта после лечения и одним или более эталонными экспозомными признаками, как показано на **Фиг. 3В**. В некоторых вариантах реализации изобретения обученная прогностическая модель может принимать в качестве входных данных: (а) клинические данные субъектов **44**; (b) рассматриваемое фармацевтическое лечение или лечение биологически активными добавками **46**; и (с) один или несколько экспозомных признаков субъекта до лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения может быть рассмотрено одно или несколько лечебных фармацевтических средств или биологически активных добавок.

[125] *Кластерный анализ экспозом*

[126] В некоторых вариантах реализации изобретения один или более профилей экспозомных сигнатур одного или более субъектов могут быть проанализированы посредством методов кластеризации для однозначной классификации или группировки субъектов на основе заболеваний или расстройств, как показано на **Фиг. 7А-7В**. Один или более субъектов представлены кластерами экспозомных данных **97**, **100** одного или более экспозомных признаков **104**. Один или более экспозомных признаков субъекта могут сравниваться со средним **102** показателем когорты для анализа или классификации. В качестве альтернативы, экспозомные признаки могут использоваться для создания подтипов субъектов до, во время или после клинического вмешательства, чтобы понять, какие субъекты могут реагировать положительно, отрицательно или не реагировать на данное вмешательство.

[127] *Способы.*

[128] Аспекты настоящего изобретения в данном документе могут содержать способы оптимизации вмешательств и рекомендации по оптимальным фармацевтическим рекомендациям и лечению биологически активными добавками для субъектов, страдающих заболеваниями или расстройствами. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены на системе согласно настоящему изобретению, описанной в других разделах данного документа.

[129] *Оптимизация вмешательства*

[130] В некоторых вариантах реализации изобретения способы настоящего изобретения могут включать способ оптимизации результатов вмешательства для субъекта **60**, как проиллюстрировано на **Фиг. 4**. В некоторых вариантах реализации изобретения вмешательство может включать клинические испытания при фазе I, фазе II, фазе III или любое сочетание таких вмешательств. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает следующие этапы: (а) предоставление обученной

прогностической модели, при этом обученная прогностическая модель обучается на клинических метаданных одного или более субъектов, экспозомных характеристиках и соответствующей информации о результатах **61** вмешательства; (b) обнаружение признаков, извлеченных из биологических сигнатур, полученных из биологического образца от субъекта, заинтересованного во вмешательстве, тем самым создавая ретроспективные экспозомные признаки **62**; (c) прогнозирование, с помощью обученной прогностической модели, прогнозируемой информации о результатах вмешательства для субъекта, заинтересованного во вмешательстве, при этом ретроспективные профили экспозомных биохимических сигнатур и клинические метаданные субъекта, заинтересованного во вмешательстве, являются входными данными для обученной прогностической модели **64**; и (d) выбор субъекта для вмешательства или исключение субъекта из вмешательства на основе по меньшей мере частично информации о прогнозируемом результате вмешательства для субъекта **66**. В качестве альтернативы, вмешательство может содержать клиническое исследование, которое может проводиться или не проводиться в клинических условиях.

[131] В некоторых примерах, один или более экспозомных признаков субъекта могут использоваться для определения эффективности или действенности данного вмешательства. К примеру, как проиллюстрировано на **Фиг. 6A-D**, экспозомный анализ биологических образцов субъекта для формирования экспозомных признаков может дать представление об эффективности вмешательства при отравлении свинцом. **Фиг. 6A** иллюстрирует экспозомную биохимическую сигнатуру **81** с осью X, отображающей дни, и осью Y, отображающей интенсивность экспозомной сигнатуры. **Фиг. 6A** отображает экспозомную сигнатуру олова с обозначенными точками начала **77** и окончания **79** вмешательства. **Фиг. 6B-D** иллюстрируют контрастные биохимические сигнатуры экспозом для экспозомных сигнатур, соответственно, свинца, кальция и магния для одного или более субъектов, которые не получали вмешательства **85**, **89** и **93**, по сравнению с субъектами, которые получали вмешательство **83**, **87** и **91**. Для данного конкретного примера, наблюдается снижение экспозомных биохимических сигнатур для свинца на **Фиг. 6C**, что указывает на то, что вмешательство может иметь доказательство эффективности. Тем не менее, можно также наблюдать, что другие экспозомные сигнатуры, например, магния, увеличиваются, что может привести к нежелательным эффектам. В некоторых вариантах реализации изобретения такие экспозомные признаки биохимической сигнатуры используются для наблюдения за эффективностью вмешательства или для рекомендации дополнительного вмешательства в дополнение к показаниям нежелательного увеличения или уменьшения одного или более экспозомных признаков, которые не являются целью вмешательства. В некоторых вариантах реализации изобретения такой подход к анализу эффективности или результативности вмешательства используется для изменения целевого назначения вмешательств для применений не по назначению или для облегчения симптомов заболеваний или расстройств, для которых вмешательство изначально не предназначалось.

[132] В некоторых вариантах реализации изобретения экспозомные признаки, полученные от субъектов, получающих вмешательства, дополнительно анализируются с помощью множества аналитических модулей. В некоторых вариантах реализации изобретения первый аналитический модуль (Модуль 1) фокусируется на влиянии клинического вмешательства на интенсивность элементарного сигнала, где временной ход вмешательства устанавливается относительно хронометража интенсивности сигнала экспозомной биохимической сигнатуры. Изменяющаяся во времени интенсивность сигнала экспозомных биохимических сигнатур могут быть датированы хронометражем клинического вмешательства, что позволяет определить интенсивности сигналов экспозомных биохимических сигнатур как происходящие до вмешательства, одновременно с вмешательством или после вмешательства. Интенсивность сигнала экспозомной биохимической сигнатуры в течение этих периодов может быть агрегирована на уровне субъекта с помощью сводной статистики, такой как средняя или медианная интенсивность сигнала экспозомной биохимической сигнатуры, обнаруженная в течение этого периода. Затем эффект вмешательства можно оценить для субъектов, участвующих в исследовании, с помощью традиционных общих линейных моделей, в которых интенсивность сигнала экспозомной биохимической сигнатуры до и после вмешательства сравнивается для всех субъектов с целью выявления статистически значимых различий в интенсивности сигнала экспозомной биохимической сигнатуры, соответствующих эффектам от вмешательства. В данном контексте статистическая значимость оценивается посредством стандартной проверки вероятностных гипотез.

[133] В некоторых вариантах реализации изобретения второй аналитический модуль (Модуль 2) может включать акцент на одновременных эффектах вмешательства на множество экспозомных признаков, то есть путей биохимических сигнатур. Как и в Модуле 1, этот модуль может применяться, когда временной ход вмешательства установлен относительно времени интенсивности сигнала экспозомной биохимической сигнатуры, тем самым позволяя агрегировать интенсивности до вмешательства, одновременно с вмешательством и после вмешательства с описательной статистикой. Агрегированные показатели, полученные на индивидуальном уровне, затем объединяются для участников клинического исследования и используются при построении многомерных моделей. Они могут принимать форму неконтролируемого анализа, такого как анализ основных компонентов, факторный анализ или родственные методы, посредством которых применяется метод уменьшения размерности для получения метрик (основных компонентов; факторных оценок), которые суммируют интенсивность сигнала экспозомных биохимических сигнатур для множественных путей экспозомных биохимических сигнатур, которые затем можно использовать в последующих общих линейных моделях для проверки гипотез, касающихся клинического вмешательства, как и в Модуле 1. В качестве альтернативы можно использовать технику контролируемого уменьшения размерности, такую как частичный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов, частичный дискриминантный анализ методом наименьших

квадратов, линейный дискриминантный анализ, регрессию взвешенной квантильной суммы или машинную регрессию байесовского ядра, чтобы напрямую связать эффект вмешательства с изменениями интенсивности сигнала экспозомной биохимической сигнатуры по множеству экспозомных биохимических сигнатур.

[134] В некоторых вариантах реализации изобретения третий аналитический модуль (Модуль 3) используется в случаях, когда точное время вмешательства неизвестно, или в вариантах реализации изобретения, где ожидается эффект вмешательства с задержкой во времени; например, если изменения в интенсивности сигнала экспозомных биохимических сигнатур не проявляются в течение некоторого времени после лечения или если хронометраж изменений, вызванных лечением, различается у разных людей. В таких случаях можно использовать стратегии моделирования, основанные на эконометрике; в частности, реализацию моделей с распределенным запаздыванием и связанных с ними нелинейных методов. Эти методы могут быть расширены, как и в Модуле 2, для включения одновременной оценки эффектов вмешательства во множестве экспозомных биохимических сигнатур, например, путем реализации регрессии взвешенной квантильной суммы с запаздыванием. Альтернативные аналитические стратегии могут включать использование методов обнаружения точки изменения с помощью методов скользящего среднего, моделей самовозбуждающейся пороговой авторегрессии (SETAR), моделей авторегрессионного скользящего среднего (ARMA), байесовского обнаружения точки изменения и связанных методологий, в частности, относящихся к продольному моделированию и определению точки изменения.

[135] В некоторых вариантах реализации изобретения четвертый аналитический модуль (Модуль 4), в отличие от предыдущих моделей, может быть сосредоточен на анализе динамики сигнала, полученного на основе анализа сигналов продольного профиля биохимических сигнатур. Динамика сигнала в этом контексте относится к параметрам, полученным из анализа интенсивности сигнала профиля биохимической сигнатуры, который может включать оценку параметров, описывающих лежащие в основе процессы, такие как периодичность, энтропия и стационарность. Один из подходов к достижению этого может включать применение повторного количественного анализа (RQA) к сигналам профиля индивидуальных биохимических сигнатур, измеренным у каждого участника процесса. Для каждого продольного измерения данного пути профиля биохимической сигнатуры применение RQA может дать несколько количественных показателей или признаков, включая любую комбинацию частоты рецидивов, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений. Эти признаки могут быть извлечены из нескольких путей биохимических сигнатур и из анализа взаимодействий

между путями с помощью перекрестного повторного количественного анализа (CRQA) для использования в последующем анализе, где признаки, полученные от каждого субъекта, объединяются и используются для тестирования в рамках широкого исследования эффектов, связанных с вмешательством. Этот подход может быть особенно применим к схемам контрольных исследований, когда некоторые субъекты получали лечение плацебо, и интерес состоит в распознавании различий в динамике элементарного сигнала между экспериментальными условиями вмешательства и плацебо. В таких контекстах параметры, полученные из RQA/CRQA, могут быть проверены в традиционной аналитической схеме, например, с помощью общих линейных моделей, чтобы оценить разницу в параметрах сигнала между разными условиями лечения. Этот подход также может быть применим к случаям, подобным тем, которые описаны в модулях 1 и 2, когда может быть известен временной ход данного лечения и интерес состоит в распознавании состояний до лечения, одновременно с лечением и после лечения. В этом контексте RQA/CRQA может применяться либо к подмножествам полной элементной трассировки, соответствующей состояниям до лечения, одновременно с лечением и после лечения; или может быть использован вариант RQA/CRQA, использующий метод оконного складирования, для получения продольного измерения параметров RQA/CRQA, которые впоследствии могут быть проанализированы с помощью методов, описанных в Модулях 1, 2 или 3. В любом сочетании этих условий признаки, полученные в результате динамического анализа сигналов с помощью RQA и родственных методов, также могут использоваться в контролируемых и неконтролируемых методах снижения размерности, как описано в Модуле 2, для создания подтипов субъектов на основе профилей биохимических сигнатур. Эти подходы можно использовать до вмешательства, чтобы идентифицировать подтипы субъекта/участника, или можно использовать после лечения, чтобы связать эффект клинического вмешательства с соответствующими метаболическими путями. Как можно видеть на **Фиг. 8**, образцы волос, предоставленные субъектом с расстройством аутистического спектра (ASD), были проанализированы с помощью данного способа. Полученная проекция иллюстрирует получение трех подтипов ASD на основе анализа профилей биохимических сигнатур - в данном случае путем применения кластеризации k-средних к RQA профилей элементов. После этого указание типа субъекта может быть использовано в последующих клинических анализах и принятии решений.

[136] *Фармацевтические рекомендации и рекомендации по биологически активным добавкам*

[137] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, согласно настоящему изобретению, могут включать способ оптимизации фармацевтических рекомендаций и рекомендаций по биологически активным добавкам для субъектов, страдающих заболеванием или расстройством **68**, как показано на **Фиг. 5**. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает следующие этапы: (а) обнаружение признаков, извлеченных из одной или более биохимических сигнатур, полученных из

одного или более биологических образцов от одного или более субъектов без заболеваний или расстройств, тем самым создавая один или более эталонных экспозомных признаков **70**; (b) обнаружение признаков, полученных из одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от субъекта с заболеванием или расстройством, тем самым создавая один или более экспозомных признаков **71** до лечения; (c) осуществление лечения субъекта с заболеванием или нарушением **72**; (d) обнаружение одного или более экспозомных признаков, полученных из одного или более биологических образцов от одного или более субъектов с заболеванием или расстройством по истечении периода времени после лечения, тем самым создавая один или более экспозомных признаков **73** после лечения; (e) определение различия между одним или более признаков из эталонных экспозомных признаков одного или более субъектов без расстройства или заболевания, признаками из одного или более экспозомных признаков до лечения одного или более субъектов с заболеванием или расстройством, и признаками из одного или более экспозомных признаков после лечения у одного или более субъектов с заболеванием или расстройством **74**; и (f) выбор одного или более оптимального лечения на основе по меньшей мере частично определенного различия между признаками из одного или более эталонных экспозомных признаков, одним или более экспозомными признаками до лечения, и одним или более экспозомными признаками после лечения, при этом один или более оптимальный метод лечения выбирается на основе определенных различий, удовлетворяющих предварительно заданному критерию **75**.

[138] В некоторых вариантах реализации изобретения определение разницы между одним или более эталонными экспозомными признаками одного, или более субъектов без расстройства, или заболевания, одним, или более экспозомными признаками до лечения у одного, или более субъектов с заболеванием, или расстройством и одним или более экспозомными признаками после лечения одного, или нескольких субъектов с заболеванием, или нарушением могут быть реализованы с помощью предикативных моделей, описанных в других разделах данного документа.

[139] В некоторых вариантах реализации изобретения методы оптимальных фармацевтических рекомендаций и/или рекомендаций биологически активных добавок для субъектов используются для анализа влияния и/или важности путей экспозомных биохимических сигнатур, на которые влияет вмешательство (например, фармацевтические препараты и/или биологически активные добавки), как показано на **Фиг. 16-18**. В некоторых примерах могут сравниваться признаки путей экспозомных биохимических сигнатур вмешательства и контрольная группа. В некоторых вариантах реализации изобретения вмешательство включает использование пробиотика (**Фиг. 16**), безглютеновую диету (**Фиг. 17**), каннабидиол, цинк (**Фиг. 18**) или любую их комбинацию. В некоторых примерах, вмешательство может быть предоставлено в виде молочной смеси (**Фиг. 18**). Результат анализа признаков путей экспозомных биохимических сигнатур может содержать рекомендуемое вмешательство с путями экспозомных биохимических

сигнатур, дополняющими или иным образом воздействующими аналогичным образом на заболевание или расстройство. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает рак, например, рак у детей, рак легких и т. д. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство включает, например, расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрения, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак у детей или любую их комбинацию.

[140] *Определение результатов медицинского вмешательства*

[141] В некоторых вариантах реализации изобретения изобретение описывает способ вывода одной или более количественных метрик одного или нескольких динамических экспозомных признаков субъекта **2301**, как показано на **Фиг. 22**. Способ может включать следующие операции: (a) получение биологического образца от субъекта **2300**; (b) определение одной или более динамических экспозомных сигнатур из биологического образца субъекта **2302**; (c) вычисление первого одного или более признаков из одной или более динамических экспозомных сигнатур, где каждый признак из одного или более признаков содержит один или более количественных показателей **2304**; и (d) вывод одного или более количественных показателей одного или более признаков субъекта **2306**.

[142] В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает вывод результатов медицинского вмешательства для субъекта на основе по меньшей мере частично связи нормализованных оценок одной или более характеристик субъекта с нормализованными оценками одного или более количественных показателей второго набора одного или более признаков субъекта. В некоторых примерах один или более количественных показателей второго набора одного или более признаков субъекта могут быть сохранены в базе данных, при этом база данных представляет собой локальный сервер или облачный сервер. В некоторых случаях результаты медицинского вмешательства могут содержать диагноз состояния болезни, подтипа болезни, клинического подтипа, неклинических подгрупп, связанных с физиологией, антропометрические показатели, показатели поведения, социально-экономические показатели, индекс массы тела, коэффициент интеллекта, социально-экономический статус или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более признаков содержит измерение временной динамики одной или более динамических экспозомных сигнатур.

[143] В некоторых примерах измерение временной динамики может включать: линейный наклон, нелинейные параметры, описывающие кривизну одной или более

динамических экспозомных сигнатур, резкие изменения интенсивности одной или более динамических экспозомных сигнатур, изменения базовой интенсивности одной или более динамических экспозомных сигнатур, изменения представления в частотной области одной или более динамических экспозомных сигнатур, изменения представления в спектральной области мощности одной или более динамических экспозомных сигнатур, параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра или максимального показателя Ляпунова или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения состояние заболевания включает: расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак или любые их комбинации.

[144] В некоторых случаях один или несколько признаков из одной или более динамических экспозомных сигнатур могут содержать фенотипические признаки, при этом фенотипические признаки включают: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные данные или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более признаков могут быть получены из одного или более аттракторов. В некоторых случаях одна или более динамических экспозомных сигнатур могут быть измерены с помощью масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимической флуоресценции или любой их комбинации. В некоторых примерах биологический образец может содержать волосы, зуб, ногти на пальце ноги, ногти на пальце руки, физиологические параметры или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения фенотипические экспозомные признаки содержат молекулярные фенотипы. В некоторых примерах молекулярные фенотипы могут быть определены с помощью неконтролируемого анализа, где неконтролируемый анализ может включать кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию.

[145] В некоторых вариантах реализации изобретения параметры повторного количественного анализа содержат частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений. В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно

включает анализ одного или более аттракторов посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии. В некоторых примерах одна или более динамических экспозомных сигнатур субъекта может содержать ретроспективные, проспективные или любую комбинацию таких динамических экспозомных данных. В некоторых примерах способ может дополнительно включать анализ динамических связей между частотой повторений сигнала одного или более аттракторов, детерминизмом, средней длиной диагонали, максимальной длиной диагонали, расхождением, энтропией Шеннона в длине диагонали, трендах повторений, ламинарностью, временем захвата, максимальной длиной вертикальной линии, энтропией Шеннона в длинах вертикальных линий, средним временем повторения, энтропией Шеннона во временах повторения, числом наиболее вероятных повторений или любой их комбинацией. В некоторых вариантах реализации изобретения динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ). Способ по п. 1 дополнительно включающий снижение одной или более динамических экспозомных сигнатур до уменьшенной одной или более динамических экспозомных сигнатур. В некоторых примерах способ может дополнительно включать построение сети из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или нескольких аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения, числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации. В некоторых примерах способ может дополнительно включать анализ одного или более экспозомных признаков сети из одного или более аттракторов для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности пути, связанных метрик на основе теории графов или любой их комбинации.

[146] *Прогнозирование фенотипических данных.*

[147] В некоторых вариантах реализации изобретения изобретение описывает способ вывода прогноза одного или более фенотипических данных **2401** субъекта как показано на **Фиг. 23**. Способ может включать следующие операции: (a) получение одного или более биологических образцов и фенотипических данных от первой группы субъектов **2400**; (b) определение первого набора экспозомных сигнатур из одного или более биологических образцов первого набора субъектов **2402**; (c) вычисление первого набора признаков из первого набора экспозомных сигнатур **2404**; (d) обучение прогностической модели с первым набором признаков и фенотипическими данными первого набора субъектов **2406**; (e) получение одного или более биологических образцов из второго набора субъектов, отличного от первого набора субъектов **2408**; (f) определение второго набора экспозомных сигнатур из одного или более биологических образцов второго набора субъектов **2410**; (g) вычисление второго набора признаков из второго набора

экспозомных сигнатур **2412**; и (h) вывод прогноза второго набора фенотипических данных субъектов, определенного путем ввода второго набора признаков в обученную прогностическую модель **2414**.

[148] В некоторых вариантах реализации изобретения первый и второй наборы признаков содержат один или более количественных показателей. В некоторых примерах один или более количественных показателей может содержать измерение временной динамики первого и второго набора экспозомных сигнатур. В некоторых примерах измерение временной динамики может включать: линейный наклон, нелинейные параметры, описывающие кривизну первого и второго наборов экспозомных сигнатур, резкие изменения интенсивности первого и второго наборов экспозомных сигнатур, изменения базовой интенсивности первого и второго наборов экспозомных сигнатур, изменения представления в частотной области первого и второго наборов экспозомных сигнатур, изменения представления в спектральной области мощности первого и второго наборов экспозомных сигнатур, параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра Ляпунова или максимального показателя Ляпунова, или любую их комбинацию.

[149] В некоторых вариантах реализации изобретения первый и второй наборы признаков включают фенотипические признаки, где фенотипические признаки могут включать болезненное состояние или здоровое состояние, где болезненное состояние включает: расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), педиатрическую болезнь почек, отторжение почечного трансплантата, рак или любую их комбинацию. В некоторых примерах фенотипические признаки могут дополнительно включать: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболические или данные любых их комбинаций.

[150] В некоторых примерах первый и второй наборы признаков могут быть представлены в виде или получены из одного или более аттракторов. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более аттракторов представляют собой аттрактор предельного цикла, бистабильный аттрактор или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения первый и второй наборы экспозомных сигнатур могут быть измерены с помощью масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимической флуоресценции или любой их комбинации. В некоторых примерах один или более биологических образцов первого и второго субъектов может содержать волосы, зуб, ногти на пальце ноги, ногти на пальце

руки, физиологические параметры или любую их комбинацию.

[151] В некоторых вариантах реализации изобретения фенотипические признаки содержат молекулярные фенотипы. В некоторых примерах молекулярные фенотипы могут быть определены с помощью неконтролируемого анализа, где неконтролируемый анализ включает кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию. В некоторых случаях параметры повторного количественного анализа могут содержать частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений или любую их комбинацию.

[152] В некоторых примерах способ дополнительно включает анализ одного или более аттрактора посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии. В некоторых вариантах реализации изобретения первый и второй набор экспозомных сигнатур субъекта содержит ретроспективные, проспективные или любую комбинацию таких динамических экспозомных данных.

[153] В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно анализирует динамические связи между частотой повторений одного или более аттракторов, детерминизмом, средней длиной диагонали, максимальной длиной диагонали, расхождении, энтропией Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарностью, временем захвата, максимальной длиной вертикальной линии, энтропией Шеннона в длинах вертикальных линий, средним временем повторения, энтропией Шеннона во временах повторения, числом наиболее вероятных повторений или любыми их комбинациями. В некоторых вариантах реализации изобретения динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ).

[154] В некоторых примерах способ может дополнительно включать построение сети из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или нескольких аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения и числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает анализ одного или более экспозомных признаков сети из одного или более аттракторов для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности путей, связанных метрик важности признаков на основе теории графов, важности путей или любой их комбинации.

[155] Несмотря на то, что перечисленные выше этапы иллюстрируют каждый из способов или наборов операций, специалисту в данной области техники будет понятно множество вариантов, основанных на принципах, описанных в данном документе. Эти этапы могут быть выполнены в любом порядке. Этапы могут быть дополнены или пропущены. Некоторые этапы могут содержать дополнительные этапы. Многие этапы можно повторять так часто, как это будет целесообразно.

[156] Один или более этапов каждого из способов или наборов операций могут быть выполнены в соответствии со схемой, как описано в данном документе, например, с одним или несколькими процессорами или логическими схемами, такими как программируемая матрица логики для программируемой пользователем вентильной матрицы. Схема может быть запрограммирована для выполнения одного или более этапов каждого из способов или наборов операций, описанных в других разделах данного документа, а программа может содержать программные инструкции, хранящиеся в машиночитаемой памяти, или запрограммированные этапы логической схемы, такой как, например, программируемая логическая матрица или программируемая пользователем вентильная матрица.

#### [157] ПРИМЕРЫ

[158] *Пример 1: Получение экспозомных биохимических сигнатур из биологического образца.*

[159] Временные экспозомные биохимические сигнатуры были получены из биологического образца с использованием масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой (LA-ICP-MS). Для данного конкретного примера были использованы образцы волосяного стержня и получены данные химической экспозомы. Волосяной стержень был собран у субъектов и предварительно обработан путем промывания образца одним или несколькими растворителями и/или поверхностно-активными веществами с последующей сушкой. В частности, образец волосяного стержня промывали в TRITON X-100 и в сверхчистой воде, не содержащей металлов (например, в воде MILLI-Q), и сушили в течение ночи в печи (например, при 60 °C). Предварительная обработка дополнительно включает подготовку волосяного стержня к измерению путем помещения волосяного стержня на предметное стекло (например, предметное стекло микроскопа) с клейкой пленкой (например, двусторонней лентой). Волосяной стержень располагался таким образом, что волосяной стержень представлял собой фактически прямую. Затем предметное стекло с волосяным стержнем поместили в систему LA-ICP-MS для анализа.

[160] Анализ начинается с того, что система LA-ICP-MS завершает этап предварительной абляции, на котором образец волосяного стержня подвергается абляции для удаления поверхностных остатков и/или загрязнений с волосяного стержня. Предварительная абляция выполняется с низкой энергией лазера, примерно 10% энергии лазера, которая высвобождает частицы только на поверхность образца волосяного стержня, но не высвобождает частицы из-под поверхности. Предварительную абляцию

проводят с использованием длины волны лазера 193 нм и энергии лазера ниже  $0,6 \text{ Дж/см}^2$  (например, энергия лазера составляет  $0,6 \text{ Дж/см}^2$ ,  $0,5 \text{ Дж/см}^2$ ,  $0,4 \text{ Дж/см}^2$ ,  $0,3 \text{ Дж/см}^2$ ,  $0,2 \text{ Дж/см}^2$  или  $0,1 \text{ Дж/см}^2$ ).

[161] После предварительной абляции система LA-ICP-MS облучает образец волосяного стержня лазерной энергией ниже  $1,8 \text{ Дж/см}^2$  с размером лазерного пятна от 10 мкм до 30 мкм для получения химических образцов из соответствующих положений вдоль контрольной линии образца волосяного стержня. Каждая позиция вдоль волосяного стержня приблизительно соответствует 2,2 часам или 130 минутам жизни субъекта. Лазерное излучение пространственно облучает всю длину волосяного стержня, образуя частицы в произвольном месте волосяного стержня, которые затем ионизируются индуктивно-связанной плазмой. Затем масс-спектрометр анализирует полученные образцы химических веществ, обеспечивая считывание соответствующих данных о химических веществах, о том, какие химические вещества присутствуют в каких количествах в заданном пространственном положении. Этот процесс повторяется, и данные о химических веществах собираются последовательно во множестве точек вдоль волосяного стержня от корня стержня до кончика стержня, наиболее удаленного от корня. Позиционные данные, указывающие на время и соответствующие изотопы, присутствующие в каждом месте волосяного стержня, сопоставляются для дальнейшего анализа.

[162] Выходные данные дополнительно анализируются и обрабатываются путем удаления пиков, что устраняет экстремальные пики в экспозомной биохимической сигнатуре и сглаживает данные. Выбросы идентифицируются путем вычисления средней абсолютной разницы между каждым соседним измерением вдоль волосяного стержня. Значения, указывающие, что среднее абсолютное отличие от предыдущей точки превышает три стандартных отклонения среднего значения, помечаются как выбросы. Затем эти выбросы заменяются движущимся медианным фильтром, который вычисляет скользящее медианное значение исходной экспозомной биохимической сигнатуры в ячейках из 10 соседних точек данных.

[163] Затем обработанные данные можно использовать в различных методах биоинформационного анализа, которые определяют влияние клинического вмешательства на интенсивность и динамику элементарных сигналов.

[164] *Пример 2: Динамические молекулярные профили в образцах зубов для определения риска заболевания.*

[165] Используя способы и системы согласно настоящему изобретению, молекулярные профили в образцах зубов были созданы и впоследствии проанализированы для определения риска заболевания у субъекта. Как правило, было обнаружено, что временная динамика биологической реакции (например, воспаления) запечатлевается в образцах (например, образцах зубов) и может быть проанализирована для определения риска заболевания у субъекта. Были созданы динамические молекулярные профили для С-реактивного белка (CRP), который является маркером воспаления. Используя биомаркеры

зубов, были созданы динамические временные профили CRP и воспаления в течение периода времени, охватывающего внутриутробное (пренатальное) развитие и раннее детство у двух групп детей - первый набор с расстройствами аутистического спектра (37 случаев) и второй набор без расстройства аутистического спектра (77 контрольных). Временной ряд CRP профилей был проанализирован, чтобы выявить новые особенности динамики сигнала CRP, которые точно отличали случаи аутизма от контрольной группы. Например, профили воспаления, которые присутствовали в возрасте до 1 года, сильно отличались между случаями и контрольными группами. Для сравнения, клинический диагноз аутизма обычно ставится в возрасте от 3 до 4 лет.

[166] Образец молочного зуба был получен от каждого ребенка. Образцы зубов были вскрыты, декальцинированы и на образцы зубов нанесен иммуногистохимический краситель (например, дентин). Иммуногистохимическое окрашивание эффективно картировало С-реактивный белок (молекулярный маркер воспаления) вдоль колец роста образцов зубов, чтобы разработать временные профили воспаления в пренатальный и постнатальный периоды. Временные профили анализировали с использованием алгоритмов машинного обучения согласно настоящему изобретению для обучения высокоточных классификаторов для определения риска заболевания (например, аутизма).

[167] **Фиг. 12** иллюстрирует пример ежедневного профиля С-реактивного белка субъекта в зависимости от времени, где ось Y указывает на интенсивность CRP, а ось X указывает на возраст развития. Возраст развития субъекта-ребенка включал период времени от второго триместра беременности (например, начиная за 140 дней до рождения, когда субъект находился на пренатальной стадии) до возраста около 6 месяцев. Как проиллюстрировано на **Фиг. 12**, профиль воспаления (на что указывает интенсивность CRP) у ребенка с аутизмом с высокой интенсивностью CRP в пренатальном периоде.

#### [168] ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[169] Вариант реализации изобретения 1. Реализованная на компьютере экспозомная система, включающая: (а) базу данных экспозомных биохимических сигнатур (EDB), при этом EDB содержит экспозомные признаки для множества субъектов; и (b) базу данных результатов вмешательства (IODB), при этом IODB содержит информацию о результатах вмешательства для по меньшей мере одной фазы для по меньшей мере одного вмешательства; (с) компьютерный процессор, содержащий: (i) программный модуль ассоциации, связанный с возможностью обмена данными с EDB и IODB, при этом программный модуль ассоциации запрограммирован для определения связи между экспозомными признаками, информацией о клиническом фенотипе и информацией о результатах вмешательства по меньшей мере для одного из множества субъектов, и (ii) программный модуль рекомендаций, связанный с возможностью обмена данными с EDB и IODB, программный модуль рекомендаций, запрограммирован для предоставления рекомендаций по вмешательству для по меньшей мере одного из множества субъектов, основанных по меньшей мере частично на экспозомных признаках, информации о клиническом фенотипе, информации о результатах вмешательства и связи

между экспозомными признаками, информацией о клиническом фенотипе и информацией о результатах вмешательства для по меньшей мере одного из множества субъектов.

[170] Вариант реализации изобретения 2. Система по варианту реализации изобретения 1, дополнительно содержащая клиническую базу данных (CDB), при этом CDB содержит информацию о клиническом фенотипе для множества субъектов.

[171] Вариант реализации изобретения 3. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные биохимические сигнатуры содержат по меньшей мере 100, по меньшей мере 1 000, или по меньшей мере 10 000 различных экспозомных биохимических сигнатур.

[172] Вариант реализации изобретения 4. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что информация о результатах вмешательства содержит классификацию не ответившего на терапию субъекта, негативно ответившего на терапию субъекта и положительно ответившего на терапию субъекта для по меньшей мере одного вмешательства.

[173] Вариант реализации изобретения 5. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что информация о результатах вмешательства содержит один или более критерий включения или критерий исключения для по меньшей мере одного вмешательства.

[174] Вариант реализации изобретения 6. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные биохимические сигнатуры получены посредством анализа биологических образцов множества субъектов.

[175] Вариант реализации изобретения 7. Система по варианту реализации изобретения 6, отличающаяся тем, что биологические образцы содержат образцы зубов, образцы ногтей, образцы волос, физиологические параметры или любые их комбинации.

[176] Вариант реализации изобретения 8. Система по варианту реализации изобретения 6, отличающаяся тем, что анализ включает получение данных измерений масс-спектрометрии, измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации.

[177] Вариант реализации изобретения 9. Система по варианту реализации изобретения 8, отличающаяся тем, что измерения масс-спектрометрии содержат измерения одного или более химических веществ.

[178] Вариант реализации изобретения 10. Система по варианту реализации изобретения 9, отличающаяся тем, что одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации.

[179] Вариант реализации изобретения 11. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные признаки содержат признаки динамических временных биохимических реакций на терапию множества субъектов.

[180] Вариант реализации изобретения 12. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные биохимические сигнатуры содержат флуоресцентные изображения биологических образцов.

[181] Вариант реализации изобретения 13. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные биохимические сигнатуры содержат пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологических образцов.

[182] Вариант реализации изобретения 14. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные биохимические сигнатуры связаны с заболеванием или расстройством.

[183] Вариант реализации изобретения 15. Система по варианту реализации изобретения 14, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство включают расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак или любые их комбинации.

[184] Вариант реализации изобретения 16. Система по варианту реализации изобретения 1, отличающаяся тем, что экспозомные признаки анализируются с использованием обученного классификатора для определения связей с заболеванием или расстройством.

[185] Вариант реализации изобретения 17. Система по варианту реализации изобретения 16, отличающаяся тем, что обученный классификатор выбран из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

[186] Вариант реализации изобретения 18. Способ выбора субъекта для вмешательства, при этом способ включает: (a) предоставление обученной прогностической модели, при этом обученная прогностическая модель обучается на клинических метаданных одного или более субъектов, экспозомных характеристиках и соответствующей информации о результатах вмешательства; (b) обнаружение биохимической сигнатуры, полученной из биологического образца от субъекта, заинтересованного во вмешательстве, тем самым создавая перспективные экспозомные признаки; (c) прогнозирование, с помощью обученной прогностической модели, прогнозируемой информации о результатах вмешательства для субъекта, заинтересованного во вмешательстве, при этом экспозомные признаки и клинические метаданные субъекта, заинтересованного во вмешательстве, являются входными данными для обученной прогностической модели; и (d) выбор субъекта для вмешательства или исключение субъекта из вмешательства на основе по меньшей мере частично информации о прогнозируемом результате вмешательства для субъекта.

[187] Вариант реализации изобретения 19. Способ по варианту реализации изобретения 18, отличающийся тем, что биологическая сигнатура получена посредством

анализа биологических образцов субъекта.

[188] Вариант реализации изобретения 20. Способ по варианту реализации изобретения 19, отличающийся тем, что биологический образец содержит образцы зубов, образцы ногтей, образцы волос или любые их комбинации.

[189] Вариант реализации изобретения 21. Способ по варианту реализации изобретения 19, отличающийся тем, что анализ включает сбор данных измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации.

[190] Вариант реализации изобретения 22. Способ по варианту реализации изобретения 21, отличающийся тем, что измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой содержат измерения одного или более химических веществ.

[191] Вариант реализации изобретения 23. Способ по варианту реализации изобретения 22, отличающийся тем, что одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации.

[192] Вариант реализации изобретения 24. Способ по варианту реализации изобретения 18, отличающийся тем, что экспозомная биохимическая сигнатура содержит флуоресцентные изображения биологического образца.

[193] Вариант реализации изобретения 25. Способ по варианту реализации изобретения 18, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура содержит пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологического образца.

[194] Вариант реализации изобретения 26. Способ по варианту реализации изобретения 18, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура связана с заболеванием или расстройством.

[195] Вариант реализации изобретения 27. Способ по варианту реализации изобретения 26, отличающийся тем, что заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств.

[196] Вариант реализации изобретения 28. Способ по варианту реализации изобретения 18, отличающийся тем, что обученная прогностическая модель выбрана из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

[197] Вариант реализации изобретения 29. Способ по варианту реализации изобретения 18, дополнительно включающий регистрацию субъекта на вмешательство,

если субъект выбран для вмешательства.

[198] Вариант реализации изобретения 30. Способ по варианту реализации изобретения 18, дополнительно включающий оценку субъекта для другого вмешательства, если субъект исключен из вмешательства.

[199] Вариант реализации изобретения 31. Способ выбора оптимального лечения заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (a) обнаружение одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от одного или более субъектов без заболевания или расстройства, тем самым создавая один или более эталонных экспозомных признаков; (b) обнаружение одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от субъектов с заболеванием или нарушением, тем самым создавая один или более экспозомных признаков до лечения; (c) осуществление лечения субъекта с заболеванием или нарушением; (d) обнаружение признаков одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от одного или более субъектов с заболеванием или нарушением по истечении периода времени после прохождения лечения, тем самым создавая один или более экспозомных признаков после лечения; (e) определение различия между одним или более эталонными экспозомными признаками одного или более субъектов без расстройства или заболевания, одним или более экспозомными признаками до лечения одного или более субъектов с заболеванием или расстройством, и одним или более экспозомных признаков после лечения у одного или более субъектов с заболеванием или расстройством; и (f) выбор одного или более оптимального лечения на основе по меньшей мере частично определенного различия между одним или более эталонными экспозомными признаками, одним или более экспозомными признаками до лечения, и одним или более экспозомными признаками после лечения, при этом один или более оптимальный метод лечения выбирается на основе определенных различий, удовлетворяющих предварительно заданному критерию.

[200] Вариант реализации изобретения 32. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что оптимальное лечение может включать фармацевтические препараты, биологически активные добавки или любые их комбинации.

[201] Вариант реализации изобретения 33. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что предварительно заданный критерий содержит разницу между одним или более экспозомными признаками до лечения и одним или более экспозомными признаками после лечения относительно одного или более эталонных экспозомных признаков.

[202] Вариант реализации изобретения 34. Способ по варианту реализации изобретения 33, отличающийся тем, что период времени включает по меньшей мере около 1 часа, по меньшей мере около 1 дня, по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 1 года или любую их комбинацию.

[203] Вариант реализации изобретения 35. Способ по варианту реализации изобретения 33, отличающийся тем, что различие содержит изменение по меньшей мере на 10% одного или более экспозомных признаков после лечения относительно одного или более эталонных экспозомных признаков.

[204] Вариант реализации изобретения 36. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что экспозомные признаки до лечения, экспозомные признаки после лечения или любые их комбинации получены посредством анализа биологического образца субъекта.

[205] Вариант реализации изобретения 37. Способ по варианту реализации изобретения 36, отличающийся тем, что биологический образец содержит образцы зубов, образцы ногтей, образцы волос, физиологический параметр или любые их комбинации.

[206] Вариант реализации изобретения 38. Способ по варианту реализации изобретения 36, отличающийся тем, что анализ включает сбор данных измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации.

[207] Вариант реализации изобретения 39. Способ по варианту реализации изобретения 38, отличающийся тем, что измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой содержат измерения одного или более химических веществ.

[208] Вариант реализации изобретения 40. Способ по варианту реализации изобретения 39, отличающийся тем, что одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации.

[209] Вариант реализации изобретения 41. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что экспозомная биохимическая сигнатура содержит флуоресцентные изображения биологического образца.

[210] Вариант реализации изобретения 42. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура содержит пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологического образца.

[211] Вариант реализации изобретения 43. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств.

[212] Вариант реализации изобретения 44. Способ по варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что различия между эталонными экспозомными признаками, экспозомными признаками до лечения, экспозомными признаками после лечения или любыми их комбинациями анализируются с использованием обученного

классификатора.

[213] Вариант реализации изобретения 45. Способ по варианту реализации изобретения 44, отличающийся тем, что обученный классификатор выбран из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

[214] Вариант реализации изобретения 46. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: взятие проб для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, тем самым получая соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует различному положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет различные периоды роста соответствующего биологического образца, связанные с химической динамикой, при этом множество положений включает: одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства, одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства; анализируя для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, таким образом получая соответствующий первый набор данных, который включает в себя множество следов, причем каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующих химических веществ во множестве химических веществ, совместно определенных с течением времени из множества химических образцов, генерируя для каждого из одного или более химических веществ во множестве химических веществ соответствующий набор изотопных данных, включающий: набор признаков до вмешательства, соответствующий периоду времени роста биологического образца до вмешательства, при этом набор признаков до вмешательства включает, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных в одном или более положениях, представляющих период роста до вмешательства, набор признаков вмешательства, соответствующий периоду времени роста биологического образца во время вмешательства, при этом набор признаков вмешательства включает для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов один или более признаков, полученных из концентрация соответствующих химических веществ, измеренных в одном или нескольких положениях, представляющих период роста во время вмешательства, и набор признаков после вмешательства, соответствующий периоду времени роста биологического образца после вмешательства, причем набор признаков после вмешательства включает, для каждого

соответствующего субъекта во множестве субъектов, один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных из одного или более положений, представляющих период роста после вмешательства; и оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием для каждого химического вещества в одном или более химических веществах соответствующего набора изотопных данных.

[215] Вариант реализации изобретения 47. Способ по варианту реализации изобретения 46, отличающийся тем, что оценка включает выполнение для каждого из одного или нескольких химических веществ проверки вероятностной гипотезы с использованием (i) набора признаков до вмешательства и (ii) одного или обоих из набора признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства.

[216] Вариант реализации изобретения 48. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: взятие проб для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, тем самым получая соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует различному положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет различные периоды роста соответствующего биологического образца, связанные с химической динамикой, при этом множество положений включает: одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства, одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства; анализируя для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, таким образом получая соответствующий первый набор данных, который включает в себя множество следов, причем каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующих химических веществ во множестве химических веществ, совместно определенных с течением времени из множества химических образцов, генерируя для набора из двух или более химических веществ из множества химических веществ соответствующий сводный набор изотопных данных, включающий: набор признаков до вмешательства, соответствующих росту биологического образца до вмешательства, набор признаков до вмешательства, содержащий значения для одного или более компонентов уменьшения размера, сформированные из признаков, полученных для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных в одном или более положениях, представляющих период роста до вмешательства, набор признаков вмешательства соответствующий росту биологического образца во время вмешательства, набор признаков вмешательства, включающий значения

для одного или нескольких компонентов уменьшения размера, сформированных из признаков, полученных для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных в одном или более положениях, представляющих период роста во время вмешательства, и набор признаков после вмешательства, соответствующих росту биологического образца после вмешательства, при этом набор признаков после вмешательства содержит значения для одного или нескольких компонентов уменьшения размеров, сформированных из признаков, полученных для каждого соответствующего субъекта во множестве субъектов, из концентрации каждого из двух или более химических веществ, измеренных в одном или более положениях, представляющих период роста после вмешательства; и оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием совокупного набора изотопных данных.

[217] Вариант реализации изобретения 49. Способ по варианту реализации изобретения 48, отличающийся тем, что оценка включает выполнение проверки вероятностной гипотезы с использованием (i) набора признаков до вмешательства и (ii) одного или обоих из набора признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства.

[218] Вариант реализации изобретения 50. Способ по варианту реализации изобретения 48 или 49, отличающийся тем, что для каждого из набора признаков до вмешательства, набора признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства значения компонентов уменьшения размера определяется из признаков, полученных из признаков каждого из двух или более химических веществ, измеренных для одного соответствующего субъекта из множества субъектов.

[219] Вариант реализации изобретения 51. Способ по варианту реализации изобретения 48 или 49, отличающийся тем, что для каждого из набора признаков до вмешательства, набора признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства значения компонентов уменьшения размера определяется из совокупности признаков, полученных из признаков каждого из двух или более химических веществ, измеренных для множества соответствующих субъектов из множества субъектов.

[220] Вариант реализации изобретения 52. Способ по любому из вариантов реализации изобретения 46-51, отличающийся тем, что один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных из одного или более положений, представляющих период роста, представляют собой концентрации, их нормализованную концентрацию или соответствующие описательные статистические данные или их производные параметры.

[221] Вариант реализации изобретения 53. Способ по любому из вариантов реализации изобретения 46-51, отличающийся тем, что один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных в одном или более положениях, представляющих период роста, выбирают из группы, состоящей из частоты повторения, детерминизма, средней длины по диагонали,

максимальной длины по диагонали, расхождения, энтропии Шеннона в длине диагонали, тенденций повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднего времени повторения, энтропии Шеннона во времени повторения и числа наиболее вероятных повторений; эти показатели получают путем применения параметров повторного количественного анализа, параметров перекрестного количественного анализа, параметров совместного повторного количественного анализа и/или многомерного повторного количественного анализа.

[222] Вариант реализации изобретения 54. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: взятие проб для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, тем самым получая соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует различному положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет различные периоды роста соответствующего биологического образца, связанные с химической динамикой, при этом множество положений включает: одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства, одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства; анализируя для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, таким образом получая соответствующий первый набор данных, который включает в себя множество следов, причем каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующих химических веществ во множестве химических веществ, совместно определенных с течением времени из множества химических образцов, применяя для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов и для каждого из одного или более химических веществ из множества химических веществ модель распределенного запаздывания или аналогичную модель нелинейного распределения как функцию времени относительно вмешательства к концентрации соответствующих химических веществ, измеренной из множества положений, или признаков, полученных из них, для создания соответствующего набора данных распределения, представляющего распределение вмешательства к концентрации соответствующих химических веществ в соответствующем субъекте в зависимости от времени; и оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием соответствующего набора данных распределения для каждого из одного или более химических веществ от каждого соответствующего субъекта во множестве субъектов.

[223] Вариант реализации изобретения 55. Способ оценки эффектов вмешательства

у множества субъектов, включающий: взятие проб для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, тем самым получая соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует различному положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет различные периоды роста соответствующего биологического образца, связанные с химической динамикой, при этом множество положений включает: одно или несколько положений, представляющих период роста до вмешательства, одно или несколько положений, представляющих период роста во время вмешательства, и одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства; анализируя для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, таким образом получая соответствующий первый набор данных, который включает в себя множество следов, причем каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующих химических веществ во множестве химических веществ, совместно определенных с течением времени из множества химических образцов, генерирование для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов и для набора из двух или более химических веществ во множестве химических веществ, соответствующего сводного набора изотопных данных, содержащего набор признаков, включающий значения для одного или более компонентов уменьшения размеров, сформированных из признаков, полученных из концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных в разные периоды роста соответствующего субъекта; применение для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов модели распределенного запаздывания или аналогичной модели нелинейного распределения как функции времени относительно вмешательства к соответствующему сводному набору изотопных данных для создания соответствующего набора данных распределения, представляющего распределение вмешательства на концентрацию набора из двух или более химических веществ у соответствующего субъекта в зависимости от времени; и оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием соответствующих данных распределения для каждого соответствующего субъекта во множестве субъектов.

[224] Вариант реализации изобретения 56. Способ по любому из вариантов реализации изобретения 46-55, отличающийся тем, что вмешательство представляет собой прием соответствующей биологически активной добавки.

[225] Вариант реализации изобретения 57. Способ по варианту реализации изобретения 56, дополнительно включающий изменение состава биологически активной добавки для корректировки эффекта от приема биологически активной добавки в ответ на оценку изменений в химической динамике.

[226] Вариант реализации изобретения 58. Способ по варианту реализации изобретения 56, дополнительно включающий дополнение приема биологически активной добавки приемом одной или более диетических добавок в ответ на оценку изменений в химической динамике.

[227] Вариант реализации изобретения 59. Способ по любому из вариантов реализации изобретения 46-58, дополнительно включающий оценку изменений метаболизма одного или более дополнительных метаболитов в ответ на вмешательство.

[228] Вариант реализации изобретения 60. Способ по варианту реализации изобретения 59, отличающийся тем, что один или более дополнительных метаболитов выбраны из группы, содержащей перфторсоединения, парабен, фталат, липид, аминокислоту, производные аминокислоты и пептид.

[229] Вариант реализации изобретения 61. Способ вывода одного или нескольких количественных показателей одной или более экспозомных сигнатур субъекта, включающий: (a) получение биологического образца от субъекта; (b) определение одной или более экспозомных сигнатур из биологического образца субъекта; (c) вычисление первого одного или более признаков из одной или более экспозомных сигнатур, где каждый признак из одного или более признаков содержит один или более количественных показателей; и

(d) вывод одного или более количественных показателей одного или более признаков субъекта.

[230] Вариант реализации изобретения 62. Способ по варианту реализации изобретения 60, дополнительно включающий вывод результатов медицинского вмешательства для субъекта на основе по меньшей мере частично связи нормализованных оценок одного или более признаков субъекта с нормализованными оценками одного или более количественных показателей второго набора одного или более признаков субъекта.

[231] Вариант реализации изобретения 63. Способ по варианту реализации изобретения 61, отличающийся тем, что один или более количественных показателей второго набора одного или более признаков субъекта сохранены в базе данных, при этом база данных представляет собой локальный сервер или облачный сервер.

[232] Вариант реализации изобретения 64. Способ по варианту реализации изобретения 61, отличающийся тем, что результаты медицинского вмешательства содержат диагноз состояния болезни, подтипа болезни, клинического подтипа, неклинических подгрупп, связанных с физиологией, антропометрические показатели, показатели поведения, социально-экономические показатели, индекс массы тела, коэффициент интеллекта, социально-экономический статус или любую их комбинацию.

[233] Вариант реализации изобретения 65. Способ по варианту реализации изобретения 60, отличающийся тем, что один или более признаков содержит измерение временной динамики одной или более экспозомных сигнатур.

[234] Вариант реализации изобретения 66. Способ по варианту реализации изобретения 64, отличающийся тем, что измерение временной динамики включает:

линейный наклон, нелинейные параметры, описывающие кривизну одной или нескольких экспозомных сигнатур, резкие изменения интенсивности одной или нескольких экспозомных сигнатур, изменения базовой интенсивности одной или более экспозомных сигнатур, изменения представления в частотной области одной или более экспозомных сигнатур, изменения представления в спектральной области мощности одной или более экспозомных сигнатур, параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра или максимального показателя Ляпунова или любую их комбинацию.

[235] Вариант реализации изобретения 67. Способ по варианту реализации изобретения 63, отличающийся тем, что состояние заболевания или расстройства включает: расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак или любые их комбинации.

[236] Вариант реализации изобретения 68. Способ по варианту реализации изобретения 64, отличающийся тем, что один или более признаков из одной или более экспозомных сигнатур могут содержать фенотипические признаки, при этом фенотипические признаки включают: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные данные или любые их комбинации.

[237] Вариант реализации изобретения 69. Способ по варианту реализации изобретения 60, отличающийся тем, что один или более признаков могут быть получены из одного или более аттракторов.

[238] Вариант реализации изобретения 70. Способ по варианту реализации изобретения 60, отличающийся тем, что одна или более экспозомных сигнатур измерены с помощью масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимической флуоресценции или любой их комбинации.

[239] Вариант реализации изобретения 71. Способ по варианту реализации изобретения 60, отличающийся тем, что биологический образец содержит волосы, зубы, ногти на пальце ноги, ногти на пальце руки, физиологические параметры или любые их комбинации.

[240] Вариант реализации изобретения 72. Способ по варианту реализации изобретения 67, отличающийся тем, что фенотипические признаки содержат молекулярные фенотипы.

[241] Вариант реализации изобретения 73. Способ по варианту реализации

изобретения 71, отличающийся тем, что молекулярные фенотипы определяются с помощью неконтролируемого анализа, при этом неконтролируемый анализ включает кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию.

[242] Вариант реализации изобретения 74. Способ по варианту реализации изобретения 65, отличающийся тем, что параметры повторного количественного анализа содержат частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений.

[243] Вариант реализации изобретения 75. Способ по варианту реализации изобретения 68, отличающийся тем, что дополнительно включает анализ одного или более аттракторов посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии.

[244] Вариант реализации изобретения 76. Способ по варианту реализации изобретения 60, отличающийся тем, что одна или более экспозомных сигнатур субъекта содержит ретроспективные экспозомные данные.

[245] Вариант реализации изобретения 77. Способ по варианту реализации изобретения 68, дополнительно включающий анализ динамических связей между частотой повторений сигнала одного или более аттракторов, детерминизмом, средней длиной диагонали, максимальной длиной диагонали, расхождением, энтропией Шеннона в длине диагонали, трендом повторений, ламинарностью, временем захвата, максимальной длиной вертикальной линии, энтропией Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропией Шеннона во временах повторения, числом наиболее вероятных повторений или любой их комбинацией.

[246] Вариант реализации изобретения 78. Способ по варианту реализации изобретения 76, отличающийся тем, что динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ).

[247] Вариант реализации изобретения 79. Способ по варианту реализации изобретения 60, дополнительно включающий снижение одной или более экспозомных сигнатур до уменьшенной одной или более экспозомных сигнатур.

[248] Вариант реализации изобретения 80. Способ по варианту реализации изобретения 68, дополнительно включающий построение сети из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или более аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропии Шеннона во временах повторения, числе наиболее вероятных

повторений или любой их комбинации.

[249] Вариант реализации изобретения 81. Способ по варианту реализации изобретения 79, дополнительно включающий анализ одного или более признаков сети из одного или более аттракторов для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности пути, связанных метрик на основе теории графов или любой их комбинации.

[250] Вариант реализации изобретения 82. Способ вывода прогнозирования данных фенотипа для одного или более субъектов, включающий: (a) получение одного или более биологических образцов и фенотипических данных от первой группы субъектов; (b) определение первого набора экспозомных сигнатур из одного или более биологических образцов первого набора субъектов; (c) вычисление первого набора признаков из первого набора экспозомных сигнатур; (d) обучение прогностической модели с первым набором признаков и фенотипическими данными первого набора субъектов; (e) получение одного или более биологических образцов из второго набора субъектов, отличного от первого набора субъектов; (f) определение второго набора экспозомных сигнатур из одного или более биологических образцов второго набора субъектов; (g) вычисление второго набора признаков из второго набора экспозомных сигнатур; и (h) вывод прогноза второго набора фенотипических данных субъектов, определенного путем ввода второго набора признаков в обученную прогностическую модель.

[251] Вариант реализации изобретения 83. Способ по варианту реализации изобретения 81, отличающийся тем, что первый и второй наборы признаков содержат один или более количественных показателей.

[252] Вариант реализации изобретения 84. Способ по варианту реализации изобретения 82, отличающийся тем, что один или более количественных показателей содержит измерение временной динамики одной или более экспозомных сигнатур.

[253] Вариант реализации изобретения 85. Способ по варианту реализации изобретения 83, отличающийся тем, что измерение временной динамики включает: линейный наклон, нелинейные параметры, описывающие кривизну первого и второго наборов экспозомных сигнатур, резкие изменения интенсивности первого и второго наборов экспозомных сигнатур, изменения базовой интенсивности первого и второго наборов экспозомных сигнатур, изменения представления в частотной области первого и второго наборов экспозомных сигнатур, изменения представления в спектральной области мощности первого и второго наборов экспозомных сигнатур, параметры повторного количественного анализа, параметры кросс-рекуррентного количественного анализа, параметры совместного повторного количественного анализа, параметры многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра Ляпунова или максимального показателя Ляпунова, или любую их комбинацию.

[254] Вариант реализации изобретения 86. Способ по варианту реализации изобретения 82, отличающийся тем, что первый и второй наборы признаков включают фенотипические признаки, где фенотипические признаки включают болезненное

состояние или здоровое состояние, где болезненное состояние включает: расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), педиатрическую болезнь почек, отторжение почечного трансплантата, рак или любую их комбинацию.

[255] Вариант реализации изобретения 87. Способ по варианту реализации изобретения 85, отличающийся тем, что фенотипические признаки дополнительно включают: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболические данные или данные любых их комбинаций.

[256] Вариант реализации изобретения 88. Способ по варианту реализации изобретения 81, отличающийся тем, что первый или второй набор признаков представлены или получены из одного или более аттракторов.

[257] Вариант реализации изобретения 89. Способ по варианту реализации изобретения 87, отличающийся тем, что один или более аттракторов представляют собой аттрактор предельного цикла, бистабильный аттрактор или любую их комбинацию.

[258] Вариант реализации изобретения 90. Способ по варианту реализации изобретения 81, отличающийся тем, что первый и второй набор экспозомных сигнатур измерены с помощью масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимической флуоресценции или любой их комбинации.

[259] Вариант реализации изобретения 91. Способ по варианту реализации изобретения 81, отличающийся тем, что один или более биологических образцов первого и второго субъектов содержат волосы, зуб, ногти на пальце ноги, ногти на пальце руки, физиологические параметры или любую их комбинацию.

[260] Вариант реализации изобретения 92. Способ по варианту реализации изобретения 85, отличающийся тем, что фенотипические признаки содержат молекулярные фенотипы.

[261] Вариант реализации изобретения 93. Способ по варианту реализации изобретения 91, отличающийся тем, что молекулярные фенотипы определяются с помощью неконтролируемого анализа, при этом неконтролируемый анализ включает кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию.

[262] Вариант реализации изобретения 94. Способ по варианту реализации изобретения 84, отличающийся тем, что параметры повторного количественного анализа содержат частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии,

энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений.

[263] Вариант реализации изобретения 95. Способ по варианту реализации изобретения 87, дополнительно включающий анализ одного или более аттракторов посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии.

[264] Вариант реализации изобретения 96. Способ по варианту реализации изобретения 81, отличающийся тем, что первый и второй набор экспозомных сигнатур содержит ретроспективные, проспективные или любую комбинацию таких динамических экспозомных данных.

[265] Вариант реализации изобретения 97. Способ по варианту реализации изобретения 87, дополнительно включающий анализ динамических связей между частотой повторений сигнала одного или более аттракторов, детерминизмом, средней длиной диагонали, максимальной длиной диагонали, расхождением, энтропией Шеннона в длине диагонали, трендом повторений, ламинарностью, временем захвата, максимальной длиной вертикальной линии, энтропией Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропии Шеннона во временах повторения, и числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации.

[266] Вариант реализации изобретения 98. Способ по варианту реализации изобретения 96, отличающийся тем, что динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ).

[267] Вариант реализации изобретения 99. Способ по варианту реализации изобретения 87, дополнительно включающий построение сети из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или более аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения, и числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации.

Вариант реализации изобретения 100. Способ по варианту реализации изобретения 98, дополнительно включающий анализ одного или более признаков сети из одного или более аттракторов для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности пути, связанных метрик важности пути на основе теории графов, важности пути, или любой их комбинации.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Реализованная на компьютере экспозомная система, содержащая:

один или более процессоров; и

память, адресуемую одним или более процессорами, при этом память хранит:

(a) базу данных экспозомных биохимических сигнатур (EDB), EDB содержит соответствующее множество экспозомных признаков в электронной форме для каждого субъекта во множестве субъектов; и

(b) базу данных результатов вмешательства (IODB), при этом IODB содержит информацию о результатах вмешательства для по меньшей мере одной фазы по меньшей мере одного вмешательства в электронной форме для по меньшей мере одного субъекта из множества субъектов;

память дополнительно хранит по меньшей мере одну программу для выполнения одним или более процессорами, и по меньшей мере одна программа содержит:

(i) программный модуль ассоциации, связанный с возможностью обмена данными с EDB и IODB, при этом программный модуль ассоциации запрограммирован для определения связей между соответствующим множеством экспозомных признаков и информацией о результатах вмешательства для по меньшей мере одной фазы для по меньшей мере одного субъекта; и

(ii) программный модуль рекомендаций, связанный с возможностью обмена данными с EDB и IODB, при этом программный модуль рекомендаций запрограммирован предоставлять рекомендации по вмешательству для по меньшей мере одного субъекта на основе по меньшей мере частично соответствующего множества экспозомных признаков по меньшей мере одного субъекта, информации о результатах вмешательства для по меньшей мере одного субъекта и связи между соответствующим множеством экспозомных признаков, информации о клиническом фенотипе и информации о результатах вмешательства для по меньшей мере одного субъекта.

2. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что память дополнительно хранит клиническую базу данных (CDB), при этом CDB содержит информацию о клиническом фенотипе для множества субъектов, и при этом

программный модуль ассоциации запрограммирован для определения связи между соответствующим множеством экспозомных признаков, информации о клиническом фенотипе и информации о результатах вмешательства для по меньшей мере одного субъекта; и

программный модуль рекомендаций, связанный с возможностью обмена данными, запрограммирован для предоставления рекомендаций по вмешательству для по меньшей мере одного субъекта на основе по меньшей мере частично соответствующего множества экспозомных признаков по меньшей мере одного субъекта, информации о результатах вмешательства для по меньшей мере одного субъекта и связи между соответствующим множеством экспозомных признаков, информации о клиническом фенотипе и информации о результатах вмешательства для по меньшей мере одного субъекта.

3. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что EDB дополнительно содержит отдельное соответствующее множество экспозомных признаков для каждого из по меньшей мере 100, из по меньшей мере 1 000, из по меньшей мере 10 000 субъектов.

4. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что информация о результатах вмешательства для по меньшей мере одной фазы по меньшей мере одного вмешательства для по меньшей мере одного субъекта из множества субъектов содержит классификацию не ответившего на терапию субъекта, негативно ответившего на терапию субъекта или позитивно ответившего на терапию субъекта.

5. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что информация о результатах вмешательства для по меньшей мере одной фазы по меньшей мере одного вмешательства для по меньшей мере одного субъекта из множества субъектов содержит один или более критерий включения или критерий исключения.

6. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что соответствующее множество экспозомных признаков для субъекта из множества субъектов получена посредством анализа биологического образца субъекта.

7. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 6, отличающаяся тем, что биологический образец содержит образец зуба, образец ногтя, образец волос или любые их комбинации.

8. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 6, отличающаяся тем, что анализ включает получение измерения масс-спектрометрии, измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерения спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерения спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимическое измерение или любую их комбинацию.

9. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 6, отличающаяся тем, что анализ содержит получение одного или более измерения масс-спектрометрии, при этом одно или более измерение масс-спектрометрии содержит измерение одного или более химических веществ.

10. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 9, отличающаяся тем, что одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации.

11. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что соответствующее множество экспозомных признаков для соответствующего субъекта из множества субъектов содержит один или более признаков из одного или более динамических временных биохимических ответов соответствующего субъекта.

12. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что соответствующее множество экспозомных признаков для соответствующего субъекта

из множества субъектов содержит одно или более флуоресцентное изображение одного или более биологических образцов соответствующего субъекта.

13. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что соответствующее множество экспозомных признаков для соответствующего субъекта из множества субъектов содержит одну или более пространственные карты одного или более спектров комбинационного рассеяния биологического образца соответствующего субъекта.

14. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 1, отличающаяся тем, что каждое соответствующее множество экспозомных признаков для соответствующего субъекта из множества субъектов связано с отсутствием заболевания или расстройства, наличием заболевания или расстройства или степенью поражения заболеванием или расстройством соответствующего субъекта.

15. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 14, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств.

16. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 14, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна программа дополнительно содержит инструкции для анализа соответствующего множества экспозомных признаков с использованием обученной модели для определения связи с заболеванием или расстройством.

17. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 16, отличающаяся тем, что обученная модель выбрана из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

18. Способ выбора субъекта для первого вмешательства, включающий:

(a) предоставление обученной прогностической модели, при этом обученная прогностическая модель обучается на одном или нескольких клинических метаданных, экспозомных признаках и соответствующей информации о результатах вмешательства обучающей когорты;

(b) обнаружение биохимической сигнатуры с использованием биологического образца, полученного от субъекта, тем самым создавая множество проспективных экспозомных признаков;

(c) ввод множества предполагаемых экспозомных признаков и клинических метаданных субъекта в обученную прогностическую модель, тем самым получая прогнозируемую информацию о результатах вмешательства для субъекта; и

(d) выбор субъекта для первого вмешательства или исключение субъекта из первого вмешательства на основе по меньшей мере частично информации о прогнозируемом результате вмешательства для субъекта.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что биологическая сигнатура получена посредством анализа биологического образца субъекта.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что биологический образец содержит образец зуба, образец ногтя, образец волос или любые их комбинации.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что анализ включает сбор данных измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации.

22. Способ по п. 19, отличающийся тем, что анализ включает сбор данных измерений масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой и при этом измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой содержат измерения одного или более химических веществ.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что одно или более химических веществ содержит алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации.

24. Способ по п. 18, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура содержит пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологического образца.

25. Способ по п. 18, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура связана с заболеванием или расстройством.

26. Способ по п. 26, отличающийся тем, что заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств.

27. Способ по п. 18, отличающийся тем, что обученная прогностическая модель выбрана из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

28. Способ по п. 18, дополнительно включающий регистрацию субъекта на первое вмешательство, если субъект выбран для первого вмешательства.

29. Способ по п. 18, дополнительно включающий оценку субъекта для второго вмешательства, если субъект исключен из первого вмешательства.

30. Способ выбора оптимального лечения заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) обнаружение одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от одного или более субъектов без заболевания или расстройства, тем самым создавая один или более эталонных экспозомных признаков;

(b) обнаружение признаков из одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от одного или более субъектов с

заболеванием или расстройством, тем самым создавая один или более экспозомных признаков до лечения;

(с) проведение лечения одному или нескольким субъектам с заболеванием или расстройством;

(d) обнаружение признаков из одной или более биохимических сигнатур, полученных из одного или более биологических образцов от одного или более субъектов с заболеванием или расстройством после определенного периода времени, прошедшего после получения лечения, тем самым создавая один или несколько экспозомных признаков после лечения;

(е) определение разницы между одним или более эталонными экспозомными признаками одного или более субъектов без расстройства или заболевания, одним или более экспозомными признаками до лечения у одного или более субъектов с заболеванием или расстройством и одним или более экспозомными признаками после лечения одного или более субъектов с заболеванием или расстройством; и

(f) выбор одного или более оптимальных методов лечения на основе по меньшей мере частичного определенного различия между одним или более эталонными экспозомными признаками, одним или более экспозомными признаками до лечения и одним или более экспозомными признаками после лечения, при этом один или более оптимальный метод лечения выбирается на основе установленных различий, удовлетворяющих заранее заданному критерию.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что оптимальное лечение из одного или более оптимальных лечений включает фармацевтические препараты, биологически активные добавки или любые их комбинации.

32. Способ по п. 30, отличающийся тем, что предварительно заданный критерий содержит разницу между одним или более экспозомными признаками до лечения и одним или более экспозомными признаками после лечения по сравнению с одним или более эталонными экспозомными признаками.

33. Способ по п. 30, отличающийся тем, что период времени включает по меньшей мере около 1 часа, по меньшей мере около 1 дня, по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 1 года или любую их комбинацию.

34. Способ по п. 30, отличающийся тем, что различие содержит изменение по меньшей мере на 10% одного или более экспозомных признаков после лечения по сравнению с одним или более эталонными экспозомными признаками.

35. Способ по п. 30, отличающийся тем, что один или более экспозомных признаков до лечения, один или более экспозомных признаков после лечения или любые их комбинации получены посредством анализа биологического образца соответствующего субъекта.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что биологический образец содержит образец зуба, образец ногтя, образец волос или любые их комбинации.

37. Способ по п. 35, отличающийся тем, что анализ включает получение измерения масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой, измерений спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимических измерений или любой их комбинации.

38. Способ по п. 35, отличающийся тем, что анализ включает получение масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой и при этом масс-спектрометрия с лазерной абляцией и индуктивно связанной плазмой содержат измерения одного или более химических веществ.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что одно или более химических веществ содержат алюминий, барий, висмут, кальций, медь, йодид, свинец, литий, магний, марганец, фосфор, сера, олово, стронций, цинк или любые их комбинации.

40. Способ по п. 31, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура в одной или более биохимических сигнатурах, полученных из биологического образца в одном или более биологических образцах от субъекта из одного или более субъектов с заболеванием или расстройством, содержит флуоресцентные изображения биологического образца.

41. Способ по п. 31, отличающийся тем, что биохимическая сигнатура в одной или более биохимических сигнатурах, полученных из биологического образца в одном или более биологических образцах от субъекта из одного или более субъектов с заболеванием или расстройством, содержит пространственные карты спектров комбинационного рассеяния биологического образца.

42. Способ по п. 31, отличающийся тем, что заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств.

43. Способ по п. 31, отличающийся тем, что разница между одним или более эталонными экспозомными признаками одного или более субъектов без расстройства или заболевания, одним или более экспозомными признаками до лечения у одного или более субъектов с заболеванием или расстройством и одним или более экспозомными признаками после лечения одного или более субъектов с заболеванием или расстройством анализируют с использованием обученной модели.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что обученная модель выбрана из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма опорных векторов, алгоритма дерева решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма повышения градиента и любой их комбинации.

45. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: формирование выборки для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, получая, таким образом, соответствующее

множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует другому положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет собой разный период роста соответствующего биологического образца, связанного с химической динамикой, при этом множество положений включает:

одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства,

одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и

одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства;

анализ, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, соответствующего множества химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, получая, таким образом, соответствующий первый набор данных, который содержит множество следов, при этом каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующего химического вещества во множестве химических веществ, определяемую совместно с течением времени из множества химических образцов,

формирование, для каждого из одного или нескольких химических веществ из множества химических веществ, соответствующего набора изотопных данных, включающего:

набор признаков, предшествующих вмешательству, соответствующий периоду времени роста биологического образца до вмешательства, при этом набор признаков, предшествующих вмешательству, содержит для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных в одном или более положений, представляющих период роста до вмешательства,

набор признаков вмешательства, соответствующий периоду времени роста биологического образца во время вмешательства, при этом набор признаков вмешательства содержит для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных в одном или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и

набор признаков после вмешательства, соответствующий периоду времени роста биологического образца после вмешательства, при этом набор признаков после вмешательства содержит для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных в одном или более положений, представляющих период роста после вмешательства, и

оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием для каждого химического вещества в одном или более химических веществах соответствующего набора изотопных данных.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что оценка включает выполнение, для каждого из множества химических веществ, проверки вероятностной гипотезы с использованием (i) набора признаков до вмешательства и (ii) одного или обоих наборов признаков вмешательства и признаков после вмешательства.

47. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: формирование выборки для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, получая, таким образом, соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует другому положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет собой разный период роста соответствующего биологического образца, связанного с химической динамикой, при этом множество положений включает:

одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства,

одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и

одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства;

анализ, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, соответствующего множества химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, получая, таким образом, соответствующий первый набор данных, который содержит множество следов, при этом каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующего химического вещества во множестве химических веществ, определяемую совместно с течением времени из множества химических образцов,

формирование, для набора из двух или более химических веществ из множества химических веществ, соответствующего набора изотопных данных, включающего:

набор признаков до вмешательства, соответствующих росту биологического образца до вмешательства, набор признаков до вмешательства, содержащий значения для одного или более компонентов уменьшения размера, сформированных из признаков, полученных для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных из одного или более положений, представляющих период роста до вмешательства,

набор признаков вмешательства, соответствующих росту биологического образца во время вмешательства, набор признаков вмешательства, содержащий значения для одного или более компонентов уменьшения размера, сформированных из признаков, полученных для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных из одного или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и

набор признаков после вмешательства, соответствующих росту биологического образца после вмешательства, набор признаков после вмешательства, содержащий значения для одного или более компонентов уменьшения размера, сформированных из признаков, полученных для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных из одного или более положений, представляющих период роста после вмешательства, и

оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием совокупного набора изотопных данных.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что оценка включает выполнение проверки вероятностной гипотезы с использованием (i) набора признаков до вмешательства и (ii) одного или обоих наборов признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства.

49. Способ по п. 47 или 48, отличающийся тем, что для каждого из набора признаков до вмешательства, набора признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства значения компонентов уменьшения размера определяются из признаков, полученных из признаков каждого из двух или более химических веществ, измеренных для одного соответствующего субъекта из множества субъектов.

50. Способ по п. 48 или 49, отличающийся тем, что для каждого из набора признаков до вмешательства, набора признаков вмешательства и набора признаков после вмешательства значения компонентов уменьшения размера определяются из совокупности признаков, полученных из признаков каждого из набора двух или более химических веществ, измеренных для множества соответствующих субъектов из множества субъектов.

51. Способ по любому пп. 47-50, отличающийся тем, что один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных из одного или нескольких положений, представляющих период роста, представляют собой концентрации, их нормализованные концентрации или соответствующие описательные статистические данные или их производные параметры.

52. Способ по любому из пп. 46-51, отличающийся тем, что один или более признаков, полученных из концентрации соответствующих химических веществ, измеренных в одном или более положениях, представляющих период роста, выбирают из группы, состоящей из частоты повторения, детерминизма, средней длины по диагонали, максимальной длины по диагонали, расхождения, энтропии Шеннона в длине диагонали, тенденций повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднего времени повторения, энтропии Шеннона во времени повторения и числа наиболее вероятных повторений; эти показатели получают путем применения параметров повторного количественного анализа, параметров перекрестного количественного анализа, параметров совместного повторного количественного анализа и/или многомерного повторного количественного анализа.

53. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: формирование выборки для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, получая, таким образом, соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический образец во множестве химических образцов соответствует другому положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет собой разный период роста соответствующего биологического образца, связанного с химической динамикой, при этом множество положений включает:

одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства,

одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и

одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства;

анализ, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, соответствующего множества химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, получая, таким образом, соответствующий первый набор данных, который содержит множество следов, при этом каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующего химического вещества во множестве химических веществ, определяемую совместно с течением времени из множества химических образцов,

применение, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов и для каждого из одного или более химических веществ из множества химических веществ, модели распределенного запаздывания или аналогичной модели нелинейного распределения как функции времени относительно вмешательства к концентрации соответствующих химических веществ, измеренной из множества положений, или признака, полученного из них, для создания соответствующего набора данных распределения, представляющего распределение вмешательства по отношению к концентрации соответствующих химических веществ в соответствующем субъекте в зависимости от времени; и

оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием соответствующего набора данных распределения для каждого из одного или более химических веществ от каждого соответствующего субъекта из множества субъектов.

54. Способ оценки эффектов вмешательства у множества субъектов, включающий: формирование выборки для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль контрольной линии на соответствующем биологическом образце, связанном с химической динамикой соответствующего субъекта, получая, таким образом, соответствующее множество химических образцов для соответствующего субъекта, каждый химический

образец во множестве химических образцов соответствует другому положению во множестве положений, и каждое положение во множестве положений представляет собой разный период роста соответствующего биологического образца, связанного с химической динамикой, при этом множество положений включает:

одно или более положений, представляющих период роста до вмешательства,

одно или более положений, представляющих период роста во время вмешательства, и

одно или более положений, представляющих период роста после вмешательства;

анализ, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов, соответствующего множества химических образцов для соответствующего субъекта с помощью масс-спектрометра, получая, таким образом, соответствующий первый набор данных, который содержит множество следов, при этом каждый след во множестве следов представляет собой концентрацию соответствующего химического вещества во множестве химических веществ, определяемую совместно с течением времени из множества химических образцов,

формирование, для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов и для набора из двух или более химических веществ из множества химических веществ, соответствующего сводного набора изотопных данных, содержащего набор признаков, содержащий значения для одного или нескольких компонентов уменьшения размеров, сформированных из признаков, полученных из концентраций каждого из двух или более химических веществ, измеренных в разные периоды роста соответствующего субъекта;

применение для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов модели распределенного запаздывания или аналогичной модели нелинейного распределения как функции времени по отношению к вмешательству к соответствующему сводному набору изотопных данных для создания соответствующего набора данных распределения, представляющего распределение вмешательства на концентрацию набора из двух или более химических веществ у соответствующего субъекта в зависимости от времени; и

оценку изменений в химической динамике в ответ на вмешательство с использованием соответствующих данных распределения для каждого соответствующего субъекта из множества субъектов.

55. Способ по любому из пп. 47-54, отличающийся тем, что вмешательство представляет собой прием соответствующей биологически активной добавки.

56. Способ по п. 55, дополнительно включающий изменение состава биологически активной добавки для корректировки эффекта от приема биологически активной добавки в ответ на оценку изменений в химической динамике.

57. Способ по п. 55, дополнительно включающий дополнение приема биологически активной добавки приемом одной или более диетических добавок в ответ на оценку изменений в химической динамике.

58. Способ по любому из пп. 46-57, дополнительно включающий оценку изменений метаболизма одного или более дополнительных метаболитов в ответ на вмешательство.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что один или более дополнительных метаболитов выбраны из группы, содержащей перфторсоединения, парабен, фталат, липид, аминокислоту, производное аминокислоты и пептида.

60. Способ вывода одной или более количественных метрик одной или более экспозомных сигнатур первого субъекта, включающий:

(a) получение биологического образца от первого субъекта;

(b) определение одного или нескольких экспозомных признаков в биологическом образце первого субъекта;

(c) вычисление первого одного или более признаков одной или более экспозомных сигнатур, при этом каждый признак первого одного или более признаков содержит один или более количественных показателей; и

(d) вывод одного или более количественных показателей одного или более признаков первого субъекта.

61. Способ по п. 60, дополнительно включающий вывод результатов медицинского вмешательства для первого субъекта на основе по меньшей мере частично связи нормализованных оценок первой одного или более признаков первого субъекта с нормализованными оценками второго набора первого одного или более признаков второго субъекта.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что второй набор первого одного или более признаков хранится в базе данных, при этом база данных размещается на локальном сервере, облачном сервере или виртуальной машине.

63. Способ по п. 61, отличающийся тем, что результаты медицинского вмешательства содержат диагноз состояния болезни, подтипа болезни, клинического подтипа, неклинических подгрупп, связанных с физиологией, антропометрические показатели, показатели поведения, социально-экономические показатели, индекс массы тела, коэффициент интеллекта, социально-экономический статус или любую их комбинацию.

64. Способ по п. 60, отличающийся тем, что один или более признаков содержит измерение временной динамики одной или более экспозомных сигнатур.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что измерение временной динамики включает: определение линейного наклона, определение множества нелинейных параметров, описывающих кривизну одной или нескольких экспозомных сигнатур, определение резких изменений интенсивности одной или нескольких экспозомных сигнатур, определение изменения базовой интенсивности одной или более экспозомных сигнатур, определение изменения представления в частотной области одной или более экспозомных сигнатур, определение изменения представления в спектральной области мощности одной или более экспозомных сигнатур, определение параметров повторного количественного анализа, определение параметров кросс-рекуррентного количественного

анализа, определение параметров совместного повторного количественного анализа, определение параметров многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра или определение максимального показателя Ляпунова или любую их комбинацию.

66. Способ по п. 61, отличающийся тем, что результат медицинского вмешательства содержит диагноз состояния заболевания и при этом состояние заболевания включает: расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), заболевание почек у детей, отторжение трансплантата почки, рак или любые их комбинации.

67. Способ по п. 60, отличающийся тем, что первые один или более признаков из одной или более экспозомных сигнатур содержат фенотипические признаки, при этом фенотипические признаки включают: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные данные или любые их комбинации.

68. Способ по п. 60, отличающийся тем, что первые один или более признаков могут быть получены из одного или более аттракторов.

69. Способ по п. 60, отличающийся тем, что одна или более экспозомных сигнатур измерены с помощью масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимической флуоресценции или любой их комбинации.

70. Способ по п. 60, отличающийся тем, что биологический образец содержит волосы, зубы, ногти на пальце ноги, ногти на пальце руки, физиологические параметры или любые их комбинации.

71. Способ по п. 67, отличающийся тем, что фенотипические признаки содержат молекулярные фенотипы.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что молекулярные фенотипы определяются с помощью неконтролируемого анализа, при этом неконтролируемый анализ включает кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию.

73. Способ по п. 64, отличающийся тем, что измерение временной динамики содержит определение одного или более параметра повторного количественного анализа, при этом один или более параметров повторного количественного анализа содержат частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторения, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии,

энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения и число наиболее вероятных повторений.

74. Способ по п. 68, дополнительно включающий анализ одного или более аттракторов посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии.

75. Способ по п. 60, отличающийся тем, одна или более экспозомных сигнатур первого субъекта содержит ретроспективные, проспективные или любую комбинацию таких экспозомных данных.

76. Способ по п. 68, дополнительно включающий анализ динамических связей между частотой повторений сигнала одного или более аттракторов, детерминизмом, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения, числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ).

78. Способ по п. 60, дополнительно включающий снижение одной или более экспозомных сигнатур до уменьшенной одной или более экспозомных сигнатур.

79. Способ по п. 68, дополнительно включающий построение сети из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или нескольких аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения, числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации.

80. Способ по п. 79, дополнительно включающий анализ одного или более признаков сети из одного или более аттракторов для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности пути, связанных метрик на основе теории графов или любой их комбинации.

81. Способ вывода прогнозирования фенотипических данных для одного или более субъектов, включающий:

(a) получение одного или более биологических образцов и фенотипических данных от первого набора субъектов;

(b) определение первого набора экспозомных сигнатур из одного или более биологических образцов первого набора субъектов;

(c) вычисление первого набора признаков первого набора экспозомных сигнатур;

(d) обучение прогностической модели с первым набором признаков и фенотипическими данными первого набора субъектов;

(e) получение одного или более биологических образцов из второй группы субъектов, отличных от первой группы субъектов;

(f) определение второго набора экспозомных сигнатур из одного или более биологических образцов второго набора субъектов;

(g) вычисление второго набора признаков из второго набора экспозомных сигнатур; и

(h) вывод прогноза второго набора фенотипических данных субъектов, определенного путем ввода второго набора признаков в обученную прогностическую модель.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что первый и второй наборы признаков содержат один или более количественных показателей.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что один или более количественных показателей содержит измерение временной динамики одной или более экспозомных сигнатур.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что измерение временной динамики включает: определение линейного наклона, определение одного или более нелинейных параметров, описывающих кривизну первого или второго наборов экспозомных сигнатур, определение одного или более резких изменений интенсивности первого или второго наборов экспозомных сигнатур, определение одного или более изменений базовой интенсивности первого или второго набора экспозомных сигнатур, определение одного или более изменений представления в частотной области первого или второго наборов экспозомных сигнатур, определение одного или более изменений представления в спектральной области мощности первого или второго наборов экспозомных сигнатур, определение одного или более параметров повторного количественного анализа, определение одного или более параметров кросс-рекуррентного количественного анализа, определение одного или более параметров совместного повторного количественного анализа, определение одного или более параметров многомерного повторного количественного анализа, оценку спектра или определение максимального показателя Ляпунова или любую их комбинацию.

85. Способ по п. 82, отличающийся тем, что первый и второй наборы признаков включают фенотипические признаки, где фенотипические признаки включают болезненное состояние или здоровое состояние, где болезненное состояние включает: расстройство аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), боковой амиотрофический склероз (ALS), шизофрению, болезнь раздраженного кишечника (IBD), педиатрическую болезнь почек, отторжение почечного трансплантата, рак или любую их комбинацию.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что фенотипические признаки дополнительно включают: электрокардиограмму (ECG), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (MRI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позитронно-эмиссионную томографию (PET), геномные,

эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболические или данные любых их комбинаций.

87. Способ по п. 81, отличающийся тем, что первый или второй набор признаков представлены или получены из одного или более аттракторов.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что один или более аттракторов представляют собой аттрактор предельного цикла, бистабильный аттрактор или любую их комбинацию.

89. Способ по п. 81, отличающийся тем, что первый и второй набор экспозомных сигнатур измерены с помощью масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой, спектроскопии индуцированного лазером пробоя, измерений спектроскопии комбинационного рассеивания, иммуногистохимической флуоресценции или любой их комбинации.

90. Способ по п. 81, отличающийся тем, что один или более биологических образцов первого и второго субъектов содержат волосы, зуб, ногти на пальце ноги, ногти на пальце руки, физиологические параметры или любую их комбинацию.

91. Способ по п. 85, отличающийся тем, что первый набор фенотипических признаков и второй набор фенотипических признаков каждый содержит множество молекулярных фенотипов.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что молекулярные фенотипы определяются с помощью неконтролируемого анализа, при этом неконтролируемый анализ включает кластеризацию, уменьшение размерности, факторный анализ, многоуровневое автокодирование или любую их комбинацию.

93. Способ по п. 83, отличающийся тем, что измерение временной динамики содержит определение одного или более параметра повторного количественного анализа, при этом один или более параметров повторного количественного анализа содержат одну или более частоту повторения, детерминизм, среднюю длину по диагонали, максимальную длину по диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине по диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по вертикали длины линий, среднее время повторений, энтропию Шеннона по времени повторений и число наиболее вероятных повторений, или любую их комбинацию.

94. Способ по п. 87, дополнительно включающий анализ одного или более аттракторов посредством анализа потенциальной энергии, тем самым создавая пространство данных потенциальной энергии.

95. Способ по п. 81, отличающийся тем, что первый и второй набор экспозомных сигнатур содержит ретроспективные, проспективные или любую комбинацию таких динамических экспозомных данных.

96. Способ по п. 87, дополнительно включающий анализ динамических связей между частотой повторений сигнала одного или более аттракторов, детерминизмом, средней длиной диагонали, максимальной длиной диагонали, расхождением, энтропией

Шеннона в длине диагонали, трендом повторений, ламинарностью, временем захвата, максимальной длиной вертикальной линии, энтропией Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропии Шеннона во временах повторения, и числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что динамические связи определены посредством кросс-ковергентного отображения (ССМ).

98. Способ по п. 87, дополнительно включающий построение сети из одного или более аттракторов на основе сходства временных экспозомных данных одного или нескольких аттракторов, сигнализирующих о частоте повторения, детерминизме, средней длине диагонали, максимальной длине диагонали, расхождении, энтропии Шеннона в длине диагонали, тренде повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длине вертикальной линии, энтропии Шеннона в длинах вертикальных линий, среднем времени повторения, энтропия Шеннона во временах повторения, и числе наиболее вероятных повторений или любой их комбинации.

99. Способ по п. 98, дополнительно включающий анализ одного или несколько признаков сети из одного или нескольких аттракторов для определения связности узлов сети, эффективности, важности признаков, важности пути, связанных метрик важности пути на основе теории графов, важности пути, или любой их комбинации.

100. Способ по п. 18, отличающийся тем, что экспозомная биохимическая сигнатура содержит флуоресцентные изображения биологического образца.

101. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 16, отличающаяся тем, что обученная модель представляет собой регрессор или классификатор.

102. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 16, отличающаяся тем, что обученная модель содержит одну или более регрессионных задач, одну или более классификационных задач или комбинацию обеих одной или более регрессионных задач или одной или более классификационных задач.

103. Реализованная на компьютере экспозомная система по п. 16, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство включает психологическое, сердечное, гастроэнтерологическое, легочное, неврологическое, сердечно-сосудистое, нефрологическое или любое сочетание таких заболеваний или расстройств.

104. Способ по п. 18, отличающийся тем, что обученная модель представляет собой регрессор или классификатор.

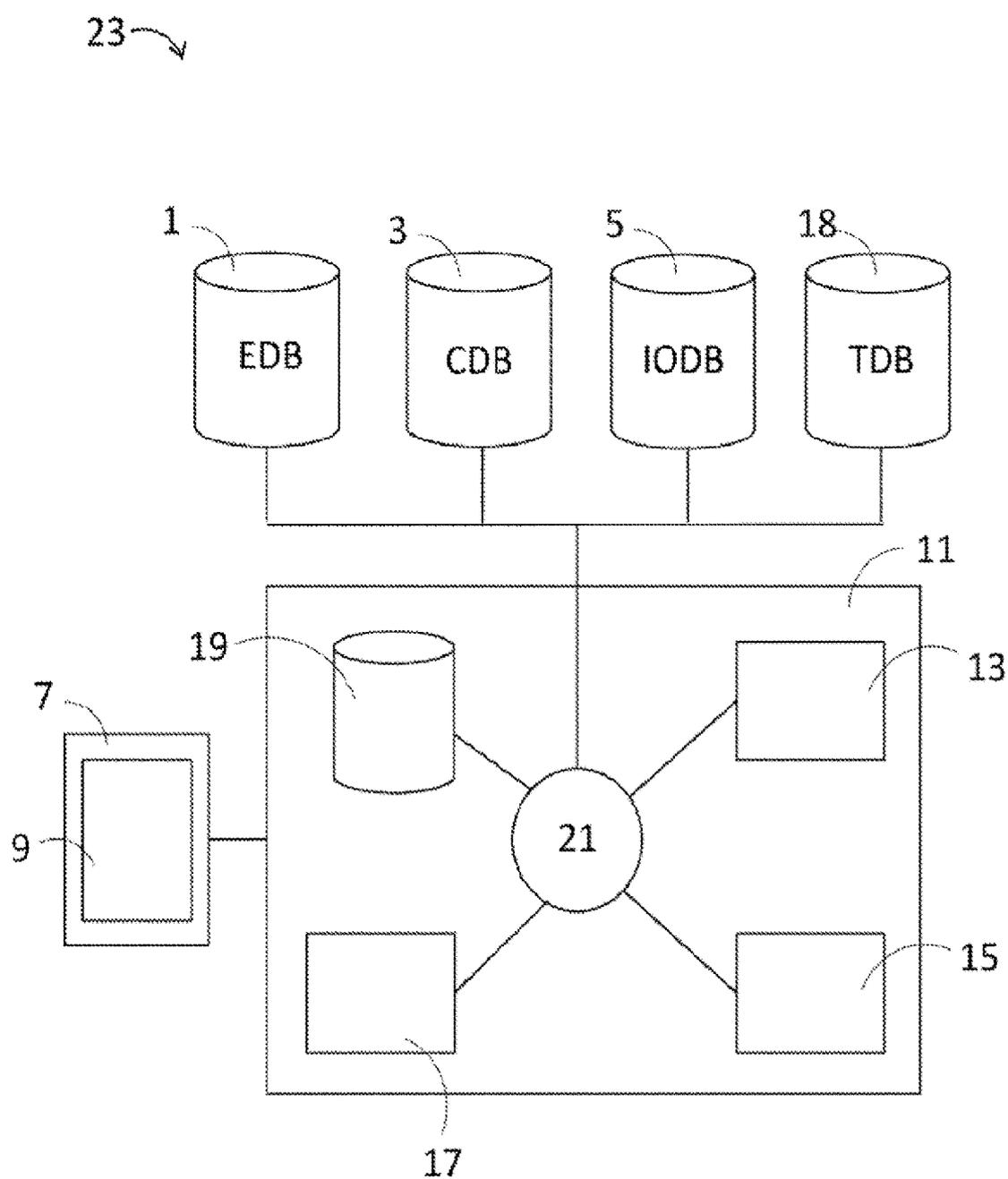
105. Способ по п. 18, отличающийся тем, что обученная прогностическая модель содержит одну или более регрессионных задач, одну или более классификационных задач или комбинацию обеих одной или более регрессионных задач или одной или более классификационных задач.

106. Способ по п. 44, отличающийся тем, что обученная модель представляет собой регрессор или классификатор.

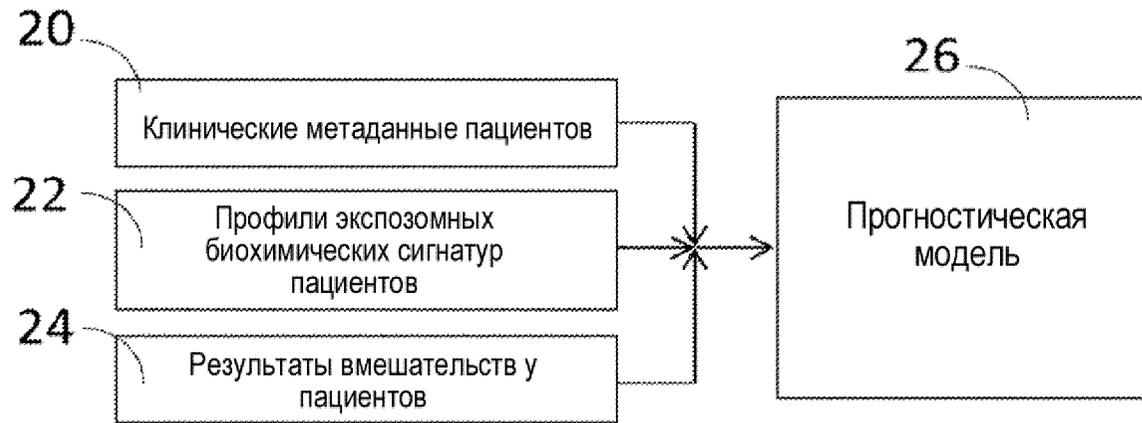
107. Способ по п. 44, отличающийся тем, что обученная модель содержит одну или более регрессионных задач, одну или более классификационных задач или комбинацию

обеих одной или более регрессионных задач или одной или более классификационных задач.

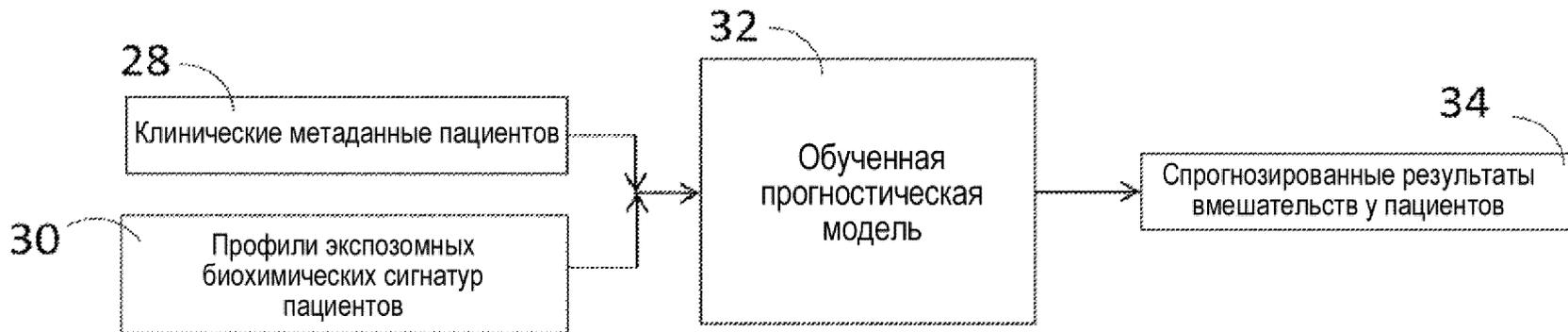
По доверенности



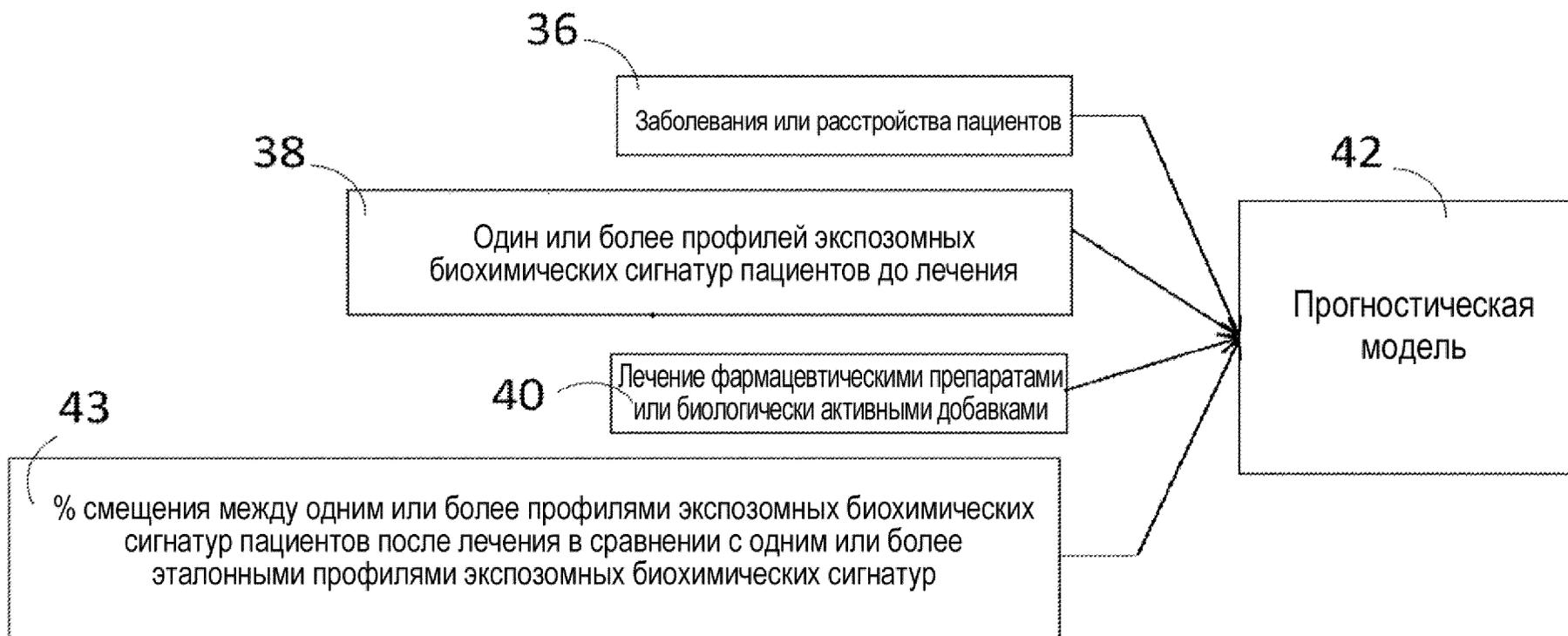
Фиг. 1



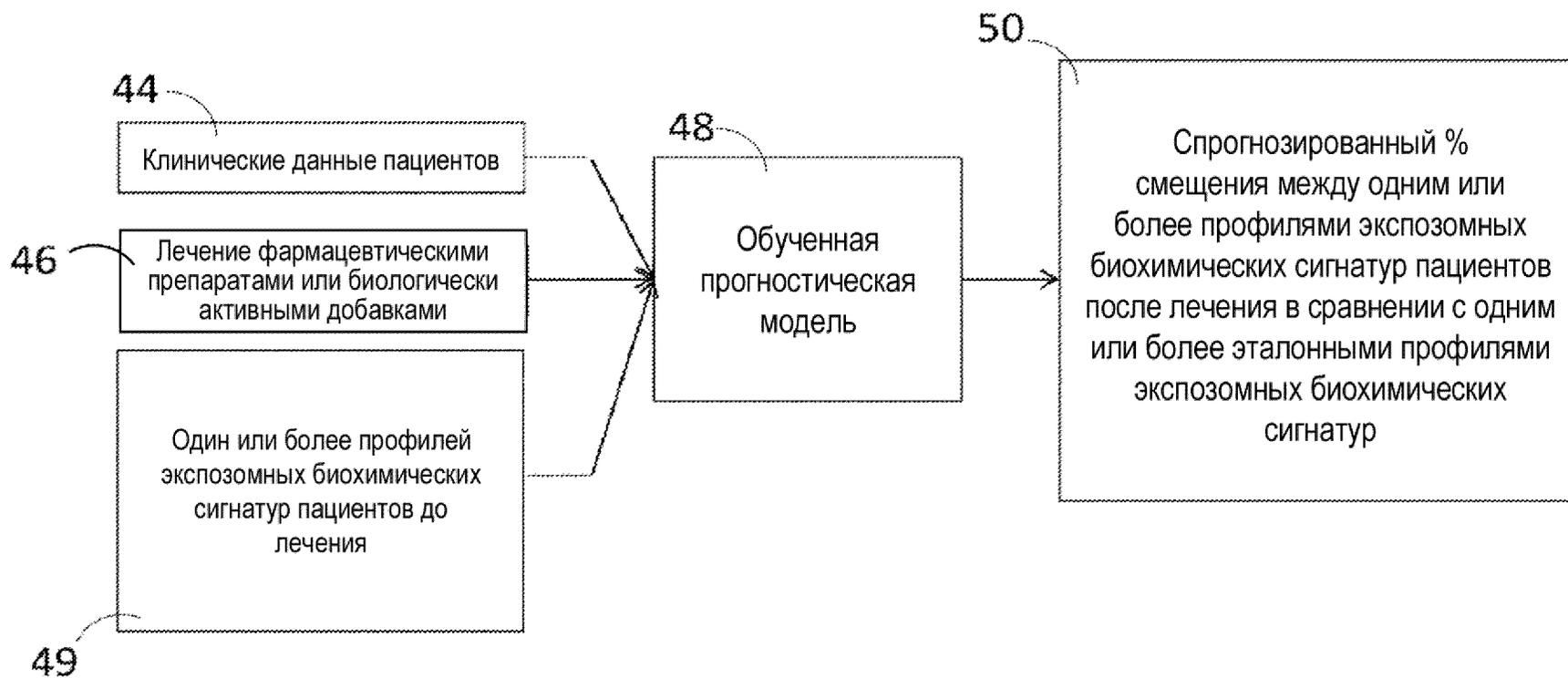
Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 3А

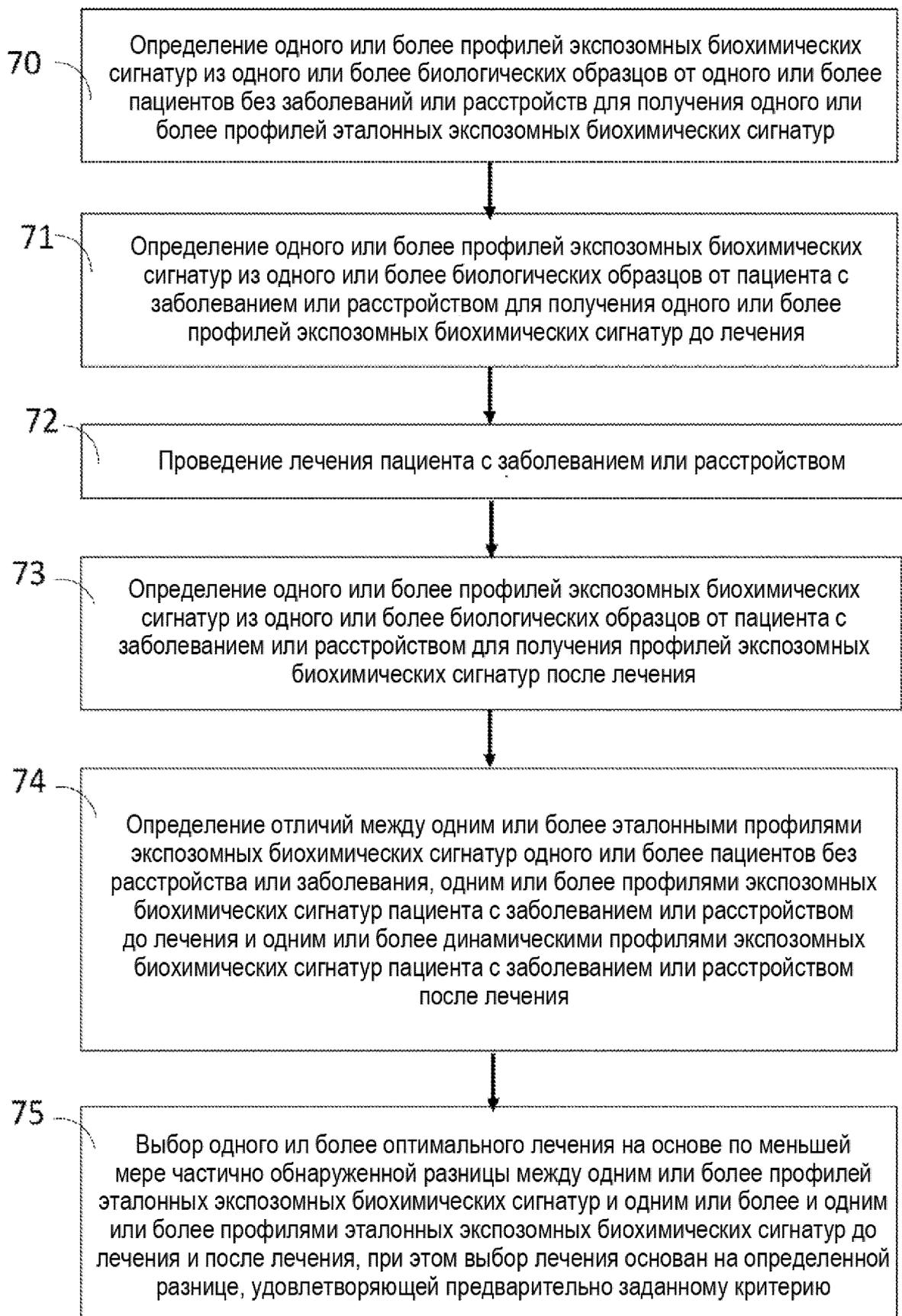


Фиг. 3В



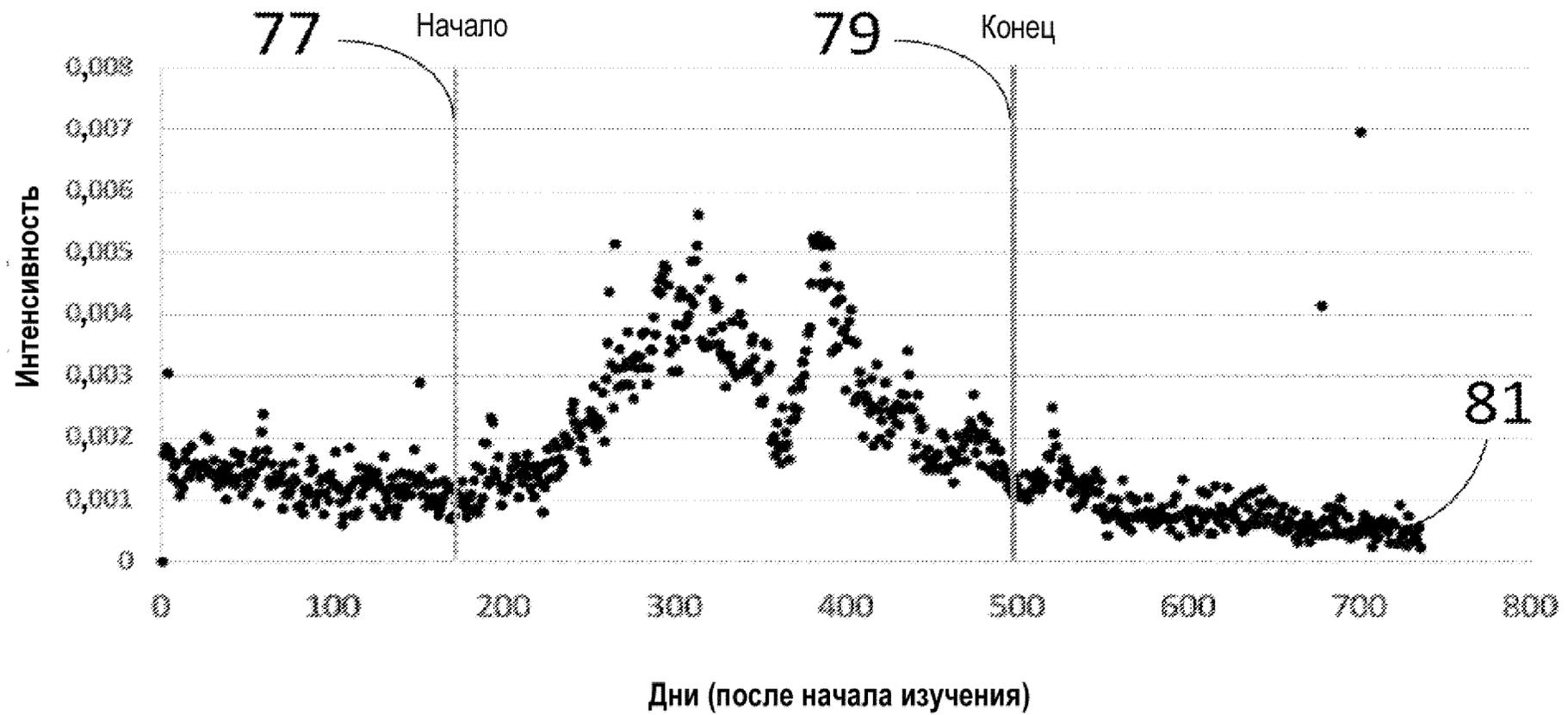
Фиг. 4

68



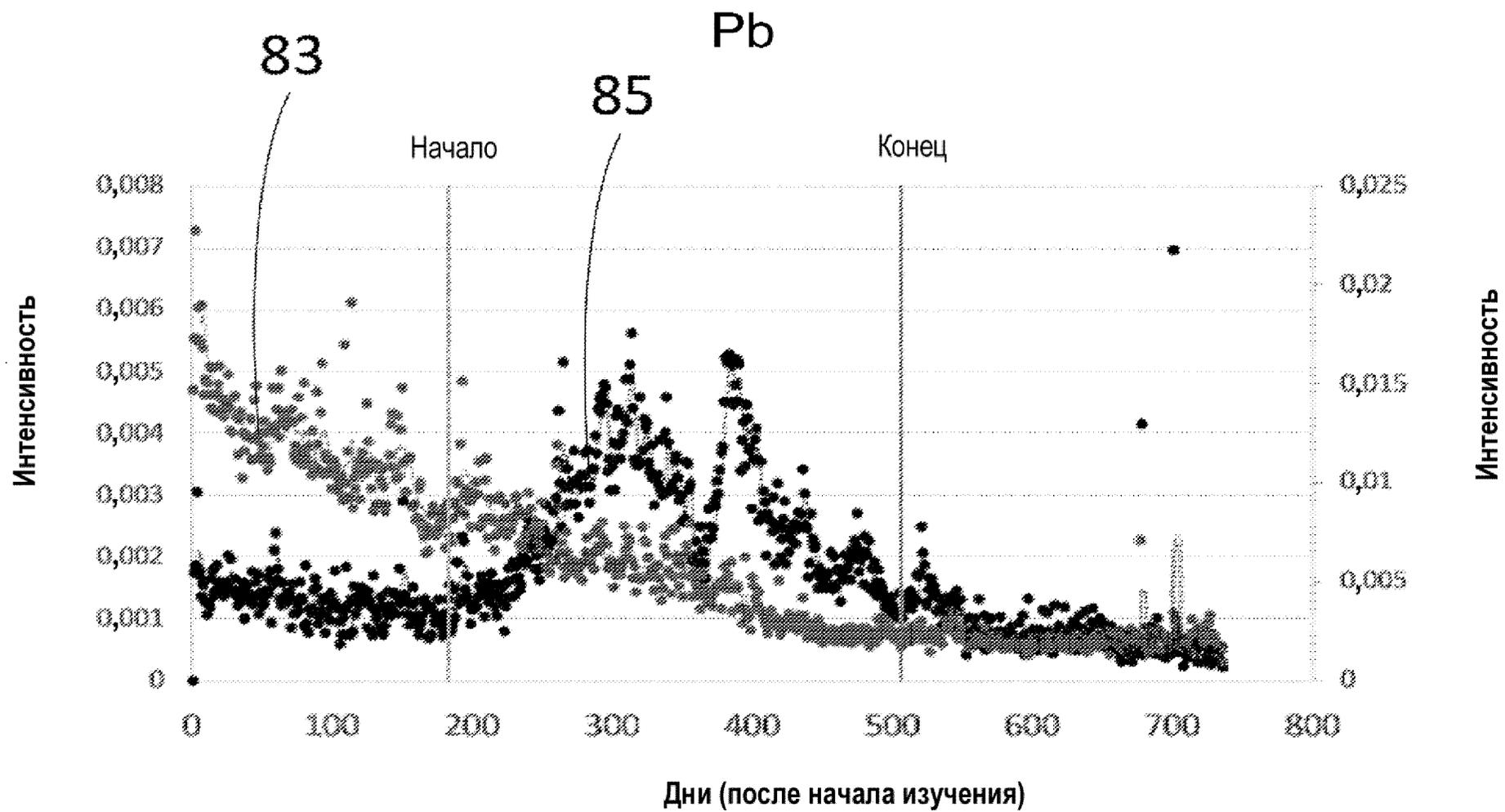
Фиг. 5

Sn

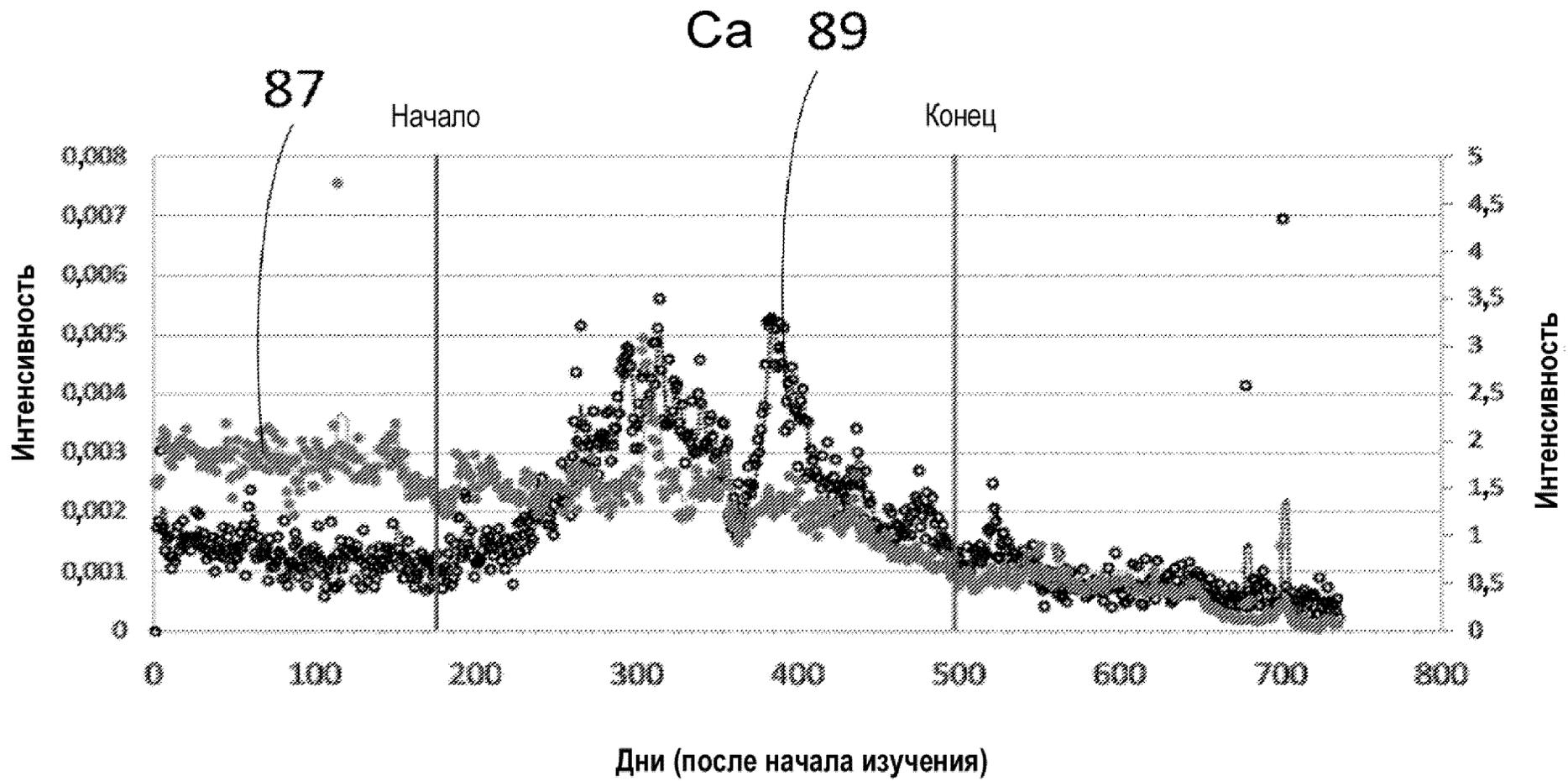


7/32

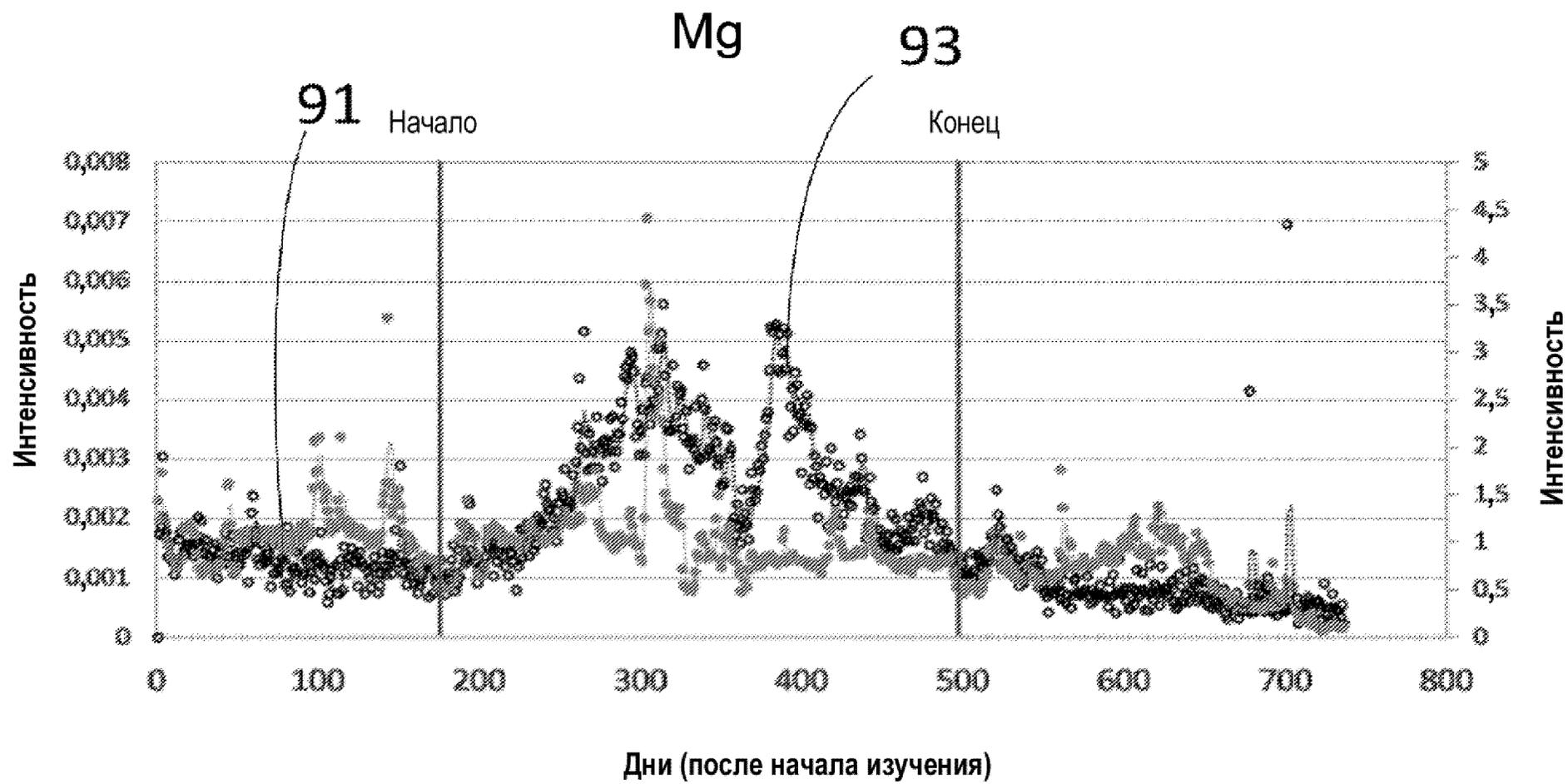
Фиг. 6А



Фиг. 6В

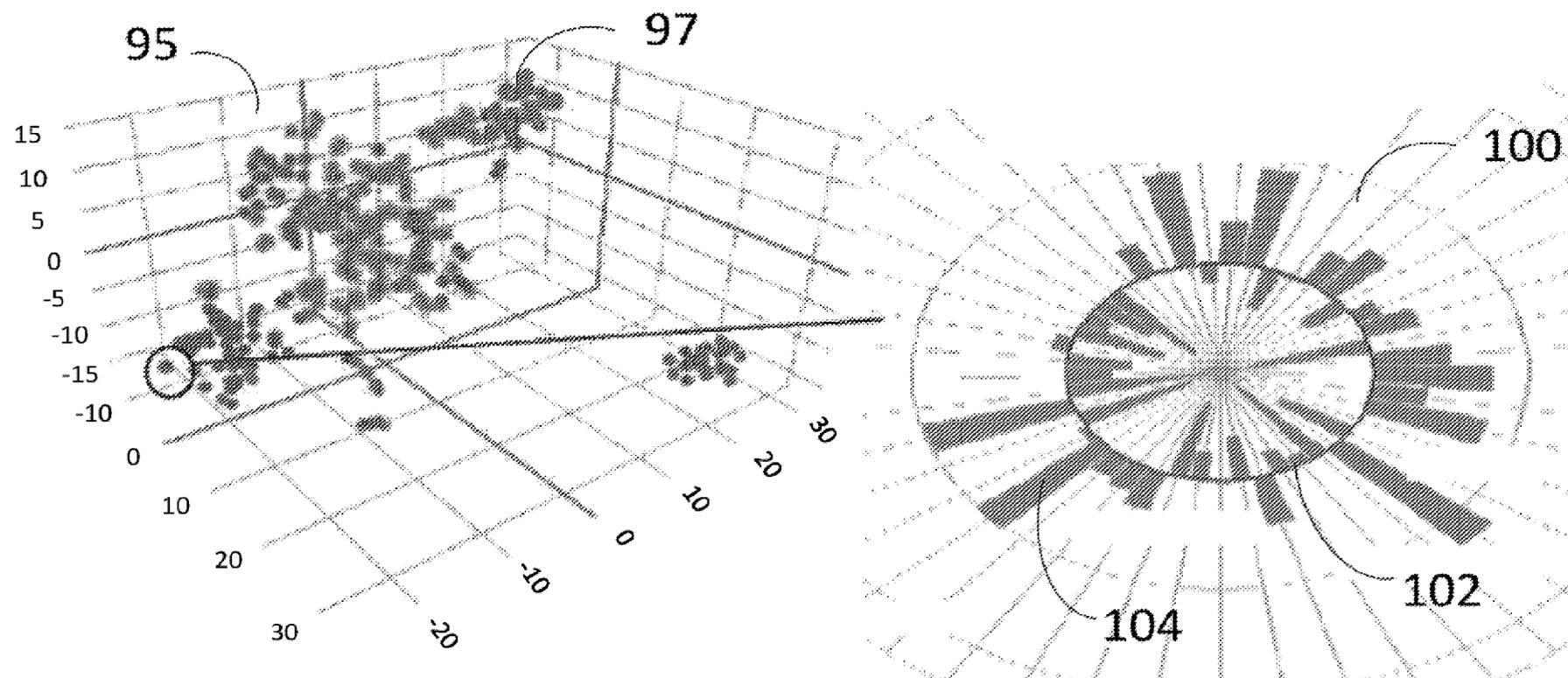


Фиг. 6С

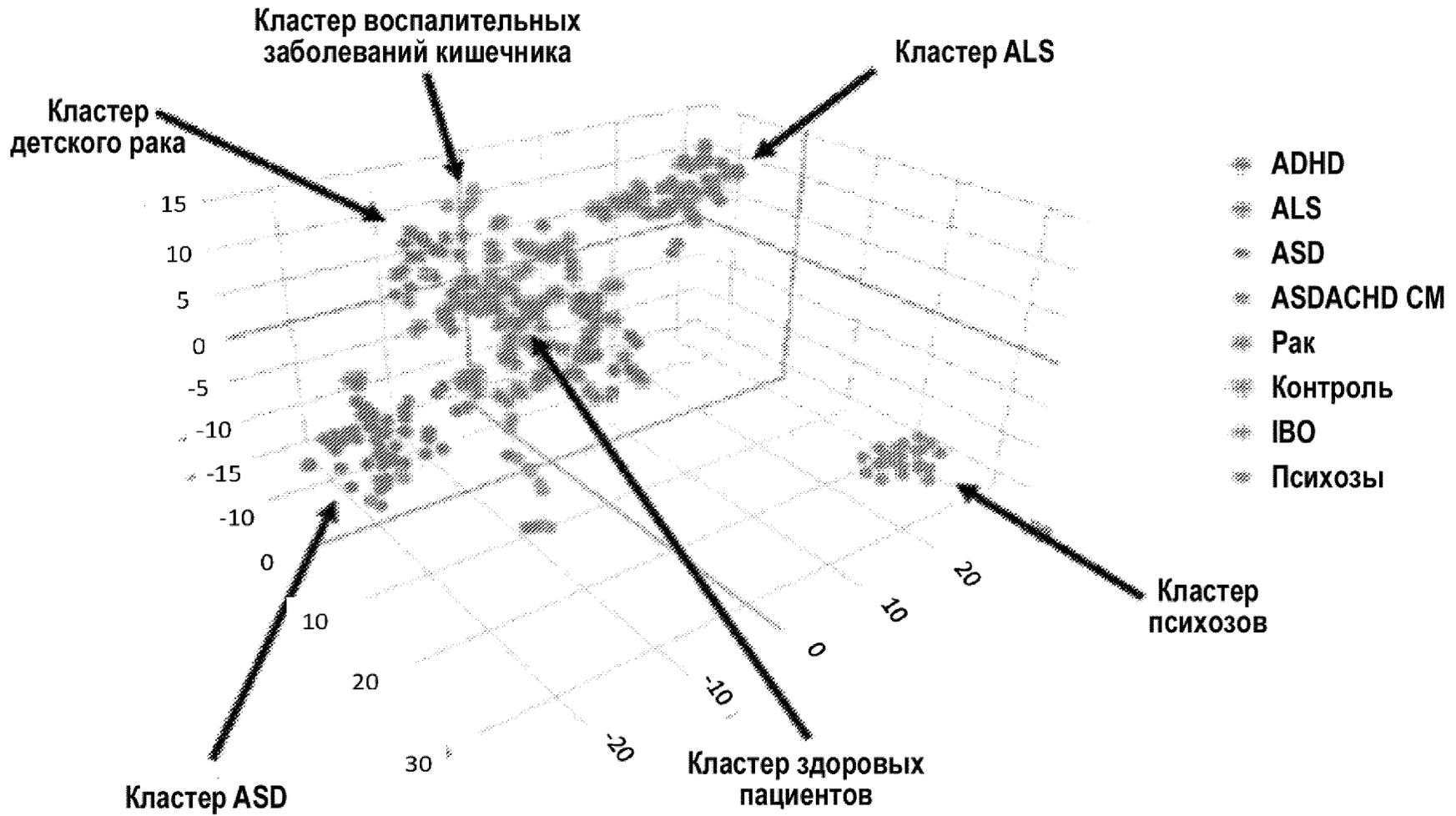


10/32

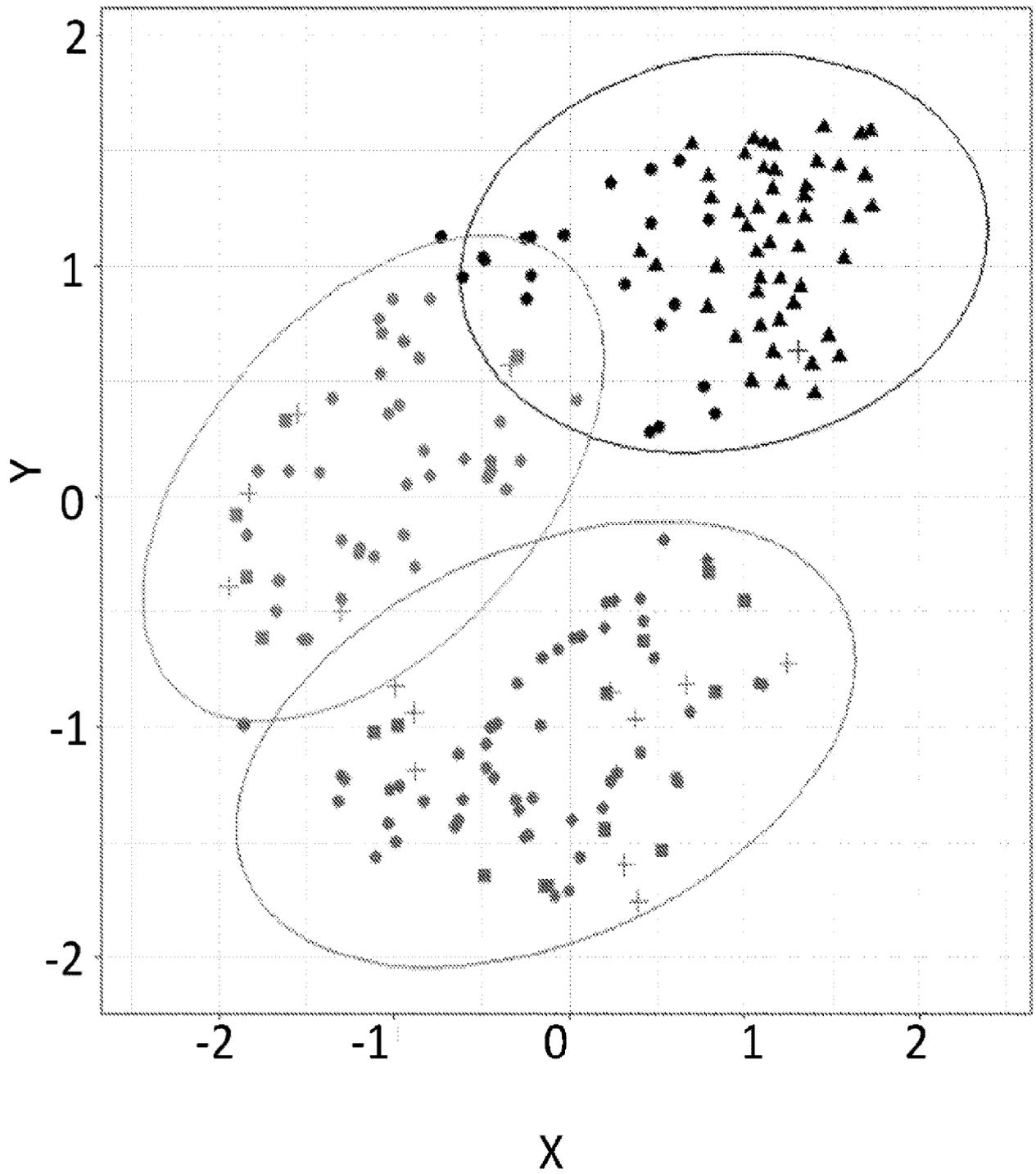
Фиг. 6D



Фиг. 7А

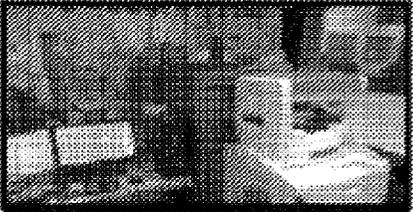


Фиг. 7В

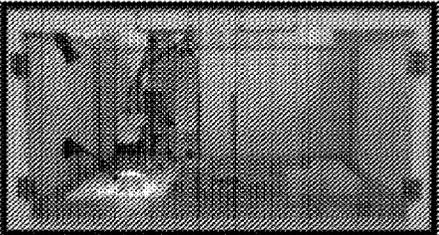


Фиг. 8

**Новейшая биофизика**



**Собственная лазерная наука**



**Собственная робототехника**

**Глубокое машинное обучение**

Сочетание наших собственных наборов данных с состоянием машинного обучения для:

- Аннотирования экспозомных путей
- Определения временной динамики

↓

Точное фенотипирование для:

- Идентификации путей
- Метаболического фенотипирования
- Определения клинических подтипов
- Продолжительного мониторинга изменений путей динамики во время лечения

**Международные исследования по секвенированию экспозомы**

Как и в случае с геномикой, создание карты глобальной эталонной последовательности динамики экспозом

- Составление карты нарушенных путей для данной базы данных для классификации заболеваний

↓

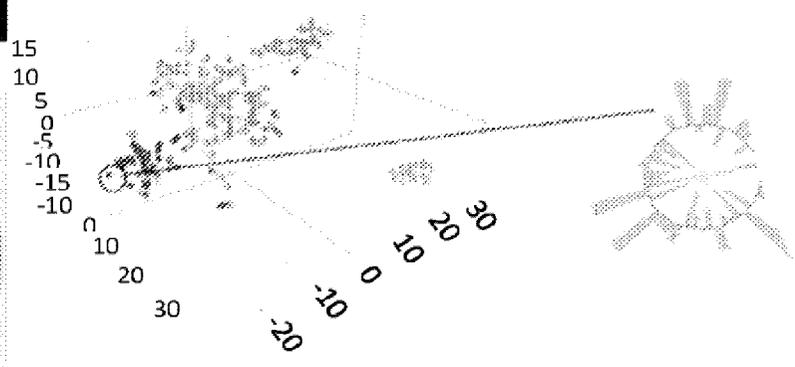
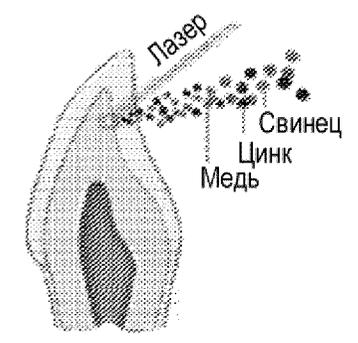
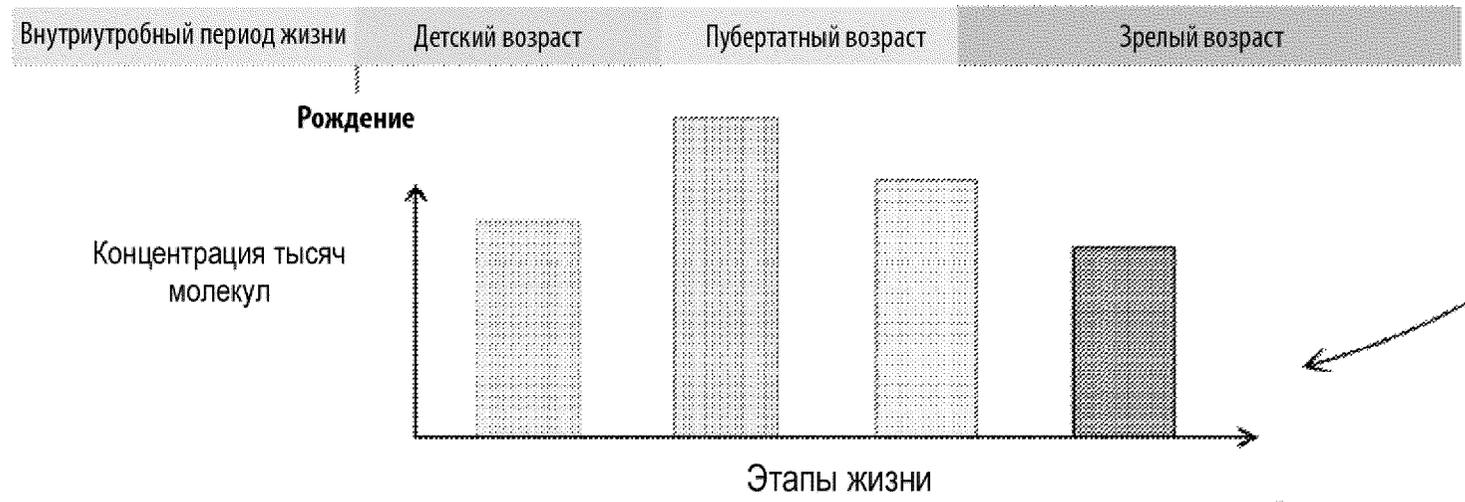
Выявление биохимических фенотипов, специфичных для населения

Например:

- Как меняется микробиом в сравнении между Европой и США?
- Чем отличается воздействие свинца между Китаем и Европой?
- Текущие исследования в более чем 10 странах

Фиг. 9

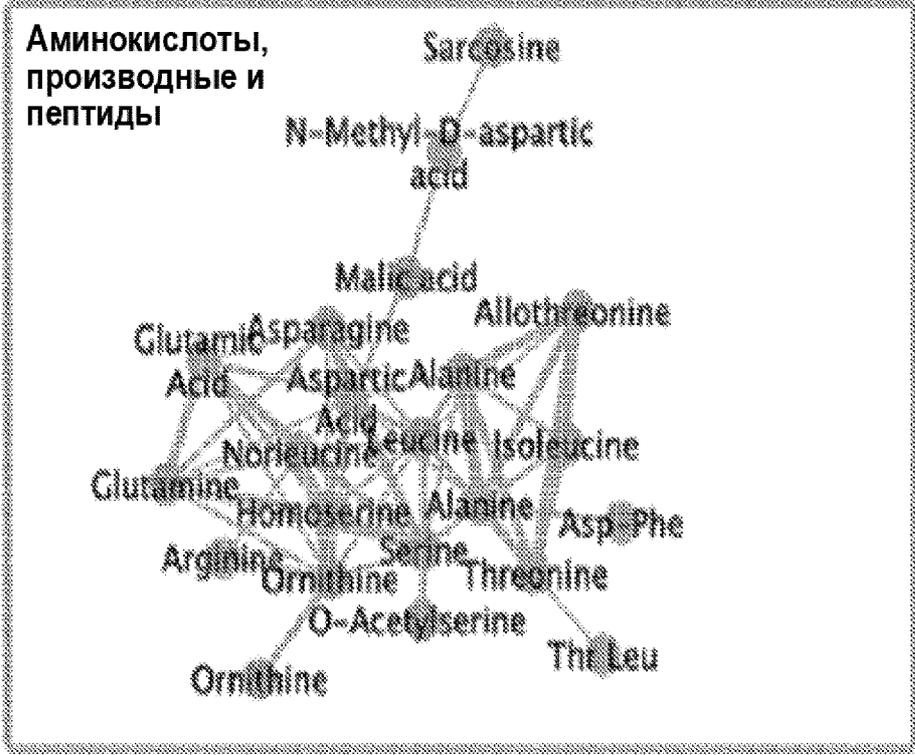
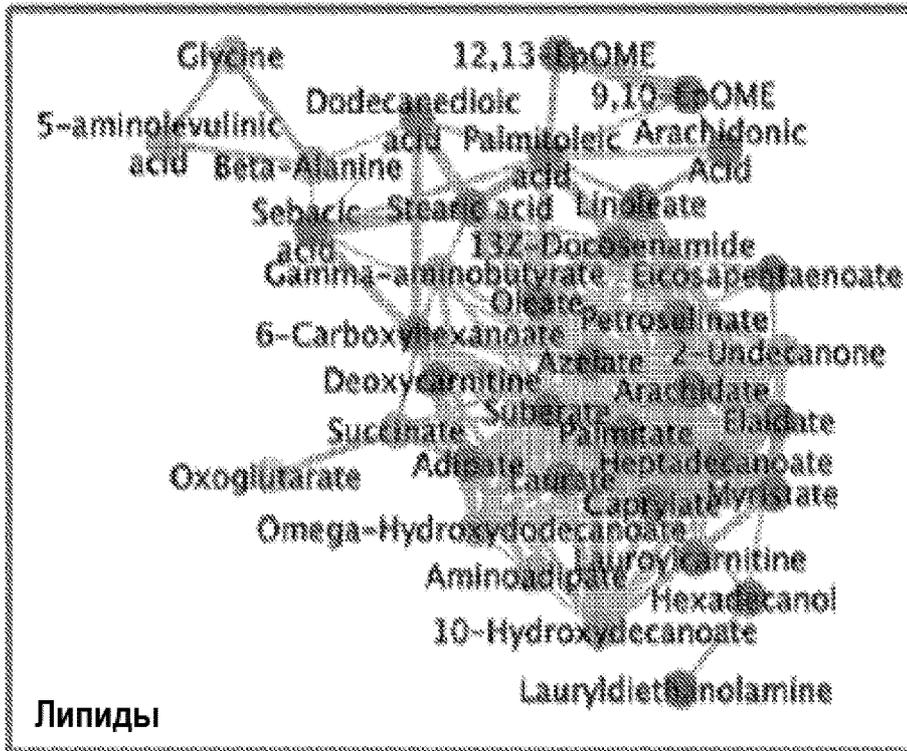
**Из единичной выборки** мы получаем данные более чем для 100 моментов времени, чтобы охарактеризовать динамику их физиологии на разных этапах жизни



15/32

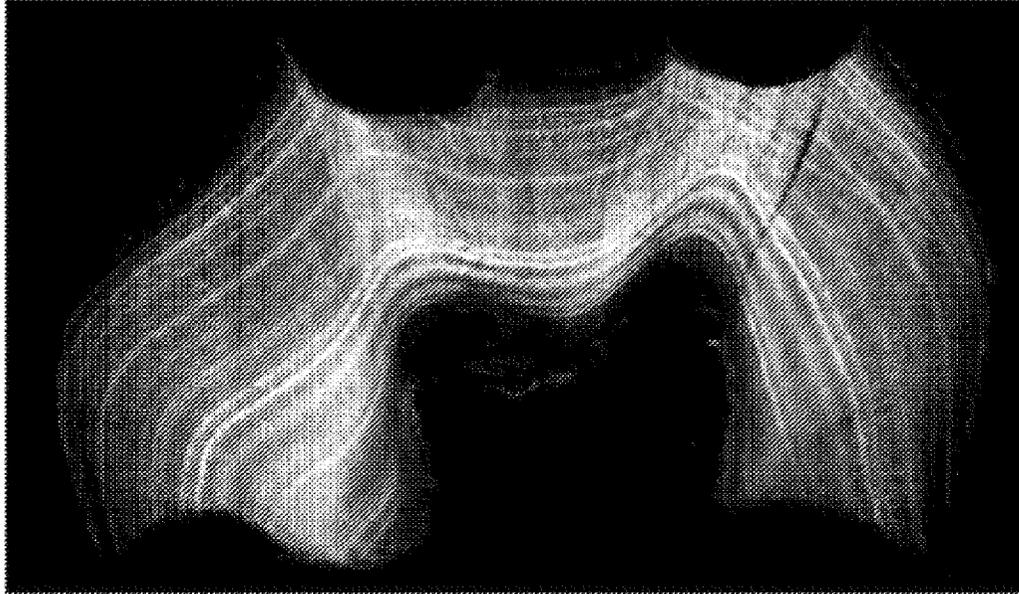
Фиг. 10





- Металлы**
- \* Свинец
  - \* Марганец
  - \* Цинк
  - \* Магний
  - \* Мышьяк
  - \* Кальций
  - \* Медь
  - \* Литий
  - \* Кадмий
  - \* Сера
  - \* Фосфор (в общей сложности 22 металла)

Фиг. 11В

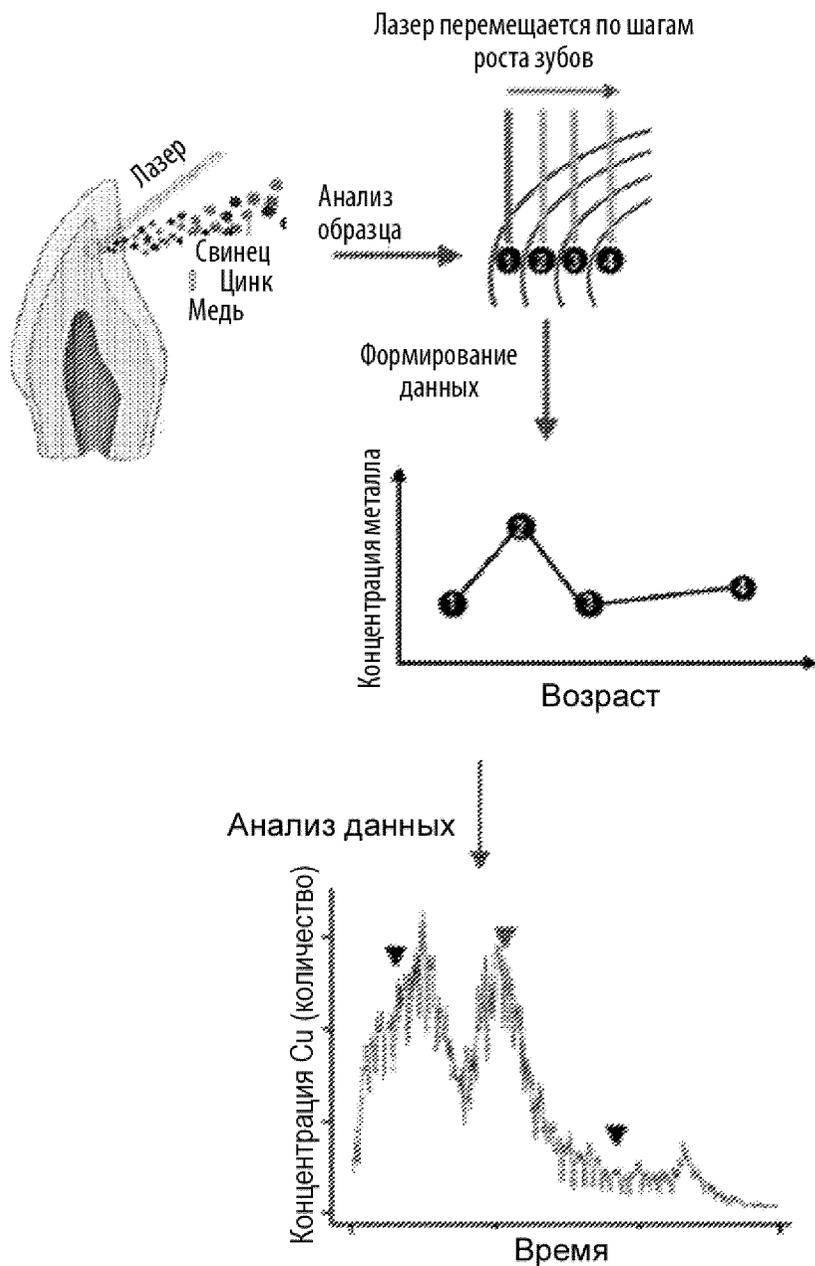


С-реактивный белок (CRP): один из более чем дюжины воспалительных маркеров, которые может измерять платформа linus.

Кольцеобразный узор на зубе представляет собой резкий скачок воспаления



Фиг. 12



### Примеры программ

1. Пути основных питательных веществ, выявленные при аутизме и ADHD. На 95% точный диагностический биомаркер
2. Воспалительное заболевание кишечника - предродовое нарушение регуляции металлов определено как ключевой путь. Основные элементы могут быть защитными. Изучение потенциала биологически активных добавок.
3. Первые данные, показывающие, что воздействие токсичных веществ в предродовой период изменяет микробиом при рождении. Национальный институт здравоохранения профинансировал исследование предродовой экспозиции, микробиома полости рта и кариеса (кариеса зубов).
4. Путь основных питательных веществ и токсичных металлов выявлен при боковом амиотрофическом склерозе в детском возрасте.

Фиг. 13

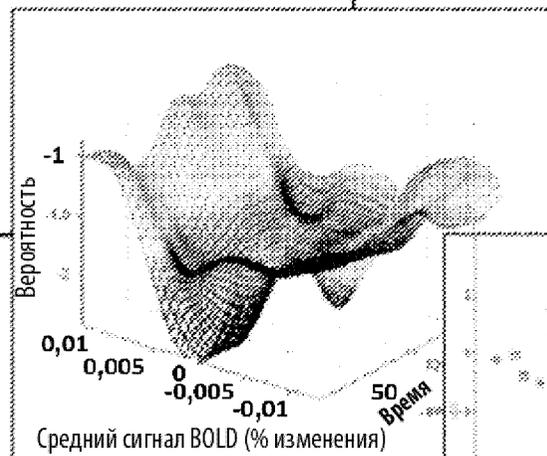
## Обнаружение и аннотирование экспозомных путей

Контролируемое машинное обучение

Глубокое обучение

Диагностика

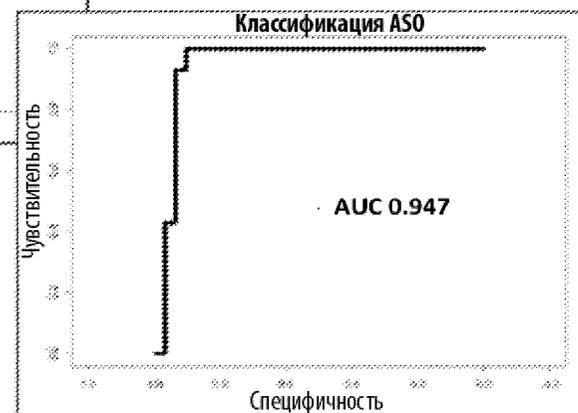
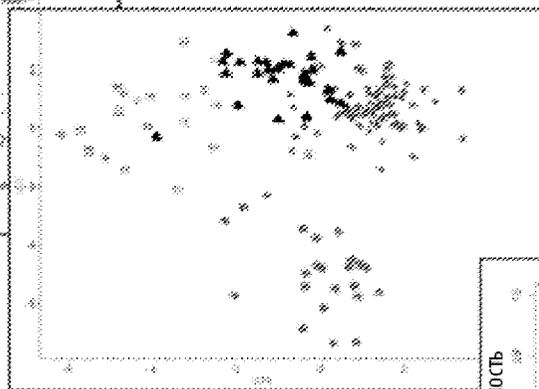
Прогнозирование заболевания



Запатентованная и современная платформа машинного обучения, информатики и глубокого обучения использует наш конвейер конструирования признаков

Высокоточные, надежные и обобщаемые прогностические модели позволяют обнаруживать симптомы заболевания за годы до их появления.

Запатентованные технологии, проверенные для раннего выявления ASD, ADHD и связанных с ними нарушений развития нервной системы и нейродегенеративных расстройств.



Фиг. 14

Основываясь на методах системной динамики с помощью Inus-системы аналитики данных динамической экспозомы

### Точное фенотипирование

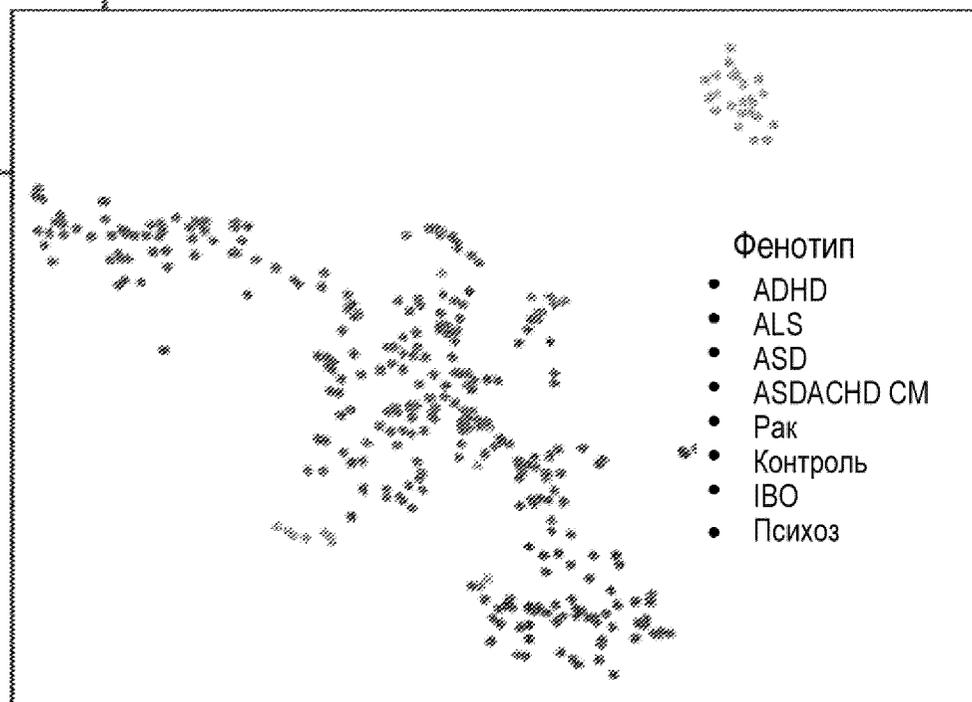
Идентификация путей

Метаболическое фенотипирование

Клинический подтип

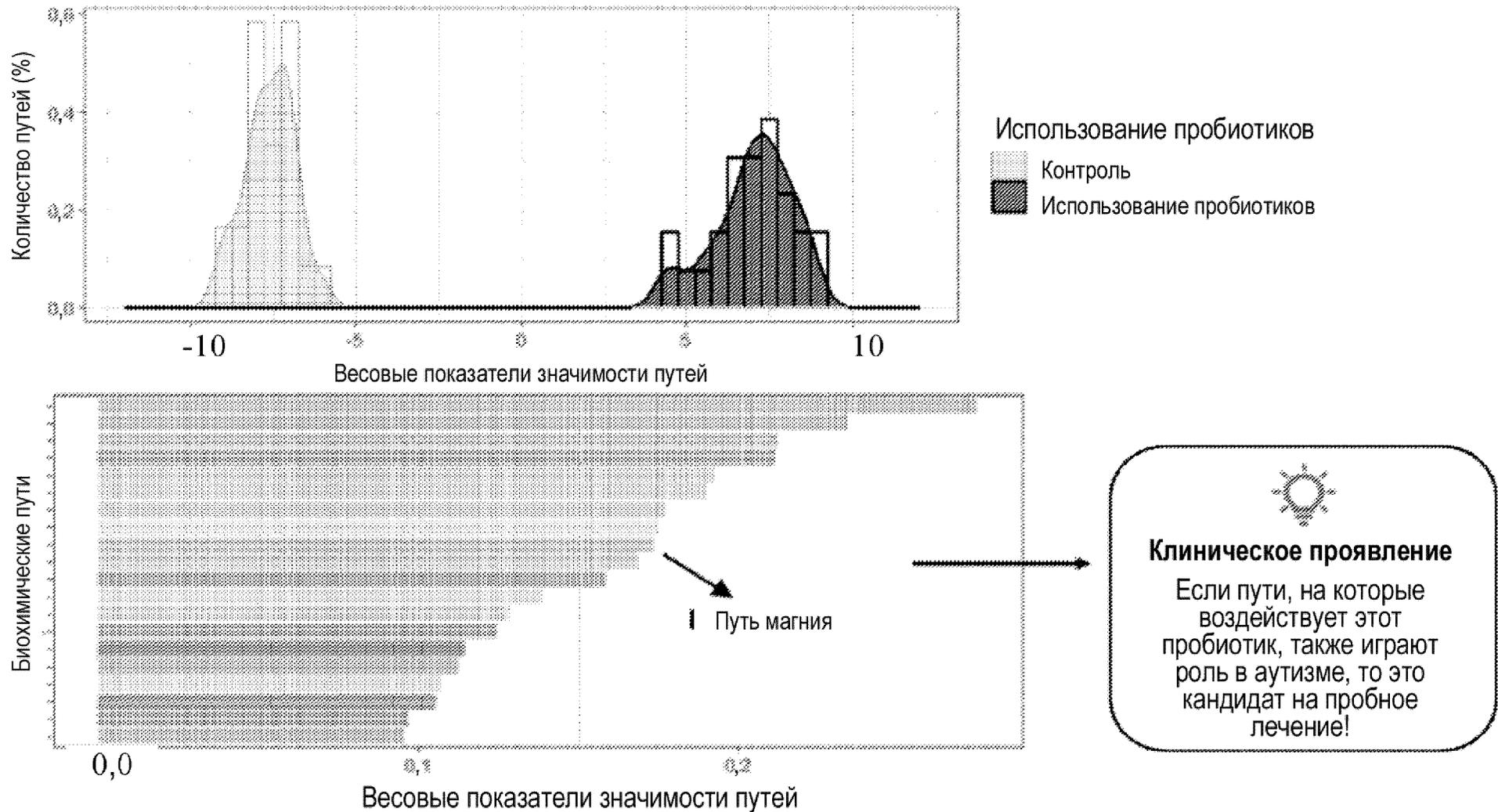
Неконтролируемое распознавание образов для обнаружения и аннотирования экспозомной «карты» для стимулирования новых открытий.

- \* Обнаружение заболевания
- \* Анализ путей
- \* Клинический подтип
- \* Сопутствующие заболевания
- \* Оценка состояния здоровья



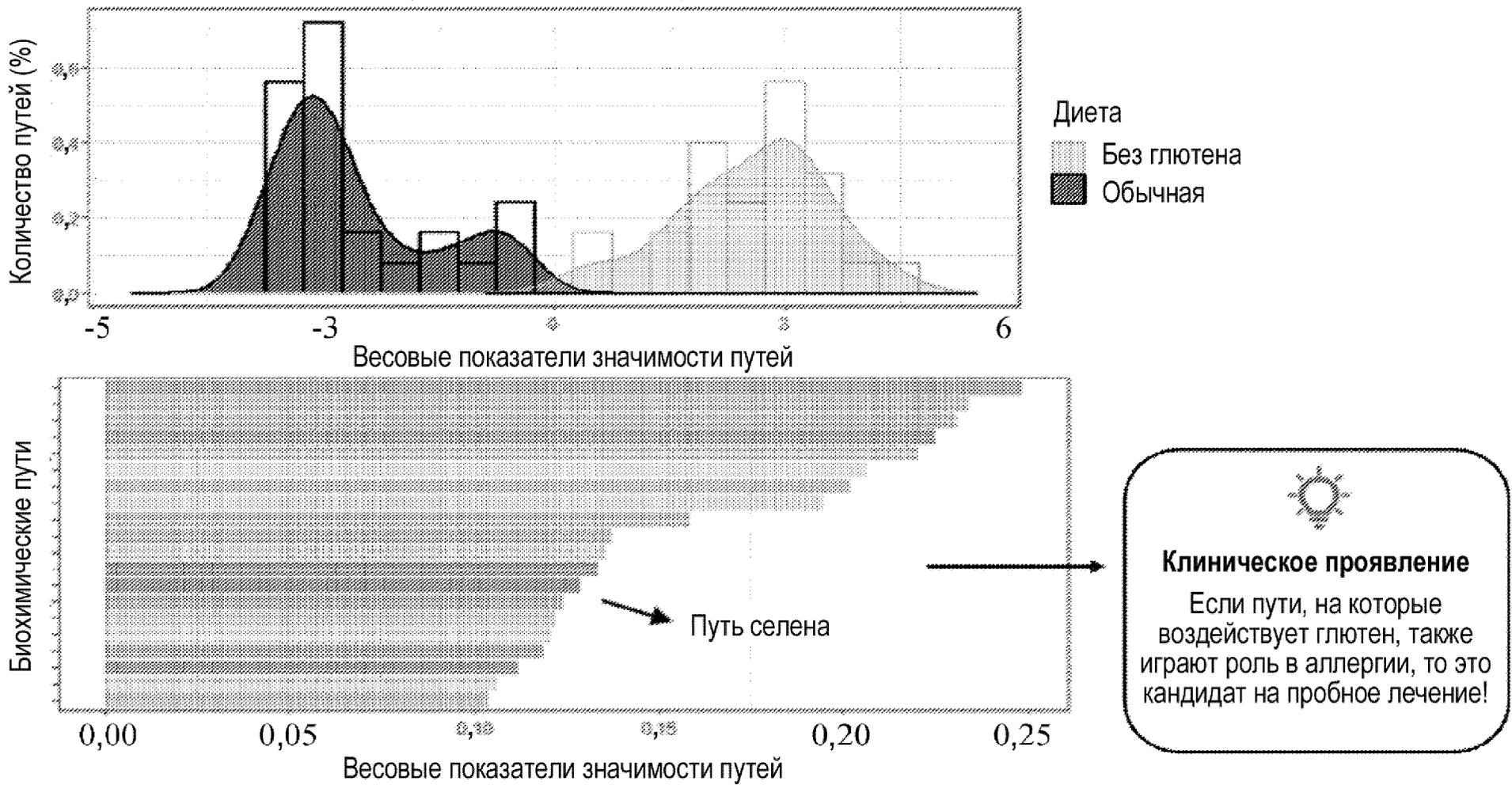
Фиг. 15

### На какие метаболические пути влияет использование пробиотиков?



Фиг. 16

На какие метаболические пути влияет глютен?

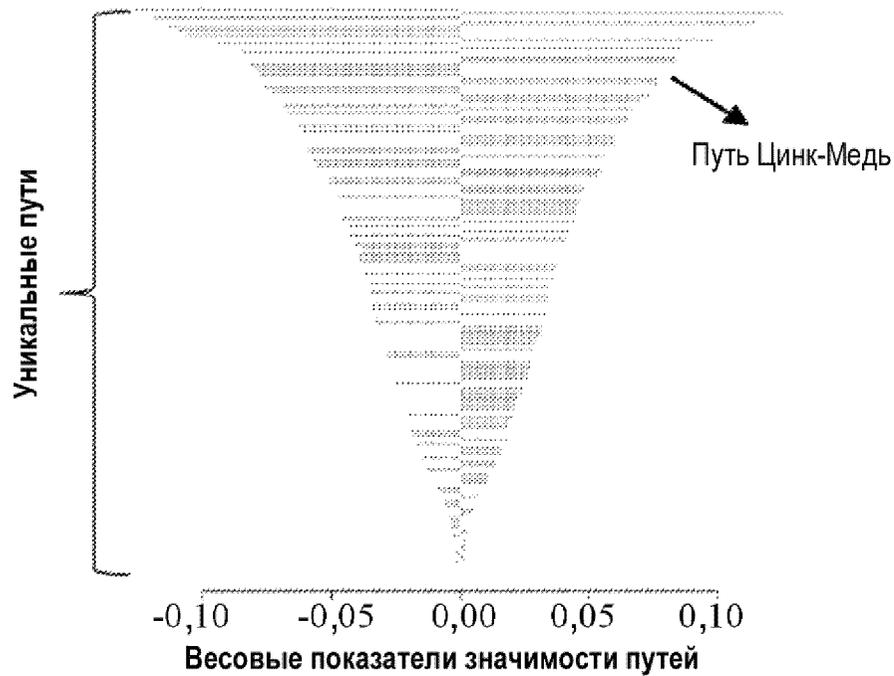


Фиг. 17

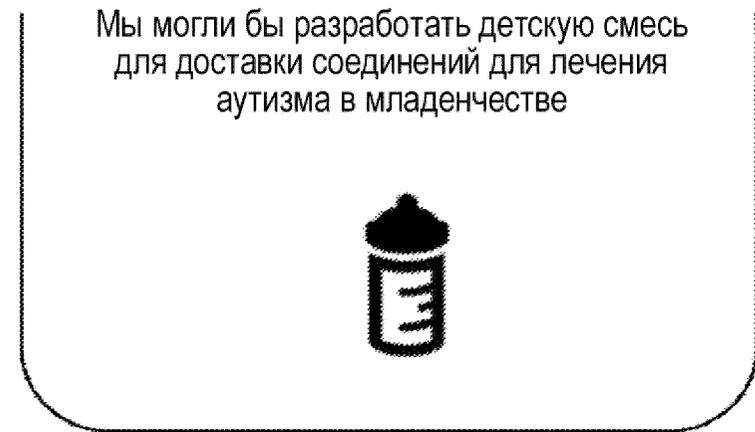
Признаки сопоставлены с соединениями для потенциального лечения аутизма.

Пример фармацевтического хита: каннабидиол (CBD)

Пример хита биологически активной добавки: Цинк

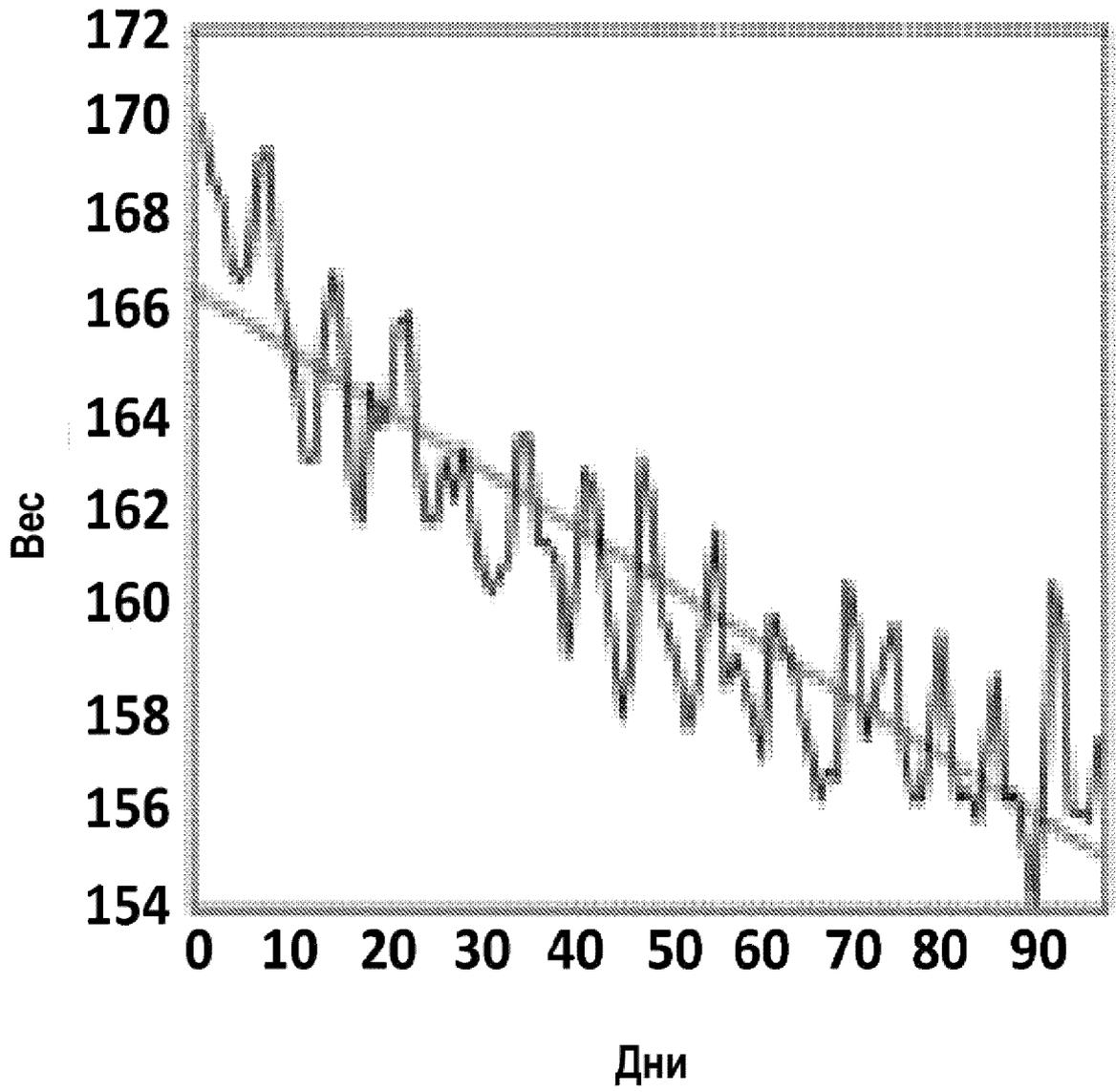


Пути, выявленные в ходе многонационального исследования аутизма (более 500 участников)

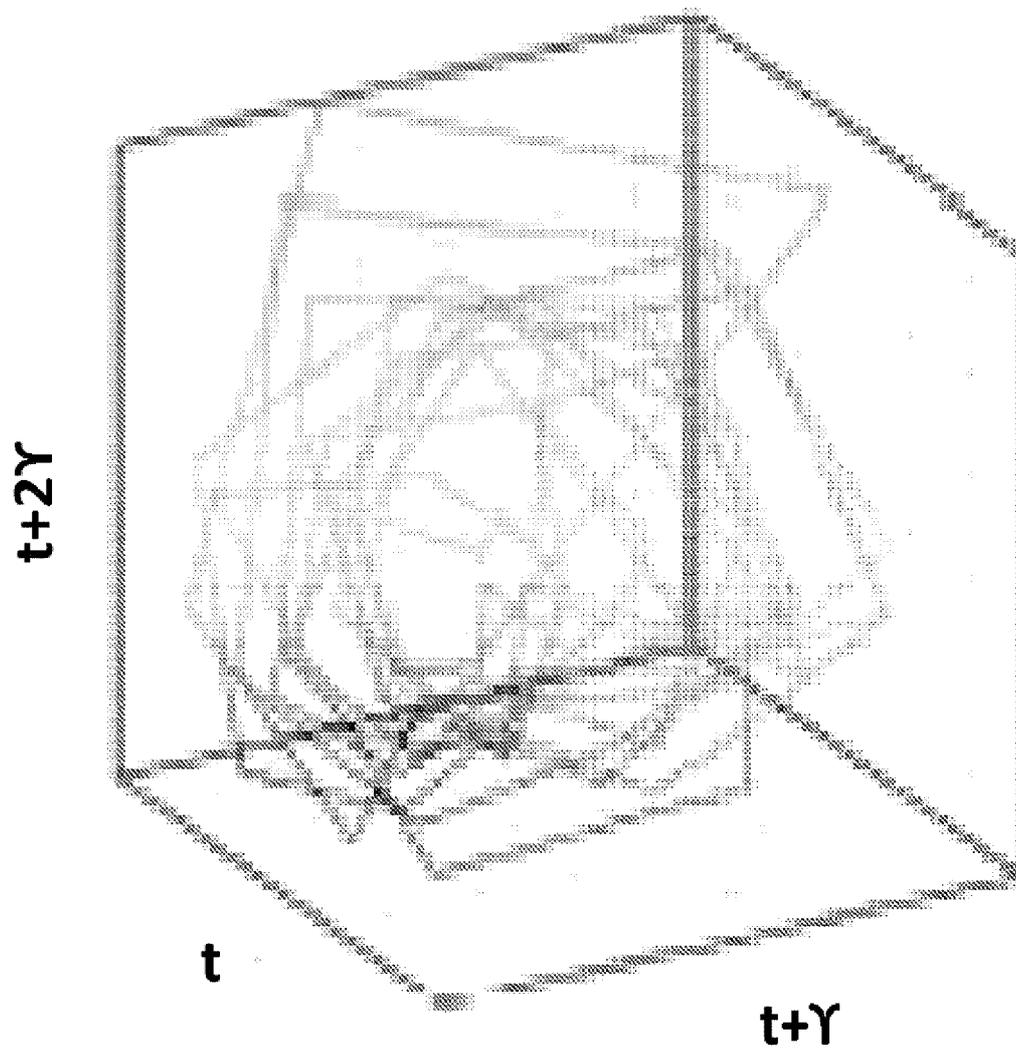


24/32

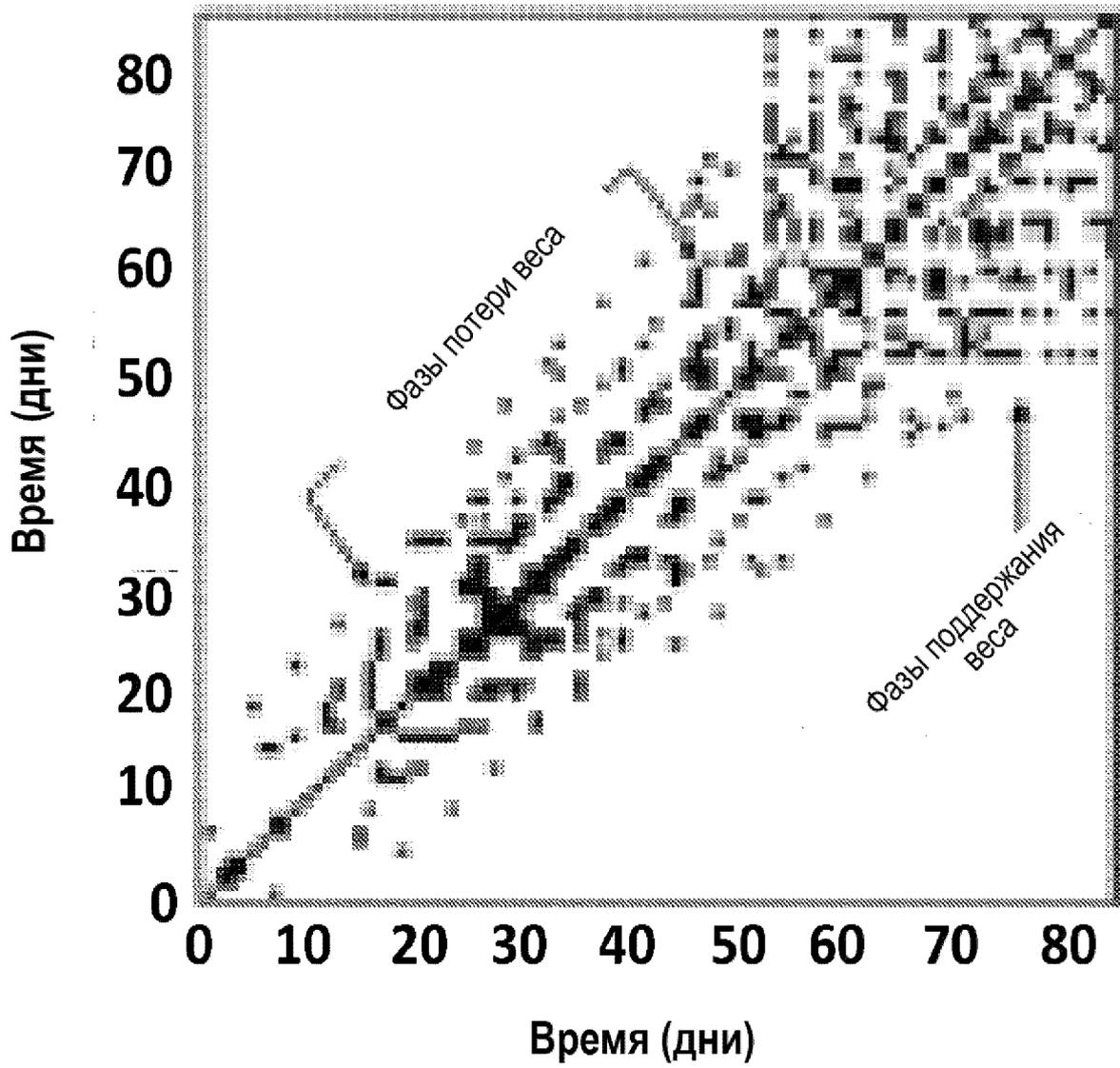
Фиг. 18



Фиг. 19А



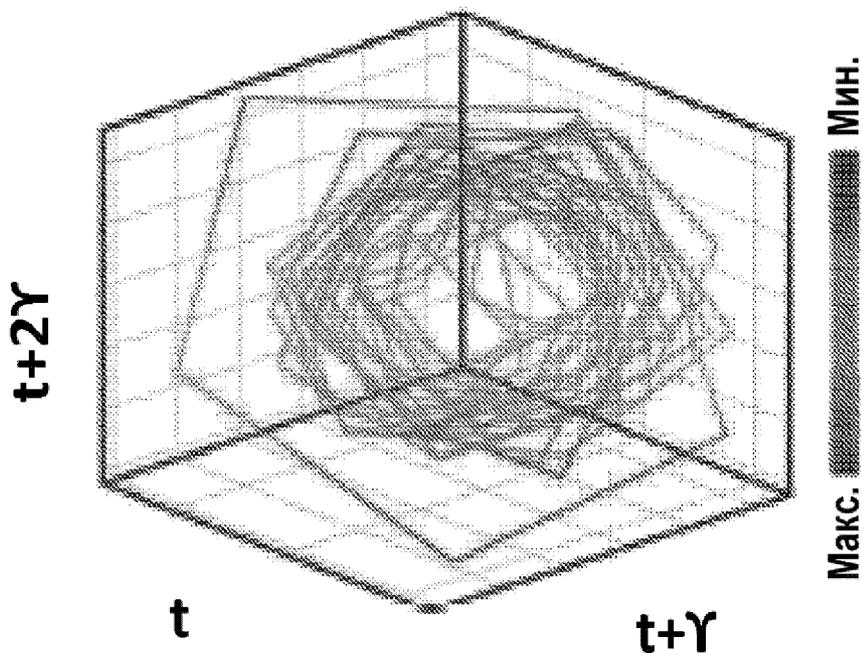
Фиг. 19В



Фиг. 19С

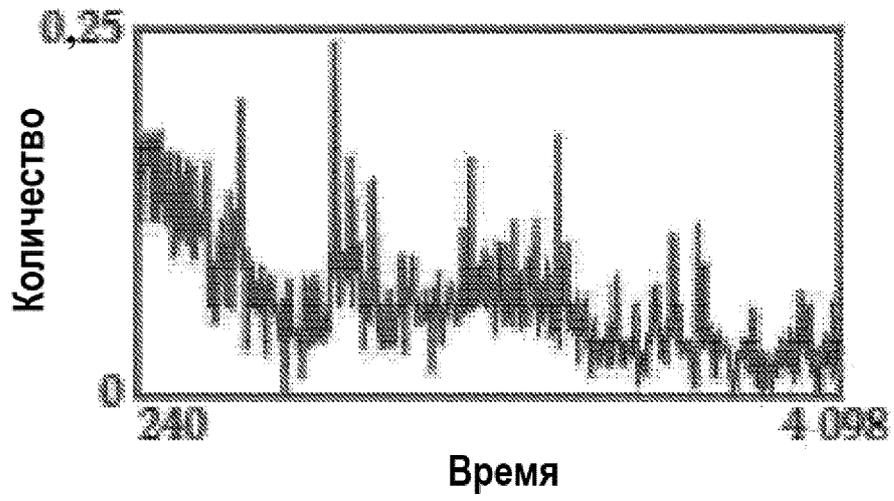


Фиг. 20А

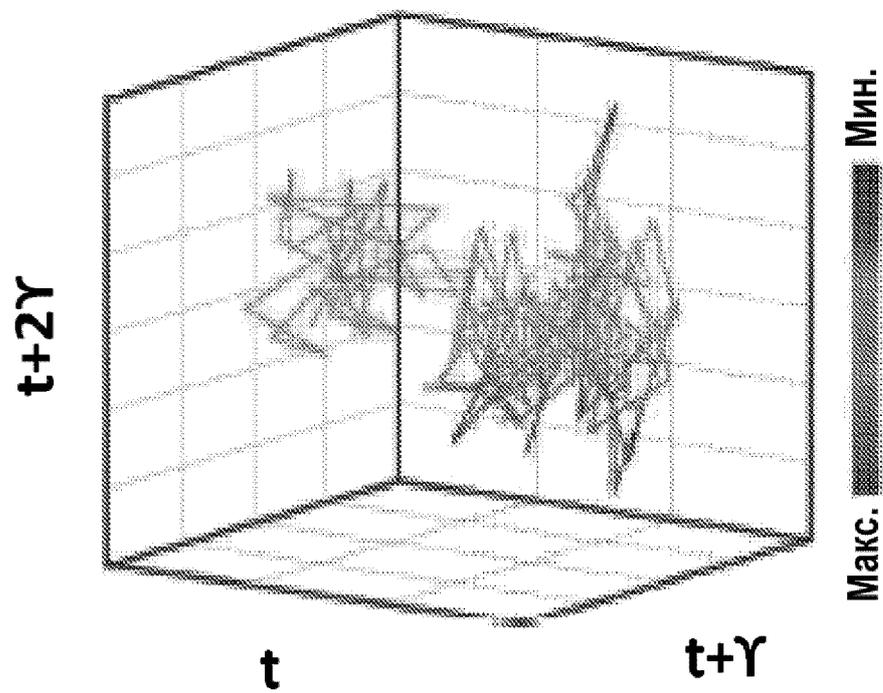


Фиг. 20В

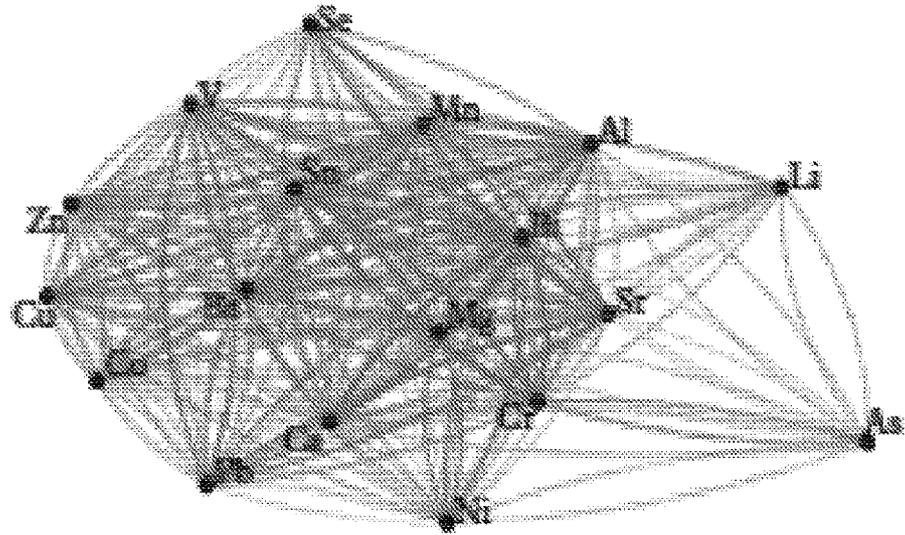
29/32



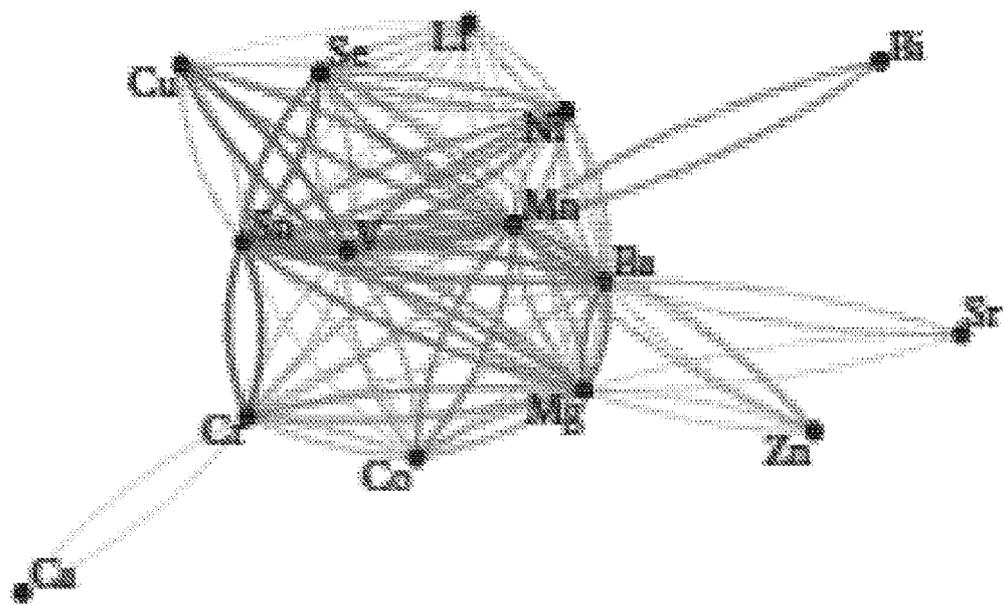
Фиг. 20С



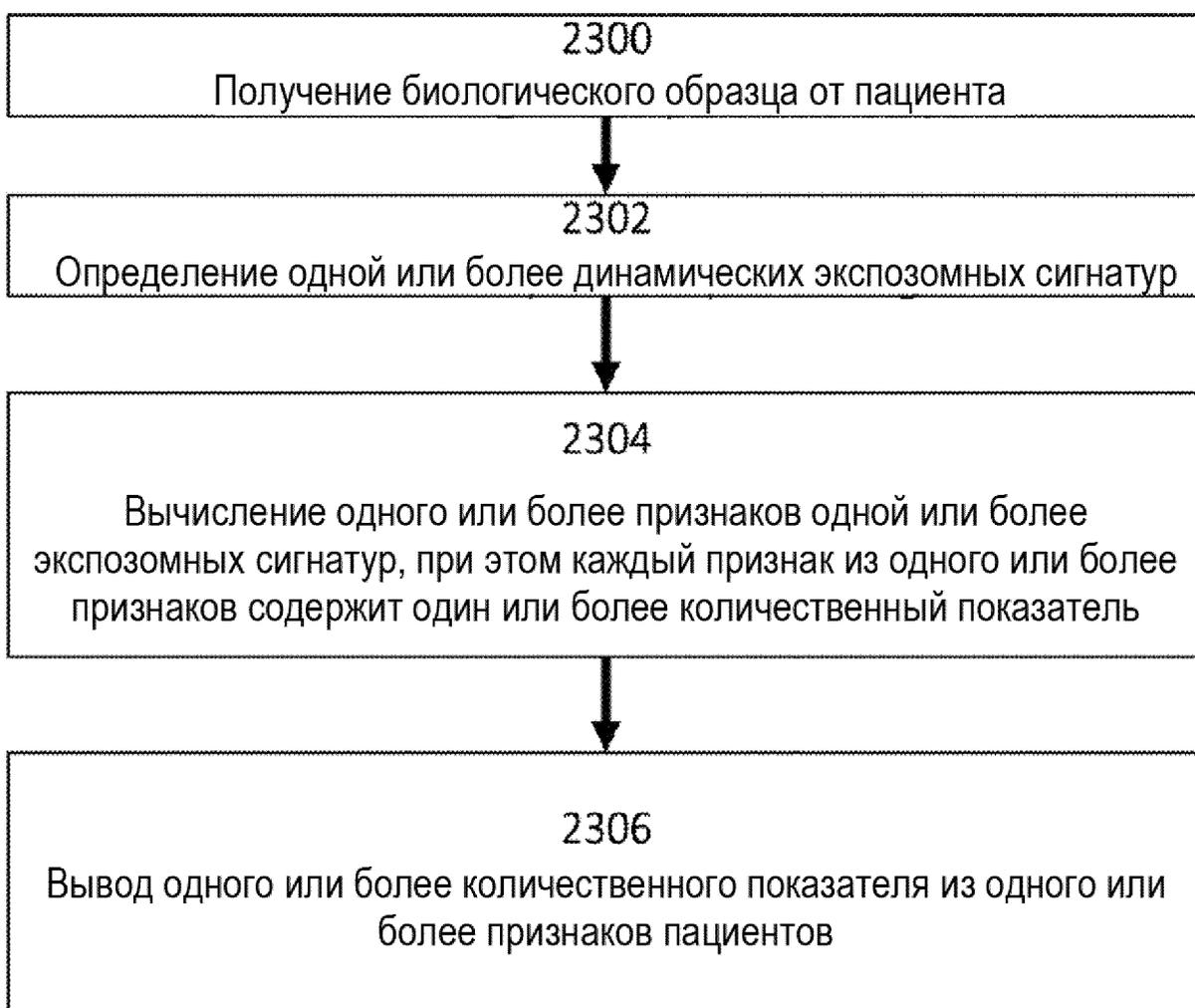
Фиг. 20D



Фиг. 21А



Фиг. 21В

2301 

Фиг. 22

2401 →



Фиг. 23