

ПЕРСПЕКТИВИ ТА ПРОБЛЕМИ ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ BIG DATA В МЕДИЦИНІ

В. В. Петров, О. П. Мінцер¹, А. А. Крючин, Є. А. Крючина²

Інститут проблем реєстрації інформації НАН України

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

²Київська міська клінічна лікарня № 10

Проведено аналіз наукометричних баз даних Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals, eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed, Medline, EMBASE, EconLit, Cochrane Library, UpToDate, ACP Journal Club, HINARI, українських баз даних (<http://www.meta.ua>, <http://www.nbuv.gov.ua>), друкованих наукових статей, монографій і посібників, присвячених проблемі Big Data в медицині за період з 2007 по 2019 роки за ключовими словами «Big Data», «medicine». Представлено результати впровадження технологій Big Data в клінічній та експериментальній медицині, системі менеджменту охорони здоров'я, фармації та клінічних дослідженнях. Big Data — соціально-економічний феномен, що пов'язаний із появою нових технологічних можливостей для аналізу величезної кількості даних. Показано, що цілями застосування Big Data в медицині є створення максимально повних реєстрів медичних даних, які обмінюються між собою інформацією, використання накопиченої інформації для прогнозування можливості розвитку захворювань та їх профілактики у кожного конкретного пацієнта, запобігання епідеміям, створення системи ціноутворення й оплати, нових бізнес-моделей, використання інтелектуального моделювання при розробці лікарських засобів, впровадження електронних карт пацієнта, що були б доступні кожному лікарю та дає можливість впровадження персоналізованої медицини. Основними технологіями оброблення Big Data є NoSQL, MapReduce, Hadoop, R, апаратні рішення. Доведено, що використання технологій Big Data в медицині може бути досягнуто при широкому представленні медико-біологічної інформації у цифровому вигляді, показано доцільність і необхідність забезпечення її оперативного передавання, в тому числі по каналах мобільного зв'язку, вказано на невирішені питання в застосуванні Big Data (неструктурованість, синтаксичні та семантичні проблеми даних, надмірність і ризик спотворення інформації, неповна відповідність вимогам доказової медицини, правові, морально-етичні, страхові аспекти, недостатність традиційних механізмів безпеки, таких як брандмауери та антивірусне програмне забезпечення). Наведені дані свідчать про перспективність використання даних технологій для істотного поліпшення якості медичного обслуговування населення.

Ключові слова: медико-біологічна інформація, Big Data, персоналізована медицина.

BIG DATA IN MEDICINE: PROMISE AND CHALLENGES

V. V. Petrov, O. P. Mintser¹, A. A. Kryuchyn, Ye. A. Kryuchyna²

Institute for Information Recording of the National Academy of Sciences of Ukraine

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

²Kyiv City Clinical Hospital No. 10

Background. The future of medicine offers a personalized multimodal approach, focused on the patient, integrated care, intelligent decision support systems for doctors, telemedicine. The solution to these problems can be achieved by Big Data technologies, although their use is controversial.

Materials and methods. The analysis of databases Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals, eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed, Medline, EMBASE, EconLit, Cochrane Library, UpToDate, ACP Journal Club, HINARI, <http://www.meta.ua>, <http://www.nbuv.gov.ua>, etc. for the period from 2007 to 2019 for the keywords "Big Data", "medicine" was made.

Results. It is shown that the goals of using Big Data are to create the most complete registers of medical data exchanging information with each other, use the accumulated information to predict the possibility of the development of diseases and their prevention for each patient, prevent epidemics, create a pricing and payment system, new business models, the use of predictive modeling in the development of drugs, the introduction of electronic patient records that would be available to everyone his doctor, which allows the introduction of personalized medicine. The main Big Data processing technologies are NoSQL, MapReduce, Hadoop, R, hardware solutions. It is proved that the use of Big Data technologies in medicine can be achieved with the widespread use of digital presentation of biomedical information, the feasibility and necessity of ensuring its prompt transmission, including via mobile communications, are shown, unresolved issues in the application of Big Data are indicated (unstructured, syntactic and semantic data problems, redundancy and risk of information distortion, incomplete compliance with the requirements of evidence-based medicine, legal, moral and ethical, insurance aspects, the inadequacy of traditional security mechanisms such as firewalls and anti-virus software).

Conclusions. The data presented indicate the promise of using these technologies to significantly improve the quality of medical care for the population.

Key words: biomedical information, Big Data, personalized medicine.

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ BIG DATA В МЕДИЦИНЕ

В. В. Петров, О. П. Минцер¹, А. А. Крючин, Е. А. Крючина²

Институт проблем регистрации информации НАН Украины

¹*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

²*Киевская городская клиническая больница № 10*

Представлен анализ внедрения технологий Big Data в клинической и экспериментальной медицине, системе менеджмента здравоохранения, фармации и клинических исследованиях. Приведенные данные свидетельствуют об эффективности использования данных технологий для существенного улучшения качества медицинского обслуживания населения. Основными целями применения Big Data в медицине является создание максимально полных реестров медицинских данных, обменивающихся между собой информацией, использование накопленной информации для прогнозирования возможности развития заболеваний и их профилактики у каждого конкретного пациента, предотвращение эпидемий, создания системы ценообразования и оплаты, новых бизнес-моделей, использование предиктивного моделирования при разработке лекарственных средств, внедрение электронных карт пациента, которые были бы доступны каждому врачу, что дает возможность внедрения персонализированной медицины. Доказано, что внедрение технологий Big Data в медицине может быть достигнуто при широком использовании представления медико-биологической информации в цифровом виде. Показана целесообразность и необходимость обеспечения ее оперативной передачи, в том числе по каналам мобильной связи, указаны нерешенные вопросы в применении Big Data (неструктурированность данных, избыточность и риск искажения информации, неполное соответствие требованиям доказательной медицины, правовые, морально-этические, страховые аспекты).

Ключевые слова: медико-биологическая информация, Big Data, персонализированная медицина.

Вступлення. Сегодня многие страны сталкиваются с надвигающимся кризисом в системе здравоохранения из-за снижения уровня глобального здоровья населения, роста распространенности хронических заболеваний (в первую очередь, сердечно-сосудистых и онкологических), чрезвычайно высокой стоимости лечения неотложной патологии и ухода за пациентами в системе паллиативной помощи [1]. Многие текущие программы по лечению заболеваний основаны главным образом на “ручных”, локальных, разрозненных диагностических и лечебных протоколах, которые являются трудоемкими, не масштабируемыми и не соответствуют критериям доказательной медицины [2, 3]. Будущее медицины предлагает персонализированный мультимодальный подход, ориентированный на пациента, интегрированную помощь, интеллектуальные системы поддержки принятия решений для врачей, телемедицину, все больший акцент делается на профилактику и системный, а не редукционистский подход к пониманию болезней [4, 5]. Решение этих задач во многом может быть достигнуто применением технологий «больших данных» (Big Data) [6, 7], хотя их использование в медицинской практике на сегодня все еще достаточно трудоемко и весьма противоречиво [8].

Цель работы: анализ текущего состояния, перспектив и проблем использования технологий Big Data в медицине.

Материал и методы исследования. Проведен теоретический анализ и обобщение, систематизация результатов исследований с использованием наукометрических баз данных Scopus, Web of Science, Ulrich’s Periodicals, eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed, Medline, EMBASE, EconLit, Cochrane Library, UpToDate, ACP Journal Club, HINARI, украинских баз данных (<http://www.meta.ua>, <http://www.nbuv.gov.ua>), печатных научных статей, монографий и руководств, посвященных проблеме Big Data в медицине за период с 2007 по 2019 годы по ключевым словам «Big Data», «medicine».

Результаты и их обсуждение. Впервые термин Big Data применил Ланей в 2001 г., который писал: «Big Data — это информация большого объема, увеличивающаяся с большой скоростью и имеющая большую разнообразность форматов. Это ценность, которая требует новых подходов для улучшения принятия решений, понимания сути и оптимизации процессов», а в 2008 г. термин

Big Data был использован в журнале «Nature», номер которого посвятили феномену масштабного и экспансивного роста объема и разнообразия полученных и обрабатываемых данных [9, 10]. Хотя по данным электронной библиотеки Association for Computing Machinery термин Big Data был введен в 1997 г. Michael Cox и David Ellsworth на 8-й конференции IEEE по визуализации. Они назвали проблемой Big Data нехватку емкости основной памяти, локального и удаленного диска для выполнения виртуализации, а в 1998 г. руководитель исследовательских работ в SGI John R. Mashey на конференции USENIX использовал термин Big Data в его современном виде.

Сегодня объем медицинских данных в мире огромен и быстро растет в результате революционных изменений во многих отраслях медицины за последние десятилетия [11, 12]. Так, в 2013 г. объем цифровых медицинских данных в мире оценивался в 153 эксабайта (1 эксабайт = 10^{18} байт), а по прогнозам американской корпорации EMC (с 2016 г. — слияние с Dell), объем сгенерированных человечеством данных к 2020 г. составит 40 зеттабайт. Проведенные исследования показали, что объем затрат на Big Data в области медицины к 2022 г. достигнет 34,27 млрд. долларов [13, 14]. На сегодня комплексное определение «Big Data» — это данные, чей масштаб, разнообразие и сложность требуют новой архитектуры, методов, алгоритмов и аналитики для управления ими и извлечения из них ценности и «скрытых» знаний [15, 16]. По мере того, как размер данных увеличивается выше «критической» точки, количественные проблемы данных преобразуются в качественные — при сборе, обработке, хранении, анализе и визуализации полученной информации. Хотя Big Data часто характеризуются как 4 V — volume, velocity, variety, and veracity (объем, скорость, разнообразие и достоверность) [17, 18] определение Big Data выходит за рамки таких характеристик данных, как размер или объем, а в основном определяется методом их обработки. Фактически, Big Data — это решение проблем и альтернатива традиционным системам управления данными. Медицинские аналитические задачи, которые можно решать с применением анализа Big Data, могут быть различных типов в зависимости от уровня «зрелости»: описательная аналитика, диагностическая аналитика, предиктивная аналитика, предписывающая аналитика.

С ростом сложности задач увеличивается и сложность аналитической системы и алгоритмов,

а также количество необходимых источников данных — от простых сведений из историй болезни и данных биометрического мониторинга до молекулярно-генетических данных и информации из социальных сетей. В медицину приходят современные технологии, поддерживающие все стандартные методы работы с данными. Это проектирование и наполнение многомерных OLAP-кубов, возможность синхронизации хранилищ OLTP и OLAP в режиме реального времени, быстрая разработка аналитических панелей с использованием библиотеки визуальных компонентов, возможность анализа неструктурированных текстовых данных и проведение прогнозной аналитики [19]. Основными целями применения Big Data в медицине является создание максимально полных реестров медицинских данных, обменивающихся между собой информацией, использование накопленной информации для прогнозирования возможности развития заболеваний и их профилактики у каждого конкретного пациента, предотвращение эпидемий, создание системы ценообразования и оплаты, новых бизнес-моделей, использование предиктивного моделирования при разработке лекарственных средств, выявление ошибок лечения, внедрение электронных карт пациента, которые были бы доступны каждому его врачу [20, 21] — что дает возможность внедрения персонализированной медицины [22]. Применение анализа Big Data в клинической медицине на сегодня уже проанализировано в областях оценки прогнозирования развития заболеваний, поддержки принятия клинических решений [23, 24], прогнозирование факторов риска в хирургии (в частности, система QPID) [25], выявление генетических маркеров в онкологии [26], персонифицированного выбора радио- и химиотерапии [27, 28], внедрения руководств по рациональному использованию лекарств [29], медицинского менеджмента [30] и доказательной медицины [31, 32], хотя ряд вопросов остаются окончательно нерешенными.

Существует три основных источника Big Data в медицине: первый — электронные медицинские карты, данные о страховании и счетах, данные о лекарственных средствах и неотложной помощи, результатах проведения клинических исследований и испытаний, данные с мониторов и записывающих устройств, второй источник — данные геномики, протеомики и метаболомики, третий — информация о пациентах, получаемая со смартфонов и из социальных сетей. В будущем около двух третей

всех связанных с медициной данных будут поступать из созданных пациентом источников [33, 34]. Обновленные ресурсы Big Data за 2018 г. включают BioProject, BioSample, Genome Sequence Archive, Genome Warehouse (GWH), Genome Variation Map (GVM), Science Wikis и IC4R (Information Commons for Rice). Недавно созданные ресурсы — EWAS Atlas (база знаний об исследованиях ассоциаций по всему эпигеному), iDog и ресурсы редактирования РНК. Для взаимодействия в области обмена Big Data введен источник «Большие данные в области биоразнообразия и здоровья» (BHBD). Все эти ресурсы общедоступны по адресу <http://bigd.big.ac.cn> [35].

Хотя применение технологий Big Data в здравоохранении многих стран на сегодня ограничено (мировым лидером по внедрению Big Data в медицине являются США), перспективность их использования не вызывает сомнений [36], к сожалению в медицине Украины в настоящее время данные методики практически не используются [37]. В то же время, работа в области анализа Big Data, в частности в медицине, — это шанс для Украины стать широко известной не только как экспортер услуг по разработке программного обеспечения, но и одной из первых стран в мире, которая сможет сформировать культуру и рынок Data Science — анализ информации и извлечение из неё пользы [38].

Применение Big Data в медицине и здравоохранении включает в себя интеграцию и анализ большого количества сложных разнородных показателей, таких как данные геномики, эпигеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, интерактомики, фармакогеномики, дезасомики, биомедицинские данные и данные электронных медицинских карт [39, 40]. Анализ динамики патентной активности по направлению «Big Data в медицине» за последние 15 лет показывает высокие темпы развития этого направления, выраженной в экспоненциальном росте числа предлагаемых технологических решений, начиная с 2007 г., что коррелирует с тенденциями увеличения мирового спроса на технологии Big Data [13]. В 2015 г. Apple и IBM также пришли к решению использования Big Data в сфере здравоохранения. Эти корпорации работают на единой платформе, позволяющей владельцам iPhone и Apple Watch отправлять собранные в ходе использования сведения в Watson Health — сервис IBM по медицинской аналитике. Еще в 2009 г. в США была создана

система Electronic medical record — медицинская карта пациента в электронной форме. Это прообраз системы, при помощи которой патологию можно будет диагностировать независимо от того, где находится пациент [41, 42]. Сегодня IBM, Microsoft, Google, Philips Electronics и другие ИТ-компании разрабатывают соответствующие программные продукты [43].

Big Data в медицине относятся к разнородным данным большого объема, которые трудно анализировать и обрабатывать с помощью традиционного программного или аппаратного обеспечения. Анализ Big Data охватывает интеграцию разнородных данных, контроль качества данных, анализ, моделирование, интерпретацию и валидацию [44]. Аналитика Big Data в медицине объединяет методы анализа из ряда научных областей, таких как биоинформатика, медицинская визуализация, сенсорная и медицинская информатика, искусственный интеллект и других [45]. Основные теории и технологии извлечения Big Data включают теорию нечетких данных, грубых множеств, облаков, Демпстера-Шафера, искусственную нейронную сеть, генетический алгоритм, теорию индуктивного обучения, байесовскую сеть, дерево решений, распознавание образов, производительность вычислений и статистический анализ [15, 40]. Высокие скорости обработки Big Data в медицине смогут быть достигнуты за счет использования облачных вычислений, мощных многоядерных центральных процессоров, параллельных методов обработки данных, графических процессоров и программируемых полевых вентиляемых массивов. Технологии Big Data направлены на анализ все более сложных массивов медицинских данных, формирующихся из разнообразных по структуре, формату, достоверности источников информации. Big Data включают как структурированные данные (например, в форме электронных таблиц или реляционных баз данных), так и неструктурированных данных (текст, изображения, аудио) и полуструктурированных данных (документы XML) [46]. Около 80 % данных в медицине являются неструктурированными и представляют набор файлов, таблиц, рисунков, графиков, их описаний, зачастую противоречивых выводов, суждений, консультаций, вследствие чего существуют огромные проблемы, связанные с обработкой разнообразных документов [47]. Big Data являются сложными и многомерными, они могут иметь огромное количество параметров,

описывающих состояние каждого пациента и групп пациентов, эти данные зачастую трудно обработать с помощью традиционного программного обеспечения не только из-за их объема, но и из-за разнообразия типов данных и скорости, с которой они должны анализироваться [48]. На сегодня достигнут значительный прогресс в использовании инструментальных технологий в сборе, хранении и анализе стоимости данных. Самой актуальной проблемой при оперировании Big Data стала разработка алгоритмов комплексного анализа и интерпретации данных в режиме реального времени. Перманентный сбор и анализ информации на уровне продвинутой аналитики не только позволяет на ранней стадии замечать любые отклонения и аномалии в показаниях, но и выявлять скрытые закономерности [13]. Ожидается, что прогресс в междисциплинарной области, объединяющей вычислительные и геномные технологии, приведет к значительным достижениям персонализированной медицины [49]. Появление методов секвенирования высокой пропускной способности уже позволило исследователям изучить генетические маркеры при различных нозологиях, повысить точность и специфичность анализов более чем на пять порядков с тех пор, как было завершено секвенирование генома человека, ассоциировать генетические причины с фенотипом заболевания [13]. Технологии Big Data позволят решить важные задачи из области биоинформатики, состоящие в создании и сопровождении баз данных и знаний, таких как специализированные базы белковых структур, нуклеотидных последовательностей генов, метаболических путей, клеточных ансамблей и других [50]. Число и объем информации подобных баз данных непрерывно растет, работа с такими огромными массивами информации требует принципиально новых подходов к обработке данных и соответствующего программного обеспечения [51]. В совокупность подходов и технологий анализа Big Data входят средства массово-параллельной обработки неопределенно структурированных данных, в частности NoSQL, алгоритмы MapReduce и средства проекта Hadoop, другие решения, обеспечивающие сходные по характеристикам возможности по обработке сверхбольших массивов данных, а также некоторые аппаратные средства. Значительный объем в медицинских информационных системах занимают изображения, являющиеся важным источником данных при диагностике, оценке и планировании

терапии. Рентгенологические и ультразвуковые методики, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, молекулярно-генетическое профилирование — лишь некоторые из методов визуализации, применяемых в клинических условиях. Объем данных медицинских изображений может варьировать от нескольких мегабайт на одно исследование (например, гистологические изображения) до сотен мегабайт на одно исследование (например, тонкие срезы КТ, включающие до 2500+ сканирований в одном исследовании) [14, 52].

Использование технологии Big Data в медицине является сложным многоэтапным процессом. Успешный анализ Big Data требует активного участия врачей, менеджеров здравоохранения, провизоров, статистиков, биологов, разработчиков программного обеспечения, экспертов по сетевой безопасности и руководителей проектов. Процедуры и стандарты качества необходимы для каждого аспекта проекта. Требуется разработка большого числа международных стандартов и технологических протоколов для автоматической интерпретации данных [53].

Службами здравоохранения многих стран для обеспечения наилучшего качества медицинских услуг предложены различные модели информационных систем здравоохранения. Это модели для персонализированной, прогностической, партисипативной и профилактической медицины, основанные на использовании электронных медицинских карт, обширных объемов сложных и высококачественных биомедицинских данных [54]. Высокая актуальность внедрения технологий Big Data в медицине связана и с новыми тенденциями во взаимоотношениях врача и пациента в формате технологий мобильной и телемедицины [55]. Медицина становится все более ориентированной на конкретного пациента, для которого важны прогнозирование, профилактика заболеваний и персонализация лечения [56]. Стандартные медицинские услуги отстают от запросов пациентов, которые хотят получать методологии, позволяющие контролировать все больше физиологических параметров и которые все больше вовлекаются не только в процесс постоянного контроля за своим здоровьем, но и в управление здоровьем. На рынке уже существует множество беспроводных датчиков для измерения различных биофизических параметров пациента. Комбинация их с другими данными о повседневной жизни пациента — информации о

системе питания, собранной, например, с помощью смарт-холодильников или информации от смарт-устройств тренажерного зала, смарт-весов — позволит оповещать в режиме реального времени врачей или обеспечивающих уход лиц, когда есть необходимость в их вмешательстве [57]. Почти все портативные электронные и диагностические устройства используются в комплекте с приложениями для смартфонов. Рост объема данных, собираемых с носимых устройств, способствует развитию сегмента аналитических инструментов и технологий для их обработки [58].

Хотя потенциал анализа Big Data является многообещающим и перспективным направлением, существует ряд проблем, связанных с применением Big Data именно в медицине [59, 60]. Четких доказательств практической пользы (в том числе и экономической эффективности) использования Big Data достаточно мало. Существует ряд методологических вопросов, таких как низкое качество, нестабильность и неструктурированность, синтаксические и семантические проблемы данных, проверка достоверности данных, мониторинг безопасности в режиме реального времени, происхождение данных, обилие лишней информации, валидация, аналитические, правовые и этические вопросы, продолжаются дискуссии о возможности использования Big Data в соответствии с критериям доказательной медицины. Часто в результате анализа Big Data выявляются связи между событиями, которые на самом деле не могли никак повлиять друг на друга, при этом число ложных корреляций увеличивается с количеством анализируемых данных [61, 62, 63]. Необходимо приложить дальнейшие усилия для улучшения качества и унификации электронных медицинских карт пациентов [64]. Существует значительный риск искажения информации (в частности, проект Google Flu Trends) [65]. Традиционных механизмов безопасности, таких как брандмауэры и антивирусное программное обеспечение, устанавливаемое на компьютерах, недостаточно для эффективной защиты Big Data.

Выводы. Перспективы дальнейших исследований. 1. Обработка Big Data в медицине представляет собой перспективный процесс исследования и анализа большого количества сложных гетерогенных данных различной природы: биомедицинских, электронных медицинских карт, фармацевтических, правовых, страховых, публикаций в социальных сетях и других.

2. Внедрение технологий Big Data сможет улучшить качество обслуживания пациентов, диагностировать различную патологию на ранней стадии, прогнозировать и предотвращать развитие заболеваний, возникновение эпидемий, создавать новое понимание комплексных многоуровневых механизмов патологии, предоставлять персонализированные наиболее эффективные методы лечения, контролировать качество работы медицинских учреждений. Эти результаты могут быть достигнуты за счет

применения методов интеллектуального анализа неоднородных и сложных данных.

3. Интеграция и анализ данных различной природы, таких как социальные и научные, могут привести к выявлению скрытых закономерностей и приобретению новых знаний.

4. Использование технологий Big Data в каждой конкретной стране, области, регионе в значительной степени зависит от внедрения цифровых технологий в процессы диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

Литература.

1. Афанасьева А. Э. Новая история медицины в начале XXI века: новые тенденции развития / А. Э. Афанасьева // Преподаватель XXI. – 2016. – № 4. – С. 486-499.
2. Шуляк В. І. Міжнародний досвід застосування інтегрованого клінічного протоколу в медичній практиці (огляд літератури) / В. І. Шуляк [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.umj.com.ua/article/6738/mizhnarodnijdosvid-zastosuvannya-integrovanogo-klivichnogo-protokolu-v-medichnij-praktici-oglyad-literaturi. – Назва з екрана.
3. Ігнат'єва Г. Ф. Стандартизація медичної допомоги як фактор соціалізації державних управлінських послуг / Г. Ф. Ігнат'єва [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nbu.gov.ua/e-journals/dutp/2007-2/txts/07igfsas.htm>. – Назва з екрана.
4. Cirillo D. Big data analytics for personalized medicine / D. Cirillo, A. Valencia // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2019. – № 58. – P. 161-167.
5. Waseh S. Telemedicine Training in Undergraduate Medical Education: Mixed-Methods Review / Waseh S., P. Dicker Adam // *JMIR Med Educ.* – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. e12515.
6. Strang K. Hidden big data analytics issues in the healthcare industry / K. Strang, Z. Sun // *Health Informatics J.* – 2019. – Jul 2:1460458219854603.
7. Kamlet L. The Big Data Evolution / L. Kamlet // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – № 25. – P. 1995-1996.
8. Aziz M. Big data, small airways, big problems / M. Aziz // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – № 5. – P. 864-866.
9. Press G. A Very Short History Of Big Data / G. Press // *Forbes.* – 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/gilpress/2013/05/09/a-very-short-history-of-big-data/#125fecab65a1>.
10. Big Data and the History of Information Storage [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.winshuttle.com/big-data-timeline/>.
11. Петров В. В. Проблеми зберігання медикобіологічної інформації / В. В. Петров, О. П. Мінцер, А. А. Крючин, Є. А. Крючина // *Медична інформатика та інженерія.* – 2017. – № 3. – С. 52-62.
12. Ristevski B. Big Data Analytics in Medicine and Healthcare / Ristevski B., Chen M. // *J Integr. Bioinform.* – 2018. – Vol. 15. – № 3. – P. 20170030.
13. Цветкова Л. А. Внедрение технологий big data в здравоохранение: оценка технологических и коммерческих перспектив / Л. А. Цветкова, О. В. Черченко // *Экономика науки.* – 2016. – Том 2. – № 2. – С. 138-150.
14. Hackenberger B. K. Data by data, Big Data / Branimir K. Hackenberger // *Croat. Med. J.* – 2019. – Vol. 60. – № 3. – P. 290-292.
15. Zhang Y. Application and Exploration of Big Data Mining in Clinical Medicine / Y. Zhang, S. L. Guo, L. Han, T. Li // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – Vol. 129. – № 6. – P. 731-738.
16. Lee L. H. Medical big data: promise and challenges / Lee L. H. // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2017. – 36 (1). – P. 3-11.
17. Bellazzi R. Big data and biomedical informatics: a challenging opportunity / Bellazzi R. // *Yearb Med Inform.* – 2014. – 9. – P. 8-13.
18. Lee C. Medical big data: promise and challenges / C. Lee, H. Yoon // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 36. – № 1. – P. 3-11.
19. Калайда І. BigData – нове слово в медицині / Калайда І. – 08.16 [Електронний ресурс].
20. Trifonova O. Big data in biology and medicine / O. Trifonova, V. Il'in, E. Kolker, A. Lisitsa // *Acta Naturae.* – 2013. – № 5. – P. 13-16.
21. Tan S. Big data and analytics in healthcare / S. Tan, G. Gao, S. Koch // *Methods Inf. Med.* – 2015. – № 54. – P. 546-547.
22. Hulsén T. From Big Data to Precision Medicine. *Front Med* / T. Hulsén, S. Jamuar, A. Moody et al. // *Lausanne.* – 2019. – № 6. – P. 34.
23. Olivera P. Big data in IBD: a look into the future / P. Olivera, S. Danese, N. Jay et al. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 16. – № 5. – P. 312-321.
24. Qian T. Use of big data in drug development for precision medicine: an update / T. Qian, S. Zhu, Y. Hoshida // *Expert. Rev. Precis. Med. Drug Dev.* – 2019. – Vol. 4. – № 3. – P. 189-200.

25. Knight S. Systematic review of the use of big data to improve surgery in low- and middle-income countries / S. Knight, R. Ots, M. Maimbo et al. // *Br. J. Surg.* – 2019. – Vol. 106. – № 2. – P. e62–e72.
26. He K. Big data analytics for genomic medicine / K. He, D. Ge, M. He // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 412.
27. Guihard S. Big data and their perspectives in radiation therapy / S. Guihard, J. Thariat, J. Clavier // *Bull. Cancer.* – 2017. – Vol. 104. – № 2. – P. 147-156.
28. Cha H. The Korea Cancer Big Data Platform (K-CBP) for Cancer Research / H. Cha, J. Jung, S. Shin et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – № 13. – P. E2290.
29. Hernandez I. Using predictive analytics and big data to optimize pharmaceutical outcomes / I. Hernandez, Y. Zhang // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2017. – Vol. 74. – № 18. – P. 1494-1500.
30. Tan S. Big Data and Analytics in Healthcare / S. Tan, G. Gao, S. Koch // *Methods Inf. Med.* – 2015. – Vol. 54. – № 6. – P. 546-547.
31. Damiani A. Large databases (Big Data) and evidence-based medicine / A. Damiani, G. Onder, V. Valentini // *Eur. J. Intern. Med.* – 2018. – 53. – P. 1-2.
32. Chen Y. Exploration and analysis of big data from the perspective of evidence-based medicine / Y. Chen, Q. Wang, X. Zeng // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 56. – № 3. – P. 167-170.
33. Arचना J. A survey of big data analytics in healthcare and government / J. Arचना, E. Anita // *Procedia Comput Sci.* – 2015. – Vol. 50. – P. 408-413.
34. Bauer M. Big data, technology, and the changing future of medicine / M. Bauer // *Medicographia.* – 2016. – Vol. 38. – № 4. – Режим доступу: <https://www.medicographia.com/2018/02/big-data-technology-and-the-changing-future-of-medicine/>.
35. Zhu J. BIG Data Center Members. Collaborators (159) Database Resources of the BIG Data Center in 2019. – *Nucleic Acids Res.* – 2019. – 8. – P. 47(D1):D8-D14.
36. Rüping S. Big data in medicine and healthcare / S. Rüping // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2015. – Vol. 58. – № 8. – P. 794–798.
37. Козин М. Застосування Big Data в медицині / М. Козин // [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу: <https://blog.mednote.life/articles/primenenie-big-data-v-medicine>.
38. Стражинский А. Как украинцы работают с Big Data / А. Стражинский [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу: http://www.ukrrudprom.ua/digest/Kak_ukraintsi_rabotayut_s_Big_Data.html?print.
39. He K. Big Data Analytics for Genomic Medicine / K. He, D. Ge, M. He // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. E412.
40. Cobb A. Big data: More than big data sets / Cobb A. N., Benjamin A. J., Huang E. S., Kuo P. C. // *Surgery.* – 2018. – Vol. 164. – № 4. – P. 640-642.
41. Wu P. Omic and Electronic Health Record Big Data Analytics for Precision Medicine / P. Wu, C. Cheng, C. Kaddi et al. // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2017. – Vol. 64. – № 2. – P. 263-273.
42. Peters S. Big data and the electronic health record / S. Peters, J. Buntrock // *J. Ambul. Care Manage.* – 2014. – Vol. 37. – № 3. – P. 206-210.
43. Grüning B. Software engineering for scientific big data analysis / B. Grüning, S. Lampa, M. Vaudel, D. Blankenberg // *Gigascience.* – 2019. – Vol. 8. – № 5. – P. giz054.
44. Mooney S. J. Big Data in Public Health: Terminology, Machine Learning, and Privacy / Mooney S. J., Pejaver V. // *Annu. Rev. Public Health.* – 2018. – 1; 39. – P. 95-112.
45. Abidi S. S. R. Intelligent health data analytics: A convergence of artificial intelligence and big data / S. S. R. Abidi, S. R. Abidi // *Healthc Manage Forum.* – 2019. – Vol. 32. – № 4. – P. 178-182.
46. Dinov I. Methodological challenges and analytic opportunities for modeling and interpreting Big Healthcare Data / I. Dinov // *Gigascience.* – 2016. – 5. – P. 12.
47. Luo J. Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review / J. Luo, M. Wu, D. Gopukumar, Y. Zhao // *Biomed Inform Insights.* – 2016. – № 8. – P. 1-10.
48. Jastania R. Utilizing Big Data in Healthcare, How to Maximize Its Value / R. Jastania, T. Nageeti, H. Al-Juhani et al. // *Stud Health Technol Inform.* – 2019. – Vol. 262. – P. 356-359.
49. Adams S. Precision medicine: opportunities, possibilities, and challenges for patients and providers / S. Adams, C. Petersen // *J Am Med Inform Assoc.* – 2016. – Vol. 23. – № 4. – P. 787-790.
50. Ioannidis J. Evidence-based medicine and big genomic data / J. Ioannidis, M. Khoury // *Hum Mol Genet.* – 2018. – Vol. 1. – P. 27(R1):R2-R7.
51. Grüning B. Software engineering for scientific big data analysis / B. Grüning, S. Lampa, M. Vaudel, D. Blankenberg // *Gigascience.* – 2019. – Vol. 8. – № 5. – P. giz054.
52. Aiello M. The Challenges of Diagnostic Imaging in the Era of Big Data / M. Aiello M., C. Cavaliere, A. D'Albore, M. Salvatore // *J Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – № 3. – P. E316.
53. Minou J. Health Informatics Scientists' Perception About Big Data Technology / J. Minou, F. Routsis, P. Gallos, J. Mantas // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2017. – Vol. 238. – P. 144-146.
54. Alyass A. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities / A. Alyass, M. Turcotte, D. Meyre D. // *BMC Med Genomics.* – 2015. – 27. – P. 8-33.
55. Navaz A. Towards an efficient and Energy-Aware mobile big health data architecture / A. Navaz, M. Serhani,

- N. Al-Qirim, M. Gergely // *Comput. Methods Programs Biomed.* – 2018. – Vol. 166. – P. 137-154.
56. Prosperi M. Big data hurdles in precision medicine and precision public health / M. Prosperi, J. Min, J. Bian, F. Modave // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 139.
57. Gligorijević V. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine / Gligorijević V., Malod-Dognin N., Pržulj N. // *Proteomics.* – 2016. – Vol. 16. – № 5. – P. 741-58.
58. Dimitrov D. Medical Internet of Things and Big Data in Healthcare / D. Dimitrov // *Health Inform Res.* – 2016. – Vol. 22. – № 3. – P. 156–63.
59. Lejay A. Big Data, a Big Mistake? / A. Lejay, N. Chakfe // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 57. – № 2. – P. 258.
60. Succi S. Big data: the end of the scientific method? / S. Succi, P. Coveney // *Philos. Trans. A Math Phys Eng Sci.* – 2019. – 377 (2142). – P. 20180145.
61. Fahr P. A Review of the Challenges of Using Biomedical Big Data for Economic Evaluations of Precision Medicine / P. Fahr, J. Buchanan, S. Wordsworth // *Appl. Health Econ Health Policy.* – 2019. – 3.
62. Xu L. Randomized controlled trial based on big data / L. Xu, S. Wang, S. Zhan // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2019. – Vol. 40. – № 6. – P. 702-706.
63. Chen X. Big data analysis and evidence-based medicine: controversy or cooperation / X. Chen, J. Hu // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2016. – Vol. 19. – № 1. – P. 13-16.
64. Ross M. «Big data» and the electronic health record / M. Ross, W. Wei, L. Ohno-Machado // *Yearb Med Inform.* – 2014. – № 9. – P. 97-104.
65. Zou X. Google Flu Trends — the initial application of big data in public health / X. Zou, W. Zhu, L. Yang, Y. Shu // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 49. – № 6. – P. 581-584.
5. Waseh, S., Dicker, A. P. (2019). *Telemedicine Training in Undergraduate Medical Education: Mixed-Methods Review.* *JMIR Med Educ.*, 5(1), e12515. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed8269>. doi: 10.2196/12515.
6. Strang, K., Sun, Z. (2019). *Hidden big data analytics issues in the healthcare industry.* *Health Informatics.* Retrieved from <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1460458219854603>. doi: 10.1177/1460458219854603.
7. Kamlet, L. (2019). *The Big Data Evolutio.* *Eur Heart J.*, 40 (25), 1995-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehz416.
8. Aziz, M. (2017). *Big data, small airways, big problems.* *Br J Anaesth.* 119 (5), 864-866. doi: 10.1093/bja/aex362.
9. Press, G. (2013). *Very Short History of Big Data.* *Forbes.* Retrieved from <https://www.forbes.com/sites/gilpress/2013/05/09/a-very-short-history-of-big-data/#125fecab65a1>.
10. Foote, K. (2017). *Big Data and the History of Information Storage.* Dataversity. Retrieved from <http://www.winshuttle.com/big-data-timeline/>.
11. Petrov, V. V., Mintser, O. P., Kryuchyn, A. A., Kryuchyna, Ye. A. (2017). *Problems of storage of medical and biological information.* *Medical Informatics and Engineering*, 3, 52-62. [In Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2017.3.8182>.
12. Ristevski, B., Chen, M. (2018). *Big Data Analytics in Medicine and Healthcare.* *Journal of Integrative Bioinformatics*, 15(3), 30-45. doi: 10.1515/jib-2017-0030.
13. Tsvetkova, L. A., Cherchenko, O. V. (2016). *Introduction of big data technologies in healthcare: assessment of technological and commercial prospects.* *Economics of science*, 2(2), 138-150. [In Russian].
14. Hackenberger, B. (2019). *Data by data, Big Data.* *Croat Med J.*, 60(3), 290-292. doi: 10.3325/cmj.2019.60.290.
15. Zhang, Y., Guo, S. L., Han, L., Li, T. L. (2016). *Application and Exploration of Big Data Mining in Clinical Medicine.* *Chin Med J (Engl)*, 129(6), 731-738. doi: 10.4103/0366-6999.178019.
16. Lee, L. H. (2017). *Medical big data: promise and challenges.* *Kidney Res Clin Pract.*, 36(1), 3-11. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.1.3.
17. Bellazzi, R. (2014). *Big data and biomedical informatics: a challenging opportunity.* *Yearb Med Inform.*, 8-13. doi: 10.15265/IY-2014-0024.
18. Lee, C., Yoon, H. (2017). *Medical big data: promise and challenges.* *Kidney Res Clin Pract.*, 36(1), 3-11. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.1.3.
19. Kalayda, I. (2016). *BigData – a new word in medicine.* Retrieved from <http://meridian.in.ua/news/25778.html>. [In Russian].
20. Trifonova, O., Il'in, V., Kolker, E., Lisitsa, A. (2013). *Big data in biology and medicine.* *Acta Naturae*, 3(16), 138-147.
21. Tan, S., Gao, G., Koch, S. (2015). *Big data and analytics in healthcare.* *Methods Inf Med.*, 54(6), 546-547. doi: 10.3414/ME15-06-1001.

References.

1. Afanasyeva, A. (2016). A new history of medicine at the beginning of the 21st century: new development trends. *Lecturer XXI*, 486–499. [In Russian].
2. Shuliak, V. I. International experience of application of integrated clinical protocol in medical practice (literature review). Retrieved from <http://www.umj.com.ua/...www.umj.com.ua/article/6738/mizhnarodnijdosvid-zastosuvannya-integrovanogo-klinichnogo-protokolu-v-medichnij-praktici-oglyad-literaturi>. [In Ukrainian].
3. Ignatieva, G. F. Standardization of medical care as a factor of socialization of state administrative services. Retrieved from <http://www.nbu.gov.ua/e-journals/dutp/2007-2/txts/07igfsas.htm>. [In Ukrainian].
4. Cirillo, D., Valencia, A. (2019). Big data analytics for personalized medicine. *Current Opinion in Biotechnology*, 58 (8), 161–167. doi: 10.1016/j.copbio.2019.03.004.

22. Hulsen, T., Januar, S., Moody, A. et al. (2019). *From Big Data to Precision Medicine. Front Med. (Lausanne)*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30881956>. eCollection 2019. doi: 10.3389/fmed.2019.00034.
23. Olivera, P., Danese, S., Jay, N., Natoli, G., Peyrin-Biroulet, L. (2019). *Big data in IBD: a look into the future. Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 16(5), 312-321. doi: 10.1038/s41575-019-0102-5.
24. Qian, T., Zhu, S., Hoshida, Y. (2019). *Use of big data in drug development for precision medicine: an update. Expert Rev Precis Med Drug Dev.*, 4(3), 189-200. doi: 10.1080/23808993.2019.1617632.
25. Knight, S., Ots, R., Maimbo M. et al. (2019). *Systematic review of the use of big data to improve surgery in low- and middle-income countries. Br J Surg.*, 106(2), e62-e72. doi: 10.1002/bjs.11052.
26. He, K., Ge, D., He, M. (2017). *Big data analytics for genomic medicine. Int J Mol Sci.*, 18(2), 412-430. doi: 10.3390/ijms18020412.
27. Guihard, S., Thariat, J., Clavier, J. (2017). *Big data and their perspectives in radiation therapy. Bull Cancer.*, 104(2), 147-156. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.10.018.
28. Cha, H., Jung, J., Shin, S. (2019). *The Korea Cancer Big Data Platform (K-CBP) for Cancer Research. Int J Environ Res Public Health*, 16(13), E2290. doi: 10.3390/ijerph16132290.
29. Hernandez, I., Zhang, Y. (2017). *Using predictive analytics and big data to optimize pharmaceutical outcomes. Am J Health Syst Pharm.*, 74(18), 1494-1500. doi: 10.2146/ajhp161011.
30. Tan, S., Gao, G., Koch, S. (2015). *Big Data and Analytics in Healthcare. Methods Inf Med*, 54(6), 546-547. doi: 10.3414/ME15-06-1001.
31. Damiani, A., Onder, G., Valentini, V. (2018). *Large databases (Big Data) and evidence-based medicine. Eur J Intern Med.*, 53(7), 1-2. doi: 10.1016/j.ejim.2018.05.019.
32. Chen, Y., Wang, Q., Zeng, X. (2017). *Exploration and analysis of big data from the perspective of evidence-based medicine. Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, 56:3, 167-170. [In Chinese]. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.003.
33. Archana, J., Anita, E. (2015). *A survey of big data analytics in healthcare and government. Procedia Comput Sci.*, 50(10), 408-413. doi: 10.1016/j.procs.2015.04.021.
34. Bauer, M. (2016). *Big data, technology, and the changing future of medicine. Medicographia*, 38(4), 401-410.
35. Zhu, J., Chen, T. et al. (2019). *Database Resources of the BIG Data Center in 2019. Nucleic Acids Res.*, 47(D1), D8-D14. doi: 10.1093/nar/gky993.
36. Rüping, S. (2015). *Big data in medicine and healthcare. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung*, 58(8), 794-798. doi: 10.1007/s00103-015-2181-y.
37. Kozin, M. (2018). *Application of Big Data in Medicine*. Retrieved from <https://blog.mednote.life/articles/primeneniye-big-data-v-medicine>.
38. Strazhinsky, A. (2019). *How Ukrainians work with Big Data*. Retrieved from http://www.ukrudprom.ua/digest/Kak_ukraints_i_rabotayut_s_Big_Data.html?print.
39. Suwinski, P., Ong, C., Ling, M. et al. (2019). *Advancing Personalized Medicine Through the Application of Whole Exome Sequencing and Big Data. Analytics. Front. Genet.*, 18(2), 49-59. doi: 10.3390/ijms18020412.
40. Cobb, A., Benjamin, A., Huang, E., Kuo, P. (2018). *Big data: More than big data sets. Surgery*, 164(4), 640-642. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.022.
41. Wu, P., Cheng, C., Kaddi, C. et al. (2017). *Omic and Electronic Health Record Big Data Analytics for Precision Medicine. IEEE Trans Biomed Eng.*, 64(2), 263-273. doi: 10.1109/TBME.2016.2573285.
42. Peters, S., Buntrock, J. (2014). *Big data and the electronic health record. J. Ambul Care Manage.*, 37(3), 206-210. doi: 10.1097/JAC.0000000000000037.
43. Grüning, B., Lampa, S., Vaudel, M., Blankenberg, D. (2019). *Software engineering for scientific big data analysis. Gigascience*, 8(5), 1-6. doi: 10.1093/gigascience/giz054.
44. Mooney, S., Pejaver, V. (2018). *Big Data in Public Health: Terminology, Machine Learning, and Privacy. Annu Rev Public Health*, 39(4), 95-112. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014208.
45. Abidi, S.S.R., Abidi, S.R. (2019). *Intelligent health data analytics: A convergence of artificial intelligence and big data. Health Manage Forum*, 32(4), 178-182. doi: 10.1177/0840470419846134.
46. Dinov, I. (2016). *Methodological challenges and analytic opportunities for modeling and interpreting Big Healthcare Data. Gigascience*, 5(1), Article number: 12. doi: 10.1186/s13742-016-0117-6.
47. Luo, J., Wu, M., Gopukumar, D., Zhao, Y. (2016). *Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review. Biomed Inform Insights.*, (8), 1-10. doi: 10.4137/BII.S31559.
48. Jastania, R., Nageeti, T., Al-Juhani, H. et al. (2019). *Utilizing Big Data in Healthcare, How to Maximize Its Value. Stud Health Technol Inform.*, 262(7), 356-359. doi: 10.3233/SHTI190092.
49. Adams, S., Petersen, C. (2016). *Precision medicine: opportunities, possibilities, and challenges for patients and providers. J Am Med Inform Assoc.*, 23(4), 787-790. doi: 10.1093/jamia/ocv215.
50. Ioannidis, J., Khoury, M. (2018). *Evidence-based medicine and big genomic data. Hum Mol Genet.*, 1(27), R2-R7. doi: 10.1093/hmg/ddy065.
51. Grüning, B., Lampa, S., Vaudel, M., Blankenberg, D. (2019). *Software engineering for scientific big data analysis. Gigascience*, 8(5), giz054. doi: 10.1093/gigascience/giz054.
52. Aiello, M., Cavaliere, C., D'Albore, A., Salvatore, M. (2019). *The Challenges of Diagnostic Imaging in the Era of Big Data. J Clin Med.*, 8(3), 316-327. doi: 10.3390/jcm8030316.

53. Minou, J., Routsis, F., Gallos, P., Mantas, J. (2017). *Health Informatics Scientists' Perception About Big Data Technology*. *Stud Health Technol Inform.*, 238(3), 144-146.
54. Alyass, A., Turcotte, M., Meyre, D. (2015). *From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities*. *BMC Med Genomics*, June, Article number: 33. doi: 10.1186/s12920-015-0108-y.
55. Navaz, A., Serhani, M., Al-Qirim, N., Gergely, M. (2018). *Towards an efficient and Energy-Aware mobile big health data architecture*. *Comput Methods Programs Biomed.*, 166(11), 137-154. doi: 10.1016/j.cmpb.2018.10.008.
56. Prospero, M., Min, J., Bian, J., Modave, F. (2018). *Big data hurdles in precision medicine and precision public health*. *BMC Med Inform Decis Making.*, 18(1), Article number: 139. doi: 10.1186/s12911-018-0719-2.
57. Gligorijević, V., Malod-Dognin, N., Pržulj, N. (2016). *Integrative methods for analyzing big data in precision medicine*. *Proteomics*, 16(5), 741-758. doi: 10.1002/pmic.201500396.
58. Dimitrov, D. (2016). *Medical Internet of Things and Big Data in Healthcare*. *Healthc Inform Res.*, 22 (3), 156-163. doi: 10.4258/hir.2016.22.3.156.
59. Lejay, A., Chakfe, N. (2019). *Big Data, a Big Mistake?* *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 57(2), 258-264. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.029.
60. Succi, S., Coveney, P. (2019). *Big data: the end of the scientific method?* *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*, 377(2142), 0145. doi: 10.1098/rsta.2018.0145.
61. Fahr, P., Buchanan, J., Wordsworth, S. (2019). *Review of the Challenges of Using Biomedical Big Data for Economic Evaluations of Precision Medicine*. *Appl Health Econ Health Policy*, Apr 3, 443-452. doi: 10.1007/s40258-019-00474-7.
62. Xu, L., Wang, S., Zhan, S. (2019). *Randomized controlled trial based on big data*. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*, 40(6), 702-706. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.019.
63. Chen, X., Hu, J. (2016). *Big data analysis and evidence-based medicine: controversy or cooperation*. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.*, 19(1), 13-16.
64. Ross, M., Wei, W., Ohno-Machado, L. (2014). *«Big data» and the electronic health record*. *Yearb Med Inform.*, 23(01), 97-104. doi: 10.15265/IY-2014-0003.
65. Zou, X., Zhu, W., Yang, L., Shu, Y. (2015). *Google Flu Trends — the initial application of big data in public health*. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.*, 49(6), 581-584. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26310351>.