ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Р.М. Курабекова¹, А.А. Бельченков¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Ведение реципиентов солидных органов требует значительного объема исследований и наблюдений на протяжении всей жизни реципиента, что сопряжено с накоплением больших массивов информации, требующей структурирования и последующего анализа. Такие информационные технологии, как машинное обучение, нейронные сети и другие инструменты искусственного интеллекта, позволяют анализировать так называемые «большие данные». Технологии машинного обучения основаны на концепции машины, имитирующей человеческий интеллект, и позволяют выявлять закономерности, недоступные традиционным методам. Примеры применения программ искусственного интеллекта в трансплантологии пока немногочисленны, но в последние годы их число заметно увеличивается. Представлен обзор данных современной литературы по применению систем искусственного интеллекта в трансплантологии.

Ключевые слова: искусственный интеллект в трансплантологии, машинное обучение, экспертная система, искусственная нейронная сеть.

PROSPECTS FOR THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR PROBLEM SOLVING IN CLINICAL TRANSPLANTATION

R.M. Kurabekova¹, A.A. Belchenkov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Management of solid organ recipients requires a significant amount of research and observation throughout the recipient's life. This is associated with accumulation of large amounts of information that requires structuring and subsequent analysis. Information technologies such as machine learning, neural networks and other artificial intelligence tools make it possible to analyze the so-called 'big data'. Machine learning technologies are based on the concept of a machine that mimics human intelligence and makes it possible to identify patterns that are inaccessible to traditional methods. There are still few examples of the use of artificial intelligence programs in transplantology. However, their number has increased markedly in recent years. A review of modern literature on the use of artificial intelligence systems in transplantology is presented.

Keywords: artificial intelligence in transplantation, machine learning, expert system, artificial neural network.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация солидных органов – одна из наиболее высокотехнологичных и наукоемких областей современной медицины. Терапия реципиентов со-

лидных органов требует значительного объема исследований и наблюдений, как до трансплантации, так и после операции, на протяжении всей жизни реципиента. Рутинные обследования реципиентов включают

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Olga Shevchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

широкий набор инструментальных, клинических и лабораторных методов, что вызывает необходимость анализа больших объемов данных [1].

Накопленные данные о пациентах и различных процедурах хранятся, как правило, в специализированных базах данных [2, 3], научных реестрах [4] и в историях болезни; с увеличением их объемов закономерно возникает потребность в инструментах, позволяющих анализировать так называемые «большие данные». В последние годы такие информационные технологии, как машинное обучение, нейронные сети и другие инструменты искусственного интеллекта, используются во все большем числе медико-биологических исследований, главным образом в областях с большим объемом сложных данных, таких как геномика и биоинформатика [5]. Количество примеров применения ИИ в трансплантологии незначительно, однако в последние годы их число заметно увеличивается [6–10].

Хотя термины «искусственный интеллект», «машинное обучение» или «искусственные нейронные сети» широко употребляются в литературе, суть данных методов, их возможности и слабые стороны раскрыты не в полной мере [11, 12].

Цель работы – обзор современной литературы по применению систем искусственного интеллекта (ИИ) для решения задач трансплантологии.

Обзор зарубежных и российских научных публикаций в общедоступных базах Pubmed, РИНЦ, Проект «КиберЛенинка» и Академия Гугл за последние 5 лет по ключевым словам («искусственный интеллект/artificial intelligence», «машинное обучение/machine learning», «искусственные нейронные сети/artificial neural networks», «транспл*/transpl*») и их сочетаниям позволил найти более 6000 статей, из которых к трансплантологии имели отношение около 30.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Искусственный интеллект (ИИ) (англ. artificial intelligence, AI) – это общее название ряда компьютерных технологий, таких как экспертные системы, компьютерное зрение, робототехника, машинное обучение и др., которые базируются на концепции машины, имитирующей человеческий интеллект. Первые экспертные системы стали применяться уже в 70-х годах прошлого столетия, например, для интерпретации электрокардиограмм. Более значительные успехи были достигнуты в начале XXI века в области распознавания изображений [13].

Главными чертами ИИ считают способность анализировать данные, применяя различные алгоритмы для достижения заданных целей, анализировать и настраивать производительность алгоритмов, а затем применять их к новым данным, повторяя и обновляя предыдущий процесс и выборки данных.

В технологии ИИ, впрочем, как и в любой другой, используется большое число терминов и определений, для понимания которых необходимы специальные знания. Ниже приведены упрощенные определения терминов, наиболее часто используемых в данной области.

Машинное обучение (англ. machine learning, ML) – класс методов искусственного интеллекта и класс компьютерных программ, способных, выполняя определенные задачи, совершенствоваться и повышать производительность решения задачи с течением времени и по мере того, как в программу вводятся новые данные.

Экспертная система – подраздел машинного обучения. Построена на основе правил принятия решений. Обучение компьютерной модели для решения конкретных проблем (например, прогнозирования) проводится с помощью статистических теорий/методов или выявления определенных шаблонов/закономерностей в данных.

Глубокое обучение (англ. Deep learning, DL) – совокупность методов машинного обучения, основанных на обучении представлением, а не специализированным алгоритмам, предназначенным для решения конкретных задач. На практике глубокое обучение, также известное как глубокое структурированное, или иерархическое, обучение, использует большое количество скрытых слоев нелинейной обработки для извлечения функций из данных и преобразования данных на разные уровни абстракции (представления). Методами глубокого машинного обучения создаются искусственные нейронные сети.

Искусственная нейронная сеть (ИНС, англ. artificial neural networks, ANN) – математическая модель, а также компьютерное программное обеспечение, построенное по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – сетей нервных клеток живого организма. ИНС представляет собой систему соединенных и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Каждый процессор подобной сети имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам. Нейроны организованы в слои. Количество слоев для каждой сети индивидуально и зависит от решаемой прикладной задачи. Технически нейронные сети не программируются, а обучаются. Обучение – это процесс нахождения коэффициентов связей между нейронами.

Дерево решений – структура блок-схемы, подобная дереву, имеющая внутренние узлы, ветви и листья. Внутренние узлы содержат вопросы (например, есть ли у пациента лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$), ветви представляют ответ (например, да или нет), а листья представляют окончательное определение классов данных (например, болен или здоров).

Решающий лес – алгоритм машинного обучения, состоящий из совокупности решающих деревьев.

К-ближайший сосед – алгоритм машинного обучения для решения задач классификации и регрессии на основе сходства (например, близости или расстояния) между доступными данными и новыми данными.

Наивный Байес – алгоритм машинного обучения, использующий вероятностные классификаторы, основанные на теореме Байеса, предполагающей отсутствие связи между переменными-предикторами.

Кластеризация К-средних – алгоритм, определяющий сходные характеристики данных в наборе и разделение их на подгруппы.

В машинном обучении применяют различные типы моделей обучения, описание которых не приводится в настоящей работе [14–16].

ОЦЕНКА МОДЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

При анализе результатов, получаемых с помощью моделей на основе ИНС, важно понимать, насколько они адекватны, какова производительность модели и проверена ли она надлежащим образом. Обычно с этой целью используются характеристики производительности, аналогичные для оценки традиционных тестов, рассчитываемые с помощью ROC-анализа: AUROC (область под рабочей характеристикой приемника), С-статистики (чувствительность и специфичность) и такие показатели, как точность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, а также баллы по шкале F1 [17].

Модели на основе ИИ, как и традиционные статистические модели, должны проверяться на другой популяции пациентов, в другом центре или в других условиях. Показатели производительности модели могут измениться при использовании новых данных, например, при другом разрешении изображения компьютерной томографии, получаемые на другом сканере, при другой системе электронных медицинских записей и т. п. Поэтому важно обращать внимание на то, прошла ли модель внешнюю проверку.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Важную роль в клинических исследованиях в трансплантологии играет прогнозирование рисков. У большинства моделей оценки риска основаны на регрессионном анализе, который позволяет определить характер взаимосвязей между предикторами и результатами [18]. Однако такие модели имеют множество недостатков: позволяют оценивать лишь ограниченное число предикторов, которые, как предполагается, не изменяются на протяжении всей жизни

участников. Кроме того, эти методы не позволяют проводить анализ нелинейных отношений, зачастую требуют преобразования данных в бинарный вид и не дают возможности анализа больших наборов данных. Методы глубокого машинного обучения предоставляют возможности преодолеть эти недостатки [19, 20].

Значительная часть работ по использованию ИИ в трансплантологии посвящена решению проблем выживаемости и отторжения, главным образом у реципиентов почки или печени [21–29]. Другими важными задачами для решения методами машинного обучения являются подбор совместимых пар донора и реципиента [7, 30], прогнозирование дисфункции трансплантата [31–33], а также подбор оптимального режима иммуносупрессии [8, 34, 35].

В работе L. Tapak et al. были использованы алгоритмы машинного обучения для прогнозирования риска развития первичной дисфункции трансплантата, как важного критерия при принятии решения о трансплантации печени [36]. С помощью машинного обучения были отобраны 15 основных характеристик донора, реципиента и трансплантата, влияющих на развитие дисфункции трансплантата в течение 30 дней после трансплантации. На основе 15 параметров донора и реципиента, определяемых до трансплантации, были разработаны алгоритмы прогнозирования дисфункции трансплантата со средним значением AUCROC 0,835 – при применении ИНС.

Несколько алгоритмов машинного обучения, в том числе и нейронная сеть, были протестированы в работе Miller et al. с использованием данных объединенной сети донорских органов США (United Network of Organ Sharing), полученных с 1987-го по 2014 г. [37]. Авторы провели оценку годичной выживаемости реципиентов с трансплантированным сердцем и полученные результаты сравнили с традиционной статистической моделью на основе логистической регрессии. В качестве обучающей выборки было использовано 80% данных, а для проверки – 20%. Оценка С статистик моделей показала, что нейронная сеть обладала сходными характеристиками (AUROC = 0,66) с логистической регрессией (AUROC = 0,65). Авторы пришли к выводу, что алгоритмы машинного обучения, полученные на использованном ими исходном наборе данных, не превосходят традиционные методы, но предположили, что ИИ может превзойти традиционные статистические методы, если дополнить его новыми данными из электронных медицинских карт.

В работе Reeve et al. ИИ применили для оценки прогноза отторжения трансплантата почки [38]. Для верификации диагноза отторжения, опосредованного Т-клетками или антителами, были использованы подтвержденные клинически результаты биопсии. Алгоритмы на основе ИИ показали более высокий

уровень точности по сравнению диагнозами врачей (92% для Т-клеточного отторжения и 94% для опосредованного антителами отторжения).

Bertsimas et al. разработали оптимизированную модель прогнозирования смертности (ОРОМ) для оценки риска трехмесячной смертности реципиентов печени с целью использования для формирования листа ожидания [39]. В работе был использован большой набор данных, включавший 1 618 966 наблюдений, и различные методы машинного обучения, в т. ч. нейронная сеть и логистическая регрессия. По результатам трансплантации печени, когда при распределении донорского органа использовали модель ОРОМ, оказалось на 41 796 смертей реципиентов в год меньше в сравнении с использованием традиционной системы MELD: AUROC для ОРОМ был выше, чем с MELD: 0,859 и 0,841 соответственно. Авторы показали, что модель ОРОМ подходит и для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, однако модель требует внешней проверки: ее планируют протестировать на новой группе пациентов.

Scheffner et al. получили модель прогнозирования выживаемости реципиентов почки [40]. Ретроспективная когорта реципиентов почки, которым после трансплантации по протоколу проводилась биопсия, была разделена на наборы данных для обучения и проверки. Модель показала хорошую эффективность при использовании данных до трансплантации почки, а также через 3 и 12 месяцев после операции. Было обнаружено, что важными предикторами выживания пациента в дополнение к ранее установленным возрасту, сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету и функции трансплантата являются эффективность терапии отторжения трансплантата и инфекций мочевыводящих путей.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Методы машинного обучения являются универсальными инструментами, которые можно широко применять для решения различных задач трансплантологии. Однако, как и любой другой аналитический метод, машинное обучение имеет свои сильные и слабые стороны. К сильным сторонам машинного обучения можно отнести способность выявлять закономерности и тенденции, которые не могут быть обнаружены с помощью классических статистических методов, а также возможность обрабатывать многомерные и разнообразные данные. Важной особенностью технологии машинного обучения является способность повышать точность и эффективность прогнозов по мере увеличения опыта и объема данных.

Слабой стороной машинного обучения является сложность интерпретации результатов, которые в

ряде случаев могут не иметь биологического смысла и практического применения. Кроме того, для обеспечения точности результатов при обучении алгоритма или модели необходимы большие объемы данных. Так же как и в случае применения обычных диагностических или прогностических моделей, качество выводов, сделанных на основе алгоритмов ИИ, зависит от характеристик набора данных, который используется для обучения модели. Как и в случае с традиционными методами, важно учитывать критерии включения и исключения в исследование. Например, модель для оценки выживаемости трансплантата печени, основанная на совместимости пар донора и реципиента, может быть неточной для реципиентов с гепатоцеллюлярной карциномой, если входной набор данных не включал достаточное количество таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритмы машинного обучения могут быть ценными инструментами, поддерживающими процесс принятия решений о выделении донорских органов, степени риска развития осложнений после трансплантации или подборе режима иммуносупрессивной терапии, что особенно актуально в условиях, когда неоптимальное использование донорских органов может приводить к увеличению смертности в листе ожидания или после трансплантации. Применение искусственного интеллекта может помочь получить новые знания на основе «старых» данных и внести существенный вклад в улучшение результатов трансплантации и повышение показателей выживаемости реципиентов солидных органов.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; 19 (3): 10–32. Gautier SV. Transplantologia XXI veka: vysokiye tekhnologii v meditsine i innovatsii v biomeditsinskoy nauke. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 19 (3): 10–32. doi: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32.
2. Шевченко ОП, Курабекова РМ, Шевченко АО, Олефиренко ГА, Макарова ЛВ, Муминов ИИ и др. Биомаркеры у реципиентов сердца. *Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620209*. 06.02.2015. Shevchenko OP, Kurabekova RM, Shevchenko AO, Ole-

- firenko GA, Makarova LV, Muminov II et al. Biomarkery u recipientov serdtsa. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii bazy dannykh* № 2015620209. 06.02.2015.
3. Курабеева РМ, Шевченко ОП, Цирульниковна ОМ, Олефиренко ГА, Гичкун ОЕ, Цирульниковна ИЕ и др. Биомаркеры у детей – реципиентов печени. *Свидетельство о государственной регистрации базы данных* № 2015620210. 06.02.2015. Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Olefirenko GA, Gichkun OE, Tsirulnikova IE et al. Biomarkery u detey – recipientov pecheni. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii bazy dannykh* № 2015620210. 06.02.2015.
 4. Готье С, Стародубов В, Габбасова Л, Хомяков С, Кучерявый А, Минина М. Национальный трансплантационный регистр: состояние и перспективы развития. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (S): 5–7. Gautier S, Starodubov V, Gabbasova L, Khomyakov S, Kucheryavyy A, Minina M. Natsional'nyy transplantatsionnyy registr: sostoyaniye i perspektivy razvitiya. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (S): 5–7.
 5. Ho DSW, Schierding W, Wake M, Saffery R, O'Sullivan J. Machine learning SNP based prediction for precision medicine. *Frontiers in genetics*. 2019; 10: 267.
 6. Niel O, Bastard P. Artificial intelligence improves estimation of tacrolimus area under the concentration over time curve in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2018; 31 (8): 940–941. doi: 10.1111/tri.13271.
 7. Ayllón MD, Ciria R, Cruz-Ramírez M, Pérez-Ortiz M, Gómez I, Valente R et al. Validation of artificial neural networks as a methodology for donor-recipient matching for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018; 24 (2): 192–203. doi: 10.1002/lt.24870.
 8. Naushad SM, Kutala VK. Artificial neural network and bioavailability of the immunosuppression drug. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25 (4): 435–441. doi: 10.1097/MOT.0000000000000770.
 9. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int*. 2021; 34 (3): 398–411. doi: 10.1111/tri.13818.
 10. Sapir-Pichhadze R, Kaplan B. Seeing the Forest for the Trees: Random Forest Models for Predicting Survival in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2020; 104 (5): 905–906. doi: 10.1097/TP.0000000000002923.
 11. Park SH, Mazumder NR, Mehrotra S, Ho B, Kaplan B, Ladner DP. Artificial Intelligence-related Literature in Transplantation: A Practical Guide. *Transplantation*. 2021; 105 (4): 704–708. doi: 10.1097/TP.0000000000003304.
 12. Edwards AS, Kaplan B, Jie T. A Primer on Machine Learning. *Transplantation*. 2021; 105 (4): 699–703. doi: 10.1097/TP.0000000000003316.
 13. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018; 2 (10): 719–731. doi: 10.1038/s41551-018-0305-z.
 14. Hackeling G. Mastering Machine Learning with scikit-learn: Packt Publishing Ltd; 2017. [1788298497].
 15. Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, Howell LP, Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol*. 2019; 6 (2374289519873088): Jan-Dec. doi: 10.1177/2374289519873088.
 16. Liu Y, Chen PC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. *Jama*. 2019; 322 (18): 1806–1816. doi: 10.1001/jama.2019.16489.
 17. Tharwat A. Classification assessment methods. *Applied Computing and Informatics*. 2020.
 18. Harrell FE. Resampling, validating, describing, and simplifying the model. In: *Regression modeling strategies*. Springer; 2001: 87–103.
 19. Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychological methods*. 2009; 14 (4): 323.
 20. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001; 45 (1): 5–32.
 21. Hummel AD, Maciel RF, Rodrigues RG, Pisa IT. Application of artificial neural networks in renal transplantation: classification of nephrotoxicity and acute cellular rejection episodes. *Transplant Proc*. 2010; 42 (2): 471–472. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.01.051.
 22. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D et al. Archetype Analysis Identifies Distinct Profiles in Renal Transplant Recipients with Transplant Glomerulopathy Associated with Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30 (4): 625–639. doi: 10.1681/ASN.2018070777.
 23. Zhou L, Tang L, Song AT, Cibrik DM, Song PX. A LASO Method to Identify Protein Signature Predicting Post-transplant Renal Graft Survival. *Stat Biosci*. 2017; 9 (2): 431–452. doi: 10.1007/s12561-016-9170-z.
 24. Yoo KD, Noh J, Lee H, Kim DK, Lim CS, Kim YH et al. A Machine Learning Approach Using Survival Statistics to Predict Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 017-08008. doi: 10.1038/s41598-8.
 25. Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-Onset Diabetes and Preexisting Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93 (12): 1794–1802. doi: 10.1016/j.mayocp.
 26. Doyle HR, Dvorchik I, Mitchell S, Marino IR, Ebert FH, McMichael J et al. Predicting outcomes after liver transplantation. A connectionist approach. *Ann Surg*. 1994; 219 (4): 408–415. doi: 10.1097/00000658-199404000-00012.
 27. Hughes VF, Melvin DG, Niranjan M, Alexander GA, Trull AK. Clinical validation of an artificial neural network trained to identify acute allograft rejection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001; 7 (6): 496–503. doi: 10.1053/jlts.2001.24642.
 28. Hoot N, Aronsky D. Using Bayesian networks to predict survival of liver transplant patients. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005: 345–349.
 29. Cruz-Ramírez M, Hervás-Martínez C, Fernández JC, Briceño J, de la Mata M. Predicting patient survival after liver transplantation using evolutionary multi-objective

- artificial neural networks. *Artif Intell Med*. 2013; 58 (1): 37–49. doi: 10.1016/j.artmed.2013.02.004.
30. Briceño J, Ayllón MD, Ciria R. Machine-learning algorithms for predicting results in liver transplantation: the problem of donor-recipient matching. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25 (4): 406–411. doi: 10.1097/MOT.0000000000000781.
 31. Lau L, Kankanige Y, Rubinstein B, Jones R, Christophi C, Muralidharan V et al. Machine-Learning Algorithms Predict Graft Failure After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2017; 101 (4): e125–e132. doi: 10.1097/TP.0000000000001600.
 32. Dorado-Moreno M, Pérez-Ortiz M, Gutiérrez PA, Ciria R, Briceño J, Hervás-Martínez C. Dynamically weighted evolutionary ordinal neural network for solving an imbalanced liver transplantation problem. *Artif Intell Med*. 2017; 77: 1–11. doi: 10.1016/j.artmed.2017.02.004.
 33. Haydon GH, Hiltunen Y, Lucey MR, Collett D, Gunson B, Murphy N et al. Self-organizing maps can determine outcome and match recipients and donors at orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2005; 79 (2): 213–218. doi: 10.1097/01.tp.0000146193.02231.e2.
 34. Tang J, Liu R, Zhang YL, Liu MZ, Hu YF, Shao MJ et al. Application of Machine-Learning Models to Predict Tacrolimus Stable Dose in Renal Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2017; 7 (42192). doi: 10.1038/srep42192.
 35. Thishya K, Vattam KK, Naushad SM, Raju SB, Kutala VK. Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation. *PLoS One*. 2018; 13 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0191921.
 36. Tapak L, Hamidi O, Amini P, Poorolajal J. Prediction of Kidney Graft Rejection Using Artificial Neural Network. *Healthc Inform Res*. 2017; 23 (4): 277–284. doi: 10.4258/hir.2017.23.4.277.
 37. Miller PE, Pawar S, Vaccaro B, McCullough M, Rao P, Ghosh R et al. Predictive Abilities of Machine Learning Techniques May Be Limited by Dataset Characteristics: Insights From the UNOS Database. *J Card Fail*. 2019; 25 (6): 479–483. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.01.018.
 38. Reeve J, Böhmig GA, Eskandary F, Einecke G, Gupta G, Madill-Thomsen K et al. Generating automated kidney transplant biopsy reports combining molecular measurements with ensembles of machine learning classifiers. *Am J Transplant*. 2019; 19 (10): 2719–2731. doi: 10.1111/ajt.15351.
 39. Bertsimas D, Kung J, Trichakis N, Wang Y, Hirose R, Vagefi PA. Development and validation of an optimized prediction of mortality for candidates awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019; 19 (4): 1109–1118. doi: 10.1111/ajt.15172.
 40. Scheffner I, Gietzelt M, Abeling T, Marschollek M, Gwinner W. Patient Survival After Kidney Transplantation: Important Role of Graft-sustaining Factors as Determined by Predictive Modeling Using Random Survival Forest Analysis. *Transplantation*. 2020; 104 (5): 1095–1107. doi: 10.1097/TP.0000000000002922.
- Статья поступила в редакцию 8.05.2021 г.
The article was submitted to the journal on 8.05.2021