

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ С ПОМОЩЬЮ МОНИТОРИНГА РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ПЛАЗМЫ КРОВИ

УДК 616.61–089.843–06–037–074

Поступила 12.08.2015 г.



В.А. Колесников, д.т.н., профессор, ректор¹;

А.К. Евсеев, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных и физико-химических медицинских технологий²;

А.Н. Ельков, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник отделения лечения острых отравлений²;

А.В. Пинчук, к.м.н., доцент, зав. отделением трансплантации почки и поджелудочной железы²;

Л.С. Коков, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения²;

Т.Г. Царькова, к.х.н., профессор кафедры технологии электрохимических процессов¹;

М.М. Гольдин, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных и физико-химических медицинских технологий²

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, 125047, Миусская пл., 9;

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, 129010, Большая Сухаревская пл., 3

Одной из серьезных проблем трансплантологии является невозможность достоверного прогнозирования начальной функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования — оценка достоверности прогноза развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки на основе данных мониторинга редокс-потенциала (РП) в плазме крови.

Материалы и методы. На базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) обследовано 60 пациентов после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде. Были сформированы две группы: 1-я — с отсутствием осложнений в послеоперационном периоде (n=36) и 2-я — с наличием осложнений (n=24). Всего проведено 982 анализа. Состояние трансплантата оценивали на основании клинических наблюдений, лабораторных данных, УЗИ и пункционной биопсии трансплантата. Электрохимические измерения РП выполняли на платиновом микроэлектроде. Экспериментальные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft), EViews 8.0 (IHS Global, Inc.) и Visual Basic 6.0 IDE (Microsoft).

Результаты. Прогнозирование выполняли в форме оценки вероятности развития осложнения как функции статистических характеристик клиничко-лабораторных параметров. Сравнение динамики изменения средних величин РП в исследованных группах пациентов в процессе мониторинга показало, что разница между ними уже к 5-м суткам достигает 12 мВ, а к 10-м суткам — 18 мВ. При этом даже на 25-е сутки разница в средних величинах РП остается не ниже 10 мВ. Для оценки зависимости вероятности возникновения осложнений от величины РП в плазме крови была использована модель пробит-анализа, применявшаяся ранее только для оценки результатов в токсикологии. Нормальный характер распределения был доказан с помощью пяти критериев проверки на симметричность и на значение эксцесса. Метод пробит-анализа позволил оценить вероятность развития осложнения в зависимости от величины РП на выбранные сутки послеоперационного периода в процессе нахождения пациента в стационаре.

Таким образом, доказана высокая вероятность раннего прогнозирования осложнений у пациентов с трансплантированной почкой при использовании мониторинга РП.

Ключевые слова: трансплантация почки; осложнения после трансплантации; редокс-потенциал; пробит-анализ.

Для контактов: Гольдин Марк Михайлович, e-mail: markmgold@gmail.com

English

Prediction of Complication Development after Kidney Transplantation Using Blood Plasma Redox Potential Monitoring

V.A. Kolesnikov, DSc, Professor, Rector¹;

A.K. Evseyev, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Physicochemical Medical Technologies²;

A.N. Elkov, PhD, Senior Researcher, Department of Treatment of Acute Poisoning²;

A.V. Pinchuk, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation²;

L.S. Kokov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Rentgenosurgical Methods of Diagnosing and Treatment²;

T.G. Tsarkova, PhD, Professor, Department of the Technology of Electrochemical Processes¹;

M.M. Goldin, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cellular and Physicochemical Medical Technologies²

¹D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 9 Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russian Federation;

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129010, Russian Federation

A problem of great concern in transplantology is inability of reliable prediction of the initial function of the graft in the early postoperative period.

The aim of the investigation was to assess reliability of predicting complications in the early postoperative period after kidney transplantation on the basis of the data obtained by monitoring redox-potential (RP) in blood plasma.

Materials and Methods. 60 patients were examined after kidney transplantation in the early postoperative period in N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care (Moscow). Two groups were formed: group 1 without complications in the postoperative period (n=36) and group 2 with complications (n=24). A total of 982 analyses were performed. Graft condition was evaluated basing on clinical observations, laboratory findings, US examination and needle graft biopsy. Electrochemical measurements were performed using platinum microelectrode. Experimental data were analyzed by the software packages Statistica 6.0 (StatSoft), EViews 8.0 (IHS Global, Inc.) and Visual Basic 6.0 IDI (Microsoft).

Results. Prediction was made by assessing the probability of complication development as a function of statistical characteristics of clinical and laboratory parameters. Comparison of the mean RP values dynamics in the examined groups in the course of monitoring showed, that the difference between them has reached 12 mV already by day 5, and 18 mV by day 10. And even on day 25 the difference in the mean RP values remains not less than 10 mV. To assess the dependence of complication occurrence probability on the RP value in blood plasma probit analysis, which has been previously used only in toxicology, was applied. The normal character of distribution was proved with the help of five criteria of testing for symmetry and for excess value. The application of probit analysis enabled us to assess the probability of complication development depending on the RP value on a selected day of the postoperative period during the patient's hospital stay.

Thus, application of RP monitoring proved to give a high probability of early prediction of complications in patients with transplanted kidney.

Key words: kidney transplantation; complications after transplantation; redox-potential; probit analysis.

Осложнения у пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансплантации органов диагностируются и оцениваются на основании анализа комплекса клинических и лабораторных данных о состоянии различных систем организма. В последнее время интерес вызывают методы, позволяющие получить информацию о функционировании одной из систем организма, а именно окислительно-восстановительной системы, например в виде баланса про- и антиоксидантов в организме [1]. Нарушение деятельности систем организма, связанное с протеканием патологических процессов, может приводить как к повышению уровня прооксидантов (в крайнем случае — к окислительному стрессу), так и к торможению естественных процессов окисления. Особого внимания заслуживает тот факт, что нарушение функционирования окислительно-восстановительной системы носит не локальный характер, а находит быстрое

отражение в функционировании организма в целом. Немаловажно, что оценка состояния окислительно-восстановительной системы может быть проведена с применением простых методов анализа жидких сред организма (кровь, плазма крови и т.д.).

Ранняя диагностика состояния баланса про- и антиоксидантов может быть осуществлена с помощью электрохимической методики измерения потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови, или так называемого редокс-потенциала (РП) [2]. Установлено, что измеренная величина потенциала платинового электрода в плазме крови пациента является интегральным показателем окислительно-восстановительного баланса [3]. Кроме того, обнаружено, что мониторинг величины РП может быть использован не только с диагностической целью, но и (благодаря чувствительности окислительно-восстановительной системы организма) с прогностической, о

чем свидетельствует возможность нахождения с его помощью признаков дисфункции за несколько дней до подтверждения на основании клинико-лабораторных данных [4].

Известно, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов с трансплантированной почкой могут проявляться дисфункции, включающие острый тубулярный некроз, отторжение, токсичность иммуносупрессивных препаратов, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной вены и постбиопсийные почечные артериовенозные мальформации. Острое отторжение обычно протекает на 4–5-е сутки после трансплантации [5]. Данная ситуация обуславливает актуальность разработки прогностического критерия развития осложнений у пациентов с трансплантированной почкой.

Цель исследования — оценка достоверности прогноза развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки на основе данных мониторинга редокс-потенциала (РП) в плазме крови.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов в НИИ им. Н.В. Склифосовского (Москва) после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде, который, согласно [6], составлял не более 30 сут. Были сформированы две группы: 1-я — пациенты с отсутствием осложнений в послеоперационном периоде ($n=36$) и 2-я — с наличием таких осложнений ($n=24$). Всего проведено 982 анализа (521 и 461 измерение в 1-й и 2-й группах соответственно). Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. От каждого пациента получено информированное согласие.

Состояние трансплантата оценивали на основании клинических наблюдений с использованием широкого спектра лабораторных данных, а также ультразвуковой диагностики и пункционной биопсии трансплантата. Плазму крови получали центрифугированием в течение 15 мин при 1500 g на центрифуге 3.12 CR (Jouan, Франция) цельной крови, заготовленной с использованием вакуумной системы пробоотбора в пробирки с гепарином лития. Объем образцов для исследования составлял 2 мл.

Измерения РП в плазме крови проводили на платиновом микроэлектроде относительно насыщенного хлорсеребряного электрода сравнения. Платиновый электрод был выбран в качестве рабочего, поскольку его поверхность покрыта оксидами платины, состав которых зависит от окислительно-восстановительных свойств тестируемой среды. Потенциостат IPC-Pro L («Кронас», Россия) был использован для записи зависимостей потенциала от времени. Время регистрации составляло 15 мин. Перед каждым измерением электрод подвергался предварительной электрохимической обработке [2].

Экспериментальные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica 6.0

(StatSoft), EViews 8.0 (IHS Global Inc.) и Visual Basic 6.0 IDE (Microsoft).

Результаты и обсуждение. Одним из важных критериев оценки состояния пациента в раннем послеоперационном периоде является прогноз развития осложнений, поскольку они весьма существенно влияют на течение заболевания и результаты лечения. Такой прогноз может быть выполнен в форме оценки вероятности развития осложнения как функции статистических характеристик клинико-лабораторных параметров.

В ходе проведенного ранее анализа средних величин РП в плазме крови у пациентов исследованных групп в послеоперационном периоде [7] были обнаружены существенные различия. При сравнении динамики изменения средней величины РП в процессе мониторинга выявлено, что разница между средними величинами РП в группах уже к 5-м суткам достигает 12 мВ, а к 10-м суткам — 18 мВ. При этом даже на 25-е сутки разница в средних величинах РП остается не ниже 10 мВ.

Принимая во внимание, что отсутствие или наличие осложнения является качественной характеристикой, для оценки зависимости вероятности возникновения осложнений от величины РП в плазме была выбрана модель пробит-анализа [8].

Пробит-анализ, применяемый в различных областях, впервые был использован в токсикологии для оценки влияния дозы токсиканта на исход заболевания. Это статистический метод анализа зависимости бинарных переменных от множества факторов, базирующийся на нормальном распределении. Пробит-модель позволяет оценить вероятность того, что анализируемая (зависимая) переменная примет значение «1» при заданных значениях факторов (т.е. это оценка доли «единиц» при данном значении факторов).

Его основой является интерпретация функции

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-t^2/2} dt$$

стандартного нормального распределения $N(0, 1)$ как условной вероятности события при заданном значении ее аргумента, в качестве которого используется линейное преобразование наблюдаемой величины.

Рассмотрим сумму S линейной функции от E , с неопределенными пока коэффициентами α и β , и от случайной ошибки U , имеющей стандартное нормальное распределение $N(0, 1)$, т.е.

$$S = \alpha + \beta E + U.$$

Величина S обладает следующим свойством P :

$$P(S > 0 | E = e) = P(\alpha + \beta e + U > 0) = P[U > -(\alpha + \beta e)] = 1 - \Phi[-(\alpha + \beta e)] = \Phi(\alpha + \beta e).$$

Если считать, что неудаче операции соответствует значение $S > 0$, то тогда коэффициенты α и β могут быть оценены на основании выборочных данных методом максимума правдоподобия. Логарифмическую функцию правдоподобия можно записать в виде

$$l(\alpha, \beta) = \sum_{i: S > 0} \ln[\Phi(\alpha + \beta \cdot e_i)] + \sum_{i: S < 0} \ln[1 - \Phi(\alpha + \beta \cdot e_i)],$$

где e_i — величина РП i -го пациента.

Максимизация данной функции по неизвестным параметрам α и β позволяет получить оценки параметров. Качество полученной модели пробит-анализа оценивали с помощью аналогов коэффициента детерминации R^2 для обычной линейной регрессии, а именно коэффициентов детерминации:

$$\text{MacFadden } R^2 = 1 - \frac{L_1}{L_0} \text{ и } \text{pseudo } R^2 = 1 - \frac{1}{1 + 2(L_1 - L_0)/n},$$

где L_1 — значение максимума $l(\alpha, \beta)$ по обоим переменным, а L_0 — максимальное значение логарифмической функции правдоподобия для тривиальной модели, т.е. $l(\alpha, 0)$ [9].

Одной из важных задач настоящего исследования явилось проведение анализа экспериментальных данных с целью проверки их соответствия модели нормального распределения вероятностей. Это служило необходимой предпосылкой для корректного применения пробит-анализа. Из-за типичных для клинических исследований небольших объемов выборок надежная

оценка плотности распределения по имеющимся данным является весьма проблематичной, выбор нормального распределения может считаться оптимальным с позиций принципа максимума энтропии [10]. Однако необходимо убедиться, что такой выбор не опровергается результатами применения статистических критериев проверки нормальности распределений.

Процедуры проверки отклонения выборочных распределений от нормального выполняли в соответствии со стандартом [11]. Нами были использованы критерии проверки на симметричность и на значение эксцесса, а также критерий Шапиро–Уилка и критерий Эппса–Палли [12, 13]. В дополнение к ним применен критерий, основанный на анализе нормированного среднего абсолютного отклонения [14].

Использование данного стандарта на практике осложняется тем, что не все включенные в него критерии реализованы в распространенных статистических пакетах, а приведенные в стандарте таблицы крити-

Сравнительная динамика средних значений редокс-потенциала по суткам и некоторые выборочные характеристики в группах без осложнений и с осложнениями

Сутки	Группа без осложнений				Группа с осложнениями			
	n	d	g_1	b_2	n	d	g_1	b_2
1-е	21	0,7570	-0,1854	2,6099	9	0,7483	0,1954	2,9341
2-е	16	0,8420	0,1116	2,1206	8	0,7656	0,0771	2,9196
3-и	13	0,7847	0,2844	2,3128	7	0,8466	0,0936	1,8910
4-е	12	0,8715	-0,1837	1,8635	7	0,8796	0,2361	1,7591
5-е	14	0,8248	0,0150	2,2998	10	0,7170	-0,0413	3,6655
6-е	15	0,8778	0,1130	1,7365	14	0,8169	-0,0820	2,2758
7-е	21	0,8496	0,1672	1,9266	14	0,7372	-0,2410	4,0035
8-е	25	0,8180	-0,4110	2,5019	20	0,7236	-0,1613	4,1224
9-е	24	0,7930	-0,7701	3,7151	17	0,7863	-0,4123	3,0752
10-е	22	0,7870	-0,6938	2,7733	19	0,8373	-0,2530	2,1508
11-е	17	0,8056	0,2081	2,2472	16	0,8523	0,3656	1,9621
12-е	18	0,8202	-0,3295	2,4292	13 ⁵	0,9047	-0,1297	1,6779
13-е	21	0,8064	-0,5267	2,9883	16 ^{1,2,3,4}	0,7373	-1,4769	5,7205
14-е	25	0,7993	0,1794	2,8546	15 ^{1,3,4}	0,7809	-1,0541	3,9114
15-е	28	0,7700	-0,7406	3,4350	21 ^{1,3,4}	0,7568	-0,7760	3,0246
16-е	24	0,7496	0,0439	2,8017	17 ^{1,2,3,4}	0,7077	-1,2388	5,5729
17-е	18	0,7926	-0,5587	2,6149	17 ^{1,2,3,4}	0,7087	-1,5177	5,8987
18-е	15	0,8446	0,2212	2,0916	14	0,8850	-0,3068	1,7385
19-е	17	0,8571	0,4793	2,2698	9 ³	0,9186	-0,1221	1,4754
20-е	21 ^{3,5}	0,8843	-0,1335	1,7701	12	0,7985	-0,5842	2,4928
21-е	24	0,8301	-0,1100	2,0264	10	0,8623	-0,5949	2,5278
22-е	21	0,7938	-0,6166	2,9776	16	0,7957	-0,6675	2,6158
23-и	16	0,8142	0,0261	1,9599	14	0,7635	-0,5272	3,1462
24-е	7	0,7810	-0,1197	2,5679	9	0,8246	0,2861	2,0881
25-е	9	0,8687	0,3444	1,6889	9	0,8624	-0,1695	1,7779

Примечание. Для значений, отмеченных жирным шрифтом, получено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие выборочного распределения от нормального: ¹ — по критерию проверки на симметричность; ² — по критерию проверки на значение эксцесса; ³ — по критерию Шапиро–Уилка; ⁴ — по критерию Эппса–Палли; ⁵ — по критерию проверки на значение нормированного среднего абсолютного отклонения. Здесь n — объем выборки; $d = \frac{1}{nS^*} \sum |x_i - \bar{x}|$ — выборочное нормированное среднее абсолютное отклонение; $g_1 = \frac{1}{n(s^*)^3} \sum (x_i - \bar{x})^3$ — выборочный коэффициент асимметрии; $b_2 = \frac{1}{n(s^*)^4} \sum (x_i - \bar{x})^4$ — выборочный коэффициент эксцесса; $(s^*)^2 = \frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{x})^2$ — выборочная дисперсия.

ческих значений являются неполными, т.е. содержат пропуски. Поэтому значение критерия Шапиро–Уилка вычисляли с помощью программы Statistica, в то время как величины критериев проверки на симметричность, на значение эксцесса, а также критерий Эппса–Палли рассчитывали с помощью специально разработанного вспомогательного программного кода. Критические значения для отсутствующих в таблицах объемов выборок критериев проверки на симметричность, на значение эксцесса и нормированного среднего абсолютного отклонения рассчитывали посредством интерполяции, а для критерия Эппса–Палли было использовано нормализующее преобразование

[15]. Результаты проверки выборочных распределений на отклонение от нормального закона отражены в таблице.

Как видно из таблицы, в 1-й группе выборочные распределения практически для всех суток (кроме 20-х) успешно прошли проверку на нормальность по пяти критериям, четыре из которых входят в стандарт. Что касается 2-й группы, то отклонения от нормального закона, согласно указанным критериям, фиксируются только начиная с 12-х суток. Таким образом, применение нормального закона вероятностей для построения моделей прогноза осложнений вполне допустимо в начальном послеоперационном

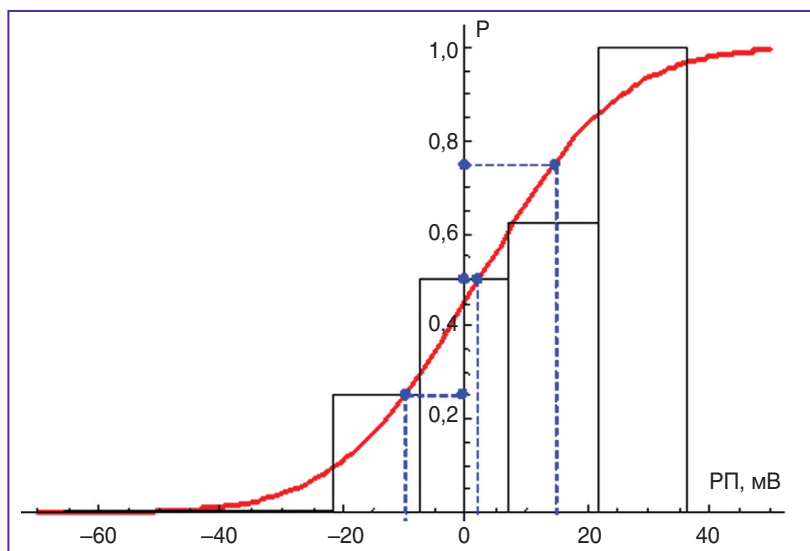


Рис. 1. Аппроксимация зависимости условной вероятности развития осложнений от величины РП в плазме крови на 6-е сутки после операции пересадки почки на основе выборочных данных с помощью пробит-кривой

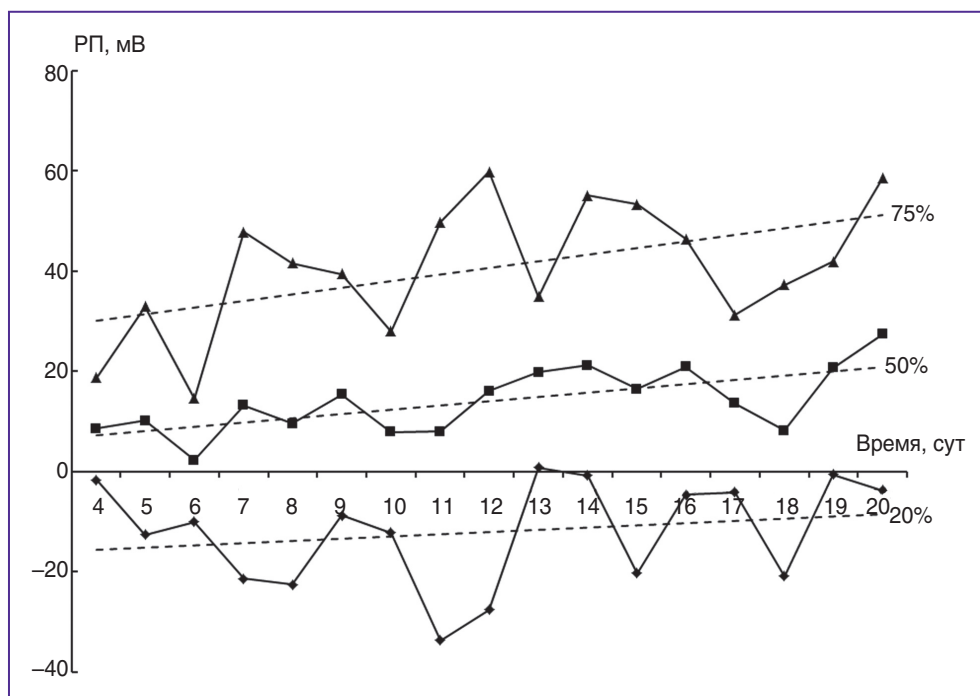


Рис. 2. Динамика изменения условной вероятности развития осложнений (25, 50, 75%) в зависимости от времени послеоперационного мониторинга

периоде, т.е. именно тогда, когда такой прогноз является актуальным.

Использование метода пробит-анализа позволило оценить вероятность развития осложнения в зависимости от величины РП на выбранные сутки послеоперационного периода в процессе нахождения пациента в стационаре. Пример графической интерпретации вероятности развития осложнения на выбранные сутки представлен на рис. 1.

Таким образом, в ходе анализа экспериментальных данных исследованных групп пациентов с помощью пробит-анализа были определены величины условной вероятности развития осложнений в зависимости от суток послеоперационного мониторинга (рис. 2).

Заключение. Графическая интерпретация вероятности развития осложнения на выбранные сутки и анализ экспериментальных данных у пациентов после трансплантации почки с помощью пробит-анализа позволяют определить условную вероятность развития осложнений в зависимости от суток послеоперационного мониторинга редокс-потенциала. Доказана высокая вероятность раннего прогнозирования осложнений у пациентов с трансплантированной почкой при использовании мониторинга редокс-потенциала.

Финансирование исследования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №142900194); Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

- Rael L.T., Bar-Or R., Mains C.W., Slone D.S., Levy A.S., Bar-Or D. Plasma oxidation-reduction potential and protein oxidation in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009; 26(8): 1203–1211, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2008-0816>.
- Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russian Journal of Electrochemistry* 2010; 46(5): 537–541, <http://dx.doi.org/10.1134/s1023193510050071>.
- Goldin M.M., Volkov A.G., Khubutiya M.S., Kolesnikov V.A., Blanchard G.J., Evseev A.K., Goldin M.M., Teselkin Yu.O., Davydovh B.V. Redox potential measurement in aqueous solutions and biological media. *ECS Transactions* 2008; 11(21): 39–49, <http://dx.doi.org/10.1149/1.2928905>.
- Пинчук А.В., Александрова И.В., Гольдин М.М., Евсеев А.К., Сорокин Б.А. Оценка состояния и качества лечения пациентов после трансплантации почки с помощью мониторинга редокс-потенциала сыворотки крови. *Трансплантология* 2011; 2–3: 29–33.
- Dubovsky E.V., Russell C.D., Erbas B. Radionuclide evaluation of renal transplants. *Semin Nucl Med* 1995; 25(1): 49–59, [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-2998\(05\)80006-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-2998(05)80006-6).
- Ko G.-Y., Sung K.-B., Yoon H.-K., Lee S. Early posttransplantation portal vein stenosis following living donor liver transplantation: percutaneous transhepatic primary stent placement. *Liver Transpl* 2007; 13(4): 530–536, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21068>.
- Goldin M.M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation* 2015; 99(6): 1288–1292, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000519>.
- Finney D.J. *Probit analysis*. Cambridge University Press; 2009; 272 p.
- Nosko V.P. *Эконометрика для начинающих (дополнительные главы)*. М: ИЭПП; 2005; 379 с.
- Ту Дж., Гонсалес Р. Принципы распознавания образов. М: Мир; 1978; 412 с.
- ГОСТ Р ИСО 5479-2002. Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения. М: Изд-во стандартов; 2002.
- Кобзарь А.И. *Прикладная математическая статистика*. М: Физматлит; 2008; 816 с.
- Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Сравнительный анализ критериев проверки отклонения распределения от нормального закона. *Метрология* 2005; 2: 3–24.
- Большев Л.Н., Смирнов Н.В. *Таблицы математической статистики*. М: Наука; 1983; 416 с.
- Гайдышев И.П. *Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++*. СПб: БХВ-Петербург; 2004; 504 с.

References

- Rael L.T., Bar-Or R., Mains C.W., Slone D.S., Levy A.S., Bar-Or D. Plasma oxidation-reduction potential and protein oxidation in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009; 26(8): 1203–1211, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2008-0816>.
- Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russian Journal of Electrochemistry* 2010; 46(5): 537–541, <http://dx.doi.org/10.1134/s1023193510050071>.
- Goldin M.M., Volkov A.G., Khubutiya M.S., Kolesnikov V.A., Blanchard G.J., Evseev A.K., Goldin M.M., Teselkin Yu.O., Davydovh B.V. Redox potential measurement in aqueous solutions and biological media. *ECS Transactions* 2008; 11(21): 39–49, <http://dx.doi.org/10.1149/1.2928905>.
- Pinchuk A.V., Aleksandrova I.V., Goldin M.M., Evseev A.K., Sorokin B.A. Assessment of the state and quality of treatment in posttransplant kidney patients, by monitoring the serum redox potential. *Transplantologiya* 2011; 2–3: 29–33.
- Dubovsky E.V., Russell C.D., Erbas B. Radionuclide evaluation of renal transplants. *Semin Nucl Med* 1995; 25(1): 49–59, [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-2998\(05\)80006-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-2998(05)80006-6).
- Ko G.-Y., Sung K.-B., Yoon H.-K., Lee S. Early posttransplantation portal vein stenosis following living donor liver transplantation: percutaneous transhepatic primary stent placement. *Liver Transpl* 2007; 13(4): 530–536, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21068>.
- Goldin M.M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation* 2015; 99(6): 1288–1292, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000519>.
- Finney D.J. *Probit analysis*. Cambridge University Press; 2009; 272 p.
- Nosko V.P. *Ekonometrika dlya nachinayushchikh*

(*dopolnitel'nye glavy*) [Econometrics for beginners (additional chapters)]. Moscow: IEPP; 2005; 379 p.

10. Tu Dzh., Gonsales R. *Printsipy raspoznavaniya obrazov* [Principles of image recognition]. Moscow: Mir; 1978; 412 p.

11. GOST R ISO 5479-2002. *Statisticheskie metody. Proverka odkloneniya raspredeleniya veroyatnostey ot normal'nogo raspredeleniya* [GOST R ISO 5479-2002. Statistical methods. Testinig probability distribution variance from the normal distribution]. Moscow: Izd-vo standartov; 2002.

12. Kobzar' A.I. *Prikladnaya matematicheskaya statistika*

[Applied mathematical statistics]. Moscow: Fizmatlit; 2008; 816 p.

13. Lemeshko B.Yu., Lemeshko S.B. Comparative analysis of criteria for testing probability distribution variance from the normal law. *Metrologiya* 2005; 2: 3–24.

14. Bol'shev L.N., Smirnov N.V. *Tablitsy matematicheskoy statistiki* [Mathematical statistics tables]. Moscow: Nauka; 1983; 416 p.

15. Gaydyshev I.P. *Reshenie nauchnykh i inzhenernykh zadach sredstvami Excel, VBA i C/C++* [Solution of scientific and engineering tasks using Excel, VBA и C/C++]. Saint Petersburg: BKhV-Peterburg; 2004; 504 p.