

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕУДАЧ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПОМОЩИ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Лапштаева А.В.¹, Сычев И.В.², Кузнецова А.А.¹, Вирысова А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Саранск, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава
России», Москва

Цель исследования - выявить персонализированные прогностические факторы риска развития неблагоприятного исхода программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием с использованием многофакторного регрессионного анализа. Проведен ретроспективный анализ данных 528 пациенток, прошедших комплексное обследование. Женщины были разделены на 2 группы по результатам проведённого лечения для выявления ключевых факторов, влияющих на развитие индуцированной беременности. В 1-ю группу (основную) вошли 343 пациентки с неблагоприятным исходом процедуры (отрицательный тест на β -субъединицу хорионического гонадотропина человека в крови или его несоответствие норме после подсадки эмбрионов, а также отсутствие плодного яйца в полости матки по результатам ультразвукового исследования), 2-ю группу (группу контроля) составили 185 пациенток с наступившей беременностью после проведенной программы. При помощи регрессионного анализ путем пошагового исключения на основании критерия Хи-квадрат Вальда были получены предикторы и сформирована модель прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода индуцированной беременности. Совокупность факторов: концентрация прогестерона менее 16 нмоль/л на 20-22-й день м. ц., IL-1 α на 3-й день м. ц. менее 11,4 пг/мл, пролактин на 3-й день м. ц. более 363,8 мЕд/мл, носительство генотипов T/T rs16944 гена IL-1 β и C/C rs1800587 гена IL-1 α , толщина эндометрия на 2-й день м. ц. более 5 мм - обладают точностью 89,2% и способностью объяснять 77,6% вариации исходов. Данный подход учитывает индивидуальные особенности пациентки и позволяет прогнозировать вероятность неудачи с высокой степенью статистической значимости. Предложенная модель имеет перспективу интеграции в клиническую практику для оптимизации лечения и снижения экономических затрат на проведение процедуры за счет выделения группы с низкой эффективностью процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: индуцированная беременность, персонализированная медицина, экстракорпоральное оплодотворение, трубно-перитонеальное бесплодие, прогестерон, пролактин, интерлейкин-1, цитокины.

IDENTIFICATION OF PROGNOSTIC RISK FACTORS FOR INDUCED PREGNANCY FAILURE BY REGRESSION ANALYSIS

Lapshtaeva A.V.¹, Sychev I.V.², Kuznecova A.A.¹, Viryasova A.A.¹

¹National Research Mordovia State University, Saransk, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The aim of the study is to identify personalized prognostic risk factors for the development of an unfavorable outcome of in vitro fertilization programs in women with tuboperitoneal infertility using multivariate regression analysis. A retrospective analysis of 528 patients who underwent a comprehensive examination was performed. Women were divided into 2 groups based on the results of the treatment to identify the key factors affecting the development of induced pregnancy. Group 1 (main) included 343 patients with an unfavorable outcome of the procedure (a negative test for a β - a unit of human chorionic gonadotropin in the blood or its non-compliance with the norm after implantation of embryos, as well as the absence of a fetal egg in the uterine cavity according to ultrasound results), group 2 (control group) consisted of 185 patients with pregnancy after the program. Using regression analysis by stepwise exclusion based on the Chi-square Wald test, predictors were obtained and a model for predicting the risk of developing an unfavorable outcome of induced pregnancy was formed. Combination of factors: progesterone concentration less than 16 nmol/L on days 20-22 of BW, IL-1 α on day 3 of BW less than 11.4 pg/mL, prolactin on day 3 m.c. more than 363.8 mU/mL, carriage of the T/T rs16944 genotypes of the IL-1 gene β and C/C rs1800587 gen IL-1 α , endometrial thickness on day 2 m.c. more than 5 mm - have an accuracy of 89.2% and the ability to explain 77.6% of the variation in outcomes. This approach takes into account the individual characteristics of the patient and makes it possible to predict the likelihood of failure with

a high degree of reliability. The proposed model has the prospect of integration into clinical practice to optimize treatment and reduce the economic costs of the procedure due to the allocation of a group with low efficiency of the in vitro fertilization procedure.

Keywords: induced pregnancy, personalized medicine, in vitro fertilization, tuboperitoneal infertility, progesterone, prolactin, interleukin-1, cytokines.

Введение

Количество проведенных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в России увеличивается ежегодно, что отражает не только высокую востребованность метода, но и его относительно низкую эффективность, требующую в ряде случаев проведения повторных попыток. В среднем почти две трети протоколов завершаются неудачной имплантацией [1]. Принимая во внимание большие экономические траты, необходимые для проведения процедуры, инвазивность и относительно низкую эффективность ЭКО, вопрос о начале и продолжении лечения бесплодия данным методом представляет собой сложную задачу. На этапе отбора и подготовки пациенток для оказания высокотехнологичной медицинской помощи с использованием ЭКО каждая женщина проходит комплексное клинико-лабораторное обследование, направленное на выявление факторов, снижающих шансы на успешное завершение лечения. Преимущественное значение отводится таким критериям, как фактор бесплодия, возраст, индекс массы тела, параметры гормонального профиля и овариального резерва [2]. Однако данные показатели не обладают необходимой высокой диагностической ценностью.

Более чем 60% случаев неудачных попыток имплантации при индуцированной беременности обусловлены неадекватной восприимчивостью эндометрия, регулируемой материнскими нейро-эндокринно-иммунными взаимодействиями, и только в остальной части случаев неблагоприятный исход предопределен качеством эмбриона [3; 4]. Несомненно, результат процедуры зависит от множества факторов и определяется в том числе индивидуальными особенностями каждой пациентки.

Учитывая многофакторный характер процесса наступления индуцированной беременности, актуальным является выявление сочетания современных лабораторных предикторов неудачных исходов программ ЭКО для их дальнейшего совершенствования и повышения эффективности за счет внедрения предиктивного и персонализированного подхода [5]. Среди лабораторных маркеров неудач индуцированной беременности наибольшее внимание было уделено прогностическому уровню прогестерона, вероятно, ввиду его прямого влияния на восприимчивость эндометрия [6; 7]. Разработка методов прогнозирования, основанных на личных характеристиках пациенток, в том числе молекулярно-генетических, позволит оптимизировать тактику ведения пациенток, повысить результативность использования данного метода лечения бесплодия, а также сделать его

экономически рациональным за счет выделения групп пациенток с низкой эффективностью процедуры.

Цель исследования - выявить персонализированные прогностические факторы риска развития неблагоприятного исхода программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием с использованием многофакторного регрессионного анализа на основании показателей лабораторных и инструментальных методов исследования.

Материалы и методы исследования

Ранее коллективом авторов были проведены исследования, где в рамках однофакторного анализа были выявлены клиничко-лабораторные факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом программы ЭКО [8]. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (протокол № 68 от 31.03.2015 г.). Все участники дали письменное информированное добровольное согласие на проведение обследования до включения в исследование. В течение 10 лет было проведено обследование 738 женщин с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие». На основе ретроспективного анализа амбулаторных карт и амбулаторного приема в исследование было отобрано 528 женщин в соответствии с критериями включения (возраст женщин 18-49 лет; трубно-перитонеальный фактор бесплодия; нормальный овариальный резерв (по данным гормонального исследования и ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза); отсутствие патологии эндометрия по данным УЗИ; перенос только эмбрионов хорошего качества; нормальный кариотип обоих супругов) и исключения (патология, при которой проведение базовой программы ЭКО противопоказано), средний возраст которых составил $33,9 \pm 3,6$ года. Всем пациенткам проведено обследование согласно приказам Министерства здравоохранения России «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (№ 107н от 30.08.2012 и № 803н 31.07.2020) и клиническим рекомендациям (протоколам лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». Стимуляция суперовуляции проводилась с помощью «короткого» протокола, с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антагонистов гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ). Всем женщинам был осуществлен перенос эмбрионов только хорошего качества.

Содержание β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), прогестерона, пролактина, интерлейкина-1 α (IL-1 α) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «ХЕМА» и ООО «Цитокин» согласно инструкциям

производителей на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal lab (Adaltis, Италия).

Носительство полиморфизмов генов IL-1 α rs1800587 (C/T) и IL-1 β rs16944 (C511T) было определено методом ПЦР с последующим секвенированием с использованием наборов для циклического сиквенса Big Dye® Terminator Cycle Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems). Анализ нуклеотидных последовательностей выполняли с помощью программ Peak Trace, Sequence Scanner v.1.0, Chromas Lite v.2.1.1, Vector NTI Advance 10.

Диагностика беременности проводилась на 15-й день после переноса эмбриона в полость матки на основании определения в сыворотке концентрации ХГЧ и на 21-й день с помощью УЗИ.

В дальнейшем пациентки были распределены на 2 группы: 1-я группа (основная) - 343 (65%) пациентки с неблагоприятным исходом индуцированной беременности (на основании отрицательного теста на β -субъединицу ХГЧ в крови или его несоответствие норме после подсадки эмбрионов, а также отсутствие плодного яйца в полости матки по результатам УЗИ) и 2-я группа (группа контроля) - пациентки с наступившей беременностью после проведенной программы ЭКО (на основании положительного теста на β -субъединицу ХГЧ в крови и его соответствие норме после подсадки эмбрионов, а также наличие плодного яйца в полости матки по результатам УЗИ), в количестве 185 человек (35%). Средний возраст в группе 1 составил $31,2 \pm 4,1$ года, в группе 2 – $32,5 \pm 3,8$ года, статистически значимых различий выявлено не было. Группы были сопоставимы по основным клинко-анамнестическим критериям (перенесенные гинекологические заболевания, количество предыдущих попыток ЭКО).

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Для формирования модели прогноза риска развития неблагоприятного исхода индуцированной беременности выполнялся регрессионный анализ путем пошагового исключения на основании критерия Хи-квадрат Вальда. Статистическая значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Персонализированная медицина является перспективным направлением в здравоохранении, основанным на индивидуальном подходе, молекулярной диагностике и анализе интегрированных данных. Внедрение данного подхода в репродуктивную медицину позволит не только повысить эффективность лечения бесплодия, но и улучшить экономическую обоснованность терапии. Большинство известных прогностических индикаторов индуцированной беременности основаны на анализе полученной фолликулярной жидкости на этапе трансвагинальной пункции или в крови в день введения триггера овуляции,

то есть в процессе уже начатого протокола ЭКО [6; 7; 9]. В связи с актуальностью темы и отсутствием высокочувствительных моделей прогнозирования существует необходимость в выявлении предикторов и разработке методик прогнозирования неудач до потенциального включения женщины в программу, то есть на этапе отбора – преконцептивном этапе.

Ввиду полиэтиологичной природы формирования индуцированной беременности, определение комбинации современных маркеров, ассоциированных с неудачей программ ЭКО, представляет значительный научный и клинический интерес. В результате многофакторного логистического регрессионного моделирования были получены предикторы и сформирована модель прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода индуцированной беременности (табл. 1).

Таблица 1

Результаты многофакторного логистического регрессионного моделирования
прогностических факторов риска развития неудачного исхода индуцированной
беременности

Параметр	Коэффициент регрессии B±SE	Доверительный интервал	Отношение шансов	P-value
Константа	-4,659±1,782	[-9,45; -2,902]	—	<0,001
Прогестерон на 20-22-й день м. ц. менее 16 нмоль/л	3,115±0,095	[0,753; 7,11]	22,54 [2,12; 1224,37]	<0,001
Генотип Т/Т гена IL-1β	2,896±0,922	[1,003; 8,346]	18,09 [2,73; 4214,09]	<0,001
IL-1α на 3-й день м. ц. менее 11,4 пг/мл	2,685±0,662	[0,869; 6,964]	14,65 [2,38; 1058,28]	0,016
Генотип С/С гена IL-1α	2,445±0,758	[0,492; 7,986]	11,53 [1,64; 2940,81]	0,019
Пролактин на 3-й день м. ц. более 363,8 мЕд/мл	1,978±0,49	[0,522; 5,137]	7,22 [1,69; 170,24]	0,029

Толщина эндометрия на 2-й день м. ц. более 5 мм	1,756±0,25	[0,39; 5,958]	5,79 [1,48; 386,89]	0,038
--	------------	---------------	------------------------	-------

Примечание: составлено авторами.

Моделирование выполнялось с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда. Концентрация прогестерона на 20-22-й день менструального цикла (м. ц.) менее 16 нмоль/л повышает неблагоприятный исход ЭКО в среднем в 22,54 раза на каждую единицу показателя ($p<0,001$). Генотип Т/Т гена IL-1 β повышает неблагоприятный исход ЭКО в среднем в 18,09 раза на каждую единицу показателя ($p<0,001$). Концентрация IL-1 α в сыворотке на 3-й день м. ц. менее 11,4 пг/мл повышает неблагоприятный исход ЭКО в среднем в 14,65 раза на каждую единицу показателя ($p=0,016$). Генотип С/С гена IL-1 α повышает неблагоприятный исход ЭКО в среднем в 11,53 раза на каждую единицу показателя ($p=0,019$). Концентрация пролактина на 3-й день м. ц. более 363,8 мЕд/мл повышает неблагоприятный исход ЭКО в среднем в 7,22 раза на каждую единицу показателя ($p=0,029$). Толщина эндометрия на 2-й день м. ц. более 5 мм повышает неблагоприятный исход ЭКО в среднем в 5,79 раза на каждую единицу показателя.

Совокупность выявленных предикторов позволяет сделать прогноз развития неблагоприятного исхода программы ЭКО с точностью 89,2%. Полученная совокупность факторов обобщает 77,6% дисперсии прогнозируемого исхода (табл. 2). При этом прогноз полностью соответствует фактическим данным с учетом полученных результатов при проведении теста Хосмера - Лемешова ($p=0,583$).

Таблица 2

Оценка валидности многофакторного логистического регрессионного моделирования
прогностических факторов риска развития неудачного исхода индуцированной
беременности

Пошаговый отбор	Исключение
AUC	0,8917
Negelkerke R2	0,7759
Hosmer - Lemeshov	0,5825

Примечание: составлено авторами.

В недавнем исследовании было показано, что содержание белка острой фазы пентраксина-3 (РТХ3) в фолликулярной жидкости женщин, прошедших программу ЭКО,

коррелирует с процентом неудач имплантации и может служить потенциальным биомаркером нарушения имплантации [10]. В то же время уровень IL-1 β не оказывал прогностического влияния. Однако, несмотря на высокую диагностическую значимость и новизну выявления РТХЗ в качестве потенциального биомаркера, сами авторы отмечают ограниченность результатов в связи с небольшим объемом выборки, что может влиять на статистическую мощность и воспроизводимость результатов.

Ранее Сагамоновой К.Ю. с соавторами была разработана прогностическая модель, основанная на выявлении в фолликулярной жидкости таких лабораторных маркеров, как протеолитические ферменты – пептид-гидролазы [11]. Недостатками метода являются его травматичность при взятии пункции и возможность использования во время протокола стимуляции суперовуляции, а не до включения женщины в программу ЭКО, к достоинствам следует отнести простоту метода.

В исследовании других авторов была продемонстрирована возможность определения васкуло-эндотелиального фактора роста-А и трофобластического β 1-гликопротеина с последующим вычислением прогностического индекса угрозы прерывания индуцированной беременности [12]. Данная модель отличается высокой точностью, а также возможностью корректировки тактики ведения пациентки, однако ее применение ограничено 11-14 неделями гестации и никак не может быть использовано на преконцептивном этапе.

Стоит отметить результаты исследований Ульяновой Т.В. с соавторами, которые предложили использовать в качестве предикторов исхода процедуры ЭКО на момент вступления в программу – показатели базового лабораторного анализа - общего анализа крови, с учетом возраста пациенток [13]. Преимуществом метода является его общедоступность и простота анализа, однако у модели есть ограничения в виде отсутствия внешней валидации на независимых выборках, что снижает её применимость в других клинических условиях и популяциях.

Алгоритм, основанный на выявлении молекулярно-генетических маркеров неблагоприятного исхода программ ЭКО, позволяет до стимуляции суперовуляции определить в лейкоцитах периферической крови полиморфизм генов HLA II класса и при обнаружении носительства гаплотипов DQA1*0101-DQB1*0501 или DQA1*0102-DQB1*0502 прогнозировать неудачу процедуры [14]. Данный метод позволяет учитывать индивидуальные особенности каждой пациентки до включения ее в программу ЭКО с возможностью персонализированного подхода к ведению женщин, однако стоит отметить его недостаточную точность – 76,9%.

Следует также отметить, что в настоящее время особую популярность получили такие методы, как нейронные сети (Neural Networks, NN) и машины опорных векторов (Support

Vector Machines, SVM), обеспечивающие обработку больших массивов данных, включая переменные, связанные с возрастом, лабораторными показателями, параметрами стимуляции и качеством эмбрионов [15; 16]. Это делает прогнозы более точными по сравнению с традиционными статистическими подходами, создавая основу для персонализированной терапии. Однако методы машинного обучения имеют ограничения: зависимость от качества исходных данных, трудность интерпретации, необходимость значительных вычислительных ресурсов и квалифицированного сопровождения, регулярная адаптация и обновление программного обеспечения.

Для оценки эффективности разработанной модели было решено сравнить её с ранее описанными моделями. Представленная модель продемонстрировала точность 89,2%, что существенно превышает показатели большинства существующих решений. Значение AUC-ROC составило 0,8917, что указывает на высокую диагностическую мощь и способность точно различать благоприятные и неблагоприятные исходы. Ключевым преимуществом модели является включение биомолекулярных маркеров, таких как концентрации прогестерона, IL-1 α и пролактина, которые традиционные модели не учитывают. Например, концентрация прогестерона ниже 16 нмоль/л повышает риск неблагоприятного исхода в 22,5 раза, подчёркивая клиническую значимость этого показателя. Учет генетических факторов, таких как носительство генотипов T/T rs16944 гена IL-1 β и C/C rs1800587 гена IL-1 α , позволяет персонализировать подход к лечению, более точно прогнозируя риски для каждой пациентки, и представляет возможности для коррекции терапии. Модель анализирует сложные взаимосвязи между предикторами, что недостижимо для традиционных регрессионных моделей. Это обеспечивает более точные прогнозы, чем использование только клинических данных, таких как возраст или качество эмбрионов. Результаты теста Хосмера - Лемешова ($p=0,583$) подтвердили высокую степень соответствия прогнозов фактическим результатам. Индекс Nagelkerke R^2 показал, что модель объясняет 77,6% вариации исходов, что является значительным достижением для подобных исследований. Традиционные методы, такие как логистическая регрессия, основанные на ограниченном наборе клинических данных, обычно достигают точности около 70-80% и не учитывают биомолекулярные параметры. Современные алгоритмы машинного обучения, хотя и показывают высокую точность, редко включают генетические данные. Разработанная модель интегрирует как лабораторные, так и клинические показатели, что обеспечивает более высокий уровень персонализации.

Выявленные предикторы и описанная модель представляют собой эффективный инструмент для оценки риска развития неблагоприятного исхода ЭКО и адаптации тактики лечения на основе объективных данных. Включение клинических и лабораторных параметров

позволяет учитывать как системные, так и локальные факторы, влияющие на успех процедуры. Благодаря многофакторному подходу, высокой точности и персонализации, модель превосходит существующие аналоги. Она представляет собой перспективный инструмент для внедрения в клиническую практику, способный значительно повысить эффективность процедуры и внедрить персонализированные стратегии управления циклом ЭКО за счет выделения группы с низкой эффективностью процедуры. Стоит отметить, что ввиду малого количества пациенток, включенных в исследование, имеется необходимость проведения аналогичного исследования по выявленным предикторам на большей выборке.

Заключение

В результате многофакторного регрессионного анализа получены предикторы и сформирована модель прогнозирования неблагоприятного исхода индуцированной беременности, включающая совокупность следующих факторов: концентрация прогестерона менее 16 нмоль/л на 20-22-й день м. ц., IL-1 α на 3-й день м. ц. менее 11,4 пг/мл, пролактина на 3-й день м. ц. более 363,8 мЕд/мл, носительство генотипов T/T rs16944 гена IL-1 β и C/C rs1800587 гена IL-1 α , толщина эндометрия на 2-й день м. ц. более 5 мм. Представленный алгоритм имеет высокую прогностическую значимость и позволяет сделать прогноз риска неблагоприятного исхода программы ЭКО с точностью 89,2%.

Список литературы

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2022год // Проблемы репродукции. 2024. № 6. С. 8-24. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduktsii/2024/6/1102572172024061008?ysclid=mcnaj2zfcl784934344> (дата обращения 12.06.2025). DOI:10.17116/repro2024300618.
2. McDonald S.D., Yu Z.M., van Blyderveen S., Schmidt L., Sword W., Vanstone M., Biringier A., McDonald H., Beyene J. Prediction of excess pregnancy weight gain using psychological, physical, and social predictors: A validated model in a prospective cohort study // PloS one. 2020. Vol. 15. Is. 6. P. 1-16. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233774> (дата обращения 12.06.2025). DOI: 10.1371/journal.pone.0233774.
3. Митюрина Е.В., Перминова С.Г., Амян Т.С. Причины повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения// Акушерство и гинекология. 2016. № 11. С. 34-40. URL: <https://aig-journal.ru/articles/Prichiny-povtornyh-neudach-implantacii-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya.html?ysclid=mcnaoualf821226726> (дата обращения 12.06.2025). DOI: 10.18565/aig.2016.11.34-40.

4. Кузнецов С.И., Опатовская Я.В., Аскерова М.Г., Аскеров Р.А. Гистероскопия с вакуум-аспирацией эндометрия при повторных неудачах имплантации: диагностическая значимость и влияние на успех ЭКО // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23. № 2. С. 17–24. URL: <https://www.umjusu.ru/jour/article/view/1492> (дата обращения 12.06.2025). DOI:10.52420/umj.23.2.17.
5. Трубникова Л.И., Маринова О.А. Значение клинико-анамнестических факторов риска для прогноза отрицательных исходов применения программ вспомогательных репродуктивных технологий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. № 2. С. 79–84. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2022/2/1172661222022021079?ysclid=mcnatafpnz45910074> (дата обращения 12.06.2025). DOI:10.17116/rosakush2022202179.
6. Labarta E., Sebastian-Leon P., Devesa-Peiro A., Celada P., Vidal C., Giles J., Rodriguez-Varela C., Bosch E., Diaz-Gimeno P. Analysis of serum and endometrial progesterone in determining endometrial receptivity. // Hum Reprod. 2021. Vol. 18. Is. 36 (11). P. 2861-2870. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382075/> (дата обращения 12.06.2025). DOI: 10.1093/humrep/deab184.
7. Огородников Д.В., Доброхотова Ю.Э. Высокий уровень прогестерона в процессе контролируемой овариальной стимуляции протокола ЭКО. Что страдает — яйцеклетка или эндометрий?// Проблемы репродукции. 2016. Vol. 22. Is. 5. P. 51-55. DOI: 10.17116/repro201622551-55.
8. Lapshtaeva A.V., Sychev I.V., Adamchik A.I., Evsegneeveva I.V., Novikov V.V. Predictors of adverse outcome of in vitro fertilization programs // Vopr. ginekol. akus. perinatol. 2021. Vol. 20. Is. 1. P. 22–28. URL: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/fcc/fcc5196e94ecfefe2949c736abbd0064.pdf?ysclid=mcnaxg83oa382216557> (дата обращения 12.06.2025). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-22-28.
9. Marron K., Harrity C. Comparing surface immune markers in successful and non-viable ART pregnancies on the day of hCG measurement: a prospective pilot study. Reprod Fertil. 2025. Vol. 6. Is. 1. P. e240034. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39679612> (дата обращения 12.06.2025). DOI:10.1530/RAF-24-0034.
10. Ardizzone A., Liuzzo C., Ferro A., Galletta M., Esposito E., Capra A.P. PTX3/NF-κB/TLR4 Pathway Evaluation in the Follicular Fluid to Successfully Predict Blastocyst Implantation: A Pilot Study // Biomedicines. 2025. Vol. 13. Is. 5. P. 1071. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40426899> (дата обращения 12.06.2025). DOI: 10.3390/biomedicines13051071.

11. Сагамонова К.Ю., Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Кузьмин А.В., Ломтева С.В., Ефанова Е.А. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ // Патент РФ № RU2273031C1. Патентообладатель Ростовский НИИ акушерства и педиатрии. Российский патент 2006 года по МПК G01N33/68 G01N33/53 ; заявлено 09.07.2004; опубл. 27.03.2006 Бюл. № 33. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2273031C1>. (дата обращения 12.06.2025).
12. Малышкина А.И., Назаров С.Б., Акимова А.А., Попова И.Г., Клычева М.М., Кузьменко Г.Н. Способ прогнозирования угрозы прерывания беременности во втором триместре в виде угрожающего позднего выкидыша и угрожающих преждевременных родов у женщин с беременностью, наступившей в результате ЭКО // Патент РФ № RU2784346C1. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2022. МПК G01N 33/577 (2006.01)G01N 33/49 (2006.01); заявлено 26.09.2022; опубл. 23.11.2022 Бюл. № 33. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2784346C1>. (дата обращения 12.06.2025).
13. Ульянова Т.В., Ишунина Т.А. Способ прогнозирования исходов программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов // Патент РФ № RU2813434C1. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. Российский патент 2024 года по МПК G01N33/50 A61B5/00 ; заявлено 14.02.2023; опубл. 12.02.2024 Бюл. № 5. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2813434C1>. (дата обращения 12.06.2025).
14. Малышкина А.И., Липин М.А., Фетисова И.Н., Богатова И.К., Дюжев Ж.А., Полумискова Е.В. Способ прогнозирования исхода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов // Патент РФ № RU2474822C1. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. 2013. МПК G01N 33/53 (2006.01); заявлено 26.09.2011; опубл. 10.02.2013 Бюл. № 4. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2474822C1>. (дата обращения 12.06.2025).
15. Jenkins J., van der Poel S., Krüssel J., Bosch E., Nelson S.M., Pinborg A., Yao M.M.W. Empathetic application of machine learning may address appropriate utilization of ART // Reproductive biomedicine online. 2020. Vol. 41. Is. 4. P. 573–577. URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1016/j.rbmo.2020.07.005?ysclid=mcnb2ay1hy758768299> (дата обращения 12.06.2025).
16. Barnett-Itzhaki Z., Elbaz M., Buttermann R., Amar D., Amitay M., Racowsky C., Orvieto R., Hauser R., Baccarelli A. A., Machtinger R. Machine learning vs. classic statistics for the prediction

of IVF outcomes // Journal of assisted reproduction and genetics. 2020. Vol. 37. Is. 10. P. 2405–2412.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783138/> (дата обращения 12.06.2025). DOI:
10.1007/s10815-020-01908-1.