

Поддержка врачебных решений с помощью глубокого машинного обучения при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.С. Драпкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Н.П. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

П.Д. Татаурова², <https://orcid.org/0009-0004-7998-7502>, tataurovdp@gmail.com

Е.А. Калинина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>, e_kalinina@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Анализ данных при помощи машинного обучения (МО) позволяет более точно и таргетно определить наиболее значимые корректируемые и некорректируемые предикторы наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток разных возрастных групп. Анализ данных при помощи различных методов и сравнение результатов, полученных при использовании двух моделей, определит наиболее значимые факторы наступления беременности в программе ВРТ.

Цель исследования. Определить наиболее значимые клинические и эмбриологические предикторы наступления беременности с использованием стандартного регрессионного анализа и алгоритма решающего дерева для прогнозирования наступления беременности в программе ВРТ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование была включена 1 021 супружеская пара. В исследовании были проанализированы данные клинко-лабораторных обследований и параметры стимулированного цикла в зависимости от эффективности программы ВРТ. Для определения наиболее значимых факторов был проведен регрессионный анализ и построен алгоритм решающего дерева с использованием критерия Джини.

Результаты. Были выявлены «общие» признаки, которые требуют дальнейшей валидации на других моделях, в т. ч. с использованием МО: наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, параметры стимулированного цикла (ОКК, количество ооцитов МII, количество зигот), показатели спермограммы в день пункции, количество эмбрионов отличного и хорошего качества, а также качество эмбриона.

Выводы. Препарат рФСГ (фоллитропин-альфа, Гонал-ф) дает статистически значимый результат в двух из пяти доступных возрастных группах, фоллитропин-бета, корифоллитропин альфа – только в одной из пяти групп. Построение модели, включающей не только данные анамнеза супружеской пары, но и молекулярные маркеры с использованием методов машинного обучения позволит не только определить наиболее точно максимально перспективные группы пациентов для проведения программы ЭКО, но и повысить эффективность программ ВРТ за счет селекции максимально качественного эмбриона для переноса.

Ключевые слова: репродукция, ооциты, стимуляция овуляции, ЭКО, искусственный интеллект

Для цитирования: Драпкина ЮС, Макарова НП, Татаурова ПД, Калинина ЕА. Поддержка врачебных решений с помощью глубокого машинного обучения при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2023;17(15):27–37. <https://doi.org/10.21518/ms2023-368>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Deep machine learning applied to support clinical decision-making in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies

Julia S. Drapkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Polina D. Tataurova², <https://orcid.org/0009-0004-7998-7502>, tataurovdp@gmail.com

Elena A. Kalinina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>, e_kalinina@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Machine learning (ML) applied to data analysis allows to more accurately and targetedly determine the most significant correctable and non-correctable predictors of onset of pregnancy in assisted reproductive technology (ART) programs in patients of different age groups. Analysis of data using various techniques and comparison of results obtained via two models will determine the most significant factors for onset of pregnancy in the ART program.

Aim. To determine the most significant clinical and embryological predictors of onset of pregnancy using standard regression analysis and a decision tree algorithm to predict pregnancy in the ART program.

Materials and methods. A total of 1,021 married couples were included in the retrospective study. The study analysed clinical and laboratory test findings and stimulated cycle parameters depending on the effectiveness of the ART program. A regression analysis was carried out and a decision tree algorithm was built using the Gini criterion to determine the most significant factors.

Results. We identified “general” signs that require further validation on other models, including ML: the presence/absence of a history of pregnancies, stimulated cycle parameters (oocyte cumulus complex, number of metaphase II (MII) oocytes, number of zygotes), spermogram indicators on the day of puncture, number of high and good quality embryos, as well as the embryo grading.

Conclusion. rFSH (follitropin-alpha, Gonal-f) gives a significant result in two of the five available age groups, follitropin-beta, corifollitropin alfa – in one of the five groups only. Building a model that includes not only the couple's medical history data, but also molecular markers using machine learning methods will not only allow us to most accurately determine the most promising groups of patients for in vitro fertilization (IVF) programs, but also increase the efficiency of ART programs by selecting the highest quality embryo to be transferred.

Keywords: reproduction, oocytes, ovulation stimulation, IVF, artificial intelligence

For citation: Drapkina JuS, Makarova NP, Tataurova PD, Kalinina EA. Deep machine learning applied to support clinical decision-making in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):27–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-368>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Использование систем искусственного интеллекта (ИИ) в репродуктивной медицине в значительной степени позволяет не только усовершенствовать качество диагностики и лечения, но и оптимизировать алгоритм оказания медицинской помощи при одновременном снижении расходов [1]. Машинное обучение (МО) является одной из технологий ИИ и заключается в том, что необходимый алгоритм формируется не путем программирования или создания экспертных систем, а путем автоматического результата на основе анализа компьютером подготовленных наборов данных, на которых машина «учится» давать ответ на задаваемый вопрос [2].

Одна из перспективных областей использования ИИ заключается в изучении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для разных моделей пациентов с определенными заданными характеристиками, т. к. при формировании каждой модели необходимо учитывать, на какую именно группу пациентов будет ориентирована прогностическая способность системы. Стоит отметить, что с точки зрения клинико-экономической эффективности наиболее целесообразно начать разработку модели, направленную на наиболее перспективную категорию пациентов, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ. Учитывая, что именно

возраст является основным лимитирующим фактором в отношении эффективности программ ВРТ, то изучение группы пациенток до 37 лет является наиболее целесообразным. Такие пациенты чаще всего обращаются за помощью к врачу-репродуктологу для проведения программы ВРТ уже после полного клинико-лабораторного обследования, неотягощены тяжелыми соматическими заболеваниями, чаще всего имеют сохраненный овариальный резерв и рассчитывают на лечение бесплодия методом ЭКО за счет средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС)¹. Кроме этого, именно у таких пациентов чаще всего при проведении программы ВРТ получается более 1 эмбриона для переноса в полость матки, поэтому разработка автоматизируемой системы, направленной на поддержку принятия решения для прогнозирования эффективности программы ЭКО и селекции наиболее перспективного эмбриона, представляется крайне актуальной и экономически обоснованной. Учитывая, что именно данная группа пациентов является наиболее перспективной в отношении наступления беременности в программе ВРТ и родов, определение наиболее эффективной стратегии лечения также представляется максимально выгодным с экономической точки зрения².

¹ Приказ Минздрава России №108н от 28.02.2019 «Об утверждении правил обязательного медицинского страхования» (с изменениями от 13.12.2022).

² Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2019 г. Санкт-Петербург; 2018. 54 с.

Учитывая, что анализ данных при помощи МО позволяет более точно и таргетно определить наиболее значимые корректируемые и некорректируемые предикторы эффективности лечения бесплодия у пациенток разных возрастных групп, **цель** данного исследования заключалась в определении наиболее значимых клинических и эмбриологических предикторов беременности с использованием стандартного регрессионного анализа и алгоритма решающего дерева для прогнозирования наступления беременности в программе BPT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование была включена 1 021 супружеская пара в возрасте от 21 до 44 лет, обратившаяся за лечением бесплодия методом BPT. От каждой пары было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и обработку персональных данных. *Критериями включения* в исследование явились бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным, мужским или сочетанным фактором, хронической ановуляцией или сниженным овариальным резервом, а также наличие нормального кариотипа супругов, овариальная стимуляция по протоколу с анГнРг, стандартный протокол поддержки посттрансферного периода, получение собственных ооцитов в день трансвагинальной пункции (ТВП), перенос 1 эмбриона. *Критериями исключения* явились аномалии строения матки, аномалии кариотипа, использование донорских ооцитов или спермы.

Все пациентки, включенные в исследование, были распределены на 5 групп в зависимости от возраста: 21–24 года (группа 1 – 100 пациенток); 25–29 лет (группа 2 – 195 пациенток); 30–34 года (группа 3 – 319 пациенток), 35–39 лет (группа 4 – 324 пациентки); 40–44 года (группа 5 – 83 пациентки).

Пациенткам, включенным в исследование, была проведена овариальная стимуляция по протоколу с анГнРГ со 2-го или 3-го дня менструального цикла. По достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм пациенткам был назначен триггер финального созревания ооцитов – препарат хорионического гонадотропина (800 пациенток); в случае риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников производилась замена триггера на аГнРг (138 пациенток) или был назначен двойной триггер финального созревания ооцитов (83 пациентки). Через 35–36 ч после введения триггера овуляции была проведена ТВП с последующим забором ооцитов и оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (5,6%), интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКЦИ 81,9% пациенток) и ПИКЦИ (12,5%). Все этапы культивирования в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA) на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова. На 5-е сут. после оплодотворения осуществлялся перенос эмбриона в полость матки

с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, подходящие по качеству для дальнейшего применения в криопротоколе, криоконсервировали. Поддержка лютеиновой фазы и дальнейшее ведение посттрансферного периода осуществлялись по стандартной общепринятой методике. На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ). При положительном результате β -ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось индивидуально.

В исследовании были также проанализированы эмбриологические параметры стимулированного цикла: показатели спермограммы в день ТВП (концентрация сперматозоидов, процент прогрессивно-подвижных сперматозоидов, процент непрогрессивных сперматозоидов, неподвижных, процент морфологически здоровых сперматозоидов), количество ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), зрелых ооцитов MII, количество оплодотворившихся ооцитов (зиготы), качество эмбриона, количество бластоцист отличного, хорошего и среднего качества, а также количество эмбрионов, остановившихся в развитии. Кроме этого, была проанализирована частота наступления клинической беременности.

Статистическая обработка данных и алгоритм построения решающего дерева

Для статистического анализа и регрессионного анализа полученных данных использовалась программа Microsoft Excel 15.0. Выборка была проверена на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка, для характеристики параметров с нормальным распределением использовались показатели среднего и стандартного отклонения ($M(SD)$), для остальных – перцентили (25%, 75%). Для оценки параметрических данных были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для оценки непараметрических данных (данных с распределением, отличным от нормального) рассчитывали медиану (Me) с интерквартильными размахами (25%, 75%). Для сравнения средних значений параметров с нормальным распределением в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента, для параметров с ненормальным распределением – критерий Манна – Уитни. Для оценки наличия связей между основными клиническими и эмбриологическими показателями программ BPT была рассчитана корреляция Спирмена (R_s) для показателей с нормальным распределением, корреляция Пирсона (R_p) – для параметров с ненормальным распределением. При интерпретации результатов статистического анализа уровень значимости p -value = 0,05 был принят как критический.

В качестве метода МО для определения наиболее важных входных признаков в отношении наступления беременности был выбран алгоритм решающего дерева, использующий иерархическую структуру в виде

древовидной модели для принятия решений [3]. Дерево было построено путем разбиения данных на подмножества на основе значений признаков с целью классификации с использованием системы Python с определением устойчивости данных и проверкой полученных данных на тестовой выборке с использованием библиотеки Scikit-learn. При построении дерева решений был использован критерий Джини (Gini impurity). Этот критерий измеряет неопределенность или «чистоту» множества элементов путем оценки вероятности неправильной классификации случайно выбранного элемента из множества [4]. Для расчета критерия Джини была использована следующая формула:

$$Gini(p) = 1 - (p_0^2 + p_1^2),$$

где p_0 – вероятность принадлежности элемента к классу 0 (отсутствие наступления клинической беременности), p_1 – вероятность принадлежности элемента к классу 1 (наступление клинической беременности).

Значение Джини находится в диапазоне от 0 до 0,5. Чем ближе значение Джини к нулю, тем меньше неопределенность, и тем «чище» множество, т. е. элементы в нем склонны к одному классу. Значение Джини, равное 0, означает абсолютную чистоту множества (все элементы принадлежат одному классу). Значение Джини, равное 0,5, указывает на максимальную неопределенность, когда элементы равномерно распределены между двумя классами. В контексте построения деревьев решений, при выборе разделения (сплита) узла по определенному признаку критерий Джини используется для измерения того, насколько хорошо это разделение уменьшает неопределенность

в данных [5]. Как правило, дерево решений стремится к разбиениям, которые минимизируют критерий Джини, таким образом, делая более однородные (чистые) подмножества на каждом уровне дерева.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты регрессионного анализа, проведенного для оценки факторов, оказывающих максимальное влияние на частоту наступления беременности, представлены в *табл. 1*.

Согласно проведенному регрессионному анализу, на частоту наступления клинической беременности статистически значимо влияли следующие параметры: возраст женщины, АМГ, менархе, длительность менструального цикла, наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, продолжительность стимуляции, способ оплодотворения (ЭКО/ИКСИ/ПИКСИ), показатели спермограммы (прогрессивно подвижные сперматозоиды, морфология), количество ОКК, качество эмбриона, количество blastocyst хорошего и отличного качества. Стоит отметить, что влияния того или иного препарата на эффективность программы ВРТ обнаружено не было, вероятнее всего, из-за того, что эффективность терапии следует оценивать в связи с возрастом пациенток.

С целью изучения эффективности действия гонадотропинов для стимуляции функции яичников у пациенток разных возрастных групп был проведен дополнительный регрессионный анализ, результаты которого представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Факторы, оказывающие максимальное влияние на частоту наступления беременности

● **Table 1.** Factors that have the greatest impact on pregnancy rates

Parameter	Coef.	Std. Err.	t	p > t	0,025	0,975
Возраст женщины	-0,001	0,0009	1,0697	0,0285	-0,0008	0,0027
Возраст мужчины	0,0003	0,0007	0,441	0,6594	-0,0011	0,0017
АМГ	0,0011	0,0016	0,6905	0,04901	-0,0021	0,0044
ФСГ	-0,0007	0,001	-0,6855	0,4932	-0,0027	0,0013
ИМТ	0,0015	0,001	1,5263	0,0873	-0,0004	0,0034
Курение	0,005	0,0149	0,334	0,7385	-0,0242	0,0341
Менархе	0,0057	0,0033	1,7165	0,0365	-0,0008	0,0122
Продолжительность кровотечений	-0,0029	0,0045	-0,6333	0,5267	-0,0118	0,006
Длительность менструального цикла	0,001	0,0007	1,4844	0,0481	-0,0003	0,0024
Начало половой жизни	0,0015	0,0016	0,9775	0,3286	-0,0016	0,0047
Прием КОК за 6 мес. до начала программы ВРТ	-0,0139	0,0378	-0,368	0,713	-0,0881	0,0603
Кол-во беременностей	-0,0064	0,0124	-0,5163	0,6058	-0,0307	0,0179
Кол-во родов	0,0278	0,0199	1,3967	0,1629	-0,0113	0,0668
Кол-во аборт	0,0193	0,0165	1,168	0,2432	-0,0131	0,0517
Кол-во самопроизвольных патологических прерываний беременности	0,092	0,015	1,4608	0,1045	-0,0076	0,0515

● **Таблица 1 (окончание).** Факторы, оказывающие максимальное влияние на частоту наступления беременности
 ● **Table 1 (ending).** Factors that have the greatest impact on pregnancy rates

Parameter	Coef.	Std. Err.	t	p > t	0,025	0,975
Кол-во внематочных беременностей	-0,0024	0,0268	-0,0909	0,9276	-0,0551	0,0503
ИППП в анамнезе	0,0152	0,0219	0,696	0,4867	-0,0277	0,0582
ЦИН в анамнезе	0,012	0,025	4,6395	0,421	-0,011	0,004
Сальпингофорит в анамнезе	0,005	0,0148	0,3357	0,7372	-0,0241	0,0341
НГЭ	0,0032	0,0104	0,3044	0,7609	-0,0172	0,0235
Миома матки	0,0079	0,0093	0,8569	0,3918	-0,0102	0,0261
Полип эндометрия в анамнезе	-0,0017	0,0107	-0,1634	0,8702	-0,0227	0,0192
Эндометрит в анамнезе	-0,0035	0,0127	-0,2759	0,7827	-0,0283	0,0214
СПКЯ или МФЯ	-0,0006	0,0128	-0,0446	0,9644	-0,0257	0,0246
Кисты яичников	0,0045	0,0184	0,2449	0,8066	-0,0315	0,0405
Резекция яичника в анамнезе	-0,0049	0,0201	-0,2421	0,8087	-0,0444	0,0347
Тубэктомия в анамнезе	0,0021	0,0118	0,1788	0,8582	-0,0211	0,0253
Сальпингоовариолизис	-0,0035	0,0234	-0,1513	0,8798	-0,0494	0,0423
Продолжительность бесплодия	0,0001	0,0011	0,0919	0,9268	-0,002	0,0022
Попытка ЭКО	0,003	0,0028	1,0487	0,2946	-0,0026	0,0085
Бесплодие I	-0,0337	0,0134	-2,506	0,0124	-0,06	-0,0073
Фактор бесплодия	-0,0039	0,0051	-0,7609	0,4469	-0,014	0,0062
Сопутствующий диагноз НГЭ	-0,002	0,0025	-0,817	0,4142	-0,0069	0,0028
Препарат стимуляции	-0,0022	0,0021	-1,0312	0,3028	-0,0063	0,002
Замена ГТ в стимуляции	-0,0062	0,0163	-0,3785	0,7052	-0,0381	0,0258
Препарат стимуляции после замены ГТ	0,0032	0,0067	0,4806	0,6309	-0,0099	0,0164
Продолжительность стимуляции	-0,0173	0,0042	-1,7259	0,0448	-0,0156	0,001
Суммарная доза ГТ	0	0	-0,0702	0,9441	0	0
Метод оплодотворения	-0,027	0,0084	-2,0303	0,0327	-0,033	-0,0006
Концентрация сперматозоидов в 1 мл, млн	0	0,0001	-0,3422	0,7323	-0,0003	0,0002
Прогрессивно подвижные сперматозоиды, %	0,0224	0,0003	1,7	0,0395	-0,0001	0,0009
Непрогрессивные сперматозоиды, %	-0,0005	0,0004	-1,1615	0,2458	-0,0014	0,0004
Неподвижные сперматозоиды, %	-0,0001	0,0002	-0,3807	0,7035	-0,0005	0,0003
Морфология, %	-0,0183	0,0043	-1,9557	0,0409	-0,0167	0
Количество ОКК	-0,0114	0,0009	-1,5301	0,0464	-0,0032	0,0004
Качество эмбриона	0,0196	0,0011	1,4824	0,0486	-0,0005	0,0037
Кол-во blastocyst отл. качества	0,0878	0,0051	1,5226	0,0283	-0,0023	0,0178
Кол-во blastocyst хор. качества	0,0148	0,0029	1,6541	0,0485	-0,0009	0,0105
Кол-во blastocyst сред. качества	-0,0053	0,0079	-0,6682	0,5042	-0,0209	0,0103
Остановка эмбрионов в развитии	0,0057	0,0064	0,8981	0,3694	-0,0068	0,0183

Примечание: Для каждого параметра указаны следующие статистические значения:

Coef. (Coefficient) – коэффициент регрессии, показывающий, насколько изменяется зависимая переменная при изменении соответствующей независимой переменной на одну единицу, при условии, что остальные переменные не меняются.

Std. Err. (Standard Error) – стандартная ошибка коэффициента, меньшее значение указывает на более точную оценку.

t – значение t-статистики, показывающее отношение коэффициента регрессии к его стандартной ошибке. Большие значения t обычно указывают на более значимые коэффициенты.

p > |t| – значение p отражает вероятность наступления того или иного события. Значения p < 0,05 указывают на статистическую значимость коэффициента.

[0,025 0,975] – интервал доверия – приблизительный диапазон значений, который с высокой степенью вероятности включает все данные (результаты).

● **Таблица 2.** Эффективность различных препаратов стимуляции функции яичников у пациенток в разных возрастных группах и данные p -значения

● **Table 2.** Efficacy of various drugs used to stimulate ovarian function in patients of different age groups and p-value data

Parameters	21–24	25–29	30–34	35–39	40–44
Возраст женщины	0,0646	0,9918	0,1335	0,669	0,1589
Продолжительность стимуляции	0,4026	0,3969	0,0184	0,1143	0,5467
Суммарная доза	0,466	0,3818	0,9219	0,9934	0,6696
Препарат стимуляции рФСГ (фоллитропин-альфа)	0,032	0,4302	0,0412	0,5655	0,7096
Препарат стимуляции ЧМГ 1	0,0368	0,6716	0,1002	0,3415	0,3701
Препарат стимуляции рФСГ/рЛГ	0,0774	0,618	0,5914	0,8042	0,5847
Препарат стимуляции ЧМГ2	0,0283	0,0462	0,0105	0,0599	0,2537
Препарат стимуляции рФСГ (фоллитропин-альфа)	0,3837	0,3346	0,3629	0,0933	0,0517
Препарат стимуляции рФСГ (фоллитропин-бета)		0,0281	0,4339	0,2215	0,4875
Препарат стимуляции (корифоллитропин альфа)	0,7705	0,0718	0,0102	0,5709	
Фактор бесплодия	0,0424	0,0385	0,0184	0,2881	0,2469
Фактор бесплодия ТПФ	0,0764	0,8058	0,7823	0,4577	0,1266
Фактор бесплодия мужской + ТПФ	0,1478	0,0881	0,0184	0,2061	
Фактор бесплодия: хр. ановуляция	0,0855	0,3523	0,2548	0,7023	0,8993

Распределение женщин по возрастным группам отражено на рис. 1.

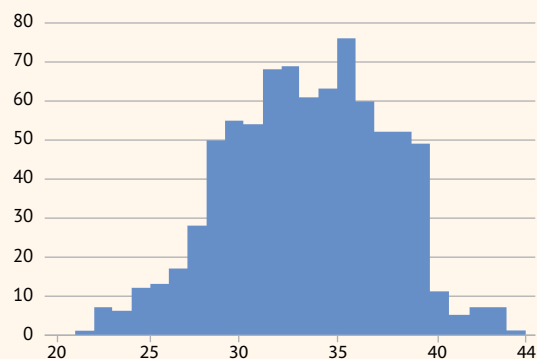
Исходя из результатов гистограммы основная группа пациенток, принявшая участие в исследовании, находилась в возрасте от 30 до 34 лет.

Полученные результаты показывают, что препарат рФСГ (фоллитропин-альфа, (Гонал-ф)) дает статистически значимый результат в двух из пяти доступных возрастных групп, ЧМГ1, фоллитропин-бета, корифоллитропин альфа – только в одной из пяти групп. Стоит подчеркнуть, что пациенты старшего репродуктивного возраста не получают никакого эффекта ни от одного из препаратов. Влияние факторов бесплодия и продолжительности стимуляции также отмечается в группе пациенток до 34 лет включительно. При этом препарат ЧМГ 2 показал положительное влияние в трех возрастных подгруппах.

Для определения наиболее значимых факторов в отношении наступления беременности в программе ВРТ, в зависимости от возраста, был проведен дополнительный регрессионный анализ. Согласно результатам анализа, во всех возрастных группах положительное влияние на результат программы ВРТ оказывают качество эмбриона и количество blastocyst отличного качества. У пациенток старшего репродуктивного возраста назначение триггера аГнРГ ассоциировано со снижением частоты наступления беременности ($p = 0,01$), при этом у пациенток в возрасте до 35 лет применение двойного триггера финального созревания ооцитов приводит к снижению частоты наступления беременности ($p = 0,09$). Среди корригируемых факторов, приводящих к статистически значимому повышению частоты наступления

● **Рисунок 1.** Распределение женщин, включенных в исследование, по возрастам

● **Figure 1.** Age distribution of women included in the study



Ось ОХ

21–24 года (группа 1 – 35 пациенток)

25–29 лет (группа 2 – 195 пациенток)

30–34 года (группа 3 – 384 пациентки)

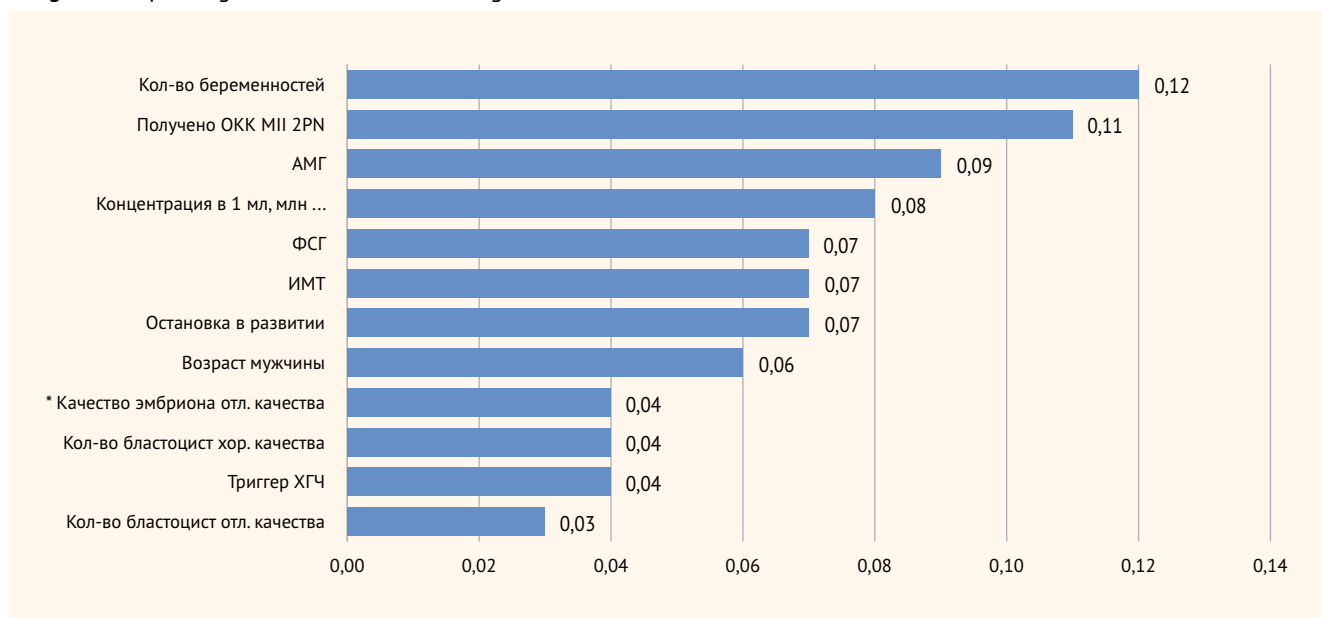
35–39 лет (группа 4 – 364 пациентки)

40–44 года (группа 5 – 43 пациентки)

беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста, следует отнести только ИМТ ($p = 0,0313$).

Таким образом, согласно полученным данным, только у пациенток до 34 лет включительно наблюдается влияние препаратов стимуляции и факторов бесплодия на результат программы ВРТ, а у пациенток более старшего репродуктивного возраста данные параметры не обладают статистически значимыми значениями.

● **Рисунок 2.** Топ-12 по важности признаков согласно критерию Джини
 ● **Figure 2.** Top 12 significant features according to the Gini criterion



* – отличное качество эмбриона согласно морфологическим критериям Gardner

Далее был построен алгоритм решающего дерева для определения важности каждого признака в отношении наступления беременности, вычисленный как суммарное уменьшение значения критерия Джини, вызванное данным признаком. Алгоритм дерева решений был выбран потому, что именно этот метод МО помогает оценить важность признака, а именно идентифицировать такие условия, которые важнее всего для заданной цели исследования. Такие условия находятся ближе всего к началу деления основной выборки. Для построения алгоритма решающего дерева был использован критерий Джини, статистический смысл которого заключается в том, насколько часто случайно выбранный пример обучающего множества будет распознан неправильно, при условии, что целевые значения в этом множестве были взяты из определенного статистического распределения. Таким образом, критерий Джини фактически показывает расстояние между двумя распределениями – распределением целевых значений и распределением предсказаний модели.

Полученные значения важности признаков (измеренные с помощью критерия Джини, *рис. 2*) позволяют оценить влияние каждого из признаков на прогноз «клинической беременности». Чем выше значение важности, тем сильнее данный признак влияет на прогноз (*табл. 3*). Наиболее важные признаки в отношении наступления клинической беременности, согласно построенной модели решающего дерева, следующие: количество беременностей в анамнезе, эмбриологические показатели стимулированного цикла (количество ОКК, количество МII, число 2PN), уровень АМГ, показатели спермограммы в день ТВП (концентрация в 1 мл, млн), триггер финального созревания ооцитов, возраст мужчины, качество эмбриона, количество бластоцист хорошего, отличного качества.

Таким образом, при использовании различных методов были выявлены «общие» признаки, которые требуют дальнейшей валидации на других моделях, в т. ч. с использованием ИИ: наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, параметры стимулированного цикла (ОКК, количество зрелых ооцитов, количество зигот), показатели спермограммы в день ТВП, количество эмбрионов отличного и хорошего качества, а также качество эмбриона. Стоит отметить, что при построении

● **Таблица 3.** Важность каждого признака в отношении наступления беременности, вычисленная как суммарное уменьшение критерия Джини, вызванное данным признаком

● **Table 3.** The significance of each feature in respect of the onset of pregnancy calculated as the total decrease in the Gini criterion caused by this feature

Признак	Критерий Джини
Кол-во беременностей	0,12
Получено ОКК МII 2PN	0,11
АМГ	0,09
Концентрация в 1 мл, млн	0,08
ФСГ	0,07
ИМТ	0,07
Остановка в развитии	0,07
Возраст мужчины	0,06
Качество эмбриона отл. качества	0,04
Кол-во бластоцист хор. качества	0,04
Триггер ХГЧ	0,04
Кол-во бластоцист отл. качества	0,03

алгоритма решающего дерева из всех показателей оценки качества эякулята в день ТВП клинически значимым была только концентрация сперматозоидов в 1 мл, что подтверждает необходимость выбора максимально качественного сперматозоида для оплодотворения. Высокая концентрация сперматозоидов в эякуляте дает эмбриологу возможность селекции наиболее качественного сперматозоида.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в сфере здравоохранения активно проводится разработка различных программных продуктов на основе ИИ [6]. Изучение данных алгоритмов наиболее быстро происходит в области ВРТ, т. к. именно в поле ВРТ сконцентрированы не только большие базы данных, но и инновационные методы диагностики и лечения. Кроме этого, ВРТ является одной из наиболее перспективных областей для интеграции систем классификации, прогнозирования и поддержки принятия врачебных решений, основанных на программах с использованием МО.

Точное прогнозирование эффективности программ ВРТ не только позволяет своевременно ориентировать супружескую пару и корректировать ожидания пациентов в отношении частоты наступления беременности при проведении программы ЭКО, но и дает представление о наиболее перспективной группе пациентов для наиболее целесообразного клинко-экономического распределения средств ОМС.

Результаты регрессионного анализа показали, что у пациенток, включенных в исследование, на частоту наступления клинической беременности статистически значимо влияют следующие параметры: возраст женщины, менархе, длительность менструального цикла, АМГ, наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, продолжительность стимуляции, способ оплодотворения (ЭКО/ИКСИ/ПИКСИ), показатели спермограммы, количество ОКК, качество эмбриона, количество blastocyst хорошего и отличного качества. При этом распределение женщин по возрасту показало, что корригируемые факторы, такие как протокол овариальной стимуляции, а также фактор бесплодия, оказывают влияние на результат лечения только у женщин до 34 лет. У пациенток более старшего репродуктивного возраста данные параметры не обладают статистически значимыми показателями. Полученные данные согласуются с результатами научных работ зарубежных коллег. В обзоре Xu Tingting et al., опубликованном в журнале Nature в 2022 г., ретроспективно была проанализирована частота наступления клинической беременности у 22 413 пациенток. Было обнаружено, что максимальное влияние на эффективность программы ЭКО оказывает количество переносимых эмбрионов, количество криоконсервированных эмбрионов в стимулированном цикле и возраст пациентки. При этом у пациенток старшей возрастной группы отмечалось отсутствие влияния различных препаратов стимуляции и других

показателей стимулированного цикла на эффективность программы ВРТ [7]. R. Orvieto et al. также обнаружили, что на частоту клинической беременности, помимо вышеописанных факторов, в значительной степени влияет уровень эстрадиола на 2-й день менструального цикла и в день введения триггера [8].

Другие коллеги обнаружили, что фактор бесплодия и показатели эякулята в день ТВП также следует включать в модель для расчета вероятности наступления беременности. Согласно исследованию K.K. Vaegter et al., среди наиболее информативных показателей оценки качества эякулята следует выделить концентрацию сперматозоидов, подвижность и объем материала [9].

Результаты других исследований показали, что на частоту беременности при проведении программы ВРТ влияет комбинация факторов, таких как возраст, АМГ, количество ооцитов MII, исходный уровень ФСГ [10]. В данных работах был использован другой подход для получения модели с применением двумерной или многомерной логистической регрессии [11–14]. Стоит отметить, что результаты предыдущих исследований, в которых оценивалась прогностическая ценность АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов, возраста женщин, уровня ингибина В, количество полученных ооцитов и концентрация ЛГ в сыворотке крови в первый день стимуляции, предоставили ограниченную точность прогнозирования (AUC менее 0,6) [7, 13, 14]. В исследовании Xu Tingting et al. AUC составила практически 0,70 [9]. Одной из возможных причин улучшения прогностической точности модели является то, что модель была разработана на основе данных многоцентровой системы электронных медицинских записей с гораздо большим объемом выборки (>20 000 клинических случаев), чем в большинстве других исследований [7, 9, 10]. Более того, согласно мнению авторов, большинство прогностических моделей, описанных в других работах, основаны на очень сложных алгоритмах, таких как алгоритмы ранжирования, алгоритм случайного леса, байесовские сети и нейронные сети, которые трудно интерпретировать или применять в медицинской практике [7, 11]. Исследование Xu Tingting et al. демонстрирует, что ограничение модели пятью наиболее важными переменными-предикторами по-прежнему позволяет сохранить высокую точность, давая среднее значение AUC 0,65 по сравнению с AUC 0,68 при использовании дополнительных переменных [7]. Таким образом, данные, полученные при помощи МО, не всегда превосходят по качеству и предиктивной способности информацию, полученную в ходе построения более простых математических моделей. Например, при решении задач, имеющих понятные и простые взаимосвязи между входными параметрами, использование программного обеспечения на основе ИИ может оказаться менее точным [15].

Стоит отметить, что дерево решений представляет собой иерархическую древовидную структуру и помогает в решении задач по классификации и регрессии. В отличие от нейронных сетей, деревья как аналитические модели проще, потому что правила генерируются

за счет обобщения множества отдельных наблюдений (обучающих примеров), описывающих предметную область. В обучающем множестве для примеров должно быть задано целевое значение, т. к. деревья решений – модели, создаваемые на основе обучения с учителем [3]. Стоит отметить, что при построении дерева решений существует риск «переобучения» программы, т. е. каждому примеру будет соответствовать свой уникальный путь в дереве, а следовательно, и набор правил, актуальный только для данного примера. Среди основных недостатков использования дерева решений следует выделить возможность классификации узла только по одному признаку, т. к. для максимально точного прогнозирования нужен более «каскадный» алгоритм, учитывающий множество различных переменных одновременно [5]. При построении дерева решений исследователь обозначает коэффициент разбиения, исходя из одного параметра, но в реальности на разбиение влияет очень много параметров. Несмотря на то что данные модели могут обладать более низким качеством, тем не менее они являются адекватно интерпретируемыми и могут быть использованы на начальных этапах обучения для решения задачи классификации. Кроме этого, стоит подчеркнуть, что дерево решений не может определить наличие положительной или отрицательной взаимосвязи между входными данными и анализируемой конечной точкой. Для определения этой взаимосвязи необходимо использовать коэффициент регрессии, который дополняет анализ и интерпретацию данных, полученных при построении алгоритма решающего дерева. Улучшение прогностической ценности модели может быть достигнуто в первую очередь за счет расширения обучающей выборки, использования наиболее значимых переменных, применения различных обучающих алгоритмов и выделения показателей, которые имеют высокую значимость при применении различных методик. Из всех имеющихся

переменных, на основании которых строился прогноз путем статистического исследования и МО, следует выбирать только наиболее значимые показатели, что должно упростить обучение модели.

В табл. 4 представлено резюмирующее сравнение стандартных методов математического исследования и алгоритма решающего дерева как одного из наиболее простых методов МО, объясняющих разницу в получении результатов при использовании обоих методов.

Выбор между линейной регрессией и решающим деревом зависит от характера данных и задачи. Если существует явная линейная зависимость и важна интерпретация результатов, то линейная регрессия может быть более предпочтительной. Решающее дерево лучше подходит для моделирования сложных нелинейных зависимостей, но оно может быть менее интерпретируемым.

Учитывая, что возраст пациентки практически во всех исследованиях показал прямую взаимосвязь с частотой наступления беременности, определение группы пациенток, в которой корректируемые факторы, такие как протокол овариальной стимуляции, могут максимально увеличивать частоту наступления беременности, представляется крайне целесообразным как с клинической, так и с экономической точки зрения. Проведение овариальной стимуляции при помощи ЧМГ дало повышение частоты наступления беременности в группе пациенток в возрасте от 18 до 24 лет, а использование рФСГ дало преимущество в группе и 18–24 и 30–34 года. Стоит отметить, что продолжительность стимуляции показывает статистически значимое влияние в отношении частоты наступления беременности только в возрастной группе от 30 до 34 лет. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, на сегодняшний день персонализация программы ВРТ с использованием различных препаратов гонадотропинов остается актуальной

● **Таблица 4.** Сравнение линейной регрессии и алгоритма решающего дерева

● **Table 4.** Comparison of linear regression and decision tree algorithm

Отличия	Линейная регрессия	Решающее дерево
Суть метода	Строит линейную модель, которая пытается оценить зависимость между независимыми переменными и целевой бинарной переменной	Разбивает данные на подгруппы, используя серию «решающих» вопросов, чтобы классифицировать или предсказать целевую переменную
Преимущества	- Линейные модели легко интерпретировать, т. к. можно оценить влияние каждого признака на целевую переменную с помощью значения коэффициента: абсолютное значение говорит о важности признака, а знак (плюс/минус) указывает на характер связи (прямая/обратная). - Статистическое тестирование: линейные модели могут быть изучены с помощью инструментов статистического тестирования. Таким образом, это позволяет формально говорить о статистической значимости того или иного фактора. - Эффективность на больших данных: линейная регрессия работает хорошо на больших наборах данных и может быть эффективно реализована	- Может улавливать нелинейные зависимости - В простых случаях легко интерпретировать, т. к. структура данных похожа на дерево решений
Недостатки	- Линейная зависимость: линейная регрессия предполагает линейную зависимость между признаками и целевой переменной, что может быть недостаточно для точного моделирования сложных отношений. - Чувствительность к выбросам: этот метод чувствителен к выбросам в данных	- Неустойчивость к изменениям данных: малые изменения в данных могут привести к существенным изменениям в структуре дерева, что делает модель неустойчивой. - Склонность к переобучению: решающие деревья могут склоняться к переобучению, особенно на данных с большим количеством признаков и глубокой структурой

проблемой [16]. Следует отметить, что при использовании чМГ получают, как правило, меньшее число ооцитов по сравнению с их количеством в циклах с рФСГ, однако частота наступления беременности в среднем не отличается в двух группах. С точки зрения возможного ограничения использования чМГ можно выделить изменения концентрации ЛГ в течение индуцированного цикла, что приводит к повышению концентрации прогестерона в преовуляторный период и неблагоприятному влиянию на исход лечебного цикла [17]. В циклах, где препараты с ЛГ-активностью вводили с начала стимуляции, зарегистрировано преовуляторное снижение уровня Р; напротив, в тех случаях, когда ЛГ-содержащие препараты применяли с середины фолликулярной фазы зарегистрировано его повышение [18]. Стоит отметить, что результаты линейной регрессии и решающего дерева показали снижение частоты наступления беременности при использовании аГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов во всех возрастных группах, что согласуется с результатами предыдущих исследований о негативном влиянии аГнРГ на лютеиновую фазу стимулированного цикла [19, 20].

Таким образом, исследование Л.В. Виноградова и соавт. продемонстрировало различия в динамике фолликуло- и стероидогенеза индуцированного цикла в зависимости от используемого индуктора овуляции. Изучение наиболее оптимального протокола стимуляции у пациенток до 37 лет представляется крайне актуальным, т. к. именно данная группа женщин является наиболее перспективной в отношении наступления беременности. Кроме этого, у пациенток до 37 лет, как правило, остается сохраненный овариальный резерв и, согласно приказу 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» МЗ РФ, именно такие женщины могут выступать кандидатами на лечение бесплодия методом ЭКО за счет средств ОМС³. Определение максимально эффективного протокола и препарата для овариальной стимуляции может в значительной степени снизить затраты на лечение и улучшить демографическую ситуацию в России.

Создание алгоритма, при помощи которого возможно повысить частоту наступления беременности за счет оптимизации корректируемых факторов, и определение максимально перспективной группы пациентов позволит более эффективно распределять бюджет ОМС на финансирование программ ЭКО, а также более качественно ориентировать пациентов по результативности лечения. На данном этапе исследования были изучены признаки, которые вносят максимальный вклад в результат программы ВРТ при помощи регрессионного анализа и алгоритма решающего дерева. Разница в получении результатов при применении разных алгоритмов может быть интерпретирована с точки зрения несовершенных математических подходов для создания данных моделей,

неоднородности выборки, а также ее относительно небольшого объема.

Использование более сложных систем, например искусственных нейронных сетей, с применением первых полученных результатов важности того или иного признака, отработанных на данной выборке с использованием регрессионного анализа и дерева решений, позволит улучшить прогностическую точность модели. Кроме этого, определение моделей пациентов, у которых может быть максимально эффективным тот или иной сценарий лечения с учетом клинко-экономической составляющей, с использованием алгоритмов МО также представляется крайне перспективным и может стать не только удобным вспомогательным инструментом врача для помощи в принятии решения, но и для оптимизации затрат пациентов/государства/центров ВРТ на лечение бесплодия.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что препарат рФСГ (фоллитропин-альфа, Гонал-ф) дает статистически значимый результат в двух из пяти доступных возрастных группах, фоллитропин-бета, корифоллитропин альфа – только в одной из пяти групп. Полученный результат коррелирует с общедоступными литературными данными, согласно которым применение рФСГ дает преимущество по количеству ооцитов. С точки зрения возможного ограничения использования чМГ можно выделить изменения концентрации ЛГ в течение индуцированного цикла, что приводит к повышению концентрации прогестерона в преовуляторный период и неблагоприятному влиянию на исход лечебного цикла.

Несмотря на значительные достижения в отношении создании систем на основе регрессионного анализа, их точность не превышает в среднем 65–70%. Таким образом, для повышения точности прогнозирования эффективности программы ВРТ требуются более качественные математические модели с интегральным подходом к решению задачи, а также дополнительные маркеры, позволяющие улучшить точность диагностики. К таким маркерам следует отнести различные инновационные способы оценки качества эмбриона и половых гамет, дополняющие прогностическую ценность данных анамнеза супружеской пары, параметров стимулированного цикла, эмбриологического этапа, а также стандартных способов оценки качества ооцитов и эякулята. Построение модели, включающей не только данные анамнеза супружеской пары, но и молекулярные маркеры с использованием сложных математических систем позволит не только определить наиболее точно максимально перспективные группы пациентов для проведения программы ЭКО, но и оптимизировать лечение в данных группах, а также повысить эффективность программ ВРТ за счет селекции максимально качественного эмбриона для переноса.



Поступила / Received 31.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2023
Принята в печать / Accepted 14.09.2023

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Список литературы / References

- Aristidou A, Jena R, Topol EJ. Bridging the chasm between AI and clinical implementation. *Lancet*. 2022;399(10325):620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00235-5).
- Barnett-Itzhaki Z, Elbaz M, Buttermann R, Amar D, Amitay M, Racowsky C et al. Machine learning vs. classic statistics for the prediction of IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(10):2405–2412. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01908-1>.
- Yu SH, Wang HL. An Updated Decision Tree for Horizontal Ridge Augmentation: A Narrative Review. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2022;42(3):341–349. <https://doi.org/10.11607/prd.5031>.
- Carugo O. Hydrophobicity diversity in globular and nonglobular proteins measured with the Gini index. *Protein Eng Des Sel*. 2017;30(12):781–784. <https://doi.org/10.1093/protein/ggz060>.
- Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2328–2331. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19.
- Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertil Steril*. 2020;114(5):914–920. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.157>.
- Xu T, de Figueiredo Veiga A, Hammer KC, Paschalidis IC, Mahalingaiah S. Informative predictors of pregnancy after first IVF cycle using eIVF practice highway electronic health records. *Sci Rep*. 2022;12(1):839. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04814-x>.
- Orvieto R. Stop GnRH-agonist/GnRH-antagonist protocol: a different insight on ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01069-7>.
- Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017;107(3):641–648.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.005>.
- Orvieto R, Kirshenbaum M, Galiano V, Zilberberg E, Haas J, Nahum R. Stop GnRH-Agonist Combined with Multiple-Dose GnRH-Antagonist for Patients with Elevated Peak Serum Progesterone Levels Undergoing Ovarian Stimulation for IVF: A Proof of Concept. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(4):357–361. <https://doi.org/10.1159/000508875>.
- Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD012693. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012693.pub2>.
- Bedenk J, Vrtacnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(1):89–100. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01622-7>.
- Nelson SM, Fleming R, Gaudoin M, Choi B, Santo-Domingo K, Yao M. Antimüllerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. *Fertil Steril*. 2015;104(2):325–332. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.032>.
- Pilsgaard F, Grynnerup AG, Løssl K, Bungum L, Pinborg A. The use of anti-Müllerian hormone for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology, fertility assessment and -counseling. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(9):1105–1113. <https://doi.org/10.1111/aogs.13334>.
- Wang R, Pan W, Jin L, Li Y, Geng Y, Gao C et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*. 2019;158(4):R139–R154. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0523>.
- Сыркашева АГ, Ибрагимова ЭО. Применение комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона/лютеинизирующего гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет*. 2016;12(7):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-74-78>.
- Syrkasheva AG, Ibragimova EO. Application of combined drug of recombinant follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone in programs of assisted reproductive technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;12(7):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-74-78>.
- Hughes JN. Impact of 'LH activity' supplementation on serum progesterone levels during controlled ovarian stimulation: a systematic review. *Hum Reprod*. 2012;27(1):232–243. <https://doi.org/10.1093/humrep/der380>.
- Виноградова ЛВ, Мишиева НГ, Абубакиров АН, Левков ЛА, Мартынова МВ. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинантным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона. *Акушерство и гинекология*. 2014;11(1):88–95. Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Gormonalnye-osobennosti-ciklov-EKO-stimulirovannyh-chelovecheskim-menopauzalnym-gonadotropinom-i-rekombinatnym-FSG-v-protokolah-s-antagonistom-gonadot.html?ysclid=lnmyih8y29257675120>.
- Vinogradova LV, Mishieva NG, Abubakirov AN, Levkov LA, Martynova MV. Hormonal features of IVF cycles stimulated with human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;11(1):88–95. (In Russ.) Available at: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Gormonalnye-osobennosti-ciklov-EKO-stimulirovannyh-chelovecheskim-menopauzalnym-gonadotropinom-i-rekombinatnym-FSG-v-protokolah-s-antagonistom-gonadot.html?ysclid=lnmyih8y29257675120>.
- Jiang Y, Wang L, Shen H, Wang B, Wu J, Hu K et al. The effect of progesterone supplementation for luteal phase support in natural cycle frozen embryo transfer: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2023;119(4):597–605. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.12.035>.
- Alyasin A, Mehdinejadi S, Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(9):557–566. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738657>.

Информация об авторах:

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; julia.drapkina@gmail.com

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник, старший эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; np_makarova@oparina4.ru

Татаурова Полина Дмитриевна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; tataurovdp@gmail.com

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_kalinina@oparina4.ru

Information about the authors:

Julia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist of the Department of Auxiliary Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Senior Embryologist of the Department of Auxiliary Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_makarova@oparina4.ru

Polina D. Tataurova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; tataurovdp@gmail.com

Elena A. Kalinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Auxiliary Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_kalinina@oparina4.ru