

Влияние скрытого дефицита железа на количество и качество ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Л.Ю. Карахалис^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

В.В. Воронкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9153-1995>, v.v.fomenko@yandex.ru

А.Р. Жигаленко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

А.А. Халафян³, <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>, statlab@kubsu.ru

В.А. Акиншина³, <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>, ak-vera@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

³ Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149

Резюме

Введение. Скрытый (прелатентный) дефицит железа на прегравидарном этапе ведет к осложнениям как со стороны матери, так и плода, приводит к снижению частоты живорождений в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). **Цель.** Определить качество и количество ооцитов в программах ВРТ у пациенток с прелатентным дефицитом железа, оценить исходы стимуляции.

Материалы и методы. Проведен анализ 808 историй протоколов ВРТ. У 10,6% пациенток выявлен прелатентный дефицит железа (уровень ферритина ниже 30–50 мкг/л). Проведена оценка возраста, веса, длительности бесплодия и его причин, изучены показатели общего анализа крови, уровень ферритина, другие маркеры анемии в основной группе – группа 1 (n = 86) и в группе сравнения – группа 2 (n = 29). Изучен уровень гормонов, оценено количество и качество ооцитов, число эмбрионов и исходы протоколов ВРТ.

Результаты. Выявлено влияние уровня ферритина на исходы в программах ВРТ. Прелатентный дефицит железа умеренно связан с частотой наступления беременности (R = 0,214). На частоту наступления беременности также влияет уровень АМГ (R = -0,351). Между группами исходно выявлена значимая разница в уровне ферритина (p = 0,00) и числе антральных фолликулов (p = 0,00). У 84,9% в 1-й группе получены зрелые ооциты, во 2-й группе – у 94,0%. Число зрелых ооцитов в 1-й группе составило 5,8 ± 4,41 и во 2-й группе – 11,42 ± 4,67 (p = 0,00). У пациенток с прелатентным дефицитом железа получено 2,19 ± 1,73 эмбриона и у пациенток без дефицита ферритина – 3,2 ± 1,44 эмбриона. Проведенный анализ показал влияние уровня ферритина, соответствующего прелатентному дефициту железа, на качество ооцитов в протоколах ВРТ.

Выводы. Своевременная коррекция прелатентного дефицита железа будет способствовать увеличению числа зрелых ооцитов, повышению количества эмбрионов, а также профилактике осложнений беременности. При подготовке к ВРТ необходимо определять вместе с яичниковым резервом и уровень ферритина.

Ключевые слова: прелатентный дефицит железа, качество ооцитов, антимюллеровый гормон, ферритин, железодефицитная анемия

Для цитирования: Карахалис ЛЮ, Воронкова ВВ, Жигаленко АР, Халафян АА, Акиншина ВА. Влияние скрытого дефицита железа на количество и качество ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2024;18(13):233–241. <https://doi.org/10.21518/ms2024-279>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of iron levels on the quantity and quality of oocyte in assisted reproductive technology programs

Lyudmila Yu. Karakhalis^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Viktoriya V. Voronkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9153-1995>, v.v.fomenko@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

Alexan A. Khalafyan³, <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>, statlab@kubsu.ru

Vera A. Akinshina³, <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>, ak-vera@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Regional Centre for Family Health Protection and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia

³ Kuban State University; 149, Stavropol'skaya St., Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Introduction. Hidden iron deficiency at the pregravidary stage leads to complications from both the mother and foetus, to decrease in the frequency of live birth in the protocols of assisted reproductive technologies (ART).

Aim. Is to determine the quality and number of oocytes in ART programs in patients with hidden iron deficiency and estimate the pregnancy outcomes.

Materials and methods. We analyzed 808 of protocols in ART. There were 10.6% patients with hidden iron deficiency with ferritin levels below 30–50 µg/l. The age, weight, duration of infertility and its causes were assessed in the 1st (n = 86) and 2nd (n = 29) groups. The blood count, ferritin levels and other markers of anemia were studied. Hormone levels, the number and quality of oocytes, and the number of embryos and the outcomes of ART protocols have been assessed.

Results. The impact of ferritin levels in ART programs has been revealed. Hidden iron deficiency is moderately associated with the frequency of pregnancy (R = 0,214). The rate of pregnancy is also affected by anti-müllerian hormone (R = -0,351). Mature oocytes are obtained in 84.9% of women in the 1st group and 94% – in the 2nd group. Patients with hidden iron deficiency received 2.19 ± 1.73 embryos and without ferritin deficiency – 3.2 ± 1.44 embryos. The analysis demonstrated the effect of ferritin levels on the quality of oocytes in the ART protocols. In addition to ferritin levels, an important factor are the levels of AMH and number of antrum-containing follicles, which affect the number of mature oocytes.

Conclusion. Timely correction of hidden iron deficiency will help to increase the number of mature oocytes, to increase the quality and quantity of embryos as well as to prevent pregnancy complications. In preparation for ART, together with assessment of ovary reserve, it is necessary to determine the level of ferritin.

Keywords: hidden iron deficiency, quality of oocytes, anti-müllerian hormone, assisted reproductive technology, ferritin, iron deficiency anemia

For citation: Karakhalis LYu, Voronkova VV, Zhigalenko AR, Khalafyan AA, Akinshina VA. Influence of iron levels on the quantity and quality of oocyte in assisted reproductive technology programs. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):233–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-279>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня мир имеет целый ряд факторов риска, часть из которых рассматривается в акушерской популяции. Анемии во всем мире считаются изменяемым фактором риска и рассматриваются акушерами-гинекологами [1]. Однако в плане прегравидарной подготовки выявление прелатентного дефицита железа на сегодняшний день не является необходимым. Определение истощения запасов железа на прегравидарном этапе, т. е. прелатентного его дефицита, является актуальной задачей с точки зрения обеспеченности беременности и послеродового периода достаточным уровнем железа. Диагностика прелатентного дефицита железа основывается на выявлении следующих состояний: отсутствии анемии, нормальных показателях гемоглобина, отсутствии сидеропенического синдрома за счет сохранности тканевого запаса железа; нормальных показателях уровня железа, снижении концентрации ферритина в сыворотке крови. Именно ферритин сыворотки крови является «золотым стандартом» оценки запасов железа: он прямо пропорционален запасам железа в гепатоцитах и макрофагах [2, 3]. Для женщин характерны показатели ферритина в пределах 12–150 мкг/л, концентрация которого может увеличиваться при воспалении, инфекциях, наличии новообразований [2]. Для беременных женщин за норму принят такой же уровень ферритина: 15–150 мкг/л. Дефицит железа развивается не только за счет хронической кровопотери из ЖКТ, но и за счет возрастания его потребления на фоне беременности и лактации. Недостаточный запас железа к началу беременности, отсутствие возможности поддерживать его возрастающие потребности в течение

гестации ведут к увеличению частоты распространения дефицита железа среди беременных женщин [4]. Если на ранних сроках беременности потребности в железе несколько снижены, то по мере прогрессирования гестации они возрастают до 3–8 мг железа в сутки [5, 6]. Среднесуточная потребность в I триместре составляет от 0,8 мг/сут, в III – до 7,5 мг/сут, составляя в среднем 4,4 мг/сут [7, 8]. Суммарные потери на протяжении всей неосложненной беременности, по мнению Milman et al., составляют около 1000 мг железа [9]. Для коррекции имеющегося возможного прелатентного дефицита железа необходимо ежедневно получать с началом беременности 20–48 мг железа [10, 11]. Недостаток уровня железа изменяет метаболические процессы мозга, эпигенетику, миелинизацию, нарушает синтез нейромедиаторов, программирование мозга, приводя к тяжелым постнатальным осложнениям [12–14]. Снижение уровня ферритина связано с возникновением в последующем железодефицитной анемии у новорожденных, при этом отмечается увеличение числа поведенческих, когнитивных аномалий, реализуемых до конца подросткового периода, возрастает число преждевременных родов, увеличивается число маловесных плодов [15–21], дефицит железа влияет на воспалительный процесс [22].

Однако при проведении прегравидарной подготовки прелатентный дефицит железа не определяется. Это касается и пациенток, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Необходимо отметить, что распространенность прелатентного дефицита железа в связи с популяцией недообследованных женщин достаточно велика [21, 23] и масштабы его распространенности трудно оценить. В связи с отсутствием

клинических проявлений прелатентного дефицита железа единственным лабораторным критерием этой стадии является уровень ферритина ниже 20 и 30–50 мкг/л [24, 25]. Определение влияния прелатентного дефицита железа на качество ооцита и эмбриона в протоколах ВРТ в доступной научной литературе нам не встретилось. Оплодотворение и правильное развитие эмбриона зависит от качества яйцеклеток. Считается, что ядерная и цитоплазматическая зрелость яйцеклетки связана с эффективностью протоколов ВРТ. С этой целью проводится их оценка: зрелый ооцит на стадии метафазы 2-го деления мейоза (MII), незрелый ооцит на стадии зародышевого пузырька (MI) и незрелый ооцит на стадии зародышевого пузырька – герминативная везикула (GV), а также атрезивный ооцит с выраженными дисморфизмами оболочки и цитоплазмы (ATR) [26].

Цель исследования – определить качество и количество ооцитов в программах ВРТ у пациенток с прелатентным дефицитом железа, оценить исходы беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели на первом этапе был осуществлен ретроспективный анализ 808 историй пациенток с бесплодием, которым проводились циклы стимуляции с антагонистами в программах ВРТ. По результатам первого этапа была сформирована 1-я группа из 86 (10,6%) пациенток, имевших уровень ферритина 50 мкг/л и менее. Группу сравнения составили пациентки, отличающиеся только уровнем ферритина (более 50 мкг/л) – 2-я группа (29 пациенток).

Вторым этапом проведена оценка результатов обследования и процедуры стимуляции суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормонов в программе ВРТ. Оценивали и сравнивали уровни показателей общего анализа крови (ОАК): гемоглобин, эритроциты, МСН (mean corpuscular hemoglobin), среднее содержание гемоглобина в эритроците, аналог цветового показателя, а также уровень ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), уровень глюкозы путем взятия крови из локтевой вены до 09:00 утра натощак, после 12 ч голода. На 2–3-й день менструального цикла (МЦ) определяли уровень: антимюллерового гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ). Исследования проводились на аппаратах: анализаторе автоматическом гематологическом «МЕК» 6400К (Япония); модульной платформе Roche Cobas 8000 (Швейцария). При помощи ультразвукового исследования (УЗИ) проводили подсчет числа антральных фолликулов (ЧАФ) на 2–3-й дни МЦ на аппарате ультразвуковом Flex Focus 1202 (Дания) и ProFocus 2202 (Дания).

Условия проведения

Анализ проведен среди пациенток, находившихся на обследовании в ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» МЗ КК (главный врач А.Р. Жигаленко) в 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включены пациентки 20–45 лет, у которых при обследовании при подготовке к протоколу ВРТ выявлен уровень ферритина ниже 50 мкг/л. Группу сравнения составили пациентки с уровнем ферритина выше 50 мкг/л.

Критерии не включения. Пациентки с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа, участвующие в протоколе ВРТ.

Статистический анализ

Предварительного расчета размера выборки не проводилось, т. к. в выборку были включены данные всех пациенток, наблюдавшихся в ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» МЗ КК в 2021 г.

Для обработки данных и решения поставленной цели использовались методы статистического анализа, который проведен в среде пакета STATISTICA 13 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения количественных показателей отличался от нормального, поэтому, наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней Q_1 и верхней Q_2 квантилями [25; 75%]. Оценку статистической значимости отличия количественных показателей в группах 1 и 2 проводили при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Считали, что если $IRI \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < IRI \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $IRI > 0,75$ – корреляция сильная [27]. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$. Для предсказания категорий наступления беременности: беременность ВРТ, самостоятельная беременность, отрицательная – использовали автоматизированные нейронные сети (Automated Neural Networks) Data Mining пакета STATISTICA [28, 29].

Соответствие принципам этики

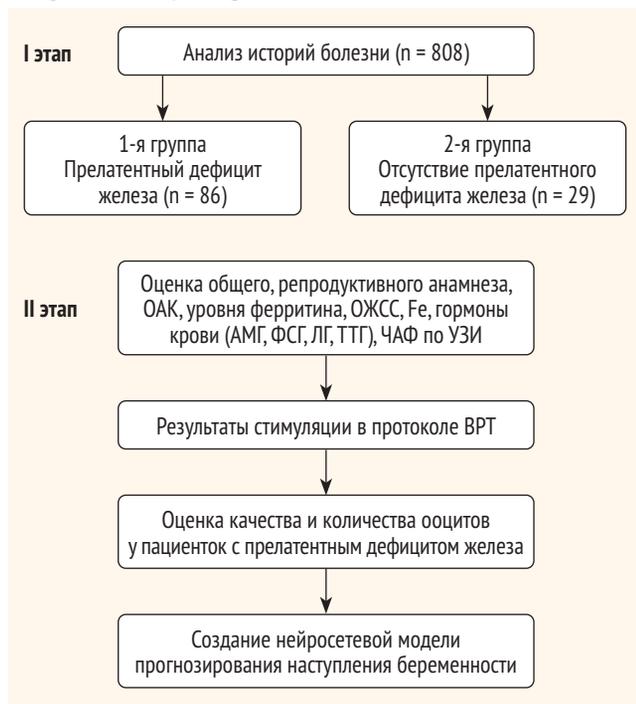
Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия, 350063), протокол №103 от 12.10.2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования, дизайн исследования показаны на *рис. 1*.

На первом этапе из 808 историй пациенток, участвующих в протоколе ВРТ в течение года (2021 г.), отображено 86 (10,6%) пациенток, имевших уровень ферритина 50 мкг/л и менее, что соответствует прелатентному дефициту железа, и 29 пациенток (4,0%), имевших ферритин выше 50 мкг/л. Проведена в обеих группах оценка возраста пациенток, индекса массы тела (ИМТ), длительности бесплодия (*табл. 1*). Как видно из *табл. 1*, средний возраст пациенток соответствовал раннему репродуктивному, при этом максимальный возраст был 43 года и 42 года

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



во 2-й группе (поздний репродуктивный период). Несмотря на показатели ИМТ, соответствующие норме, имелись пациентки с ожирением 1-й степени, у которых уровень ИМТ = 33,46 кг/м² в 1-й группе и 33,15 кг/м² во 2-й группе, что может влиять на качество ооцитов. Максимальная длительность бесплодия составила 19 лет в 1-й группе и 15 лет во 2-й группе при статистическом показателе в 1-й группе 5,86 ± 3,93 и во 2-й – 4,8 ± 3,65 года. Статистически значимого отличия между группами не выявлено, следовательно, мы можем считать группы однородными.

Среди обследованных пациенток первичное и вторичное бесплодие встречалось поровну: по 50,0%. Причины бесплодия были представлены в 1-й группе следующими нозологиями: лидировал трубный фактор, который был у 40 пациенток (46,5%), на втором месте были т. н. другие причины (к которым относились сочетания трубного фактора и трубно-перитонеального с мужским маточным фактором и наличием генитального эндометриоза) – у 22 пациенток (25,6%), на третьем месте – комбинированная причина бесплодия (у 15 пациенток (17,4%)) и на четвертом – мужской фактор бесплодия, который сопутствовал 9 пациенткам (10,5%). Во 2-й группе трубный фактор был у 12 (42,0%), «другие причины» – у 7 (25,0%), комбинированная причина бесплодия – у 5 (18,0%) и мужской фактор – у 5 (18,0%) пациенток. Среди комбинированных причин в 1-й группе выявлено сочетание маточного фактора с другими факторами бесплодия (у 8 пациенток – 9,3%) и мужского фактора с другими факторами бесплодия (у 7 пациенток – 8,1%). Во 2-й группе, соответственно, у 3 (11,0%) и у 2 (7,0%) пациенток.

Нами изучены показатели ОАК в 1-й и 2-й группах, статистическая разница между оцениваемыми показателями не выявлена (табл. 2).

● **Таблица 1.** Оценка возраста, индекса массы тела и длительности бесплодия в группах
● **Table 1.** Assessment of age, body mass index and infertility duration in the groups

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) Min–Max [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) Min–Max [Q ₁ ; Q ₂]	p
Возраст, лет	33,5 (34,24 ± 4,10) 23,0–43,0 [32,0; 37,0]	34,5 (34,4 ± 4,78) 23,0–42,0 [32,0; 38,0]	0,86
ИМТ, кг/м ²	21,88 (22,17 ± 3,51) 15,55–33,46 [32,0; 23,05]	22,5 (22,88 ± 3,45) 17,58–33,15 [21,19; 25,0]	0,35
Длительность бесплодия, лет	4,0 (5,86 ± 3,93) 1,0–19,0 [3,0; 8,0]	3,5 (4,8 ± 3,65) 1,0–15,0 [2,0; 7,0]	0,28

● **Таблица 2.** Показатели общего анализа крови в группах исследования

● **Table 2.** Results of complete blood cell count in the study groups

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
Гемоглобин, г/л	116,0 (117,16 ± 9,56) [111,0; 121,0]	118,0 (119,03 ± 8,18) [112,0; 123,0]	0,35
Гематокрит, %	35,8 (36,25 ± 2,43) [34,7; 36,9]	35,8 (36,25 ± 2,47) [35,2; 36,3]	1
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,3 (4,31 ± 0,37) [4,04–4,52]	4,35 (4,32 ± 0,38) [4,1; 4,62]	0,9
МСН, пг	27,35 (27,59 ± 2,68) [27,1; 29,0]	28,25 (28,14 ± 1,2) [27,2; 29,0]	0,28
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	238,0 (232,05 ± 46,73) [208,0; 262,0]	227,0 (225,03 ± 43,61) [200,0; 251,0]	0,48

Данных за наличие анемии не выявлено: уровень гемоглобина, среднее его значение, как и нижняя и верхняя квартили, соответствуют норме в обеих группах. В норме в обеих группах был и уровень эритроцитов, и гематокрит, и МСН без статистической разницы.

Для определения стадии дефицита железа дополнительно исследован уровень ферритина, а также ОЖСС, сывороточного железа (Fe) и глюкоза крови (табл. 3).

Как видно из табл. 3, уровень ферритина у обследованных пациенток 1-й группы ниже 30 мкг/л, что при нормальных показателях гемоглобина, ОЖСС (норма 45,3–77,1 ммоль/л) и железа (норма 9,0–30,4 мкмоль/л) указывает на прелатентный дефицит железа. Во 2-й группе уровень ферритина достоверно отличался от 1-й группы: соответственно, 76,7 ± 13,13 и 20,33 ± 16,53 мкг/л, p = 0,00. При этом уровни ОЖСС крови и железа были сравнимы. Нормальные показатели уровня глюкозы исключают дополнительные исследования углеводного обмена в обеих группах.

На следующем этапе нами изучено влияние прелатентного дефицита железа на маркеры яичникового резерва (определение АМГ, ФСГ, подсчет ЧАФ и уровень ЛГ, ТТГ), что показано в табл. 4. Показатели АМГ, ФСГ, ЧАФ, ЛГ и ТТГ были в пределах нормы в 1-й и 2-й группах.

Нами не выявлено влияния прелатентного дефицита Fe на яичниковый резерв.

Мы провели оценку качества ооцитов, т. к. от этого зависит оплодотворение и правильное развитие эмбриона (табл. 5).

В 1-й группе были пациентки, у которых не были получены зрелые ооциты – 13 женщин (15,1%), а получены у 73 (84,9%). У 15 (17,4%) пациенток число зрелых

● **Таблица 3.** Уровень маркеров анемии и глюкозы крови в 1-й и 2-й группах

● **Table 3.** Levels of anaemia markers and blood glucose in groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
Ферритин, мкг/л	12,95 (20,33 ± 16,53) [8,6; 28,7]	77,35 (76,7 ± 13,13) [66,0; 88,9]	0,00 ($<0,01$)
ОЖСС, ммоль/л	49,3 (50,68 ± 5,61) [47,0; 51,8]	49,9 (52,68 ± 6,31) [48,3; 59,2]	0,11
Fe, мкмоль/л	11,95 (12,90 ± 5,45) [8,4; 16,8]	13,85 (14,58 ± 6,46) [8,4; 19,1]	0,17
Глюкоза, ммоль/л	4,97 (4,98 ± 0,48) [4,69; 5,22]	5,04 (4,94 ± 0,46) [4,59; 5,31]	0,69

● **Таблица 4.** Влияние прелатентного дефицита Fe на яичниковый резерв, гормоны крови в 1-й и 2-й группах

● **Table 4.** Effects of prelatent Fe deficiency on ovarian reserve, blood hormones in groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
АМГ, нг/л	2,33 (2,77 ± 2,03) [1,27; 3,43]	2,23 (2,81 ± 1,93) [1,3; 3,47]	0,92
ФСГ, мМЕ/л	7,28 (9,63 ± 15,34) [6,14; 9,2]	7,73 (13,77 ± 25,51) [6,37; 10,37]	0,29
ЛГ, мМЕ/л	7,4 (8,62 ± 8,68) [5,24; 9,5]	7,35 (10,11 ± 13,59) [5,54; 8,93]	0,49
ТТГ, мЕд/л	1,91 (1,99 ± 0,87) [1,38; 2,56]	1,78 (1,8 ± 0,76) [1,32; 2,27]	0,29
ЧАФ, абс.	9,0 (9,73 ± 4,47) [7,0; 12,0]	15,5 (15,07 ± 3,08) [12,0; 17,0]	0,00 ($<0,01$)

● **Таблица 5.** Качество ооцитов в группах исследования

● **Table 5.** Oocyte quality in the study groups

Ооцит	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
Зрелый (MII)	5,5 (5,80 ± 4,41) [2,0; 9,0]	13,0 (11,42 ± 4,67) [9,0; 14,0]	0,00 ($<0,01$)
Незрелый (MI)	0,0 (0,38 ± 1,30) [0,0; 0,0]	0,0 (0,27 ± 0,45) [0,0; 1,0]	0,66
Герминативная везикула (GV)	0,0 (0,15 ± 0,61) [0,0; 0,0]	0,0 (0,03 ± 0,18) [0,0; 0,0]	0,29
Атрезивный (ATR)	0,0 (0,56 ± 1,0) [0,0; 1,0]	0,0 (0,27 ± 0,64) [0,0; 0,0]	0,15

ооцитов достигало 10 и более. У 31 (36,0%) пациентки были атрезивные ооциты от 1 максимум до 4. Незрелые ооциты выявлены были у 18 (20,9%) пациенток, а герминативные везикулы – у 7 (8,1%) пациенток (рис. 3). Анализ количества полученных и перенесенных эмбрионов показал, что их число было, соответственно, $2,19 \pm 1,73$ и $1,07 \pm 0,61$, при среднем показателе (Me), соответственно, 2,0 и 1,0.

Во 2-й группе число пациенток, у которых не получены зрелые ооциты, составило 2 (7,0%), а получены зрелые ооциты были у 27 (94,0%) пациенток при минимальном количестве незрелых фолликулов ($0,27 \pm 0,45$) и герминативных везикул ($0,03 \pm 0,18$). Количество полученных эмбрионов во 2-й группе составило $3,9 \pm 0,27$ (Me = 3,0), а перенесено было $2,6 \pm 0,34$ (Me = 2,2). Нами выявлена достоверная разница в числе зрелых фолликулов между 1-й ($5,80 \pm 4,41$) и 2-й ($11,42 \pm 4,67$) группами, $p = 0,00$.

Данные пациенток группы 1 проанализировали при помощи ранговых корреляций Спирмена. Оказалось, что бесплодие умеренно коррелирует с числом зрелых ооцитов ($R = 0,314$), количеством эмбрионов ($R = 0,283$) и количеством перенесенных эмбрионов ($R = 0,267$). ЧАФ умеренно коррелировало со зрелыми ооцитами ($R = 0,256$), атрезивными ооцитами ($R = 0,231$), а также с количеством эмбрионов ($R = 0,285$). Уровень гемоглобина умеренно коррелировал с полученным числом зрелых ооцитов ($R = 0,258$) и количеством перенесенных эмбрионов ($R = 0,300$). Найдена умеренная корреляция между количеством перенесенных эмбрионов и уровнями МСН ($R = 0,341$) и гематокрита ($R = 0,242$). Нами также найдена умеренная корреляция между уровнем АМГ и числом зрелых ооцитов ($R = 0,365$) и числом атрезивных ооцитов ($R = 0,258$). АМГ умеренно коррелирует с количеством полученных эмбрионов ($R = 0,240$) и количеством перенесенных эмбрионов ($R = 0,235$).

В протоколе ВРТ беременность в группе 1 наступила у 28 (32,6%) пациенток, отрицательный результат наблюдался у 48 (55,8%). Самостоятельно наступила беременность в процессе подготовки к протоколу ВРТ у 6 (7,0%) пациенток, и отмена переноса наблюдалась у 4 (4,6%). Во 2-й группе беременность наступила у 19 (66,0%), отрицательный результат – у 5 (18,0%), самостоятельно наступила беременность у 3 (11,0%) и отмена переноса состоялась у 2 (7,0%) пациенток. Исход, означающий наступление беременности или ее отсутствие, умеренно коррелировал с уровнем ферритина ($R = 0,214$), ЧАФ ($R = -0,299$) и уровнем АМГ ($R = -0,351$).

Для разработки нейросетевой модели, предсказывающей одну из категорий целевой переменной – наступление беременности, предварительно исследовали наличие взаимосвязей целевой переменной с предикторными переменными при помощи коэффициента корреляции Спирмена (табл. 6). Жирным курсивом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

Наличие умеренных и статистически значимых корреляционных связей обуславливает перспективность разработки нейросетевой модели, прогнозирующей категории наступления беременности: *беременность ВРТ*,

- **Таблица 6.** Результаты корреляционного анализа взаимосвязи целевой и предикторных переменных
- **Table 6.** Results of correlation analysis of the relationship between the target variable and the predictor variables

Переменная	Коэффициенты корреляции Спирмена	
	Целевая переменная	
ИМТ, кг/м ²	0,087	
Гемоглобин, г/л	-0,113	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	0,073	
Железо, мкмоль/л	-0,008	
ОЖСС, ммоль/л,	0,158	
Ферритин, мкг/л	0,196	
ЧАФ, абс.	-0,283	
АМГ, нг/л	-0,327	
M1, абс.	-0,132	
GV, абс.	-0,098	
ART, абс.	-0,197	
M2, абс.	-0,492	
Кол-во эмбрионов, абс.	-0,584	
Кол-во перенесенных эмбрионов, абс.	-0,468	

беременность самостоятельная, беременность не наступила. Датчиком случайных чисел 86 пациенток были разделены на обучающую выборку – 69 чел. (80%) и тестовую выборку – 17 чел. (20%). Обучающая выборка использована для обучения нейронной сети, тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новых» пациенток, которые не использовались для обучения модели. Из 2 000 автоматически построенных и обученных нейронных сетей – двухслойных персептронов выбрана сеть MLP 14-9-3 (Multilayered Perceptron) с наилучшими прогностическими свойствами. Производительность на обучающей и тестовой выборке, определяемая долей правильно классифицированных объектов, составила 100 и 94,11% – в тестовой выборке 1 большая из 17, принадлежащая к категории *беременность самостоятельная*, ошибочно сетью отнесена к категории *беременность не наступила*. На рис. 2 показана архитектура нейронной сети. Число слоев в сети 3, первый слой X_i ($i = 14$) состоит из 14 нейронов, соответствующих входным количественным показателям (предикторам модели);

второй, промежуточный, слой Y_j ($j = 9$) содержит 9 скрытых нейронов; третий слой Q_z , включающий 3 нейрона, предсказывает наступление беременности – *беременность ВРТ, беременность самостоятельная, беременность не наступила*.

О вкладе показателей в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по столбчатой диаграмме чувствительности (рис. 3). Чем больше чувствительность показателя, тем выше его вклад в прогнозирование исхода беременности. Наибольший вклад у ферритина, АМГ и зрелых ооцитов (MII), а наименьший – у гемоглобина, ОЖСС, числа ооцитов GV.

Для использования прогностической модели разработана программа с простым и удобным интерфейсом. Как пример, на рис. 4 показан результат прогноза наступления беременности – беременность ВРТ для пациентки, значения показателей которой внесены в интерфейсное окно программы.

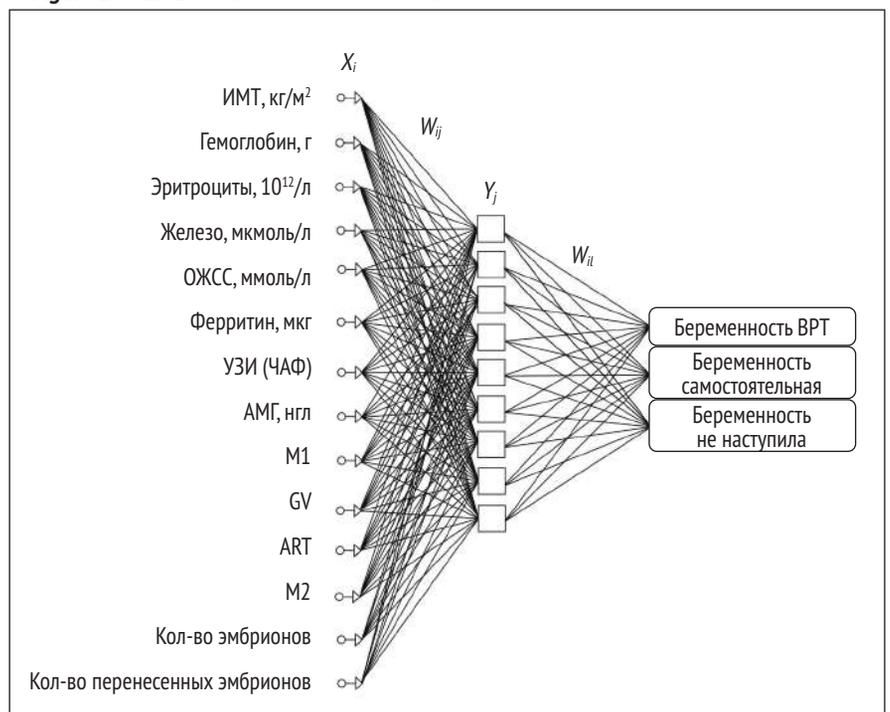
ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует о влиянии уровня ферритина на исходы в программах ВРТ. Прелатентный дефицит железа, проявляющийся снижением уровня ферритина ниже 30–50, влияет на частоту наступления беременности в протоколах ВРТ при выявленной умеренной корреляции ($R = 0,214$). На частоту наступления беременности также влияет и уровень АМГ ($R = -0,351$).

Ограничения исследования

Небольшой объем проведенной выборки не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность, но побуждает к продолжению исследований на данных значительно большего объема

- **Рисунок 2.** Архитектура нейронной сети MLP 14-9-3
- **Figure 2.** MLP 14-9-3 neural network architecture



и разработки системы искусственно-интеллекта, прогнозирующего наступление беременности, годной для клинического применения.

Интерпретация результатов исследования

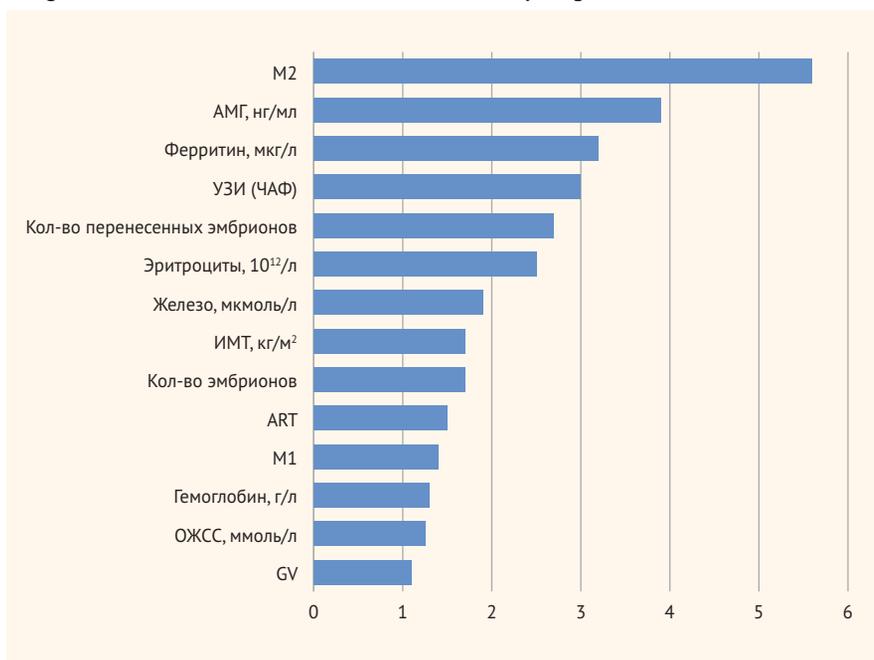
Проведение протоколов ВРТ не включает у пациенток с нормальным уровнем гемоглобина определение ферритина в сыворотке крови. При этом нами получены убедительные данные о влиянии ферритина на исходы протоколов ВРТ – наступление беременности. Необходимо учитывать уровень АМГ, который влияет на качество ооцитов: выявлена корреляция с числом зрелых (MII) ооцитов ($R = 0,365$), а также с частотой наступления беременности в протоколе ВРТ ($R = -0,351$). При этом полученное число зрелых (MII) ооцитов умеренно коррелирует с уровнем гемоглобина ($R = 0,258$) и числом антральных фолликулов ($R = 0,256$).

Несмотря на то что у 84,9% в 1-й группе на фоне скрытого дефицита железа получены зрелые (MII) ооциты, только у 17,4% пациенток число зрелых (MII) ооцитов составило 10 и более, а у 15,1% вовсе не были получены зрелые ооциты. Во 2-й группе число пациенток, у которых не получены зрелые ооциты, составило 7,0%, а получены зрелые ооциты были у 94,0% пациенток при минимальном количестве незрелых фолликулов ($0,27 \pm 0,45$) и герментативных везикул ($0,03 \pm 0,18$).

В процессе проведения стимуляции суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с прелатентным дефицитом железа было получено $2,19 \pm 1,73$ эмбриона ($Me = 2,0$). Из этого числа эмбрионов перенесено было $1,07 \pm 0,61$ ($Me = 1,0$). Во 2-й группе, соответственно, получено $3,9 \pm 0,27$ ($Me = 3,0$), а перенесено $2,6 \pm 0,34$ ($Me = 2,2$).

Проведенное нами исследование позволяет сделать вывод: необходимо учитывать при подготовке к протоколу ВРТ не только яичниковый резерв (уровень АМГ, ЧАФ, ФСГ), но и показатель ферритина. Своевременная коррекция прелатентного дефицита железа на протяжении 3 мес. при подготовке к протоколу ВРТ должна способствовать увеличению числа зрелых ооцитов, повышению количества и качества эмбрионов и частоты наступления беременности. Кроме этого, компенсация прелатентного дефицита железа направлена на профилактику осложнений беременности со стороны матери и заболеваний со стороны новорожденных.

● **Рисунок 3.** Диаграмма чувствительности показателей сети MLP 14-9-3
● **Figure 3.** MLP 14-9-3 network indicator sensitivity diagram



● **Рисунок 4.** Автоматизированный прогноз наступления беременности
● **Figure 4.** Artificial intelligence prediction of pregnancy onset

Прогнозирование беременности у женщин			
ИМТ, кг/м ²	22,4	АМГ, нг/мл	8,64
Гемоглобин, г/л	119	M1	11
Эритроциты, 10 ¹² /л	5	GV	0
Железо, мкмоль/л	19	ART	6
ОЖСС, ммоль/л	46	M2	16
Ферритин, мкг/л	14,5	Количество эмбрионов	4
УЗИ (ЧАФ)	10	Количество перенесенных эмбрионов	1
Результат расчета вероятности беременности: Высокая вероятность беременности			
<input type="button" value="Расчет"/> <input type="button" value="Сброс"/> <input type="button" value="Выход"/>			

Выводы

Таким образом, проведенный анализ показал влияние уровня ферритина, соответствующего прелатентному дефициту железа, на частоту наступления беременности в протоколах ВРТ. Наряду с уровнем ферритина, важным фактором является показатель АМГ и число антральных фолликулов, которые оказывают влияние на число зрелых (MII) ооцитов. Все эти факторы влияют на исходы протоколов ВРТ. Компенсация прелатентного дефицита железа перед проведением протокола ВРТ будет способствовать увеличению частоты наступления беременности. Показана возможность применения нейронных сетей для прогнозирования наступления беременности.

Поступила / Received 09.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2024
Принята в печать / Accepted 16.04.2024

Список литературы / References

- Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 199–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):980–1004. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60696-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60696-6).
- Андрейчев НА, Балеева ЛВ. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(3):60–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nqygxh>.
Andreichev NA, Baleyeva LV. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2009;2(3):60–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nqygxh>.
- Карахалис ЛЮ, Андреева МД, Ахиджак АН, Игнатьева ЕО. Железодефицитная анемия и состояние печени у беременных: корреляционные связи. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2022;10(1)38–45. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-38-45>.
Karakhalis LY, Andreeva MD, Ahidzhak AN, Ignatyeva EO. Iron deficiency anaemia and liver condition in pregnant women: correlation connection. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2022;10(1) 38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-38-45>.
- McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. <https://doi.org/10.3390/nu12072001>.
- Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl. 6):1567S–1574S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
- German KR, Juul SE. Iron and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(11):3737. <https://doi.org/10.3390/nu13113737>.
- Benson CS, Shah A, Frise MC, Frise CJ. Iron deficiency anaemia in pregnancy: a contemporary review. *Obstet Med*. 2021;14(2):67–76. <https://doi.org/10.1177/1753495X20932426>.
- Cai J, Ren T, Lu J, Wu J, Mao D, Li W et al. Physiologic requirement for iron in pregnant women, assessed using the stable isotope tracer technique. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:33. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00452-0>.
- Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(7):509–516. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1149161>.
- Ballestin SS, Campos MIG, Ballestin JB, Bartolomé MJL. Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. *Nutrients*. 2021;13(9):3134. <https://doi.org/10.3390/nu13093134>.
- Yefet E, Yossef A, Nachum Z. Prediction of anemia at delivery. *Sci Rep*. 2021;11(1):6309. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85622-7>.
- Tran PV, Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. Long-Term Reduction of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Activity after Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Adult Rats. *Pediatr Res*. 2009;65(5):493–498. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819d90a1>.
- Zamora TG, Guiang SF^{3d}, Widness JA, Georgieff MK. Iron Is Prioritized to Red Blood Cells over the Brain in Phlebotomized Anemic Newborn Lambs. *Pediatr Res*. 2016;79(6):922–928. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.20>.
- Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B et al. Iron Deficiency in Infancy Is Associated with Altered Neural Correlates of Recognition Memory at 10 Years. *J Pediatr*. 2012;160(6):1027–1033. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.011>.
- Tran PV, Kennedy BC, Lien YC, Simmons RA, Georgieff MK. Fetal Iron Deficiency Induces Chromatin Remodeling at the Bdnf Locus in Adult Rat Hippocampus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(4):R276–R282. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00429.2014>.
- Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT et al. Maternal Serum Ferritin Concentration Is Positively Associated with Newborn Iron Stores in Women with Low Ferritin Status in Late Pregnancy. *J Nutr*. 2012;142(11):2004–2009. <https://doi.org/10.3945/jn.112.162362>.
- Lozoff B. Iron Deficiency and Child Development. *Food Nutr Bull*. 2007;28(4 Suppl):S560–S571. <https://doi.org/10.1177/156482650702845409>.
- Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron Deficiency Anemia at Admission for Labor and Delivery Is Associated with an Increased Risk for Cesarean Section and Adverse Maternal and Neonatal Outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. <https://doi.org/10.1111/trf.13252>.
- Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMI Global Health*. 2016;1:e000026. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2015-000026>.
- Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495–504. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107896>.
- Ferguson MT, Dennis AT. Defining peri-operative anaemia in pregnant women – challenging the status quo. *Anaesthesia*. 2019;74(2):237–245. <https://doi.org/10.1111/anae.14468>.
- Judistiani RTD, Gumilang L, Irianti S, Wirhana D, Permana I et al. Association of Colecalciferol, Ferritin, and Anemia among Pregnant Women: Result from Cohort Study on Vitamin D Status and Its Impact during Pregnancy and Childhood in Indonesia. *Anemia*. 2018;2018:2047981. <https://doi.org/10.1155/2018/2047981>.
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine*. 2018;28(1):22–39. <https://doi.org/10.1111/tme.12445>.
- Трухан ДИ, Юренив ГЛ, Чусова НА. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Терапия*. 2019;(1):172–181. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.172-181>.
Trukhan DI, Yurenev GL, Chusova NA. Iron deficiency anemia: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist. *Therapy*. 2019;(1):172–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.172-181>.
- Доброхотова ЮЭ, Бахарева ИВ. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *ПМЖ*. 2018;2(1):59–64. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_beremennyh_profilaktika_ilechenie.
Dobrokhotova YuE, Bakhareva IV. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMJ*. 2018;2(1):59–64. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_beremennyh_profilaktika_ilechenie.
- Шурыгина ОВ, Бачурин АВ, Бичева НК, Быстрова ОВ, Веюкова МА, Володяев ИВ и др. Оценка ооцитов и эмбрионов в лаборатории ВРТ. *Методические рекомендации*. 2021. 17 с. Режим доступа: https://www.rahr.ru/d_pec_h_mat_metod/MR_evaluation_of_embryos.pdf.
- Халафян АА. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. М.: Бином; 2010. 491 с.
- Халафян АА. *Методы машинного обучения в Data Mining пакета STATISTICA*. М.: Горячая линия – Телеком; 2022. 260 с.
- Халафян АА. *Методы искусственного интеллекта в задачах классификации и регрессии*. М.: Горячая линия – Телеком; 2023. 352 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Ю. Карахалис

Концепция и дизайн исследования – Л.Ю. Карахалис, В.В. Воронкова, А.Р. Жишаленко

Написание текста – Л.Ю. Карахалис, В.В. Воронкова

Сбор и обработка материала – Л.Ю. Карахалис, В.В. Воронкова, А.Р. Жишаленко

Анализ данных – А.Р. Жишаленко

Статистическая обработка – А.А. Халафян, В.А. Акиншина

Редактирование – Л.Ю. Карахалис

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila Yu. Karakhalis

Study concept and design – Lyudmila Yu. Karakhalis, Viktoria V. Voronkova, Anzhela R. Zhigalenko

Text development – Lyudmila Yu. Karakhalis, Viktoria V. Voronkova

Collection and processing of material – Lyudmila Yu. Karakhalis, Viktoria V. Voronkova, Anzhela R. Zhigalenko

Material analysis – Anzhela R. Zhigalenko

Statistical processing – Alexan A. Khalafyan, Vera A. Akinshina

Editing – Lyudmila Yu. Karakhalis

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; lomela@mail.ru

Воронкова Виктория Витальевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149; v.v.fomenko@yandex.ru

Жигаленко Анжела Рубеновна, к.м.н., главный врач, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kcpsir@mail.ru

Халафян Алексан Альбертович, д.т.н., доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта факультета прикладной математики, Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149; statlab@kubsu.ru

Акиншина Вера Александровна, к.пед.н., доцент, доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта факультета прикладной математики, Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149; ak-vera@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila Yu. Karakhalis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Acusher-gynecologist, Regional Centre for Family Health Protection and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia; lomela@mail.ru

Viktoriya V. Voronkova, Postgraduate Student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; v.v.fomenko@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Centre for Family Health Protection and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kcpsir@mail.ru

Alexan A. Khalafyan, Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor of the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence Faculty of Applied Mathematics, Kuban State University; 149, Stavropolskaya St., Krasnodar, 350040, Russia; statlab@kubsu.ru

Vera A. Akinshina, Cand. Sci. (Educ.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence Faculty of Applied Mathematics, Kuban State University; 149, Stavropolskaya St., Krasnodar, 350040, Russia; ak-vera@yandex.ru