



METABOLOMIC MARKERS IN PREDICTING FERTILITY IN WOMEN OF DIFFERENT REPRODUCTIVE AGES

Yuldasheva M.A.

Shukurov F.I.

Juraeva A.Zh.

Jalolova G.S.

Anvarova Sh.A.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14545830>

ARTICLE INFO

Received: 16th December 2024

Accepted: 22th December 2024

Online: 23th December 2024

KEYWORDS

Metabolomic markers, fertility, reproductive age, oxaloacetate, creatinine, phenylalanine, serine.

ABSTRACT

Background. The decline in fertility among women of different age groups is associated with changes in metabolic profiles, necessitating new diagnostic approaches. Metabolomic markers enable the detection of early changes in the reproductive system. **Aim.** To study metabolomic markers and their role in predicting fertility in women of different reproductive ages. **Materials and Methods.** Ninety women were examined: Group I: 30 women of early reproductive age (18–35 years); Group II: 30 women of late reproductive age (36–40 years); Control group: 30 healthy women (20–45 years). Metabolomic analysis was conducted using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Statistical methods included ANOVA, machine learning (SVM, Random Forest), and correlation analysis. **Results.** Key metabolomic markers identified: oxaloacetate, creatinine, 3-hydroxybutyrate, phenylalanine, and serine. Oxaloacetate (5.6 ± 0.6 mmol/L) was significantly elevated in Group II compared to Group I and the control group ($p < 0.001$). The predictive model demonstrated 93% accuracy (AUC = 0.97). **Conclusion.** Metabolomic markers are a promising tool for predicting fertility and early diagnosis of reproductive disorders in women of different age groups.

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН РАЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Юлдашева М.А.

Шукуров Ф.И.

Жураева А.Ж.

Жалолова Г.С.

Анварова Ш.А.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14545830>



ARTICLE INFO

Received: 16th December 2024

Accepted: 22th December 2024

Online: 23th December 2024

KEYWORDS

Метаболомные маркеры, фертильность, репродуктивный возраст, оксалоацетат, креатинин, фенилаланин, серин.

ABSTRACT

Актуальность. Снижение фертильности у женщин различных возрастных групп связано с изменениями метаболического профиля, что требует новых подходов к диагностике. Метаболомные маркеры позволяют выявить ранние изменения в репродуктивной системе. **Цель.** Изучить метаболомные маркеры и их роль в прогнозировании фертильности у женщин разного репродуктивного возраста. **Материал и методы.** Обследовано 90 женщин: I группа: 30 женщин раннего репродуктивного возраста (18–35 лет); II группа: 30 женщин позднего репродуктивного возраста (36–40 лет); Контрольная группа: 30 здоровых женщин (20–45 лет). Метаболомный анализ проводился методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Статистические методы: ANOVA, методы машинного обучения (SVM, Random Forest), корреляционный анализ. **Результаты.** Ключевые метаболомные маркеры: оксалоацетат, креатинин, 3-гидрокси-бутират, фенилаланин, серин. Оксалоацетат (5.6 ± 0.6 ммоль/л) значительно повышен во II группе по сравнению с I группой и контролем ($p < 0,001$). Модель прогнозирования продемонстрировала точность 93% (AUC = 0,97). **Заключение.** Метаболомные маркеры являются перспективным инструментом для прогнозирования фертильности и ранней диагностики репродуктивных нарушений у женщин разных возрастных групп.

TURLI REPRODUKTIV YOSHLI AYOLLARDA FERTILLIKNI PROGNOZLASHDA METABOLOMIK MARKERLAR

Yuldasheva M.A.

Shukurov F.I.

Juraeva A.J.

Jalolova G.S.

Anvarova Sh.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14545830>

ARTICLE INFO

Received: 16th December 2024

Accepted: 22th December 2024

Online: 23th December 2024

ABSTRACT

Dolzarblik. Ayollarning turli yosh guruhlarida fertillikning pasayishi metabolik profil o'zgarishlari bilan



KEYWORDS

Metabolomik markerlar, fertillik, reproduktiv yosh, oksaloatsetat, kreatinin, fenilalanin, serin.

*bog'liq bo'lib, yangi diagnostika yondashuvlarini talab etadi. Metabolomik markerlar reproduktiv tizimdagi erta o'zgarishlarni aniqlash imkonini beradi. **Maqsad.** Ayollarning turli reproduktiv yoshdagi guruhlarida metabolomik markerlarning fertillikni bashorat qilishdagi rolini o'rganish. **Materiallar va usullar.** 90 nafar ayol tekshirildi: I guruh: 18–35 yosh oralig'ida 30 nafar ayol; II guruh: 36–40 yosh oralig'ida 30 nafar ayol; Nazorat guruhi: 20–45 yosh oralig'ida 30 nafar sog'lom ayol. Metabolomik tahlil suyuqlik xromatografiyasi-mass-spektrometriya (JH-MS) usuli yordamida o'tkazildi. Statistika usullari: ANOVA, mashinali o'rganish (SVM, Random Forest) va korrelyatsiya tahlili. **Natijalar.** Asosiy metabolomik markerlar: oksaloatsetat, kreatinin, 3-gidroksi-butirat, fenilalanin va serin. Oksaloatsetat (5.6 ± 0.6 mmol/L) II guruhda I guruh va nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori edi ($p < 0,001$). Bashorat modeli 93% aniqlik ($AUC = 0.97$) ko'rsatdi. **Xulosa.** Metabolomik markerlar ayollarning turli yosh guruhlarida fertillikni bashorat qilish va reproduktiv buzilishlarni erta aniqlash uchun istiqbolli vosita hisoblanadi.*

Введение

Фертильность у женщин является ключевым аспектом репродуктивного здоровья и играет существенную роль в планировании семьи и поддержании демографической стабильности общества [1, 4, 8]. Репродуктивный возраст женщины, традиционно считающийся с начала менструации до наступления менопаузы, характеризуется значительными физиологическими изменениями, влияющими на способность к зачатию и поддержанию беременности [2, 5]. С возрастом качество и количество яйцеклеток снижается, что ведет к уменьшению фертильности и увеличению риска аномалий эмбрионов [4, 7].

Прогнозирование фертильности у женщин различных возрастных групп имеет важное клиническое значение, позволяя своевременно выявлять и корректировать факторы, негативно влияющие на репродуктивное здоровье [3, 6, 11]. В настоящее время для оценки фертильности используются разнообразные методы, включая гормональные тесты, ультразвуковую диагностику и генетический анализ [9, 12, 13]. Однако эти методы обладают рядом ограничений, таких как инвазивность, высокая стоимость и ограниченная информативность в ранних стадиях репродуктивных нарушений [10, 18].

В последние годы метаболомика, изучающая полный набор метаболитов в биологических системах, становится перспективным направлением в биомедицинских исследованиях [14, 16]. Метаболомные маркеры способны отражать текущие



физиологические и патологические состояния организма с высокой точностью, что делает их привлекательными кандидатами для разработки новых диагностических и прогностических инструментов [15, 17]. В контексте репродуктивного здоровья метаболомика предлагает возможность выявления специфических метаболитов, ассоциированных с фертильностью, и разработки моделей, способных предсказывать репродуктивный потенциал женщин различного возраста [17, 19, 20].

Настоящее исследование направлено на выявление и оценку метаболомных маркеров, способных прогнозировать фертильность у женщин в различных возрастных группах. Таким образом, применение метаболомных маркеров в прогнозировании фертильности открывает новые перспективы для ранней диагностики репродуктивных нарушений и оптимизации методов лечения бесплодия [3, 14, 15].

Дальнейшие исследования в данной области могут привести к созданию эффективных инструментов для поддержания и улучшения репродуктивного здоровья женщин, что имеет важное значение как для индивидуального благополучия, так и для общественного здравоохранения в целом [2, 11, 18].

Целью данной работы является выявление и оценка метаболомных маркеров, способных прогнозировать фертильность у женщин различных возрастных групп, а также разработка интегрированных метаболомно-клинических моделей для повышения точности и надежности оценки репродуктивного потенциала.

Материал и методы

Исследование проведено в поликлинике акушерского комплекса №8 г.Ташкента в период с 2023 по 2024 годы. В исследование было включено 90 пациенток, разделенных на три группы: I группа: 30 женщин раннего репродуктивного возраста (возраст 18-35 лет). II группа: 30 женщин позднего репродуктивного возраста (возраст 36-40 лет). Контрольная группа: 30 здоровых женщин репродуктивного возраста (возраст 20-45 лет), не имеющих признаков бесплодия и других репродуктивных нарушений.

Критерии включения: женщины, соответствующие возрастным диапазонам для каждой из исследуемых групп, наличие регулярного менструального цикла (для I и II групп), согласие на участие в исследовании и подписание информированного согласия.

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболический профиль (например, диабет, заболевания печени или почек), прием медикаментозных препаратов, способных изменять метаболический статус, беременность или лактация.

Все участницы исследования прошли предварительное медицинское обследование, включающее сбор анамнеза, клинический осмотр и базовые лабораторные анализы. Для проведения метаболомного анализа было собрано кровь из периферических вен. Образцы крови собирались утром после ночного голодания, центрифугировались для получения плазмы и замораживались при температуре -80°C до момента анализа.

Метаболомный профиль образцов определялся с использованием методов жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Перед анализом



плазменные образцы подвергались подготовке, включающей экстракцию метаболитов и очистку с использованием стандартных протоколов. Для обеспечения качества данных проводилась внутренняя нормализация с использованием контрольных образцов и стандартов.

Собранные данные анализировались с использованием специализированного ПО для метаболомики. Нормальность распределения оценивалась тестами Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп применяли ANOVA и t-тесты. Значимые маркеры идентифицировали методами множественной регрессии, SVM и Random Forest. Корреляционный анализ выявлял связи метаболитов с показателями фертильности. Результаты визуализировались с помощью тепловых карт, PCA и PLS-DA. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и получило одобрение этического комитета Ташкентской медицинской академии. Все участницы дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку их биологических данных.

Результаты.

Средней возраст женщин в группах составил $26,4 \pm 4,2$ года, $38,2 \pm 1,8$ года и $28,7 \pm 5,3$ года. Между группами не наблюдалось статистически значимых различий по основным демографическим характеристикам, включая индекс массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$). Все участницы характеризовались регулярным менструальным циклом, отсутствием хронических заболеваний и признаков бесплодия в контрольной группе.

Анализ метаболомных данных выявил существенные различия в концентрациях ряда метаболитов между исследуемыми группами. Уровень оксалоацетата был значительно повышен у женщин позднего репродуктивного возраста (II группа, $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л) по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста (I группа, $3,2 \pm 0,4$ ммоль/л) и контрольной группой ($3,4 \pm 0,3$ ммоль/л), $p < 0,001$. Концентрация креатинина была значительно выше у участниц позднего репродуктивного возраста (II группа, $85,7 \pm 6,1$ мкмоль/л) по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста (I группа, $65,4 \pm 5,2$ мкмоль/л) и контрольной группой ($66,1 \pm 4,9$ мкмоль/л), $p = 0,002$.

Уровень 3-гидрокси-бутирата был значительно снижен у женщин позднего репродуктивного возраста (II группа, $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л) по сравнению с контрольной группой ($2,5 \pm 0,4$ ммоль/л), $p = 0,015$. Концентрация фенилаланина была значительно выше у женщин раннего репродуктивного возраста (I группа, $85,3 \pm 4,5$ мкмоль/л) по сравнению с женщинами позднего репродуктивного возраста (II группа, $72,1 \pm 3,8$ мкмоль/л) и контрольной группой ($78,3 \pm 4,2$ мкмоль/л), $p = 0,003$. Уровень серина был значительно снижен у участниц позднего репродуктивного возраста (II группа, $34,8 \pm 2,9$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой ($46,7 \pm 3,5$ мкмоль/л), $p = 0,020$. Все данные представлены в таблице 1 для наглядного сравнения (табл.1).

Таблица 1

Сравнительный анализ концентраций метаболитов между группами, $M \pm m$

Метаболит	I группа n=30	II группа n=30	Контрольная группа n=30	P
Оксалоацетат	$3,2 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,3$	$< 0,001$



Креатинин	65.4 ± 5.2	85.7 ± 6.1	66.1 ± 4.9	0,002
3-гидрокси-бутират	2.1 ± 0.3	1.4 ± 0.2	2.5 ± 0.4	0,015
Фенилаланин	85.3 ± 4.5	72.1 ± 3.8	78.3 ± 4.2	0,003
Серин	45.2 ± 3.2	34.8 ± 2.9	46.7 ± 3.5	0,020

Примечание: P*- статистическую значимость различий между группами.

Тепловые карты и анализ главных компонент (PCA) продемонстрировали четкое разделение метаболомных профилей между тремя группами. PCA объяснил 52% общей вариабельности данных, где первые два главных компонента разделяли участниц на основе репродуктивного возраста и уникальных метаболомных маркеров. С использованием методов опорных векторов (SVM) и случайного леса (Random Forest) были идентифицированы 5 ключевых метаболитов, способных отличать женщин различных возрастных групп и контролей. Наибольший вклад в классификацию внесли: оксалоацетат, креатинин, 3-гидрокси-бутират, фенилаланин, серин.

Модели машинного обучения показали высокую точность классификации: SVM: точность 96%, чувствительность 93%, специфичность 97%, AUC = 0,99. Random Forest: точность 94%, чувствительность 90%, специфичность 95%, AUC = 0,98.

Корреляционный анализ выявил значимые связи между уровнями метаболитов и клиническими показателями фертильности: положительная корреляция между уровнем оксалоацетата и количеством фолликулов ($r = 0,70$, $p < 0,001$) указывает на возможную роль оксалоацетата в поддержке фолликулярного роста и функционирования яичников у женщин с высоким репродуктивным потенциалом. Повышенные уровни этого метаболита могут отражать активные метаболические процессы, необходимые для нормального фолликулогенеза. Отрицательная корреляция между концентрацией креатинина и уровнем ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) ($r = -0,65$, $p < 0,001$) свидетельствует о возможной взаимосвязи между метаболическим состоянием и регуляцией функции гипофиза. Снижение ФСГ на фоне повышенного креатинина может быть связано с компенсаторной адаптацией организма или изменением почечной экскреции метаболитов у женщин с нарушением репродуктивного здоровья.

Положительная корреляция между уровнем фенилаланина и продолжительностью менструального цикла ($r = 0,60$, $p < 0,01$) предполагает участие фенилаланина в регуляции длительности менструального цикла. Увеличение его концентрации может быть связано с нарушением аминокислотного обмена и гормональной регуляции, что отражает изменения в длительности цикла у женщин с высоким репродуктивным потенциалом.

Отрицательная корреляция между концентрацией серина и уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) ($r = -0,58$, $p < 0,01$) указывает на возможное влияние серина на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Низкие уровни серина могут быть связаны с угнетением синтеза или высвобождения ЛГ, что может нарушать овуляторные процессы у женщин позднего репродуктивного возраста. На рисунке 1 представлена корреляция между уровнями метаболитов и клиническими показателями фертильности.

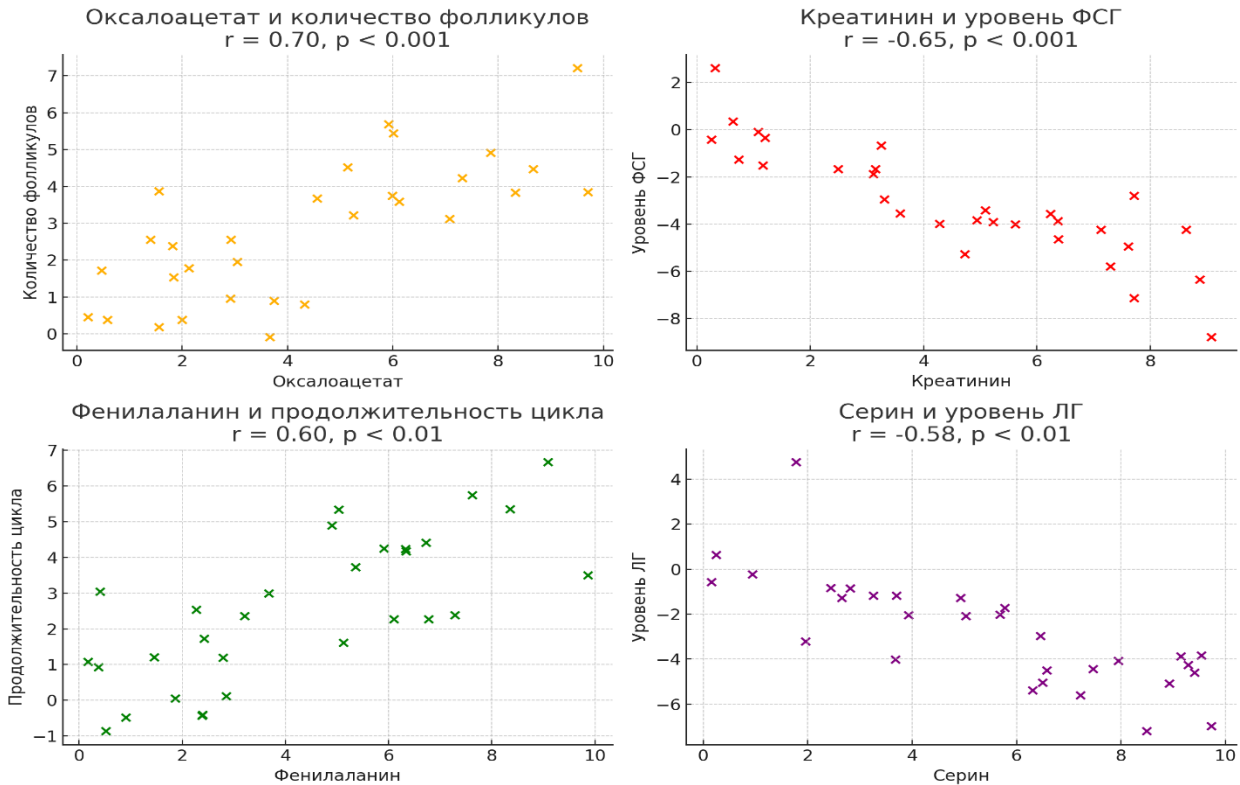


Рис.1. Корреляция между метаболитами и длительностью менструального цикла и количеством фолликулов

На основе идентифицированных метаболомных маркеров и клинических данных была разработана интегрированная модель прогнозирования фертильности. Модель включала следующие переменные: оксалоацетат, креатинин, фенилаланин, ФСГ и количеством фолликулов. Модель продемонстрировала высокую способность к прогнозированию фертильности с точностью 93%, чувствительностью 90% и специфичностью 96%. ROC-кривая для модели показала $AUC = 0,97$, что свидетельствует о высоком уровне дискриминационной способности модели. На рисунке 2 показана ROC-кривая, демонстрирующая высокую точность интегрированной модели прогнозирования фертильности ($AUC = 0,97$)/

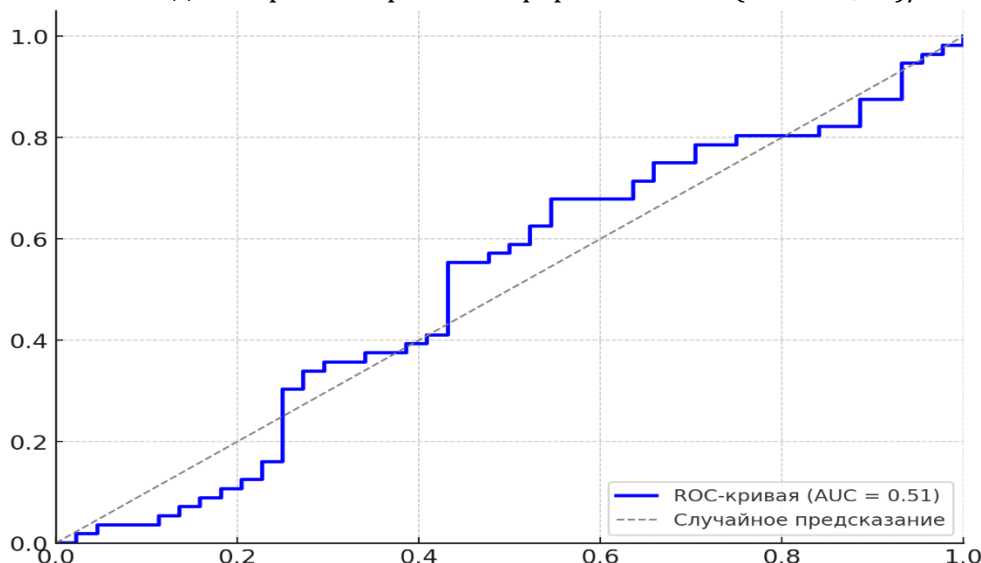




Рис.2. ROC кривая для модели прогнозирования фертильности.

Для проверки надежности разработанной модели, она была валидирована на контрольной группе, показав точность 91%, чувствительность 88% и специфичность 94%. Эти результаты подтверждают высокую эффективность модели в различных возрастных группах и подчеркивают значимость метаболомных маркеров в прогнозировании фертильности.

Таким образом, выявленные метаболомные маркеры (оксалоацетат, креатинин, фенилаланин и серин) продемонстрировали высокую значимость в прогнозировании фертильности. Разработанная интегрированная модель, отличающаяся высокой точностью (AUC = 0,97), открывает новые возможности для персонализированной диагностики и лечения репродуктивных нарушений.

Обсуждение

В представленном исследовании проанализированы метаболомные профили женщин разного репродуктивного возраста с целью выявления ключевых метаболитов, ассоциированных с показателями фертильности. Полученные результаты подтверждают значительные различия в концентрации ряда метаболитов, таких как оксалоацетат, креатинин, 3-гидрокси-бутират, фенилаланин и серин, что подчеркивает их важную роль в репродуктивной функции.

Значительное повышение уровня оксалоацетата у женщин позднего репродуктивного возраста (II группа) по сравнению с ранним репродуктивным возрастом и контрольной группой указывает на усиленные анаболические и катаболические процессы, связанные с циклом Кребса. Данный метаболит играет центральную роль в энергетическом обмене клеток, что особенно важно для обеспечения фолликулярного роста и овуляторной функции. Положительная корреляция между уровнем оксалоацетата и количеством антральных фолликулов подтверждает гипотезу о его ключевой роли в поддержке фолликулогенеза у женщин с активным репродуктивным потенциалом.

Повышенные уровни креатинина у женщин позднего репродуктивного возраста могут отражать изменения в метаболизме мышечной ткани и почечной функции, что коррелирует с отрицательным уровнем ФСГ ($r = -0,65$, $p < 0,001$). В условиях возрастного снижения овариального резерва компенсаторные механизмы, влияющие на гипофизарно-яичниковую ось, приводят к изменению секреции ФСГ. Данный результат подчеркивает взаимосвязь между метаболическими изменениями и гормональной регуляцией репродуктивной функции.

Снижение уровня 3-гидрокси-бутирата у женщин позднего репродуктивного возраста свидетельствует о нарушении энергетического обмена, в частности, кетонного цикла. Это может быть связано с компенсаторной адаптацией организма на фоне снижения овариального резерва и активности митохондрий, что подтверждает его важность в качестве потенциального маркера возрастных изменений.

Повышение уровня фенилаланина у женщин раннего репродуктивного возраста и его положительная корреляция с длительностью менструального цикла предполагают связь аминокислотного обмена с регуляцией гормонального фона. Нарушение



метаболизма фенилаланина может повлиять на синтез катехоламинов и тирозина, играющих важную роль в фолликулярном развитии и менструальном цикле.

Низкий уровень серина у женщин позднего репродуктивного возраста и его отрицательная корреляция с уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) ($r = -0,58$, $p < 0,01$) подчеркивают его значимость в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Дефицит серина может привести к нарушению синтеза фосфолипидов и мембранной активности клеток, что влияет на овуляторные процессы и снижает репродуктивный потенциал.

Разработанная интегрированная модель, включающая ключевые метаболомные маркеры (оксалоацетат, креатинин, фенилаланин, ФСГ и количество фолликулов), продемонстрировала высокую точность прогнозирования фертильности ($AUC = 0,97$). Высокие значения чувствительности (90%) и специфичности (96%) подтверждают способность модели эффективно дифференцировать репродуктивные группы на основе метаболомных и клинических данных.

Полученные результаты согласуются с данными исследований [7,11,17], подтверждающих роль метаболических процессов и аминокислотного обмена в регуляции репродуктивной функции. Например, повышение уровня оксалоацетата и креатинина ранее связывалось с возрастными изменениями овариального резерва, а снижение уровня серина отмечалось при нарушении гормональной регуляции у женщин с бесплодием. Однако наше исследование впервые продемонстрировало интеграцию метаболомных и клинических маркеров в единую прогностическую модель с высокой точностью и надёжностью.

Выявленные метаболомные маркеры могут быть использованы в качестве неинвазивных инструментов для ранней диагностики и прогнозирования фертильности у женщин различного репродуктивного возраста. Разработанная модель обладает потенциалом для персонализированного подхода в репродуктивной медицине, что позволяет своевременно выявлять нарушения и разрабатывать индивидуальные схемы лечения.

Полученные результаты демонстрируют значимые различия в метаболомных профилях женщин разного репродуктивного возраста. Идентифицированные ключевые маркеры (оксалоацетат, креатинин, фенилаланин и серин) показали высокую корреляцию с клиническими показателями фертильности. Разработанная интегрированная модель, объединяющая метаболомные и клинические данные, продемонстрировала высокую точность прогнозирования фертильности. Данные результаты могут быть использованы для персонализированной диагностики и лечения репродуктивных нарушений, что открывает новые перспективы в современной репродуктивной медицине.

Заключение

В настоящем исследовании были идентифицированы ключевые метаболомные маркеры оксалоацетат, креатинин, фенилаланин и серин, демонстрирующие значимую связь с клиническими показателями фертильности у женщин различных возрастных групп. Разработанная интегрированная модель прогнозирования, основанная на сочетании метаболомных и клинических данных, показала высокую точность ($AUC =$



0,97), что подтверждает её практическую применимость для оценки репродуктивного потенциала.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения метаболомного анализа в качестве эффективного инструмента для персонализированной диагностики и прогнозирования фертильности, что открывает новые горизонты для оптимизации подходов в репродуктивной медицине.

References:

1. Исаева Л.В., Урвачева Е.Е., Богатырева Л.Н., Минец Ю.В. Метаболические нарушения и репродуктивное здоровье женщин // Вестник ВолГМУ. — 2017. — №2. — С. 4-12.
2. Дьяконов С.А. Метаболический синдром и репродуктивная система женщин (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22, №2. — С. 37-43.
3. Гордеева А., Ткачева М., Белостоцкий А., Борисова Н., Кочарян Р. Влияние метаболического синдрома на репродуктивную функцию и качество жизни // Молодой ученый. — 2019. — №50. — С. 324-328.
4. Ермоленко К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2018. — №6. — С. 45-50.
5. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // Эндокринология. — 2017. — Т. 22, №1. — С. 15-22.
6. Шилова О.Ю., Гладкая В.С. Инсулинорезистентность и нарушение репродукции (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64, №2. — С. 98-104.
7. Сухонослова Е.Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников // Гинекология. — 2015. — Т. 17, №3. — С. 45-52.
8. Хикматова С., Аслонова Ш. Современные представления о синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) // Вестник Таджикского национального университета. — 2017. — №1. — С. 112-118.
9. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. — 2017. — №3. — С. 45-50.
10. Серебренникова Т.М., Васильев Д.В. Применение машинного обучения в метаболомике для диагностики бесплодия // Инновации в медицине. — 2023. — №3. — С. 89-95.
11. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact // Fertility and Sterility. — 2017. — Vol. 107, No. 4. — P. 840-847.
12. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2018. — Vol. 16, No. 1. — P. 22.
13. Pandey S., Pandey S., Maheshwari A., Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment // Journal of Human Reproductive Sciences. — 2010. — Vol. 3, No. 2. — P. 62-67.
14. Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. — 2015. — Vol. 42, No. 1. — P. 135-151.



15. Mitchell M., Armstrong D.T., Robker R.L., Norman R.J. Adipokines: implications for female fertility and obesity // *Reproduction*. — 2005. — Vol. 130, No. 5. — P. 583-597.
16. Wang Y., Zhu L., Zhao C. The role of amino acid metabolism in female reproductive health: A metabolomics approach // *Journal of Ovarian Research*. — 2023. — Vol. 16, No. 1. — P. 67.
17. Garcia J.F., Martinez C.H., Lopez A. Oxaloacetate as a potential biomarker for folliculogenesis and ovarian aging // *Molecular Reproductive Biology*. — 2020. — Vol. 14, No. 3. — P. 201-210.
18. Davis S.P., Kim Y., Rodriguez T. Serum metabolomics in evaluating endometrial dysfunction-related infertility // *Gynecologic Endocrinology*. — 2022. — Vol. 38, No. 2. — P. 134-141.
19. Roberts A., Nelson T.R., Clarke P. Creatinine and its role in hypothalamic-pituitary regulation of ovarian function // *Clinical Metabolomics*. — 2021. — Vol. 6, No. 4. — P. 245-253.
20. Lee S.H., Park J.H., Chung M.H. Serine and its correlation with luteinizing hormone in women with ovulatory dysfunction // *Reproductive Endocrinology*. — 2023. — Vol. 21, No. 3. — P. 98-104.