

УДК: 612.081.2

DOI: 10.37800/RM.3.2021.35-43

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КУЛЬТИВИРОВАНИЮ И АВТОАНАЛИЗУ МОРФОДИНАМИКИ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

О.В. Шурыгина^{1,2,3}, Г.Б. Немковский⁴, Д.Ю. Русаков^{1,7}, Д.С. Громенко⁵, М.И. Таксанц⁶,
Е.В. Новикова⁴, М.Т. Тугушев^{2,3}, О.Ю. Василенко¹,
Н. А. Шипулин⁸, А.Б. Кузнецов⁴, В.К. Беляков⁴

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кафедра гистологии и эмбриологии, Самара, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Российская Федерация

³Клинический госпиталь ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (ГК «Мать и Дитя»), Самара, Российская Федерация

⁴ООО «ВЕСТТРЕЙД ЛТД», Москва, Российская Федерация

⁵Клиника «Семья», Уфа, Российская Федерация

⁶ООО «Облачные технологии», Москва, Российская Федерация

⁷АО «Самарский диагностический центр», Самара, Российская Федерация

⁸ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии, Уфа, Республика Башкортостан

Аннотация

Актуальность: В настоящее время крайне важно выявить предикторы развития компетентного эмбриона, которые определяют его имплантационный потенциал. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности и будет являться инструментом ранжирования и селекции эмбрионов человека.

Для стандартизации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека нами введено понятие «Морфодинамический профиль эмбриона человека». Оно включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отсчеты (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения. Цель исследования – реализовать информационную систему с использованием технологий искусственного интеллекта, позволяющую производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании таймлапс-съёмки процесса культивирования эмбриона человека до стадии бластоцисты.

Материалы и методы: Сбор визуальной информации о доимплантационном развитии эмбрионов человека до стадии бластоцисты (0 – 6 сутки от инсеминации) производился с использованием инкубатора для лабораторий ЭКО «Эмбриовизор» с системой таймлапс (гиперлапс) видеофиксации (ООО «ВЕСТТРЕЙД ЛТД», Россия). Культивирование эмбрионов осуществляется индивидуально в специальных микролунках чашек WOW (Vitrolife, Швеция). Сбор, разметка и подготовка визуальной информации о культивируемых эмбрионах человека проведены в лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать

и дитя», Самара, Россия) и медицинском центре «Семья» (Уфа, Россия). Разметка морфодинамического профиля производилась с использованием программного обеспечения EmbryoVisor (специализированная версия). Графические данные и информация о разметке выгружены на кластер SberCloud. Свёрточная нейронная сеть для решения задачи мультиклассовой классификации реализована на суперкомпьютере Кристофари кластера SberCloud.

Результаты: На основании имеющейся базы данных нами разработана система формирования морфодинамического профиля эмбриона человека с учетом расстановки маркеров фиксируемых морфокинетических состояний. Заключение: Возможность фиксации основных морфодинамических событий и их оценка позволяют более комплексно подходить к оценке развивающихся эмбрионов, проводить их ранжирование, отбирая на перенос наиболее перспективный к имплантации эмбрион.

Ключевые слова: морфодинамический профиль, *time-lapse*, эмбрионы человека, вспомогательные репродуктивные технологии, свёрточная нейронная сеть.

Введение:

Культивирование эмбрионов человека *in vitro* в практике эмбриологических лабораторий в настоящее время является отработанной и стандартизированной методикой. Качество сред, расходных материалов, технические возможности инкубаторов позволяют максимально приблизить условия роста и развития эмбрионов *in vitro* к естественным условиям. Тем не менее, крайне актуальна проблема определения надежных предикторов развивающегося эмбриона, имеющего наиболее высокие шансы к имплантации. Особенно значимы эти аспекты в целях безопасной и эффективной реализации стратегии переноса одного эмбриона в полость матки для предотвращения развития многоплодной беременности, рождения недоно-

шенных и маловесных детей. В связи с этим разработка неинвазивных технологий ранжирования развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки в современной эмбриологической лаборатории чрезвычайно востребована.

В настоящее время под терминами «морфокинетика» или «морфокинетическое состояние» понимают видимое фиксируемое состояние эмбриона человека. Последовательная смена морфокинетических состояний во времени составляет суть морфодинамики.

Видеомониторинг развития эмбрионов позволяет фиксировать основные морфокинетические состояния, определять наличие цитоплазматических и экстрацитоплазматических структур – мультинуклеации, фрагментации, вакуолизации и др., а также оценивать их вклад в раннее развитие эмбрионов [1, 2].

В настоящее время крайне важно выявить предикторы развития компетентного эмбриона, которые определяют его имплантационный потенциал. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности и будет являться инструментом ранжирования и селекции эмбрионов человека.

Для стандартизации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека, нами введено понятие «Морфодинамический профиль эмбриона человека». Он включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отсчеты (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения.

Цель исследования - реализовать информационную систему с использованием технологий искусственного интеллекта, позволяющую производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании таймлапс съёмки процесса культивирования эмбриона человека до стадии бластоцисты.

Для достижения поставленной цели необходимо выявить маркеры морфодинамического профиля в ручном режиме и сделать рутинной оценку морфокинетических параметров развивающихся эмбрионов в лабораториях ЭКО. Определение морфодинамического профиля позволит проводить ранжирование развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки наиболее перспективного к имплантации эмбриона, а также отбор эмбрионов для последующей криоконсервации (эмбрионы второй очереди).

На основании выявленных маркеров производится разметка имеющихся в распоряжении лабораторий таймлапс изображений циклов культивирования эмбрионов человека, согласно утверждённому алгоритму подготовки наборов данных для обучения нейронной сети, а также выгрузка данных с последующим обучением нейронной сети, предназначенной для автоматизированного распознавания морфокинетического состояния эмбриона человека, культивируемого до стадии бластоцисты.

Материалы и методы:

Разработка осуществляется в лаборатории ООО «ВЕСТТРЕЙД ЛТД». Сбор, разметка и подготовка визуальной информации о культивируемых эмбрионах человека проведены в лаборатории вспомогательных репро-

дуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия) и медицинском центре «Семья» (Уфа, Россия). Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете от 11 декабря 2019 года. Сбор визуальной информации о доимплантационном развитии эмбрионов человека до стадии бластоцисты (0 – 6 сутки от инсеминации) производился с использованием инкубатора для лабораторий ЭКО «Эмбриовизор» с системой таймлапс (гиперлапс) видеофиксации (ООО «ВЕСТТРЕЙД ЛТД», Россия). Культивирование эмбрионов осуществляется индивидуально в специальных микролунках чашек WOW (Vitrolife, Швеция) с применением универсальной среды. Разметка морфодинамического профиля производилась с использованием программного обеспечения EmbryoVisor (специализированная версия). Из эмбрионов, прошедших культивирование с использованием инкубаторов «Эмбриовизор» произведён отбор более 600 эмбрионов человека. Отобранные эмбрионы были размечены в соответствии с разработанными требованиями. Графические данные и информация о разметке выгружены на кластер SberCloud. Свёрточная нейронная сеть для решения задачи мультиклассовой классификации реализована на суперкомпьютере Кристофари кластера SberCloud.

В состав профиля нами были включены следующие характеристики:

- время появления пронуклеусов (рисунок 1);
- время исчезновения пронуклеусов;
- время образования 2, 3, 4, 5, 6 и 8 бластомеров (рисунок 2);
- время начала компактизации эмбриона;
- время полной компактизации эмбриона;
- время начала кавитации эмбриона;
- время формирования полной бластоцисты;
- время образования экспандированной (увеличенной) бластоцисты;
- время начала хетчинга бластоцисты.
- Для оценки динамики развития используются следующие дополнительные параметры:
- нормальность оплодотворения (количество наблюдаемых пронуклеусов: 1, 2, 3 и более)
- степень фрагментации эмбриона (в процентах);
- наличие мультинуклеации (рисунок 3 а, б);
- неоднородность цитоплазмы - наличие эндоплазматической сети ЭПС;
- неоднородность цитоплазмы (включения);
- вакуолизация клеток эмбриона;
- аномалии формы эмбриона;
- наличие реверсивного дробления;
- равномерность бластомеров при дроблении.

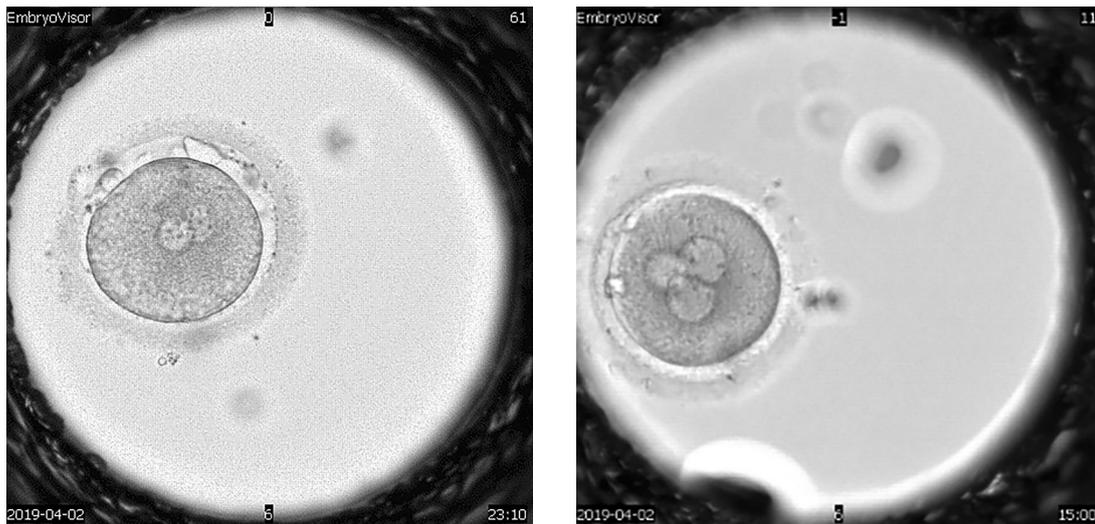


Рисунок 1 – Образование пронуклеусов. 2PN и 3PN оплодотворение.

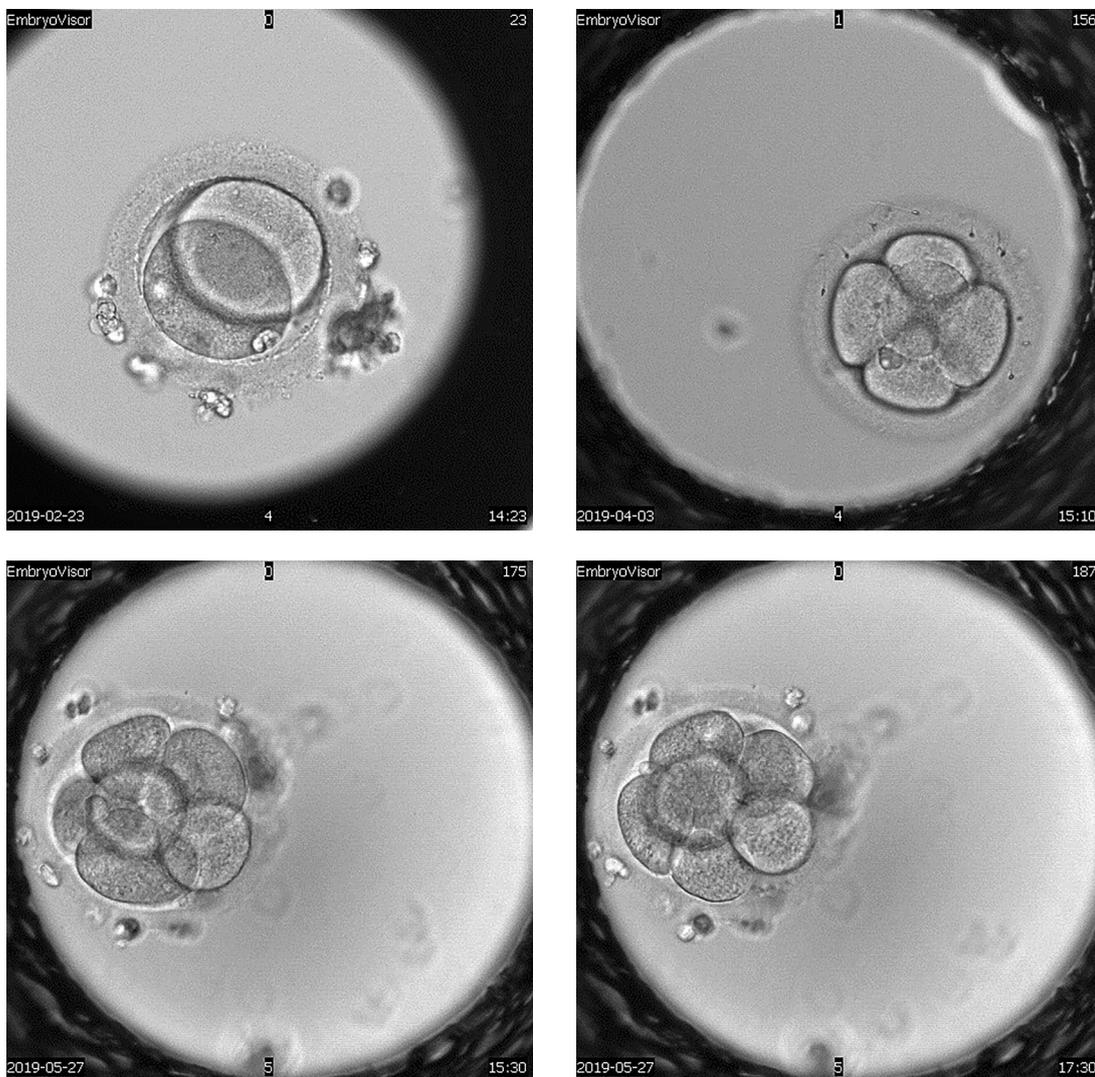


Рисунок 2 – Образование 2, 5, 6, 8 бластомеров

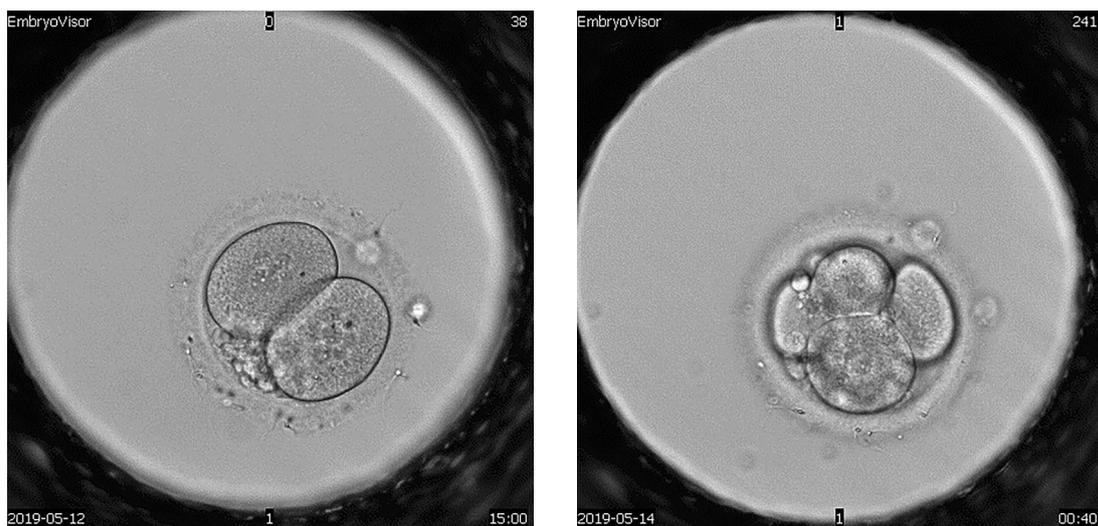


Рисунок 3 – Мультиядерность бластомеров на разных стадиях дробления эмбриона

проблема определения надежных предикторов развивающегося эмбриона, имеющего наиболее высокие шансы к имплантации. Особенно значимы эти аспекты в целях безопасной и эффективной реализации стратегии переноса одного эмбриона в полость матки для предотвращения развития многоплодной беременности, рождения недоношенных и маловесных детей. В связи с этим разработка неинвазивных технологий ранжирования развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки в современной эмбриологической лаборатории чрезвычайно востребована.

В настоящее время под терминами «морфокинетика» или «морфокинетическое состояние» понимают видимое фиксируемое состояние эмбриона человека. Последовательная смена морфокинетических состояний во времени составляет суть морфодинамики.

Видеомониторинг развития эмбрионов позволяет фиксировать основные морфокинетические состояния, определять наличие цитоплазматических и экстрацитоплазматических структур – мультиядерности, фрагментации, вакуолизации и др., а также оценивать их вклад в раннее развитие эмбрионов [1, 2].

В настоящее время крайне важно выявить предикторы развития компетентного эмбриона, которые определяют его имплантационный потенциал. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности и будет являться инструментом ранжирования и селекции эмбрионов человека.

Для стандартизации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека, нами введено понятие

«Морфодинамический профиль эмбриона человека». Он включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отрезки (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения.

Цель исследования - реализовать информационную систему с использованием технологий искусственного интеллекта, позволяющую производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании таймлапс съёмки процесса культивирования эмбриона человека до стадии бластоцисты.

Для достижения поставленной цели необходимо выявить маркеры морфодинамического профиля в ручном режиме и сделать рутинной оценку морфокинетических параметров развивающихся эмбрионов в лабораториях ЭКО. Определение морфодинамического профиля позволит проводить ранжирование развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки наиболее перспективного к имплантации эмбриона, а также отбор эмбрионов для последующей криоконсервации (эмбрионы второй очереди).

На основании выявленных маркеров производится разметка имеющихся в распоряжении лабораторий таймлапс изображений циклов культивирования эмбрионов человека, согласно утверждённому алгоритму подготовки наборов данных для обучения нейронной сети, а также выгрузка данных с последующим обучением нейронной сети, предназначенной для автоматизированного распознавания морфокинетического состояния эмбриона чело

Таблица 1 – Распределение кадров обучающей выборки

№ пп	ID маркера	ID состояния	Расшифровка	Кол-во
1	1	PrePN	Кадры от начала культивирования до появления пронуклеусов	3 603
2	11	PN2	Кадры с 2PN эмбрионами	92 869
3	12	PN1	Кадры с 1PN эмбрионами	17 209
4	13	PN3	Кадры с 3 и более PN эмбрионами	8 092
5	14	PostPN	Кадры от исчезновения пронуклеусов до первого дробления	42 690
6	21	CL2	Двухклеточная стадия	105 216
7	22	CL3	Трёхклеточная стадия	30 346
8	23	CL4	Четырёхклеточная стадия	103 747

9	24	CL5	Пятиклеточная стадия	37 831
10	25	CL6	Шестиклеточная стадия	75 817
11	26	CL8	Восьмиклеточная стадия	164 692
12	27	CLR	Кадры после отметки реверсивного дробления	20 340
13	41	CMST	Стадия от начала компактизации до образования морулы.	118 133
14	42	CMFL	Стадия от образования морулы до начала кавитации	95 138
15	43	CAST	Стадия от начала кавитации до полной бластоцисты	96 390
16	44	BLFL	Полная бластоциста	44 136
17	45	BLEXP	Экспандированная бластоциста	12 980
18	46	BLHAT	Хэтчинг бластоцисты	9 131
19	99	LF	Кадры после завершающей метки	46 575

В рамках формирования обучающей выборки были отфильтрованы кандидаты с аномальным временем нахождения на любой из стадий развития, а также эмбрионы с малым количеством пройденных стадий.

Процесс классификации происходит в три этапа: на первом этапе идет определение положения эмбриона в микрорунке (Рисунок 4) с помощью модели машинного обучения, основанной на архитектуре нейронной сети “Faster R-CNN” [3]. Такой подход позволяет определить эффективную область фотографии для дальнейшей классификации, а также проверить фактическое наличие эмбриона на изображении.

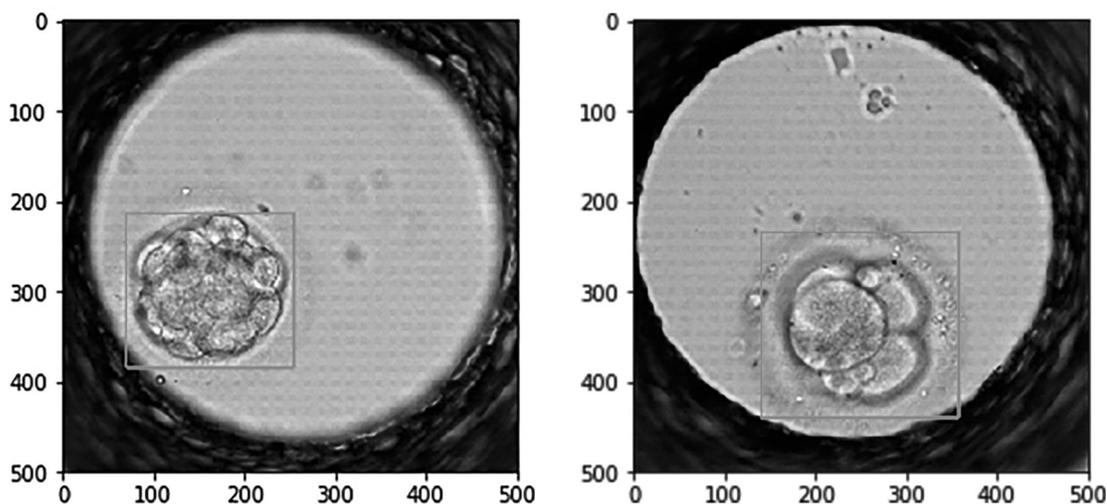


Рисунок 4 – Автоматическая детекция эмбриона в чашке

На втором этапе происходит классификация части изображения с эмбрионом и определение его текущего состояния. Выбор оптимальной архитектуры нейросети для этой задачи проводился путем сравнения пяти архитектур: ResNet18, ResNet152, EfficientNet-b3, EfficientNet-b5, EfficientNet-b6 [4, 5]. После анализа результатов была выбрана архитектура EfficientNet-b5 как архитектура, показавшая наиболее высокую точность в определении текущего состояния эмбриона (Рисунок 5).

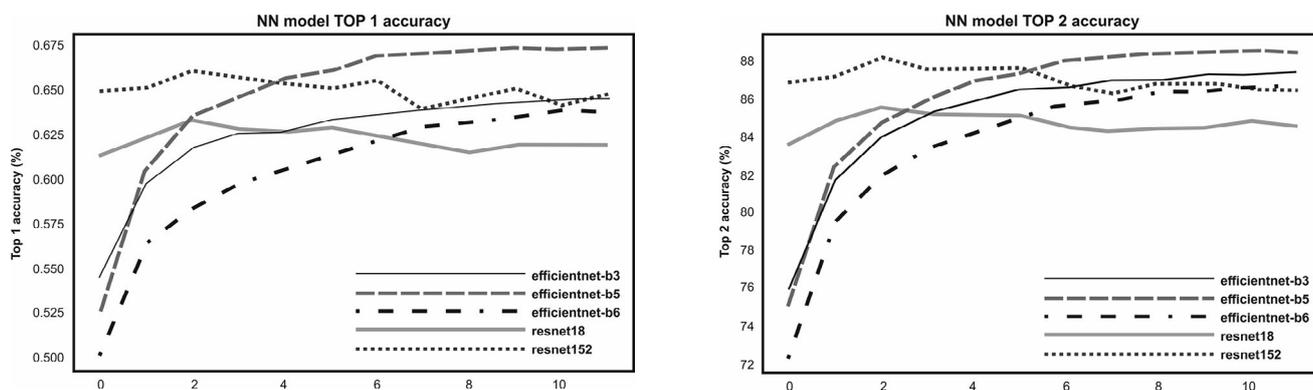


Рисунок 5 – Сравнение моделей с разной архитектурой

На третьем этапе производится сегментация обнаруженных на анализируемом изображении пронуклеусов и клеток (модели машинного обучения на архитектуре нейронной сети «Faster R-CNN»). Сегментация производится в случае классификации анализируемого изображения как эмбриона с пронуклеусами или эмбриона во 2-8 клеточной стадии.

Обсуждение:

По данным многочисленных публикаций, знания особенностей морфокинетики развивающегося эмбриона позволяют прогнозировать в ряде случаев его дальнейшую судьбу [2, 6-10]. Так, например, наличие прямого деления зиготы на три бластомера является неблагоприятным маркером и свидетельствует о высоком уровне анеуплоидии таких эмбрионов, реверсивное дробление свидетельствует о возможном нарушении цитокинеза. Короткий промежуток между вторым и третьим дроблением является прогностически благоприятным признаком в развитии эмбриона и чаще всего демонстрирует высокий уровень дорастания до стадии бластоцисты [1]. Морфокинетические параметры начала компактизации бластомеров эмбрионов, начала и завершения формирования бластоцисты влияют на имплантационный потенциал эмбрионов человека. Зафиксированные особенности морфодинамического профиля являются факторами ранжирования эмбрионов и их отбора на перенос и криоконсервацию. Объективность оценки основных морфодинамических и морфокинетических событий развивающихся эмбрионов позволяет повысить частоту наступления беременности и родов [11, 12].

В настоящее время производится тестирование системы автоопределения морфодинамического профиля эмбрионов человека *in vitro* и разметка дополнительных данных.

Дополнение морфодинамических профилей результатами переносов и исходов беременностей позволят сформировать наборы данных для обучения системы поддержки принятия решения.

В настоящее время происходит интенсивное развитие неинвазивной технологии *time-lapse* на стыке медицины и информационных технологий. Ее перспективы заключаются в возможном сочетании в будущем с протеомикой и метаболомикой развивающихся эмбрионов. Накопленный фактический материал позволит формировать алгоритмы для обучения искусственного интеллекта и его применения для отбора наиболее компетентного к имплантации эмбриона. Это позволит достичь более высоких показателей наступления беременности и родов.

Выводы:

Возможность фиксации основных морфодинамических событий и их оценка позволяют более комплексно подходить к оценке развивающихся эмбрионов, проводить их ранжирование, отбирая на перенос наиболее перспективный к имплантации эмбрион.

Полученные результаты позволяют разработать подсистему автоматизированного распознавания морфокинетических состояний эмбриона человека и автоматической оценки их имплантационной способности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Meseguer M. *Fertil. Steril.*, 2016; 105(2): 295-296. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.126>;
2. Stensen M.H., Tanbo T.G., Storeng R., Abyholm T., Fedorcsak P. *Fertil. Steril.*, 2015; 103(2): 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.031>;
3. Ren S., He K., Girshick R., Sun J. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2017, 39(6): 1137-1149. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2016.2577031>;
4. He K., Zhang X., Ren S., Sun J. *Deep Residual Learning for Image Recognition // 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, December 2016. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>;
5. Tan M., Le Q.V. *EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks // International Conference on Machine Learning*, May 2019, <https://arxiv.org/abs/1905.11946>;
6. Pribenszky C., Nilselid A.-M., Montag M. *Reproductive BioMedicine Online*, 2018; 36(3). <https://doi.org/10.106/j.rbmo.2017.12.011>;
7. Racowsky C., Wellington M.P. *Fertil. Steril.*, 2017; 108(3): 450-452. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1156>;
8. Rubio I., Galán A., Larreategui Z., Ayerdi F., Bellver J., Herrero J. et al. *Fertil. Steril.*, 2014; 102: 1287-1294. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.738>;
9. Sciorio R., Thong J.K., Pickering S.J. *Comparison of the development of human embryos cultured in either an EmbryoScope or benchtop incubator// J Assist Reprod Genet.* 2018 Mar; 35(3): 515-522, DOI: 10.1007/s10815-017-1100-6;
10. Nemkovskiy G.B., Shurygina O.V., Bayzarova A.A., Rusakov D.Yu., Kuznetsov A.B., Belyakov V.K. *Procedia Computer Science*, 2020; 176: 1736-1744. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.09.212>;
11. Fishel S., Campbell A., Montgomery S., Smith R., Nice L., Duffy S., Jenner L., Berrisford K., Kellam L., Smith R., Foad F., Beccles A. *Reprod. Biomed. Online*, 2018; 37(3): 304-313. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.016>;
12. McEvoy K., Brison D., Roberts S. *A one-year retrospective analysis comparing live birth outcomes from embryos grown and transferred from an undisturbed time-lapse culture system with a conventional culture system // 32nd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. – Helsinki, Finland, 3-6 July 2016.*

IN VITRO АДАМ ЭМБРИОНДАРЫНЫҢ МОРФОДИНАМИКАСЫН ӨСІРУ ЖӘНЕ АВТОТАЛДАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

О.В. Шурыгина^{1,2,3}, Г.Б. Немковский⁴, Д.Ю. Русаков^{1,7}, Д.С. Громенко⁵, М.И. Таксанц⁶,
Е.В. Новикова⁴, М.Т. Тугушев^{2,3}, О.Ю. Василенко¹,
Н. А. Шипулин⁸, А.Б. Кузнецов⁴, В.К. Беляков⁴

¹РФ ДСМ Самара мемлекеттік медицина университеті ЖБ ФМББМ, Гистология және эмбриология кафедрасы, Самара, Ресей Федерациясы

²РФ ДСМ Самара мемлекеттік медицина университеті ЖБ ФМББМ, Репродуктивті медицина, клиникалық эмбриология және генетика кафедрасы, Самара, Ресей Федерациясы

³«ИДК Медициналық компания» ЖАҚ ИДК клиникалық госпиталі («Мать и Дитя» ГК), Ресей Федерациясы, Самара

⁴«ВЕСТТРЭЙД ЛТД» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

⁵«Семья» клиникасы, Уфа, Ресей Федерациясы

⁶«Облачные технологии» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

⁷«Самара диагностикалық орталығы» АҚ, Самара, Ресей Федерациясы

⁸РФ ДСМ Башқұрт мемлекеттік медицина университеті ЖБ ФМББМ, Акушерлік және гинекология кафедрасы, Уфа, Башқұртстан Республикасы

Аңдатпа

Өзектілігі: Қазіргі уақытта имплантация әлеуетін анықтайтын құзыретті эмбрионның дамуын болжаушыларды анықтау өте маңызды. Бұл жағдайда болжаушылар – бұл болжамдық параметрлер, олардың жиынтығының бағасы адам эмбриондарын саралау және таңдау құралы болып табылады.

In vitro өсірілетін адам эмбриондарының даму сипаттамасын стандарттау үшін біз «Адам эмбрионының морфодинамикалық профилі» ұғымын енгіздік. Ол біз анықтаған морфогенетикалық күйлердің жиынтығын қамтиды, оларды тіркеу сәтіне сәйкес уақыт шкаласында орналасқан. Барлық уақытша кесінділер (нүктелер) ұрықтандыру сәтіне қатысты хронологиялық тәртіппен беріледі.

Зерттеу мақсаты – адам эмбрионының бластоцист сатысына дейін өсіру процесін бейнетүсіру-таймлапс негізінде адам эмбрионының морфодинамикалық профилін автоматты түрде қалыптастыруға мүмкіндік беретін жасанды интеллект технологияларын қолдана отырып, ақпараттық жүйені енгізу.

Материалдар мен әдістер: Адам эмбриондарының бластоцист сатысына дейінгі имплантациялық дамуы туралы көрнекі ақпаратты жинау (инсеминациядан 0-6 күн) бейне жазу таймлапс (гиперлапс) жүйесі бар «Эмбриовизор» ЭҚҰ зертханаларына арналған инкубаторды қолдану арқылы жүргізілді («ВЕСТТРЭЙД ЛТД» ЖШҚ, Ресей). Эмбриондарды өсіру WOW (Vitrolife, Швеция) шыныаяқтарының арнайы микрокуыстарында жеке жүзеге асырылады. Адамның өсірілетін эмбриондары туралы көрнекі ақпаратты жинау, белгілеу және дайындау «Медициналық компания ИДК» ЖАҚ ИДК Клиникалық госпиталінің («Мать и дитя» компаниялар тобы, Самара, Ресей) және «Семья» медициналық орталығының (Уфа, Ресей) қосалқы репродуктивті технологиялар зертханасында (ҚРТ) жүргізілді. Морфодинамикалық профильді белгілеу EmbryoVisor (мамандандырылған нұсқа) бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жасалды. Графикалық деректер мен түзету туралы ақпарат SberCloud кластеріне түсірілді. SberCloud кластерінің Кристофари суперкомпьютерінде көп сыныпты жіктеу мәселесін шешуге арналған конвульсиялық нейрондық желі енгізілген.

Нәтижелері: Қолда бар мәліметтер базасының негізінде біз бекітілген морфокинетикалық күйлердің маркерлерін орналастыруды ескере отырып, адам эмбрионының морфодинамикалық профилін қалыптастыру жүйесін жасадық.

Қорытынды: Негізгі морфодинамикалық оқиғаларды бекіту және оларды бағалау мүмкіндігі дамып келе жатқан эмбриондарды бағалауға неғұрлым жан-жақты жақындауға, имплантация үшін ең келешекті эмбрионды таңдауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: морфодинамикалық профиль, time-lapse, адам эмбриондары, қосалқы репродуктивті технологиялар, конвульсиялық нейрондық желі.

MODERN APPROACHES TO CULTIVATION AND AUTOANALYSIS OF HUMAN EMBRYO MORPHODYNAMICS IN VIVO

O. V. Shurygina^{1,2,3}, G. B. Nemkovskiy⁴, D. Y. Rusakov^{1,7}, D. S. Gromenko⁵, M. I. Taxants⁶, E. V. Novikova⁴, O. Y. Vasilenko⁸, N. A. Shipulin⁹, A. B. Kuznetsov⁴, V. K. Belyakov⁴

¹FSBEI HE Samara State Medical University MOH Russia, Department of Histology and Embryology, Samara, Russian Federation;

²FSBEI HE Samara State Medical University MOH Russia, Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara, Russian Federation;

³Clinical hospital IDK (GC «Mother and Child»), Samara, Russian Federation

⁴WESTTRADE LTD, Moscow, Russian Federation;

⁵Clinic «Family», Ufa, Russian Federation;

⁶Cloud technologies LLC, Moscow, Russian Federation;

⁷Samara Diagnostic Center JSC, Samara, Russian Federation;

⁸FSBEI HE Bashkir State Medical University MOH Russia, Department of Obstetrics and Gynecology, Ufa, Republic of Bashkortostan.

Abstract

Relevance: Currently, it is extremely important to identify predictors of the development of a competent embryo that determine its implantation potential. In this case, the predictors are predictive parameters that should be assessed together to rank and select human embryos.

We introduced the concept of «human embryo morphodynamic profile» to standardize the description of the development of human embryos cultured in vitro. We identified a set of morphokinetic states that are included in the profile and located on the time scale depending on the moment of their registration. All timing cutoffs (points) are given in chronological order relative to the moment of fertilization.

The purpose of the study was to implement an information system utilizing artificial intelligence technologies for an automated formation of the morphodynamic profile of a human embryo based on time-lapse photography of the process of human embryo cultivating to the blastocyst stage.

Materials and methods: Visual information about the pre-implantation development of human embryos to the blastocyst stage (0 - 6 days from insemination) was collected using an «Embryovisor» incubator for IVF laboratories with a time-lapse (hyperlapse) video fixation system (LLC «WESTTRADE LTD», Russia). The embryos were cultivated individually in special microwells of WOW dishes (Vitrolife, Sweden). Visual information about cultured human embryos was collected, marked, and prepared at the Laboratory of assisted reproductive technologies (ART) of the Clinical Hospital IDK CJSC «Medical Company IDK» (Group of Companies «Mother and Child», Samara, Russia) and the medical center «Semya» (Ufa, Russia). The morphodynamic profile was marked using the EmbryoVisor software (customized version). Graphics and markup information was uploaded to the SberCloud cluster. A convolutional neural network for solving the multiclass classification task was implemented on the Christofari supercomputer of the SberCloud cluster.

Results: Based on the available database, we have developed a system for forming the morphodynamic profile of a human embryo, taking into account the placement of markers of fixed morphokinetic states.

Conclusion: The ability to record major morphodynamic events and assess them allows a more comprehensive approach to evaluating and ranking developing embryos and selecting the most promising embryo for implantation.

Keywords: Morphodynamic profile, time-lapse, human embryos, assisted reproductive technologies, convolutional neural network.

АВТОРЫ:**Шурыгина Оксана Викторовна**

д. м. н., профессор кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, oks-shurygina@yandex.ru

Немковский Глеб Борисович

руководитель департамента разработки и внедрения ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», bn.fun@gmail.com

Русаков Дмитрий Юрьевич

к. м. н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета, dmitriyrusakov@yahoo.com

Дмитрий Сергеевич Громенко

доктор медицинских наук, Медицинский центр «Семья», gromenko@mail.ru

Таксанц Максим Игоревич

ООО «Облачные Технологии», maximashka@yandex.ru

Новикова Екатерина Вячеславовна

мастер прикладной математики и физики, мастер эмбриологии, аспирант ФГБУ «Научно-исследовательский центр информатизации Министерства иностранных дел Российской Федерации» (ФГБУ «НИЦИ МИД России»), ООО «ВЕСТ-ТРЭЙД ЛТД», novikova_ev@inbox.ru

Тугушев Марат Талгатович

к.м.н, доцент, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, m.tugushev@yahoo.com

Василенко Ольга Юрьевна

соискатель кафедры, кафедра гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, guttapercha@mail.ru

Автор для корреспонденции:**Шипулин Никита Александрович**

клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета, nicki091096@gmail.com, +79178126455

Кузнецов Александр Борисович

к. м. н., доцент кафедры общей и медицинской генетики РНИМУ им.Н.И. Пирогова, заведующий лаборатории экспериментальной эмбриологии ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», kuz-ab@outlook.com

Беляков Владимир Константинович

д.м.н., генеральный директор ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», bel.vk@yandex.ru