

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-00-00



Искусственный интеллект в репродуктивной медицине

О.Б. Жуков^{1, 2}, В.Б. Черных^{3, 4}¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;²Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов; Россия, 105187 Москва, ул. Мироновская, 18;³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1**Контакты:** Олег Борисович Жуков ob.zhukov@yandex.ru

В настоящее время стремительно развивающиеся компьютерные и цифровые технологии входят в различные сферы жизни. Их бурное развитие и широкое применение стимулировали разработку и совершенствование систем искусственного интеллекта, которые позволяют решать сложные задачи в различных областях, в том числе научных, технологических, медицинских и других.

В статье рассматриваются терминология и принципы систем искусственного интеллекта, а также современные возможности и перспективы использования технологий, созданных на их основе, направления их применения в репродуктивной медицине для решения различных научных проблем и практических задач. Они могут быть использованы в диагностике и оценке риска развития различных болезней и осложнений, генетическом тестировании и оценке его результатов, прогнозировании наступления беременности и оценке фертильности, анализе половых клеток, а также для выбора наиболее качественных эмбрионов, полученных в программах экстракорпорального оплодотворения, и решения других задач.

Ключевые слова: искусственный интеллект, нейронные сети, репродукция человека, бесплодие, фертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, половые клетки

Для цитирования: Жуков О.Б., Черных В.Б. Искусственный интеллект в репродуктивной медицине. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):00–00. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-00-00

Artificial intelligence in reproductive medicine

O.B. Zhukov^{1, 2}, V.B. Chernykh^{3, 4}¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;²Association of Vascular Urologists and Reproductologists; 18 Mironovskaya St., Moscow 105187, Russia;³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechie St., Moscow 115522, Russia;⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia**Contacts:** Oleg Borisovich Zhukov ob.zhukov@yandex.ru

Currently, rapidly developing computer and digital technologies are widely included in various spheres of life. Their rapid development and widespread using have stimulated the development and improvement of artificial intelligence systems that allow solving various complex tasks, applying them in various fields, including scientific, technological, medical and others.

The article discusses the terminology and principles of artificial intelligence systems, as well as modern opportunities and prospects for the use of technologies created on their basis, the directions of their application in reproductive medicine to solve various scientific problems and practical tasks. It can be used in the diagnosis and assessment of the risk of development of various diseases and complications, genetic testing and evaluation of its results, prediction of pregnancy and fertility assessment, analysis of germ cells, also as selection of the highest quality embryos in *in vitro* fertilization programs and in solving other tasks.

Keywords: artificial intelligence, neural networks, human reproduction, infertility, fertility, assisted reproductive technologies, germ cells

For citation: Zhukov O.B., Chernykh V.B. Artificial intelligence in reproductive medicine. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(4):00–00. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-00-00

Введение

Вопрос повышения эффективности в медицине, в том числе в репродуктивной, волнует врачей-клиницистов и других специалистов, которые представляют крупные научные и профессиональные сообщества. Очевидно, что повысить эффективность оказания медицинской помощи в данной области возможно путем междисциплинарного подхода, а также объективизации и оптимизации тактики ведения пациентов, снижения затрат на диагностику и лечение. Для этого врач-репродуктолог должен учитывать в своей работе огромное количество различных факторов, задействованных в диагностике и лечении или использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациентов с теми или иными причинами бесплодия или других форм нарушений фертильности. Это обусловлено многочисленностью различных элементов, определяющих состояние репродуктивного здоровья, широким диапазоном медицинских и научных данных о предикторах фертильности, возможных заболеваний и патологических состояний, влияющих на процесс репродукции, наступления и вынашивания беременности, большим количеством генетических и негенетических факторов, которые индивидуальны и уникальны в каждом конкретном клиническом случае, а также большим количеством возможностей современной медицины для повышения вероятности наступления зачатия и деторождения.

В последние годы научные достижения в генетике и репродуктивной медицине позволили установить, что более 3 тыс. генов вовлечены в контроль репродуктивной функции. Так, число известных генетических факторов, вовлеченных в этиологию мужского бесплодия, существенно возросло (с 78 факторов, известных к 2019 г., до 104 в 2022 г.) и продолжает расти. Геномные исследования и другие omic-технологии различных дисциплин биологии (транскриптомика, эпигеномика, метаболомика и др.) стремительно развиваются и широко внедряются в различные области репродуктивной медицины, в том числе в урологию, андрологию, гинекологию, эндокринологию, ВРТ и другие смежные области [1]. Интеграция научных знаний и современных технологий значительно повышает эффективность работы врачей и других специалистов в области репродуктивной медицины.

В свете нарастающего усложнения оценки факторов, определяющих тактику обследования, диагностики, клинического ведения и лечения пациентов с бесплодием, решения проблем репродукции, и увеличивающегося объема медицинской и научной информации на помощь врачам-клиницистам, позволяя снизить риск влияния человеческого фактора, приходят системы искусственного интеллекта (ИИ), экспертные системы (ЭС), нейронные сети [2]. В последние десятилетия в этой области отмечается стремительный прогресс, о чем

свидетельствует наличие более 130 тыс. опубликованных научных работ (согласно данным системы PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), из которых 95 % были опубликованы начиная с 2000 г., а около половины из них – за последние 5 лет.

Системы искусственного интеллекта: использование в научной и клинической медицине

Открытия и разработки в области нейробиологии, теории информации и кибернетики в 50–60-е годы XX в. побудили исследователей рассмотреть возможность и разработать методологическую основу для создания с помощью электронно-вычислительной техники некоего «электронного мозга» [3, 4]. Единого определения термина «искусственный интеллект» (artificial intelligence) не существует. Встречается несколько вариантов определения данного термина, поскольку имеются разные точки зрения на вопрос, что, собственно, считать интеллектом. Среди исследователей до сих пор нет какой-либо единой или доминирующей точки зрения на критерии интеллектуальности, нет и строгого определения этой области науки. В английском языке словосочетание “artificial intelligence” не имеет той антропоморфной окраски, которую оно приобрело в русском языке, в котором английское слово “intelligence” в используемом контексте означает «умение рассуждать разумно», а не собственно интеллект. В целом под ИИ понимают совокупность научных и технологических методов создания «интеллектуальных машин» и программ управления работой компьютера, которые можно было бы назвать «разумными» [5]. Следует отметить, что все созданные к настоящему времени системы ИИ имеют достаточно узкие области применения, поскольку разрабатываются для решения конкретных специализированных задач. Уже сейчас системы ИИ разрабатывают и используют в таких областях репродуктологии и репродуктивной медицины, как акушерство и гинекология, урология и андрология, нефрология, хирургия, онкология, биология развития, медицина плода, репродуктивная биология и ВРТ [6].

С развитием ИИ в этой области появляется и новая терминология. В настоящее время под термином «искусственный интеллект» понимают автономный комплекс программных или программно-аппаратных средств (юнит) с пользователь-ориентированным компьютерным интерфейсом, представляющий собой виртуальную вычислительную систему или киберфизический алгоритм, оснащенный средствами «технического» зрения (восприятия воздействий (сигналов) на сенсорные электронные аналоги органов чувств) и средствами непосредственного самостоятельного взаимодействия с физической реальностью (актуаторами) и с цифровой реальностью, обладающий программно-технически

и математически эмулированными и обеспеченными способностями (возможностями) к биоподобным когнитивным и антропоморфно-интеллектуальным речемыслительным действиям (функциям), обучению и самообучению, самоорганизации и самотестированию, творческой (эвристической) деятельности, в том числе на основе накопленных и «исторических» данных и данных мониторинга [7].

Машинное обучение (МО, machine learning) – класс методов ИИ (подмножество систем ИИ), для которых характерно не прямое решение задачи, а обучение за счет применения решений множества сходных задач (рис. 1). Для построения данных методов используются средства математического анализа, теории вероятностей и математической статистики, численных методов, теории графов, методов оптимизации, различные техники работы с данными в цифровой форме. Например, к области МО относится большой класс задач на распознавание образов (в том числе символов, рукописного текста, фото- и видеоизображений), речи и анализ текстов. Многие задачи успешно решаются с помощью биологического моделирования ИИ; систем компьютерного (машинного) зрения, например систем, используемых в видеонаблюдении, управлении процессами (промышленные роботы, автономные транспортные средства); организации информации, например для индексации баз данных изображений; моделирования объектов или окружающей среды (анализ медицинских изображений, топографическое моделирование); взаимодействия «человек – машина»; вычислительной фотографии; создания дополненной реальности. Это позволяет не только эффективно

анализировать изображения, но и определять эргономические характеристики рабочего процесса, совершенствовать методики, давать точные прогнозы исхода события, улучшать коммуникацию между службами в одном учреждении. В медицине одной из наиболее важных областей применения машинного зрения является обработка и распознавание различных фото- и видеоизображений (анализ результатов микроскопии, рентгенографии, ангиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Несмотря на современные технологии, ИИ имеет определенные ограничения в практическом использовании, в том числе в медицине, связанные с необходимостью вводить большое количество новых данных, возникающих буквально ежедневно, возможностью «самообучения» системы, формализации вводимых данных, а также со спецификой построения диалога между врачом и компьютерной программой, организацией его рабочего времени, в ряде случаев – с размытостью критериев понятий нормы и болезни [8].

По сравнению с традиционными подходами к оценке информации современные системы и технологии ИИ имеют многочисленные преимущества автоматизированного анализа данных, что существенно сокращает время, требующееся для их оценки, а также возможность постоянного и персонализированного совершенствования алгоритмов диагностики различных заболеваний с помощью специальных компьютерных программ или основанных на них систем. Одними из них являются ЭС или системы помощи в принятии решения.

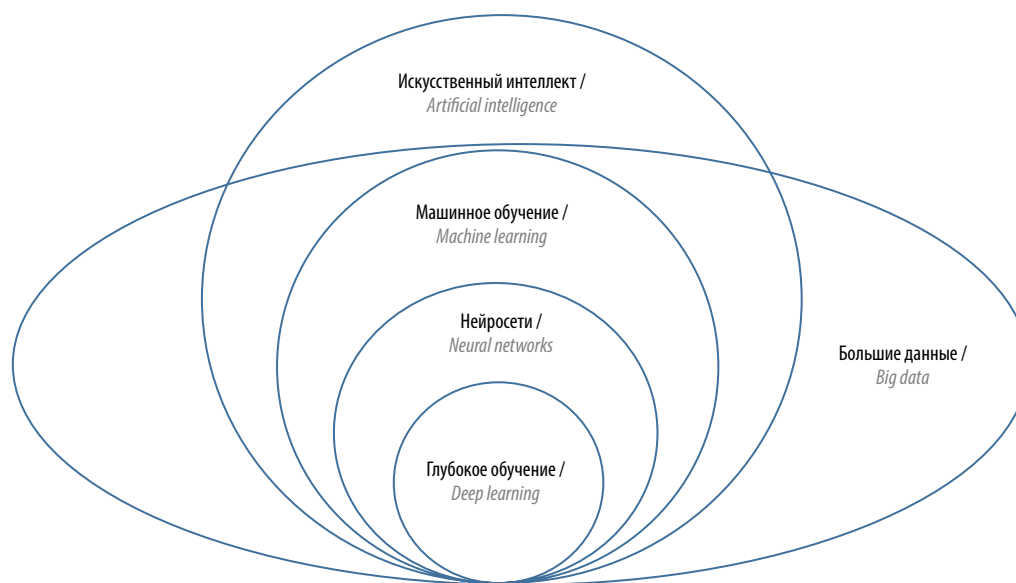


Рис. 1. Соотношение областей систем искусственного интеллекта, машинного обучения, нейронных сетей, глубокого обучения
Fig. 1. Relationships between artificial intelligence, machine learning, neural networks, deep learning systems

Экспертная система (expert system) — компьютерная система, способная частично заменить специалиста-эксперта, например врача, в решении какого-то вопроса или проблемы. ЭС, применяемые в медицине, начали разрабатывать исследователи ИИ еще в 1970-х годах. Одна из первых ЭС, названная MYCIN, позволяла диагностировать некоторые инфекционные заболевания, рассчитывать дозу антибиотиков в зависимости от массы тела пациента, а также диагностировать заболевания с нарушением свертывания крови [9]. Однако фактически данную ЭС никогда не применяли на практике в связи с относительно длительным периодом выполнения поставленных задач, а также биоэтическими проблемами, касающимися ответственности за принятие решений, получаемых от компьютера. В 1980-х годах появились программные «оболочки», в том числе основанные на системе MYCIN, что способствовало разработке новых ЭС для решения различных прикладных задач. Основной трудностью, с которой столкнулись специалисты, разрабатывающие MYCIN и последующие ЭС, являлось «извлечение» знаний из опыта людей-экспертов для формирования базы правил для ЭС. В дальнейшем эту область ИИ стали называть инженерией знаний (knowledge engineering). Она изучает методы и средства извлечения, сбора, представления, структурирования и использования (менеджмента) знаний до программной реализации компонентов системы [3]. Выделяют 3 главные составляющие предварительной обработки данных, которые в дальнейшем передаются в систему компьютерного анализа: 1) извлечение и упорядочение (кодификация); 2) структурирование; 3) формализация данных. Фаза извлечения (получения) знаний предполагает сбор разрозненных

фрагментов (обрывков) информации из различных источников. Структурирование, или концептуализация, данных заключается в их переработке и формировании из них единой модели, которую называют «полем знаний» или «ментальной моделью». Фаза формализации заключается в переводе полученной информации на специализированный язык компьютерного программирования [3]. В значительной мере анализ информации облегчает создание баз данных, в том числе объединенных данных (крупные массивы данных, big data), а также использование нейронных сетей.

Нейронные сети (искусственная нейронная сеть, ИНС) — математическая модель, а также ее программное или аппаратное воплощение: вычислительные (компьютерные) системы, построенные по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей (совокупности соединенных вместе нервных клеток). ИНС являются подклассом систем ИИ, основанных на принципах МО (см. рис. 1). Понятие нейронных сетей возникло при изучении и моделировании процессов, происходящих в мозге. Основные принципы их работы были описаны в 1943 г. Уорреном Мак-Каллоком и Уолтером Питтсом, а в 1957 г. нейрофизиолог Фрэнк Розенблатт разработал первую подобную сеть [4]. ИНС представляет собой совокупность (систему) соединенных и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Они обычно довольно просты, особенно в сравнении с процессорами, используемыми в компьютерах. Каждый такой процессор имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам (рис. 2). Помимо входного и выходного

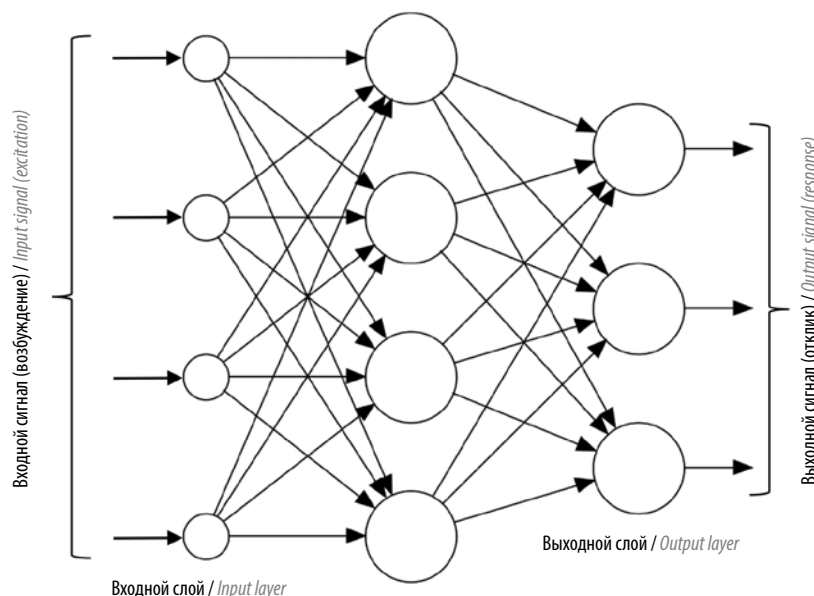


Рис. 2. Схема нейронной сети с одним скрытым слоем

Fig. 2. Diagram of a one hidden layer neural network

слоев, **многослойные нейронные сети** (multilayer neural network) содержат так называемые промежуточные, скрытые слои. Такие сети обладают гораздо большими возможностями, чем однослойные нейронные сети, соединенные в достаточно крупную ИНС с управляемым взаимодействием, они способны выполнять существенно более сложные задачи. Так, в последние годы в составе ИНС обычно задействовано от нескольких тысяч до нескольких миллионов единиц и миллионы соединений. Несмотря на то что это число на несколько порядков меньше, чем количество нейронов в мозге человека, эти сети могут выполнять множество задач на уровне, превышающем возможности людей. Такие системы могут обучаться (постепенно улучшать свои способности), как правило обходясь без дополнительного программирования, т. е. без участия человека, для решения конкретных специализированных задач.

Эволюция ИНС привела к созданию **глубинных нейронных сетей** (deep neural network), содержащих несколько слоев между входным и выходным слоями. **Системы глубокого обучения** (deep learning) получили применение в таких областях, как распознавание речи, обработка естественного голоса, аудио- и видеораспознавание, компьютерное зрение, биоинформатика. В глубоком обучении для анализа визуальных образов в основном применяют **сверточные нейронные сети** (convolutional neural network, ConvNet), которые характеризуются чередованием сверточных (convolution layers) и субдискретизирующих слоев (слоев подвыборки) (subsampling layers или pooling layers). Сверточные нейронные сети имеют однонаправленную многослойную структуру (без обратных связей). Для их обучения используются стандартные методы МО, чаще всего метод обратного распространения ошибки. Такое название архитектура сети получила из-за наличия операции свертки, при этом каждый фрагмент изображения умножается на матрицу (ядро) свертки поэлементно, а результат суммируется и записывается в аналогичную позицию выходного изображения [4].

В последнее время происходит стремительное развитие технологий ИИ в связи прогрессом в области микроэлектроники и компьютерной техники и их широким использованием, ростом вычислительной мощности микропроцессоров и компьютеров, увеличением объема хранимой информации. Большие объемы данных для обучения открыли возможность использования ИНС для МО начиная с 2010 г. Благодаря разработке и совершенствованию алгоритмов МО нейронные сети стали применять и с практическими целями, например для распознавания образов, фото- и видеоизображений, в управлении, прогнозировании и решении других задач. В том числе благодаря системам ИИ современная медицина получила возможность прогнозировать какие-либо события, например прогнозировать успешность программ экстракорпорального опло-

дотворения (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) (ЭКО/ИКСИ), оценивать качество гамет, жизнеспособность эмбрионов до переноса матери, прогнозировать вероятность наступления и вынашивания беременности [10–13].

Искусственный интеллект в оценке вероятности наступления беременности и (не)вынашивания беременности

На фертильность и вероятность наступления, развития и вынашивания беременности влияет большое количество факторов, как генетических, так и негенетических (возраст, средовые и другие факторы). Без использования системного подхода, компьютерного анализа и других возможностей современной науки и медицины крайне трудно оценить огромное количество факторов, влияющих на репродуктивное здоровье и фертильность в конкретной супружеской паре, тем более их сочетание.

В настоящее время на основе ИИ активно разрабатывают и совершенствуют подходы к диагностике и прогнозу, методы оценки фертильности, вероятности наступления беременности естественным путем или с помощью методов ВРТ (ЭКО/ИКСИ), а также оценки риска развития возможных осложнений беременности (преэклампсия и др.), невынашивания беременности, преждевременных родов и развития патологии у плода [8, 12–15]. Так, J.J. Yland и соавт. на основе учета 163 предикторов фертильности выполнили расчет вероятности наступления беременности в течение 6 и 12 менструальных циклов. Данные были основаны на результатах крупнокортного (4133 женщины из США или Канады) онлайн-исследования наступления беременности (PRESTO), в котором проанализировано влияние факторов окружающей среды и образа жизни до зачатия на женскую фертильность и вероятность наступления беременности. Возраст участниц исследования — от 21 до 44 лет. На момент включения в исследование женщины планировали наступление беременности и не получали какого-либо лечения по поводу бесплодия, респондентки сообщали о наличии в анамнезе не более чем одного менструального цикла, не закончившегося наступлением зачатия. Все пациентки при включении в исследование заполняли подробные анкеты, указывая различные данные, такие как семейное положение, сведения о партнере-мужчине, репродуктивный и диетический анамнез и др. Часть этой информации, например даты менструального цикла, периодически обновлялась с помощью контрольных опросников, заполняемых 1 раз в 2 мес в течение 12 мес или до факта зачатия либо до момента прекращения попыток забеременеть и прекращения участия в исследовании. Полученные из анкет и опросников данные были использованы для разработки и корректировки моделей, рассчитывающих с помощью ИНС вероятность

наступления беременности. Алгоритм прогноза строился на 3 временных периодах: вероятность наступления беременности в срок ранее 12 менструальных циклов (модель I, 3195 женщин); вероятность наступления беременности в течение 6 менструальных циклов (модель II, 3476 женщин); средняя вероятность наступления беременности за менструальный цикл (модель III, 4133 женщины). Для 1957 участниц исследования, у которых никогда не была зарегистрирована беременность, но не имевших бесплодия в анамнезе, также были разработаны дополнительные модели прогнозирования: наступление беременности в срок ранее 12 менструальных циклов (модель IV); наступление беременности в течение 6 менструальных циклов (модель V); вероятность наступления беременности (модель VI). Затем к каждой модели применяли 6 различных контролируемых алгоритмов МО. По данным исследования, в установленные сроки забеременели 86 % женщин в модели I и 69 % женщин в модели II. Для всех 6 алгоритмов, обчисленных с помощью ИНС, получены следующие результаты эффективности: модель I – 68–70 % (стандартное отклонение (SD) 0,8–1,9 %); модель II – 65–66 % (SD 1,9–2,6 %); модель III – 63 %; модель IV – 69,5 % (SD 1,4 %); модель V – 65,6 % (SD 2,9 %); модель VI – 60,2 % (SD 1,2 %) [6].

По результатам исследования установлено, что поздний репродуктивный возраст, высокий индекс массы тела и наличие бесплодия в анамнезе у женщин являются предикторами, негативно влияющими на вероятность наступления беременности во всех моделях. К предикторам, положительно влияющим на наступление беременности, в моделях I–III относились прием поливитаминов или пищевых добавок с фолиевой кислотой, а также то, что в детском возрасте женщины находились на грудном вскармливании. Авторы исследования пришли к выводу, что полученные результаты исследования будут актуальны для пар, планирующих беременность, и для врачей, курирующих женщин, которые отказались от контрацепции, чтобы родить ребенка.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является одной из актуальнейших проблем репродуктивной медицины и гинекологии, определяется как потеря не менее 2 беременностей до наступления жизнеспособности плода и встречается у 2–3 % всех супружеских пар [8, 16]. В этиологию данной формы нарушения репродукции вовлечены различные факторы: генетические нарушения (хромосомные аномалии, вариации числа копий, летальные генные варианты и эпигенетические мутации) и морфологические аномалии у эмбриона; анатомические, эндокринные, иммунные, генетические и другие патогенные факторы со стороны беременной женщины. Однако примерно в половине случаев причина невынашивания беременности, в том числе ПНБ, остается невыясненной, что приводит к физическим, эмоциональным и фи-

нансовым последствиям для супружеских пар, врачей и системы здравоохранения в целом [16].

Системы ИИ могут быть использованы для оценки риска многофакторных патологических состояний и признаков, например для стратификации беременных женщин по степени вероятности репродуктивных потерь, в том числе беременностей, наступивших после ЭКО, развития патологии и осложнений беременности (преэклампсия, артериальная гипертензия, диабет), различных клинических исходов беременности, пороков развития у плода [17–19]. Это позволяет более точно определять тактику ведения и лечения пациенток с повышенным риском невынашивания беременности, развитием других форм патологии. Так, V. Bruno и соавт. используя метод МО для обработки результатов данных клинического обследования, оценили риски ПНБ у небеременных женщин и разработали прогностические подходы для оценки его вероятности [20]. В исследовании участвовали 734 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 43 лет и старше), в том числе 636 пациенток с повторными случаями невынашивания беременности в анамнезе. Когорта пациенток была стратифицирована на 4 класса риска в соответствии с количеством выкидышей в анамнезе (0, 1, 2–3, 4 или более). Учитывая многофакторность этиологии репродуктивных потерь, исследователи использовали алгоритм МО и разработали пороговую модель анализа и прогнозирования риска ПНБ. С использованием набора из 43 клинических параметров отобрано 18 наиболее информативных признаков, на основе которых точность предсказания риска невынашивания беременности составила около 82 % [20]. Классификационную прогностическую модель сравнивали с Рекомендациями Европейского общества по репродукции человека (ESHRE) по ПНБ, чтобы рассчитать соответствие между классификациями в разных группах пациентов. Установлено, что в данном руководстве несколько завышена доля пациентов с ПНБ (22,5 % по данным ESHRE по сравнению с 8,96 %, определенных с помощью ИНС) [16]. Очевидно, что использование большего количества клинических данных о пациентах может обеспечить более точную стратификацию женщин по вероятности потерь беременности, в том числе ПНБ, по результатам оценки различных этиологических факторов и их комбинаций.

Искусственный интеллект в оценке мужской фертильности

Возможность оценивать большое количество факторов и еще большее число вариантов их сочетаний крайне необходима для определения риска развития (вероятности) мультифакторных заболеваний и нарушений, анализа сложных фенотипических признаков. Системы на основе ИИ, МО могут быть использованы для интегральной персонифицированной многофакторной оценки фертильности у мужчин и женщин или в конкретной супружеской паре.

В репродуктивной урологии, андрологии ранние попытки применения возможностей компьютерного анализа и ИИ были сосредоточены только на оценке основных спермиологических параметров (количества и подвижности сперматозоидов). В настоящее время компьютерный анализ семенной жидкости (computer aided sperm analysis, CASA) может быть использован для оценки концентрации, количества (%) подвижных и морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов. Данные параметры стандартного спермиологического исследования в значительной мере отражают фертильные свойства эякулята, их актуальные референсные значения представлены в 6-м издании руководства ВОЗ (2021) [21].

В таблице представлены основные параметры эякулята, исследуемые при стандартном спермиологическом исследовании, которые могут быть использованы при автоматизированной оценке мужской фертильности.

Широкая распространенность компьютерных гаджетов позволяет выполнять с их помощью некоторые тесты без участия соответствующего специалиста, самостоятельно. В настоящее время сфера применения технологий на основе ИИ и машинного зрения расширилась и включает также использование визуального динамического анализа спермы, оценку различных ее параметров [22–25]. Технологии машинного зрения и ИИ для спермиологического анализа объединены с внешними аппаратными устройствами, оснащенными цифровыми фото- и видеокамерами, и соответствующим программным обеспечением, например приложениями для смартфонов, что позволяет автоматизированно оценивать количество, подвижность и морфологию сперматозоидов, в том числе в соответствии со строгими критериями Крюгера (см. таблицу). Так, I. Dimitriadis и соавт. (2019) оценили возможность применения системы сперматологического анализа с использованием смартфона для определения показателя

Сперматологические параметры и методики их автоматизированной оценки
Semen parameters and methods of their automated assessment

Сперматологические параметры Semen parameters	Методика оценки Assessment method	Источник Reference
Концентрация и количество сперматозоидов в эякуляте Sperm concentration and count in the ejaculate	Автоматизированный расчет концентрации сперматозоидов на портативном устройстве Automated calculation of sperm concentration using a portable device	М.К. Kanakasabapathy и соавт., 2017 [22] M.K. Kanakasabapathy et al., 2017 [22]
Общее количество подвижных сперматозоидов Total motile sperm count	Автоматизированный расчет подвижности сперматозоидов на портативном устройстве Automated calculation of sperm motility using a portable device	М.К. Kanakasabapathy и соавт., 2017 [22] M.K. Kanakasabapathy et al., 2017 [22]
Количество (%) прогрессивно подвижных (PR) и не прогрессивно подвижных (NP) сперматозоидов Number (%) of progressively motile (PR) and non-progressively motile (NP) sperm	Автоматизированное измерение скорости движения сперматозоидов и классификация индивидуальных показателей прогрессирования сперматозоидов Automated measurement of sperm velocity and classification of individual parameters of sperm progression	М.К. Kanakasabapathy и соавт., 2017 [22], A. Agarwal и соавт., 2018 [23] M.K. Kanakasabapathy et al., 2017 [22], A. Agarwal et al., 2018 [23]
Количество (%) зрелых и незрелых сперматозоидов в эякуляте Number (%) of mature and immature sperm in the ejaculate	Автоматизированный расчет соотношения зрелых и незрелых сперматозоидов в эякуляте на основе оценки способности мужских половых клеток связываться с гиалуроновой кислотой Automated calculation of the ratio between mature and immature sperm in the ejaculate based on the ability of male germ cells bind hyaluronic acid	I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] I. Dimitriadis et al., 2019 [24]
Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК Number of sperm with fragmented DNA	Автоматизированное измерение фрагментации ДНК сперматозоидов на портативном устройстве Automated measurement of DNA fragmentation using a portable device	I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] I. Dimitriadis et al., 2019 [24]
Количество (%) живых и мертвых сперматозоидов Number (%) of living and dead sperm	Автоматизированный дифференциальный подсчет окрашивания живых и мертвых сперматозоидов Automated differential calculation of stained living and dead sperm	I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] I. Dimitriadis et al., 2019 [24]

Окончание таблицы
End of table

Сперматологические параметры Semen parameters	Методика оценки Assessment method	Источник Reference
Количество (%) морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов Number (%) of morphologically normal and abnormal sperm	Автоматизированная классификация и измерение нормальных и аномальных форм морфологии сперматозоидов Automated classification and measurement of normal and abnormal form of sperm morphology	S.K. Mirsky и соавт., 2017 [25], I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] S.K. Mirsky et al., 2017 [25], I. Dimitriadis et al., 2019 [24]

связывания сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), характеризующего зрелость и оплодотворяющую способность сперматозоидов; жизнеспособности и фрагментации ДНК сперматозоидов. Авторами обнаружена высокая корреляция между результатами ручного спермиологического анализа и компьютерного анализа с использованием смартфона, точность которого для показателей концентрации и подвижности сперматозоидов составила 97–98 %, для НВА-теста – 87 %, для фрагментации ДНК – около 95 % [24].

Автоматизированные системы оценки параметров эякулята по сравнению с «ручным» спермиологическим анализом обладают потенциалом большей точности, объективности и воспроизводимости [21]. Стандартизация и контроль качества спермиологических исследований, в частности оценки морфологии сперматозоидов, являются одними из актуальных задач в сперматологии и андрологии, решение которых требует более широкого использования цифровых/компьютерных систем, автоматизации анализа и интерпретации изображений с помощью компьютерного зрения и МО. Но, безусловно, подобный тест семенной жидкости не является полноценной заменой лабораторному спермиологическому исследованию.

Искусственный интеллект в области вспомогательных репродуктивных технологий

В последние годы системы ИИ все шире внедряются и применяются в области ВРТ, в центрах репродукции и лабораториях ЭКО. Использование систем ИИ актуально в оценке качества половых клеток, отборе гамет и эмбрионов с лучшим потенциалом фертильности для повышения эффективности программ ВРТ [26–28]. Это дает возможность пациентам сократить количество необходимых процедур ЭКО/ИКСИ, снижая временные, денежные и прочие затраты [10, 29, 30]. Технологии машинного зрения позволяют улучшить визуализацию, оценку качества и эффективность отбора зрелых половых клеток (гамет) и эмбрионов, имеющих лучший потенциал в отношении наступления и развития беременности, ретроспективно оценивать результативность программ ВРТ [14, 28].

Машинное или компьютерное зрение – междисциплинарная научная область, изучающая то, как компьютеры могут получать высокоуровневое понимание цифровых изображений или видео. Одной из таких технологий является time lapse (фото- или видеосъемка с меньшей частотой кадров и проекцией, которая составляет в обычном кинематографе по 24 кадра в секунду) [28]. Технология time lapse – это не просто новая возможность наблюдения за развитием клеток. Данный метод оценки состояния эмбрионов человека, полученных в результате процедуры ЭКО или ИКСИ, совместно с технологиями ИИ помогает сделать правильный выбор эмбриона для его переноса в полость матки. При выставлении полученной записи с нормальной частотой движения сюжет на экране выглядит ускоренным (рис. 3).

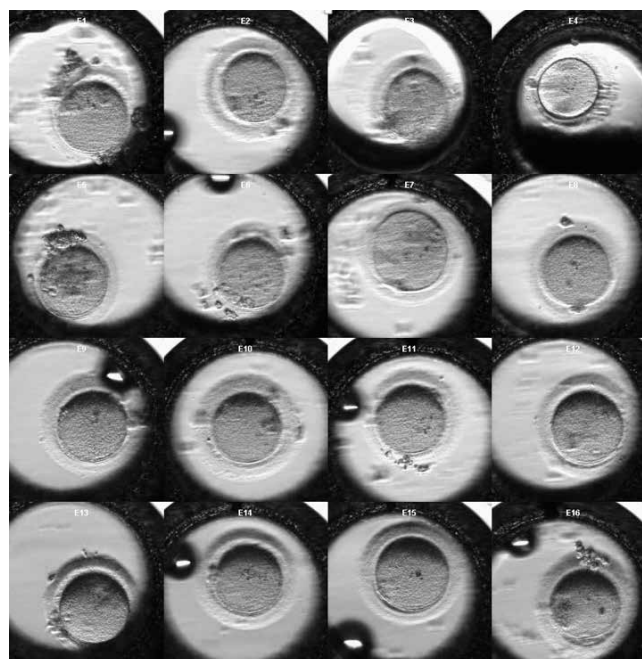


Рис. 3. Примеры изображений культивируемых преимплантационных бластоцист человека, полученных после экстракорпорального оплодотворения, с помощью технологии интервальной съемки time lapse

Fig. 3. Examples of images of cultivated pre-implantation human blastocysts obtained after in vitro fertilization using time lapse recording technology

Современные CO₂-инкубаторы с интервальной фото- и видеосъемкой, а также возможности преимплантационного генетического тестирования с оценкой генотипа (детекция анеуплоидий, несбалансированных хромосомных аномалий, хромосомного мозаицизма, патогенных вариантов генов при моногенных заболеваниях) эмбрионов, отбираемых для переноса, являются значимыми технологическими достижениями в области ВРТ, позволяющими более объективно выбирать эмбрионы с лучшей жизнеспособностью и повысить вероятность имплантации и развития беременности. Однако пока нет достаточных данных, чтобы рекомендовать использование этого метода в рутинной практике с целью повышения частоты наступления беременностей и родов при переносе одного эмбриона [31, 32]. Так, метаанализ результатов программ ЭКО/ИКСИ, опубликованный в журнале The Cochrane Database of Systematic Reviews, не выявил статистически значимого повышения эффективности программ с использованием технологии time lapse [33].

Биоэтические аспекты использования искусственного интеллекта в репродуктивной медицине

Настоящее время можно определить как переломный момент, который во многом связан с внедрением в практику технологий ИИ, являющихся катализатором изменений в современной медицине. Следует понимать, что, несмотря на клиническую и прогностическую востребованность систем ИИ в медицине, пока нет подробных и исчерпывающих нормативных документов, которые регулировали бы их использование на практике. Однако с широким внедрением в клиническую медицину систем ИИ возникает ряд этических и правовых вопросов и проблем, связанных с их применением. Врачебным сообществам нужно быть готовыми к взаимодействию с разработчиками систем ИИ и освоению активно формирующейся правовой базы их применения. Пока не уточнены вопросы правосубъектности электронного лица, не разработаны понятия

медицинской этики, связанные с ИИ, а также соответствующие нормативные документы [7]. Очевидно, что эта насущная потребность должна быть удовлетворена в ближайшее время.

В настоящее время ИИ еще не столь широко применяются в медицине, опыт его практического использования для решения конкретных клинических задач относительно невелик [1]. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые в идеале должны быть рандомизированными и контролируемые, для определения более четких показаний к практическому клиническому использованию этого инновационного и перспективного метода. В целом, несмотря на ряд проблем, связанных с внедрением всего нового, ИИ в ближайшие несколько лет, несомненно, окажет большое влияние на развитие науки, репродуктивной медицины, а также других направлений медицины, биологии и смежных областей.

Заключение

Системы ИИ — молодая динамично развивающаяся высокоперспективная область на стыке информационных/цифровых, компьютерных систем, программирования и других сфер науки и технологий. В репродуктивной медицине системы, созданные на основе ИИ, могут быть использованы в качестве ЭС — многофакторного инструмента для решения различных задач при обследовании пациентов и диагностике нарушений репродукции, оценке вероятности наступления и вынашивания беременности, риска развития ее патологии. Перспективным представляется более широкое использование технологий компьютерного зрения для оценки фото- и видеозображений биологических объектов, в частности для оценки качества половых клеток и эмбрионов, получаемых в программах ЭКО/ИКСИ. Комплексный интегративный анализ данных о пациенте/супружеской паре с помощью систем ИИ существенно облегчит переход к персонализированной медицине, в том числе в области репродукции человека, послужит для достижения конечной ее цели — рождения здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Omolaoye T.S., Omolaoye V.A., Kandasamy R.K. et al. Omics and male infertility: highlighting the application of transcriptomic data. *Life (Basel)* 2022;12(2):280. DOI: 10.3390/life12020280
2. Busnatu Ş., Niculescu A.G., Bolocan A. et al. Clinical applications of artificial intelligence — an updated overview. *J Clin Med* 2022;11(8):2265. DOI: 10.3390/jcm11082265
3. Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И. Инженерия знаний. Модели и методы. СПб.: Лань, 2016. 324 с. Gavrilova T.A., Kudryavtsev D.V., Muromtsev D.I. Engineering of knowledge. Models and methods. St. Petersburg: Lan, 2016. 324 p.
4. Николенко С., Кадури А., Архангельская Е. Глубокое обучение. Погружение в мир нейронных сетей. СПб.: Питер, 2018. 481 с. Nikolenko S., Kadurin A., Arkhangelskaya E. Deep learning. Immersion in the world of neural networks. St. Petersburg: Piter, 2018. 481 p.
5. Bori L., Dominguez F., Fernandez E.I. et al. An artificial intelligence model based on the proteomic profile of euploid embryos and blastocyst morphology: a preliminary study. *Reprod Biomed Online* 2021;42(2):340–50. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.031
6. Yland J.J., Wang T., Zad Z. et al. Predictive models of pregnancy based on data from a preconception cohort study. *Hum Reprod* 2022;37(3):565–76. DOI: 10.1093/humrep/deab280
7. Морхат П.М. Правосубъектность искусственного интеллекта в сфере права интеллектуальной собственности: гражданско-

- правовые проблемы. Дис. ... д-ра юрид. наук. М., 2018. 420 с. Доступно по: http://dis.rgiis.ru/files/dis/d40100102/Morhat/morhat_p_m_dissertaciya.pdf.
- Morkhat P.M. Legal personality of mashine intelligence in the field of intellectual property law: civil law problems. Dissertation for the degree of doctor of law. Moscow, 2018. 420 p. Available at: http://dis.rgiis.ru/files/dis/d40100102/Morhat/morhat_p_m_dissertaciya.pdf. (In Russ.).
8. Khosravi P., Kazemi E., Imielinski M. et al. Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images. *EBioMedicine* 2018;27:317–28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.026
 9. Yu V.L., Fagan L.M., Wraith S.M. et al. Antimicrobial selection by a computer. A blinded evaluation by infectious diseases experts. *JAMA* 1979;242(12):1279–82.
 10. Curchoe C.L., Bormann C.L. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(4):591–600. DOI: 10.1007/s10815-019-01408-x
 11. Curchoe C.L., Flores-Saiffe Farias A., Mendizabal-Ruiz G., Chavez-Badiola A. Evaluating predictive models in reproductive medicine. *Fertil Steril* 2020;114(5):921–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.159
 12. Curchoe C.L., Malmsten J., Bormann C. et al. Predictive modeling in reproductive medicine: where will the future of artificial intelligence research take us? *Fertil Steril* 2020;114(5):934–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.040
 13. Hajirasouliha I., Elemento O. Precision medicine and artificial intelligence: overview and relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 2020;114(5):908–13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.156
 14. Fernandez E.I., Ferreira A.S., Cecilio M.H.M. et al. Artificial intelligence in the IVF laboratory: overview through the application of different types of algorithms for the classification of reproductive data. *J Assist Reprod Genet* 2020;37(10):2359–76. DOI: 10.1007/s10815-020-01881-9
 15. Zhang Y., Shen L., Yin X., Chen W. Live-birth prediction of natural-cycle *in vitro* fertilization using 57,558 linked cycle records: a machine learning perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:838087. DOI: 10.3389/fendo.2022.838087
 16. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss. November 2017, Version 2. Available at: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/ESHRE-RPL-Guideline_27112017_FINAL_v2.pdf?la=en&hash=34DB7D51CF98BFC3DA48FAA7E7DAED670BA6A83
 17. Benner M., Feyaerts D., Lopez-Rincon A. et al. A combination of immune cell types identified through ensemble machine learning strategy detects altered profile in recurrent pregnancy loss: a pilot study. *F S Sci* 2022;3(2):166–73. DOI: 10.1016/j.xfss.2022.02.002
 18. Hoffman M.K., Ma N., Roberts A. A machine learning algorithm for predicting maternal readmission for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3(1):100250. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100250
 19. Jhee J.H., Lee S., Park Y. et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS One* 2019;14(8):e0221202. DOI: 10.1371/journal.pone.0221202
 20. Bruno V., D’Orazio M., Ticconi C. et al. Machine Learning (ML) based-method applied in recurrent pregnancy loss (RPL) patients diagnostic work-up: a potential innovation in common clinical practice. *Sci Rep* 2020;10(1):7970. DOI: 10.1038/s41598-020-64512-4
 21. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th edn. Geneva, 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1358672/retrieve>
 22. Kanakasabapathy M.K., Sadasivam M., Singh A. et al. An automated smartphone-based diagnostic assay for point-of-care semen analysis. *Sci Transl Med* 2017;9(382):eaai7863. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai7863
 23. Agarwal A., Panner Selvam M.K., Sharma R. et al. Home sperm testing device *versus* laboratory sperm quality analyzer: comparison of motile sperm concentration. *Fertil Steril* 2018;110(7):1277–84. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.049
 24. Dimitriadis I., Bormann C.L., Kanakasabapathy M.K. et al. Automated smartphone-based system for measuring sperm viability, DNA fragmentation, and hyaluronic binding assay score. *PLoS One* 2019;14(3):e0212562. DOI: 10.1371/journal.pone.0212562
 25. Mirsky S.K., Barnea I., Levi M. et al. Automated analysis of individual sperm cells using stain-free interferometric phase microscopy and machine learning. *Cytometry A* 2017;91(9):893–900. DOI: 10.1002/cyto.a.23189
 26. Patel D.P., Gross K.X., Hotaling J.M. Can artificial intelligence drive optimal sperm selection for *in vitro* fertilization? *Fertil Steril* 2021;115(4):883. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.004
 27. You J.B., McCallum C., Wang Y. et al. Machine learning for sperm selection. *Nat Rev Urol* 2021;18(7):387–403. DOI: 10.1038/s41585-021-00465-1
 28. Dimitriadis I., Zaninovic N., Badiola A.C., Bormann C.L. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reprod Biomed Online* 2022;44(3):435–48. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.11.003
 29. Zaninovic N., Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human *in vitro* fertilization and embryology. *Fertil Steril* 2020;114(5):914–20. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.157
 30. Riegler M.A., Stensen M.H., Witczak O. et al. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. *Hum Reprod* 2021;36(9):2429–42. DOI: 10.1093/humrep/deab168
 31. Kragh M.F., Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assist Reprod Genet* 2021;38(7):1675–89. DOI: 10.1007/s10815-021-02254-6
 32. Loewke K., Cho J.H., Brumar C.D. et al. Characterization of an artificial intelligence model for ranking static images of blastocyst stage embryos. *Fertil Steril* 2022;117(3):528–35. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.022
 33. Armstrong S., Bhide P., Jordan V. et al. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD011320. DOI: 10.1002/14651858.CD011320.pub3

Вклад авторов

О.Б. Жуков: идея написания работы, сбор данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

В.Б. Черных: сбор данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.B. Zhukov: the idea of writing a paper, collecting data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

V.B. Chernykh: collecting data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing.



ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Жуков / O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>

В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России.

Funding. The study was performed within work of the state task of the Ministry of education and science of Russia.