

## АВТОМАТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА АНАЛИЗА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВОГО АЛГОРИТМА

Н. А. Беляев<sup>а</sup>, Н. А. Кошлань<sup>б</sup>, О. И. Стрельцова<sup>а,б</sup>,  
И. В. Кошлань<sup>а,б,1</sup>, М. Д. Исакова<sup>б</sup>, Т. Ж. Бежанян<sup>б</sup>, С. Шадмехри<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

<sup>б</sup> Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Исследована возможность применения нейросетевого алгоритма для автоматизации процесса анализа хромосомных повреждений. В основу положена модель YOLOv8, позволяющая благодаря безъякорной архитектуре и мультимасштабному детектированию обнаруживать целевые объекты различных масштабов. В качестве набора данных использовались фотографии метафазных пластинок, полученных из клеток крови самцов обезьян *Macaca mulatta*. Обучающая выборка состояла из 721 фотографии, содержащей 30 831 хромосомный объект (включая хромосомные объекты с повреждениями), разделенных на 9 классов. Для оценки качества модели использованы как стандартные метрики (mAP@0.5, Precision, Recall), так и тестирование модели на реальной задаче построения кривой зависимости «доза–эффект». Произведено сравнение распределения хромосомных aberrаций в зависимости от дозы облучения и предсказаний модели с распределением Пуассона. Результаты теста модели сравнивали с экспериментальными результатами, полученными исследователем.

This study investigates the potential of using a neural network algorithm to automate the analysis of chromosomal damage. The research is based on the YOLOv8 model, which allows one to identify target objects of varying sizes through anchor-free architecture and multi-scale detection. The dataset was represented by metaphase plates images obtained from blood cells of male *Macaca mulatta* monkeys. The training set consisted of 721 images containing 30 831 chromosomal objects (including damaged chromosomal objects), categorized into nine classes. Model performance was evaluated using standard metrics (mAP@0.5, Precision, Recall) as well as real-world task testing through dose–effect curve construction. A comparison was made between the distribution of chromosomal aberrations depending on radiation dose and the model's predictions with the Poisson distribution. The model's test results were compared with the obtained experimental data.

PACS: 07.05.Mh; 87.16.Sr

### ВВЕДЕНИЕ

Важным инструментом для оценки воздействия ионизирующих излучений на живые организмы является биодозиметрия. Ее основная задача заключается в определении поглощенной дозы радиации путем анализа хромосомных aberrаций, возникших в клетках после облучения. Поскольку такие повреждения коррелируют с величиной

---

<sup>1</sup>E-mail: koshlan@jinr.ru

поглощенной дозы, их подсчет с помощью цитогенетических методов служит надежным биологическим маркером радиационного поражения. Часто для определения поглощенной дозы достаточно подсчитать число дицентриков, как основного маркера хромосомных повреждений при воздействии радиации на организм. Данный подход особенно важен в случаях аварийных инцидентов, когда традиционные физические методы дозиметрии могут быть недоступны или недостаточно информативны. Одним из основных и часто используемых методов для анализа хромосомных аберраций является метафазный метод — общепризнанный золотой стандарт в биодозиметрии, заключающийся в анализе хромосом клеток, клеточный цикл которых остановлен на стадии метафазы. Данный метод позволяет определять количество и тип хромосомных повреждений. Однако основным его недостатком является трудоемкость и длительные временные затраты на обработку эксперимента. Для оценки полученной дозы, тем более для выявления зависимости «доза–эффект», требуется просчет большого количества метафазных клеток для получения надежного результата.

**В.1. Применение технологий компьютерного зрения для автоматизации процесса анализа изображений хромосом.** В мире научными группами разрабатываются алгоритмы для детекции хромосом с нормальным кариотипом или ограниченным числом хромосомных аберраций, в основном дицентриков [1–3]. Используются также подходы, организованные исключительно на классических алгоритмах сегментации и кластеризации [4, 5]. В работах [4, 6] разработан метод, основанный на комбинации кластеризации и алгоритма водораздела. Данный подход предусматривает предварительное разделение хромосом на три категории: одиночные, загрязненные и кластеры с последующей дифференцированной обработкой каждой группы. Однако метод демонстрирует ограничения при работе с перекрывающимися хромосомами и может давать ложноположительные результаты при идентификации хромосомных аберраций, таких как дицентрики. Для повышения точности классификации авторы предлагают двухэтапное применение сверточных нейронных сетей, что позволяет существенно снизить количество ошибочных определений.

Альтернативный подход, представленный в [5], основан на анализе геометрических характеристик хромосом. Исследователи разработали три взаимодополняющих метода: анализ описанных эллипсов, эффективный для прямых хромосом; метод выпуклой обводки, хорошо работающий с мелкими объектами; анализ скелета и конечных точек, позволяющий идентифицировать кластеры. Несмотря на прогресс в сегментации, метод остается чувствительным к множественным наложениям хромосом и может повреждать важные структурные элементы при разделении кластеров. Значительное внимание в литературе уделяется проблемам качества изображений и несбалансированности данных. В работе [7] предложено использовать Self-attention negative feedback network для улучшения разрешения изображений, а также алгоритм SMOTE для балансировки представленности минорных классов, таких как X-хромосома. Классификация осуществляется с помощью двухэтапного подхода с применением ResNet\_v2, что позволяет достичь высокой точности распознавания.

Особый интерес представляет гибридный алгоритм из [2], сочетающий модифицированный Res2Net для выделения мультимасштабных признаков и каскадную архитектуру на основе RetinaNet и R-CNN. Авторы реализовали адаптивную систему фильтрации, учитывающую размеры объектов, что позволило достичь для изолированных хромосом точности до 99 и 96 % для сложных случаев перекрытия.

В исследовании [1] изучается возможность трансферного обучения на основе YOLOv5, предварительно обученной на наборе MS-COCO. Такой подход особенно важен при ограниченном объеме данных, характерном для медицинских исследований. Авторы разработали специальную методику аугментации, включающую генерацию синтетических изображений дицентриков, что позволило эффективно решить проблему дисбаланса классов.

Перспективным направлением изучения возможности автоматизации процесса анализа хромосомных изображений представляется применение архитектур, учитывающих мультимасштабную природу хромосомных объектов. Безъякорная архитектура YOLOv8 благодаря трем масштабам выходных предсказаний оптимально подходит для одновременного анализа как крупных хромосом (первые пары кариотипа), так и мелких объектов (Y-хромосома или фрагменты). Такая архитектура потенциально может объединить преимущества рассмотренных подходов — способность к мультимасштабному анализу, характерную для Res2Net, и эффективность детекции, демонстрируемую YOLOv5, при этом избегая ограничений, связанных с использованием якорных боксов. Это особенно актуально для задач идентификации хромосомных aberrаций, где критически важна точность детекции объектов существенно различающихся размеров.

Таким образом, целью данного исследования ставится изучение возможности применения нейросетевой архитектуры YOLOv8 для задачи автоматизации анализа хромосомных aberrаций.

**В.2. Архитектура YOLOv8.** В настоящем исследовании рассматривается применение современной нейросетевой архитектуры YOLOv8 для автоматизированного анализа хромосомных изображений. Данная одностадийная сверточная нейронная сеть демонстрирует высокую эффективность благодаря своей трехуровневой структуре, включающей последовательно соединенные модули извлечения, агрегации и преобразования признаков [8, 9].

Основу архитектуры составляет backbone на базе модифицированных блоков CSP-C2f, которые обеспечивают глубокое извлечение признаков [10]. Особенностью данной реализации является использование дополнительного канала, передающего полный набор признаков с предыдущего слоя, что позволяет сохранять высокоуровневые характеристики даже в глубоких слоях сети. Такой подход способствует стабильному градиентному потоку в процессе обучения и более эффективной адаптации весовых коэффициентов модели.

Модуль neck реализован как комбинация двух архитектурных решений — Feature Pyramid Network (FPN) [11] и Path Aggregation Network (PAN) [12]. FPN организует нисходящий поток признаков, обогащая низкоуровневые характеристики контекстной информацией, в то время как PAN обеспечивает восходящий поток, дополняя высокоуровневые признаки детализированными элементами. Встроенные CSP-блоки в данной части сети выполняют дополнительное выделение признаков из комбинированных карт признаков, что особенно важно для точного определения границ частично перекрывающихся хромосом.

Завершающий head-модуль преобразует многоуровневые признаки в итоговые предсказания, работая одновременно с тремя масштабами представления данных. Мелкомасштабные предсказания ( $80 \times 80$ ) используют преимущественно низкоуровневые признаки для детекции небольших объектов, в то время как крупномасштаб-

ные ( $20 \times 20$ ) опираются на глубокообработанные признаки для идентификации больших хромосомных структур. Важной особенностью данного модуля является безъкорный подход к предсказанию координат, что позволяет модели адаптивно определять положение объектов различного размера и формы без использования заранее заданных шаблонов.

Функция потерь в YOLOv8 представляет собой сбалансированную комбинацию трех компонентов: CIoU Loss, учитывающего геометрические параметры ограничивающих рамок, Distributional Focal Loss для оценки распределения координат и Binary Cross Entropy для минимизации ошибок классификации. Такая комбинация позволяет одновременно оптимизировать процессы локализации и распознавания объектов.

На этапе вывода модель объединяет предсказания с разных масштабов, после чего применяет двухэтапную фильтрацию результатов. Первичный отбор осуществляется по порогу уверенности, а последующее применение алгоритма Non Maximum Suppression позволяет устранить избыточные детекции, сохраняя при этом способность различать близко расположенные хромосомы.

Особое значение имеет способность архитектуры работать с несбалансированными наборами данных, что особенно актуально для медицинских изображений, где редкие виды аберраций могут быть представлены единичными примерами. Многоуровневая обработка изображений и адаптивный механизм обучения делают YOLOv8 перспективным инструментом для решения задач хромосомного анализа, требующих одновременного распознавания объектов существенно различающихся размеров и форм.

Представленный анализ демонстрирует, что архитектура YOLOv8 является перспективным решением для задачи автоматизации анализа хромосомных изображений. Ее ключевые преимущества заключаются в способности эффективно обрабатывать объекты различных размеров благодаря трехуровневой системе масштабирования ( $20 \times 20$ ,  $40 \times 40$  и  $80 \times 80$ ), использованию комбинированного писк-модуля (FPN+PAN) для агрегации признаков и безъкорному подходу в предсказании координат [13]. Эти особенности позволяют модели успешно справляться даже со сложными случаями, такими как частично перекрывающиеся хромосомы или деформированные структуры.

**В.3. Основные метрики для оценки качества работы модели.** Для того чтобы получить общее представление о качестве работы обученной модели, используют набор основных метрик. Такими метриками являются Precision, выражающий точность модели, а также Recall, отражающий полноту детекции модели. Эти метрики определяются следующим образом [14]:

$$\text{Precision} = \frac{TP}{TP + FP}, \quad \text{Recall} = \frac{TP}{TP + FN}.$$

TP, FP и FN означают истинно положительные (true positive, классифицированы верно), ложно положительные (false positive, ошибка классификации) и ложно отрицательные (false negative, объект ошибочно пропущен) предсказания соответственно.

Из приведенных выражений видно, что Precision приобретает большее значение в случае меньшего количества ложно положительных обнаружений. Значение Recall будет тем выше, чем меньше пропущено объектов, т. е. совершенно ложно отрицательных предсказаний. Можно заметить, что обе метрики являются конкурирующими:

стремясь повысить точность, мы неизбежно снижаем полноту детекций, т. е. начинаем пропускать объекты. И наоборот, повышение Recall говорит о том, что модель меньше упускает объекты, но, как правило, за этим следует появление большего числа ложноотрицательных предсказаний и снижение точности.

Количество предсказаний каждого типа (TP, FP и FN) зависят от установленного порога уверенности модели. Чем выше порог, тем меньше войдет предсказаний в расчет метрик. Это способствует росту Precision, но сокращает Recall. Для определения наиболее оптимального порога уверенности используется метрика F1-score, определяемая как гармоническое среднее между Precision и Recall:

$$F1 = 2 \frac{1}{\frac{1}{\text{Precision}} + \frac{1}{\text{Recall}}} = 2 \frac{PR}{P + R} = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}.$$

Использование гармонического среднего в определении метрики позволяет лучше отображать возможный дисбаланс между Precision и Recall: даже при высоких значениях одной из метрик, если вторая будет близка к нулю, общая оценка также будет близка к нулю. Наибольшее значение F1-score принимает в случае, когда обе метрики — Precision и Recall — будут иметь наибольшие значения.

Для получения более общего представления о качестве модели обычно используют метрику Average Precision (AP). Обычно ее определяют как площадь под кривой Precision–Recall, что означает средний Precision для всех достижимых уровней Recall,

$$AP = \sum_{k=1}^N P(k) \Delta R(k),$$

где  $N$  — количество порогов Recall, достигаемых моделью для всех порогов уверенности;  $P(k)$  — значение Precision на пороге  $k$ ;  $\Delta R(k)$  — приращение Recall на пороге  $k$ .

Если учитывать зависимость Recall от порога уверенности, то AP можно интерпретировать как средний Precision по всем порогам уверенности.

Метрика, строящаяся на основе AP, — это mean AP (mAP), среднее из AP по всем классам:

$$mAP = \frac{1}{C} \sum_{i=0}^C AP_i,$$

где  $AP_i$  — AP класса номер  $i$ ;  $C$  — количество классов.

Чаще всего эту метрику используют с учетом параметра Intersection over Union (IoU), определяемого как отношение пересечения площади двух боксов к их объединению:

$$IoU = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|},$$

где  $A$  и  $B$  — площади предсказанного бокса  $A$  и истинного бокса  $B$ .

Это означает, что в расчете метрики AP, конкретно в Precision, за TP принимаются только предсказания, покрывающие истинную рамку (рамку разметки) более чем на установленный уровень IoU. Обычно значения порога IoU = 0,5. Также часто используют среднее mAP по порогам IoU 0,5:0,95, запись в таком случае будет выглядеть следующим образом: mAP@0,5:0,95.

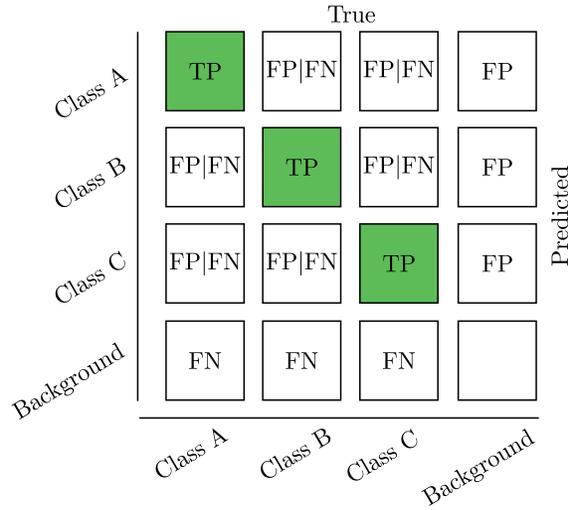


Рис. 1. Принципиальная схема матрицы ошибок для трех классов — A, B, C

Более наглядным способом оценки качества модели является анализ матрицы ошибок. Это матрица, в осях которой отложены действительные и предсказанные классы (рис. 1). Главная диагональ матрицы отображает количество TP-предсказаний. Построчно определяется количество FP-предсказаний, столбцы содержат значение количества FN-предсказаний. Также суммы по столбцам возвращают количество объектов для каждого класса в выборке. Последний столбец обозначает количество FP-предсказаний по фону, в то время как нижняя строка матрицы обозначает количество FN-предсказаний по фону, т.е. потерянных объектов — не отнесенных ни к какому классу. Важно отметить, что явно класс background не указывается при разметке данных, модель относит предсказания к этому классу в случае, если в предсказанной рамке в действительности нет объектов или же если объект пропущен. По этой же причине последний элемент главной диагонали пуст: в задаче детекции невозможно определить количество true negative (TN) объектов, так как любое пространство, где нет объектов, может считаться за TN. Матрица ошибок является отличным инструментом для анализа неточностей классификации: она наглядно показывает, какие классы чаще всего путаются между собой и в каких пропорциях. Это позволяет точно улучшать работу алгоритма, например, добавляя данные классов с высоким уровнем взаимной путаницы, или же объединять плохо различаемые классы.

**В.4. Статистический анализ распределения хромосомных повреждений.** Для анализа полученных в ходе работы данных необходимы статистические методы, позволяющие определить вероятность возникновения интересующего нас события (возникновения  $n$ -го количества aberrаций в клетке) при определенных условиях; построить кривые «доза–эффект» для прогнозирования биологических последствий (числа хромосомных повреждений).

Статистическое распределение дицентрических хромосом и общего числа повреждений, продуцированных редкоизионизирующими излучениями, например  $\gamma$ -квантами,

хорошо описывается распределением Пуассона [15–17]. Так, частота возникновения хромосомных aberrаций (ХА) может быть вычислена по формуле

$$P(x) = \frac{\lambda^x e^{-\lambda}}{x!},$$

где  $x$  — количество aberrаций на одну клетку;  $\lambda$  — среднее значение aberrаций по всей выборке клеток для определенной дозы.

Для того чтобы иметь возможность говорить о связи полученной зависимости с пуассоновским распределением, необходимо получить отношение  $\sigma^2/Y$  (относительная дисперсия), равное единице, где  $Y$  — среднее значение aberrаций на клетку.

Одним из методов для оценки степени отклонения полученного распределения от пуассоновского является  $U$ -тест. Данный метод позволяет оценить, насколько сильно полученная относительная дисперсия отклоняется от ожидаемой при пуассоновском распределении. При этом значение  $U$  должно быть в пределах  $\pm 1,96$  для соответствия распределению Пуассона. Отрицательные значения, меньше  $-1,96$ , будут говорить об недостаточной дисперсии, в то время как положительные, больше  $+1,96$ , о сверхдисперсии.

Формула, позволяющая вычислить значения  $U$  для каждого вида aberrации, для каждой из доз, взята из стандартов МАГАТЭ [18]:

$$U = \left( \frac{\sigma^2}{Y} - 1 \right) \sqrt{\frac{N-1}{2 \left( 1 - \frac{1}{X} \right)}},$$

где  $N$  — общее количество метафазных клеток в выборке;  $X$  — интересующий нас показатель (например, количество дицентриков).

**В.5. Описание формы дозовой кривой.** Линейно-степенная форма кривой «доза–эффект» по выходу хромосомных aberrаций объясняется в рамках линейно-квадратичной модели как сумма двух функций: линейной и степенной. Уравнение кривой описано как

$$Y = aD + bD^2,$$

где  $a$  и  $b$  — коэффициенты, описывающие радиочувствительность клеток;  $D$  — доза излучения [19].

Вклад в линейную составляющую  $a$ , формирующую «плечо» кривой, вносят «одноударные» события, приводящие к летальному исходу при однократном взаимодействии с «мишенью». К таким взаимодействиям можно отнести образование прямых двунитевых разрывов (ДР). При этом вклад в степенную составляющую  $b$ , вносящую вклад в степень кривизны графика, составляют «многоударные» события. К подобным событиям можно отнести первичные повреждения нитей (п. н.) ДНК, образуемые от прямого воздействия ИИИ или от продуктов радиолиза воды, различных активных форм кислорода (АФК). При образовании таких первичных (сублетальных) повреждений на короткой друг от друга дистанции (обычно, меньше 10 п. н.), находящихся на противоположных нитях ДНК, они формируют ДР. Под «мишенью» в этой модели понимают различные молекулы и органеллы в составе клетки, которые напрямую

или косвенно участвуют в образовании повреждения ДНК и, соответственно, хромосомных повреждений, в случае неправильной репарации (с обменом поврежденными участками) [20].

Часто для оценки кривизны графика используют отношение  $a/b$ , измеряющееся в Гр. Это отношение показывает дозу, при которой вклад двух составляющих становится равным. При больших значениях  $a/b$  кривая будет иметь более линейный вид и меньшее плечо, в то время как при меньших значениях кривизна увеличивается. Большие значения  $a/b$  характерны для излучений с большей ЛПЭ [21], при которых вероятность возникновения прямого («одноударного») ДР выше, а вклад квадратичной составляющей, формируемой нерепарированными сублетальными повреждениями, сокращается.

## 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**1.1. Приготовление цитогенетических препаратов.** Для обучения модели были использованы экспериментальные данные, полученные на основе лимфоцитов крови самцов обезьян *Macaca mulatta*. Перед облучением образцы крови разделили на пять пробирок. Одну пробирку использовали в качестве контроля, а остальные четыре подвергли облучению  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  в дозах: 1, 2, 3 и 4 Гр. Облучение проводили на установке «РОКУС-М» МТК ЛЯП ОИЯИ с мощностью дозы 0,64 Гр/мин. Культивирование клеток проводили в полной питательной среде на основе RPMI с добавлением фетальной бычьей сыворотки, антибиотика, глутамина, фитогемагглютинаина и форбол-12-миристан-13-ацетата в атмосфере с содержанием 5%  $\text{CO}_2$  и температуре 38 °С. Приготовление препаратов осуществлялось по стандартной методике с небольшими изменениями и включало последовательные процедуры гипотонизации гипоосмотическим раствором KCl и нескольких циклов фиксирования клеток холодным раствором метанола с уксусной кислотой при непрерывном ресуспендировании [22]. Клеточную суспензию капали на предметные стекла и окрашивали раствором красителя Гимза. В полученных препаратах с использованием светового микроскопа OLYMPUS CX22 и иммерсионного объектива с увеличением 100 $\times$  исследовали хромосомные aberrации в лимфоцитах крови обезьян, их количество и типы. Полученные данные использовались для построения кривых «доза–эффект».

Все работы с обезьянами проводились в соответствии с требованиями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных целей, ETS № 123, Директивы № 2010/63/EU, принятой Европейским Парламентом 22 сентября 2010 г. и Законодательством Российской Федерации. Правила работы с животными и программа экспериментов были утверждены Комиссией ИМБП РАН по биомедицинской этике.

**1.2. Приготовление набора данных.** Во время просчета хромосомных нарушений в контрольных и облученных образцах была создана база фотографий метафазных клеток, сделанных с применением светового микроскопа OLYMPUS CX22 с закрепленным на окуляре штативом с мобильной камерой.

С целью автоматизации процесса выделения области интереса был разработан алгоритм, включающий в себя последовательность преобразований изображения

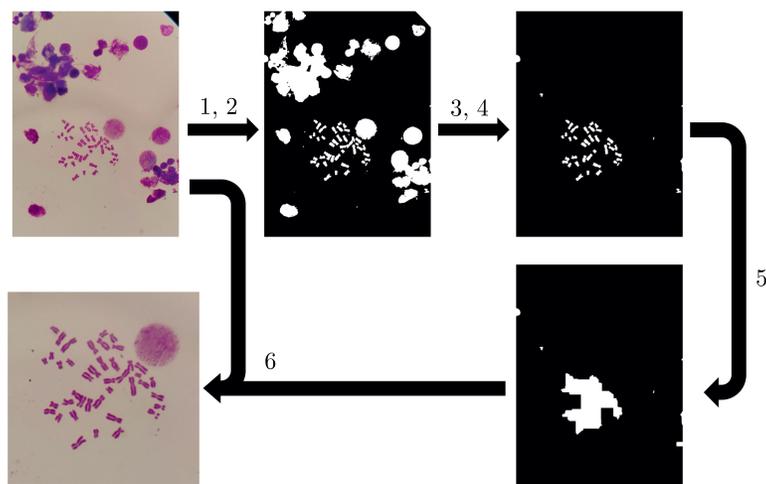


Рис. 2. Демонстрация работы алгоритма поэтапного выделения области интереса

и конечное выделение области, содержащей хромосомы. Для этого использовалась библиотека OpenCV [23]. Алгоритм включает в себя следующие этапы (рис. 2):

1. Инициализацию маски: создается пустая бинарная маска такого же размера, как исходное изображение.

2. Предварительную обработку изображения: исходное изображение преобразуется в градации серого и бинаризуется с порогом 145.

3. Выделение первичных контуров: на полученном бинарном изображении определяются контуры всех объектов; для каждого контура вычисляется ограниченная площадь.

4. Фильтрацию контуров: сохраняются только контуры, площадь которых удовлетворяет условию:  $500 < \text{area} < 10\,000$  пикселей; отобранные контуры заполняются на пустой маске.

5. Определение области интереса: к маске применяется морфологическая операция закрытия с прямоугольным ядром  $200 \times 200$  пикселей для устранения мелких шумов и объединения близко расположенных объектов; выявляются финальные контуры, из которых выбирается контур с максимальной площадью; по крайним координатам выбранного контура определяется область интереса с дополнительным отступом на 300 пикселей во всех направлениях.

6. Извлечение результата: на основе полученных координат вырезается результирующая область из исходного изображения.

Данный алгоритм успешно выделил область интереса в 95 % случаев. Ограничением для его использования остаются сильно разреженные в пространстве клетки, из-за чего есть риск потерять периферийные хромосомные объекты; а также случаи, когда в поле находятся две клетки, и большую площадь занимает не представляющая интереса клетка (например, из-за плохой спирализации хромосом). Выделение области, содержащей хромосомные объекты, применяется для избавления от лишних объектов и увеличения относительного размера хромосом на фотографии.

Ключевым этапом создания набора данных является разметка объектов на изображении. Разметка изображений производилась для задачи детекции объектов на платформе CVAT (Computer Vision Annotation Tool) [24]. Полученный набор данных состоит из 833 фотографий. На каждом снимке в среднем по 42 объекта (хромосомы). Это число соответствует нормальному числу хромосом в кариотипе обезьян *Macaca mulatta*. Из этого набора 721 фотография использовалась для обучения, 56 — для валидации процесса обучения и 56 — для итогового тестирования модели. 4 фотографии из обучающей выборки не содержат целевых объектов, но содержат различные нехромосомные фрагменты (остатки красителя, мусор или остатки клеточных мембран), что обеспечивает сокращение ложноположительных срабатываний алгоритма по фону. Размеченные 30 831 объект (хромосом и хромосомных фрагментов) обучающей выборки разделены на 9 классов, представленных на рис. 3. Наиболее представленным является класс Chromosome, включающий в себя все нормальные хромосомы, за исключением половой Y-хромосомы и хромосомы, имеющей вторичную перетяжку (Chromosome-gap). Две последние выделены в отдельные классы Y и Chromosome-gap. Y-хромосома является самой маленькой из хромосомного набора и визуально бывает схожа с фрагментом. Остальные 6 классов представляют различные хромосомные aberrации: дицентрическая хромосома (Dicentric), ацентрические кольца (Acentric ring — AR), центрические кольца (Centric ring — CR), парные хромосомные фрагменты (Chromosome fragment — CmF), хроматидные фрагменты, сцепленные с сестринской хроматидой (Chromatid fragment — CdF), и одиночные фрагменты, не связанные ни с какой хромосомой (Fragment). Дицентрики представляют образование из двух отдельных хромосом, объединившихся своими концами друг с другом. Кольцеобразные структуры относятся к одному из двух классов: ацентрические и центрические кольца. Ключевая разница между ними заключается в наличии центромеры у центрических колец. Дицентрические хромосомы и кольца являются продуктом некорректной репарации ДНК: после потери фрагмента хромосома «липкими» концами объединяется с другой поврежденной хромосомой (в случае дицентриков) или сама с собой (в случае образования центрического кольца). Хромосомные фрагмен-

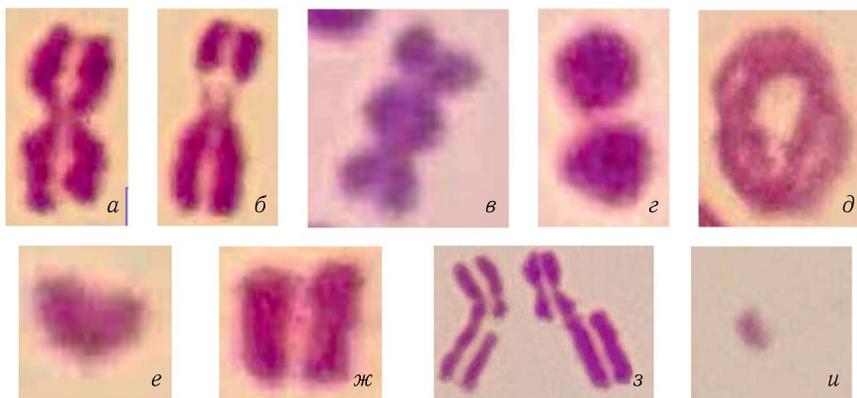


Рис. 3. Экземпляры классов: а) Chromosome; б) Chromosome-gap; в) Dicentric; г) Acentric ring; д) Centric ring; е) Y; ж) Chromosome fragment; з) Chromatid fragment; и) Fragment



Рис. 4. Размер обучающей выборки

ты — парные фигуры, являющиеся делецией одного из плеч хромосомы, сохраняющиеся вместе благодаря когезии сестринских хроматид. Хроматидные фрагменты образуются в результате разрыва плеча на одной из хроматид. Оторванный хроматидный фрагмент может оставаться во взаимодействии с неповрежденной хроматидой благодаря сестринскому притяжению или лежать отдельно (см. рис. 3).

Основной проблемой, связанной с таким распределением классов, может быть их сильный дисбаланс. Это является следствием многократного превышения количества экземпляров класса Chromosome относительно других классов на каждом изображении. Количество объектов каждого класса в тренировочной выборке представлено на рис. 4.

**1.3. Параметры использования YOLOv8.** Для работы использовалась реализация YOLOv8 (m-size версия) из библиотеки Ultralytics [25], предоставляющая оптимизированный API для обучения и вывода. Работа с библиотекой, а также использование вычислительных ресурсов обеспечены возможностями гетерогенной платформы HugiLIT (ЛИТ ОИЯИ) в экосистеме ML/DL [26].

Обучение модели производилось в течение 130 эпох с размером батча 9, размером входного изображения  $640 \times 640$ , начальной и конечной скоростями обучения lr0, lr1, равными 0,01, и оптимизатором AdamW, для регуляризации дополнительно применялась техника dropout для 10% слоев. Веса функций ошибок имели значения 7,5, 7,0 и 1,5 для  $\lambda_{\text{box}}$ ,  $\lambda_{\text{cls}}$  и  $\lambda_{\text{dfl}}$  соответственно.

Для аугментации использовались стандартные техники, включающие в себя:

- HSV-преобразования (изменения оттенков, насыщенности цветов и яркости);
- пространственные трансформации (повороты, отражения, сдвиги, масштабирование);
- технику Mosaic для улучшения генерализации.

Вместо стандартной функции ошибки — Binary cross entropy loss, использовали ее модифицированную версию Focal Loss [27], разработанную специально для случаев сильного дисбаланса классов:

$$\text{Focal Loss} = -\alpha_t(1 - p_t)^\gamma \ln(p_t),$$

где  $p_t$  — предсказанная вероятность для истинного класса;  $\alpha_t$  — параметр для подавления доминирующего (легко классифицируемого) класса;  $\gamma$  — параметр «фокусировки» внимания модели на плохо предсказываемом классе.

В данной работе для параметров  $\alpha$  и  $\gamma$  установлены значения 0,1 и 2,0 соответственно.

При выводе использовались параметры: порог уверенности 0,3, порог IoU 0,7; дополнительно включен параметр `agnostic_nms`, позволяющий фильтровать рамки в процессе NMS независимо от класса. Это полезно в случаях перекрытия боксов разных классов. В нашей задаче часто наблюдаются случаи, когда один объект имеет несколько рамок разного класса (например, дицентрическая хромосома покрыта рамкой класса `Dicentric` и рамкой класса `Chromosome`). Гиперпараметры подобраны в ходе тестирования модели на отдельном наборе данных.

Для корректного вывода результатов необходимо установить определенные правила, соответствующие общепринятым в цитогенетических исследованиях. Принято считать за одну аберрацию: дицентрик с сопутствующим хромосомным фрагментом и центрическое кольцо с сопутствующим хромосомным фрагментом. В случае, когда модель предсказывает количество Y-хромосом  $> 1$ , все чрезмерные Y-объекты переходят в класс фрагмент. Последнее правило вытекает из понимания, что в нормальной клетке содержится только одна Y-хромосома. Единственный класс в нашем наборе данных, который может быть схож с Y, — это `Fragment`.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ качества обученной модели проведен с использованием основных метрик. Значения базовых метрик `Precision` и `Recall` представлены на рис. 5. На графиках отображены зависимости показателей от порога уверенности. Можно заметить, что в среднем для большинства классов: `Chromosome`, `Chromosome-gap`, `Dicentric`, `Y` и `SmF` — значения `Precision` быстро растут, после чего приобретают постоянные значения, начиная с порога `confidence`, равного 0,25. `Recall` для выделенных классов начинает сильное снижение после значения `confidence`, равного 0,3.

Остальные классы: `AR`, `CR`, `CdF` и `Fragment` — имеют на порядок худшие значения, в первую очередь из-за низкой представленности в обучающем наборе данных (см. рис. 4). Проблема представленности минорных классов сохраняется и при тестировании модели на тестовом наборе данных (рис. 6). По этой причине, возможно, не совсем корректно делать какие-либо выводы по классам `AR` и `CR`. Как видно, экземпляров этих классов в тестовом наборе всего 2 и 4 соответственно.

Основываясь на значениях полученных метрик, можно вычислить F1-score для каждого из значений `confidence` (рис. 7) и оценить наилучший порог уверенности. Из приведенного графика видно, что все классы, за исключением минорных: `AR`, `CR` и `Fragment`, имеют наилучшее соотношение `Precision` и `Recall` для значения `confidence` в области 0,3. Нахождение наибольшего F1-score в области маленьких значений `confidence`, но при этом высокие значения `Precision` для большинства порогов уверенности (см. рис. 5) говорят о склонности модели к пропуску объектов.

При анализе графика кривых `Precision-Recall` (рис. 8) видно, что высокие значения `Precision` характерны для большинства классов на большом диапазоне значений

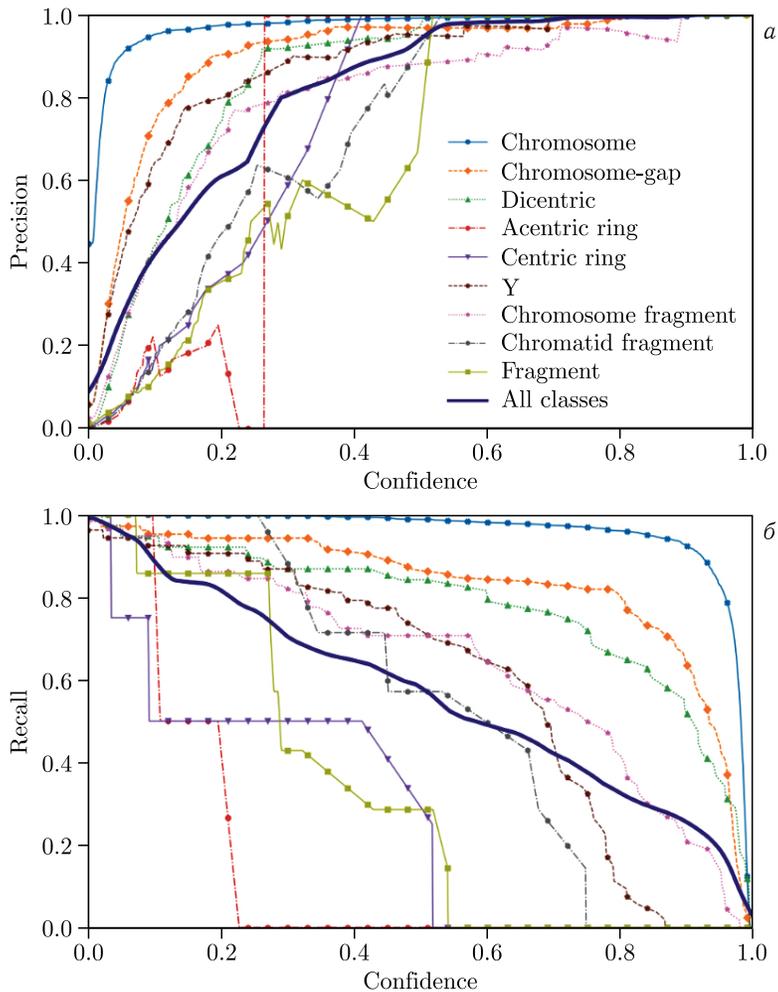


Рис. 5. Графики основных метрик Precision (а) и Recall (б) для каждого класса



Рис. 6. Размер тестовой выборки

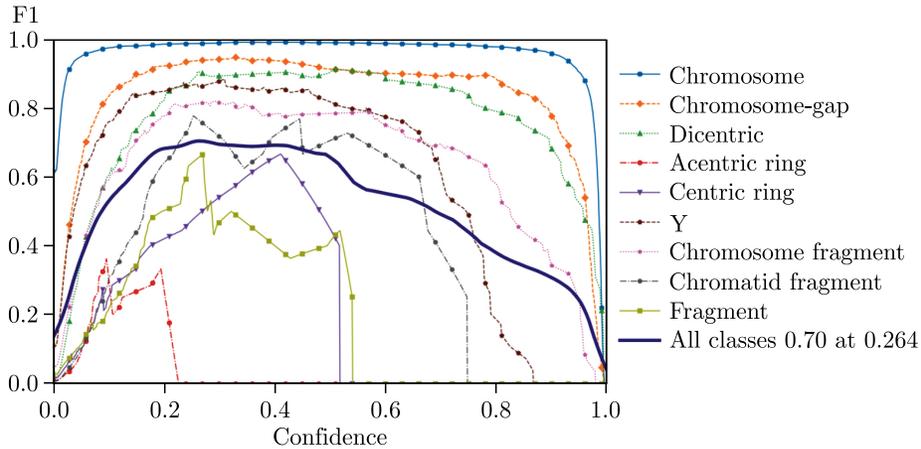


Рис. 7. Размер тестовой выборки

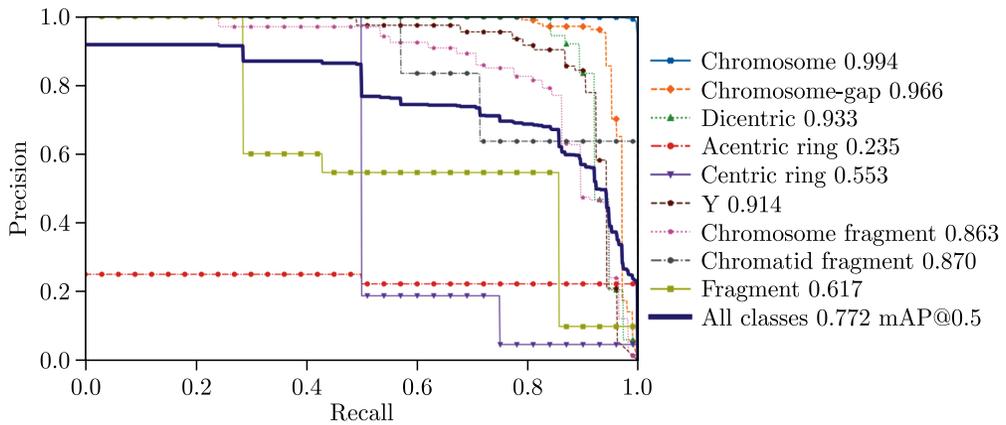


Рис. 8. Значения AP для каждого класса

Recall, за исключением высоких (0,8–0,99), соответствующих области низких порогов уверенности (0,0–0,2) (см. рис. 5). Такие показатели демонстрируют консервативное поведение модели в вопросе классификации, выражающееся в приоритете минимизации ложноположительных предсказаний над полнотой охвата.

Анализ матрицы ошибок (рис. 9) дает детальное представление, в пользу какого класса и в каком количестве совершаются FP- и FN-предсказания. Видно, что наибольшее относительное число ложноположительных срабатываний совершается в пользу классов CmF и CdF, за исключением классов Chromosome и Chromosome-gap — наиболее представленных. При этом наибольшее относительное число ложноотрицательных классификаций среди aberrаций показано для классов Dicentric, CmF и Fragment. Нужно заметить, что эти классы имеют FN с потерей aberrации. То есть при такого рода FN (в пользу неабберантного объекта или в пользу фона) общее число aberrаций сокращается, что может привести к неправильной оценке полученной дозы при применении алгоритма. Таким образом, можно сделать вывод, что модель склонна к завышению числа хромосомных и хроматидных фрагментов.

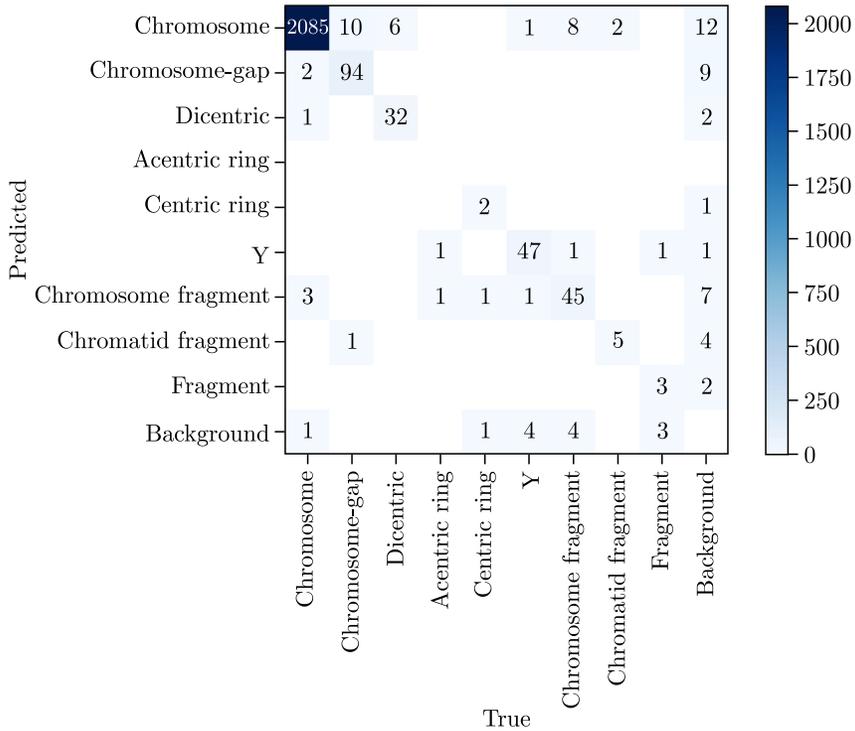


Рис. 9. Матрица ошибок для тестового набора данных

В случае хромосомных фрагментов: 9 FP классификаций фона или неабerrантных объектов как CmF; в случае хроматидных фрагментов: 5 FP срабатываний в пользу CdF на неабerrантных объектах или фоне.

Если для дицентриков ожидается занижение, а для CdF завышение, то для класса CmF сложно сделать однозначные выводы. При применении алгоритма многое зависит от качества препаратов. В случаях сильного искажения хромосом модель склонна к FP-предсказаниям в пользу этого класса. В случае маленького размера объектов возможны пропуски (FN в пользу фона).

В качестве дополнительного теста проведено сравнение кривых зависимости «доза–эффект». Сравниваются зависимости, полученные при анализе хромосомных препаратов исследователем и построенные на основе предсказаний модели по фотографиям метафаз (рис. 10, 11). Под эффектом рассматривается выход хромосомных абerrаций как общего числа, так и отдельных типов.

Из рис. 10 видно, что общее число повреждений завышено в предсказаниях модели. Однако при анализе частоты выхода дицентрических хромосом наблюдается хорошее соотношение: кривая, аппроксимирующая точки модели, попадает в 95%-й доверительный интервал кривой, построенной по данным исследователя.

Наблюдаемая разница заключается в склонности модели совершать FP-предсказания в пользу классов CdF, CmF и Fragment (табл. 1). Это можно наблюдать на рис. 11, где показана зависимость выхода хромосомных фрагментов от дозы.

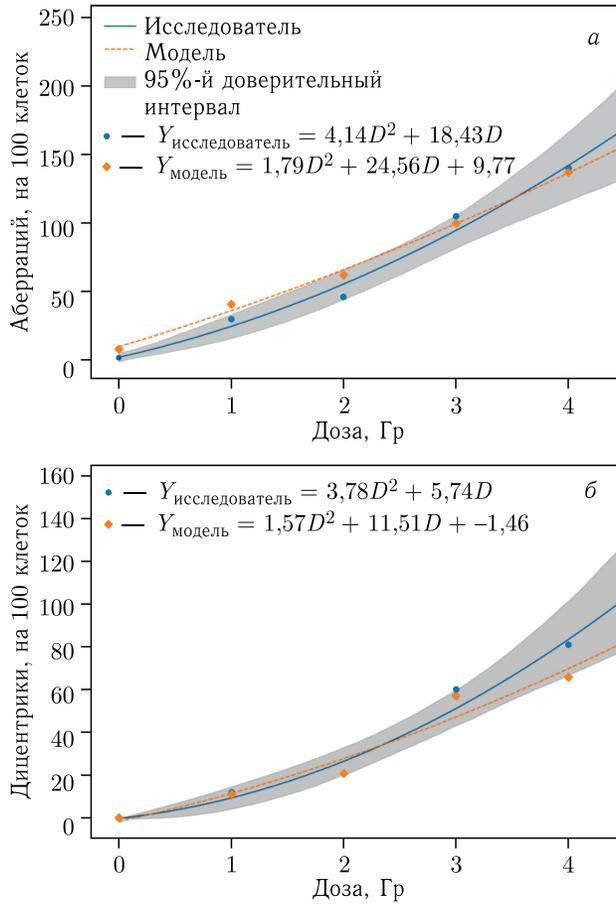


Рис. 10. Зависимость выхода общего числа хромосомных aberrаций (а) и выхода количества дигентриков (б) от дозы излучения при анализе исследователем (кружки) и по предсказаниям модели (ромбы)

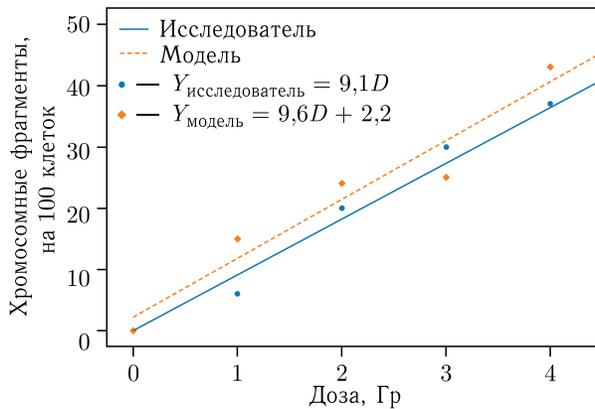


Рис. 11. Зависимость выхода хромосомных фрагментов от дозы излучения: кружки — экспериментальные данные; ромбы — предсказания модели

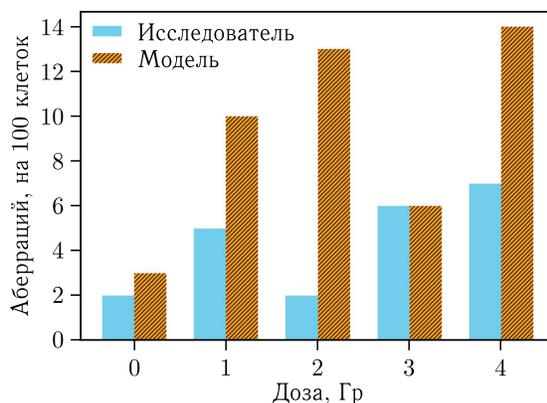
**Таблица 1. Сравнение общего числа хромосомных aberrаций по каждому классу с результатами экспериментального анализа и предсказаниями модели**

Доза, Гр	Группа	Тип aberrаций				
		ДЦ	КАЦ	КЦ	ХСФ	ХТФ + фрагмент
0	Модель	0	0	1	0	4 + 3
	Исследователь	0	0	0	0	2
1	Модель	11	1	4	15	6 + 4
	Исследователь	12	6	1	6	5
2	Модель	21	0	4	24	10 + 3
	Исследователь	21	1	2	20	2
3	Модель	57	0	12	25	1 + 5
	Исследователь	60	1	8	30	6
4	Модель	66	2	12	43	3 + 11
	Исследователь	81	5	10	37	7

Большой вклад в число ложноположительных предсказаний (и соответствующее завышение числа aberrаций) все же осуществляется классом CdF и Fragment. На рис. 12 показано соотношение действительного числа повреждений (данные исследователя) и предсказанного.

Оба этих класса в цитогенетике являются хроматидными фрагментами (ХТФ). Примеры таких ложноположительных срабатываний приведены на примере контрольной группы (рис. 13). В основном это случаи, когда мусорные объекты схожей формы принимаются за отдельные фрагменты.

На рис. 13, *а, в* представлены FP-предсказания для класса CdF. В первом случае нормальная хромосома и близко расположенная Y-хромосома были объединены моделью в один объект, классифицированный как CdF. Во втором случае за хроматидный фрагмент принята нормальная хромосома с некоторым визуальным дефектом (верхние плечи перекутились). На рис. 13, *б, г, д* представлены FP-детекции на му-



**Рис. 12. Общее количество хроматидных фрагментов (CdF и Fragment) по данным исследователя и предсказаниям модели**

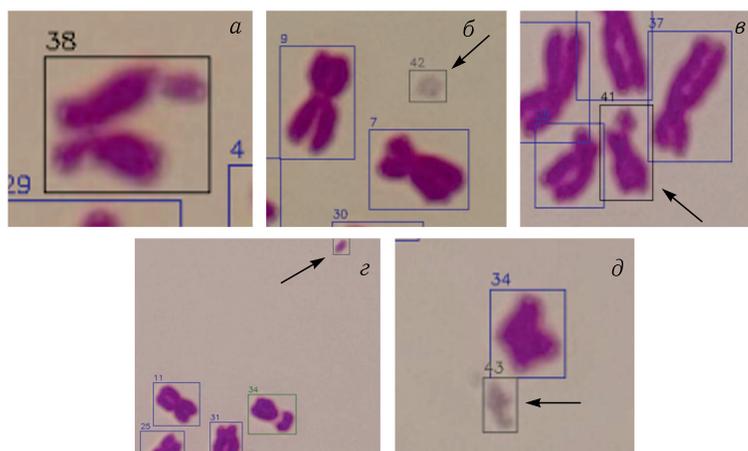


Рис. 13. Примеры ложноположительных предсказаний модели для контрольной группы: а) нормальная хромосома с близко расположенной Y-хромосомой, объединенная моделью в один объект, классифицированный как хроматидный фрагмент; б) нормальная хромосома с перекрученными верхними плечами, классифицированная как хроматидный фрагмент; в, г, д) мусорные объекты, классифицированные как фрагменты

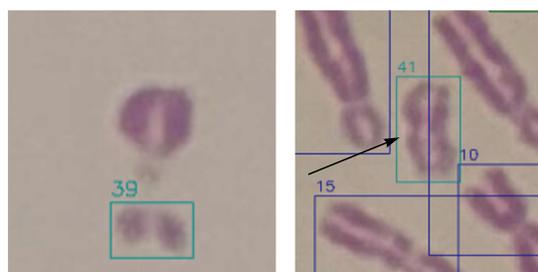


Рис. 14. Примеры ложноположительных предсказаний в пользу SmF. Слева — верхние плечи гар-хромосомы, классифицированные как отдельный хромосомный фрагмент; справа — нормальная хромосома, классифицированная как SmF

сорных объектах в пользу класса Fragment. На рис. 14 продемонстрированы FP-классификации в пользу SmF за счет нормальных хромосом. Слева — пример ложноположительной детекции хромосомного фрагмента по одной из частей Chromosome-gar. Часто FP происходит сразу по двум плечам Chromosome-gar, при этом каждое плечо классифицируется как отдельный хромосомный фрагмент. Справа показан пример ошибочной классификации нормальной хромосомы в пользу хромосомного фрагмента. Предположительно, это происходит из-за слабо выраженного центромерного участка хромосомы.

В биодозиметрии основным показателем для оценки полученной дозы служит количество выявленных дицентрических хромосом. Приведенный выше график зависимости выхода дицентриков от поглощенной дозы (см. рис. 10, б) показал хорошее статистическое совпадение между данными исследователя и предсказаниями модели. Достаточно значительное отклонение, но в пределах доверительного интервала

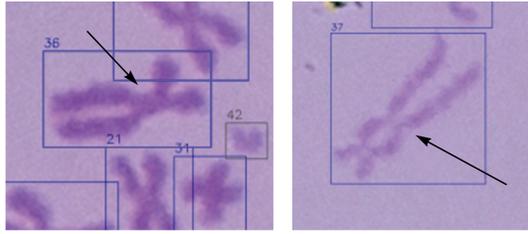


Рис. 15. Примеры ложноотрицательных предсказаний дицентриков. Слева — дицентрическая хромосома с маленьким мостом, справа — дицентрик со слабо выраженной второй центромерой

наблюдается только в одной точке — 4 Гр. На рис. 15 приведены примеры ложноотрицательных предсказаний для дицентриков. Основными являются случаи, когда расстояние (мост) между двумя центромерами дицентрической хромосомы слишком мало (рис. 15, слева) или вторая центромера слабо выражена (рис. 15, справа).

Известно, что в норме количество хромосомных aberrаций имеет распределение, хорошо описываемое пуассоновским распределением [15–17]. Для определения степени соответствия полученного распределения распределению Пуассона часто используют  $U$ -критерий, рассчитываемый по формуле

$$U = \left( \frac{\sigma^2}{Y} - 1 \right) \sqrt{\frac{N-1}{2 \left( 1 - \frac{1}{X} \right)}},$$

где  $\sigma^2$  — дисперсия:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N n_i (x_i - Y)^2,$$

$Y$  — среднее значение числа хромосомных повреждений;  $N$  — число просчитанных клеток;  $n_i$  — число клеток с  $i$ -aberrациями;  $x_i$  означает  $i$  aberrаций в клетке;  $X$  — число интересующих нас событий (aberrаций), произошедших в  $N$  клетках.

Для соответствия пуассоновскому распределению значение  $U$ -критерия должно находиться в диапазоне  $-1,96 \leq U \leq 1,96$  — это соответствует 95%-му доверительному интервалу. Для идеального распределения Пуассона этот критерий равен 0, так как среднее значение и дисперсия равны.

Важным дополнительным показателем качества работы модели будет близость значений данного критерия, полученных при анализе исследователем и по предсказаниям модели. Данные этих двух групп результатов представлены в табл. 2 и 3.

Показано соответствие распределений, построенных по данным исследователя (табл. 2) и моделью (табл. 3), распределению Пуассона. Однако для дозы 1 Гр модель имеет завышенное значение отношения  $\sigma^2/Y$ . Это показатель сверхдисперсии: большое число крайних событий, например, 3 aberrации на клетку. Это является следствием FP-предсказаний для такой группы клеток (с 3 aberrациями). Наблюдается хорошее соответствие  $U$ -критерия для доз 2, 3 и 4 Гр. Ожидается, что при расширении выборки результаты улучшатся и для группы 1 Гр. Обращаясь к табл. 3, видим, что общее число aberrаций завышено за счет FP хромосомных фрагментов.

**Таблица 2. Распределение общего числа хромосомных aberrаций по данным исследователя**

Доза, Гр	Количество клеток	Количество ХА	Аберраций в клетке					U	$\sigma^2/Y \pm SE$	
			0	1	2	3	4			5
1	446	124	344	82	18	2			1,63	1,11 ± 0,06
2	285	157	163	91	27	4			-0,65	0,95 ± 0,02
3	359	405	115	131	75	29	8	1	-0,59	0,96 ± 0,07
4	100	162	18	33	27	14	7	1	-0,89	0,87 ± 0,23

**Таблица 3. Распределение общего числа хромосомных aberrаций по предсказаниям модели**

Доза, Гр	Количество клеток	Количество ХА	Аберраций в клетке					U	$\sigma^2/Y \pm SE$	
			0	1	2	3	4			
1	100	41	73	18	4	5			3,68	1,52 ± 0,06
2	100	62	56	31	8	5			0,86	1,12 ± 0,03
3	100	100	37	38	14	10	1		0,00	1,00 ± 0,11
4	100	137	25	36	22	11	6		-0,29	0,96 ± 0,19

Таким образом, сверхдисперсия в данном случае объясняется тем, что для клеток, в которых уже корректно предсказаны повреждения, добавляются ложноположительные хромосомные фрагменты за счет неабберантных объектов (см. рис. 14).

Соответствие распределению Пуассона также наблюдается при рассмотрении распределений дицентриков (табл. 4, 5).

Отклонение наблюдается в одной группе 2 Гр в результатах модели. В данной группе демонстрируется сверхдисперсия, вызванная ложноположительными предсказаниями дицентрических хромосом в клетках, имеющих только один или два дицентрика (табл. 5).

**Таблица 4. Распределение дицентрических хромосом по данным исследователя**

Доза, Гр	Количество клеток	Количество ДЦ	Дицентриков в клетке					U	$\sigma^2/Y \pm SE$	
			0	1	2	3	4			
1	446	47	401	43	2				-0,31	0,98 ± 0,13
2	285	73	220	57	8				-0,44	0,96 ± 0,08
3	359	216	200	109	43	7			-0,12	0,99 ± 0,01
4	100	81	44	37	14	4	1		-0,14	0,98 ± 0,06

**Таблица 5. Распределение дицентрических хромосом по предсказаниям модели**

Доза, Гр	Количество клеток	Количество ДЦ	Дицентриков в клетке					U	$\sigma^2/Y \pm SE$	
			0	1	2	3	4			
1	100	11	90	9	1				0,53	1,07 ± 0,25
2	100	21	84	13	1	2			3,29	1,46 ± 0,16
3	100	57	56	32	11	1			-0,56	0,92 ± 0,03
4	100	66	53	32	12	2	1		0,48	1,07 ± 0,03

Примечательно, что группа 4 Гр, имеющая недобор по числу дицентриков (см. рис. 10, б), показывает хорошее соответствие распределению Пуассона (см. табл. 5). Из этого можно сделать вывод, что пропуски дицентриков результатам модели в группе 4 Гр в основном касаются клеток с 1 или 2 дицентриками.

### 3. ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрение архитектуры YOLOv8 в качестве инструмента для автоматизации анализа хромосомных препаратов показывает хорошие результаты. Показано достаточно высокое значение метрики  $\text{map}@0,5 = 0,77$ , свидетельствующее о способности модели точно определять границы рамок и производить классификацию. Худшие показатели (классы AR, CR, Fragment) связаны с малой представленностью соответствующих классов в обучающей и тестовых выборках (см. рис. 7). Трудности с классом Fragment также могут возникать из-за размеров объектов ( $< 20 \times 20$  пикселей), их схожести со сторонними (мусорными) фрагментами и слияния с большими объектами. Проблема ложноположительных предсказаний для фрагментов за счет мусора может происходить из-за нехватки признаков. Как правило, объекты класса Fragment имеют низкую вариативность — чаще всего это маленькое темное пятно округлой формы.

Проблема консервативности модели, выражающаяся в сокращении числа предсказаний для уменьшения ошибки FP, может быть связана со слишком строгой функцией потерь. Используемая в данной работе функция Focal Loss сильно штрафует модель за неверную классификацию. Вследствие этого модель обучается «отбрасывать» объекты, в классах которых нет большой уверенности. Возможно снижение параметра  $\gamma$  в функции потерь, отвечающего за увеличение значения ошибки при неуверенной классификации (например, до значения 1,5). Как отмечают авторы работы [27], эта функция особенно агрессивно подавляет примеры с  $p_t < 0,2$ . Однако в представленной работе выбор значения  $\gamma$  ( $\gamma = 2,0$ ) обусловлен сильным дисбалансом данных и необходимостью повышения внимания модели к минорным классам.

Как показано выше, в основном проблема недобора касается дицентриков, предположительно из-за частой схожести с большими нормальными хромосомами, особенно в случаях сильной деформации или специфичной спирализации. Основное же число FP представлено одиночными фрагментами (класс Fragment) или хромосомными фрагментами. Проблема ложноположительных предсказаний в пользу ХСФ в большинстве случаев связана с неверной классификацией одной из частей Chromosome-gar или с уже расходящимися нормальными хромосомами, как обсуждалось выше.

Анализ распределения, полученного моделью (см. табл. 3), также подтверждает адекватность ее работы. Показано соответствие распределения предсказаний распределению Пуассона, что и должно наблюдаться в норме [15–17]. Это свидетельствует об общей стабильности модели.

Таким образом, основные проблемы реализации модели заключаются в особенностях хромосомных препаратов, таких как расположение хромосомных объектов друг относительно друга (частые наложения), стадия, на которой зафиксированы клетки (уже расходящиеся хромосомы могут неверно классифицироваться), и собственные искажения хромосом (перекручивания, растяжения, неполный окрас). Проблемы минорных классов могут быть решены расширением обучающего набора или особенных

техник аугментации, как, например, в работе [1], подразумевающих увеличение числа объектов этих классов без увеличения числа мажорных классов. Плохие показатели класса Fragment могут быть объяснены маленькими размерами объектов и недостатком признаков. Для дальнейшего повышения эффективности необходимо обогатить обучающую выборку. Это подразумевает включение в нее сложных случаев, таких как сильно загрязненные клетки, изображения с плотным расположением хромосом и редкими деформациями. При этом следует исключить дополнение набора данных фотографиями клеток, не содержащих хромосомных повреждений, для сокращения неизбежного роста мажорного класса нормальных хромосом.

В данный момент алгоритм может успешно применяться для подготовки новых данных, автоматизируя процесс аннотирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование архитектуры YOLOv8 в качестве инструмента для автоматизации анализа хромосомных препаратов демонстрирует высокую эффективность. Благодаря современной безъякорной архитектуре и мультимасштабному детектированию YOLOv8 обеспечивает высокую точность и скорость обнаружения объектов, что особенно важно при анализе сложных биологических изображений. Применение этой модели позволит значительно повысить качество и скорость анализа, минимизируя влияние человеческого фактора и снижая вероятность субъективных ошибок.

Установлено соответствие между кривыми зависимости «доза–эффект», полученными из экспериментальных данных и прогнозов модели. Кривая зависимости выхода дицентрических хромосом от дозы входит в 95%-й доверительный интервал кривой, построенной по данным исследователя, что демонстрирует хороший потенциал модели в обнаружении хромосомных повреждений данного типа.

Рассмотрены проблемы, связанные со склонностью модели к FP-предсказаниям классов CdF, Fragment и CmF. Показаны случаи наиболее распространенного типа ошибок, связанных в основном с качеством препарата. Произведено сравнение распределения предсказаний алгоритма с распределением Пуассона. Продемонстрировано соответствие распределений, говорящее об адекватности работы модели.

Также приведены основные метрики, характеризующие общую способность алгоритма к точной детекции и классификации. Полученные выводы говорят о высоком потенциале применения архитектуры YOLOv8 для автоматизации цитогенетического анализа. К настоящему времени алгоритм может успешно применяться для автоматизации аннотирования дополнительных данных с целью расширить обучающий набор сложными примерами и минорными классами, вызывающими затруднения.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке коллег из Института медико-биологических проблем РАН А. С. Штемберга и А. Г. Беляевой, предоставивших образцы крови обезьян. Авторы благодарят В. Н. Гаевского за проведение дозиметрии и облучение образцов.

**Финансирование.** Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Объединенного института ядерных исследований. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

**Конфликт интересов.** Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kim K., Kim Kwang Seok, Jang Won Il, Jang S., Hwang Gil Tae, Woo Sang Keun.* Deep Neural Network-Based Automatic Dicentric Chromosome Detection Using a Model Pretrained on Common Objects // *Diagnostics*. 2023. V. 13, No. 20. P. 3191.
2. *Kuo Chih En, Li Jun Zhou, Tseng Jenn Jhy, Lo Feng Chu, Chen Ming Jer, Lu Chien Hsing.* ChromosomeNet: Deep Learning-Based Automated Chromosome Detection in Metaphase Cell Images // *IEEE Open J. Eng. Med. and Biol.* 2024. P. 1–10.
3. *Wang Jun, Zhou Chengfeng, Chen Songchang, Hu Jianwu, Wu Minghui, Jiang Xudong, Xu Chenming, Qian Dahong.* Chromosome Detection in Metaphase Cell Images Using Morphological Priors // *IEEE J. Biomed. Health Informatics*. 2023. V. 27. P. 4579–4590.
4. *Shen Xiang, Qi Yafeng, Ma Tengfei, Zhou Zhenggan.* A Dicentric Chromosome Identification Method Based on Clustering and Watershed Algorithm // *Sci. Rep.* 2019. V. 9, No. 1. P. 1–11.
5. *Shervin Minaee, Mehran Fotouhi, Babak Hossein Khalaj.* A Geometric Approach to Fully Automatic Chromosome Segmentation. arXiv:1112.4164v5. 2014.
6. *Shen Xiang, Ma Tengfei, Li Chaowen, Wen Zhanbo, Zheng Jinlin, Zhou Zhenggan.* High-Precision Automatic Identification Method for Dicentric Chromosome Images Using Two-Stage Convolutional Neural Network // *Sci. Rep.* 2023. V. 13, No. 1. P. 1–13.
7. *Liu Xiangbin, Fu Lijun, Lin Jerry Chun-Wei, Liu Shuai.* SRAS-Net: Low-Resolution Chromosome Image Classification Based on Deep Learning // *IET Syst. Biol.* 2022. V. 16, Nos. 3–4. P. 85–97.
8. *Hidayatullah P., Syakrani N., Sholahuddin M.R., Gelar T., Tubagus R.* YOLOv8 to YOLO11: A Comprehensive Architecture In-Depth Comparative Review. arXiv:2501.13400. 2025.
9. *Yaseen M.* What is YOLOv8: An In-Depth Exploration of the Internal Features of the Next-Generation Object Detector. arXiv:2408.15857. 2024.
10. *Wang Chien Yao, Liao Hong Yuan Mark, Wu Yueh Hua, Chen Ping Yang, Hsieh Jun Wei, Yeh I. Hau.* CSPNet: A New Backbone that Can Enhance Learning Capability of CNN // *IEEE Comput. Soc. Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*. 2020. V. 2020. P. 1571–1580.
11. *Lin Tsung Yi, Dollár P., Girshick R., He K., Hariharan B., Belongie S.* Feature Pyramid Networks for Object Detection // *Proc. 30th IEEE Comput. Soc. Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2017)*. 2017. V. 2017. P. 936–944.
12. *Liu Sh., Qi L., Qin H., Shi J., Jia J.* Path Aggregation Network for Instance Segmentation // *Proc. IEEE Comput. Soc. Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2018)*. 2018. V. 2018. P. 8759–8768.
13. *Zhi Tian, Chunhua Shen, Hao Chen, Tong He.* FCOS: Fully Convolutional One-Stage Object Detection // *Proc. IEEE Intern. Conf. on Computer Vision*. 2019. V. 2019. P. 9626–9635.
14. *Rainio O., Teuvo J., Klen R.* Evaluation Metrics and Statistical Tests for Machine Learning // *Sci. Rep.* 2024. V. 14, No. 1. P. 1–14.
15. *Edwards A. A., Lloyd D. C., Purrott R. J.* Radiation Induced Chromosome Aberrations and the Poisson Distribution // *Rad. Environ. Biophys.* 1979. V. 16, No. 2. P. 89–100.
16. *Kowalska A., Nasonova E., Czernski K., Kutsalo P., Pereira W., Krasavin E.* Production and Distribution of Chromosome Aberrations in Human Lymphocytes by Particle Beams with Different LET // *Rad. Environ. Biophys.* 2019. V. 58, No. 1. P. 99–108.
17. *Lemos-Pinto M. M. P., Cadena M., Santos N., Fernandes T. S., Borges E., Amaral A.* A Dose-Response Curve for Biodosimetry from a 6 MV Electron Linear Accelerator // *Br. J. Med. Biolog. Res.* 2015. V. 48, No. 10. P. 908–914.

18. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. International Atomic Energy Agency (IAEA). Vienna: Sci. Techn. Publ., 2011. <http://www-ns.iaea.org/standards/>.
19. *McMahon S.J.* The Linear Quadratic Model: Usage, Interpretation and Challenges // *Phys. Med. Biology*. 2018. V. 64, No. 1. P. 01TR01.
20. *Bedford J.S.* Sublethal Damage, Potentially Lethal Damage, and Chromosomal Aberrations in Mammalian Cells Exposed to Ionizing Radiations // *Intern. J. Rad. Oncol. Biology Phys.* 1991. V. 21, No. 6. P. 1457–1469.
21. *Красавин Е. А., Говорун Р. Д.* Радиобиологические исследования ОИЯИ // *Материалы Сунгульской конф., Снежинск, 24–26 авг. 2000 г.*
22. *Кошлань Н. А., Исакова М. Д., Кошлань И. В., Мельникова Ю. В., Беляева А. Г., Штемберг А. С., Шамсутдинова О. А., Мухаметзянова Е. И., Гварамия И. А., Клоц И. Н.* Динамика изменения гематологических, биохимических, цитогенетических параметров и неврологических проявления у обезьян, облученных ионами криптона высоких энергий // *Авиакосм. экол. медицина*. 2024. Т. 58, № 2. С. 105–112.
23. OpenCV — Open Computer Vision Library. <https://opencv.org/>.
24. Computer Vision Annotation Tool (CVAT). doi:10.5281/zenodo.4009388.
25. *Jocher G., Chaurasia A., Qiu J.* Ultralytics YOLOv8 (Version 8.0.0). <https://github.com/ultralytics/ultralytics/blob/main/docs/en/models/yolov8.md>.
26. *Anikina A., Belyakov D., Bezhanyan T., Kirakosyan M., Kokorev A., Lyubimova M., Matveev M., Podgainy D., Rahmonova A., Shadmehri S., Streltsova O., Torosyan Sh., Vala M., Zuev M.* Structure and Features of the Software and Information Environment of the HybriLIT Heterogeneous Platform // *Lect. Notes Comput. Sci.* 2025. V. 15460. P. 444–457; [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-80853-1\\_33](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-80853-1_33).
27. *Lin Tsung Yi, Goyal P., Girshick R., He K., Dollar P.* Focal Loss for Dense Object Detection // *IEEE Trans. Pattern Analysis Machine Intelligence*. 2017. V. 42, No. 2. P. 318–327.

Получено 30 июня 2025 г.