

Применение нерасетевой архитектуры YOLOv8 для автоматизации процесса анализа хромосомных aberrаций

Н. А. Беляев^{2,*}, Н. А. Кошлань¹, О. И. Стрельцова^{1,2}, И. В. Кошлань^{1,2},
М. Д. Исакова¹, Т. Ж. Бежанян¹ and С. Шадмехри¹

²Государственный университет "Дубна", ул. Университетская, д. 19, г. Дубна, Россия, 141980

¹Объединённый институт ядерных исследований, ул. Жолио-Кюри, д. 6, г. Дубна, Россия, 141980

Аннотация

Одним из основных подходов, используемых в цитогенетике для изучения влияния различных агентов, в том числе ионизирующего излучения, является метафазный метод. Метафазный анализ предполагает определение количества хромосом и обнаружение возможных хромосомных повреждений. Однако сам анализ является трудоемким и времязатратным процессом даже для опытного специалиста. В связи с этим возникает задача автоматизации этого процесса. В данной работе исследуется возможность применения нейросетевой архитектуры для анализа хромосомных aberrаций. В основу положена модель YOLOv8, позволяющая, благодаря безъякорной архитектуре, обнаруживать целевые объекты различных масштабов. В качестве набора данных использовались фотографии метафазных пластинок, полученных из клеток крови самцов обезьян *Macaca Mulatta*. Обучающая выборка состоит из 721 фотографии, содержащих 30831 хромосомный объект (включая хромосомные повреждения), разделенных на 9 классов. Также несмотря на то, что алгоритм обучен на изображениях хромосом обезьян, его можно легко адаптировать для работы с кариотипами других живых организмов, включая человека. Универсальность подхода позволит применять его для задачи анализа хромосомных повреждений в других медико-биологических исследованиях.

Ключевые слова

YOLOv8, метафазные хромосомные изображения, детекция объектов, хромосомные aberrации, цитогенетика, нейросетевые алгоритмы

1. Введение

В задачи радиационной цитогенетики входит исследование хромосомных повреждений, вызванных ионизирующим излучением различного качества. Важность этой задачи обусловлена ролью хромосом в клетках живых организмов: отклонения от нормального кариотипа свидетельствуют о нарушениях в наследственном аппарате, что может приводить к злокачественному перерождению или гибели клетки, вследствие к болезням или гибели организма. Одним из основных методов цитогенетического анализа клеток является метафазный метод с применением красителя Гимза. Он позволяет производить численный и структурный анализ хромосом [1]. Хромосомные aberrации могут служить индикатором и мерой воздействия излучения. Так исследуются отдаленные последствия облучения живых организмов для изучения хромосомной нестабильности и кривых зависимостей доза-эффект [2].

Данная работа нацелена на изучения возможности применения нейросетевого алгоритма YOLOv8 для задачи автоматизации процесса анализа хромосомных повреждений. Аннотирование, обучение модели и разработка алгоритма проводится на Гетерогенной платформе HybriLIT (ЛИТ ОИЯИ) [3]. В мире научными группами разрабатываются алгоритмы для детекции хромосом с нормальным кариотипом или ограниченным числом хромосомных

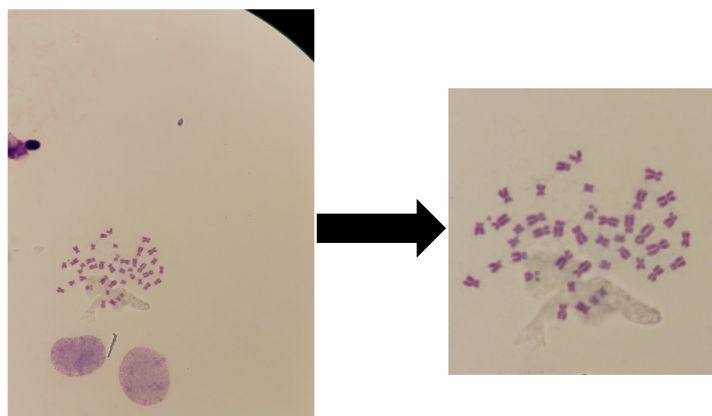


Рис. 1: Выделение области интереса, содержащей хромосомы.

повреждений, в основном дицентриков, являющихся стандартом для определения поглощенной дозы ионизирующего излучения[4, 5]. В данной работе рассматриваются различные типы хромосомных aberrаций.

2. Материалы и методы

Для обучения алгоритма используются фотографии клеток крови самцов обезьян *Macaca Mulatta*, полученные с использованием светового микроскопа Olympus CX22 и объектива x100. На фотографиях изображены клетки, клеточный цикл которых был прерван на стадии метафазы, что позволяет готовить препараты по стандартной методике, их окрашивать раствором красителя Гимза и проводить цитогенетический анализ. Для получения изображений, непосредственно участвующих в обучении модели, выделяется область интереса, содержащая хромосомные объекты, как показано на рис. 1. Это позволяет избавиться от лишних объектов и увеличить относительный размер хромосом на фотографии. Разметка набора данных была выполнена для задачи детекции объектов на платформе CVAT [6] в формате YOLO.

Полученный набор данных состоит из 833 фотографий. На каждом снимке в среднем по 42 объекта. Это число соответствует нормальному числу хромосом в кариотипе обезьян *Macaca Mulatta*. Из этого набора 721 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 30831 объектов (хромосом и хромосомных фрагментов) обучающей выборки разделены на 9 классов, представленных на рис. 2. Наиболее представленным является класс Chromosome, включающий в себя все нормальные хромосомы, за исключением половой Y-хромосомы и хромосомы №13. Две последние выделены в отдельные классы Y и Chromosome 13. Хромосома №13 является отдельным классом, так как имеет естественную перетяжку на одном из плеч. Y-хромосома является самой маленькой из всех, визуально 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

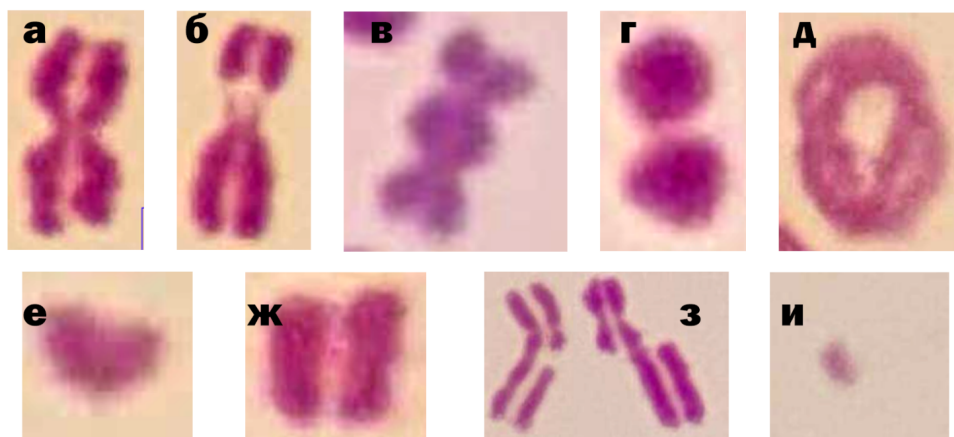


Рис. 2: Экземпляры классов. а – Chromosome; б – Chromosome 13; в – Dicentric; г – Acentric ring; д – Centric ring; е – Y; ж – Chromosome fragment; з – Chromatid fragment; и – Fragment.

центрические кольца. Ключевая разница между ними заключается в наличии центромеры у центрических колец. Хромосомные фрагменты – 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 [1].

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. 3.

3. Нейросетевая модель YOLOv8

Для решения задачи детекции хромосом и хромосомных повреждений используется нейросетевая модель YOLOv8 [7]. Архитектура модели объединяет признаки с различных масштабов, что дает возможность обнаруживать объекты различных размеров от мелких до крупных. Еще одной важной особенностью архитектуры YOLOv8 является безякорный подход для детекции объектов. То есть координаты рамок предсказываются моделью напрямую, без использования предопределенных рамок – якорей. Такой подход увеличивает способность модели обнаруживать целевые объекты заранее неизвестного размера [8]. Это особенно важно для нашей задачи, так как размеры хромосом могут сильно варьироваться из-за причин, связанных с техникой приготовления препаратов. Хромосомные аберрации

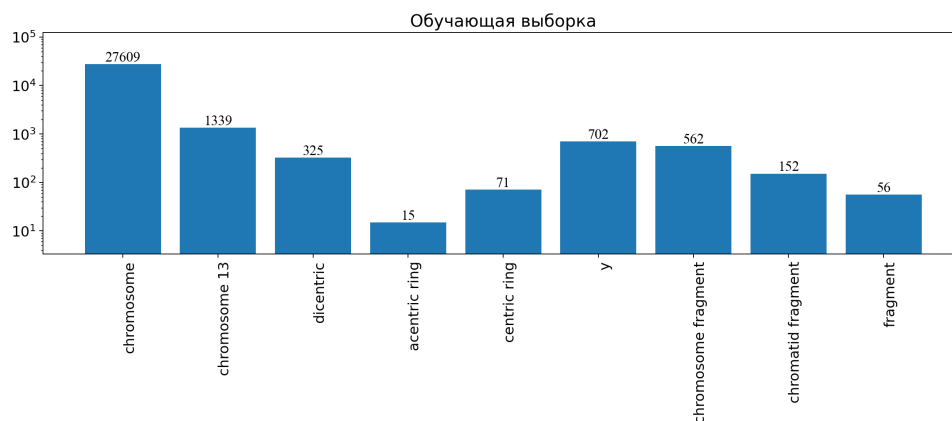


Рис. 3: Распределение объектов по классам в обучающей выборке.

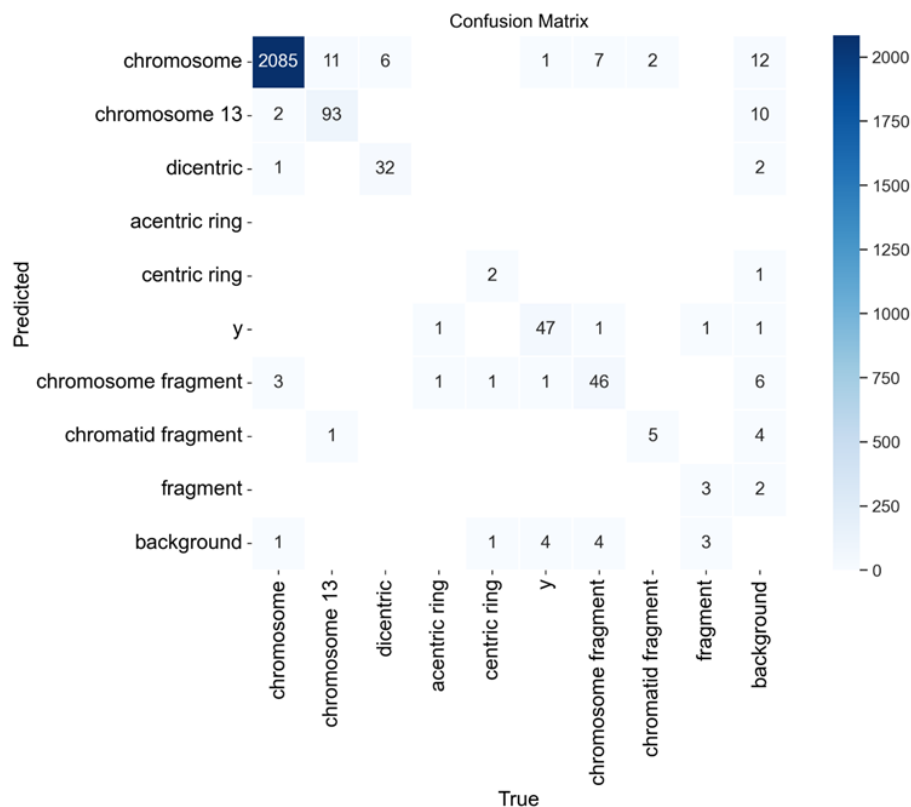


Рис. 4: Матрица ошибок для тестового набора данных.

являются нестандартным образованием и зависят от того, на какой стадии клеточного цикла произошло повреждение хромосомы. Функция ошибки представляет собой взвешенную сумму трех функций: Binary Cross Entropy Loss для классификации, Complete IoU и Distribution Focal Loss для координат боксов [9]. В представленной работе используется модифицированная функция Binary Cross Entropy, разработанная специально для случаев сильного дисбаланса классов – это функция Focal Loss [10].

Основными гиперпараметрами требующих настройки для эффективности модели являются confidence и Intersection Over Union (IoU). Гиперпараметр confidence отражает уверенность модели в сделанном предсказании, заданный порог удаляет предсказания ниже этого значения. Порог IoU фильтрует предсказания по площади пересечения рамок между собой, отдельно для каждого класса, то есть если рамки имеют IoU выше заданного значения, они удаляются. Высокие значения IoU позволяют сохранить предсказания для сильно перекрывающихся объектов. После анализа кривых таких метрик как Precision, Recall и F1-score, полученных на тестовом наборе, подобраны значения confidence=0.3 и IoU=0.7.

4. Результаты

Удобным способом оценки качества работы модели является анализ матрицы ошибок. На рис. 4 изображена матрица ошибок для тестовой выборки.

Видно, что класс Chromosome имеет наибольшее количество ошибочных классификаций и ложноположительных обнаружений. Заметим, что ошибка в классификации между классами Chromosome и Chromosome 13 не критична, так как качественно на результат анализа это не влияет. Так же можно заметить, что большее количество ошибок в классификации у других классов в пользу класса Chromosome. Это может быть связано с большей представ-

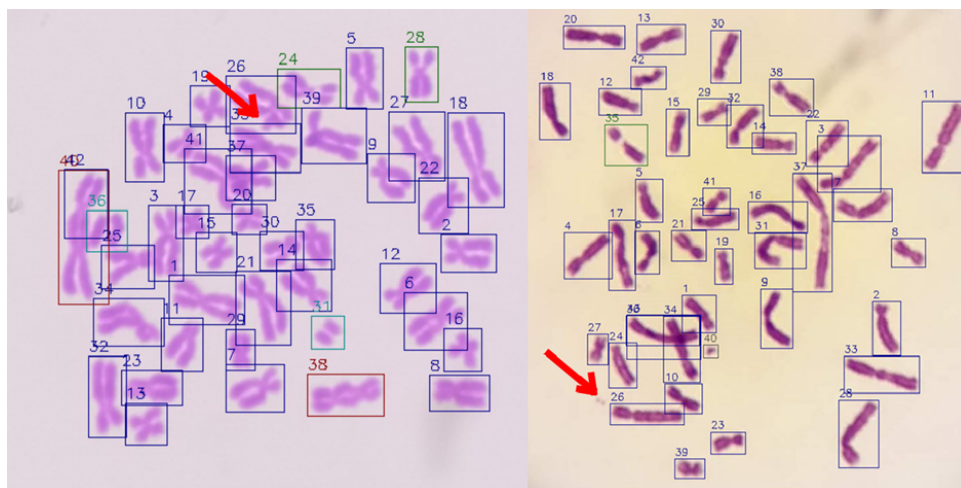


Рис. 5: Примеры ложноотрицательных предсказаний по фону. (Слева) Y-хромосома пропущена, слиплась с хромосомой класса Chromosome. (Справа) пропущен Хромосомный фрагмент.

ленностью объектов этого класса относительно других. Количество полностью потерянных aberrаций (классифицированных как фон) достаточно мало: из всего тестового набора потеряно 4 Y-хромосомы и 4 хромосомных фрагмента, центрическое кольцо и 3 фрагмента. Это может быть связано с тем, что объекты этих классов часто имеют достаточно маленькие формы, сливаются с другими объектами или действительно трудноотличимы от фоновых загрязнений. Примеры таких случаев изображены на рис. 5.

Более общее представление о результатах применения YOLOv8 для данной задачи можно получить из табл. 1. Из данных показателей можно выделить три группы классов:

1. Хорошо детектируемые: классы Chromosome, Chromosome 13 и Dicentric. Несмотря на то, что объектов класса Dicentric не так много в тренировочном подмножестве, тем не менее показатели для этого класса лучше, чем для Y-хромосом, являющихся постоянными на каждом изображении. Возможно, это связано с небольшими размерами маленьких хромосом относительно других объектов, в то время как дицентрические хромосомы могут иметь схожие признаки с мажорным классом Chromosome и лучше извлекаться.
2. Средне детектируемые: классы Y, CR, CmF и CdF. Все рассматриваемые классы чаще всего имеют относительно небольшие размеры и визуальную схожесть. Особенно это касается пар Y и CdF, CR и CmF.
3. Плохо детектируемые: Самые малочисленные классы AR и Fragment. Возможно, производить оценку классификации ацентрических колец не совсем корректно, так как в тестовой выборке содержится только 2 объекта. Данные классы схожи с CmF: в ситуации с AR можно ожидать частое ложноотрицательное срабатывание в его пользу.

5. Заключение

Можно сделать следующие выводы: модель хорошо справляется с обнаружением и классификацией таких классов, как Chromosome, Chromosome 13 и Dicentric. Наибольшие затруднения вызывают объекты небольших размеров, принадлежащих классам Y, CmF или объекты классов, представленных в наименьшем количестве – AR, CR и Fragment. Для оценки качества модели в предсказании минорных классов необходимо расширить тестовую выборку. На данном этапе полученная модель может применяться для автоматизации аннотирования дополнительных данных.

	AP	Recall	Precision
Chromosome	0.92	0.99	0.98
Chromosome 13	0.89	0.94	0.94
Dicentric	0.87	0.87	0.94
Acentric ring	0	0	0
Centric ring	0.67	0.50	0.67
Y	0.66	0.87	0.90
Chromosome fragment	0.75	0.81	0.81
Chromotid fragment	0.79	0.86	0.60
Fragment	0.38	0.43	0.60

Таблица 1

Основные метрики тестового набора данных для каждого класса. *Recall* и *Precision* усреднены по всем порогам *confidence*. *Average Precision (AP)* усреднены по порогам *IoU* 0.5:0.95.

Проведенное исследование показывает перспективность применения нейросетевого подхода для решения задачи автоматизации процесса анализа хромосомных повреждений.

Список литературы

1. Vance, G. H. Cytogenetics/cytogenomics. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*, 525—539. doi:10.1016/B978-0-323-53045-3.00039-8 (янв. 2020).
2. Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: Monkeys' cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes. *Life sciences in space research* **30**, 45—54 (авг. 2021).
3. Anikina, A. и др. Structure and Features of the Software and Information Environment of the HybriLIT Heterogeneous Platform, 444—457. doi:10.1007/978-3-031-80853-1_33 (2025).
4. Kuo, C. E., Li, J. Z., Tseng, J. J., Lo, F. C., Chen, M. J. & Lu, C. H. ChromosomeNet: Deep Learning-Based Automated Chromosome Detection in Metaphase Cell Images. *IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology*. doi:10.1109/OJEMB.2024.3512932 (2024).
5. Kim, K., Kim, K. S., Jang, W. I., Jang, S., Hwang, G. T. & Woo, S. K. Deep Neural Network-Based Automatic Dicentric Chromosome Detection Using a Model Pretrained on Common Objects. *Diagnostics* **13**, 3191. doi:10.3390/DIAGNOSTICS13203191 (20 окт. 2023).
6. *Computer Vision Annotation Tool (CVAT)* doi:10.5281/zenodo.4009388.
7. Hidayatullah, P., Syakrani, N., Sholahuddin, M. R., Gelar, T. & Tubagus, R. YOLOv8 to YOLO11: A Comprehensive Architecture In-depth Comparative Review (янв. 2025).
8. Tian, Z., Shen, C., Chen, H. & He, T. FCOS: Fully Convolutional One-Stage Object Detection. *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, 9626—9635. doi:10.1109/ICCV.2019.00972 (апр. 2019).
9. Yaseen, M. What is YOLOv8: An In-Depth Exploration of the Internal Features of the Next-Generation Object Detector (авг. 2024).
10. Lin, T. Y., Goyal, P., Girshick, R., He, K. & Dollar, P. Focal Loss for Dense Object Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* **42**, 318—327. doi:10.1109/TPAMI.2018.2858826 (2 авг. 2017).