

УДК 618.19-006.6+616-07+004.8+004.93`1
<https://doi.org/10.56871/ViM.2026.18.74.004>

Современные подходы к выявлению клеточных ядер на гистологических микропрепаратах

Александра Александровна Тихомирова, Ксения Станиславовна Ефремова,
Михаил Александрович Дохов, Никита Александрович Дементьев, Вадим Евгеньевич Стернин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Вадим Евгеньевич Стернин — преподаватель кафедры медицинской информатики.

E-mail: g249@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5039-0833>; SPIN: 2190-5634

Для цитирования: Тихомирова А.А., Ефремова К.С., Дохов М.А., Дементьев Н.А., Стернин В.Е. Современные подходы к выявлению клеточных ядер на гистологических микропрепаратах. *Визуализация в медицине*. 2025;7(4):31–39.
<https://doi.org/10.56871/ViM.2026.18.74.004>.

Поступила: 03.10.2025

Одобрена: 12.11.2025

Принята к печати: 29.12.2025

Резюме. Введение. Развитие компьютерной морфометрии и искусственного зрения предлагает новые подходы к анализу гистологических микропрепаратов, что является важной частью диагностики онкологических заболеваний. «Золотым стандартом» диагностики онкологических заболеваний является гистопатологический анализ изображений. **Цель исследования** — оценка частоты встречаемости различных подходов к выделению клеточных ядер методами компьютерного зрения на примере микропрепаратов рака молочной железы. **Материалы и методы.** Проведены исследование и анализ количества научных публикаций в электронных библиотеках PubMed и eLIBRARY, посвященных выделению клеточных ядер на медицинских изображениях методами компьютерного зрения, за последние 10 лет. Медицинские изображения были взяты из виртуальной базы гистологических микрофотографий Histology Guide. **Результаты.** Методы компьютерного зрения, используемые для обработки и анализа гистопатологических изображений молочной железы, могут быть разделены на две основные группы: традиционные методы машинного обучения и методы, основанные на глубоком обучении. В работе рассмотрен ряд методов выявления клеточных ядер, таких как метод семантической сегментации ядер, метод Рейнхарда, метод использования активных контуров, машины опорных векторов (support vector machines, SVM) и дерева решений. **Выводы.** За последние 10 лет заметно возрос интерес исследователей к анализу медицинских изображений с помощью алгоритмов глубокого обучения, что связано с развитием компьютерных технологий и искусственного интеллекта. Основной проблемой анализа гистологических изображений молочной железы является гетерогенность образцов. Нейросетевая модель, разработанная на ограниченном наборе данных, может не работать с заявленной точностью на других микропрепаратах. Алгоритмы глубокого обучения неуправляемы, в отличие от традиционного метода, где исследователь контролирует каждый этап. Это снижает чувствительность диагностики нейронных сетей.

Ключевые слова: рак молочной железы, глубокое обучение, методы компьютерного зрения

<https://doi.org/10.56871/ViM.2026.18.74.004>

Modern approaches to the identification of cell nuclei on histological micro-preparations

Aleksandra A. Tikhomirova, Ksenija S. Efremova, Mikhail A. Dokhov, Nikita A. Dementyev, Vadim E. Sternin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Contact information: Vadim E. Sternin — Teacher at the Department of Medical Informatics. E-mail: g249@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5039-0833>; SPIN: 2190-5634

For citation: Tikhomirova A.A., Efremova K.S., Dokhov M.A., Dementyev N.A., Sternin V.E. Modern approaches to the identification of cell nuclei on histological micro-preparations. *Visualization in Medicine*. 2025;7(4):31–39. <https://doi.org/10.56871/ViM.2026.18.74.004>.

Received: 03.10.2025

Revised: 12.11.2025

Accepted: 29.12.2025

Abstract. Introduction. The development of computer morphometry and artificial vision offers new approaches to the analysis of histological micropreparations, which is an important part of the diagnosis of cancer. The “gold standard” for the diagnosis of cancer is histopathological image analysis. **The purpose of the study** is to assess the frequency of occurrence of different approaches to the selection of cell nuclei by computer vision methods on the example of breast cancer micropreparations. **Materials and methods.** Research and analysis of the number of scientific publications in electronic libraries PubMed and eLIBRARY devoted to the selection of cell nuclei on medical images by computer vision over the past 10 years. The medical images were taken from the HistologyGuide virtual database of histological micrographs. **Results.** Computer vision methods used for processing and analyzing breast histopathological images can be divided into two main groups: traditional machine learning methods and deep learning-based methods. This paper discusses several methods for detecting cell nuclei, such as semantic segmentation of nuclei, the Reinhard method, the active contour method, support vector machines (SVM), and decision trees. **Conclusions.** Over the past 10 years, there has been a significant increase in the interest of researchers in analyzing medical images using deep learning algorithms, which is due to the development of computer technology and artificial intelligence. The main problem in analyzing breast histopathological images is the heterogeneity of the samples. A neural network model developed on a limited dataset may not perform with the same accuracy on other microtissues. Deep learning algorithms are unsupervised, unlike the traditional method where the researcher controls each step. This reduces the sensitivity of neural network diagnostics.

Keywords: breast cancer, deep learning, methods of computer-assisted image processing

ВВЕДЕНИЕ

По частоте встречаемости среди онкологических заболеваний рак молочной железы занимает второе место. Раннее выявление рака молочной железы может существенно снизить смертность от этого заболевания. Для диагностики рака молочной железы широко применяют различные методы визуализации, например, маммографию и ультразвук, однако гистопатологический анализ изображений считается «золотым стандартом» определения злокачественных новообразований, поскольку выявляет микроскопические соотношения клеточных и тканевых структур [1].

Традиционный анализ гистопатологических изображений является трудоемким процессом, во многом зависящим от квалификации группы исследователей. Развитие компьютерной морфометрии и искусственного зрения позволило использовать вычислительные методы для анализа онкологического процесса в молочной железе, предложить новые подходы к анализу и интерпретации гистопатологических микропрепаратов [2–4]. В частности, разрабатываемые системы искусственного интеллекта позволяют использовать методы обработки медицинских изображений в системах поддержки принятия врачебных решений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — провести оценку частоты встречаемости различных подходов к выделению клеточных ядер методами компьютерного зрения на примере микропрепаратов рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование и анализ научных публикаций, посвященных выделению клеточных ядер на медицинских изображениях методами компьютерного зрения, проведены в электронных библиотеках PubMed и eLIBRARY. Были изучены 620 статей, опубликованных за последние 10 лет. Медицинские изображения были взяты из виртуальной базы гистопатологических микрофотографий Histology Guide.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В последние годы в литературе широко исследуются методы компьютерного зрения, используемые для обработки и анализа гистопатологических изображений молочной железы. Эти методы могут быть разделены на две основные группы: тради-

ционные методы машинного обучения и методы, основанные на глубоком обучении.

Основное различие между традиционными и методами, основанными на глубоком обучении, заключается в стиле обучения. Традиционные методы включают в себя различные этапы, такие как предварительная обработка, сегментация и извлечение признаков, которые должны быть определены пользователем. Однако в случае глубокого обучения (156 публикаций, 25%) изображение непосредственно передается в модель, которая изучает сложные шаблоны и производит требуемый результат. Это своего рода «черный ящик», поскольку пользователь фактически не вовлекается в процесс принятия решения.

При обработке изображений все чаще применяют сверточные нейронные сети [5], которые преобразуют входное изображение, используя обучаемые фильтры для обнаружения закономерностей. Фильтры представляют собой функции или закономерности, которые необходимо извлечь для классификации изображения. Веса фильтров определяются в процессе обучения, уменьшая ошибку, рассчитанную на выходном слое. Главное отличие метода, основанного на глубоком обучении, от традиционных методов — это его способность обучаться, опираясь на анализ представленных данных [6].

Архитектура сверточной нейронной сети состоит из наборов слоев свертки, которые используются для извлечения признаков. Кроме того, для распространения наиболее заметных функций в более глубокие слои обычно используют max-pooling слои. В конце процесса полностью связанные слои используются для классификации. Для выполнения семантической сегментации (маркировки каждого пикселя изображения) используются архитектуры на основе кодера-декодера.

Кодировщик отвечает за извлечение функций из входного изображения. Декодеры отвечают за группировку пикселей и класса прогноза. В то же время повторное применение операций максимального объединения приводит к уменьшению размеров изображения. Следовательно, операции повышения дискретизации часто используются в декодерах для восстановления исходных размеров изображения.

Пример семантической сегментации ядер на основе кодера-декодера сети U-Net представлен на рисунке 1. Модель обучена на гистопатологических изображениях молочной железы, собранных в Медицинском колледже Индии [22].

Точность составила 89%, что соответствует результатам сравнительного анализа точности моделей с использованием нейронных сетей. Лучшие

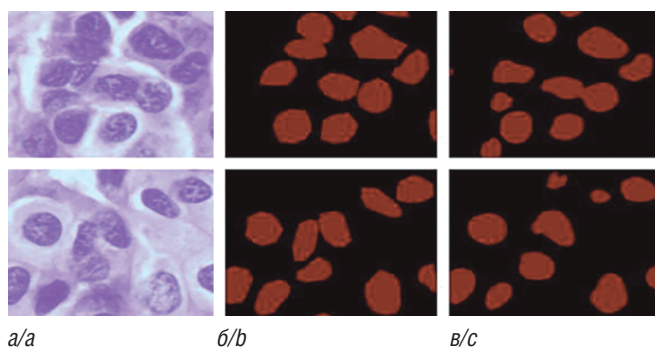


Рис. 1. Пример семантической сегментации ядер на основе кодера-декодера сети U-Net: *a* — входное изображение; *b* — истинное изображение; *c* — результат сети U-Net (Histology Guide)

Fig. 1. An example of semantic segmentation of nuclei based on the U-Net network encoder-decoder: *a* — input image; *b* — ground truth; *c* — result of the U-Net network (Histology Guide)

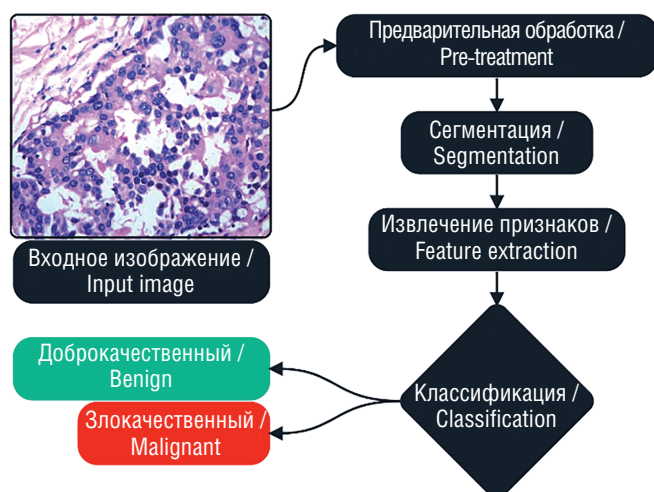


Рис. 2. Схема конвейерного подхода (составлена авторами)
Fig. 2. The scheme of the conveyor approach (compiled by the authors)

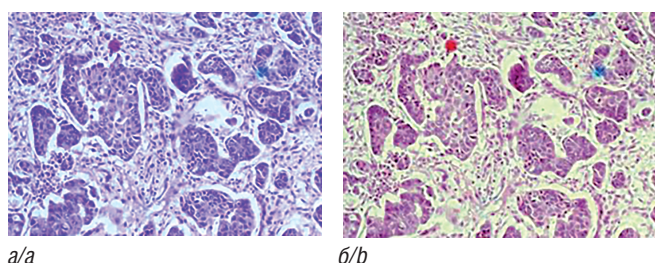


Рис. 3. Пример нормализации цвета гистопатологического изображения по методу Рейнхарда: *a* — исходное изображение; *b* — изображение после нормализации цвета (Histology Guide)

Fig. 3. An example of color normalization of a histopathological image using the Reinhard method: *a* — original image; *b* — image after color normalization (Histology Guide)

показатели точности в 90–95% имеют сети, обученные на предварительно размеченных данных.

Сегментация предоставляет множество возможностей для выделения признаков и является важным шагом в выявлении рака [7, 8]. Были проведены систематические сравнения между подходами ML, с сегментацией или без нее. Более высокие показатели успеха выявления заболевания достигаются, когда задачи сегментации и диагностики являются двумя отдельными этапами в модели [9, 10] или при использовании последовательности моделей, каждая из которых посвящена процессу сегментации, обнаружения и классификации. Разделение задач сегментации и классификации на комбинацию модели GAN для сегментации и CNN для классификации привело к специфичности 99,28% и точности 98,75% [11–13].

Традиционные методы включают в себя следующие этапы: предварительная обработка, сегментация, извлечение признаков и классификация. Этот метод известен как конвейерный подход, поскольку при работе с изображениями проходит несколько последовательных этапов. Пример работы конвейерного подхода представлен на рисунке 2.

Предварительная обработка (44 публикации; 7%). В процессе подготовки изображения требуется предварительная обработка, известная как нормализация цвета, для уменьшения цветовых вариаций [14, 15]. Нормализация цвета — это процесс передачи цветового распределения шаблонного изображения на входные изображения. Этот процесс уменьшает разброс данных и облегчает анализ гистологических изображений. Популярные методы нормализации цвета включают метод Рейнхарда, метод Маценко, выравнивание гистограмм, деконволюция цвета и др. Эти методы опираются на среднее и стандартное отклонения цветовых каналов входных изображений и стандартизуются по изображению шаблона. Пример нормализации по методу Рейнхарда представлен на рисунке 3.

Метод Рейнхарда передает цветовое распределение изображения шаблона на входное изображение с помощью сопоставления гистограмм двух изображений. Деконволюция цвета — популярный метод, используемый для отделения пятен. Он разлагает изображение RGB на различные каналы, которые отображают оптическое поглощение/пропускание красителей. При этом сложность заключается в выборе шаблонного изображения для нормализации цвета. Низкоконтрастное шаблонное изображение может уменьшить контрастность входного изображения. Это может привести к потере части информации. В некоторых ситуациях усиление контрастности также используется в качестве этапа

предварительной обработки для выделения слегка окрашенных участков [16].

Сегментация (300 работ; 48%). В традиционном подходе за предварительной обработкой обычно следует сегментация, определяющая потенциальную область интереса [17, 18]. Ядра клеток являются одними из наиболее заметных потенциальных областей интереса, так как их атипия служит признаком злокачественной опухоли.

Идентификация этих областей помогает упростить классификацию гистологических изображений. Часто применяют пороговую обработку изображения, методы водоразделов и активных контуров. Определение порогового значения изображения — это простой метод, при котором значение интенсивности пикселя сравнивается с пороговым значением. Пиксели, значение интенсивности которых превышает пороговое значение, считаются пикселями переднего плана и обозначаются цифрой 1, а пиксели фона обозначаются 0. В результате получается двоичное изображение.

Метод сегментации по водоразделам — еще один популярный выбор для сегментации ядер [19]. В этом методе заданное входное изображение считается топологической поверхностью, вершины которой представляют собой высокие значения интенсивности пикселей, а впадины — пикселями низкой интенсивности. Локальные минимумы или долины как бы затоплены водой. Построив водораздел, можно осуществить сегментацию (рис. 4).

Использование активных контуров — популярный способ выполнения сегментации ядер [20]. При таком подходе контуры инициализируются, а затем обновляются итеративно. Начальные точки контура обновляются на основе целевой функции, однако задание начальных контуров затруднено и

во многом зависит от характеристик интересующего исследователя объекта.

Канал G из цветового пространства RGB и S-канал из цветового пространства HSV позволяют обнаруживать ядра и, следовательно, могут использоваться для точной сегментации ядра. Использование цветовых схем при сегментации ядер представлено на рисунке 5.

Извлечение признаков, необходимых для классификации и вывода. Характеристики изображения и изучаемая область интереса определяют выбор текстурных особенностей или особенностей геометрических форм [21].

Текстуру можно определить как повторяющийся на небольшом участке узор. Особенности текстуры играют важную роль. Так, например, в случае инвазивной карциномы ядра распространяются в стромальную область, что приводит к изменению особенностей текстуры. Популярными функциями, работающими с текстурами, являются локальные

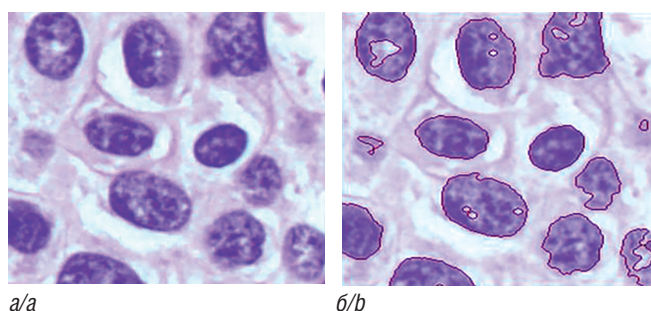


Рис. 4. Иллюстрация сегментации ядер клеток на изображении методом водораздела: *a* — исходное изображение; *b* — сегментированные ядра клеток (Histology Guide)

Fig. 4. Illustration of segmentation of cell nuclei in the image by the watershed method: *a* — original image; *b* — segmented cell nuclei (Histology Guide)

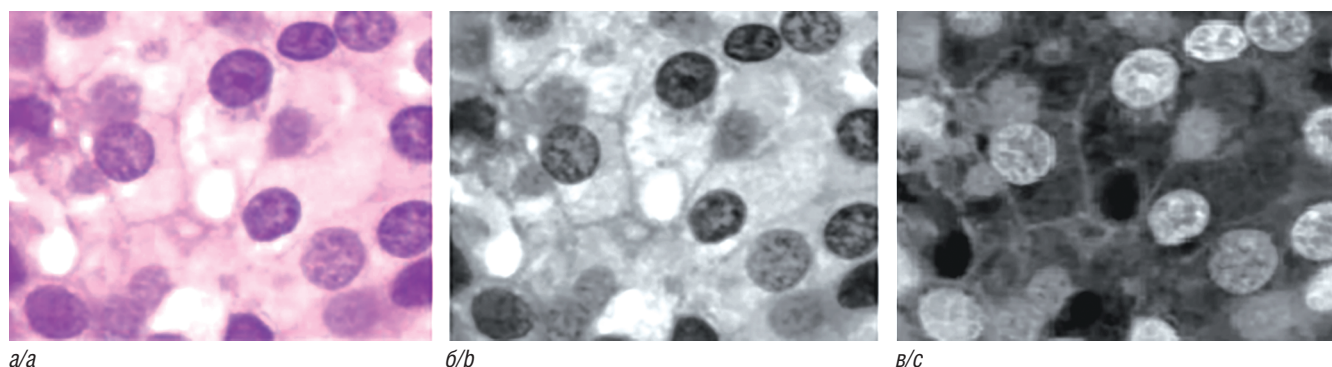


Рис. 5. Примеры использования различных цветовых схем: *a* — исходное изображение; *b* — сегментированные ядра клеток в S-канале из цветового пространства HSV; *c* — сегментированные ядра клеток в G-канале из цветового пространства RGB (Histology Guide)

Fig. 5. Examples of using different color schemes: *a* — original image; *b* — segmented cell nuclei in the S-channel from the HSV color space; *c* — segmented cell nuclei in the G-channel from the RGB color space (Histology Guide)

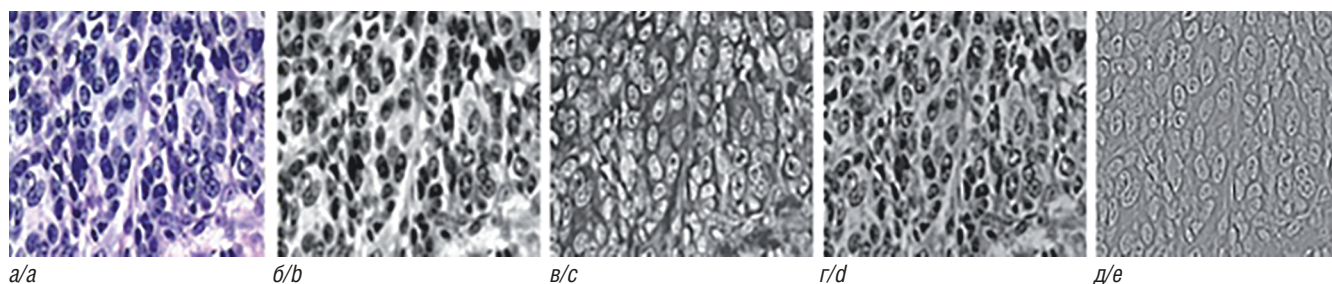


Рис. 6. Примеры применения фильтров к микроизображению молочной железы: *a* — исходное изображение; *b* — фильтр Гаусса (синий канал); *c* — фильтр Гаусса (зеленый канал); *d* — фильтр Гаусса (красный канал); *e* — фильтр Лапласа (Histology Guide)

Fig. 6. Examples of applying filters to breast microimage: *a* — original image; *b* — Gauss filter (blue plane); *c* — Gauss filter (green plane); *d* — Gauss filter (red plane); *e* — Laplace filter (Histology Guide)

бинарные шаблоны (LBP), матрицы (GLCM) и банки фильтров.

Локальный двоичный шаблон: LBP — это дескриптор локального объекта. Он рассчитывается по определению порога значения интенсивности пикселя с использованием соседних пикселей. В результате получается набор двоичных чисел, которые впоследствии преобразуются в десятичные числа для представления текстуры [22]. Области ядра имеют разные особенности локального двоичного шаблона по сравнению с другими фоновыми тканями, что помогает выявить ядра.

Часто используются фильтры (обычно Гаусса и Лапласа), изменяющие входное изображение для получения новой текстуры [23]. Кроме того, эти фильтры применяются для разных значений стандартного отклонения интенсивности пикселей для выявления закономерностей (рис. 6). Как видно из рисунка, фильтр Лапласа обнаруживает края ядра, которые можно использовать для сегментирования и определения точной границы.

Последним шагом является *выполнение классификации* (120 статей; 19%). В общем виде нужно отнести исследуемый образец к доброкачественному или злокачественному новообразованию. Популярные модели машинного обучения, используемые для классификации гистопатологических изображений, — машины опорных векторов (SVM) и деревья решений. Идея опорных векторов опирается на определение гиперплоскости, позволяющей разделять два класса. Классификаторы дерева решений используют древовидную структуру, в которой конечные узлы представляют возможные результаты, а внутренние узлы представляют функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 10 лет заметно возрос интерес исследователей к анализу медицинских изображений с

помощью алгоритмов глубокого обучения, что связано с развитием компьютерных технологий и искусственного интеллекта. Однако, оценив общее количество публикаций по отдельным этапам традиционного подхода, отметим его сохраняющееся первенство (в 1,5 раза больше публикаций). Авторы связывают это с особенностью функционирования алгоритмов deep learning — неуправляемостью процесса обработки изображений в нем, в то время как в традиционном методе исследователь контролирует и участвует в настройке каждого этапа. Отсутствие контроля исследователя снижает чувствительность и точность диагностики с использованием нейронных сетей.

Основной проблемой анализа гистологических изображений молочной железы является гетерогенная природа образцов. Следовательно, нейросетевая модель, разработанная для обнаружения конкретного состояния и обученная на ограниченном наборе данных, может не работать с заявленной точностью на других, не вовлеченных ранее в исследование микропрепаратах.

К недостаткам данного подхода можно также отнести большой объем обучающих данных, при нехватке которых резко снизится качество и точность модели.

Еще одна проблема кроется в том, что для обучающих изображений требуется предварительная подготовка и разметка высококвалифицированным специалистом, которого может не быть.

Традиционный метод с использованием теоретических аспектов биологии позволяет выводить общие закономерности, зная которые можно исследовать и описывать изменения в клетках на любом микропрепарате.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Lagree A., Mohebpour M., Meti N., Saednia K., Lu F.I., Slodkowska E., Gandhi S., Rakovitch E., Shenfield A., Sadeghi-Naini A., Tran W.T. A review and comparison of breast tumor cell nuclei segmentation performances using deep convolutional neural networks. *Sci Rep.* 2021;11(1):8025. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87496-1>.
- Priya C.V.L., Biju V.G., Vinod B.R., Ramachandran S. Deep learning approaches for breast cancer detection in histopathology images: A review. *Cancer Biomark.* 2024;40(1):1–25. <https://doi.org/10.3233/CBM-230251>.
- Дементьев Н.А., Тихомирова А.А., Дохов М.А., Стернин В.Е. Обоснование подходов к компьютерному распознаванию гистологических структур. *Детская медицина Северо-Запада.* 2021;9(1):125–126.
- Леванчук А., Дохов М., Тихомирова А., Стернин В. Современные подходы к определению параметров для исключения артефактов изображения на цифровых микрофотографиях. *Визуализация в медицине.* 2023;4(4):3–6.
- Yan T., Chen G., Zhang H., Wang G., Yan Z., Li Y., Xu S., Zhou Q., Shi R., Tian Z., Wang B. Convolutional neural network with parallel convolution scale attention module and ResCBAM for breast histology image classification. *Heliyon.* 2024;10(10):e30889. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30889>.
- Kowal M., Żejmo M., Skobel M., Korbicz J., Monczak R. Cell Nuclei Segmentation in Cytological Images Using Convolutional Neural Network and Seeded Watershed Algorithm. *J Digit Imaging.* 2020;33(1):231–242. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00200-8>.
- Schmitz R., Madesta F., Nielsen M., Krause J., Steurer S., Werner R., Rösch T. Multi-scale fully convolutional neural networks for histopathology image segmentation: From nuclear aberrations to the global tissue architecture. *Med Image Anal.* 2021;70:101996. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.101996>.
- Мошков Н.Е. Применение алгоритмов глубокого обучения для сегментирования одиночных клеток и фенотипического профилирования. Автореф. дис. ... канд. комп. наук. М.; 2022.
- Makrogiannis S., Zheng K., Harris C. Discriminative localized sparse approximations for mass characterization in mammograms. *Front Oncol.* 2021;11:725320. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.725320>.
- Li H., Chen D., Nailon W.H., Davies M.E., Laurenson D.I. Dual Convolutional Neural Networks for Breast Mass Segmentation and Diagnosis in Mammography. *IEEE Trans Med Imaging.* 2022;41(1):3–13. <https://doi.org/10.1109/TMI.2021.3102622>.
- Kofler F., Ezhov I., Fidon L., Pirkel C.M., Paetzold J.C., Burian E., Pati S., Hussein El.M., Navarro F., Shit S., Kirschke J., Bakas S., Zimmer C., Wiestler B., Menze B.H. Robust, primitive, and unsupervised quality estimation for segmentation ensembles. *Front Neurosci.* 2021;15:752780. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.752780>.
- Sawyer Lee R., Dunnmon J.A., He A., Tang S., Ré C., Rubin D.L. Comparison of segmentation-free and segmentation-dependent computer-aided diagnosis of breast masses on a public mammography dataset. *J Biomed Inform.* 2021;113:103656. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103656>.
- Bechelli S. Computer-aided cancer diagnosis via machine learning and deep learning: a comparative review. *arXiv:2210.1194.2022.* <https://doi.org/10.48550/arXiv.2210.11943>.
- Roy S., Kumar J.A., Lal S., Kini J. A study about color normalization methods for histopathology images. *Micron.* 2018;114:42–61. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2018.07.005>.
- Hoque M.Z., Keskinarkaus A., Nyberg P., Seppänen T. Retinex model based stain normalization technique for whole slide image analysis. *Comput Med Imaging Graph.* 2021;90:101901. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.101901>.
- Стернин В.Е., Дохов М.А., Тихомирова А.А., Леванчук А.В. Методы предварительной обработки цифровых фотографий лимфоцитов. *Визуализация в медицине.* 2023;5(3):16–20.
- Xing F., Yang L. Robust Nucleus/Cell Detection and Segmentation in Digital Pathology and Microscopy Images: A Comprehensive Review. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2016;9:234–263. <https://doi.org/10.1109/RBME.2016.2515127>.
- Wienert S., Heim D., Saeger K., Stenzinger A., Beil M., Hufnagel P., Dietel M., Denkert C., Klauschen F. Detection and segmentation of cell nuclei in virtual microscopy images: a minimum-model approach. *Sci Rep.* 2012;2:503. <https://doi.org/10.1038/srep00503>.

19. Hu H., Qiao S., Hao Y., Bai Y., Cheng R., Zhang W., Zhang G. Breast cancer histopathological images recognition based on two-stage nuclei segmentation strategy. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266973>.
20. Veta M., Pluim J.P., van Diest P.J., Viergever M.A. Breast cancer histopathology image analysis: a review. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(5):1400–11. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2303852>.
21. Zahoor S., Lali I.U., Khan M.A., Javed K., Mehmood W. Breast Cancer Detection and Classification using Traditional Computer Vision Techniques: A Comprehensive Review. *Curr Med Imaging*. 2020;16(10):1187–1200. <https://doi.org/10.2174/1573405616666200406110547>.
22. Paramanandam M., O'Byrne M., Ghosh B., Mammen J.J., Manipadam M.T., Thamburaj R., Pakrashi V. Automated Segmentation of Nuclei in Breast Cancer Histopathology Images. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162053>.
23. Mouelhi A., Rmili H., Ali J.B., Sayadi M., Doghri R., Mrad K. Fast unsupervised nuclear segmentation and classification scheme for automatic allred cancer scoring in immunohistochemical breast tissue images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;165:37–51. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.08.005>.
- Convolutional Neural Network and Seeded Watershed Algorithm. *J Digit Imaging*. 2020;33(1):231–242. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00200-8>.
7. Schmitz R., Madesta F., Nielsen M., Krause J., Steurer S., Werner R., Rösch T. Multi-scale fully convolutional neural networks for histopathology image segmentation: From nuclear aberrations to the global tissue architecture. *Med Image Anal*. 2021;70:101996. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.101996>.
8. Moshkov N.E. Application of deep learning algorithms for single cell segmentation and phenotypic profiling. PhD thesis. Moscow; 2022. (In Russian).
9. Makrogiannis S., Zheng K., Harris C. Discriminative localized sparse approximations for mass characterization in mammograms. *Front Oncol*. 2021;11:725320. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.725320>.
10. Li H., Chen D., Nailon W.H., Davies M.E., Laurenson D.I. Dual Convolutional Neural Networks for Breast Mass Segmentation and Diagnosis in Mammography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2022;41(1):3–13. <https://doi.org/10.1109/TMI.2021.3102622>.
11. Kofler F., Ezhov I., Fidon L., Pirkel C.M., Paetzold J.C., Burian E., Pati S., Husseini E.M., Navarro F., Shit S., Kirschke J., Bakas S., Zimmer C., Wiestler B., Menze B.H. Robust, primitive, and unsupervised quality estimation for segmentation ensembles. *Front Neurosci*. 2021;15:752780. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.752780>.
12. Sawyer Lee R., Dunnmon J.A., He A., Tang S., Ré C., Rubin D.L. Comparison of segmentation-free and segmentation-dependent computer-aided diagnosis of breast masses on a public mammography dataset. *J Biomed Inform*. 2021;113:103656. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103656>.
13. Bechelli S. Computer-aided cancer diagnosis via machine learning and deep learning: a comparative review. *arXiv:2210.1194.2022*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2210.11943>.
14. Roy S., Kumar J.A., Lal S., Kini J. A study about color normalization methods for histopathology images. *Micron*. 2018;114:42–61. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2018.07.005>.
15. Hoque M.Z., Keskinarkaus A., Nyberg P., Seppänen T. Retinex model based stain normalization technique for whole slide image analysis. *Comput Med Imaging Graph*. 2021;90:101901. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.101901>.
16. Sternin V.E., Dohov M.A., Tihomirova A.A., Levanchuk A.V. Methods of preprocessing digital photos of lymphocytes. *Visualization in Medicine*. 2023;5(3):16–20. (In Russian).
17. Xing F., Yang L. Robust Nucleus/Cell Detection and Segmentation in Digital Pathology and Microscopy Images: A Comprehensive Review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2016;9:234–263. <https://doi.org/10.1109/RBME.2016.2515127>.
18. Wienert S., Heim D., Saeger K., Stenzinger A., Beil M., Hufnagel P., Dietel M., Denkert C., Klauschen F. Detection and segmentation of cell nuclei in virtual microscopy images: a

REFERENCES

1. Lagree A., Mohebpour M., Meti N., Saednia K., Lu F.I., Slodkowska E., Gandhi S., Rakovitch E., Shenfield A., Sadeghi-Naini A., Tran W.T. A review and comparison of breast tumor cell nuclei segmentation performances using deep convolutional neural networks. *Sci Rep*. 2021;11(1):8025. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87496-1>.
2. Priya C.V.L., Biju V.G., Vinod B.R., Ramachandran S. Deep learning approaches for breast cancer detection in histopathology images: A review. *Cancer Biomark*. 2024;40(1):1–25. <https://doi.org/10.3233/CBM-230251>.
3. Dementyev N.A., Tihomirova A.A., Dohov M.A., Sternin V.E. Substantiation of approaches to computer recognition of histological structures. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):125–126. (In Russian).
4. Levanchuk A., Dohov M., Tihomirova A., Sternin V. Modern approaches to determining parameters to exclude image artifacts in digital microphotographs. *Visualization in Medicine*. 2023;4(4):3–6. (In Russian).
5. Yan T., Chen G., Zhang H., Wang G., Yan Z., Li Y., Xu S., Zhou Q., Shi R., Tian Z., Wang B. Convolutional neural network with parallel convolution scale attention module and ResCBAM for breast histology image classification. *Heliyon*. 2024;10(10):e30889. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30889>.
6. Kowal M., Żejmo M., Skobel M., Korbicz J., Monczak R. Cell Nuclei Segmentation in Cytological Images Using

- minimum-model approach. *Sci Rep.* 2012;2:503. <https://doi.org/10.1038/srep00503>.
19. Hu H., Qiao S., Hao Y., Bai Y., Cheng R., Zhang W., Zhang G. Breast cancer histopathological images recognition based on two-stage nuclei segmentation strategy. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266973>.
 20. Veta M., Pluim J.P., van Diest P.J., Viergever M.A. Breast cancer histopathology image analysis: a review. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014;61(5):1400–11. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2303852>.
 21. Zahoor S., Lali I.U., Khan M.A., Javed K., Mehmood W. Breast Cancer Detection and Classification using Traditional Computer Vision Techniques: A Comprehensive Review. *Curr Med Imaging.* 2020;16(10):1187–1200. <https://doi.org/10.2174/1573405616666200406110547>.
 22. Paramanandam M., O'Byrne M., Ghosh B., Mammen J.J., Manipadam M.T., Thamburaj R., Pakrashi V. Automated Segmentation of Nuclei in Breast Cancer Histopathology Images. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162053>.
 23. Mouelhi A., Rmili H., Ali J.B., Sayadi M., Doghri R., Mrad K. Fast unsupervised nuclear segmentation and classification scheme for automatic allred cancer scoring in immunohistochemical breast tissue images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;165:37–51. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.08.005>.