

На правах рукописи



Иванова Елена Ильинична

**Морфологическая градация рака почки с применением программных решений на основе
искусственного интеллекта**

1.5.22. Клеточная биология

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

PhD

кандидат медицинских наук, доцент

Калабрезе Витторио

Файзуллин Алексей Леонидович

Официальные оппоненты:

Макарова Наталья Петровна – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ведущий научный сотрудник

Орлинская Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.31 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Блинова Екатерина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Почечно-клеточный рак (ПКР) — это злокачественное новообразование, происходящее из эпителиальных клеток, выстилающих канальцы почки. Данный тип опухоли составляет примерно 3,8% всех злокачественных новообразований у взрослых, при этом в последние годы отмечается устойчивый рост как заболеваемости, так и смертности, связанной с ПКР.

В Российской Федерации рак почки занимает второе место по темпам увеличения заболеваемости у мужчин (рост на 38,8%) после рака предстательной железы (135,5%) и третье место у женщин (47,7%) после опухолей головного мозга (54,9%) и полости рта (49,2%) ПКР [Алексеева, 2019]. Хотя частично такой рост объясняется совершенствованием диагностических методов, сохраняющееся увеличение числа запущенных форм свидетельствует о реальном росте заболеваемости.

Согласно глобальной статистике, в 2020 году зарегистрировано 271 249 новых случаев ПКР среди мужчин (6,1 на 100 000 населения) и 160 039 среди женщин (3,2 на 100 000 населения). Для сравнения: в 2012 году этот показатель составлял 144 тыс. случаев (91 тыс. у мужчин и 53 тыс. у женщин), а к 2018 году было зафиксировано дальнейшее увеличение, с прогнозируемым ростом на 2–3% в течение следующего десятилетия ПКР [Алексеева, 2019]. По данным Американского онкологического общества, к 2024 году прогнозировалось появление 81 610 новых случаев ПКР и 14 390 смертей от данного заболевания [American Cancer Society, 2024].

Рак почки является морфологически и молекулярно неоднородной группой опухолей, отличающихся строением, генетическими профилями, клиническим течением и ответом на терапию. Наиболее часто встречаются три гистологических типа: светлоклеточный (сПКР), папиллярный (пПКР) и хромофобный (хрПКР).

Современные принципы классификации почечно-клеточного рака основаны на интеграции морфологических и молекулярных данных. Исторически типирование опухолей осуществлялось с учётом преобладающих клеточных и архитектурных особенностей, анатомического расположения, фоновой патологии почек, гистогенетического сходства с эмбриональными структурами (например, метанефросом), а также связи с наследственными синдромами.

Современные усовершенствованные классификационные подходы служат не только инструментом диагностики почечно-клеточного рака (ПКР), но и важным элементом планирования лечения и мониторинга его эффективности. Морфологическая верификация как первичного опухолевого очага, так и метастатических поражений является обязательным этапом до начала терапии, поскольку позволяет точно определить гистологический тип опухоли. Послеоперационное стадирование также имеет решающее значение для оценки риска рецидива

и прогноза заболевания. У примерно двух третей пациентов опухоль ограничена пределами почки, и в этой группе пятилетняя выживаемость достигает 93%. При инвазии опухоли в окружающие ткани, соседние органы или регионарные лимфатические узлы данный показатель снижается до 72%.

Классификация TNM является общепринятым стандартом для стадирования рака почки, учитывающим размеры опухоли, степень инвазии (включая распространение на капсулу почки, сосуды, чашечно-лоханочную систему и фасцию Героты) и наличие метастазов в лимфатических узлах или отдалённых органах.

Для опухолей I–II стадий, ограниченных почечной тканью и имеющих диаметр менее 7 см, как правило, выполняется органосохраняющая резекция. При III стадии наблюдается прорастание опухоли в крупные сосуды или метастазирование в регионарные лимфоузлы, что требует радикальной нефрэктомии. IV стадия характеризуется распространением опухоли за пределы почки с вовлечением других органов или отдалённых лимфатических узлов. В таких случаях тактика лечения определяется распространённостью процесса и общим состоянием пациента; возможны комбинированные схемы, включающие хирургическое вмешательство, иммуно- и лучевую терапию.

Несмотря на развитие молекулярных и инструментальных методов диагностики, морфологическое исследование остаётся ключевым звеном в оценке опухолей почки. Определённые морфологические признаки, такие как саркоматоидная дифференцировка, служат индикаторами агрессивного течения и могут использоваться для выбора персонализированных схем терапии, включая таргетные и иммунотерапевтические подходы.

Патологогистологическое исследование с применением световой микроскопии остаётся основным методом определения гистологического типа и степени злокачественности опухолей почек. Однако традиционные классификационные подходы, включая систему Фурмана, имеют ряд ограничений. Эта система основана на визуальной оценке морфологии клеточных ядер, прежде всего формы и размера ядра, а также степени выраженности ядрышек, без учёта общей морфологической структуры клетки. Согласно классификации Фурман, выделяют четыре степени злокачественности, различающиеся по степени выраженности ядрышек при разном увеличении микроскопа.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация Всемирной организации здравоохранения и Международного общества урологической патологии (World Health Organization/International Society of Urological Pathology, WHO/ISUP). В соответствии с ней, для опухолей 1–3-й степени основным критерием является выраженность и видимость ядрышек в ядрах клеток, тогда как 4-я степень характеризуется выраженным ядерным полиморфизмом, гигантоклеточными элементами и признаками рабдоидной или саркоматоидной

дифференцировки. В отличие от классификации Фурмана, применимой исключительно к светлоклеточному почечно-клеточному раку (сПКР), система WHO/ISUP используется также для папиллярного варианта (пПКР). Валидационные исследования для хромофобного ПКР (хрПКР) не выявили достоверной связи между степенью злокачественности по Фурману или WHO/ISUP и клиническим исходом, что послужило основанием для отказа от применения этих шкал при данной гистологической форме.

Одной из существенных трудностей практической морфологической диагностики остаётся высокая вариабельность интерпретации данных между разными патологоанатомами, а также значительная трудоёмкость визуальной оценки каждого ядра опухолевых клеток. В то же время, при морфологическом анализе необходимо учитывать целый комплекс прогностически значимых факторов: стадирование по системам TNM и WHO/ISUP, гистологический тип опухоли, наличие саркоматоидной дифференцировки, сосудистой инвазии и очагов некроза. Преодолеть указанные ограничения позволяет внедрение цифровых технологий и алгоритмов искусственного интеллекта. Автоматизированные системы анализа изображений и поддержки принятия решений способны выявлять тонкие морфологические различия между клиническими группами и значительно ускорять процесс диагностики.

Степень разработанности темы исследования

Хотя патогистологическое исследование по-прежнему остаётся основным инструментом для выбора оптимальной стратегии терапии, возможности ИИ в мультидисциплинарном анализе значительно превышают возможности отдельного специалиста. Технологии компьютерного зрения позволяют автоматизировать процесс классификации рака почки и выявлять специфические диагностические паттерны на клеточном и тканевом уровнях, включая области некроза или сосудистую инвазию опухоли [Ing, N., 2017]. С помощью ИИ можно также различать светлоклеточный почечно-клеточный рак и транслокационный почечно-клеточный рак, распознавая клетки с признаками хромосомных аномалий на гематоксилин-эозиновых препаратах, что позволяет существенно сократить затраты на сложные молекулярные и генетические исследования [Cheng, J., 2020]. Автоматизированные системы классификации WHO/ISUP и Фурмана доказали свою эффективность в различении низкой (1–2 степень) и высокой (3–4 степень) злокачественности [Tian, K., 2019], однако их прогностическая ценность ограничена из-за дискретной природы шкал, созданных с учётом практической применимости для патологоанатомов.

Развитие молекулярной биологии существенно расширило возможности традиционной световой микроскопии и способствовало появлению более комплексных систем классификации ПКР. Исследование молекулярных механизмов опухоли, в частности с применением секвенирования нового поколения (NGS — Next-Generation Sequencing), повышает точность

диагностики и прогнозирования исходов. Анализ паттернов генной экспрессии помогает различать нормальную и опухолевую ткань, определять подтипы и стадию опухоли, выявлять ключевые биологические механизмы и потенциальные терапевтические мишени. Методы ИИ позволяют прогнозировать течение заболевания на основе выявленных генетических дефектов в опухолевой ткани, например, идентифицируя группы генов с коррелированной экспрессией и выбирая репрезентативный ген для каждой группы.

Таким образом, точная классификация и стадирование ПКТ являются критически важными для эффективного ведения пациентов и планирования терапии. Интеграция молекулярных данных, таких как радиогеномика, с традиционным морфологическим анализом улучшает существующие системы классификации и повышает эффективность лечения пациентов с раком почки [Ferro, M., 2023]. Среди наиболее перспективных направлений применения ИИ в медицине — прогнозная аналитика, диагностическая визуализация и поддержка клинических решений.

Цель исследования

Установить диагностическую и предиктивную значимость гистологических биомаркеров острого клеточного отторжения трансплантата почки и светлоклеточного почечно-клеточного рака, рассчитанных на основе сегментации и классификации клеток и тканевых структур моделями компьютерного зрения.

Задачи исследования

1. Разработать оригинальные модели цифрового анализа изображений биоптатов трансплантированных почек и светлоклеточного почечно-клеточного рака и установить точность их работы.
2. Установить диагностические пороговые значения относительных площадей регионов фиброза и интерстициальной инфильтрации, полученных с помощью цифрового анализа изображений, для совершенствования клинко-морфологической классификации острого клеточного отторжения трансплантата почки.
3. Установить количественные метрики относительного количества опухолевых клеток с видимыми ядрышками, полученные с помощью цифрового анализа изображений, для градации светлоклеточного почечно-клеточного рака почки на основе системы WHO/ISUP.
4. Установить прогностические группы и рассчитать среднюю ожидаемую продолжительность жизни пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком почки на основе результатов цифрового анализа изображений и данных о выживаемости.
5. Провести сравнительный морфологический анализ и предложить описание тканевых паттернов прогностических групп пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком,

выделенных на основе анализа выживаемости, для совершенствования клинико-морфологических классификаций злокачественных опухолей почки.

Научная новизна

1. Было предложено использование алгоритмов машинного обучения для анализа гистологических изображений почечной ткани, сочетающие сегментацию структур с их классификацией, что позволяет подсчитывать точное количество структур в скане гистологического препарата почки.

2. Были валидированы разработанные методы автоматического определения ключевых морфологических признаков острого отторжения трансплантата почки (интерстициальной инфильтрации и фиброза), что способствует устранению вариабельности интерпретации результатов между экспертами.

3. Проведена валидация разработанной мультимодальной предиктивной модели, способная одновременно классифицировать опухолевые клетки в ткани светлоклеточного почечно-клеточного рака, предсказывать их степень злокачественности и выживаемость пациента на основании морфологических и клинических данных.

4. Было выделено четыре паттерна гистологического строения светлоклеточного рака, основанных на анализе моделью компьютерного зрения клеточного состава опухоли вкупе с данными об общей выживаемости пациентов после постановки диагноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данного исследования подтверждают возможности применения моделей компьютерного зрения для анализа ткани почечных биоптатов при диагностике острого отторжения трансплантата почки, а также для оценки степени злокачественности светлоклеточного почечно-клеточного рака.

В этой работе представлены результаты работы модели компьютерного зрения, которая не только идентифицирует структуры тканей и предсказывает прогноз, но и предоставляет количественные альтернативы двум наиболее эффективным показателям — фиброзу и интерстициальной инфильтрации, — необходимыми для оценки в системе классификации Banff для оценки отторжения биоптатов почки. Эти морфологические данные имеют решающее значение для дифференциации между пограничными изменениями и отторжением. В данном исследовании продемонстрировано, что автоматизация может решать проблему изменчивости между наблюдателями, что потенциально приведет к более персонализированному лечению и улучшению результатов лечения пациентов.

Используя компьютерное зрение для анализа тонких морфологических особенностей, в данной работе предложены более точные критерии классификации светлоклеточного почечно-клеточного рака с потенциалом для включения их при будущих пересмотрах в классификацию

WHO/ISUP. Было исследовано, могут ли рассчитанные показатели служить гистологическим биомаркером, вычисляемым с помощью модели компьютерного зрения, и способным предсказывать экспертные оценки в рамках текущей классификации WHO/ISUP. Кроме того, была оценена прогностическая ценность биомаркера в отношении результатов выживаемости пациентов.

Данная работа устраняет разрыв между устоявшейся клинической системой и анализом на основе данных, демонстрируя необходимость таких моделей для преобразования текущей клинической практики.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено с использованием современных методов компьютерного зрения, машинного обучения и цифровой патологии. Основные этапы работы включали сбор данных, их предобработку, валидацию разработанных алгоритмов анализа гистологических изображений, а также биоинформационный анализ для изучения роли морфологических и клинических параметров в диагностике и прогнозировании заболеваний.

Объектами исследования являлись гистологические изображения биоптатов почечных трансплантатов и светлоклеточного почечно-клеточного рака, полученные из патологоанатомических отделений нескольких учреждений и открытых баз данных (TCGA).

Гистологическая обработка тканей осуществлялась стандартными методами, включая окрашивание гематоксилином и эозином. Далее гистологические препараты оцифровывались с использованием гистологических сканеров высокого разрешения.

Разработаны модели глубокого обучения для автоматической сегментации и классификации структур почечной ткани, оценки площади фиброза и интерстициальной инфильтрации, входящих в классификацию Vanff для оценки отторжения почки, а также клеточного состава опухоли при светлоклеточном почечно-клеточном раке. Выполнена интеграция морфологических и клинических данных для оценки выживаемости при светлоклеточном почечно-клеточном раке. Работа алгоритмов проверялась на независимых тестовых наборах данных, также сравнивались результаты автоматического и ручного анализа с использованием экспертной оценки.

Для проверки статистической значимости результатов использовались методы параметрического и непараметрического анализа, включая ANOVA, тесты Манна-Уитни и логистическую регрессию. Для анализа выживаемости был использован метод Каплана-Майера с логарифмическим критерием (тест Мантеля-Кокса). Для оценки точности работы моделей использовались метрики AUC-ROC, точность, полнота, F1-мера, коэффициент Дайса.

Личный вклад автора

Автор провел сбор материала для исследования в архивах лабораторий и патологоанатомических отделений крупных стационаров, а также в открытых базах данных онкологических пациентов (TCGA). Автор проводил изучение при световой микроскопии гистологических препаратов и сделал их подробный морфологический анализ. Автором были проаннотированы структуры в сканах гистологических препаратов, проведена валидация моделей на основе ИИ для сегментации и классификации. Автором были осуществлены статистический анализ и визуализация данных. Автор оценил предсказательную способность моделей. Автор освоил методы, использованные в работе, им были сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Результаты исследования нашли отражение в научных публикациях и были представлены в докладах на научно-практических конференциях.

Положения, выносимые на защиту

1. Рассчитанные моделью компьютерного зрения площади участков интерстициальной инфильтрации и фиброза в трансплантированных почках позволяют с точностью более 97% отличить острое клеточное отторжение от пограничных изменений.

2. Рассчитанные моделью компьютерного зрения абсолютные и относительные метрики клеток с выраженными ядрышками в раке почки позволяют с точностью более 79% различать высокодифференцированные опухоли от низкодифференцированных.

3. Определен порог прогностической значимости клеток с выраженными ядрышками (11%) при раке почки, при превышении которого ожидаемая продолжительность жизни пациентов снижается с более чем 6 до 2,2 лет.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей 1.5.22 – Клеточная биология, 3.3.2. – Патологическая анатомия; формулам специальности - 1.5.22 Клеточная биология, гистология, цитология, клеточная биология – область науки, занимающаяся исследованием происхождения, строения, развития, функционирования клеток и тканей, их взаимодействия в процессе жизнедеятельности организма как в норме, так и при различных патологических нарушениях. Области исследований: Изучение закономерностей цито- и гистогенеза, строения и функции клеток и тканей. Изучение закономерностей дифференцировки клеток и тканей, их физиологической регенерации и регуляции этих процессов, а также дифференцировки и жизнедеятельности недифференцированных клеток. Системный анализ взаимоотношений клеток, тканей и функциональных систем организмов – представителей всех царств. Сравнительно-эволюционное изучение тканевых элементов в связи с проблемой происхождения и филогенетического развития тканей. Исследование адаптации тканевых

элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов. Молекулярные, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных, малоклеточных и одноклеточных организмов в норме и патологии. Разработка экспериментальных моделей, методов цитологической диагностики, морфометрии, маркерной гисто- и цитохимии и др. 3.3.2. – Патологическая анатомия – специальность, на современном этапе занимающаяся решением проблем теории (общая и частная патология человека и животных) и практики (диагноз, эффективность лечения, прогноз заболевания, ятрогении и др.) медицины. Объектом ее внимания являются клетки, ткани и органы, исследуемые прижизненно (биопсийный и операционный материал) и постмортально (аутопсийный материал). Методические приемы, используемые в современных патологоанатомических исследованиях: темнопольная, фазово-контрастная, поляризационная, люминесцентная и электронная микроскопия, гистохимия, гистоэнзимохимия, иммуноморфология, морфометрия, математический анализ и др. Значимость решения научных и технических проблем данной специальности для народного хозяйства состоит в совершенствовании диагностических мероприятий, создании теоретической и практической базы для разработки новых средств профилактики и терапии болезней.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется использованием достаточного количества образцов (334 скана препаратов, из которых 120 использовалось для первой части исследования, а 214 – для второй), полученных из 4-х независимых источников (открытых баз данных, лабораторий и патологоанатомических отделений стационаров), что является достаточным для получения достоверных результатов. Сканы препаратов были зарегистрированы в качестве баз данных (Тимашев П.С., Демура Т.А., Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Бакулина О.А., Иванова Е.И., Валиева Я.М., Сержникова Н.Б. SECHENOV ATLAS OF CELL IMAGES – CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA (SACI – CCRCC). Свидетельство о регистрации базы данных 2023622869, 29.08.2023. Заявка № 2023622635, от 11.08.2023; Тимашев П.С., Демура Т.А., Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Бакулина О.А., Иванова Е.И., Валиева Я.М., Сержникова Н.Б. SECHENOV ATLAS OF TISSUE IMAGES – CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA (SATI – CCRCC). Свидетельство о регистрации базы данных 2023622870, 21.08.2023. Заявка № 2023622651, от 11.08.2023). Применяемые методы в исследовании соответствуют поставленным задачам, а изложенные положения, выводы и рекомендации обоснованы. Достоверность результатов подтверждается также применением известных морфологических методов исследования с использованием сертифицированного научного оборудования, строгим следованием исследовательским методикам. Анализ результатов проведен с применением современных методов количественной статистики и с применением сертифицированных пакетов

программ. Результаты проведенного исследования использованы в учебной работе в Институте Регенеративной Медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация диссертации состоялась на заседании Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) протокол №13 от 21.10.2025 г.

Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

1. Применение искусственного интеллекта в анализе скан-изображений гистологических препаратов почки / Вычислительная биология и искусственный интеллект в персонализированной медицине (г. Москва, 9–11 августа 2024 г.).

2. Применение искусственного интеллекта для диагностики отторжения трансплантата почки / VII Сеченовский международный биомедицинский саммит: мегатренды в биомедицине (SIBS-2023) (г. Москва, 8–9 ноября 2023 г.).

3. Применение программных решений на основе искусственного интеллекта для морфологической градации рака почки / Цифровое морфологическое пространство. Сегодня и завтра (г. Москва, 18 апреля 2024 г.).

4. Инновационная классификация светлоклеточного рака почки: мультимодальный анализ характеристик опухоли с помощью искусственного интеллекта / Вычислительная биология и искусственный интеллект в персонализированной медицине, (г. Москва, 7-9 августа 2024 г.).

5. Новый подход к морфологической градации рака почки при помощи программных решений на основе искусственного интеллекта / IV Российский Диагностический Саммит (г. Москва, 2-4 октября 2024 г.).

6. Применение программных решений на основе искусственного интеллекта для морфологической градации рака почки / Финал конкурса НИР «IX Всероссийский Молодежный Научный Форум Наука Будущего — Наука Молодых», (г. Самара, 28 октября – 1 ноября 2024 г.).

7. Новый подход к морфологической градации рака почки при помощи программных решений на основе искусственного интеллекта / VIII Сеченовский Международный биомедицинский саммит (SIBS-2024), (г. Москва, 6-7 ноября 2024 г.)

8. Морфологическая градация рака почки с применением программных решений на основе искусственного интеллекта / V Международный саммит по цифровой медицине и информационным технологиям в здравоохранении «Цифройтимед» (г. Москва, 1 октября 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed, 4 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация выполнена в формате монографии, занимает 116 страниц машинописного текста, включает 5 таблиц и 19 рисунков. Структурно работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 9 работ отечественных и 83 работы зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Подготовка наборов данных

В первую часть исследования вошли 110 гистологических препаратов биоптатов почечных трансплантатов с различными степенями отторжения по классификации Banff и соответствующие обезличенные клинические данные из архива РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (Москва, Россия). Включались пациенты старше 18 лет с подтверждённым Т-клеточным отторжением; исключались случаи нефросклероза, признаков гуморального отторжения и значимых артефактов на изображениях.

Во вторую часть исследования включены 214 цифровых гистологических изображений светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР) различной степени злокачественности и данные пациентов из трёх независимых источников: TCGA, цифровой лаборатории UNIM (Москва) и Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского университета. Критериями включения были возраст старше 18 лет и подтверждённый диагноз сПКР; не включались пациенты с другими онкологическими диагнозами по МКБ-10, а также случаи неудовлетворительного качества подготовки или сканирования.

Все образцы фиксировались в формалине, заливались в парафин, резались микротомом толщиной 2–3 мкм, окрашивались гематоксилином и эозином и оцифровывались на сканере Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems, Вецлар, Германия) при увеличениях $\times 20$ и $\times 40$.

Архитектура моделей сегментации и классификации и их обучение

Перед обучением моделей выделялись ROI: структуры почечной паренхимы — для задач диагностики отторжения, и отдельные опухолевые клетки — для анализа сПКР. Для первой задачи использовали 120 ROI, для второй — 277 обучающих, 51 валидационных и 32 тестовых ROI.

Для сегментации структур почечной паренхимы была разработана модель на основе Mask R-CNN, автоматически выделяющая клубочки, каналы, артерии, стромальные элементы и зоны инфильтрации, а также рассчитывающая показатели Banff (с_i и i). Для анализа сПКР применялась модель Stardist для сегментации ядер, после чего извлечённые признаки использовались для обучения классификатора ResNet18, разделявшего клетки на классы G3 и others. Для повышения устойчивости моделей применялись методы аугментации (геометрические трансформации, вариации окрашивания, шум, размытие). Корректность сегментации и классификации проверялась визуально по итоговым маскам.

Оценка эффективности работы моделей

Эффективность моделей оценивалась с помощью метрик mAP и коэффициента Дайса (сегментация), а также точности, полноты и F1-меры (классификация). Прогностическая способность моделей проверялась с помощью ROC-анализа (AUC-ROC).

Для оценки точности сегментации структур в почечных биоптатах использовалась метрика среднее значение точности (mAP – mean average precision). Для оценки сходства между предсказанной моделью маской сегментации и истинным значением рассчитывался коэффициент Дайса, который варьировался от 0 (отсутствие перекрытия) до 1 (идеальное перекрытие).

Для оценки точности классификации опухолевых клеток в ткани сПКР использовались метрики точность (accuracy); точность (precision); полнота и F1-мера.

Специфичность и чувствительность прогнозов обеих моделей оценивались с использованием кривой рабочей характеристики приемника (ROC) и площади под кривой ROC (AUC ROC). Также была рассчитана матрицы ошибок для оценки эффективности обоих алгоритмов.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в GraphPad Prism 8. Для сравнения групп применялась бета-регрессия, однофакторный дисперсионный анализ и апостериорный тест Тьюки; проверка предположений осуществлялась с помощью библиотеки performance. Визуализация данных выполнена в Python с использованием NumPy и pandas; графики представлены в виде violin- и box-plot. Значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Для оценки связи клеточного состава опухоли с выживаемостью использовались пороговые значения G3 и others, определённые по J-индексу Юдена. На их основе сформированы четыре кластера, для которых проведён анализ выживаемости методом Каплана-Майера (тест Мантеля–Кокса) и проверено распределение пациентов по группам с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для первой части исследования с целью обучения модели компьютерного зрения определять нормальные структуры почечной паренхимы в ткани биоптатов почки без признаков патологии были проаннотированы структуры с присвоением им следующих классов: «канальцы», «клубочки» и «артерии». Оставшаяся ткань относилась в 4-й класс «стромы». Коэффициент Дайса для предсказания экспертных аннотаций без присвоения конкретного класса составил 0,9065 (Q2, Min-Max: 0,8291 – 0,9297).

В целях верификации корректности работы модели компьютерного зрения, а также её способности выявлять патологические изменения в почечной ткани, в качестве стартовой задачи было выбрано определение признаков отторжения почечного трансплантата. Полупрозрачные маски сегментации накладывались на исходные сканы биоптатов трансплантатов почки, что позволило оценить точность прогнозов класса тканей с морфологической точки зрения (Рисунок 1). Клубочки (окрашенные на маске скана оранжевым цветом) были успешно сегментированы в их истинных границах, которые включали как сосудистую сеть, так и капсулу Боумена, и представляли собой овальные структуры с приблизительным диаметром 100–150 мкм. Почечные канальцы (синего цвета) представляли собой плотно упакованные пучки полигональных структур. Они сливались в более крупные элементы маски сегментации в некоторых случаях, но чаще имели приблизительный размер 30–50 мкм. Канальцы обнаруживались с довольно хорошим результатом, даже когда они были расположены в областях фиброза и интерстициальной инфильтрации. Артерии (окрашенные зеленым цветом) обнаруживались в их внешних границах вместе с просветом. Алгоритм детектировал как мелкие (размером около 100 мкм), так и более крупные артерии, некоторые из которых были только частично представлены в биоптатах. Строма (серого цвета) определялась как пространство ткани, расположенное между всеми структурами, упомянутыми выше. Интерстициальная инфильтрация (коричневого цвета) являлась частью стромы, которая удовлетворяла критериям как морфологии лимфоидных клеток, так и их плотности в регионе. В группе $i = 0$ в этих зонах лимфоциты практически отсутствовали и постепенно увеличивались на относительной площади в более клинически неблагоприятных группах.

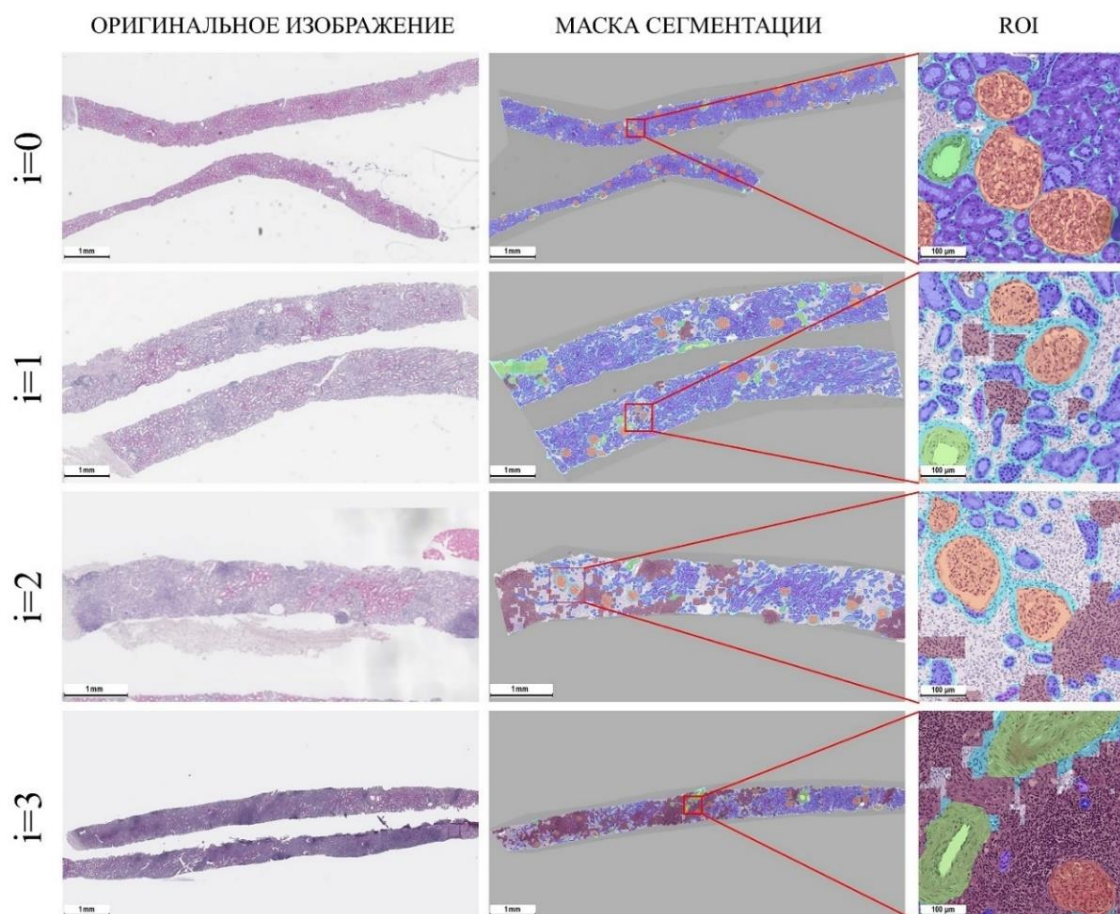


Рисунок 1 - Сегментация структур почечной ткани на сканах биоптата и в выделенных областях интереса

Было показано, что увеличение показателей фиброза (сi) и интерстициальной инфильтрации (i) по Banff-классификации в ткани биоптатов было достоверно связано с увеличением площади инфильтрации. При ROC-анализе была продемонстрирована высокая способность прогнозирования оценки сi 0 и 1 по сравнению с 2 и 3 на основе измеренных параметров площади инфильтрации (AUC = 0,889, Чувствительность = 90,48 %, Специфичность = 77,53 %, J-индекс Юдена = 5,02 %) и площади фиброза (AUC = 0,8669, Чувствительность = 80,95 %, Специфичность = 83,15 %, J-индекс Юдена = 29,19 %).

Увеличение показателей сi и i по Banff-классификации также было связано с большей площадью фиброза. Существовала значимая связь между показателем i и площадью инфильтрации (ANOVA, df=3, F=38,41, p < 0,0001), а также между показателем i и площадью фиброза (ANOVA, df=3, F=46,82, p < 0,0001).

При ROC-анализе была продемонстрирована высокая способность прогнозирования значения i 0 и 1 против 2 и 3 на основе измеренных параметров области инфильтрации (AUC = 0,9263, Чувствительность = 94,29 %, Специфичность = 78,67 %, J-индекс Юдена = 3,04 %) и

области фиброза (AUC = 0,8971, Чувствительность = 71,43 %, Специфичность = 94,67 %, J-индекс Юдена = 29,55 %).

Во второй части исследования была оценена производительность модели на сканах гистологических препаратов различных степеней злокачественности сПКР. Далее сравнивалась ее точность с экспертными оценками на валидационном и тестовом наборах. Статистические показатели для валидационного набора были следующими: точность (accuracy): 0,96; точность (precision) 0,87; полнота: 0,87; F1-мера: 0,87. Данные показатели свидетельствуют о том, что модель способна надежно идентифицировать клетки с видимыми ядрышками (соответствующие Grade 3 по WHO/ISUP), что побудило к изучению прогностического значения этого показателя.

Далее была оценена корреляция между отношением клеток типа Grade 3 (G3) к общему числу клеток и степенью злокачественности опухоли, определенной патологоанатомом. Анализ общего числа и количества клеток G3 выявил статистически значимые различия, в частности, наблюдалось постепенное увеличение содержания клеток G3 в опухолях с общей степенью злокачественности от 1 до 3. Однако в опухолях со степенью злокачественности 4 доля клеток G3 не увеличивалась. Это связано с тем, что по мере прогрессирования опухоли до степени 4 происходит выраженное изменение клеточной морфологии, появляются причудливые ядра, отмечаются деформации ядра, возникают саркоидная или рабдоидная дифференцировка и/или образуются гигантские клетки. Модель продемонстрировала высокую производительность в бинарной классификации между случаями низкой и высокой степени, достигнув AUC $0,79 \pm 0,04$. Чувствительность модели составила 0,89, а ее специфичность — 0,59.

Полупрозрачные маски накладывались на исходные изображения, окрашенные гематоксилином и эозином, что позволяло оценить сегментацию клеток G3. Клетки с выраженными ядрышками были выделены желтым цветом на маске, сгенерированной алгоритмом, а остальные клетки (others), включающие клетки 1-й, 2-й и 4-й степеней злокачественности, а также стромальные клетки, были окрашены в синий цвет (рисунок 2). При наложении масок на изображения стало очевидно, что клетки типа G3 хоть и в небольшом количестве, но присутствуют в опухолях всех степеней злокачественности по WHO/ISUP.

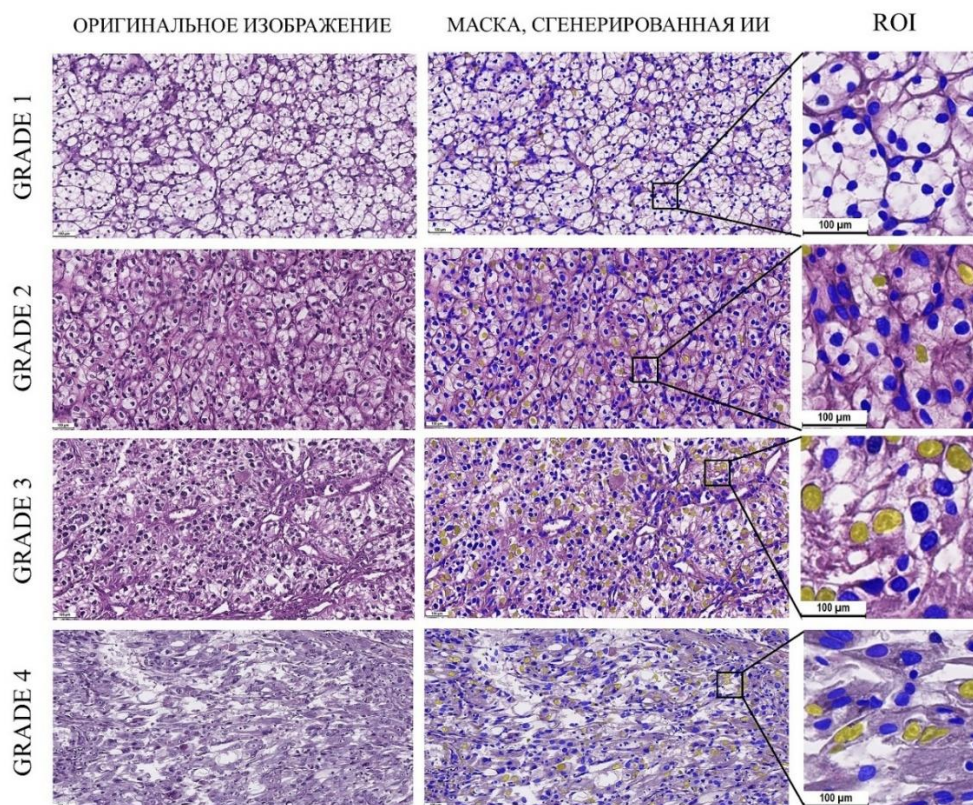


Рисунок 2 - Маска, сгенерированная моделью компьютерного зрения для сканов сПКР с различными степенями злокачественности

Интересным морфологическим наблюдением явилось то, что в случаях опухолей с 3-й степенью злокачественности наблюдалась значительная гетерогенность в отношении присутствия клеток с выраженными ядрышками. Относительное количество клеток G3 варьировалось от 0,39% до 32,62%. Если рассматривать эти клетки как индикаторы метастатического потенциала опухолевой ткани, такие различия в клеточном профиле дают основания для определения диагностического показателя.

Для оценки независимого прогностического значения и выживаемости пациентов были использованы метрики распределения клеток G3 и Others, которые были вычислены при помощи модели глубокого обучения. На основе значений предсказанных моделью клеток G3 и Others на 1 мм² образца ткани, а также данных о выживаемости пациентов, были определены два пороговых значения для опухолевых тканей: 533 клеток G3 и 4133 клеток Others на 1 мм².

Используя эти пороговые значения, набор данных был разделен на четыре квадранта: Grade 3+/ others -: >533 клеток G3 и ≤4133 others/мм², Grade 3+/ others+: >533 клеток G3 и >4133 others/мм², Grade 3-/others-: ≤533 клеток G3 и <4133 others/мм², Grade 3-/ others +: ≤533 клеток G3 и ≥4133 others/мм².

Медианное время выживания для всего набора данных составило 1912 дней. Две группы с низким количеством others имели медианное время жизни менее 3 лет. Пациенты в квадранте

Grade 3+/Other- имели медианную выживаемость 804 дня, в то время как пациенты в квадранте Grade 3-/Other- имели медианную выживаемость 1062,5 дня. Две группы с большим количеством клеток Other, как прогнозировалось, проживут более 6 лет. Кривые выживания для четырех квадрантов продемонстрировали статистически значимые различия (p-значение = 0,0005, логарифмический ранговый тест), что указывает на различные результаты выживания, связанные с распределением в квадранте. Кроме того, распределение степеней было значительно связано с принадлежностью к определенному квадранту, о чем свидетельствует статистическая тенденция (p-значение = 0,06349), что было подтверждено точным тестом Фишера.

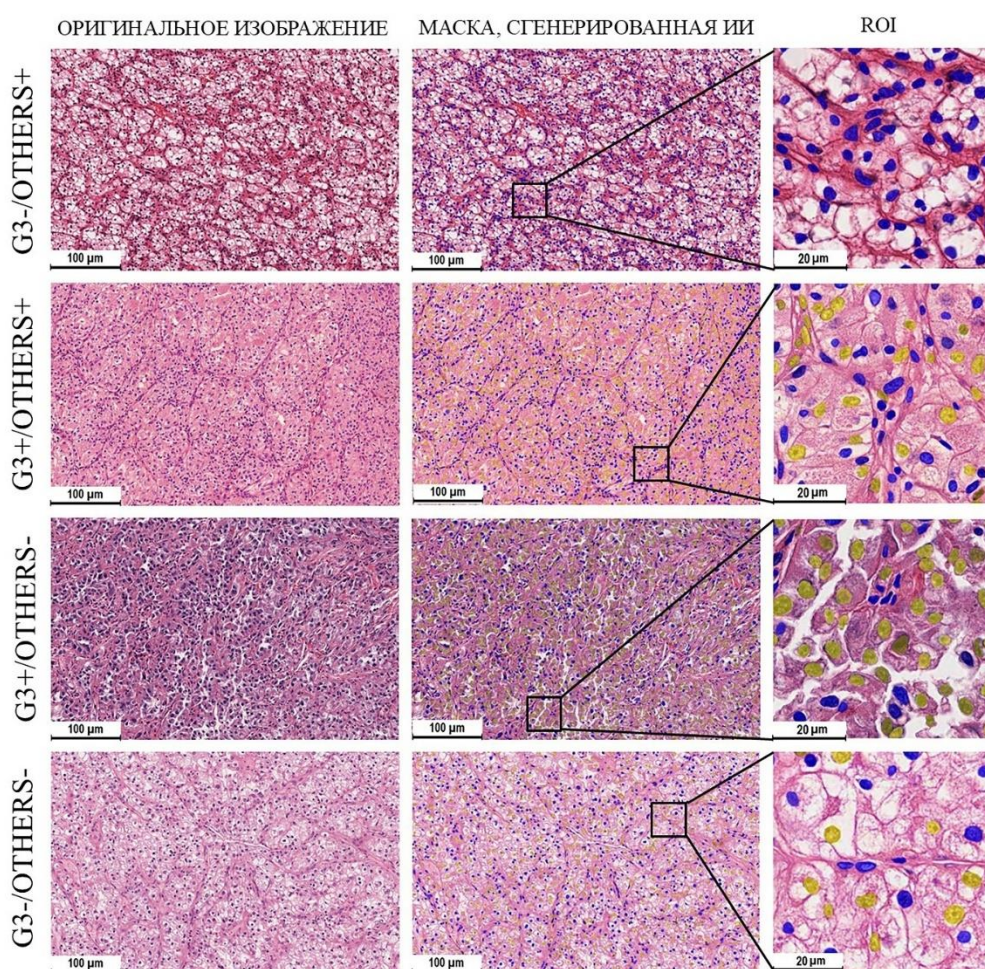


Рисунок 3 - Гистологический анализ сканов сПКР с 4 клеточными паттернами

Была выявлена связь между клеточным составом опухоли и выживаемостью пациентов с сПКР. Были определены четыре различных морфологических паттерна на основе доли клеток с выраженными ядрышками и общей плотности клеток (Рисунок 3).

В первом («мономорфном») паттерне выявлялось небольшое количество клеток G3 ($5,24\% \pm 3,55\%$), тогда как количество других клеток было высоким. Такое клеточное соотношение чаще всего наблюдалось в опухолях 2-й степени злокачественности у пациентов с длительным

временем выживания после постановки диагноза. При гистологическом анализе эти опухоли имели гнездные или альвеолярные паттерны роста, опухолевые клетки были с оптически чистой цитоплазмой и в основном однородными, небольшими, базофильными ядрами с отсутствующими или незаметными ядрышками. Эта морфология в первую очередь соответствовала 1-й и 2-й степени злокачественности по WHO/ISUP, где ядерная атипия минимальна, а выраженность ядрышек не является определяющей характеристикой.

Во втором («плюралистическом») паттерне наблюдалось повышенное количество как клеток G3, так и клеток others. Этот клеточный состав присутствовал как у выживших, так и у умерших пациентов, при этом среднее время выживания превышало шесть лет. Несмотря на то, что первоначально некоторые опухоли из этой группы были расценены как степень злокачественности 2, в них присутствовала заметная доля клеток G3 (18,45% ± 5,57%). Клетки были круглыми с прозрачной цитоплазмой и имели небольшую вариабельность форм и размеров. Ядра имели слегка неровные границы, овальную форму, светло-фиолетовый цвет и ядрышки, видимые при увеличении x400. Несмотря на общую более низкую распространенность ядерной атипии, строгое следование системе WHO/ISUP требует классифицировать все эти случаи как степень злокачественности 3.

В третьем («ядрышковом») паттерне клетки G3 значительно преобладали над Others (28,29% ± 10,04%). Пациенты с этим паттерном имели самое короткое ожидаемое время выживания — 2,2 года. Опухолевые клетки имели прозрачную цитоплазму и пурпурные крупные ядра с неровными границами с эозинофильными ядрышками, видимыми при малом увеличении (x100). Некоторые клетки демонстрировали признаки анаплазии и ядерного плеоморфизма. Такая картина характерна для сПКР с 3-ей степенью злокачественности согласно классификации WHO/ISUP, где выраженные ядрышки являются ключевым признаком.

Последний («дистрофический») паттерн характеризовался низким количеством клеток обоих типов (менее 5000 на 1 мм²). Пациенты с таким клеточным составом имели второй худший прогноз — 2,7 года. Клетки с видимыми ядрышками были крупными и редкими, со светлой эозинофильной цитоплазмой и большими ядрами с неровными границами. Ядрышки были заметны при увеличении x100 (8,56% ± 7,06%). В некоторых случаях у умерших пациентов, клетки G3 были очень редкими, что указывает на то, что дистрофические процессы в опухолевой ткани преобладали над пролиферацией раковых клеток. Низкая плотность клеток в ткани сПКР указывала на обширные дистрофические процессы и очаговый некроз, в частности, на наличие гомогенного некротического детрита. Эта картина коррелировала со степенями злокачественности 3 и 4, где ядерный полиморфизм является выраженным, а некроз обширным. Эти результаты согласуются с общемировыми тенденциями и предложениями включить некроз в

систему градации WHO/ISUP для повышения ее прогностической точности [Warren et al., Sun M. et al].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного диссертационного исследования

В ходе исследования оценена работа моделей компьютерного зрения для анализа гистологических изображений почечной ткани. Алгоритм автоматически идентифицировал ключевые морфологические структуры и рассчитывал степень фиброза и интерстициальной инфильтрации, что соответствует критериям Vanff и способствует стандартизации диагностики отторжения трансплантата.

Разработанная модель показала высокую точность в определении показателя i , обеспечивая более объективную оценку интерстициальной инфильтрации по сравнению с традиционной микроскопией. Высокие значения чувствительности и специфичности, подтвержденные ROC-анализом, указывают на её практическую применимость, особенно при разграничении категорий $i = 1$ и $i = 2$, имеющих клиническое значение.

Использование ИИ в интерпретации биоптатов пересаженной почки повышает объективность диагностики и может улучшить прогнозирование и персонализацию лечения. Представленный подход масштабируем и способен применяться к другим патологическим процессам, включая онкологию.

В исследовании также проанализирована плотность клеток с видимыми ядрышками (G3) при сПКР различной степени злокачественности. Выявленная внутренняя гетерогенность опухолей G3 указывает на необходимость уточнения классификации WHO/ISUP. Определённые гистологические паттерны, учитывающие сочетание G3- и других клеток, а также дополнительные морфологические изменения, демонстрируют независимую прогностическую значимость и могут улучшить стратификацию пациентов.

Применение нейросетей для анализа опухолевой морфологии и её микроокружения открывает перспективы интеграции морфологических, молекулярных и клинических данных. Внедрение таких технологий в рутинную практику позволяет автоматизировать трудоёмкие процессы, повысить стандартизацию и точность диагностики в онкопатологии.

ВЫВОДЫ

1. Были разработаны оригинальные модели цифрового анализа изображений биоптатов трансплантированных почек и светлоклеточного почечно-клеточного рака и установить точность их работы. Точность работы алгоритма цифрового анализа изображений для биоптатов почечных

трансплантатов была оценена при расчете Dice-коэффициента и составляла для почечных канальцев - 0,8310, почечных клубочков - 0,9242, артерий - 0,7087, стромы - 0,7919. 3) При оценке аннотированных клеток в ткани светлоклеточного почечно-клеточного рака были достигнуты высокие показатели: значение F1 равнялось 0,87. Была установлена высокая точность: количество ложнонегативных клеток составило всего 9,16 %, что свидетельствует о высокой точности определения клеток с видимыми ядрышками.

2. Полученные результаты позволили точно количественно оценивать патологические изменения в строме почки. Точность предсказания экспертных оценок фиброза и интерстициальной инфильтрации по системе диагностики острого отторжения трансплантата почки Vanff достигала 97% при использовании методов компьютерной морфометрии и цифрового анализа. Пороговыми значениями площади фиброза от 0 до 1 степени острого клеточного отторжения трансплантата почки составило 16,54 %, от 1 до 2 - 24,19 %, от 2 до 3 - 36,86 % и более 3 - 60,67 %. Также были установлены пороговые значения площади интерстициальной инфильтрации при различных степенях острого клеточного отторжения биоптата трансплантированной почки: от 0 до 1 степени - 2,09 %, от 1 до 2 - 4,44 %, от 2 до 3 - 17,58 %, более 3 - 19,57 %.

3. В ходе исследования была оценена работа модели цифрового анализа изображений для сегментации и классификации опухолевых клеток в ткани светлоклеточного почечно-клеточного рака, которая продемонстрировала высокую точность в определении степени злокачественности опухоли, предсказывая ядрышковую градацию (высоко- и низкодифференцированные по системе WHO/ISUP) с AUC ROC 0,79. Были установлены количественные метрики для клеток с видимыми ядрышками на 1 мм² в ткани светлоклеточного почечно-клеточного рака от 1 до 4 степеней злокачественности: $254,76 \pm 246,96$ ($7,08 \pm 0,07$ %); $418,83 \pm 247,22$ ($10,43 \pm 0,081$ %); $612,9 \pm 323,90$ ($17,93 \pm 0,082$ %) и $628,46 \pm 167,71$ ($15,69 \pm 0,057$ %).

4. Были установлены 4 подгруппы пациентов (гистологических паттернов) на основе относительного соотношения клеток с видимыми ядрышками к остальным клеткам. Пороговые значения составили 533 для клеток с видимыми ядрышками и 4133 для остальных клеток на 1 мм. Была установлена средняя выживаемость пациентов в каждой подгруппе, длительная продолжительность жизни пациентов отмечалась в двух прогностически благоприятных подгруппах и составила более 6 лет. Также было определено два наиболее неблагоприятных паттерна (более 533 клеток с видимыми ядрышками и менее 4133 остальных клеток на 1 мм² и более 533 клеток с видимыми ядрышками и более 4133 остальных клеток на 1 мм²), в которых выживаемость равнялась 2,2 и 2,7 лет соответственно. Было показано, что важно не только присутствие клеток с видимыми ядрышками в ткани опухоли, а также их относительное количество: в опухолях с умеренной клеточной плотностью процент клеток с видимыми

ядрышками должен превышать 11%, но и низкая клеточная плотность является прогностически неблагоприятным фактором, что свидетельствует о некротических и дистрофических процессах в опухоли и подтверждает необходимость учета морфометрических характеристик при стратификации риска и выборе тактики лечения.

5. Для выделенных по результатам анализа выживаемости прогностических групп были предложены следующие названия: мономорфный, плюралистический, ядрышковый, дистрофический. В мономорфном паттерне наблюдалось малое количество клеток с видимыми ядрышками ($5,24\% \pm 3,55\%$), что свидетельствует о низкой пролиферативной активности. В плюралистическом паттерне соотношение клеток обоих типов было равным ($18,45\% \pm 5,57\%$). В ядрышковом паттерне отмечалось наибольшее количество клеток с видимыми ядрышками ($28,29\% \pm 10,04\%$), что свидетельствует о высоком риске метастазирования опухоли. В дистрофическом паттерне наблюдались обширные поля некрозов, малое количество клеток с видимыми ядрышками ($8,56\% \pm 7,06\%$) и остальных, а также их выраженные дистрофические изменения. Полученные данные могут быть применены для совершенствования клинко-морфологических классификаций злокачественных опухолей почки, в частности указывают на важность учитывания некротических изменений, который на настоящий момент не включены в классификацию WHO/ISUP. Пороговые значения для клеток с выраженными ядрышками могут применяться для градации рака почки с помощью программ на основе ИИ для подсчета клеток или же с помощью ручного подсчета при анализе нескольких полей зрения на увеличении микроскопа $\times 400$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется внедрять модели на основе компьютерного зрения для оценки биоптатов от пациентов после трансплантации почки, что позволит своевременно выявлять признаки острого отторжения в ткани трансплантата и корректировать терапию на ранних стадиях.

2. Рекомендуется внедрение моделей компьютерного зрения для автоматизированного анализа гистологических изображений сПКР. Эти модели могут повысить точность степени злокачественности опухоли и снизить субъективность при оценке большого массива опухолевых клеток, что значительно улучшит результаты диагностики и прогнозирования исхода заболевания у пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Технологии искусственного интеллекта для морфологии: возможности и перспективы / А. Л. Файзуллин, Е. И. Иванова, В. О. Гринин, А. А. Бакулина, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Материалы Международного конгресса «Биотехнология: состояние и

перспективы развития» / Москва: ООО «ЭКСПО-БИОХИМ-ТЕХНОЛОГИИ», —, 2021. — С. 155–156.

2. Множественные гепатоцеллюлярные аденомы и почечноклеточный рак, ассоциированные с приёмом бодибилдером анаболических андрогенных стероидов / М. М. Морозова, **Е. И. Иванова**, Н. К. Чардаров, О. В. Должанский, Г. А. Шатверян, Ю. Р. Камалов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2021. — № 10. — С. 105–109.

3. **Иванова, Е. И.** Сочетание светлоклеточного почечно-клеточного рака и высококодифференцированной нейроэндокринной опухоли почки / **Е. И. Иванова**, С. Е. Соловьева, О. В. Должанский // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2022. — Т. 11. — № 3. — С. 67–72.

4. Применение нейронных сетей для морфологического анализа периимпантных тканей / А. Л. Файзуллин, А. А. Земеров, А. С. Балкивский, А. А. Бакулина, **Е. И. Иванова**, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Гены и клетки. — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 239.

5. Artificial intelligence assists in the detection of blood vessels in whole slide images: practical benefits for oncological pathology / A. Timakova, V. Ananov, A. Fayzullin, V. Makarov, **E. Ivanova**, A. Shekhter, P. Timashev // Biomolecules. — 2023. — Vol. 13. — e1327. — [Electronic resource] – URL: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/9/1327>.

6. Empowering renal cancer management with AI and digital pathology: pathology, diagnostics and prognosis / **E. Ivanova**, A. Fayzullin, V. Grinin, D. Ermilov, A. Arutyunyan, P. Timashev, A. Shekhter // Biomedicines. — 2023. — Vol. 11. — e2875. — [Electronic resource] – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/11/2875>.

7. Применение искусственного интеллекта в анализе скан-изображений гистологических препаратов почки / А. Л. Файзуллин, **Е. И. Иванова**, В. О. Гринин, Д. М. Ермилов, А. В. Лычагин, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Вычислительная биология и искусственный интеллект для персонализированной медицины: сборник тезисов конференции «Информационные технологии для персонализированной медицины». — Москва: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023. — С. 122.

8. Применение искусственного интеллекта для диагностики отторжения трансплантата почки / **Е. И. Иванова**, А. Л. Файзуллин, В. О. Гринин, Д. М. Ермилов, А. В. Лычагин, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // VII Сеченовский международный биомедицинский саммит: мегатренды в биомедицине (SIBS-2023) : сборник тезисов. / — Москва: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 2023. — С. 49.

9. Towards accurate and efficient diagnoses in nephropathology: an AI-based approach for assessing kidney transplant rejection / A. Fayzullin, **E. Ivanova**, V. Grinin, D. Ermilov, S. Solovyeva, M. Balyasin, A. Bakulina, P. Nikitin, Y. Valieva, A. Kalinichenko, A. Arutyunyan, A. Lychagin, P.

Timashev // **Computational and Structural Biotechnology Journal**. — 2024. — Vol. 24. — P. 571–582. [Scopus]

10. Применение искусственного интеллекта для диагностики отторжения почечных трансплантатов: перспективы в регенеративной медицине / **Е. И. Иванова**, А. Л. Файзуллин, В. О. Гринин, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Материалы VI Национального конгресса по регенеративной медицине. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2024. — С. 1157.

11. **Иванова, Е. И.** Применение программных решений на основе искусственного интеллекта для морфологической градации рака почки / **Е. И. Иванова**. — Текст: непосредственный // IX Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего — наука молодых»: сборник тезисов докладов участников / Самара: Дирекция ИНКОНСАЛТ —, 2024. — С. 186.

12. Периимплантационное таргетирование с помощью модифицированных аденовирусных векторов / Н. Б. Сержникова, А. Л. Файзуллин, А. А. Антошин, А. А. Тимакова, **Е. И. Иванова**, Б. П. Ершов, Н. М. Файзуллина, И. В. Уласов, А. С. Малоголовкин, С. Л. Котова, П. С. Тимашев // **Журнал анатомии и гистопатологии**. — 2024. — Т. 13. — № 4. — С. 61–74.

13. Predicting Grade and Patient Survival in Renal Cancer Using Machine Learning Analysis of Nucleolar Prominence / **Е. Ivanova**, A. Fayzullin, V. Grinin, D. Zhavoronkov, D. Ermilov, M. Balyasin, A. Timakova, A. Bakulina, Y. Osmanov, E. Rudenko, A. Arutyunyan, R. Parchiev, N. Shved, M. Astaeva, A. Lychagin, T. Demura, P. Timashev // **Cancer Medicine**. — 2025. — Vol. 14. — № 17. — e71196. — [Electronic resource] — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.71196>. [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПКР – почечно-клеточный рак	NGS (Next-Generation Sequencing) – секвенирование нового поколения
сПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак	WSI (Whole Slide Image) – целнослайдовое изображение
TNM (tumor, nodus, metastasis) – опухоль, узел, метастаз	ROC (Receiver operating characteristic) - кривая рабочих характеристик приемника
WHO/ISUP (World Health Organization/International Society of Urological Pathology) - Всемирная Организация Здравоохранения / Международное Общество Урологической Патологии	AUC ROC (Area Under the ROC Curve) – площадь под кривой рабочих характеристик приемника
ИИ – искусственный интеллект	ROI (Region of Interest) – области интереса
	mAP (mean average presicion) - средняя оценка точности