**Клеточные цифровые двойники**

1. **Введение**

Отслеживание клеточной динамики - одно из наиболее важных инструментов для анализа изображений с временной разверткой, позволяющий наблюдать за поведением клеток и их развитием в течение длительного периода времени.

Миграция клеток играет важную роль в различных процессах, таких как эмбриональное развитие (<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2012.10.015>, https://doi.org/10.1038/nmat3943), дифференцировку клеток (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045237), иммунный ответ (https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00141), регенерацию (https://doi.org/10.1039/c6lc01308b) и развитие опухолей.

1. **Подходы к отслеживанию динамики**

Поскольку внешний вид и поведение клеток могут сильно отличаться от поведения частиц, методы обработки изображений, разработанные для их отслеживания, обычно также сильно отличаются друг от друга, поэтому здесь они рассматриваются отдельно. В любом случае проблема отслеживания, как правило, имеет две стороны: (1) распознавание соответствующих объектов и их отделение от фона в каждом кадре (этап сегментации) и (2) объединение сегментированных объектов от кадра к кадру и установление связей (этап связывания).

Популярными примерами (https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=IGFlEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Meijering,+E.,+Smal,+I.,+Dzyubachyk,+O.,+and+Olivo-Marin,+J.+C.+(2008).+Time-lapse+imaging.+In+%E2%80%9CMicroscope+Image+Processing,%E2%80%9D+(Q.+Wu,+F.+A.+Merchant,+and+K.+R.+Castleman,+eds.),+pp.+401%E2%80%93440.+Academic+Press,+Burlington,+MA.+pp.+401%E2%80%93440,+Chapter+15&ots=HK03q2qiJy&sig=V7ZWyToHTqhVwWCfYhrQL1Y64Gc&redir\_esc=y#v=onepage&q&f=false) являются сопоставление шаблонов, преобразование вотершед (которое полностью разделяет изображения на области и разграничивает контуры, но может легко привести к пересегментации) и деформируемые модели (которые используют как информацию об изображении, так и предварительную информацию о форме).

1. **Отслеживание по обнаружению (подход, основанный на обнаружении)**

В этих подходах объекты сначала выделяются из фона на основе признаков интенсивности, текстуры или градиента (http://dx.doi.org/10.4161/cc.5.3.2426). Затем объекты сопоставляются между последовательными кадрами, оптимизируя определенные вероятностные целевые функции. Этап обнаружения объектов осуществляется с помощью процесса сегментации изображения. При сегментации каждому пикселю на каждом изображении присваиваются различные метки, чтобы пиксели с одинаковыми метками обладали определенными свойствами (<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2015.09.003>; http://dx.doi.org/10.1109/tcbb.2018.2875684).

В последние годы было разработано несколько методов для сегментации изображений. Большинство из этих методов используют только двумерные изображения. Однако некоторые из них распространяются на 3D и, кроме того, являются сложными (http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2015.09.003). Основными преимуществами подходов к отслеживанию на основе обнаружения являются: работа на более низких частотах съемки, усовершенствованные методы объединения данных для отслеживания, а также разделение задач сегментации и отслеживания. Таким образом, различные методы сегментации могут применяться с одним алгоритмом отслеживания. Однако в некоторых задачах отслеживание может быть проблематичным (например, отслеживание митоза) из-за неспособности различать множество соприкасающихся клеток, и, следовательно, частота ошибок сегментации увеличивается с ростом плотности клеток.

1. Методы сегментации
   1. Пороговая обработка

Одним из наиболее распространенных методов сегментации изображений является пороговое выделение. Пороговая обработка создает на выходе бинарное изображение, одно из условий которого отображает объекты переднего плана, а дополнительное условие соответствует фону (<https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-electronic-imaging/volume-13/issue-1/0000/Survey-over-image-thresholding-techniques-and-quantitative-performance-evaluation/10.1117/1.1631315.pdf&hl=ru&sa=T&oi=gsb-gga&ct=res&cd=0&d=15528858675306988745&ei=ryChZdGTD4aVy9YP-YyE0AQ&scisig=AFWwaeYApxbqMRPBlubj4UvM0okJ> (146-1.пдф). Поэтому пороговая обработка эффективна и применима к изображениям с высококонтрастным однородным фоном, на котором объекты однородны. Однако существует ряд факторов, затрудняющих пороговую обработку, таких как непостоянный и взаимный шум, обводненная яркость, скопление серых уровней внутри объекта и на его фоне, недостаточный контраст, непропорциональный размер объекта по отношению к кадру. На практике простое пороговое выделение дает недостаточные результаты сегментации. Как правило, большинство методов сегментации клеток используют пороговую обработку в качестве базового уровня в сложном алгоритме. (DOI: 10.1109/MSP.2012.2204190).

* 1. Детекция краев

Эта техника основана на предположении, что один край изображения связан с экстремальным изменением интенсивности изображения (Gonzalez and Wintz, 1977). Обнаружение краев часто дает эффективные результаты для изображений с "хорошими границами".

* 1. Деление регионов
  2. Активные контурные модели (ACM):