

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Хамбикова Анастасия Владимировна

научный сотрудник, ассистент

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Ярушкина Надежда Глебовна

д-р техн. наук, профессор

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Гуськов Глеб Юрьевич

канд. техн. наук, доцент

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Эгова София Александровна

магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет»

г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-102506

**ФОРМИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ МЕТРИК АСИММЕТРИИ И ГРАНИЦЫ
ОБРАЗОВАНИЙ КОЖИ (НЕВУС, МЕЛАНОМА) ПО ИЗОБРАЖЕНИЮ
НА ОСНОВЕ ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ**

Аннотация: поддержка принятия клинических решений, анализ изображений на основе искусственного интеллекта является особенно многообещающей областью исследований в области онкологии. Успешное лечение возможно только в случае обнаружения меланомы на ранних стадиях ее биологического развития и сопровождается хорошим долгосрочным прогнозом, не снижая качества жизни больных. В статье предлагаются оригинальные метрики по расчету показателей асимметрии и границы образования кожи по его изображению. Данные метрики подразумевают настройку пороговых значений, выставляемых экспертами, что поможет компенсировать разницу в качестве изображения, особенностей производства фотографии и т. д. По метрикам строятся временные ряды, которые можно прогнозировать при помощи классических и интеллектуальных моделей прогнозирования.

Ключевые слова: меланома, невус, ABCDE-анализ, система поддержки принятия решения, временной ряд, прогнозирование временных рядов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Ульяновской области в рамках научного проекта №19-47-730006.

Меланома остается одной из основных проблем здравоохранения во многих странах [3; 4; 6; 30]. Меланома кожи в 75% случаев трансформируется из ранее существующих невусов [12]. На меланому приходится менее 5% случаев рака кожи, но она является причиной 80% смертностей, связанных с раком кожи, так как характеризуется как заболевание с агрессивным клиническим течением, значительным метастатическим потенциалом.

Одним из основных пусковых механизмов, лежащих в основе этого явления, считается произошедшее за последнее время по различным причинам увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра естественного солнечного света на кожу человека, не всегда генетически к этому подготовленную.

Различные подтипы меланомы имеют разные эволюционные траектории. Так, меланомы без CSD (non-CSD chronically sun damaged) обычно возникают

из доброкачественных или диспластических невусов, тогда как меланома CSD (chronically sun damaged/хроническое воздействие УФ) обычно возникают из меланомы *in situ* [28]. Меланомы CSD и не CSD различаются по анатомическому месту происхождения, степени кумулятивного воздействия ультрафиолетового излучения, возрасту, количеству мутаций и типом онкогенных изменений [27]. Приблизительно 30% меланом, не относящихся к CSD, имеют области, представляющие собой ранее существовавшие общие невусы [13]. 90% поверхностных распространяющихся меланом без CSD связаны с невусами [37].

Дифференциация доброкачественных и пограничных меланоцитарных поражений может быть затруднена из-за отсутствия ярко выраженных клинических признаков, определяющих злокачественное новообразование кожи. В таких ситуациях дерматоскопия может оказаться полезной для дальнейшего определения характеристик, которые более характерны для доброкачественного поражения, что в конечном итоге может помочь избежать биопсии. Дерматоскопия – неинвазивный диагностический метод *in vivo*, использует алгоритм визуальной оценки пигментного образования кожи и ее структуры (эпидермис, дерма), цвет, которые невозможно рассмотреть невооруженным глазом [10; 40]. При этом диагностический потенциал меланомы повышается на 10–27% по сравнению с диагностикой, опирающейся только на клинический осмотр. Данный метод и дерматоскопы ныне входят в стандарт оснащения дерматологических кабинетов и отделений [7; 9]. Некоторые трудно диагностируемые меланомы часто обнаруживают тонкие дерматоскопические подсказки, которые позволяют правильно их идентифицировать [33]. Распознавание дерматоскопических признаков доброкачественных невусов с учетом преобладающего рисунка пигмента и его организации может помочь в оценке пигментных поражений. Доброкачественные невусы имеют тенденцию проявлять симметрию, правильную форму и однородность дерматоскопических структур [22].

В 1994 г. для дифференциальной диагностики меланомы предложены три оценочные системы (WHO Melanoma Program), включающие алгоритм ABCD, 7-точечную систему Glasgow, правило ФИГАРО.

Правило ABCD разработано R. Friedman (1985 г.), включает оценку пигментного новообразования кожи по пяти параметрам (рис. 1):

A – asymmetry, асимметричность пигментного образования;

B – border irregularity, неровные очертания;

C – color variation, неодинаковый цвет разных частей пигментного образования;

D – diameter, диаметр родинки более 6 миллиметров;

E – evolving, изменчивость родинки.

При возникающих изменениях существующего меланоцитарного невуса авторы ориентируют на следующие ранние «настораживающие» клинические симптомы возможной малигнизации (ABCD-критерии меланомы):

A – одна половина очага не похожа на другую;

B – границы очага зубчатые, в виде «ложной ножки»;

C – различные цвета и оттенки;

D – диаметр по самой длинной оси очага более 6 мм.

Диагностическая точность метода повышается при использовании дополнительного критерия E (evolution): оценка таких изменений новообразования пациентом и врачом, как форма, размер, цвет, появление язвы, кровоточивости в течение последнего года. Перечисленные объективные клинические изменения могут сопровождаться жалобой пациентов на «ощущения» невуса, легкий зуд. Авторы указывают, что чувствительность клинической диагностики меланомы с помощью правила ABCD варьирует от 57% до 90%, специфичность находится в диапазоне от 59% до 90%.

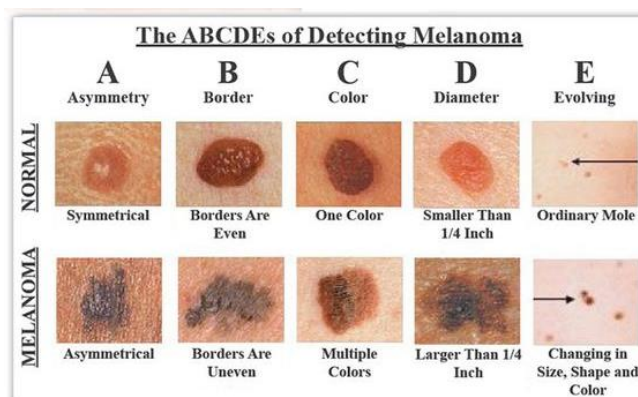


Рисунок 1. Визуальный пример отклонения пигментного новообразования по каждому параметру (<https://www.canterburycomputers.co.nz/abcdes-detecting-melanoma/>)

К сожалению, некоторые меланомы могут «уклоняться» от клинического правила ABCD и имитировать доброкачественные меланоцитарные невусы или доброкачественные и/или злокачественные варианты немеланоцитарных поражений.

7-точечная система Glasgow, разработанная исследователями из университета Glasgow (Шотландия) в 1989 г., включает изучение семи признаков новообразования, три из которых основные, а именно:

- 1) изменение размеров, объема;
 - 2) изменение формы, очертаний;
 - 3) изменение цвета;
- а также дополнительные, такие как:
- 4) воспаление;
 - 5) образование корки или кровоточивости;
 - 6) изменение ощущений, чувствительности;
 - 7) диаметр более 7 мм.

По данным исследований чувствительность метода составляет от 79% до 100%.

Правило ФИГАРО предложено Т. Fitzpatrick, включает учет шести признаков меланомы:

Ф – форма выпуклая – приподнятая над уровнем кожи, что лучше визуализируется при боковом освещении;

И – изменение размеров;

Г – границы неправильные, «изрезанные края»;

А – асимметрия;

Р – размеры крупные, диаметр опухоли, превышающий диаметр карандаша (6 мм);

О – окраска неравномерная, беспорядочно расположенные коричневые, черные, серые, розовые и белые участки.

По результатам Согласительного сетевого совещания по дерматоскопии 2001 г [9] для оценки диагностической эффективности, проводимой дерматоскопии при выявлении меланомы кожи были выделены основные дерматоскопические признаки, встречающиеся при данном заболевании: атипичная пигментная сеть, атипичные глобулы, асимметрия пигментации и строения, асимметричные полосы, асимметричные зоны гиперпигментации (пятна), бело-голубая (сине-белая) вуаль, зернистость, рубцовоподобные очаги депигментации, белые блестящие полосы, негативная пигментная сеть. Наибольшую диагностическую эффективность для диагностики меланомы кожи имели признаки: бело-голубая вуаль (86,8%), асимметрия пигментации и строения (82,6%) и атипичная пигментная сеть – белые блестящие полосы (72,8%). Диагностическая эффективность алгоритма «по 3 признакам» составила 93,0%, алгоритма «по 7 признакам» – 90,5% [5]. Алгоритм «по 3 признакам» предпочтительно использовать на первичном приеме пациентов в качестве скринингового варианта, а алгоритм «по 7 признакам» – для подтверждения диагноза.

Выявляемость меланомы в настоящее время резко возросла, поскольку методы обнаружения становятся все более совершенными, малоинвазивными [19]. Кроме того, технологические достижения в области фотографии всего тела (ТВР – Total Body Photography) [18] и искусственного интеллекта [31], а также расширение доступа к большим базам данных высококачественных аннотированных изображений [34] за последнее десятилетие открыли возможность автоматизированной оценки отдельных поражений и общий риск меланомы. Поддержка принятия клинических решений на основе искусственного интеллекта является особенно многообещающей областью исследований [41].

С появлением цифровой компьютерной дерматоскопии изменения параметров кожных образований можно установить с помощью компьютерного анализа изображений, который характеризуется объективностью и воспроизводимостью. Наряду с воспроизводимостью, основным преимуществом компью-

терной дерматоскопии является быстрая и точная цифровая запись изображений образований кожи, которая позволит в динамике анализировать изменения анализируемых параметров образований (размер, форма, цвет и др.), которые являются высокоспецифичными для злокачественной меланоцитарной прогрессии. Так как известно, что у людей, перенесших меланому кожи, повышен риск развития повторной меланомы и других злокачественных опухолей [14; 15]. С помощью компьютерной дерматоскопии выявлено, что типичные и диспластические невусы могут незначительно увеличиваться в размерах, но сохраняют свою симметричную форму и редко формируют новые дерматоскопические структуры.

Согласно модели Кларка патогенез меланомы предполагает, что для перехода от меланоцитов к злокачественной меланоме требуются многочисленные этапы [16], в том числе образование «простых» невусов, диспластических невусов, меланомы *in situ* и инвазивной меланомы. Следовательно, диспластические изменения, которые наблюдаются в невусах часто относят к так называемым факультативным формам предрака [35; 39]. Тогда как несмотря на использование современных молекулярных методов диагностики, нет единого мнения относительно того, является ли диспластический невус истинным предвестником меланомы, отдельным типом невуса или диагностической дилеммой [32]. Нерешенная проблема заключается в том, что не существует ни клинических, ни гистопатологических, ни молекулярных критериев, позволяющих провести различие между диспластическими невусами и ранней меланомой. В этом случае дерматоскопия остается единственным количественным, легко применимым и воспроизводимым диагностическим инструментом для решения этой проблемы.

Отмечается, что повышение точности диагностики связано в большей части с повышением специфичности анализируемых параметров невусов и меланомы, но беспигментные меланомы по-прежнему представляют трудность для дерматоскопии [26].

Новые технологии, появившиеся за последнее десятилетие, призваны еще больше повысить точность обнаружения меланомы с помощью 3D-фотографии всего тела (3D-TBP) и последовательной дерматоскопической визуализации, а также расширить охват специализированных обследований в сельских, отдаленных и недостаточно обслуживаемых районах через мобильную теледерматологию и телемедицину. Подобный мониторинг особенно актуален в случае большого количества невусов или меланомой в личном или семейном анамнезе, поскольку она позволяет клиницистам отслеживать изменения большого количества невусов на теле человека, что является маркером номер один злокачественной трансформации [17; 20]. Более половины всех меланом впервые замечают сами пациенты или члены их семей, и самостоятельный осмотр кожи в настоящее время является рекомендуемым уровнем мониторинга [8; 36; 42]. Мобильные дерматоскопы с приложениями для телемедицины, возможно, в конечном итоге применять для регулярного самообследования кожи с теледерматологией, особенно для пациентов с высоким риском развития меланомы, которые нуждаются в частом наблюдении [21; 25]. TBP с последовательной цифровой дерматоскопией, вероятно, станет новым стандартом для облегчения раннего выявления и предотвращения прогрессирующего и метастатического заболевания. TBP будет дополнительно дополнен когнитивными вычислениями [41], поскольку алгоритмы искусственного интеллекта разрабатываются для обеспечения сортировки, поддержки принятия клинических решений и оценки риска на основе не только визуализации невуса, но и глубокого фенотипирования, а именно оценки всей поверхности кожи на наличие фенотипических признаков генетической предрасположенности (количество, тип и распределение веснушек и невусов), а также признаков экологического риска путем оценки степени повреждения УФ-излучением на больших участках кожи.

Западные исследователи отмечают эффективность программ ранней диагностики меланомы кожи, включающие обучение пациентов самообследованию и регулярное медицинское наблюдение за лицами из групп риска. Так, Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) ре-

комендует ежегодный осмотр дерматологом, который следует дополнять ежемесячным самообследованием. С 1999 г. по инициативе дерматологов Бельгии разработана акция «День диагностики меланомы», которая до настоящего времени регулярно проводится в странах Европы, с 2004 г. – в России. Целью данного мероприятия является привлечение внимания населения к вопросам профилактики и своевременной диагностики опухолей кожи на ранних стадиях, массовое доступное обследование населения. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 г. №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» определена основная цель диспансеризации – снижение смертности населения, что при злокачественных опухолях кожи (ЗОК) может быть достигнуто ранней диагностикой. В Приказе Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. №924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология» дерматоскоп включен в перечень оснащения кабинета врача-дерматовенеролога.

В связи с вышесказанным задача нашего исследования состоит в автоматизации процесса оценки изображения, что приведёт к оптимизации работы врача.

Особенности информационных систем автоматизации ABCD-анализа

Пациенты из группы риска как правило соглашаются на регулярные осмотры у врача, чтобы не упустить момент перерождения кожного образования. У каждого пациента может быть несколько десятков образований, и каждое из них может представлять опасность, поэтому необходимо осуществлять регулярные осмотры. К сожалению, пациентам не всегда удаётся посещать все приемы у врача. Кроме того, фиксирование изменений образований очень кропотливый процесс, а зафиксировать необходимо начало изменений. На основе перечисленных особенностей диагностики можно сделать вывод о необходимости частичной автоматизации процесса и построения автоматизированной системы. Система должна быть именно автоматизированной, а не автоматической, так как лицом, принимающим решение в вопросе, связанном со здраво-

охранением, всегда должен быть эксперт. Работа врача как эксперта в предметной области формализована в виде оценки образования по признакам, которые составляют ABCDE-анализ [1].

Одним из первых исследований по автоматизированной оценке образования была работа, выполненная в Великобритании в 2003 году. Разработанное в ходе исследования решение позволяло осуществлять диагностику при помощи алгоритмов, основанных на нейронных сетях (DANAOS). Полученная нейросеть, которая по изображениям определяла наличие ABCD признаков, способна разделить представляемые ей объекты на два класса злокачественные и доброкачественные. Группа исследователей из Московского Физико-Технического института также занималась подобной задачей, в ходе которой создала нейронную сеть для классификации изображений. Полученное решение было основано на глубоких нейронных сетях [2].

Однако основным недостатком перечисленных исследований является отсутствие интерпретируемости решения, полученного в результате работы модели. Отличительной особенностью работы системы является формирование модели временного ряда по метрикам выделенным в ABCDE-анализе.

На вход поступает фотография меланомы (рис. 2), размером 600x450 пикселей [38].

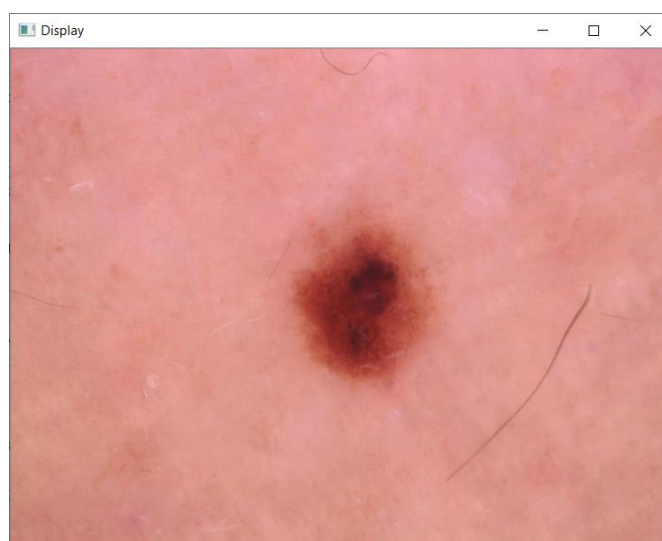


Рис. 2. Пример изображения пигментного новообразования [43]

Полученная фотография преобразовывается в черно-белый цвет, чтобы найти контуры изображения (рис. 3). Для удобства вырезается участок с образованием.



Рис. 3. Участок образования в пороговой обработке

Расчет асимметрии изображения.

Полученное черно-белое изображение делится пополам при помощи линии, проходящей через центр изображения. При расчете асимметрии изображения в рамках ABCDE-анализа не учитывается часть информации об изображении, отвечающая за цвет, так как существует отдельная метрика.

Пиксель считается относящимся к изображению, если он соответствует с учетом настраиваемого порогового значения k_{active} .

$$f_{active} = (pixel_red + pixel_green + pixel_blue)/765 \begin{cases} < k_{active} = 0 \\ > k_{active} = 1 \end{cases}; (1),$$

где:

– $pixel_red$, $pixel_green$ и $pixel_blue$ – составляющие одного пикселя по цветам,

– k_{active} – настраиваемый коэффициент, определяющий процент активных пикселей, чем он ближе к 0, тем больше пикселей становятся активными в ходе предобработки.

После происходит наложение одной части на другую для вычисления отношения пересечения частей изображения.

$$f_{asymmetry,\varphi} = \left(\sum_{i=0}^{iHeight} \sum_{j=0}^{iWidth/2} (left[i,j] - right[iHeight - i, iWidth/2 - j]) \right) / (iHeight \times iWidth \times 2); \quad (2)$$

где:

– $iHeight$ и $iWidth$ – размеры изображения по горизонтали и вертикали;
 – массивы $left$ и $right$ – представляет собой части преобработанного изображения, полученные в результате сечения;

– φ – угол поворота, меняющийся от 0 до 360 градусов.

Для расчета метрики асимметричности изображения необходимо провести эту процедуру используя несколько линий сечения, поэтому исходное изображение поворачивается на 10 градусов и вычисление метрики асимметричности происходит снова. Производится 36 расчетов, что позволяет оценить значение асимметрии изображения. Результатом метрики вычисления асимметрии является среднее значение по измерениям изображения при разных углах поворота.

$$f_{asymmetry,all \varphi} = (\sum_{\varphi=0^{\circ}}^{360^{\circ}} f_{asymmetry,\varphi}) / 36; \quad (3),$$

Результат данной метрики нормируется от 0 до 1, где 0 означает полную симметричность изображения.

Для данного изображения процент асимметрии равен 0,43. Подобный подход к расчету асимметрии оригинален и не зависит от разности в цвете пикселей. Решение, предложенное в библиотеке OpenCV, предполагает расчет асимметрии с учетом цвета отдельных пикселей, что противоречит разделению метрик ABCD-анализа [3].

Для расчета метрики границы выделенного образования необходимо рассчитать периметр и площадь его на изображении. Также необходимо учесть размер изображения, т.к. фотографии от врача и от пользователя могут быть разного размера.

После этого высчитывается значение параметра по формуле:

$$f_{border} = \left(\frac{P^2}{2\pi S} \right) / (h * w); \quad (4),$$

где:

- P – периметр;
- S – площадь;
- h и w размеры изображения по вертикали и горизонтали.

Для удобства в дальнейшем необходимо нормировать значение метрики от 0 до 1. Для данного образования это 5,8.

После расчета значений метрик по изображению система проверяет, проходил ли этот пациент диагностику ранее, и в случае наличия результатов предыдущего обследования, его параметры вместе с только что выявленными на текущей фотографии передаются в модель временного ряда, по которому может быть сформирован прогноз.

Результатом диагностики будет являться рекомендация о прохождении более подробного молекулярно-генетического обследования в случае, если по выявленным параметрам наблюдается отклонение в параметрах образования от нормы или существенные изменения с момента последнего наблюдения. В ином случае пациенту будет предложено пройти диагностику повторно через определенный врачом интервал.

Заключение. Были рассмотрены наиболее распространенные методики и подходы к оценке новообразований. В результате рассмотрения было принято решение формировать принципы работы модуля информационной системы по анализу макро-изображений на основе ABCDE-анализа. В ходе исследования был разработан модуль первичной диагностики фотографического изображения меланомы. В статье предложены метрики для оценки асимметрии и границы новообразования. К дальнейшим направлениям развития исследования можно отнести, используя архив фотоизображений невусов и меланомы лаборатории морфологии Научно-исследовательского центра фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии:

- выделение метрик для цвета и размера новообразования;
- корректировка метрик на основе открытых и внутренних закрытых наборах данных;

– построение прогнозных моделей для критериев и объединение их результатов для формирования лингвистической рекомендации;

– проработка исследовательского и пользовательского интерфейса для работы с данными и моделями.

Список литературы

1. Британский журнал дерматологии [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.maxmedical.ru/scientific/DANAOS_RU_EN.pdf (дата обращения: 17.05.2022).

2. Гаврилов Д.А. Автоматизированная диагностика меланомы кожи на основе математической модели искусственной сверточной нейронной сети / Д.А. Гаврилов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/299/260> (дата обращения: 17.05.2022).

3. Давыдов М.И. Меланоцитарные невусы / М.И. Давыдов, В.И. Чиссов, В.А. Молочков // Практическая медицина. – 2011. – Т. 5, №37. – С. 36–40.

4. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей кожи / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2012. – №. 2. – С. 61.

5. Мамунов М.В. Диагностическая эффективность основных дерматоскопических симптомов и алгоритмов для выявления меланомы кожи / М.В. Мамунов, А.В. Патрушев // Клиническая медицина. – 2021. – Том 40, №1. – С. 45–52.

6. Новик А.В. Меланома кожи: новые подходы / А.В. Новик // Практическая онкология. – 2011. – №. 1. – С. 12.

7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 16.03.2010 №151н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой».

8. Саламова И.В. Проблема профилактики меланомы кожи у пациентов с множественными невусами / И.В. Саламова, В.В. Мордовцева, И.А. Ламоткин // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №2. – С. 110–14.

9. Соьер Г.П. Дерматоскопия / Г.П. Соьер, Д. Аргенциано, Р. Гофман-Велленгоф, А. Залаудек; пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 240 с. : ил.
10. Соколов Д.В. Дерматоскопия в ранней диагностике и скрининге меланомы кожи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.В. Соколов. – М., 2009. – 25 с.
11. Bastian В.С. The molecular pathology of melanoma: An integrated taxonomy of melanocytic neoplasia // *Annu Rev Pathol.* 9:239–271. 2014.
12. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options // *Scientifica.* – 2013. – P. 22.
13. Bevona C., Goggins W., Quinn T., Fullerton J., Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi // *Arch. Dermatol.* 139, 1620–1624; discussion 1624 (2003).
14. Bradford P.T., Freedman D.M., Goldstein A.M., Tucker M.A. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma // *Arch. Dermatol.* 2010;146 (3):265–72.
15. Caini S., Boniol M., Botteri E., Tosti G., Bazolli B., Russell-Edu W., Giusti F., Testori A., Gandini S. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis // *J. Dermatol. Science.* 2014;75(1):3–9.
16. Clark W.H. et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma // *Human Pathology.* – 1984. – Vol. 15, №12. – P. 1147–1165.
17. Fernandes N.C. The risk of cutaneous melanoma in melanocytic nevi // *An. Bras. Dermatol* 2013;88(2):314–15.
18. Fried L., Tan A., Bajaj S., Liebman T.N., Polsky D., Stein J.A. Technological advances for the detection of melanoma: Part I. Advances in diagnostic techniques // *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83:983–92.
19. Glasziou P.P., Jones M.A., Pathirana T., Barratt A.L., Bell K.J. Estimating the magnitude of cancer overdiagnosis in Australia // *Med J Austral.* (2020) 212:163–8.

20. Haenssle H.A., Mograby N., Ngassa A., Buhl T., Emmert S., Schön M.P., Rosenberger A., Bertsch H.P. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas // *JAMA. Dermatol.* 2016; 152(3):291–98.

21. Janda M., Horsham C., Koh U., Gillespie N., Loescher L.J., Vagenas D., et al. Redesigning skin cancer early detection and care using a new mobile health application: protocol of the SKIN research project, a randomised controlled trial // *Dermatology.* (2019) 235:11–8.

22. Kim J.K., Nelson K.C. Dermoscopic features of common nevi: a review // *Dermoscopy* 2012;147(2):141–8).

23. Koh U., Horsham C., Soyer H.P., Loescher L.J., Gillespie N., Vagenas D., et al. Consumer acceptance and expectations of a mobile health application to photograph skin lesions for early detection of melanoma // *Dermatology.* (2019) 235:4–10.

24. Kolm I., French L., Braun R.P. Dermoscopy in the xxi century: past, present and future // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2010;145(1):99–110.

25. Kong F., Horsham C., Rayner J., Simunovic M., O'Hara M., Soyer H.P., et al. Consumer preferences for skin cancer screening using mobile teledermoscopy: a qualitative study // *Dermatology.* (2020) 236:97–104.

26. Lee K.J., di Meo N., Yelamos O., Malvey J., Zalaudek I., Soyer H.P. *Dermoscopy confocal microscopy* // *Cutaneous Melanoma*. 6th ed. Cham: Springer (2019) 1–50.

27. Long G.V. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 29, 1239–1246 (2011).

28. Mort R.L., Jackson I.J., Patton E.E. The melanocyte lineage in development and disease // *Development* 142, 620–632 (2015).

29. OpenCV-Python Tutorials [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://docs.opencv.org/4.x/d6/d00/tutorial_py_root.html (дата обращения: 05.03.2022).

30. Patel S., Kim D., Lacey C. GNA-11 mutation in a patient with cutaneous origin melanoma: a case report // *Journal of Medicine.* – 2016. – №95. – P. 23–27.

31. Puri P., Comfere N., Drage L.A., Shamim H., Bezalel S.A., Pittelkow M.R., et al. Deep learning for dermatologists: Part II. Current applications // *J Am Acad Dermatol.* (2020).
32. Roesch A., Burgdorf W., Stolz W., Landthaler M. Dermatoscopy of «dysplastic nevi»: A beacon in diagnostic darkness // *European journal of dermatology: EJD* 16(5):479–93).
33. Rose S.E., Argenziano G., Marghoob A.A. Melanomas difficult to diagnose via dermoscopy *Dermoscopy in the xxi century: past, present and future // Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2010, 145(1):111–26.
34. Rotemberg V., Kurtansky N., Betz-Stablein B., Caffery L., Chousakos E., Codella N., et al. A patient-centric dataset of images and metadata for identifying melanomas using clinical context // *Sci Data.* 2021; 8: 34.
35. Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas // *Cancer origins,* volume 16, 2016, 345–358.
36. Shellenberger R., Nabhan M., Kakaraparthi S. Melanoma screening: a plan for improving early detection // *Ann. Med.* 2016; 48(3):142–48.
37. Shitara D. et al. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features // *Am. J. Clin. Pathol.* 142, 485–491 (2014).
38. SIIM-ISIC Melanoma Classification [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.kaggle.com/c/siim-isic-melanoma-classification> (дата обращения: 05.03.2022).
39. Srivastava S., Ghosh S., Kagan J., Mazurchuk R. The PreCancer Atlas (PCA) // *Trends Cancer.* – 2018. – 4:513–4.
40. Stanganelli I., Dirk M., Elston MD. *Dermoscopy // Clinical Procedures,* 2018.
41. Tschandl P., Rinner C., Apalla Z., Argenziano G., Codella N., Halpern A., et al. Human-computer collaboration for skin cancer recognition // *Nat Med.* (2020) 26:1229–34.

42. Xavier M.H., Drummond-Lage A.P., Baeta C., Rocha L., Almeida A.M., Wainstein A.J. Delay in cutaneous melanoma diagnosis: sequence analyses from suspicion to diagnosis in 211 patients // *Medicine*. 2016; 95(31):e4396.

43. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.kaggle.com/code/nxrprime/siim-d3-eda-augmentations-and-resnext/data> (дата обращения: 17.05.2022).