

Учреждение образования  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИНФОРМАТИКИ И РАДИОЭЛЕКТРОНИКИ

УДК 004.932

СПРИНДЖУК  
Матвей Владимирович

**СИСТЕМА АНАЛИЗА МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ  
ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского  
назначения

Минск 2019

Работа выполнялась в учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники».

Научный руководитель **Лыньков Леонид Михайлович**, доктор технических наук, профессор, заместитель главного редактора журнала «Доклады БГУИР»

Официальные оппоненты: **Дудкин Александр Арсентьевич**, доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией идентификации систем государственного научного учреждения «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»

**Боброва Наталья Леонидовна**, кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры микропроцессорных систем и сетей учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Оппонирующая организация **Белорусский государственный университет**

Защита состоится 6 февраля 2020 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 02.15.06 при учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 6, корп. 1, ауд. 232, тел. 293-89-89, e-mail: dissovet@bsuir.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники».

Автореферат разослан «30» декабря 2019 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат технических наук, доцент

**О. В. Бойправ**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Современные медицинские технологии нуждаются в усовершенствовании программного обеспечения для решения прикладных задач, в том числе для обработки и оценки микроскопических изображений гистопатологических объектов. Ключевыми компонентами таких систем являются алгоритмы отображения данных, поступающих с оптических приборов, модели, методы, методики, алгоритмы и программные технологии для обработки клинических и лабораторных данных с конечной целью формирования рекомендаций по принятию диагностических решений. Известен ряд систем обработки медицинских изображений для применения в гистологии и патоморфологии: CellProfiler, Scion, HistomicsTK, компьютеризированные версии окулярных гратикул, программное обеспечение для анализа микроскопических изображений ангиогенеза AngioPath, программный комплекс анализа полнослайдовых изображений опухолей SlideToolKit. Эти системы позволяют определить число и площадь микрососудов, их периметр, параметры размера и формы распознанных объектов интереса. Однако они являются либо достаточно универсальными, либо ориентированными на специальные приложения. Поэтому они, как правило, малоприспособлены для изучения проблем онкологической патоморфологии. Особенно это касается вычислительных экспериментов, необходимых для изучения возможностей прогнозирования развития карцином. В частности, в них не используется аппарат текстурного анализа, практически отсутствуют средства отображения для построения морфометрических биомаркеров, которые можно использовать при диагностике онкозаболеваний. В то же время методы патоморфологической морфометрии с использованием окулярных вставок, которые повсеместно используются сегодня во врачебной практике, являются весьма трудоемкими и требуют больших затрат времени.

В связи с вышеизложенным разработка новых взаимоувязанных программно-алгоритмических средств обработки изображений опухолевых микрососудов является актуальной научно-практической задачей, решение которой имеет важное значение для повышения качества диагностики и вторичной профилактики онкологических заболеваний.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами) и темами**

Диссертационное исследование выполнялось в рамках следующих проектов:

1. Международный проект МНТЦ В-1682 «Исследование ангиогенеза рака яичников с целью совершенствования диагностики и лечения»

заболевания, находящегося на пятом месте в мире среди причин смертности у женщин»; период выполнения 2009–2012 гг.

2. Государственная программа фундаментальных научных исследований «Разработка интеллектуальных методов поддержки решений, распознавания образов и обработки информации»; задание «Определение и исследование перспективных междисциплинарных задач информатики, медицины и биологии», № ГР 20101157, период выполнения 2010 г.

3. Государственная программа научных исследований «Информатика и космос, научное обеспечение безопасности и защиты от чрезвычайных ситуаций»; задание 1.1.01 «Модели, методы и алгоритмы обработки, анализа и распознавания биомедицинских данных и изображений и разработка на их базе информационных систем нового поколения», № ГР 20114813, период выполнения 2011–2013 гг.

4. Государственная программа научных исследований «Информатика и космос, научное обеспечение безопасности и защиты от чрезвычайных ситуаций»; подпрограмма «Информатика», задание 1.03 «Методы и алгоритмы анализа и распознавания биомолекулярных данных, медицинских сигналов, изображений и разработка на их базе распределенных медицинских информационно-аналитических систем», № ГР 20143747, период выполнения 2014–2015 гг.

5. Государственная программа научных исследований «Информатика, космос и безопасность»; подпрограмма «Информатика и космические исследования»; задание 1.5.02 «Модели, методы, алгоритмы анализа интеллектуальной обработки и анализа молекулярно-генетических, клинических, лабораторных данных, изображений, речевой информации и разработка на их основе прототипов информационных технологий и систем в интересах отечественного здравоохранения», № ГР 20161098, период выполнения 2016–2018 гг.

### **Цель и задачи исследования**

Целью диссертационной работы является разработка комплекса взаимосвязанных программно-алгоритмических средств обработки и анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей, основанных на методах распознавания образов, компьютерного анализа данных и машинного обучения и направленных на повышение качества автоматизированной диагностики онкологических заболеваний.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи.

1. Провести анализ предметной области, в рамках которого:

– на примере анализа эпителиального рака яичников и папиллярного рака щитовидной железы выявить закономерности между значениями биомаркеров рака, рецидивом и метастазированием карцином;

– предложить новые наборы морфометрических биомаркеров для повышения качества диагностики анализом изображений лимфангиогенеза.

2. Разработать алгоритмы отображения (соответствия), анализа и обработки микроскопических изображений опухолей для построения морфометрических биомаркеров, количественной оценки общей морфологической картины лимфангиогенеза и анализа морфологии карцином.

3. Разработать методику для приготовления опухолевых образцов (препарируемого материала, слайдов и самих фотоснимков), ориентированных на компьютерную диагностику и методику прогноза развития злокачественных опухолей, основанную на анализе патогистологических изображений лимфангиогенеза.

4. Разработать автоматизированную систему анализа изображений, обеспечивающую поддержку принятия решений врачами-онкологами при диагностике и прогнозе эндокринных карцином.

### **Научная новизна**

1. Впервые выявлены закономерности между значениями биомаркеров рака, полученных с микроскопических изображений, и рецидивом и метастазированием карцином. На основании выявленных закономерностей предложен новый набор морфометрических биомаркеров, которые за счет использования количественных характеристик патоморфологических изображений учитывают специфику развития онкологических заболеваний. На примере эпителиального рака яичников и щитовидной железы показано, что такими характеристиками являются однородность распределения микрососудов опухоли, относительные размеры крупных и мелких сосудов, текстурные параметры. Установлена зависимость между меньшими значениями относительной площади, занимаемой лимфатическими микрососудами, меньшей однородностью их распределения на изображениях и рецидивом эпителиального рака яичников.

2. Предложен набор алгоритмов отображения и анализа цифровых изображений для построения набора патоморфологических биомаркеров, отличающийся от существующих использованием однородности распределения микрососудов карцином, вычислением текстурных параметров, учетом долей условно крупных и мелких сосудов опухоли. Предложена методика прогноза развития карцином, основанная на технологиях компьютерного анализа и машинного обучения, которая обеспечивает повышение достоверности прогнозирования развития рака.

3. Предложена и спроектирована архитектура системы анализа изображений, реализующая алгоритмы и методики подготовки изображений, построения информационных признаков (морфологических биомаркеров), прогноза развития карцином, ориентированная на автоматизированную диагностику и обеспечивающая интеллектуальную поддержку принятия решений.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Алгоритмы отображения, анализа и обработки микроскопических изображений для построения морфометрических биомаркеров патоморфологических изображений микрососудов опухолей, основанные на новых количественных характеристиках лимфатических сосудов эндокринных злокачественных опухолей, что позволяет строить описание лимфангиогенеза, обеспечивающее более точный прогноз развития карцином.

2. Методики обработки патоморфологических изображений и прогноза развития злокачественных опухолей, основанные на наборе морфометрических биомаркеров, машинном обучении для выяснения относительного веса значений биомаркеров как предикторов опухолевого развития и дискриминирующей силы их отдельно и в ансамблях, что в совокупности позволяет повысить достоверность диагностики рецидива эпителиального рака яичников и метастазирования папиллярного рака щитовидной железы.

3. Система анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей, отличающаяся применением наборов новых для данной предметной области морфометрических биомаркеров и методиками обработки данных, формирующих пространство информативно значимых для диагностики и прогноза развития рака признаков, что позволяет обеспечить комплексный системный подход к диагностике онкологических заболеваний, повышает достоверность диагностики и прогнозирования развития рака и до 6 раз уменьшает (по сравнению с методами морфометрии, использующими окулярные вставки) время анализа данных.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Основные результаты диссертации получены соискателем лично.

В публикациях с соавторами вклад соискателя определяется рамками излагаемых в диссертации результатов. Научный руководитель д-р техн. наук, проф. Л. М. Лыньков принимал участие в определении целей и задач исследования. Кандидат биол. наук А. П. Кончиц оказывал консультативную помощь по вопросам разработки программного обеспечения и участвовал

в разработке программного обеспечения на языке Delphi. Доктор мед. наук, проф. Ю. Е. Демидчик, канд. мед. наук, доц. С. Е. Шелкович и д-р мед. наук М. В. Фридман предоставили клинические данные, выполнили их подготовку для исследования и участвовали в обсуждении результатов диссертационной работы. Научные сотрудники А. Л. Богуш, В. В. Ляховский, А. В. Шукелович и А. А. Дмитрук участвовали в съемках изображений опухолей. Кандидат техн. наук В. А. Ковалев и д-р физ.-мат. наук, член-корр. НАН Беларуси, проф. А. В. Тузиков участвовали в обсуждении промежуточных результатов работы в рамках выполнения проектов с 2010 по 2015 гг. Научный сотрудник С. Е. Дашинская и кандидат физ.-мат. наук, доцент, ведущий научный сотрудник В. А. Гайко участвовали в редактировании текста статьи [16].

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования получены при апробации на клиническом материале Минского городского онкологического диспансера и Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО). Основные положения диссертационной работы обсуждались и докладывались на 9-й Международной конференции по цифровым технологиям (Зилина, Словацкая Республика, 29–31 мая 2013 г.).

### **Опубликование результатов диссертации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 21 научной работе, из которых 9 статей в журналах, соответствующих требованиям, изложенным в п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом приблизительно 6,9 авторского листа, 9 статей в научных рецензируемых журналах медицинской направленности, 1 статья в сборнике научных работ, 1 статья в сборнике материалов научной конференции, 1 патент, что составляет приблизительно 9,8 авторского листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, четырех глав с выводами по каждой главе, заключения, библиографического списка и приложений. Общий объем диссертации составляет 156 страниц, из которых 73 страницы основного текста, 62 рисунка на 20 страницах, 11 таблиц на 4 страницах, библиографический список из 140 источников на 20 страницах, список публикаций автора из 21 наименования на 3 страницах, 3 приложения на 36 страницах.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В первой главе описаны основные технические средства по оценке патогистологических изображений лимфатических капилляров для диагностики и прогноза эндокринных опухолей. Рассмотрены методы морфометрии ангиогенеза и лимфангиогенеза. Классическим морфометрическим параметром оценки сосудистой сети, который в настоящее время реализован практически во всех биомедицинских системах технического зрения, считается относительная площадь прокрашенных иммуномаркером микрососудов. Данный параметр не учитывает пространственные признаки визуализируемых объектов интереса. Известен способ подсчета числа микрососудов, разработанный Д. Челкли, суть которого заключается в применении окулярной сетки, разделенной на ячейки, с разбросанными точками. В зависимости от того, сколько обработанных маркером сосудов совмещается с точками сетки, вычисляется специфический дескриптор данного изображения. Однако этот способ имеет основной недостаток: одностороннее описание морфометрической картины опухоли, что также можно считать низкой информативностью такого биомаркера. Более того, существующие методы морфометрии с использованием окулярных вставок трудоемки и требуют больших ресурсов времени.

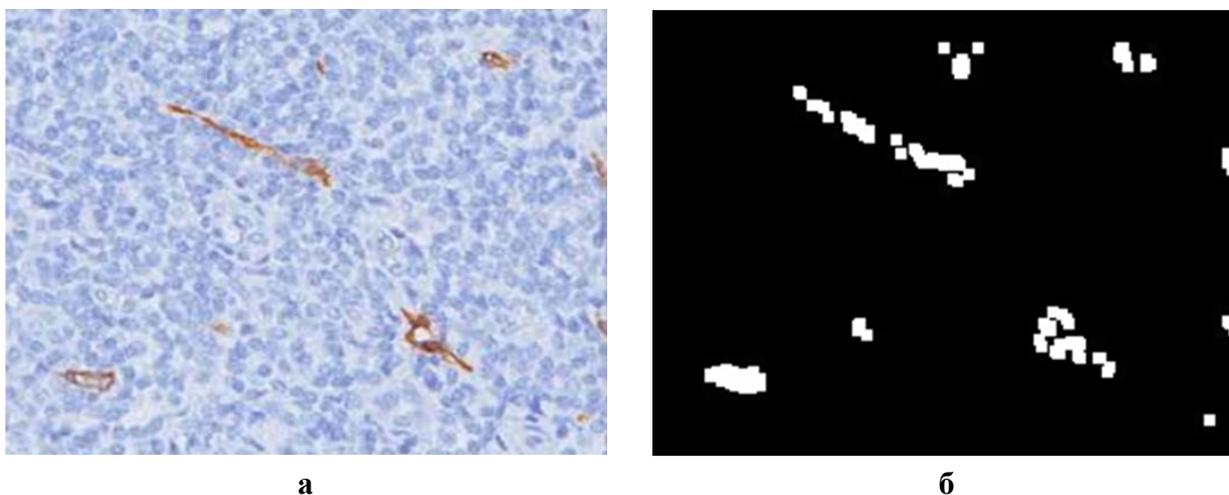
Поставлены задачи на разработку программно-алгоритмических средств отображения и анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей, основанных на методах распознавания образов, компьютерного анализа данных и машинного обучения.

Во второй главе осуществлено описание математического аппарата разрабатываемой системы анализа микроскопических изображений опухолевого лимфангиогенеза, обоснован выбор введения дополнительных параметров обработки патогистологических изображений лимфатических микрососудов. Рассмотрены физико-математические и инженерные аспекты оригинальных и уже существующих алгоритмов обработки изображений, необходимых для реализации поставленной цели и задач диссертации.

Представлен комплекс алгоритмов отображения и анализа элементов изображений для морфометрии микрососудов лимфангиогенеза злокачественных опухолей яичников и щитовидной железы, являющийся основой для разработки программных, информационных и методических средств системы анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей для извлечения информационных признаков (построения морфометрических биомаркеров).

Комплекс предназначен для анализа особенностей состояния морфологии карцином на основе выделения сосудов, сегментации и вычисления текстурных характеристик изображений. Основные алгоритмы комплекса вычисляют площадь обработанных маркером лимфатических сосудов, однородность распределения сосудов на изображении, относительные доли крупных сосудов, текстурные характеристики, а также цветовую деконволюцию. Данные морфометрии можно использовать для сравнительной оценки образцов опухоли, изучения динамики патоморфологической картины при прогрессировании заболевания, при воздействии лекарственных средств, оперативного лечения, ядов, физических факторов, радиации в частности.

Входными данными для алгоритмов являются изображения, на которых выделены специальными средствами маркирования микрососуды. Все алгоритмы комплекса имеют общие этапы предварительной обработки, в результате которых исходное RGB (красный, зеленый, синий) изображение представляется в цветовом пространстве HSL (оттенок, насыщенность, освещенность), выполняется пороговая сегментация для выделения сосудов (пиксел изображения считается принадлежащим сосуду, если его цветовые компоненты удовлетворяют условию  $H < 0,12$  и  $L < 0,7$ ), и преобразование изображения в бинарное (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Исходное изображение (а) и результат распознавания и сегментации объектов сосудов с последующей дилатацией (б)**

Алгоритм вычисления площади обработанных маркером лимфатических сосудов определяет отношение числа пикселей сосудов к общему числу пикселей изображения, что характеризует степень заполнения изображения сосудами злокачественной опухоли.

Алгоритм вычисления однородности распределения сосудов на изображении оценивает энтропию  $En$  распределения микрососудов злокачественной опухоли на изображении:

$$En = - \sum_{i=0}^t p_{ij} \cdot \ln(p_{ij}), \quad (1)$$

где  $t$  – число фрагментов изображения;

$p_{ij}$  – вероятность попадания пиксела сосудов в  $i$ -й фрагмент изображения.

Алгоритмы вычисления относительной доли крупных и мелких сосудов основаны на итерационном применении морфологического оператора эрозии, где количество итераций определяется эмпирическим путем, и вычислении отношения площадей сосудов на полученном и исходном изображении. Так решается задача разбиения множества сосудов на два класса: крупные и мелкие. Для изучения лимфангиогенеза такие алгоритмы применяются впервые. При этом доля крупных сосудов как морфометрический параметр показывает статистическую значимость как предиктор метастазирования карцином щитовидной железы и фактор прогноза рецидива рака яичников в моделях прогноза на основе алгоритмов машинного обучения. Алгоритм реализует итерационное преобразование:

$$F_{i+1}(x) = \overline{\Psi}(F_i(x)), \quad i = \overline{1,2}, \quad (2)$$

где  $F_i(x)$  – представление изображения  $x$ , подвергающееся векторному преобразованию на итерации  $i$ ;

$\overline{\Psi}$  – оператор эрозии крупных сосудов.

Алгоритм вычисления расстояний между центроидами сосудов опухоли (объектов интереса изображения) представляет пространственное расположение объектов в виде графа. Основными шагами алгоритма являются следующие.

Шаг 1. Вычисление координат центроидов распознанных объектов интереса, их маркирование как вершин графа.

Шаг 2. Построение ребер графа: соединение вершин между собой по типу триангуляции Б. Делоне.

Шаг 3. Вычисление функции евклидова расстояния между центроидами объектов, получение метрик построенного графа (средней длины ребер, площади треугольников, стандартных отклонений и отклонения расстояний между центроидами объектов).

Алгоритм цветовой деконволюции гистологических изображений реализует известный закон Ламберта – Бера и предназначен для сегментации изображений (выделения объектов интереса). К примеру, матрица оптической плотности для препаратов лимфангиогенеза имеет вид

R	G	B	
0,18	0,20	0,08	Гематоксилин
0,01	0,13	0,01	Эозин
0,10	0,21	0,29	D2-40

(3)

Разработанные алгоритмы в отличие от существующих обеспечивают более полноценную морфологическую картину распространения опухолевых сосудов, что способствует улучшению достоверности диагностики и прогноза развития опухолей.

В третьей главе приводится описание разработанной методики приготовления опухолевых образцов для количественной оценки опухолевого ангиогенеза и лимфангиогенеза, а также методики прогноза рецидива рака, основанной на интерпретации морфометрических биомаркеров, полученных с микроскопических изображений. Методика приготовления опухолевых образцов основана на стандартной процедуре подготовки патологоанатомических образцов частей удаленных опухолей, которая дополнена этапами сегментации изображений и построения биомаркеров – характеристик объектов, по которым в дальнейшем проводится диагностика онкологического заболевания.

Последовательность шагов методики обработки удаленных тканей опухолей и приготовления препаратов для компьютерной диагностики представлена на рисунке 2. Методика прогноза основывается на модели принятия решений, представленной на рисунке 3.

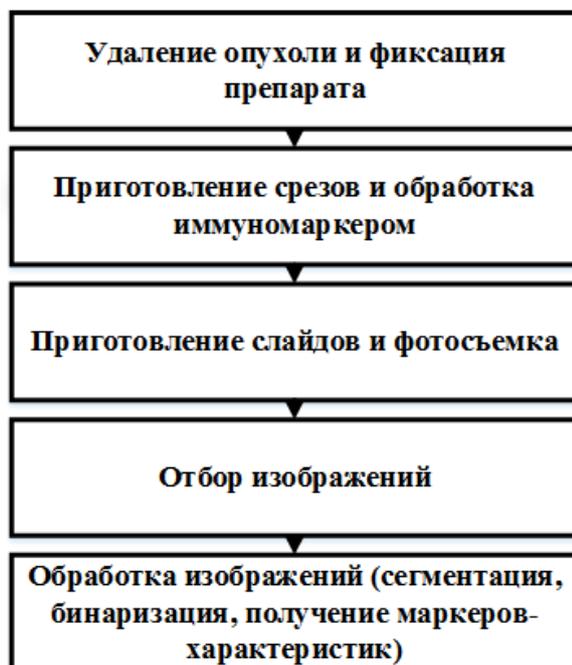


Рисунок 2. – Методика обработки опухолевых образцов

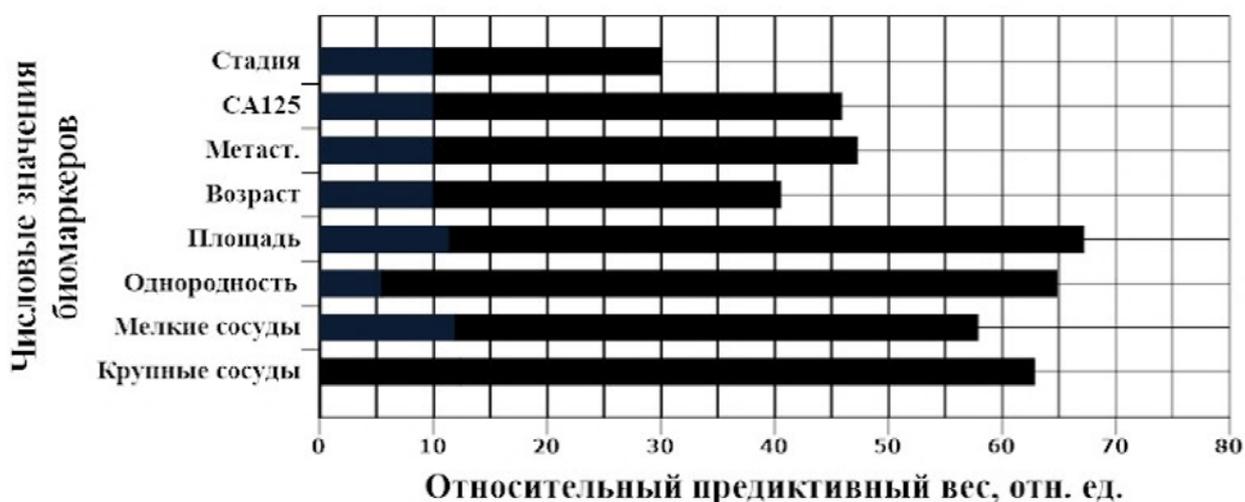


**Рисунок 3. – Общая схема модели принятия решения о включении пациента в группу риска по рецидиву карциномы яичников**

Готовятся изображения для анализа с помощью микроскопа с цифровой фотокамерой. Далее врачом-патоморфологом отбираются изображения, содержащие исключительно околоопухолевую зону (10 шт.). Вычисляются значения доли мелких объектов сосудистой сети, доли крупных сосудов, относительной площади, занимаемой сосудами, и однородности распределения сосудов на изображении. Строятся текстурные признаки изображений, выполняется их анализ и отбор значимых признаков, которые затем используются при обработке многомерных данных для вычисления прогноза развития злокачественной опухоли. Задача распознавания класса изображений решается процедурами поиска порогового значения

отобранного классификатора с применением алгоритмов бинарных и случайных деревьев.

Для прогноза развития клинического течения карциномы яичников также применяются маркеры генной экспрессии. Для сравнения предикторного веса характеристик, полученных с изображений, был использован маркер СА-125 как наиболее изученный и распространенный. Другими предикторами выступали возраст пациентов и стадия развития болезни. Вес предикторов был вычислен как индивидуально в моделях графов случайных лесов (рисунок 4), опорных векторов и бинарной логистической регрессии, так и в ансамбле предикторов нейронной сети.



**Рисунок 4. – Вес различных характеристик для прогноза рецидива карциномы яичников в модели графов случайных лесов**

Для исследования патоморфологии карцином щитовидной железы применялся иммуномаркер D2-40. Всего было 48 пациентов, у 34 наблюдалось метастазирование в регионарные лимфатические узлы.

В группе пациентов с диагнозом рака щитовидной железы доминировал класс таковых с наличием метастазов в лимфатические узлы, что говорит о характерных агрессивных экспансивных свойствах белорусских опухолей щитовидной железы. Значимым классифицирующим предиктором метастазирования была определена относительная доля крупных объектов сосудов с конкретным значением 0,95.

В рамках разработанной методики предложен алгоритм обработки значений текстурных параметров, который классифицирует изображения препаратов, обработанных маркерами CD31 (выделяет кровеносные сосуды), Ki67 (маркер активного деления клеток опухоли) и D2-40 (маркер лимфокапилляров), по наличию рецидива. Для этого используется линейный дискриминантный анализ. Значения общей классификации прогноза

дискриминантного анализа составили 50, 56 и 52 % для групп данных маркеров CD31, Ki67 и D2-40 соответственно ( $p$ -критерий значимости  $< 0,005$ ). Таким образом, видны значимые различия между классами текстурных параметров у пациентов с рецидивом болезни и без такового. Выявлены сравнительные различия в точности классификации методом опорных векторов и дискриминантным анализом при применении различных гистохимических маркеров. Ki67 маркер с первой функцией Р. Харалика (второй угловой момент) показал наименьшую ошибку классификации по методу дискриминантного анализа, которая составила 19 %.

Таким образом, выявлены закономерности между значениями биомаркеров рака, рецидивом и метастазированием, проявляющиеся на изображениях лимфатических сосудов злокачественных эндокринных опухолей, на основании которых предложен новый набор морфометрических биомаркеров, отличающихся от известных учетом специфики развития онкологических заболеваний за счет использования количественных характеристик патоморфологических изображений. Предложенная методика применима не только для обработки данных текстуры изображений, но и для биоинформатических (микроэррей – биочипы) и данных лазерной спектроскопии Рамана.

В четвертой главе приводятся сведения о разработке автоматизированной системы обработки микроскопических изображений. Разработанная система, представленная на рисунках 5 и 6, отличается от аналогов новым (обоснованным) набором морфометрических биомаркеров и методиками обработки данных, позволяющими формировать пространство информативных признаков, значимых для диагностики и прогноза развития рака.

Подсистема ввода/вывода изображений представляет аппаратную часть системы и состоит из микроскопа со встроенной фотокамерой Leica DMD 108, персональной электронно-вычислительной машины (ПЭВМ) с операционной системой Linux и базы данных (БД), созданной на основе системы управления базами данных MySQL. Интерфейс к базе данных реализован на основе системы управления контентом Drupal 7 и языков программирования PHP, JavaScript и HTML (язык гипертекстовой разметки).

Программную часть системы составляют разработанные в диссертации средства отображения данных. Модули предобработки и анализа данных реализуют методику подготовки образцов для анализа и алгоритмы построения биомаркеров. Они были реализованы программными технологиями языков Python, Delphi и плагинами ImageJ, созданными на языке программирования Java. Подсистема статистической обработки данных реализует разработанные методики обработки информации с применением скриптов Python, JMP SAS, STATA, StatsDirect, Statistica, Minitab, R.

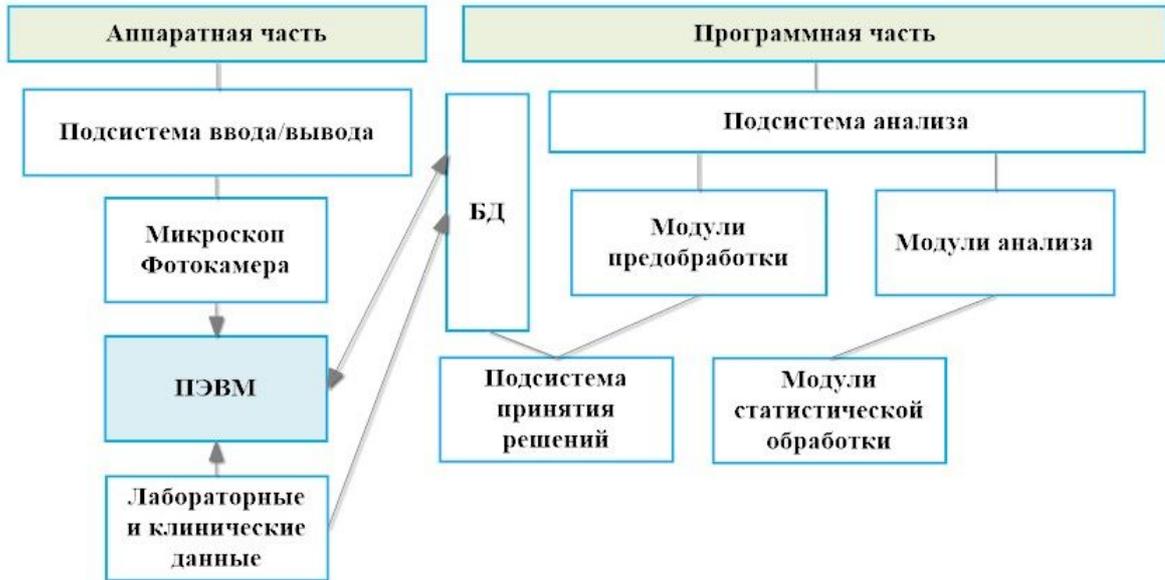


Рисунок 5. – Архитектура разработанной автоматизированной системы обработки микроскопических изображений

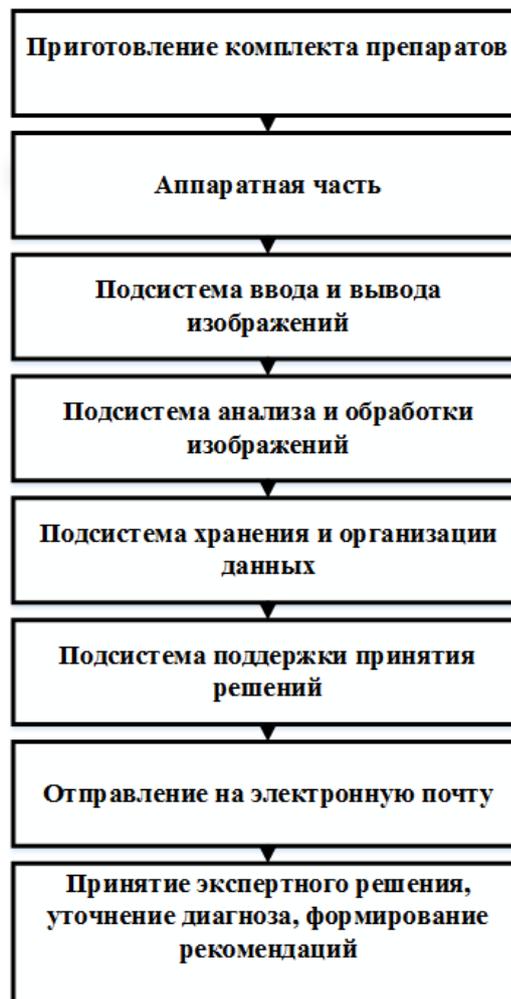


Рисунок 6. – Конвейер обработки информации системы

Подсистема поддержки принятия решений состоит из базы данных и модели принятия решения о принадлежности пациента к группе риска по рецидиву рака.

Последовательность операций при обработке изображений показана на рисунке 7. Результат отправляется посредством веб-коммуникации на электронную почту врачу-патологоанатому или всей научной команде исследователей.



**Рисунок 7. – Общая схема конвейера обработки изображений**

Разработанная система позволяет до 6 раз сократить по сравнению с традиционными методами (окулярных вставок и сеток-гратукул) время обработки микроскопических изображений при диагностике эндокринных злокачественных опухолей.

В приложениях представлены коды программного обеспечения, дополнительные медицинские иллюстрации, копии документов, подтверждающих внедрение результатов диссертации, и копия титульной страницы патента на изобретение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

Разработана система анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей, включающая вспомогательные средства отображения биомедицинской информации: алгоритмы, методики и программную технологию обработки данных гистопатологических изображений лимфангиогенеза. В рамках данной системы:

1) впервые предложен и обоснован набор морфометрических биомаркеров для описания патоморфологических изображений лимфангиогенеза, позволяющий определить:

– однородность распределения сосудов на изображениях, которая характеризует плотность упаковки и расположение в пространстве объектов сосудов;

– относительную долю крупных и мелких сосудов, которая описывает величину сосудов и их количество;

– текстурные характеристики на основе математических функций Р. Харалика, которые позволяют получать параметры изображений различной размерности (без применения сегментации или после ее осуществления) [1–5, 6, 9];

2) разработан комплекс алгоритмов обработки изображений для вычисления патоморфологических признаков лимфангиогенеза, имеющий в своем составе:

– алгоритм вычисления относительной площади лимфатических капилляров, основанный на выделении объектов сосудов по порогам параметров цвета объекта сосудов в цветовых пространствах RGB и HSL;

– алгоритм вычисления долевого состава сосудов опухоли, основанный на операциях морфологической эрозии на бинарном просегментированном изображении;

– алгоритм вычисления однородности распределения сосудов, основанный на сегментации объектов лимфатических сосудов с применением формулы энтропии информации, позволяющий более полноценно описывать морфологию опухолевого лимфангиогенеза и формировать ансамбли предикторов-биомаркеров для прогноза развития рака [3–8, 20, 21];

3) разработана методика (ориентированная на компьютерную диагностику) приготовления образцов опухолей с экспериментально обоснованным использованием морфо- и иммуномаркеров для выделения лимфатических сосудов, эндотелия кровеносных сосудов, опухолевых

клеток, находящихся в активной фазе клеточного цикла, включающая шаги обработки изображения опухолевого лимфангиогенеза, позволяющая формировать комплекты патоморфологических препаратов, ориентированных на применение для прецизионной микроскопии, адьювантной диагностики и вторичной профилактики рака [1, 3, 5, 6–9, 14–19];

4) разработана методика анализа морфометрических данных и прогноза развития злокачественных опухолей, основанная на представлении морфологии микрососудов опухолей и применении машинного обучения для выяснения относительного веса предикторов опухолевого развития и получения диагностически значимого интервала площади лимфатических капилляров, позволяющая включать в ансамбли предикторов биомаркеры различной природы, в том числе и получаемые с микроскопических изображений, учитывать патоморфологию рака для прогноза его развития, и обладающая потенциалом для улучшения показателей диагностики и вторичной профилактики рака [9, 10–13, 21].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации**

Данные, полученные обработкой изображений лимфангиогенеза, применяются при принятии решения о назначении антилимфоангиогенной терапии. Методика анализа морфометрических данных и прогноза развития злокачественных опухолей внедрена и используется на кафедре патологической анатомии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Морфометрию лимфангиогенеза целесообразно выполнять для фундаментального изучения морфологической картины различного рода опухолей, поэтому результаты диссертационного исследования могут быть использованы в различных сферах биомедицинских наук. Разработанное программное обеспечение используется практическими врачами, биологами и патоморфологами для изучения лимфангиогенеза и ангиогенеза. Разработанные алгоритмы отображения изображений для построения биомаркеров могут применяться в различных областях биологических, физических и геоинформационных наук для построения информационных признаков объектов интереса. Результаты диссертационного исследования использованы при разработке интеллектуальных систем поддержки принятия решений на основе анализа изображений различной физической природы.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Ангиогенез: программное обеспечение для исследования феномена и вопросы количественной оценки гистологических изображений / М. В. Спринджук, В. А. Ковалев, А. П. Кончиц, Ю. Е. Демидчик, М. В. Фридман, А. Л. Богуш, В. В. Ляховский // Врач и информационные технологии. – 2010. – Т. 3. – С. 38–46.

2. Computer-aided image processing of angiogenic histological samples in ovarian cancer / M. V. Sprindzuk, A. A. Dmitruk, V. A. Kovalev, A. L. Bogush, A. V. Tuzikov, M. V. Fridman // Journal of Clinical Medicine Research. – 2011. – Vol. 1 (5) – P. 249–261.

3. Спринджук, М. В. Цифровая обработка гистологических изображений: введение в область исследования и алгоритмы для морфометрии изображений ангиогенеза и лимфангиогенеза / М. В. Спринджук // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 4. – С. 68–76.

4. Спринджук, М. В. Прогнозирование рецидива рака яичников на основе компьютер-ассистированного морфометрического исследования / М. В. Спринджук, А. В. Шукелович, А. П. Кончиц // Доклады БГУИР. – 2013. – Т. 72. – С. 58–68.

5. The technology and algorithms for tumoral behavior prediction based on computerized lymphangiogenesis morphometry of D2-40 stained images / M. V. Sprindzuk, A. P. Konchits, A. V. Shukelovich, Y. E. Demidchik, S. E. Shelkovich, M. V. Fridman // Information Control Management Systems. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 65–71.

6. Методология, модели и алгоритмы обработки изображений лимфангиогенеза для сравнения и прогноза развития злокачественных опухолей / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц, Ю. Е. Демидчик, С. Е. Шелкович // Таврический вестник информатики и математики. – 2014. – № 2. – С. 88–100.

7. Морфометрические алгоритмы обработки изображений лимфангиогенеза для его полноценной количественной оценки и прогноза развития злокачественных эндокринных опухолей / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц, Ю. Е. Демидчик, С. Е. Шелкович // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 2. – С. 307–311.

8. Новые морфометрические алгоритмы обработки изображений лимфангиогенеза / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц, Ю. Е. Демидчик, С. Е. Шелкович // Доклады БГУИР. – 2015. – № 8 (94). – С. 103–106.

9. Спринджук, М. В. Методика обработки многомерных данных микроскопических изображений эндокринных карцином / М. В. Спринджук, Л. М. Лыньков // Доклады БГУИР. – 2018. – Т. 5 (115). – С. 72–76.

### **Статьи в других рецензируемых научных изданиях**

10. Спринджук, М. В. Ангиогенез: значение в современной медицине, ключевые аспекты патогенеза, проблемы оценки изображений, полученных при исследовании гистологических микропрепаратов / М. В. Спринджук, В. А. Ковалев, М. В. Фридман // Медицинская панорама. – 2009. – Т. 10. – С. 5–9.

11. Sprindzuk, M. V. Angiogenesis in thyroid malignant neoplasm: State of the art and advances of the modern digital pathology and nanotechnology / M. V. Sprindzuk // Journal of Clinical Pathology and Forensic Medicine. – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 16–34.

12. Sprindzuk, M. V. Angiogenesis in Malignant Thyroid Tumors / M. V. Sprindzuk // World Journal of Oncology. – 2010. – Vol. 1 (6) – P. 221–231.

13. Ангиогенез злокачественных опухолей щитовидной железы и яичников. Возможности цифровой обработки микроскопических изображений / М. В. Спринджук, В. А. Ковалев, А. А. Дмитрук, А. Л. Богуш, С. Е. Шелкович // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – Т. 3. – С. 9–24.

14. Спринджук, М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Морфология. – 2010. – Т. 3. – С. 4–13.

15. Спринджук, М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – Т. 5. – С. 15–20.

16. Ангиогенез в щитовидной железе / М. В. Спринджук, В. А. Ковалев, А. П. Кончиц, В. А. Гайко, С. Е. Дашинская // Военная медицина. – 2010. – Т. 10. – С. 132–140.

17. Спринджук, М. В. Коррелятивный анализ плотности лимфатических капилляров и параметров, полученных при анатомическом и гистологическом исследовании образцов папиллярного рака щитовидной железы в группе 43 педиатрических пациентов / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц, А. Л. Богуш // Хирург. – 2010. – Т. 11. – С. 37–44.

18. Спринджук, М. В. Опыт пилотного исследования патоморфологии лимфатических капилляров папиллярного рака щитовидной железы по данным обработки изображений, окрашенных маркером D2-40 / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц // Современные технологии в медицине. – 2011. – Т. 3. – С. 48–53.

19. Спринджук, М. В. Рост и развитие опухолевых лимфатических капилляров при папиллярном раке щитовидной железы / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3. – С. 28–32.

### **Статьи в сборниках материалов конференций**

20. The method for ovarian cancer prediction based on computerized morphometry of D2-40 stained images / M. V. Sprindzuk, A. P. Konchits, A. V. Shukelovich, Y. E. Demidchik, S. E. Shelkovich, M. V. Fridman // International Conference on Digital Technologies, Slovakia, Zilina, IEEE. – 2013. – Vol. 1. – P. 52–54.

### **Патент на изобретение**

21. Способ прогнозирования рецидива эпителиального рака яичников: пат. ВУ 20765 / М. В. Спринджук, А. П. Кончиц, Ю. Е. Демидчик, А. В. Шукелович, С. Е. Шелкович, М. В. Фридман. – Оpubл. 28.02.2017.

## РЭЗІЮМЭ

Спрынджук Мацвей Уладзіміравіч

### Сістэма аналізу мікраскапічных відарысаў лімфатычных капіляраў эндакрынных пухлін

**Ключавыя словы:** апрацоўка відарысаў, ангіягенез, лімфангіягенез, распазнаванне заканамернасцей, машыннае навучанне, прагноз.

**Мэта даследавання:** распрацоўка комплексу ўзаемаўвязаных праграма-алгарытмічных сродкаў апрацоўкі і аналізу мікраскапічных відарысаў лімфатычных капіляраў эндакрынных пухлін, заснаваных на метадах распазнавання вобразаў, камп'ютарнага аналізу дадзеных і машыннага навучання і накіраваных на павышэнне якасці аўтаматызаванай дыягностыкі анкалагічных захворванняў.

**Метады даследавання:** апрацоўка відарысаў, статыстычная апрацоўка дадзеных, машыннае навучанне, рэгрэсійны аналіз.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню выяўлены заканамернасці паміж значэннямі біямаркераў рака, атрыманых з мікраскапічных відарысаў, і рэцыдывам і метастазіраваннем карцыном; прапанаваны новы набор морфаметрычных біямаркераў, якія за кошт выкарыстання колькасных характарыстык патамарфалагічных відарысаў улічваюць спецыфіку развіцця анкалагічных захворванняў.

Прапанаваны набор алгарытмаў адлюстравання і аналізу лічбавых відарысаў для пабудовы набору патамарфалагічных біямаркераў. Прапанавана метадыка прагнозу развіцця карцыном, заснаваная на тэхналогіях камп'ютарнага аналізу і машыннага навучання, якая забяспечвае павышэнне якасці прагназіравання развіцця рака.

Прапанавана архітэктара сістэмы аналізу відарысаў, якая рэалізуе алгарытмы і метадыкі падрыхтоўкі відарысаў, пабудовы інфармацыйных прыкмет (марфалагічных біямаркераў), прагнозу развіцця карцыном, арыентаваная на аўтаматызаваную дыягностыку, і якая забяспечвае інтэлектуальную падтрымку прыняцця рашэнняў.

**Ступень выкарыстання і вобласць прымянення:** распрацаваныя праграма-алгарытмічныя сродкі апрацоўкі і аналізу мікраскапічных відарысаў прымяняюцца ў практычных даследаваннях і ў навучальных мэтах у Беларускай акадэміі паслядыпломнай адукацыі на кафедры паталагічнай анатоміі, а таксама можа выкарыстоўвацца лекарамі і біёлагамі на практыцы і патамарфалагамі для вывучэння лімфангіягенеза і ангіягенеза.

## РЕЗЮМЕ

Спринджук Матвей Владимирович

### **Система анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей**

**Ключевые слова:** обработка изображений, ангиогенез, лимфангиогенез, распознавание образов, машинное обучение, прогноз.

**Цель исследования:** разработка комплекса взаимоувязанных программно-алгоритмических средств обработки и анализа микроскопических изображений лимфатических капилляров эндокринных опухолей, основанных на методах распознавания образов, компьютерного анализа данных и машинного обучения и направленных на повышение качества автоматизированной диагностики онкологических заболеваний.

**Методы исследования:** обработка изображений, статистическая обработка данных, машинное обучение, регрессионный анализ.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые выявлены закономерности между значениями биомаркеров рака, полученных с микроскопических изображений, и рецидивом и метастазированием карцином; предложен новый набор морфометрических биомаркеров, которые за счет использования количественных характеристик патоморфологических изображений учитывают специфику развития онкологических заболеваний.

Предложен набор алгоритмов отображения и анализа цифровых изображений для построения набора патоморфологических биомаркеров. Предложена методика прогноза развития карцином, основанная на технологиях компьютерного анализа и машинного обучения, которая обеспечивает повышение качества прогнозирования развития рака.

Предложена архитектура системы анализа изображений, реализующая алгоритмы и методики подготовки изображений, построения информационных признаков (морфологических биомаркеров), прогноза развития карцином, ориентированная на автоматизированную диагностику и обеспечивающая интеллектуальную поддержку принятия решений.

**Рекомендации по использованию и область применения:** разработанные программно-алгоритмические средства обработки и анализа микроскопических изображений применяются в практических исследованиях и в учебных целях в Белорусской академии последипломного образования на кафедре патологической анатомии, а также могут использоваться врачами и биологами на практике и патоморфологами – для изучения лимфангиогенеза и ангиогенеза.

## SUMMARY

Sprindzuk Matvey Vladimirovich

### **System for the analysis of microscopic images of the endocrine tumoral lymphatic capillaries**

**Key words:** image processing, angiogenesis, lymphangiogenesis, pattern recognition, machine learning, prognosis.

**Work purpose:** the development of a set of interconnected software and algorithmic system components for processing and analyzing microscopic images of lymphatic capillaries of endocrine malignant tumours, based on the methods of pattern recognition, computer data analysis and machine learning and aimed at improving the quality of automated cancer diagnosis.

**Methods of research:** image processing, statistical data processing, machine learning, regression analysis.

**Obtained results and their novelty:** statistical patterns were revealed between the values of cancer biomarkers obtained from microscopic images and the relapse and metastasis of carcinomas. A new set of morphometric biomarkers is proposed which, based on the usage of quantitative characteristics of pathomorphological images, takes into account the specifics of the development of oncological diseases.

A set of algorithms for processing, displaying and analyzing digital images is proposed aiming at constructing a subset of pathomorphological biomarkers. A technique for predicting the growth and expansion of carcinomas based on computer analysis and machine learning technologies is proposed, which provides an increase in the quality of prediction of cancer progress.

The architecture of an image analysis system is proposed. It implements the algorithms and techniques for preparing images, constructing informational features (morphological biomarkers), predicting the development of carcinomas.

It is oriented towards an automated diagnostics and providing an intelligent decision support.

**Level and area of application:** the developed software and algorithmic tools for processing and analyzing the microscopic cancer pathomorphology images have been introduced in practical research and educational purposes at the Belarusian academy of postgraduate education at the department of pathological anatomy and can also be applied by practical biologists and pathomorphologists to study lymphangiogenesis and angiogenesis.

*Научное издание*

**Спринджук Матвей Владимирович**

**СИСТЕМА АНАЛИЗА МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ  
ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского  
назначения

---

Подписано в печать .  
Гарнитура «Гаймс».  
Уч. изд. л. .

Формат 60x84 1/16.  
Отпечатано на ризографе.  
Тираж 60 экз.

Бумага офсетная.  
Усл. печ. л. .  
Заказ .

---

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий №1/238 от 24.03.2014,  
№2/113 от 07.04.2014, №3/615 от 07.04.2014.  
Ул. П. Бровки, 6, 220013, г. Минск