

ISSN 1810-5033

# НОВОСТИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

# NEWS OF BIOMEDICAL SCIENCES

Научно-практический и научно-теоретический журнал

*НБ  
МН*

*Издается с января 2001 года  
Published since January, 2001*

*БНМ*

*Выходит четыре раза в год  
Published quartely*



**2020, Т. 20, № 4**

**МИНСК**

**РЕДАКЦИОННАЯ  
КОЛЛЕГИЯ:**

**В. А. Кульчицкий** (*главный редактор*),  
**А. Г. Чумак** (*зам. главного редактора*),  
**М. О. Досина** (*ответственный секретарь*),  
**О. Г. Тихонович** (*секретарь*),  
**Л. И. Арчакова, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин**  
**И. В. Залуцкий, В. В. Зинчук, С. Л. Кабак,**  
**В. Н. Калюнов, А. И. Кубарко,**  
**В. И. Кузнецов, Л. М. Лобанок,**  
**Н. Е. Максимович, А. Г. Мрочек,**  
**В. Н. Никандров, В. А. Переверзев,**  
**Ю. Я. Родионов, И. Н. Семененя,**  
**Е. И. Слобожанина, В. В. Солтанов,**  
**Н. Ф. Сорока, С. Н. Черенкевич**

**EDITORIAL  
BOARD:**

**V. A. Kulchitsky** (*Editor-in-Chief*),  
**A. G. Chumak** (*Associate Editor-in-Chief*),  
**M. O. Dosina** (*Responsible Secretary*),  
**O. G. Tichonovich** (*Secretary*),  
**L. I. Archakova, F. I. Vismont, S. V. Goubkin**  
**I. V. Zalutsky, V. V. Zinchuk, S. L. Kabak,**  
**V. N. Kaliunov, A. I. Kubarko, V. I. Kuznetsov,**  
**L. M. Lobanok, N. E. Maksimovich,**  
**A. G. Mrochek, V. N. Nikandrov,**  
**V. A. Pereverzev, Yu. Ya. Rodionov,**  
**I. N. Semeninya, E. I. Slobozhanina,**  
**V. V. Soltanov, N. F. Soroka,**  
**S. N. Cherenkevich**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ (EDITORIAL COUNCIL):**

**К. В. Анохин** (Москва, Россия), **Ю. А. Владимиров** (Москва, Россия), **А. И. Григорьев**  
(Москва, Россия), **М. И. Давыдов** (Москва, Россия), **Д. П. Дворецкий** (Санкт-Петербург,  
Россия), **В. В. Зинчук** (Гродно, Беларусь), **В. А. Матюхин** (Москва, Россия),  
**А. Д. Ноздрачев** (Санкт-Петербург, Россия), **Г. Н. Пономаренко** (Санкт-Петербург,  
Россия), **А. Н. Разумов** (Москва, Россия), **В. Ф. Сагач** (Киев, Украина), **В. О. Самойлов**  
(Санкт-Петербург, Россия), **В. А. Труфакин** (Новосибирск, Россия), **В. Ф. Чехун** (Киев,  
Украина), **E. Aleknavicius** (Lithuania), **G. Burnstock** (United Kingdom), **M.-A. Custaud**  
(France), **N. Dale** (United Kingdom), **D. Djuric** (Serbia), **R. Gerstberger** (Germany),  
**M. J. Kluger** (USA), **K. M. Spyer** (United Kingdom), **M. Szekely** (Hungary),  
**W. Winlow** (United Kingdom)

**Адрес  
редакции:**

*Институт физиологии НАН Беларуси*  
*к. 203, ул. Академическая 28,*  
*220072, Минск, Республика Беларусь*  
*Тел./Факс: +375 17 284-16-30;*  
*Электронная почта: biblio@fizio.bas-net.by*

**Address  
of the Editorial Office:**

*Institute of Physiology, NAS of Belarus*  
*room 203, Akademicheskaya str. 28,*  
*220072, Minsk, Republic of Belarus*  
*Phone/Fax: +375 17 284-16-30;*  
*E-mail: biblio@fizio.bas-net.by*



© Институт физиологии НАН Беларуси,  
Institute of Physiology, NAS of Belarus  
© Новости медико-биологических наук  
News of Biomedical Sciences

УДК 004.931;004.932;004.8.032.26;616-006

С.Н. РЯБЦЕВА<sup>1</sup>, В.А. КОВАЛЕВ<sup>2</sup>, В.Д. МАЛЫШЕВ<sup>2</sup>, И.А. СЕМЕНИК<sup>1</sup>,  
М.А. ДЕРЕВЯНКО<sup>1</sup>, Р.А. МОСКАЛЕНКО<sup>3</sup>, А.С. ДОВБЫШ<sup>3</sup>, Т.Р. САВЧЕНКО<sup>3</sup>,  
А.Н. РОМАНЮК<sup>3</sup>

## ИНТЕРФЕЙС ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОЛНОСЛАЙДОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь;

<sup>2</sup>Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь;

<sup>3</sup>Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

Разработано программное обеспечение для обработки полнослайдовых изображений инвазивного протокового рака молочной железы. Интерфейс пользователя поддерживает основные операции, а именно поиск похожих участков на одном полнослайдовом изображении с помощью различных признаков изображений, загрузка и просмотр полнослайдовых изображений, визуализация карты похожести участков полнослайдовых изображений на участок, заданный пользователем.

*Ключевые слова:* полнослайдовые изображения, программное обеспечение, интерфейс пользователя.

**Введение.** Анализ полнослайдовых изображений инвазивного протокового рака молочной железы является крайне трудоемким процессом. Основным направлением работы в подготовке полнослайдовых изображений, окрашенных гематоксилином и эозином, является нормализация цветовой гаммы. Цель данной работы – разработать интерфейс пользователя, используя поиск похожих для построения тепловой карты похожести выбранного региона на остальные регионы изображения.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили полнослайдовые изображения инвазивного протокового рака молочной железы 25 женщин, прооперированных в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический диспансер» в 2018-2019 годах. Оцифровка гистологических срезов ткани рака молочной железы, окрашенных гематоксилином и эозином, была произведена на цифровом сканере Zeiss Axioscan (при увеличении объектива 20x, в светлом поле).

**Результаты и их обсуждения.** Провели обработку полнослайдовых изображений ткани рака молочной железы, что включало нормализацию распределения цвета на полнослайдовых гистологических изображениях и выделение области изображения, на которой располагается изучаемый образец ткани. Основным методом нормализации цветовой гаммы на полнослайдовых изображениях был выбран обобщенный алгоритм [1-4]. Алгоритм выделения фона позволил удалить из рассмотрения область фона и использовался для фильтрации пикселей, соответствующих области ткани на изображении, которые, впоследствии, были применены для вычисления цветов гистологических маркеров, представленных на изображении. Эксперименты показали, что устойчивым методом получения цветов гистологических маркеров является вычисление цветов на некотором количестве небольших участков изображения, затем кластеризация полученных цветов на три группы и взятие медианных элементов групп в качестве цветов маркеров. Кроме этого, результаты улучшались при выявлении элементов, выбывающих из общей группы. Используя полученные цвета, была проведена нормализация изображения к заданным заранее стандартным цветам гистологических маркеров. Рассмотренный алгоритм позволил привести изображения к одному стандартному виду. Этот алгоритм работает с помощью признаков изображений, основанных на базовой цветовой палитре, что не всегда дает хорошие результаты из-за цветовой вариативности гистологических изображений. Для того, чтобы преодолеть данную проблему, был разработан алгоритм вычисления признаков с помощью глубокой нейронной сети. Для этого был собран набор гистологических изображений различных органов, окрашенных гематоксилином и эозином, из небольших участков полнослайдовых изображений с максимальным увеличением разрешением

256x256, который содержал 19 классов, представленных в таблице, с суммарным количеством участков гистологических изображений свыше 1,5 миллиона.

Таблица – Классы в наборе данных и количество участков изображений в них

Название класса	Количество участков изображений
Рак груди (сканер 1) – фон	92907
Рак груди (сканер 1) – жировая ткань	4371
Рак груди (сканер 1) – эпителий	6263
Рак груди (сканер 1) – кровь	547
Рак груди (сканер 1) – нормальная ткань	45022
Рак груди (сканер 1) – опухоль	150000
Рак груди (сканер 2) – фон	88960
Рак груди (сканер 2) – жировые пузыри	5917
Рак груди (сканер 2) – эпителий	2074
Рак груди (сканер 2) – кровь	524
Рак груди (сканер 2) – нормальная ткань	52525
Рак груди (сканер 2) – опухоль	149999
Щитовидная железа – опухоль	48000
Щитовидная железа – нормальная ткань	47999
Яичники – опухоль	47952
Яичники – нормальная ткань	48000
Плацента	180275
Простата	37119
Нейробластома	556762

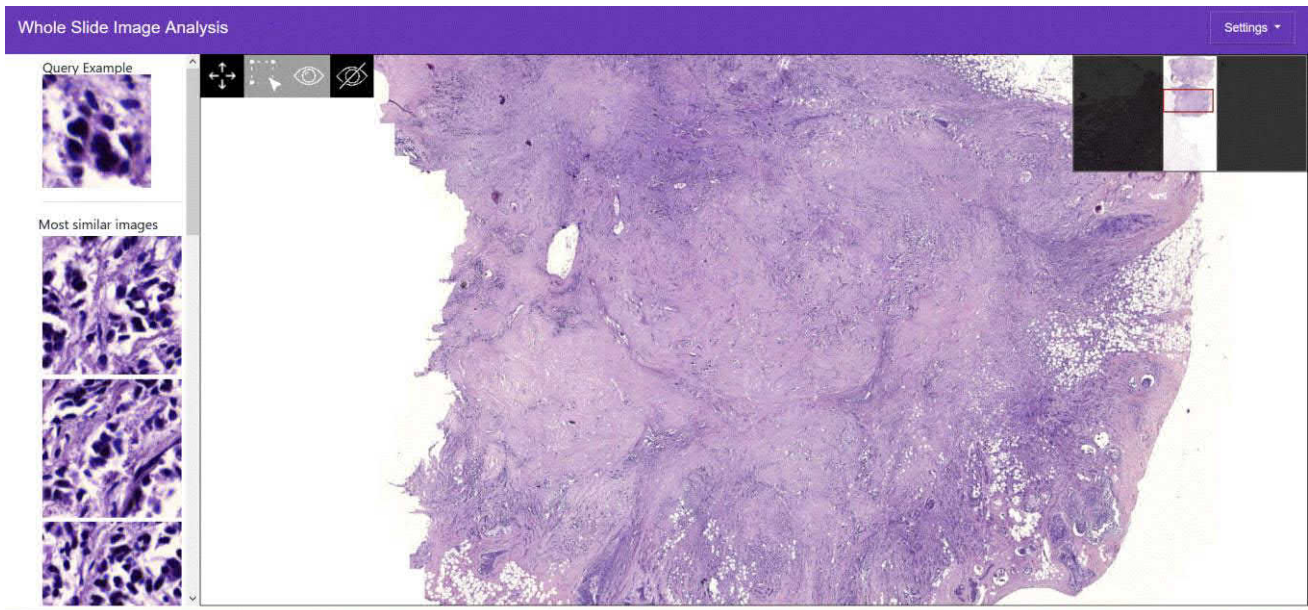
Для реализации интерфейса пользователя был выбран формат веб-приложения, так как это ликвидировало трудности, связанные с установкой и обновлением программного обеспечения на компьютерах пользователей. В дополнение к этому, при реализации в форме веб-приложения операции, требующие высокой вычислительной нагрузки, ложатся на сервер, который может быть оборудован всем необходимым для этих целей, вместо того чтобы проводить вычисления на компьютере пользователя. Недостатком данного подхода можно назвать время ожидания, связанное со скоростью передачи данных между пользователем и сервером, необходимостью загружать полнослайдовые изображения. В любом случае требуется значительный объем вычислений для получения признаков участков изображения, но это эффективнее делать на сервере, оборудованном для долгих вычислений. Разработанное программное обеспечение состоит из двух частей: клиентской части и серверной части.

Клиентская часть представляет пользователю интерфейс для взаимодействия с программным обеспечением и посылает запросы серверной части. Для требуемых операций или визуализации данных клиентская часть посылает серверу следующие запросы:

- получение миниатюры полнослайдового изображения;
- получение информации о полнослайдовом изображении;
- получение участков полнослайдового изображения с различным увлечением для визуализации на экране пользователя;
- выполнение поиска похожих участков изображения на заданный пользователем участок;
- получение десяти наиболее похожих участков на заданный пользователем участок;
- получение карты похожести всех участков изображения на заданный пользователем участок.

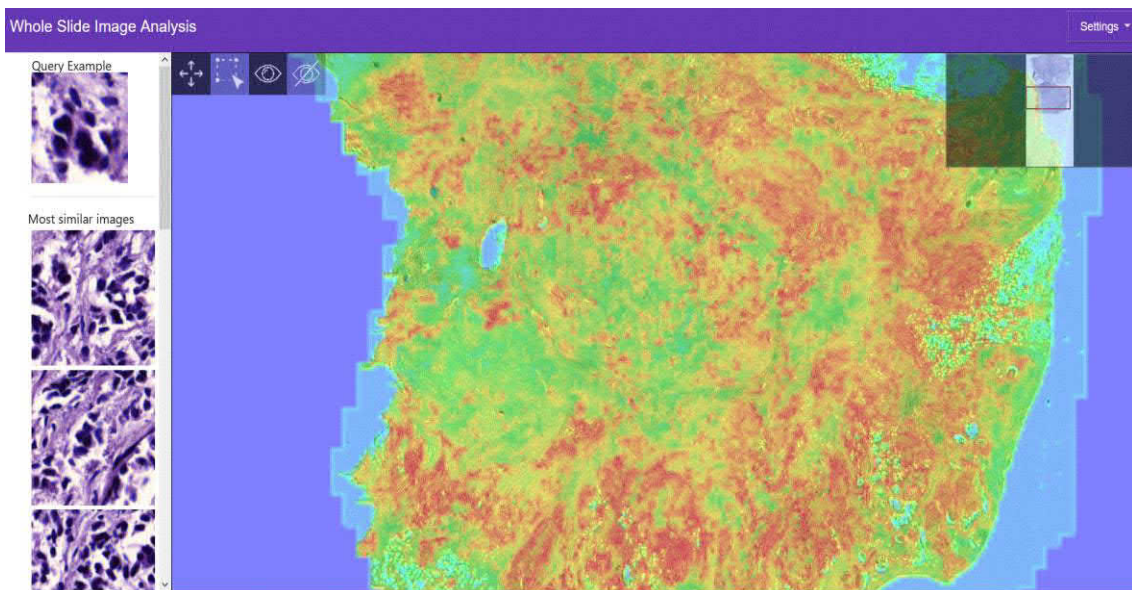
Клиентская часть реализована на языке JavaScript с помощью библиотеки Angular. Клиентская часть предоставляет интерфейс для просмотра и анализа полнослайдовых изображений (рисунок 1).

В клиентской части довольно легко провести выбор интересующей части изображения и задать поиск похожих зон. На рисунке 1 представлен результат выделения с помощью маркера «стрелки с квадратом» одного из участков опухолевых клеток, который отображен в левом верхнем квадрате (Query Example), ниже него располагаются схожие участки ткани рака молочной железы (Most similar images), выбранные автоматически. Результат определения схожих в клиентской части интерфейса представляется в виде цветовой гаммы, где красным отображаются схожие с заданным участком зоны на всем полнослайдовом изображении (рисунок 2).



**Рис. 1.** Внешний вид пользовательского интерфейса до запуска анализа изображения

Серверная часть программного обеспечения хранит загруженные полнослайдовые изображения, вычисляет признаки участков изображений и сохраняет их в память сервера. Основным запросом, на который должен отвечать сервер, является список похожих участков изображения на выделенный пользователем участок по заданным пользователем признакам, а также карта похожести всех участков изображения на заданный пользователем.



**Рис. 2.** Результат обработки анализа изображений в окне пользовательского интерфейса (красно-коричневый цвет – выделены опухолевые комплексы в ткани рака молочной железы)

Серверная часть представляет собой комбинацию трех инструментов: сервер Nginx, сервер uWSGI и сервер, написанный на языке программирования Python с помощью библиотеки Flask. Nginx [5] – это HTTP-сервер и обратный прокси-сервер, используемый в данном программном обеспечении для передачи запросов из сети в uWSGI сервер, а также трансляции HTTP запросов в WSGI запросы. uWSGI [6] сервер предоставляет универсальный доступ к различным веб-приложениям, написанным на языке программирования Python, через протокол WSGI. Сервер, написанный на языке Python, отвечает на запросы, указанные в описании клиентской части, и обеспечивает вспомогательные функции, например, сохранение и загрузка базы данных признаков изображений, поддержание хранилища открытых полнослайдовых изображений для быстрого доступа к ним, хранение полнослайдовых изображений в памяти сервера.

**Заключение.** В ходе выполнения исследования были рассмотрены возможности использования разработанных средств нормализации изображений для адаптивной процедуры калибровки ядерной экспрессии. Учитывая разработанные алгоритмы нормализации изображений, предложен улучшенный алгоритм выделения признаков участков полнослайдовых изображений с помощью нейронной сети. Для этого собран набор данных, включающий в себя различные классы. В дополнение к этому разработан интерфейс пользователя и программное обеспечение для вычислений на сервере. Интерфейс пользователя поддерживает основные операции, а именно поиск похожих участков на одном полнослайдовом изображении с помощью различных признаков изображений, загрузка и просмотр полнослайдовых изображений, визуализация карты похожести участков полнослайдовых изображений на участок, заданный пользователем.

*Работа выполнена в рамках задания ГКНТ по конкурсу совместных Белорусско-Украинских научно-технических проектов «Разработать автоматизированную программу дифференциальной диагностики новообразований молочной железы с морфометрической оценкой рецепторного статуса раковых клеток» при поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований.*

#### **Литература:**

- [1]. *Dimitriou, N.* Deep Learning for Whole Slide Image Analysis / Dimitriou N., Arandjelovic O., Caie P.D. // An Overview. *Frontiers of Medicine.* –2019. – Vol.6 (264). – 7p.
- [2]. DICOM Whole Slide I maging. – URL:[http:// dicom.nema.org](http://dicom.nema.org) / Dicom / DICOMWSI / (дата обращения 21.10.2020).
- [3]. *Macenko, M.* A method for normalizing histology slides for quantitative analysis / Macenko M. [et al.] // In *IEEE International Symposiumon Biomedical Imaging: From Nano to Macro.* – 2009. – P. 1107-1110.
- [4]. *Bankhead, P.* QuPath: Open sources of tware for digital pathology image analysis / Bankhead, P. [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7(1). –P. 168-178.
- [5]. Описание сервера Nginx. – URL: <https://nginx.org/ru/> (дата обращения 21.10.2020).
- [6]. Документация сервера uWSGI. – URL: <https://uwsgi-docs.readthedocs.io> (дата обращения 21.10.2020).

Поступила в редакцию: 05.11.2020 г.

*S.N. RJABCEVA<sup>1</sup>, V.A. KOVALEV<sup>2</sup>, V.D. MALYSHEV<sup>2</sup>, I.A. SIAMIONIK<sup>1</sup>, M.A. DEREVYANKO<sup>1</sup>, R.A. MOSKALENKO<sup>3</sup>, A.C. DOVBYSH<sup>3</sup>, T.R. SAVCHENKO<sup>3</sup>, A.N. ROMANIUK<sup>3</sup>*

#### **SOFTWARE INTERFACE FOR BREAST CANCER WHOLE SLIDE PROCESSING**

<sup>1</sup>*Institute of Physiology of NAS of Belarus, Minsk, Belarus;*

<sup>2</sup>*United Institute of Informatics Problem of NAS of Belarus, Minsk, Belarus;*

<sup>3</sup>*Sumy State University, Sumy, Ukraine*

Software for processing invasive ductal breast cancer tissue whole slide images has been developed. The software contains system block and user interface. The user interface supports the basic operations: loading and viewing whole slide images, searching for similar areas and visualizing a map of the similarity of whole slide images areas to a user-defined area.

*Keywords:* whole slide images, similarity map, user interface.