

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МИТОТИЧЕСКИХ ФИГУР НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕЗАХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОБУЧЕНИИ НА СТОРОННЕМ DATASETЕ.

APPLICATION OF DEEP LEARNING FOR DETECTION OF MITOTIC FIGURES IN HISTOLOGICAL SECTIONS OF RAT LIVER USING AN EXTERNAL DATASET.

■ Байгильдин Самат Сагадатович	■ Baygildin Samat Sagadatovich
■ Мусабилов Дмитрий Эдуардович	■ Musabirov Dmitry Eduardovich
■ Каримов Денис Дмитриевич	■ Yakupova Tatyana Georgievna
■ Якупова Татьяна Георгиевна	■ Karimov Denis Dmitrievich
■ Валова Яна Валерьевна	■ Valova Yana Valerievna
■ Усманова Эльза Наилевна	■ Usmanova Elza Nailevna
■ Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека.	■ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology.

E-mail: apteka-NaNya@yandex.ru

Резюме

Гистологическое исследование органов играет важную роль в диагностике патологий, включая злокачественные опухоли. Недавние достижения в области компьютерного зрения и глубокого обучения предоставляют новые возможности для автоматического анализа гистологических срезов. В данной работе представлено обучение модели компьютерного зрения на основе сторонних изображений митотических фигур, с последующей оценкой этой модели на гистологических препаратах печени крыс. Модель обучалась на разнообразных данных, включающих изображения митотических фигур различных опухолей человека и собак. После обучения модель была протестирована на собственных гистологических препаратах. Результаты показывают потенциал моделей компьютерного зрения в области медицинской диагностики и предполагают возможное использование таких моделей для автоматического анализа тканей и клеток.

Ключевые слова: печень, крысы, гепатоцит, фигура митоза, глубокое обучение, морфометрия, компьютерное зрение, опухоли.

Summary

Histological examination of organs plays an important role in the diagnosis of pathologies, including malignant tumors. Recent advances in computer vision and deep learning provide new opportunities for automated analysis of histological sections. This study presents the training of a computer vision model based on external images of mitotic figures, followed by evaluation of this model on histological sections of rat liver. The model was trained on a variety of data, including images of mitotic figures from various human and canine tumors. After training, the model was tested on its own histological preparations. The results demonstrate the potential of computer vision models in the field of medical diagnostics and suggest the possible use of such models for automated analysis of tissues and cells.

Key words: liver, rats, hepatocyte, mitotic figure, deep learning, morphometry, computer vision, tumors.

Библиографическая ссылка на статью

Байгильдин С.С., Мусабилов Д.Э., Каримов Д.Д., Якупова Т.Г., Валова Я.В., Усманова Э.Н. Применение глубокого обучения для детекции митотических фигур на гистологических срезах печени крыс при обучении на стороннем датасете // Innova. - 2024. - Т.11 № 2. - С.6-10.

References to the article

Baigildin S.S., Musabirov D.E., Karimov D.D., Yakupova T.G., Valova Ya.V., Usmanova E.N. Application of Deep Learning for Detection of Mitotic Figures in Histological Sections of Rat Liver Using an External Dataset // Innova. - 2024. - T.11 No. 2. - P.6-10.

Гистологическое исследование является ключевым методом в диагностике и изучении патологий органов, включая злокачественные опухоли [1]. Развитие цифровой патологии позволило накопить огромное количество информации в виде изображений гистологических тканей [2]. Однако, анализ гистологических препаратов требует значительного времени и экспертизы со стороны специалистов патологоанатомов. В последние годы компьютерное зрение и методы глубокого обучения предоставили новые возможности для автоматизации этого процесса и улучшения его эффективности, а также предоставили новые средства для более объективной диагностики, дали возможность открывать новые биомаркеры и определять возможный ответ на терапию [2].

Митоз – важный процесс жизненного цикла клетки, включающий репликацию хромосом и деление на два ядра, в результате чего образуются две идентичные клетки. Обнаружение и подсчет митотических фигур, особенно актуальных для анализа опухолей при различных видах рака, продемонстрировали сильную корреляцию с пролиферацией клеток, что служит ключевым параметром в системах классификации опухолей

Материалы и методы.

Данные для обучения модели компьютерного зрения

Для обучения модели компьютерного зрения был использован датасет изображений фигур митоза («MIDOG 2022» на сайте <https://imig.science/midog/the-dataset/>) [1], содержащий как положительные, так и отрицательные примеры фигур митоза. Обучение модели компьютерного зрения производилось на разнообразном обучающем датасете, состоящем из регионов интереса (ROI), отобранных опытными патологоанатомами из различных типов опухолей. Все опухоли имели общее признак - значимость фигур митоза для дальнейшей диагностики.

В частности, у собак были получены изображения бронхогенной карциномы (44 случая), лимфомы (55 случаев) на сканерах 3DHitech Panoramic Scan II, кожной мастоцитомы (50 случаев) на сканерах Aperio

[3]. Хотя подсчет фигур митоза регулярно выполняется во многих лабораториях, эта высоко субъективная и трудоемкая задача может испытывать проблем воспроизводимости [4].

Цель исследования – обучение модели компьютерного зрения на основе сторонних изображений фигур митоза других органов и оценка этой модели на собственных гистологических препаратах печени крыс.

Для достижения этой цели был использован современный подход к обучению моделей глубокого обучения на основе больших объемов данных изображений митотических фигур различных типов опухолей. Обученная модель была затем протестирована на гистологических препаратах печени крыс, что позволило оценить ее эффективность и применимость в практических задачах диагностики и исследования.

В данной статье представлены материалы и методы обучения модели компьютерного зрения, результаты ее оценки на тестовых препаратах, а также обсуждаются перспективы применения подобных методов в медицинской практике и исследованиях.

ScanScope CS2; у людей были получены изображения рака молочной железы (150 случаев) на разных сканерах, нейроэндокринных опухолей (55 случаев) и меланомы (49 случаев) на сканере Hamamatsu NanoZoomer XR [1].

Из каждого тотального препарата опытный патологоанатом выбирал область препарата 2 мм², соответствующую приблизительно 10 полям на высоком увеличении микроскопа. Эту выделенную область представляли в формате TIFF[1].

Собственно обучение модели компьютерного зрения

К выбранным изображениям была применена аугментация данных с библиотекой Albumentations с предварительным разделением данных на обучающую, валидационную и тестовую выборки. Модель была обучена с использованием алгоритмов глубокого обучения с применением современных архитектур нейронных сетей YoloV5 (Ultralytics) в сервисе

Google Collab на языке Python. Экспериментальным образом было выбрано 50 эпох для обучения с размером батча 64 (Рис.1).

Оценка на собственных гистологических препаратах печени крыс

Для оценки обученной модели на своих гистологических препаратах печени крыс был подготовлен набор тестовых изображений из гистологических препаратов интактных животных (крыс) из прошлых экспериментов, проведенных нами в лаборатории и одобренных этическим комитетом с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном

отношении к животным. При подготовке гистологического препарата кусочек ткани печени фиксировали в 10% растворе формалина, обезжизивали изопропиловом спирте, вымещали спирт в минеральном масле, погружали в емкости с горячим парафином. Срезы толщиной пять микрометров были окрашены гематоксилином-эозином для визуализации клеточных структур. Препараты были исследованы под световым микроскопом Zeiss AXIO Imager D2 и были выбраны 5 микрофотографий с обнаруженными стандартным способом фигур митоза для исключения ложноотрицательно детектированных объектов.

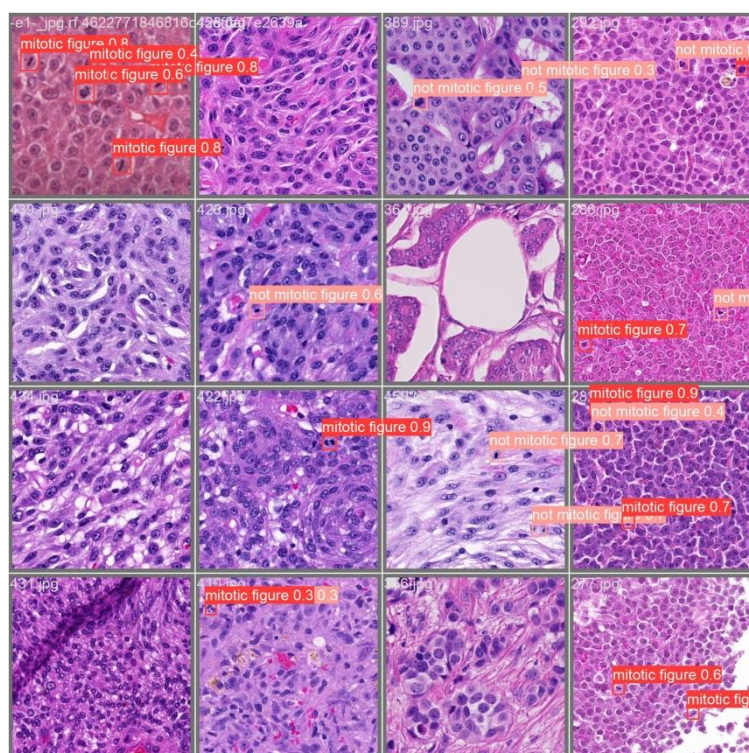


Рисунок 1. Представление обнаруженных объектов на препаратах разных органов после обучения модели компьютерного зрения. Mitotic figure – митотические фигуры, not mitotic figure – не митотические фигуры, числа – порог уверенности. Окрас кагематоксилин-эозин. Изображения представлены в разных увеличениях.

Результаты и обсуждение.

После обучения модель показывала на тестовых данных map50 равным 0.542. Полученные результаты демонстрируют среднюю точность обученной модели. В целом, в предоставленном датасете была выявлена проблема ложных меток, которые в будущем необходимо устранить для получения более точной модели. Полученную модель протестировали и на собственных данных. Хотя ранее эта сеть не «видела» наши данные, однако благодаря аугментации и схожести фигур митоза, по крайней мере, у млекопитающих модель успешно выявила фигуры митоза на собственных тестовых гистологических срезах печени крыс, также ложно не выявила другие объекты помимо фигур митоза, то есть не представила ложно положительные результаты, что позволяет сделать вывод о ее эффективности в задаче автоматического анализа изображений митоза. Также

представлен пример детекции фигуры митоза на препарате печени крысы (рис.2).

В печени крыс ядра гепатоцитов при стандартной окраске представляют собой крупные органеллы [5]. Фигуры митоза представляют собой митотические ядра с характерной морфологией [6]. Эти фигуры митоза довольно редки, и могут быть перепутаны с другими похожими объектами [3]. Несмотря на это, подсчет фигур митоза часто используются как одна из методик морфометрии [7]. Возможно, с этим связана средняя точность обученной модели, а также с фактом наличия ложноположительных меток в стороннем датасете. Однако модель смогла обнаружить на изображениях фигуры митоза на препаратах печени, хотя она была обучена на фотографиях фигур митоза в тканях других органов и другого вида (люди, собаки), что может свидетельствовать о высоком потенциале применения таких моделей в исследованиях.

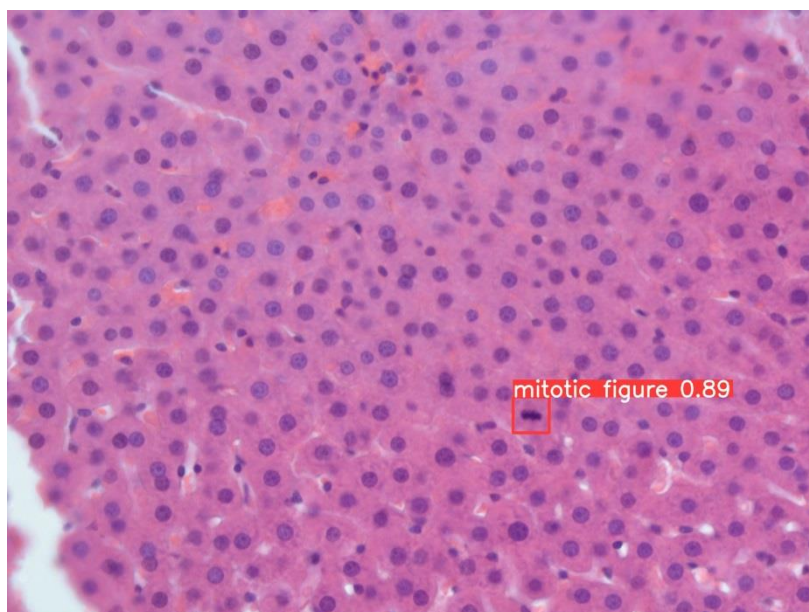


Рисунок 2. Представление обнаруженных объектов на препаратах печени крысы. Mitotic figure – митотические фигуры, not mitotic figure – не митотические фигуры, числа – порог уверенности. Увел. X400.

Вывод. Результаты исследования подтверждают потенциал использования моделей компьютерного зрения в области медицинской диагностики и анализа гистологических препаратов. Дальнейшее развитие и оптимизация таких моделей могут

Литература.

1. Aubreville M. et al. Mitosis domain generalization in histopathology images—the MIDOG challenge //Medical Image Analysis. – 2023. – Т. 84. – С. 102699.
2. Song A. H. et al. Artificial intelligence for digital and computational pathology //Nature Reviews Bioengineering. – 2023. – Т. 1. – №. 12. – С. 930-949.
3. Jahanifar M. et al. Mitosis detection, fast and slow: Robust and efficient detection of mitotic figures //Medical Image Analysis. – 2024. – Т. 94. – С. 103132.
4. Veta M. et al. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: the TUPAC16 challenge //Medical image analysis. – 2019. – Т. 54. – С. 111-121.

привести к созданию более точных и эффективных инструментов для автоматического визуального анализа тканей и клеток, что будет способствовать развитию исследований с более объективными гистологическими данными.

5. Андреев В. П., Цыркунов В. М., Кравчук Р. И. Клиническая морфология печени: ядерный аппарат гепатоцитов //Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4. – №. 2. – С. 126-142.
6. Рудаков В. С. и др. Влияние трансплантации аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на регенерацию печени после обширной резекции в эксперименте // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13. – №. 2. – С. 83-88.
7. Сыдилов А. А. и др. Результаты патоморфологической оценки эффективности применения плёночного биопокрытия «Novasel ziyo» в терапии проникающих ранений глаз //Re-health journal. – 2020. – №. 3-2 (7). – С. 136-145.