

Для цитирования: Система автоматического микроскопического анализа биоматериалов для диагностики онкологических патологий с применением обучаемых нейронных сетей и телемедицинских консультаций / Ю.С. Кучеров, В.Н. Лобанов, В.С. Медовый, М.И. Чельдиев, П.Б. Чучкалов // Вопросы радиоэлектроники. 2019. № 5. С. 76–81.
DOI 10.21778/2218-5453-2019-5-76-81
УДК 616.71

**Ю.С. Кучеров¹, В.Н. Лобанов¹, В.С. Медовый², М.И. Чельдиев¹,
П.Б. Чучкалов³**

¹ АО «Научно-исследовательский институт вычислительных комплексов им. М.А. Карцева»,

² ООО «МЕдицинские КОмпьютерные СИстемы (МЕКОС) », ³ ЗАО «НПФ «ДОПОМАНТ»

СИСТЕМА АВТОМАТИЧЕСКОГО МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОБУЧАЕМЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ И ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ

*Трудоемкость измерений, сложность морфологии тканей и клеток, нехватка квалифицированных специалистов не позволяют полностью использовать диагностический потенциал микроскопических анализов биоматериалов при массовых обследованиях населения. В статье рассмотрена технология создания автоматического сканирующего микроскопа-анализатора онкологических патологий (АСМАОП), который предполагает использовать для обучения нейронной сети штатные телемедицинские консультации с экспертной оценкой производимых сканирующим микроскопом цифровых копий биоматериалов. Представлена схема работы АСМАОП в составе телемедицинской сети. Предложены аппаратные и системотехнические решения АСМАОП и нейроморфной платформы, пригодной для реализации методов обучения *deep learning*. Целью создания АСМАОП является выполнение и оценка результатов микроскопических анализов на уровне опытных экспертов при значительном преимуществе в производительности и доступности.*

Ключевые слова: аппаратно-программный комплекс, диагностика онкологических заболеваний, сканирующий микроскоп

Введение

Одним из основных методов получения диагностической информации об онкологических патологиях является микроскопический анализ биоматериалов. В настоящее время в основном применяется трудоемкая ручная микроскопия с визуальной качественной оценкой признаков, зависящей от опыта и знаний врача [1]. Сложность морфологии тканей и клеток, неоднозначность критериев, субъективность восприятия, острый дефицит квалифицированных врачей приводят к значительной вероятности пропуска патологий при массовых обследованиях населения.

На протяжении десятилетий предпринимались многочисленные попытки автоматизировать анализ препаратов рассматриваемой группы с помощью компьютерных средств распознавания как аппаратных, так и программных с применением

обучающихся нейронных сетей [2–8]. В целом в рассматриваемой области усилия по автоматизации не привели к удовлетворительным результатам. Одной из основных причин этого является огромное разнообразие и вариабельность распознаваемых образов, что требует создания и использования весьма больших по объему обучающих и экзаменационных выборок.

Отличительной особенностью рассматриваемого проекта разработки автоматического сканирующего микроскопа-анализатора онкологических патологий (АСМАОП) является использование синергического эффекта телемедицинских консультаций – оценки опытными экспертами цифровых виртуальных слайдов и пополнения базы обучения для полномасштабного долговременного наращивания мощности базы знаний АСМАОП. Постоянно пополняемые базы обучения и тестирования являются продуктами

эксплуатации АСМАОП, вовлеченными во внутренний контур управления и адаптации системы.

Схема создания и работы АСМАОП

Разработка АСМАОП требует решения следующих задач:

- создание собственно АСМАОП для анализа биоматериалов в медицинских лабораториях. В состав АСМАОП входит сканирующий микроскоп для формирования цифровых копий препаратов (виртуальных слайдов) [9, 10] и вычислительный анализатор виртуальных слайдов;

- создание системы автоматического обучения для настройки автоматического анализатора с применением обучаемых нейронных сетей с целью распознавания онкологических патологий.

Схема сканирующего микроскопа представлена на рис. 1, а схема обучения АСМАОП – на рис. 2.

Предполагается использование обучаемых нейронных сетей для выбора области сканирования препарата и для анализа формируемого виртуального слайда. Обучение нейронных сетей осуществляется с формированием обучающих выборок

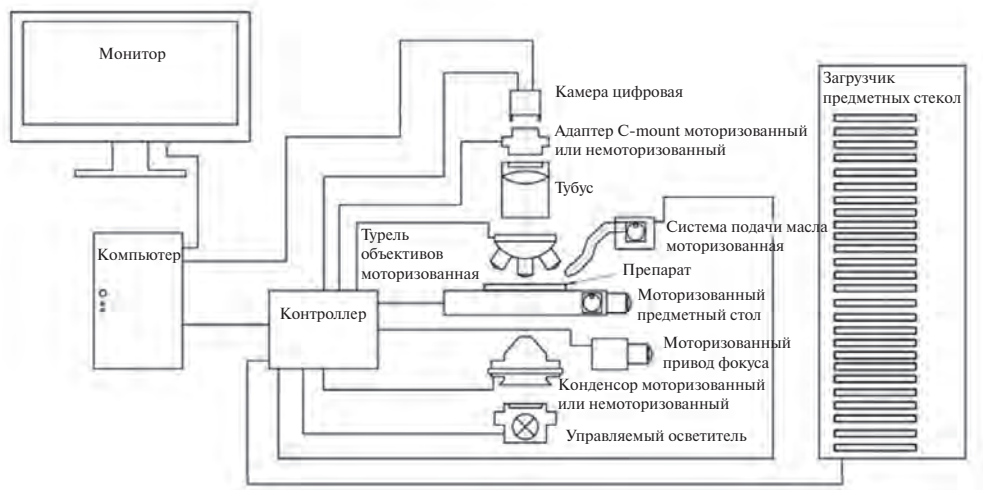


Рисунок 1. Упрощенная схема сканирующего микроскопа

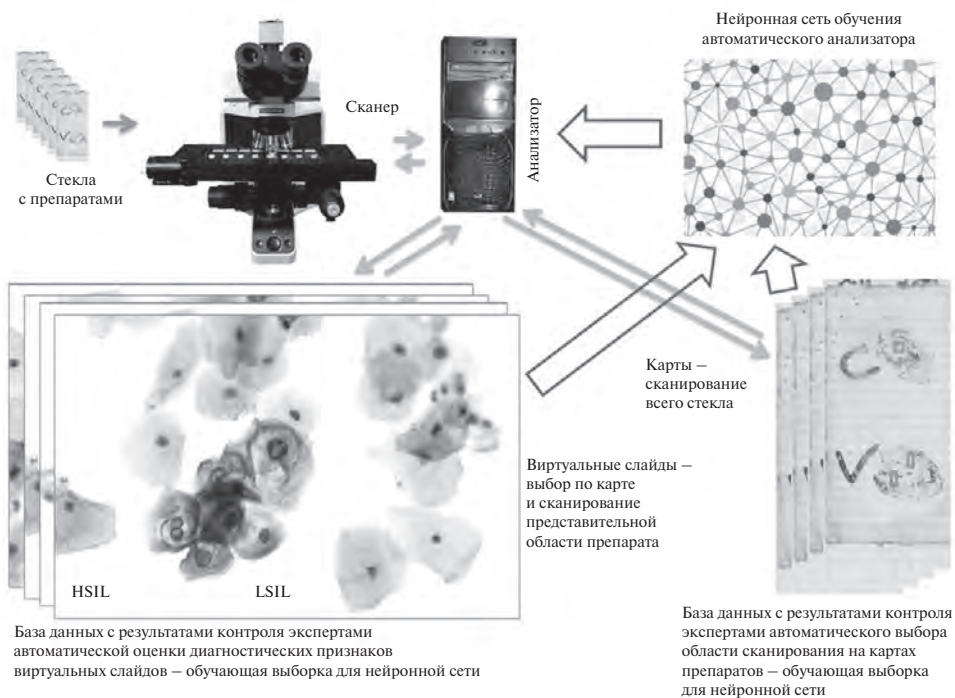


Рисунок 2. Схема обучения автоматического сканирующего микроскопа-анализатора онкологических патологий

в процессе штатной работы экспертов по контролю результатов автоматического анализа.

Аппаратная реализация нейросетей

Аппаратная реализация нейросетей варьируется достаточно широко и позволяет использовать различную элементную базу: процессоры общего назначения, программируемые логические интегральные схемы (ПЛИС), сигнальные процессоры, графические ускорители, специализированные нейрочипы [11–14]. С развитием параллельных вычислений особую популярность приобрели аппаратные ускорители нейронных сетей на основе ПЛИС Xilinx и графических ускорителей NVidia. Однако на этапе создания вычислителя-анализатора у разработчиков оставались вопросы касательно аппаратного воплощения нейронной сети – до конца не было ясно, на каких вычислительных средствах строить нейронную сеть (на ПЛИС или на графических ускорителях), какое количество оборудования потребуется для эффективной и качественной работы нейронной сети. Это определило идею, что вычислитель-анализатор должен быть реконфигурируемым, масштабируемым и иметь возможность поддержки вычислительных средств различной архитектуры.

Наиболее подходящим решением для построения вычислителя-анализатора стало использование в качестве основы многопроцессорной вычислительной платформы (МВП) с разнородной архитектурой, разработанной в НИИВК. МВП имеет модульную архитектуру, поддерживает процессоры с классической x86 архитектурой (Intel), графические ускорители NVidia, ПЛИС Xilinx, отечественные процессоры «Эльбрус» и «Байкал», аппаратно-программные средства для обеспечения возможностей масштабирования. Создание проблемно-ориентированной конфигурации на базе такой платформы достигается за счет выбора и установки в вычислительную платформу необходимого набора модулей, исходя из максимальной эффективности выполнения алгоритмов. Особенности построения вычислительной платформы с процессорными модулями разной архитектуры были рассмотрены ранее [15]. Там же были кратко описаны требования к операционным системам и базам данных.

Системотехнические решения построения вычислителя-анализатора

На данный момент созданы несколько модулей, ориентированных на высокопроизводительные вычисления и на решение задач искусственного интеллекта (ИИ) на основе обучаемых нейронных сетей:

- вычислительный модуль CPC518, предназначенный для быстрых вычислений, которые требуют больших объемов оперативной памяти

и высокоскоростного обмена информацией с другими компонентами вычислительной системы. Модуль построен на базе 12-ядерного процессора Intel Xeon D (1,5 ГГц) с установленной памятью DDR4 объемом до 32 Гбайт с поддержкой ECC. На модуле применяются скоростные интерфейсы ввода/вывода (PCI-Express 3.0, Gigabit Ethernet, 10xGigabit Ethernet), поддерживаются современные технологии работы с большими объемами информации;

- модули графического ускорителя на основе чипов NVidia Quadro P3000/P5000 (архитектура Pascal), поддерживающие технологию CUDA и позволяющие использовать современные нейронные сети и фреймворки ИИ для глубокого обучения (deep learning). Модули на основе этих чипов позволяют решать задачи по классификации изображений, распознаванию и отслеживанию объектов, обнаружению действий и других задач в области ИИ;
- вычислительный модуль FPU502, предназначенный для построения высокопроизводительных систем с параллельной цифровой обработкой данных в режиме реального времени. Функциональные возможности модуля базируются на применении ПЛИС Xilinx семейства Kintex UltraScale с установленной памятью DDR4 объемом 8 Гбайт (два банка по 4 Гбайт каждый). Благодаря возможностям реконфигурации модуль ориентирован на решение широкого спектра задач, в том числе на выполнение вычислений на основе самообучающихся нейронных сетей.

Используя новую линейку функциональных модулей, ориентированных на ускорение работы нейронных сетей, можно создать в рамках одного блока МВП конфигурацию вычислителя-анализатора, в которой одновременно будут задействованы возможности на основе ПЛИС Xilinx Kintex7 UltraScale и графических ускорителей NVidia Quadro P3000/P5000. Такая конфигурация в дальнейшем позволит определить оптимальный набор вычислительных ресурсов, при которых нейронная сеть будет работать наиболее эффективно.

Вычислительные ресурсы для распознавания онкологических патологий

Распознавание онкологических патологий в АСМАОП будет осуществляться с применением обученной (исполняющей) нейронной сети, реализованной на нейропроцессоре. Такой нейропроцессор (НП) будет взаимодействовать с компьютером из состава АСМАОП для выполнения функций распознавания онкологических патологий по изображениям виртуальных слайдов. НП, входящий в состав каждого комплекса АСМАОП, должен

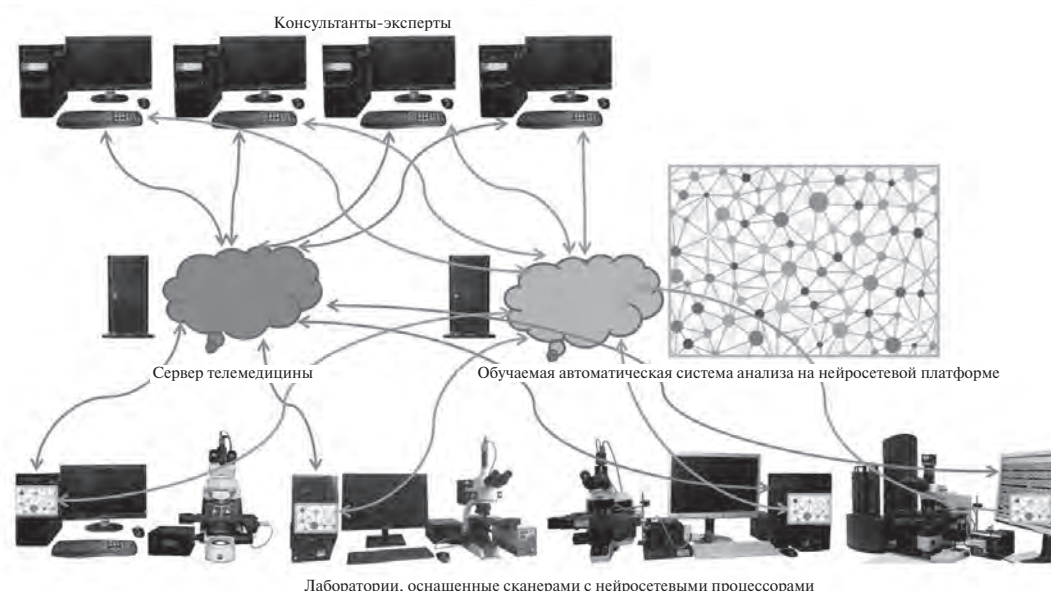


Рисунок 3. Схема системы телемедицинских консультаций виртуальных слайдов, дополненная ПНП

позволять работать offline, иметь относительно небольшую производительность и быть тиражируемым и дешевым.

Процесс обучения нейронной сети из-за весьма значительных объемов обучающих выборок должен осуществляться на высокопроизводительной нейроморфной платформе (ПНП), пригодной для реализации методов обучения deep learning и входящей в общую интегрированную в сеть телемедицины обучаемую автоматическую систему анализа (рис. 3). Полученные реализации обучения на регулярной основе пересылаются из ПНП в НП каждого АСМАОП. ПНП может входить в состав формируемых в настоящее время общероссийских систем телемедицинских консультаций на основе оценки виртуальных слайдов, имеющих более широкое применение для консультаций по самым разным патологиям. Диагностические указания экспертов вместе с виртуальными слайдами поступают на вход ПНП для обучения. Такой контур самообучения диагностике может функционировать на постоянной основе, формируя нейросетевую ИИ – аналог традиционных медицинских диагностических знаний. При этом, помимо задач

диагностики онкологических патологий, ПНП может использоваться для решения множества других задач, возникающих в системе телемедицинских консультаций.

Выводы

Внедрение автоматических сканеров-анализаторов, подобных АСМАОП, обеспечит переход от субъективного применения описательной базы знаний визуальных признаков патологий к использованию статистически оцениваемых воспроизводимых знаний искусственного интеллекта. В случае успешного применения АСМАОП будет формироваться диагностическая информация, не уступающая по точности визуальному анализу опытного эксперта при значительном преимуществе автоматической методики в производительности и доступности. АСМАОП не требует высококвалифицированного персонала, доступен для применения в удаленных регионах, пригоден для диагностики широкой группы онкологических патологий при массовых обследованиях населения с принципиальными изменениями в объеме и качестве соответствующих медицинских услуг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волченко Н. Н., Славнова Е. Н., Гладунова З. Д. и др. Современная цитологическая диагностика заболеваний молочной железы. М.: МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2014. 198 с.
2. Su J., et al. Automatic detection of cervical cancer cells by a two-level cascade classification system // Analytical Cellular Pathology 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/acp/2016/9535027> (дата обращения: 09.02.2019).
3. Litjens G., Sánchez C. I., Timofeeva N., et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis // Scientific Reports. Vol. 6 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876324> (дата обращения: 09.02.2019).
4. Turkki R., Linder N., Kovanen P., Pellinen T., Lundin J. Antibody-supervised deep learning for quantification of tumor-infiltrating immune cells in hematoxylin and eosin stained breast cancer samples // J. Pathol. Inform. 2016. No. 7 [Электронный ресурс].

- URL: <http://www.jpathinformatics.org/article.asp?issn=2153-3539; year=2016; volume=7; issue=1; spage=38; epage=38; aulast=Turkki> (дата обращения: 09.02.2019).
- Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview // *Neural Networks*. 2015. Vol. 61. P. 85–117.
 - Yun K., Huyen A., Lu T. Deep neural networks for pattern recognition [Электронный ресурс]. URL: <https://arxiv.org/abs/1809.09645> (дата обращения: 09.02.2019).
 - Saraf M. K., et al. Deep learning for cancer diagnosis: a bright future [Электронный ресурс]. URL: <https://software.intel.com/en-us/articles/deep-learning-for-cancer-diagnosis-a-bright-future> (дата обращения: 09.02.2019).
 - Hyung W. J., et al. Superior prognosis prediction performance of deep learning for gastric cancer compared to Yonsei prognosis prediction model using Cox regression // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. No. 4. P. 164.
 - Soenksen D. G., inventor. Fully automatic rapid microscope slide scanner. United States patent US6711283. 2012.
 - Разработка конструкции оптического многофункционального сканирующего микроскопа с помощью теоретической модели скорости и цифрового разрешения / В. С. Медовый, Б. З. Соколинский, А. М. Пятницкий, Г. Д. Волков, А. В. Медведевских // *Медицина и высокие технологии*. 2017. № 4. С. 51–55.
 - Нейрокомпьютеры: от программной к аппаратной реализации / М. А. Аляутдинов, А. И. Галушкин, П. А. Казанцев, Г. П. Остапенко. М.: Горячая линия – Телеком, 2008. 152 с.
 - Omondi A. R., Rajapakse J. C., editors. *FPGA Implementations of Neural Networks*. Springer, 2006. 360 p.
 - Nedjah N., da Silva R. M., de Macedo Mourelle L., da Silva M. V. C. Reconfigurable MAC-based architecture for parallel hardware implementation on FPGAs of artificial neural networks. *Artificial Neural Networks – ICANN2008. Lecture Notes in Computer Science*. 2008. Vol. 5164. P. 169–178.
 - Trebaticky P., Pospichal J. Neural network training with extended Kalman filter using graphics processing unit. *Artificial Neural Networks – ICANN2008. 18th International Conference Proceedings, Part II*. 2008. P. 198–207.
 - Реконфигурируемая вычислительная платформа с разнородной архитектурой / А. К. Барыбин, В. Н. Лобанов, М. И. Чельдиев, П. Б. Чучкалов // *Вопросы радиоэлектроники*. 2016. № 7. С. 70–77.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кучеров Юрий Сергеевич, к.т.н., генеральный директор, АО «Научно-исследовательский институт вычислительных комплексов им. М. А. Карцева», Российская Федерация, 117437, Москва, ул. Профсоюзная, д. 108, тел.: 8 (495) 330-09-29, e-mail: kuchеров@niivk.ru.

Лобанов Василий Николаевич, к.т.н., главный специалист, АО «Научно-исследовательский институт вычислительных комплексов им. М. А. Карцева», Российская Федерация, 117437, Москва, ул. Профсоюзная, д. 108, тел.: 8 (495) 330-07-65, e-mail: lobanov_vn@niivk.ru.

Медовый Владимир Семенович, д.т.н., директор, ООО «МЕДИЦИНСКИЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ СИСТЕМЫ (МЕКОС)», Российская Федерация, 109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, корп. 72, тел.: 8 (495) 961-18-24, e-mail: medovy@mecos.ru.

Чельдиев Марк Игоревич, к.т.н., главный конструктор направления, АО «Научно-исследовательский институт вычислительных комплексов им. М. А. Карцева», Российская Федерация, 117437, Москва, ул. Профсоюзная, д. 108, тел.: 8 (495) 330-09-92, e-mail: mich@niivk.ru.

Чучкалов Павел Борисович, главный конструктор, ЗАО «НПФ «ДОЛОМАНТ», Российская Федерация, 117437, Москва, ул. Профсоюзная, д. 108, тел.: 8 (495) 234-06-39, e-mail: chuchkalov@dolomant.ru.

*For citation: Kuchеров Yu. S., Lobanov V. N., Medovy V. S., Cheldiev M. I., Chuchkalov P. B. System of automatic microscopic analysis of biomaterials for diagnostics of oncological pathologies using trained neural networks and telemedical consultations. *Voprosy radioelektroniki*, 2019, no. 5, pp. 76–81. DOI 10.21778/2218-5453-2019-5-76-81*

Yu. S. Kuchеров, V. N. Lobanov, V. S. Medovy, M. I. Cheldiev, P. B. Chuchkalov

SYSTEM OF AUTOMATIC MICROSCOPIC ANALYSIS OF BIOMATERIALS FOR DIAGNOSTICS OF ONCOLOGICAL PATHOLOGIES USING TRAINED NEURAL NETWORKS AND TELEMEDICAL CONSULTATIONS

Labor intensity, complexity of morphology, the shortage of qualified specialists do not allow full use of the diagnostic potential of microscopic analysis of biomaterials in mass population surveys. The article discusses the technology of creating an Automatic Scan Microscope Analyzer of Oncological Pathologies (ASMAOP) that uses neural network learning during regular telemedicine consultations with expert evaluation of digital copies of biomaterials produced by a scanning microscope. The scheme of work of ASMAOP in the composition of a telemedicine network, hardware solutions including platform for deep learning are considered. The purpose of creation of ASMAOP is to perform microscopic analyses at the level of the experienced experts with a significant advantage in performance and availability.

Keywords: hardware-software complex, cancer pathology diagnostics, scanning microscope

REFERENCES

- Volchenko N. N., Slavnova E. N., Gladunova Z. D., et al. *Sovremennaya tsitologicheskaya diagnostika zabolevanii molochnoi zhelezy* [Modern cytological diagnosis of breast diseases]. Moscow, BMSTU Publ., 2014, 198 p. (In Russian).
- Su J., et al. Automatic detection of cervical cancer cells by a two-level cascade classification system. *Analytical Cellular Pathology*, 2016. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/acp/2016/9535027> (accessed 09.02.2019).

3. Litjens G., Sánchez C.I., Timofeeva N., et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific Reports*, vol. 6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876324> (accessed 09.02.2019).
4. Turkki R., Linder N., Kovanen P., Pellinen T., Lundin J. Antibody-supervised deep learning for quantification of tumor-infiltrating immune cells in hematoxylin and eosin stained breast cancer samples. *J. Pathol. Inform.* 2016. No. 7. Available at: <http://www.jpathinformatics.org/article.asp?issn=2153-3539; year=2016; volume=7; issue=1; spage=38; epage=38; aulast=Turkki> (accessed 09.02.2019).
5. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Networks*, 2015, vol. 61, pp. 85–117.
6. Yun K., Huyen A., Lu T. Deep neural networks for pattern recognition. Available at: <https://arxiv.org/abs/1809.09645> (accessed 09.02.2019).
7. Saraf M.K., et al. Deep learning for cancer diagnosis: a bright future. Available at: <https://software.intel.com/en-us/articles/deep-learning-for-cancer-diagnosis-a-bright-future> (accessed 09.02.2019).
8. Hyung W.J., et al. Superior prognosis prediction performance of deep learning for gastric cancer compared to Yonsei prognosis prediction model using Cox regression. *J. Clin. Oncol.*, 2017, vol. 35, no. 4, p. 164.
9. Soenksen D. G., inventor. *Fully automatic rapid microscope slide scanner*. United States patent US6711283. 2012.
10. Medovyi V. S., Sokolinskii B. Z., Pyatnitskii A. M., Volkov G. D., Medvedevskikh A. V. Development of the design of an optical multifunctional scanning microscope using a theoretical model of speed and digital resolution. *Meditsina i vysokie tekhnologii*, 2017, no. 4, pp. 51–55. (In Russian).
11. Alyautdinov M. A., Galushkin A. I., Kazantsev P. A., Ostapenko G. P. *Neirokompyutery: ot programmnoi k apparatnoi realizatsii* [Neurocomputers: from software to hardware implementation]. Moscow, Goryachaya liniya – Telekom Publ., 2008, 152 p. (In Russian).
12. Omondi A. R., Rajapakse J. C., editors. *FPGA Implementations of Neural Networks*. Springer, 2006, 360 p.
13. Nedjah N., da Silva R. M., de Macedo Mourelle L., da Silva M.V.C. Reconfigurable MAC-based architecture for parallel hardware implementation on FPGAs of artificial neural networks. *Artificial Neural Networks – ICANN2008. Lecture Notes in Computer Science*, 2008, vol. 5164, pp. 169–178.
14. Trebaticky P., Pospichal J. Neural network training with extended Kalman filter using graphics processing unit. *Artificial Neural Networks – ICANN2008. 18th International Conference Proceedings, Part II*, 2008, pp. 198–207.
15. Barybin A., Lobanov V., Cheldiev M., Chuchkalov P. Configurable computer platform with heterogeneous architecture. *Voprosy radioelektroniki*, 2016, no. 7, pp. 70–77. (In Russian).

AUTHORS

Kuchеров Yuriy, Ph. D., general director, M.A. Kartsev Computing System Research and Development Institute (NIIVK, JSC), 108, Profsoyuznaya St., Moscow, 117437, Russian Federation, tel.: +7 (495) 330-09-29, e-mail: kucherov@niivk.ru.

Lobanov Vasily, Ph. D., head specialist, M.A. Kartsev Computing System Research and Development Institute (NIIVK, JSC), 108, Profsoyuznaya St., Moscow, 117437, Russian Federation, tel.: +7 (495) 330-07-65, e-mail: lobanov_vn@niivk.ru.

Medovy Vladimir, D. Sc., director, Medical Computing Systems (MECOS) LLC., 2, building 72, Ugreshskaya St., Moscow, 109089, Russian Federation, tel.: +7 (495) 961-18-24, e-mail: medovy@mecos.ru.

Cheldiev Mark, Ph. D., chief designer of the direction, M.A. Kartsev Computing System Research and Development Institute (NIIVK, JSC), 108, Profsoyuznaya St., Moscow, 117437, Russian Federation, tel.: +7 (495) 330-09-92, e-mail: mich@niivk.ru.

Chuchkalov Pavel, chief designer, DOLOMANT JSC, 108, Profsoyuznaya St., Moscow, 117437, Russian Federation, tel.: +7 (495) 234-06-39, e-mail: chuchkalov@dolomant.ru.