

2. *Zaichenko K.V., Zhmyleva A.A., Khrapov S.O., Logachev E.P., Gurevich B.S.* Application of modern technologies in new ultra high resolution electrocardiography method / IEEE Xplore library. Proceedings of 2020 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT). Yekaterinburg. 14-15 May, 2020. PP. 0004-0007.
3. *Аристархов Г.М., Гуляев Ю.В., Дмитриев В.Ф., Зайченко К.В., Комаров В.В. и др.* Фильтрация и спектральный анализ радиосигналов. Алгоритмы. Структуры. Устройства / Монография. Под ред. Ю.В. Гуляева. – М.: Радиотехника, 2020. 504 с.
4. *Зайченко К.В., Жмылева А.А., Устинова Д.М., Храпов С.О.* Радиолокационные методы обработки сигналов при реализации электрокардиографии сверхвысокого разрешения / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». Владимир-Суздаль. 1-3 июля 2020 г. Доклады, кн. 2. С. 134.
5. *Афанасенко А.С., Зайченко К.В., Кулыгина Л.А., Храпов С.О.* Выделение зубцов электрокардиосигнала при наличии фоновых помех / Научная сессия ГУАП; Сб. докл.: в 3-х ч. Ч. II. Технические науки. – СПб.: ГУАП, 2017. С. 31-35.
6. *Zaichenko K.V.* Problems of bioelectric signals synchronous analysis realization during their complete cycles / AIP Conference Proceedings. 2019. Vol. 2140. P. 0200082.
7. *Зайченко К.В., Гуревич Б.С., Жмылева А.А., Князев А.А., Логачев Е.П.* Методика электрокардиографических исследований при проведении экспериментов по созданию искусственной ишемии у подопытных животных // Медицинская техника. 2019. № 4. С. 17-20.
8. *Зайченко К.В.* Информационная система съема и обработки сигналов с датчиков биоэлектрической активности живых систем // Датчики и системы. 2015. № 2. С. 52-56.
9. *Зайченко К.В., Гуревич Б.С.* Особенности спектральной обработки биоэлектрических сигналов // Медицинская техника. 2021 (в печати).
10. *Zaichenko K.V., Gurevich B.S.* Early diagnostics of ischemia by means of electrocardiographic signals processing using acousto-optic Fourier processors with time integration / Proceedings of SPIE. 2019. Vol. 11075. P. 110751U.

*Кирилл Вадимович Зайченко,
д-р техн. наук, профессор, зав. лабораторией,
лаборатория «Радио- и оптоэлектронные
приборы для биоинформационных
и геномных технологий ранней
диагностики патологий живых систем»,
Анна Алексеевна Кордюкова,
мл. научный сотрудник,
Евгений Павлович Логачев,
мл. научный сотрудник,
Мария Николаевна Лучкова,
инженер,
ФГБУН «Институт аналитического
приборостроения РАН»,
г. С.-Петербург,
e-mail: kvz235@mail.ru*

В.С. Медовый, Г.Д. Волков, Н.М. Стрела, И.В. Первушкин

Адаптирующийся лабораторно-облачный комбайн микроскопии

Аннотация

Рассмотрена конструкция комбайна микроскопии для автоматизации методик анализа биоматериалов. Комбайн имеет средства автоматической адаптации на всех этапах жизненного цикла: средства выбора комплектации для максимизации скоростей сканирования заданной группы методик анализа при производстве аппаратной части; средства выбора наиболее быстрого режима сканирования в зависимости от свойств анализируемого препарата; средства пополнения обучающей выборки изображений объектов анализа с использованием экспертной информации коллектива пользователей при разработке/модернизации автоматических анализаторов комбайна.

Введение

Применяющиеся при диагностике многочисленной группы патологий анализы морфологии микроскопических объектов биоматериалов относятся к группе наиболее трудных как для визуального анализа врачом, так и для разработки автоматического анализатора. Это связано со сложностью морфологии объектов, их высокой изменчивостью, многочисленностью типов, сходством признаков, наличием редких форм, не полностью контролируемым влиянием на морфологию технологий подготовки препаратов и другими факторами.

Первой проблемой при создании автоматического анализатора микроскопических препаратов является разработка его аппаратной платформы. Такая платформа должна работать быстро и формировать цифровые образы препаратов (ЦОП) разного разрешения в соответствии с набором задач микроскопии анализатора конкретного типа препарата. Известные скоростные медицинские сканирующие микроскопы [1]-[3] специализированы для формирования определенного типа ЦОП – «виртуального слайда» (ВС) – сплошной панорамы заданной области препарата. Формируются ВС узкого диапазона разрешений (в основном для гистологии), что не позволяет

использовать такие сканеры для решения всего набора задач автоматизации массовых методик анализа. Во многих случаях площадь препарата и время производства ВС на необходимом разрешении слишком велики, необходимы отдельные скоростные этапы обнаружения объектов на малом разрешении и анализа выборки объектов на большом разрешении. Современные универсальные моторизованные микроскопы могут образовывать комплектации для реализации такого рода производства разных типов ЦОП, однако из-за отсутствия критериев оптимизации платформы с такими микроскопами не гарантируют достаточную скорость производства ЦОП.

Второй ключевой проблемой создания автоматического анализатора микроскопических препаратов является необходимость формирования представительной обучающей выборки аттестованных препаратов биоматериалов для обучения анализатора. Из-за весьма большого объема такой выборки и отсутствия критериев представительности удлиняется период разработки и испытаний автоматического анализатора, остается неопределенной вероятность пропуска на испытаниях редких случаев. Проблемой является также необходимость адаптироваться к генеральной совокупности объектов анализа в течение жизненного цикла анализатора, что может быть

вызвано обнаружением новых типов объектов анализа, новыми методиками подготовки препаратов, новыми требованиями к чувствительности методики и т. п.

Неполное решение рассмотренных проблем соответствует уровню автономности известных современных автоматических анализаторов класса «2 мнение», когда результаты автоматического анализа подлежат обязательному визуальному контролю с возможной корректировкой врачом, после чего они становятся результатами его «1 мнения». Полностью автономные анализаторы класса «1 мнение» для большинства медицинских методик микроскопического анализа, несмотря на десятилетия усилий мирового сообщества, в настоящее время отсутствуют. Анализаторы «2 мнение» могут улучшить производительность и условия труда врача [4]-[7], но остаются вспомогательным инструментом, не решая основную проблему замены высококвалифицированного персонала при массовых обследованиях.

В настоящей статье рассмотрены возможности решения указанных проблем создания анализатора класса «1 мнения» при помощи технологий, реализованных или находящихся на этапе внедрения в комплексах микроскопии «МЕКОС-Ц2» и «МЕКОС-Ц3».

Доклад по теме статьи был представлен на конференции XIV МНК «ФРЭМЭ'2020» [8].

Материалы и методы

1 Платформа анализатора – адаптирующийся автоматический сканирующий комбайн микроскопии «МЕКОС-Ц2»

Комбайн микроскопии «МЕКОС-Ц2» реализует технологию АМСМ © [9] адаптации конструкции и режимов производства ЦОП заданных типов. Конструкция комбайна по АМСМ имеет модульную архитектуру, допускающую применение множества взаимозаменяемых комплектующих с разными характеристиками. Выбор комплектации выполняется с использованием расчетного аналитического критерия качества (РАКК), позволяющего сравнивать комплектации с разными характеристиками комплектующих при производстве заданных типов ЦОП в различных режимах сканирования. На этапе эксплуатации комбайна РАКК используется для автоматического выбора режима сканирования в зависимости от свойств текущего препарата с оптимизацией по скорости производства ЦОП.

Среди задач микроскопии автоматического анализатора наиболее затратной по времени является формирование ЦОП типа ВС (панорама), поэтому среди оценок критерия РАКК определяющими часто являются оценки скоростей сканирова-

ния при производстве ВС на группе заданных разрешений. Один из минимальных вариантов критерия РАКК выглядит следующим образом.

Разрешение DR_i изображения в кадре (в пикселях) при съемке камерой с размером пикселя $Lpix$ с оптическим трактом на оптическом разрешении Or_i и увеличении $Zoom_i$ зависит от соотношения $Lpix / Zoom_i$ и Or_i :

$$DR_i = [Zoom_i \cdot Or_i / Lpix] + 1, \text{ если } 2Lpix / Zoom_i \leq Or_i;$$

$$DR_i = 2, \text{ если } 2Lpix / Zoom_i > Or_i;$$

$$DR_i = 1, \text{ если } Lpix / Zoom_i > Or_i. \quad (1)$$

Концентрация кадров съемки $Concfr_i$ в площади сканирования при сканировании прямоугольной площадки препарата с точностью до одной строки/столбца кадров равна $Concfr_i = Zoom_i^2 / Sd$, где $Sd = L \cdot M \cdot Lpix^2$ – площадь матрицы камеры. Скорость сканирования $SP_i = fps / Concfr_i$ на частоте съемки fps кадр/с. В процессе сканирования с равномерным перемещением препарата (например, по столбцам y) максимальной возможной скоростью перемещения увеличенного изображения препарата $Vuc1$ в плоскости матрицы камеры соответствует максимальной скорости вывода оцифрованного изображения из камеры в компьютер $Vuc1 = fps1 \cdot Lpix \cdot M$, где $fps1$ – максимальная для камеры частота съемки. Чтобы избежать смазывания изображения при съемке движущегося препарата, применяемое время экспозиции $Te1_i$ устанавливают не больше времени смещения изображения в плоскости камеры на квант цифрового разрешения (1), что соответствует времени вывода DR_i пикселей из камеры в компьютер $T1p$:

$$Te1_i \leq T1p = DR_i / fps1 / M. \quad (2)$$

Скорость сканирования при этом равна

$$SP1_i = fps1 / Concfr_i. \quad (3)$$

Яркость кадра, зависящая от характеристик микроскопа, камеры и препарата, может быть недостаточной на малой выдержке $Te1_i$. При использовании выдержки $Te2_i > DR_i / fps1 / M$ смещение изображения на DR_i пикселей нужно выполнять за время не менее $Te2_i$, что соответствует перемещению на кадр за время $Te2_i \cdot M / DR_i$ и скорости сканирования не более

$$SP2_i = DR_i / M / Te2_i / Concfr_i. \quad (4)$$

В случае применения больших выдержек скорость, определяемая по уравнению (4), будет низкой, что делает режим сканирования с равномерным перемещением препарата медленным. В таких случаях при применении матричных камер бо-

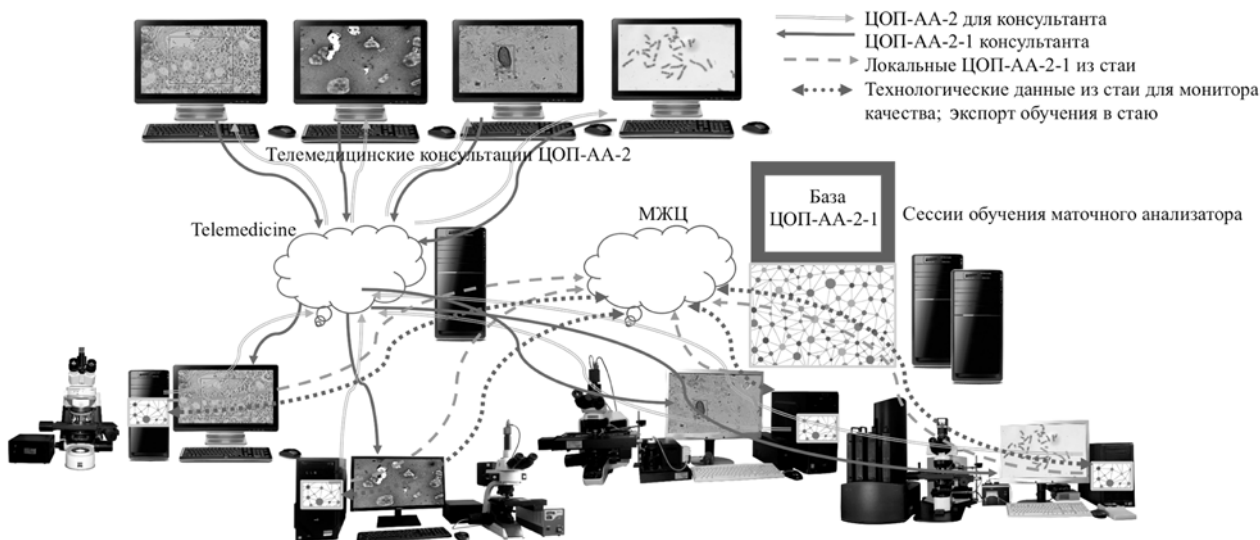


Рис. 1. Схема подключения стай эксплуатирующихся лабораторных комбайнов к облачному ресурсу удаленных консультаций Telemedicine и к монитору контроля качества и обучения МЖЦ

лее эффективным может оказаться режим с неравномерным перемещением, когда между соседними кадрами стол с препаратом перемещается на большой скорости и затем замедляется для съемки на заданной выдержке. Время сканирования зависит от заданной выдержки $Te2_i$ и времени $Tnext_i$ смещения препарата в соседнее положение на расстоянии $M \cdot Lpix / Zoom_i$. Скорость сканирования при этом не менее

$$SP3_i = 1 / (Te2_i + Tnext_i) / Concfr_i \quad (5)$$

Используя в критерии РАКК соотношения (1)-(5), можно сравнивать различные комплектации с параметрами оптики, механики, фотоники многофункционального сканирующего микроскопа для производства необходимых анализатору (группе анализаторов на одной платформе) типов ЦОП, выбирая комплектации с необходимыми скоростями, с учетом доступности и стоимости комплектующих, технологичности и т. д. На этапе эксплуатации платформы эти соотношения можно использовать для выбора наиболее быстрого режима сканирования (3)-(5) в зависимости от свойств анализируемого препарата для расчета модернизаций конструкции комбайна.

2 Технология обучения лабораторно-облачного комбайна-анализатора микроскопии (ЛОСКАМ)

Решение задач сбора представительной выборки для обучения анализатора заданным видам анализа в проекте «МЕКОС-Ц3» осуществляется с использованием лабораторно-облачной технологии ЛОСКАМ [10]. ЛОСКАМ использует следующий состав аппаратно-программных элементов:

- комбайн микроскопии с технологией АМСМ («МЕКОС-Ц2»), конструкция которого обеспечивает производство группы ЦОП с заданными методикой анализа разрешениями. Выбор конструкции комбайна с использованием критерия РАКК реализует 1-й контур адаптации ЛОСКАМ;

- взаимодействующий с комбайном АМСМ автоматический исполнительный анализатор (ИАА) для анализа ЦОП и формирования интегрированных с ЦОП заданных методикой результатов анализа ЦОП (ЦОП-АА-2);
 - взаимодействующие с ИАА интерактивные средства корректировки локальным или удаленным пользователем результатов автоматического анализа ЦОПАА-2 (ЦОП-АА-2-1);
 - облачный коллективный ресурс удаленных (телемедицинских) консультаций ЦОП Telemedicine (опция);
 - облачный коллективный монитор качества (МЖЦ) эксплуатирующихся лабораторных комбайнов «ЛОСКАМ».
- Применяют подключение эксплуатирующихся лабораторных комбайнов (стаи ЛОСКАМ) по каналам обмена к ресурсам Telemedicine и МЖЦ (рис. 1).

Использование критерия РАКК при производстве ЦОП в эксплуатирующемся комбайне реализует 2-й контур адаптации ЛОСКАМ.

Применяют следующий состав МЖЦ:

- база данных (БД МЖЦ) поступивших из стаи ЛОСКАМ аттестованных результатов анализа ЦОП – ЦОП-АА-2 – ЦОП-АА-2-1;
- маточный анализатор МАА, являющийся аналогом исполнительного анализатора комбайна ИАА;
- средства обучения (модернизации) МАА с применением ЦОП – ЦОП-АА-2 – ЦОП-АА-2-1 из БД МЖЦ в качестве обучающей и экзаменационной выборки для настройки и испытаний МАА.

В МЖЦ на периодической основе выполняют сессии обучения МАА с использованием данных из БД МЖЦ.

Выполняют экспорт из МЖЦ в стаю ЛОСКАМ обученной модернизированной версии МАА в качестве модернизации исполнительных анализаторов ИАА стаи комбайнов, осуществ-



Рис. 2. Комбайн «МЕКОС-Ц2» с загрузкой на 8 стекол, с полным диапазоном разрешений ЦОП, с автоматической настройкой микроскопа, условий съемки, навигации и сканирования для каждого препарата

Таблица 1

Сравнительные характеристики некоторых современных сканеров и сканеров-анализаторов

Производитель	Aperio	Pannoramic	Cellavision	МЕКОС
ЦОП для гистологии	Да	Да	Нет	Да
ЦОП для цитологии	Нет	Нет	Да	Да
3D-ЦОП	Нет	Нет	Нет	Да
Разрешения ЦОП, мкм/пиксель	5; 0.45; 0.23	5; 0.45; 0.23	0.45; 0.23; 0.13	До 5 ЦОП в диапазоне 3.4...0.11
Анализаторы	Нет	Нет	«2 мнение»; типы клеток крови	«2 мнение»; типы клеток крови; яйца гельминтов; метафазные пластинки
Загрузка партии препаратов, шт.	5, 400	1, 5, 12, 150, 250, 1000	1, 12, 96	1, 4, 8, 50, 200
Скорость производства ЦОП, % от лидера отрасли	60...80	50...80	60...80	60...80
Удаленный монитор качества	Нет	Нет	Нет	Опция
Компактный дизайн	Да	Да	Да	Нет
Цена, млн руб.	6...18	6...29	7...16	2...8

ствляя 3-й контур адаптации ЛОСКАМ к генеральной совокупности объектов анализа.

Применяют сбор по БД МЖЦ статистики соотношения количества ЦОП-АА-2-1, формируемых квалифицированными пользователями, без корректирующих поправок и ЦОП-АА-2-1 с корректирующими поправками для принятия решения о возможности применения модернизированной стаи ЛОСКАМ для автономного автоматического анализа класса «1 мнение».

В случае перехода режима эксплуатации стаи ЛОСКАМ в режим «1 мнение» экспорт ЦОП – ЦОП-АА-2 – ЦОПАА-2-1 в МЖЦ может осуществляться в рамках профилактических работ на стае ЛОСКАМ с привлечением опытных пользователей для подтверждения статуса автономного автоматического анализатора.

Результаты

Технология АМСМ внедрена в многофункциональном комплексе микроскопии «МЕКОС-Ц2» [7] (рис. 2).

«МЕКОС-Ц2» на одной и той же платформе предлагает автоматизированные методики класса «2 мнение» с различными типами ЦОП. В табл. 1 приведены сравнительные характеристики комбайна «МЕКОС-Ц2» и группы ведущих импортных сканеров и сканеров-анализаторов [1], [3], [4].

Технология ЛОСКАМ в проекте «МЕКОС-Ц3» проходит пробную эксплуатацию в составе ресурса mecosvirt.ru [11] и находится на этапе накопления в МЖЦ базы данных обучения ЦОП – ЦОП-АА-2 – ЦОП-АА-2-1. Предполагается использование технологии для решения группы задач цитологического (инфекции, онкология протокола Bethesda, онкогематология) и паразитологического (на яйца гельминтов и простейшие) анализов.

Заключение

Технологии АМСМ и ЛОСКАМ могут применяться для разработки и систематической модернизации анализаторов микроскопических препаратов класса «2 мнение». Технологии используют автоматическое коллективное обучение анализаторов с использованием экспертного опыта пользователей. Участвующие в обучении комбайна пользователи не подвергаются дополнительной нагрузке, выполняя штатные виды анализов с применением современной информатики. Для ряда приложений применение такого рода интегрированной коллективной экспертной информации, по-видимому, является единственным практически реализуемым способом собрать действительно представительную обучающую выборку, содержащую достаточную информацию для создания автономного анализатора класса «1 мнение». Технология ЛОСКАМ реализует методику испытаний автоматического анализатора с использованием референсных ЦОП, что радикально уменьшает сроки и стоимость испытаний по сравнению с традиционной методикой с использованием референсной ручной микроскопии натуральных препаратов [12]. В связи с коллективным характером разработки с участием значительного числа практических лабораторий целесообразно привлечение соответствующих профессиональных сообществ.

Список литературы:

1. Aperio AT2 – High Volume, Digital Whole Slide Scanning / <http://www.leicabiosystems.com/digital-pathology/aperio-digital-pathology-slide-scanners/products/aperio-at2>. Август 2020 г.
2. NanoZoomers / http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/sys/SBIS0043E_NanoZoomers.pdf. Август 2020 г.
3. Panoramic-250-flash / <https://www.3dhitech.com/products-and-software/hardware/panoramic-digital-slide-scanners/panoramic-250-flash-iii/>. Август 2020 г.
4. DM 9600 / <https://www.cellavision.com/en/our-products/products/cellavision-dm9600>. Август 2020 г.
5. Плясунова С.А., Балугян Р.Ш., Хмельницкий К.Е., Медовый В.С., Парнара А.А., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Демьянов В.Л., Николаенко Д.С. Автоматизированные методики микроскопических анализов мазков крови – медицинские испытания комплекса «МЕКОС-Ц2» // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 10. С. 22-24, 33-39.
6. Vision-Nema / <http://www.westmedica.ru/ru/lab/products/>. Август 2020 г.
7. Комплекс автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2» / <https://www.mecos.ru/products>. Август 2020 г.
8. Медовый В.С., Стрела Н.М. Лабораторно-облачный комбайн медицинской микроскопии «МЕКОС» / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии –ФРЭМЭ’2020», Владимир-Суздаль. Доклады. 2020. Кн. 1. С. 67-72.
9. Медовый В.С., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Волков Г.Д. Способ выбора комплектации и режимов сканирования адаптируемого многофункционального сканирующего микроскопа / Патент RU № 2703106. 2019.
10. Медовый В.С., Волков Г.Д., Стрела Н.М., Первушкин И.В. Способ коллективного обучения автоматических комбайнов микроскопии, анализирующих препараты биоматериалов / Заявка на изобретение № 2020124160. 2020.
11. Сервер телемедицины mecosvirt / <http://www.mecosvirt.ru>. Август 2020 г.
12. Медовый В.С., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Маркелов В.В., Федорова Д.С., Федоров И.В. Разработка и испытания автоматизированного комплекса микроскопии // Оптический журнал. 2011. Т. 78. № 1. С. 66-73.

Владимир Семенович Медовый,
д-р техн. наук, директор,
Георгий Дмитриевич Волков,
инженер-исследователь,
Никита Максимович Стрела,
программист-исследователь,
Илья Владимирович Первушкин,
инженер-исследователь,
ООО «МЕКОС»,
г. Москва,
e-mail: medovy@mecos.ru

* * * * *