

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

Факультет комп'ютерних наук та кібернетики
Кафедра прикладної статистики

**Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня бакалавра**

за спеціальністю 124 Системний аналіз

на тему:

**РОЗРОБКА СИСТЕМИ ДЕТЕКЦІЇ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ
ЗОБРАЖЕНЬ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПАТОЛОГІЙ В ТКАНИНАХ ЛЕГЕНЬ**

Виконав студент 4-го курсу
Кошовий Богдан Федорович


(підпис)

Науковий керівник:
доцент, кандидат фіз.-мат. наук
Шевчук Юлія Михайлівна


(підпис)

Засвідчую, що в цій роботі немає
запозичень з праць інших авторів без
відповідних посилань.

Студент


(підпис)

Роботу розглянуто й допущено до
захисту на засіданні кафедри прикладної
статистики

« 05 » _____ червня _____ 2023 р.,

протокол № 11

Завідувач кафедри
І. В. Розора


(підпис)

РЕФЕРАТ

Обсяг роботи 57 сторінок, 5 ілюстрацій, 3 таблиці, 50 джерел посилання.

РАК ЛЕГЕНІВ, ГЕМАТОКСИЛІН ТА ЕОЗІН, КОМП'ЮТЕРНИЙ ЗІР,
ЗГОРТКОВА НЕЙРОННА МЕРЕЖА, РЕЗИДУАЛЬНА АРХІТЕКТУРА,
НОРМАЛІЗАЦІЯ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ.

Об'єктом дослідження цієї дипломної роботи є гістопатологічні зображення зразків тканини легенів, отриманих під час медичних обстежень з метою діагностики раку легенів.

Мета роботи полягає у розробці системи детекції раку легенів на основі аналізу гістопатологічних зображень з використанням методів машинного навчання і глибокого навчання.

В ході дослідження було використано ряд інструментів та методів. Зокрема, було застосовано згорткові нейронні мережі (CNN) для аналізу зображень та класифікації ракових та не ракових клітин. Було використано кілька підходів до попередньої обробки та нормалізації зображень, зокрема методи збільшення контрасту та ліквідації зеленого каналу.

Результати дослідження демонструють, що застосування глибокого навчання для аналізу гістопатологічних зображень може значно підвищити ефективність діагностики раку легенів. Новизна роботи полягає в тому, що вперше було досліджено вплив різних методів нормалізації зображень на ефективність класифікації ракових клітин.

Інформація щодо впровадження показує, що розроблена система може бути ефективно впроваджена в клінічній практиці для підтримки діагностичних рішень.

Ця робота взаємопов'язана з численними іншими дослідженнями в області медичної інформатики та комп'ютерного зору, спрямованими на використання машинного навчання для підвищення точності медичної діагностики.

Рекомендується використовувати результати цієї роботи для покращення

діагностики раку легенів в медичних установах.

Сфера застосування результатів роботи - медицина, конкретно - онкологія та діагностика раку.

Значимість роботи полягає в тому, що вона може сприяти підвищенню точності та швидкості діагностики раку легенів, що може врятувати життя та поліпшити якість життя пацієнтів.

Висновки та пропозиції щодо розвитку об'єкта дослідження вказують, що слід продовжувати дослідження в області використання глибокого навчання в медичній діагностиці, зокрема у виявленні раку на ранніх стадіях.

ЗМІСТ

СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ	5
ВСТУП.....	6
ВАЖЛИВІСТЬ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	8
РОЗДІЛ 2 РАК ЛЕГЕНІВ	10
2.1 Фактори ризику	10
2.2 Морфологічна класифікація.....	10
2.3 Лікування	15
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ	18
3.1 Основні положення	18
3.2 Процес створення гістопатологічних зображень.....	19
3.3 Фарбування гістопатологічних зображень.....	21
РОЗДІЛ 4 НЕЙРОННІ МЕРЕЖІ.....	25
4.1 Загальні відомості	25
4.2 CNN	26
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА СИСТЕМИ ДЕТЕКЦІЇ.....	34
5.1 Постановка задачі.....	34
5.2 Збір даних.....	35
5.3 Попередня обробка та нормалізація даних.....	36
5.4 Розробка архітектури	41
ВИСНОВКИ.....	52
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	53

СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

CNN (Convolutional Neural Network) - тип нейронної мережі, що використовується в задачах обробки зображень, в якій використовуються шари згортки.

FC Layer (Fully Connected Layer) - шар в нейронній мережі, в якому всі нейрони попереднього шару пов'язані з кожним нейроном в наступному шарі.

H&E (Hematoxylin and Eosin staining) - метод фарбування тканини в мікроскопії, використовується для підсилення контрасту зображення.

MLP (Multi-Layer Perceptron) - тип штучної нейронної мережі, що складається з трьох або більше шарів (вхідного, вихідного та одного або більше прихованих) нейронів, які обчислюють ваги на основі вхідних сигналів.

ReLU (Rectified Linear Unit) - активаційна функція, що повертає вхід, якщо він додатний, інакше повертає нуль. Часто використовується в нейронних мережах.

ResNet (Residual Network) - тип конволюційної нейронної мережі, що використовує "швидкісні шляхи" для уникнення проблем, пов'язаних з навчанням глибоких мереж.

Softmax - активаційна функція, що перетворює вихідний вектор на ймовірності, сума яких становить одиницю, часто використовується в кінцевих шарах багатокласових класифікаторів.

WHE (Weighted Histogram Equalization) - метод обробки зображень, що поліпшує контраст за допомогою зміни гистограми зображення таким чином, що він має більш рівномірне розподіл.

ВСТУП

Сучасний стан об'єкта дослідження або розробки. Гістопатологічні зображення є центральним елементом діагностики та дослідження багатьох захворювань, зокрема патологій в тканинах легенів. Останнім часом інтенсивно розвиваються методи комп'ютерного зору і машинного навчання для автоматизації аналізу таких зображень. Ці методики мають потенціал значно підвищити точність діагностики та зменшити час на обробку.

Актуальність роботи та підстави для її виконання. Розробка системи детекції гістопатологічних зображень для виявлення патологій в тканинах легенів є актуальною у зв'язку з постійним ростом захворюваності на різні форми захворювань легенів, зокрема раку. Використання методів машинного навчання і комп'ютерного зору може значно покращити процес діагностики.

Мета й завдання роботи. Метою цієї дипломної роботи є розробка системи, здатної аналізувати гістопатологічні зображення тканин легенів для виявлення патологій. Для досягнення цієї мети необхідно розв'язати наступні завдання:

1. Проаналізувати сучасний стан розробок в області обробки гістопатологічних зображень за допомогою методів машинного навчання.
2. Визначити особливості аналізу гістопатологічних зображень тканин легенів.
3. Розробити та експериментально перевірити систему детекції патологій на основі обробки гістопатологічних зображень.

Об'єкт, методи й засоби дослідження або розроблення. Об'єктом дослідження є гістопатологічні зображення тканин легенів. В основу методу обробки зображень покладено методи машинного навчання, в тому числі глибокі нейронні мережі. Програмна частина роботи виконана мовою python із застосуванням таких бібліотек як keras, tensorflow, numpy, matplotlib і т.д.

Можливі сфери застосування. Результати дослідження зі значною користю можуть бути використані в медичних установах для підвищення

швидкості та точності діагностики патологій легенів. Якісний аналіз гістопатологічних зображень відіграє важливу роль у розробці ефективного лікування. Процес аналізу вимагає значного обсягу роботи від патологів, а використання системи детекції на основі гістопатологічних зображень може значно прискорити діагностичний процес. Також система детекції може виявити патології, які могли б бути пропущені при ручному аналізі.

Крім того, результати дослідження можуть бути використані в наукових дослідженнях в області обробки медичних зображень та машинного навчання.

Розроблена система може служити як основа для подальших наукових досліджень, спрямованих на покращення алгоритмів детекції патологій на гістопатологічних зображеннях. Опубліковані дані про цей дослідження також можуть бути корисними для науковців, які працюють над схожими проектами у галузі медичної обробки зображень та машинного навчання.

Подальше застосування системи може охоплювати не лише дослідження патологій легенів, але й інших органів та тканин. Технологія, що стоїть за системою детекції, може бути адаптована для аналізу гістопатологічних зображень різних типів тканин, розширюючи тим самим область її застосування. Таким чином, результати цієї роботи можуть відіграти важливу роль у поліпшенні ефективності та точності діагностики різних видів патологій.

Взаємозв'язок з іншими роботами. Ця робота виконується в контексті загальних досліджень в області обробки медичних зображень за допомогою методів машинного навчання.

1 ВАЖЛИВІСТЬ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гістопатологічні дослідження є критично важливими у визначенні патологій у тканинах людського організму. Вони забезпечують детальний мікроскопічний аналіз зразків тканин, що дозволяє лікарям виявити та класифікувати різноманітні захворювання.

Однією з найбільш поширених патологій, які можуть бути виявлені за допомогою гістопатологічних досліджень, є рак легенів. Це захворювання є провідною причиною смертності від раку по всьому світу, і його раннє виявлення і діагностика є важливими для покращення прогнозу пацієнта.

У гістопатологічному дослідженні беруть участь патологи, які проводять огляд зразків тканини під мікроскопом. Однак цей процес може бути часозатратним і вимагати значних ресурсів, особливо в країнах і регіонах з обмеженим доступом до медичних послуг. Крім того, виникає проблема суб'єктивності, оскільки різні патологи можуть інтерпретувати одні й ті ж самі зображення по-різному.

У цьому контексті розробка системи детекції гістопатологічних зображень є важливою областю досліджень. Використання штучного інтелекту і машинного навчання може допомогти автоматизувати процес діагностики, підвищуючи його точність та ефективність. Така система може значно скоротити час діагностики, покращуючи тим самим якість пацієнтського догляду.

Цей підхід також може допомогти зменшити навантаження на патологів, дозволяючи їм зосередитися на більш складних випадках. Окрім того, системи детекції можуть використовуватися для тренування та освіти молодих патологів, показуючи їм, як визначити та класифікувати різні патології.

Однак створення такої системи представляє значні виклики. Перш за все, необхідно розробити ефективні алгоритми для обробки та аналізу великих

об'ємів даних. Це може вимагати використання розширених методів машинного навчання, таких як глибоке навчання.

Також необхідно врахувати, що гістопатологічні зображення можуть значно варіюватися в залежності від методів створення знімків та приготування зразків. Це може включати в себе різницю в розмірах, орієнтації, забарвленні та якості зображень. Система повинна бути здатна ефективно обробляти таку варіативність та виготовляти консистентні та точні прогнози.

З огляду на вище зазначене, очевидно, що розробка системи детекції гістопатологічних зображень є важливою та актуальною задачею. Її успішне виконання може принести значну користь у галузі медицини, допомагаючи покращити якість та ефективність діагностики патологій.

2 РАК ЛЕГЕНІВ

Рак легенів відповідає за 14,2% неоплазм у чоловіків і 7,4% у жінок; це третій найпоширеніший рак в Європі. Однак, за смертністю він займає перше місце: 25,7% чоловіків-пацієнтів з раком та 12,1% жінок-пацієнок з раком померли від раку легенів. Причини включають агресивність пухлини та її сильну схильність до метастазування. Поточні 5-річні показники виживання для чоловіків становлять 15%, а для жінок - 18%; ці показники насправді не покращились за останні роки.

2.1 Фактори ризику

Іншими факторами ризику, крім куріння, є екологічні та професійні фактори. Рак легенів може бути визнаний професійною хворобою, особливо при впливі азбесту та радону; рідше - поліциклічні ароматичні вуглеводні, хромати, кристалічний діоксид кремнію, арсен, нікель та хлорометилметиловий ефір. Віруси також грають роль у генезі раку легенів. Великоклітинний лімфоепітеліальний карцинома легенів, рідкісний варіант великоклітинного карциноми, асоційований з вірусом Епштейна-Барра. Також з розвитком раку легенів пов'язані папіломавіруси людини (HPV). Однак є помітні географічні відмінності. В Німеччині максимальні показники виявлення HPV становлять 4,2%, тоді як у деяких регіонах Азії вони доходять до 80%. Куріння, однак, є найпоширенішою причиною розвитку раку легенів.

2.2 Морфологічна класифікація

Морфологічна класифікація Поточною стандартною системою для морфологічної класифікації раку легенів є класифікація Всесвітньої організації

охорони здоров'я (ВООЗ) 2004 року. Класифікація ВООЗ була першою, яка врахувала генетичні параметри при характеристиці підтипів. Практикуючий лікар повинен бути знайомий принаймні з чотирма основними типами раку легенів: плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, великоклітинна карцинома - які як група відомі як недрібноклітинні карциноми, а також дрібноклітинна карцинома.

Плоскоклітинна карцинома визначається ідентифікацією кератинізації або міжклітинних мостиків. Аденокарцинома або характеризується утворенням слизу, який може бути як дискретний, так і внутрішньоклітинний, або вираженими моделями росту, такими як залозистий / ацинарний ріст, папілярна диференціація, або одношарове, "шпалерне" поширення вздовж альвеолярного септуму та бронхіол; останній є характерним для бронхіолоалвеолярної карциноми. Великоклітинна карцинома - це діагноз за виключенням; термін відноситься до недостатньо диференційованого, недрібноклітинного раку з поганим прогнозом, у якому не виявляються ні характеристики плоскоклітинної карциноми, ні аденокарциноми. Дрібноклітинна карцинома представляє собою інший край неадекватно диференційованого раку легенів з поганим прогнозом. З одного боку, це пухлина з високою проліферативною активністю і малими пухлинними клітинами, які не можуть бути більшими за три лімфоцити; а з іншого боку, виявлено нейроендокринну диференціацію.

Детальніше розглядаючи класифікацію, стає очевидним декілька змішаних сутностей - таких як комбінована дрібноклітинна карцинома, яка має частку недрібноклітинних; аденосквамозна карцинома (аденокарцинома та плоскоклітинна карцинома); або карциносаркома. Найпоширеніша форма аденокарциноми також є змішаним типом, який складається з комбінації вищеописаних моделей росту. Різноманітність раку легенів може створювати проблеми з діагностичною оцінкою. Змішані сутності, гетерогенність пухлин і спостережувані фенотипічні переходи між субтипами відображають високу генетичну нестабільність, яка також відповідальна за високу злоякісність та

смертність від раку легенів.

Приклади гістоморфології чотирьох основних типів раку легенів (Рисунок 1):

- а) плоскоклітинна карцинома (p63, CK5/6);
- б) аденокарцинома (TTF1, CK7);
- в) великоклітинна карцинома.

Ці три основні типи складають групу недрібноклітинних раків легенів.

г) дрібноклітинна карцинома (синаптофізин, хромогранін, CD56/NCAM).
В дужках наведені типові імунохімічні маркерні білки кожної окремої сутності. Однак, їх може бути недостатньо або вони можуть бути виражені в інших сутностях, тому імунотип повинен завжди інтерпретуватися в морфологічному контексті.

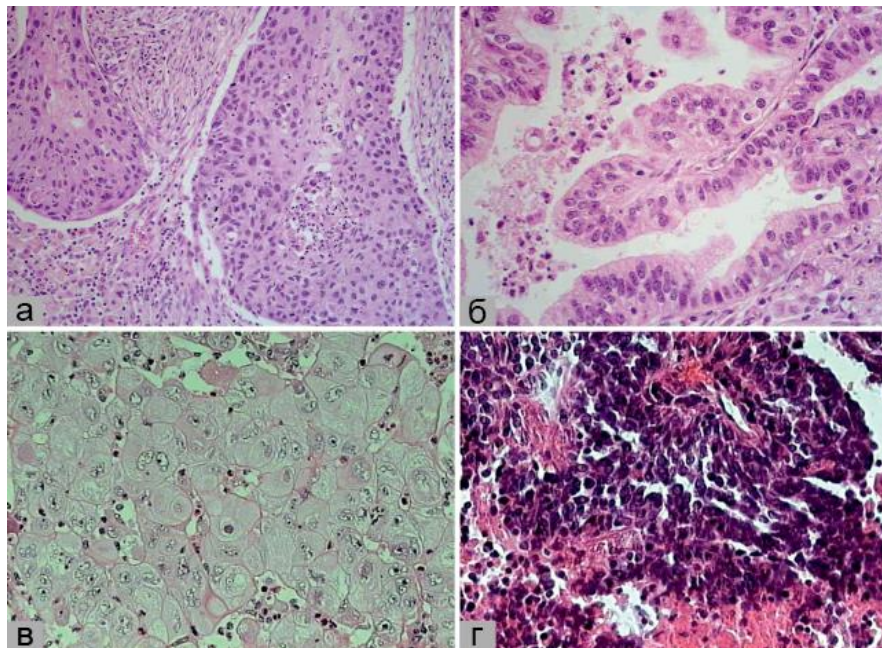


Рисунок 1 - види раку легенів

Плоскоклітинна карцинома легень - це один з видів раку легень. Він виникає, коли ненормальні клітини легень починають неконтрольовано множитися і формують пухлину. Згодом, пухлинні клітини можуть поширитися (метастазувати) на інші частини тіла, включаючи:

- лімфатичні вузли навколо та між легенями
- печінку
- кістки
- наднирники
- мозок.

Загалом, існує дві категорії раку легень: малоклітинний рак легень та немалоклітинний рак легень. Ракові клітини в кожному типі виглядають по-різному під мікроскопом. Вони також лікуються по-різному. Прогноз для немалоклітинного раку легень, як правило, кращий, ніж для малоклітинного раку легень; немалоклітинні раки легень частіше знаходяться в одній зоні, що збільшує шанси на успішне лікування.

Плоскоклітинна карцинома - це один з типів немалоклітинного раку легень.

Інші типи включають:

- аденокарцинома
- великоклітинна карцинома.

Аденокарцинома - це найпоширеніший тип раку легень. Плоскоклітинна карцинома - другий за поширеністю тип. Він становить приблизно 30% від усіх випадків немалоклітинного раку легень.

Ваш ризик виникнення усіх типів раку легень, включаючи плоскоклітинну карциному, збільшується, якщо ви:

курите. Куріння цигарок - це найважливіший ризиковий фактор для раку легень. Фактично, курці в 13 разів частіше розвивають рак легень, ніж некурці. Куріння сигар та трубки майже так само ймовірно викликає рак легень, як і куріння цигарок.

дихаєте тютюновий дим. Некурці, які вдихають дим від цигарок, сигар та трубок, мають збільшений ризик раку легень.

знаєте впливу радонового газу. Радон - це безбарвний, без запаху

радіоактивний газ, який формується в ґрунті. Він проникає на нижні поверхи

будинків та інших будівель і може забруднювати питну воду. Вплив радону є другою за поширеністю причиною раку легень. Не виявлено, чи збільшення рівнів радону сприяє раку легень у некурців. Але вплив радону сприяє раку легень у курців та у людей, які регулярно вдихають великі кількості цього газу на роботі (наприклад, шахтарі). Ви можете перевірити рівні радону в своєму будинку за допомогою комплекту для тестування радону.

зазнаєте впливу азбесту. Азбест - це мінерал, який використовується в ізоляції, матеріалах для захисту від вогню, плитках для підлоги та стелі, автомобільних гальмівних колодках та інших продуктах. Люди, які контактують з азбестом на роботі (шахтарі, будівельники, робітники суднобудівних верфей та деякі автомеханіки), мають вищий, ніж нормальний ризик раку легень. Люди, які живуть або працюють в будівлях з матеріалами, що містять азбест і які руйнуються, також мають збільшений ризик раку легень. Ризик ще вищий у людей, які також курять. Вплив азбесту також збільшує ризик розвитку мезотеліому. Це відносно рідкісний і зазвичай смертельний рак, який починається в оболонці легень.

зазнаєте впливу інших канцерогенних речовин на роботі. Це включає уран, арсен, вінілхлорид, нікелеві хромати, вугільні продукти, гірчичний газ, хлорметилові ефіри, бензин та дизельні вихлопи.

Більшість випадків плоскоклітинної карцинома починаються в центрі легень. Ці пухлини можуть викликати деякі симптоми, такі як кровоточивість при кашлі, на ранній стадії, ніж пухлини на краях легень, такі як аденокарциноми.

Плоскоклітинна карцинома часто поширюється (метастазує) на інші частини тіла через постійний потік рідин (крові та лімфи) через легені. Рідини можуть переносити ракові клітини до сусідніх областей, таких як грудна стінка, шия, стравохід і захисний мішок навколо серця. Якщо його не діагностують та не лікують на ранній стадії, він часто поширюється по всьому тілу.

2.3 Лікування

Лікування раку легенів може значно варіюватися в залежності від типу та стадії захворювання, а також від загального стану здоров'я пацієнта. Тут будуть розглянуті три типи раку легенів: доброякісна тканина легенів (Lung benign tissue), аденокарцинома легенів (Lung adenocarcinoma) та плоскоклітинний рак легенів (Lung squamous cell carcinoma).

2.3.1 Доброякісна тканина легенів (Lung benign tissue)

Термін "доброякісна тканина легенів" зазвичай використовується для опису ненормальних, але не ракових тканин, які можуть з'явитися в легенях. Хоча вони не є раковими, доброякісні утворення можуть все одно створювати проблеми. Наприклад, вони можуть стати занадто великими або викликати симптоми пов'язані з тим, що вони перешкоджають нормальному функціонуванню легенів. В цьому випадку лікарі можуть рекомендувати хірургічне втручання для видалення доброякісних утворень. В інших випадках, медичний контроль може бути достатнім.

2.3.2 Аденокарцинома легенів (Lung adenocarcinoma)

Аденокарцинома легенів - це найбільш поширений тип недрібноклітинного раку легенів, особливо серед жінок і некурців. Вона починається в клітинах, що виробляють слиз і інші речовини.

Лікування аденокарциноми легенів залежить від стадії захворювання, загального стану здоров'я пацієнта та молекулярного профілю пухлини. Можливі варіанти лікування включають хірургію, радіотерапію, хіміотерапію, цільову терапію і імунотерапію.

Хірургія є основною опцією лікування для людей з ранніми стадіями раку. Для більш пізніх стадій або для тих, хто не може перенести хірургічне

втручання, можуть бути застосовані інші методи лікування.

2.3.3 Плоскоклітинний рак легенів (Lung squamous cell carcinoma)

Плоскоклітинний рак легенів починається в плоских клітинах, які виробляються на внутрішніх оболонках дихальних шляхів. Це один з типів недрібноклітинного раку легенів.

Лікування плоскоклітинного раку легенів може включати хірургію, хіміотерапію, радіотерапію або комбінацію цих методів. Як і в інших формах раку легенів, вибір лікування залежить від стадії раку, загального стану здоров'я пацієнта та його персональних вподобань. Для ранніх стадій захворювання хірургія зазвичай є основною опцією лікування. У пізніших стадіях можуть застосовуватися хіміотерапія та радіотерапія.

Нещодавно було введено нові стратегії лікування, такі як цільова терапія та імунотерапія. Ці методи використовують цільові препарати або стимулюють імунну систему організму для боротьби з раком.

2.3.4. Підсумки

Враховуючи складність і різноманітність раку легенів, важливо підкреслити, що всі варіанти лікування повинні бути індивідуально адаптовані для кожного пацієнта. Це передбачає детальне обговорення з медичною командою, що включає онкологів, хірургів, радіологів, патологів і інших спеціалістів.

В кінцевому підсумку, вибір найкращого плану лікування вимагає врахування багатьох факторів, включаючи тип раку, його стадію, місцезнаходження пухлини, можливі супутні захворювання, вік, загальний стан здоров'я та персональні вподобання пацієнта. Незважаючи на виклики, які

ставить перед нами рак легенів, неперервні дослідження і розвиток нових методів лікування дають надію на кращі результати для пацієнтів.

3 ДОСЛІДЖЕННЯ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

3.1 Основні положення

Гістопатологічні зображення є ключовим інструментом в діагностиці хвороб, особливо в онкології. Вони представляють зображення тканин, які були взяті з пацієнта під час біопсії або оперативного втручання, і потім підготовлені для мікроскопічного аналізу.

Спершу, зразок тканини фіксується, зазвичай за допомогою формаліну, щоб зберегти його структуру. Потім, він вбудовується в парафін або іншу матрицю для подальшого зрізування на тонкі шари, які можна переглядати під мікроскопом. Ці шари зазвичай фарбуються спеціальними барвниками, які допомагають виділити певні структури в тканинах.

Гістопатологічні зображення важливі, оскільки вони дають детальний знімок структури тканини на клітинному рівні. Патологи вивчають ці зображення, щоб виявити аномалії, такі як зміни в формі клітин, розмірі ядра, рівні мітозу, некрозу, та інші характеристики, які можуть свідчити про наявність раку або інших хвороб.

Однак, інтерпретація гістопатологічних зображень є складним процесом, який вимагає значних навичок і досвіду. Крім того, він може бути часозатратним, особливо в країнах з високим рівнем поширеності раку або обмеженими ресурсами. Тому, розробка автоматизованих методів, що використовують комп'ютерний зір для аналізу гістопатологічних зображень, може допомогти поліпшити швидкість та точність діагностики.

Для розробки такої системи нам спершу треба ретельно дослідити процес створення подібних зображень, які характеристики в них є спільними, а що відрізняється.

3.2 Процес створення гістопатологічних зображень

Створення цифрових гістопатологічних зображень – це багатоетапний процес, що починається з отримання біопсії тканини та закінчується скануванням підготовленого мікроскопічного зразка. Наступні етапи складають основу цього процесу.

3.2.1 Вилучення зразка

У процесі гістопатологічного дослідження зразки тканин зазвичай отримують через біопсію, хірургічне видалення патологічного утворення або в ході оперативного втручання. Захоплення зразка тканини відбувається за допомогою спеціального інструменту, зазвичай голки, що вводиться в область інтересу під контролем ультразвуку або комп'ютерної томографії. Це має бути виконано з дотриманням строгих процедур стерильності, щоб запобігти можливому інфікуванню.

3.2.2 Фіксація тканини

Після забору, зразок тканини негайно піддається фіксації. Це важливий крок, який зберігає мікроскопічну структуру тканин і їх біологічну активність. Найчастіше для цього використовують формальдегід, але можуть застосовуватися і інші речовини. Зразок тканини занурюють у фіксуючий розчин і залишають на декілька годин або днів, в залежності від розміру зразка та вимог конкретної лабораторії.

3.2.3 Вбудова в парафін

Після фіксації зразок дегідрують, замінюючи всю воду в тканині органічними розчинниками, які потім замінюються розплавленим парафіном.

Після охолодження парафін застигає, що дозволяє отримати стабільний блок для подальшого зрізання.

3.2.4 Мікротомія

Використовуючи прилад, відомий як мікротом, з парафінового блоку створюють тонкі шари (зазвичай від 4 до 6 мікрометрів). Ці зрізи потім розташовують на мікроскопічному склі, підготовленій для адгезії тканини.

3.2.5 Фарбування

Мікроскопічні зрізи звичайно розфарбовуються за допомогою специфічних барвників для підсилення контрасту між різними структурами. Найчастіше використовують Гематоксилін-Еозин (H&E) розфарбування. Гематоксилін фарбує ядра клітин в синьо-фіолетовий колір, в той час як еозин фарбує цитоплазму і строму в рожевий.

3.2.6 Сканування

Після розфарбування, підготовлене скло сканується за допомогою спеціалізованих високошвидкісних мікроскопічних сканерів, що створюють високоякісні цифрові зображення.

3.2.7 Подальше застосування зображень

Всі ці етапи вимагають високої точності та виконуються досвідченими фахівцями. Отримані цифрові зображення потім можуть бути проаналізовані вручну патологами або за допомогою автоматизованих систем, що використовують алгоритми комп'ютерного зору та глибокого навчання.

3.3 Фарбування гістопатологічних зображень

Дослідження фарбування гістопатологічних зображень відіграє ключову роль в розробці систем автоматичної детекції за допомогою методів комп'ютерного зору. Є кілька причин, через які це так важливо.

Різні типи клітин та структури тканин мають відмінні характеристики фарбування. Наприклад, в гістопатології широко використовується Гематоксилін-Еозин (H&E) фарбування, яке фарбує ядра клітин у синій колір, а цитоплазму і строму - у рожевий. Це дозволяє розпізнавати різні типи клітин та їх стан, що є важливим для діагностики різних станів, включаючи рак.

Процеси фарбування можуть варіюватися в залежності від багатьох факторів, включаючи конкретні техніки, які використовує лабораторія, хімічні реагенти та відмінності в тканинах пацієнтів. Ці варіації можуть створювати проблеми для алгоритмів комп'ютерного зору, які важливо навчити розпізнавати структури тканин незалежно від варіацій фарбування. Тому вивчення фарбування та розробка методів для його нормалізації може бути критично важливим для ефективної роботи системи автоматичної детекції.

Відповідне розуміння процесів фарбування та їх вплив на гістопатологічні зображення є важливим для розробки та перевірки алгоритмів автоматичного виявлення. Інтенсивність та розподіл фарбування можуть впливати на виокремлення характеристик, сегментацію об'єктів та інші ключові аспекти алгоритмів обробки зображень.

Розуміння фарбування також важливе для інтерпретації результатів автоматичного виявлення. Для прикладу, виявлення області з великою концентрацією синіх (ядерних) клітин може вказувати на потенційну патологію. Іншими словами, розуміння того, як фарбування впливає на зображення, може допомогти в перекладі результатів аналізу комп'ютерного зору в клінічно релевантні висновки.

Тому, хоча процеси фарбування можуть бути складними та варіативними,

вони відіграють важливу роль в гістопатології та в розробці систем автоматичної детекції. Дослідження цих процесів та адаптація до них може в значній мірі поліпшити ефективність та надійність таких систем.

3.3.1 Види барвників

Барвники в гістопатологічних зображеннях використовуються для підкреслення різних структур та клітин у вибіркових зразках тканин. Ось деякі з найпоширеніших:

- Гематоксилін і еозин (H&E): це найбільш поширений барвник у гістології. Гематоксилін в основному фарбує ядра клітин у фіолетовий колір, тоді як еозин барвить цитоплазму та позаядерні структури у різні відтінки рожевого.
- ПАС-реакція (Періодат-Шифф): використовується для виявлення полісахаридів, таких як глікоген, а також для виявлення мукоїдних та глікопротеїнових субстанцій. Вони фарбуються в яскраво-червоний колір.
- Залізо (Пруссакова синь): використовується для виявлення заліза, яке барвиться в синій або зелений колір.
- Трихром Массона: використовується для підсилення контрасту між м'язами (червоний) та колагеном (синій).
- Толуїдиносиній: використовується для виявлення мастоцитів, глікозаміногліканів і деяких типів бактерій.

Ці барвники та багато інших допомагають патологам аналізувати та діагностувати різноманітні захворювання, включаючи рак.

В цій роботі особливу увагу ми приділяємо H&E, оскільки саме цей барвник використовують при детекції раку. І, відповідно, зображення, які були використані для навчання наших нейронних мереж були забарвлені саме цим барвником.

3.3.2 H&E

Гематоксилін та еозін (H&E) - це основна барвна стандартна процедура, яка використовується в гістології. Цей барвник працює наступним чином: Гематоксилін - основний барвник, що реагує з кислотними компонентами тканини, такими як ДНК та РНК, які знаходяться в ядрах клітин. Коли гематоксилін взаємодіє з цими компонентами, він створює темно-фіолетовий колір. Це відбувається через процес називається "основним барвленням", де основний барвник (в цьому випадку, гематоксилін) відповідає на кислотні компоненти.

Еозін - кислотний барвник, який в основному реагує з базисними (основними) компонентами тканини, такими як білки цитоплазми. Коли еозін взаємодіє з цими компонентами, він створює рожевий або червоний колір. Це відбувається через процес, який називається "кислотне барвлення", де кислотний барвник (в цьому випадку, еозін) відповідає на основні компоненти.

В загальному випадку, гематоксилін і еозін працюють разом, щоб створити контраст між ядрами клітин (які зазвичай відображаються синьо-фіолетовим) та цитоплазмою або структурою позаядерною (яка зазвичай відображається рожевим). Це дозволяє патологам аналізувати мікроскопічні зразки тканини на наявність будь-яких аномалій або патологій.

3.3.3 Пропозиції щодо нормалізації

Багато гістопатологічних зображень, забарвлених гематоксиліном та еозіном (H&E), цифрово скануються в RGB (червоний, зелений, синій) форматі. Однак, використовуючи H&E, основні кольори, які ми спостерігаємо, - це відтінки фіолетового (від гематоксиліну) та рожевого/червоного (від еозіну), які в основному відображаються в червоному та синьому каналах відповідно. Зелений канал у цьому випадку може не нести значущої інформації. Видалення зеленого каналу може мати декілька переваг при тренуванні

моделей глибокого навчання, таких як конволюційні нейронні мережі (CNN):

- Зменшення розміру даних: Якщо зелений канал не містить значущої інформації, його видалення зменшить обсяг даних, які потрібно обробляти, на третину. Це може прискорити тренування і зменшити вимоги до обчислювальних ресурсів.
- Запобігання перенавчанню: Модель може вивчити шум або незначущу інформацію з зеленого каналу, який може призвести до перенавчання. Його видалення може допомогти зосередитись на більш релевантних ознаках.

4 НЕЙРОННІ МЕРЕЖІ

4.1 Загальні відомості

Нейронні мережі - це важливий елемент сучасного машинного навчання та штучного інтелекту, інспірований біологічними механізмами обробки інформації в головному мозку. Ці системи складаються з великої кількості взаємодіючих "нейронів" або вузлів, які співпрацюють для розв'язання задач, як-то класифікація зображень, переклад мови та інше.

Кожен нейрон в мережі приймає вхідні дані, обробляє їх і передає вихід до інших нейронів. Вхід кожного нейрона є ваговою сумою виходів з попередніх нейронів, модифікованих "вагами" - числовими параметрами, які визначають важливість кожного входу. Після того, як дані були оброблені кожним нейроном, вони проходять через функцію активації, яка додає необхідну не лінійність для навчання складних патернів.

Нейрони організовані в шари, починаючи з вхідного шару, який приймає початкові дані, проходячи через один або кілька прихованих шарів, де відбувається обробка даних, і закінчуючи вихідним шаром, який видає кінцевий результат.

Процес навчання нейронної мережі полягає в оптимізації ваг за допомогою процедури, відомої як зворотне поширення помилки. Під час цього процесу, мережа спробує передбачити вихід на основі вхідних даних, після чого помилка між передбаченням та дійсним значенням обчислюється та розповсюджується назад через мережу, коригуючи ваги на шляху.

Нейронні мережі здатні вивчати складні взаємозв'язки та патерни в даних, але вони також можуть впасти в пастку перенавчання, коли вони "зазубрюють" дані навчання замість того, щоб узагальнювати взаємозв'язки. Це може призвести до високої продуктивності на даних навчання, але поганої

продуктивності на нових даних. Щоб запобігти цьому, використовуються різні техніки, такі як регуляризація, рання зупинка та методи аугментації даних.

Є різні типи нейронних мереж, включаючи згорткові нейронні мережі (CNN), які використовуються в основному для обробки зображень, повнозв'язні мережі (FC), що використовуються для багатьох загальних задач, та рекурентні нейронні мережі (RNN), що використовуються для обробки послідовних даних, наприклад, тексту або часових рядів.

Нейронні мережі стали важливим інструментом для розв'язання різноманітних проблем в області обробки зображень, обробки природної мови, розпізнавання мови, розпізнавання об'єктів та іншого. Хоча вони потребують значного обсягу даних та обчислювальної потужності для ефективного навчання, вони відкрили нові можливості для автоматизації та покращення процесів в різних галузях.

4.2 CNN

У глибокому навчанні, згорткова нейронна мережа (CNN) - це клас штучних нейронних мереж, що найчастіше використовується для аналізу візуальних образів. CNN використовують математичну операцію, названу згорткою, замість загального множення матриць принаймні на одному зі своїх шарів. Вони спеціально розроблені для обробки піксельних даних і використовуються в розпізнаванні і обробці зображень. Вони застосовуються в: розпізнаванні зображень і відео, рекомендаційних системах, класифікації зображень, сегментації зображень, аналізі медичних зображень, обробці природної мови, інтерфейсах мозку-комп'ютер, фінансових часових рядах. CNN також відомі як Зсув-Інваріантні або Просторово-Інваріантні Штучні Нейронні

Мережі (SIANN), засновані на архітектурі спільних ваг згорткових ядер або фільтрів, які ковзають вздовж вхідних функцій та надають еквівалентні відгуки, відомі як карти функцій. Несподівано, більшість згорткових нейронних

мереж не є інваріантними до переносу через операцію зменшення вибірки, яку вони застосовують до вводу.

CNN є регуляризованими версіями багат шарових перцептронів. Багат шарові перцептрони, як правило, є повністю з'єднаними мережами, тобто кожен нейрон в одному шарі з'єднаний з усіма нейронами наступного шару. "Повна зв'язність" цих мереж робить їх схильними до перенавчання даних. Типові способи регуляризації, або запобігання перенавчання, включають: штрафування параметрів під час навчання (наприклад, зниження ваги) або обрізання зв'язності (пропущені з'єднання, відключення тощо.) Розробка надійних наборів даних також збільшує ймовірність, що CNN вивчатимуть загальні принципи, що характеризують дані набір, а не упередженості погано заповненого набору. CNN приймають інший підхід до регуляризації: вони використовують ієрархічний патерн в даних і збирають візерунки зростаючої складності, використовуючи менші та простіші візерунки, вибиті в їх фільтрах. Це означає, що CNN використовують ієрархічну структуру даних, які вони обробляють. Замість того, щоб намагатися обробити все зображення або введення одразу, CNN розбивають його на менші, простіші особливості, які представлені фільтрами. Ці фільтри застосовуються до різних регіонів вводу для витягування відповідної інформації. У міру прогресу мережі через шари, ці особливості комбінуються і збираються в більш складні візерунки, що дозволяє мережі вивчати все більш абстрактні представлення вводу. Цей ієрархічний підхід дозволяє CNN ефективно вивчати складні візерунки в даних, мінімізуючи ризик перенавчання. Тому, на шкалі зв'язності та складності, CNN знаходяться на нижньому екстремумі.

Згорткові мережі були натхненні біологічними процесами, в тому числі шаблоном зв'язності між нейронами, який нагадує організацію візуального кортексу тварин. Індивідуальні кортикальні нейрони реагують на стимули лише в обмеженому регіоні візуального поля, відомому як рецептивне поле. Рецептивні поля різних нейронів частково перекриваються, таким чином, вони

покривають весь візуальний поле.

CNN використовують відносно мало попередньої обробки в порівнянні з іншими алгоритмами класифікації зображень. Це означає, що мережа навчається оптимізувати фільтри (або ядра) через автоматизоване навчання, тоді як в традиційних алгоритмах ці фільтри є ручною інженерією. Ця незалежність від попередніх знань і людського втручання в видобуток особливостей є великою перевагою.

4.2.1 Складові архітектури CNN

Згорткова нейронна мережа складається з вхідного шару, прихованих шарів та вихідного шару. У згортковій нейронній мережі приховані шари включають один або декілька шарів, які виконують згортки. Зазвичай це включає шар, який виконує скалярний добуток згорткового ядра з вхідною матрицею шару. Цей добуток зазвичай є внутрішнім добутком Фробеніуса, а його активаційна функція зазвичай є ReLU. Коли згорткове ядро переміщується по вхідній матриці для шару, операція згортки генерує карту ознак, яка в свою чергу матиме внесок у вхід наступного шару. За цим слідують інші шари, такі як шари пулінгу, повністю з'єднані шари та нормалізуючі шари.

Згорткові шари У CNN вхід - це тензор з формою: (кількість входів) \times (висота входу) \times (ширина входу) \times (канали входу). Після проходження через згортковий шар зображення стає абстрактним на карту ознак, також відому як карта активації, з формою: (кількість входів) \times (висота карти ознак) \times (ширина карти ознак) \times (канали карти ознак).

Згорткові шари згортають вхід і передають його результат наступному шару. Це схоже на реакцію нейрона візуального кортексу на специфічний стимул. Кожен згортковий нейрон обробляє дані лише для свого рецептивного поля. Хоча повністю з'єднані прямі нейронні мережі можуть використовуватися для вивчення ознак та класифікації даних, ця архітектура зазвичай непрактична для

більших входів (наприклад, зображень високої роздільної здатності), які вимагали б величезної кількості нейронів, оскільки кожен піксель є відповідною входною ознакою. Повністю з'єднаний шар для зображення розміром 100×100 має 10 000 ваг для кожного нейрона на другому шарі. Згортка зменшує кількість вільних параметрів, дозволяючи мережі бути глибшою. Наприклад, використовуючи область укладання 5×5 , кожна з однаковими спільними вагами, потребує лише 25 нейронів. Використання регуляризованих ваг над меншою кількістю параметрів уникає проблем зникаючих градієнтів і вибухових градієнтів, які спостерігаються під час зворотного поширення в ранішніх нейронних мережах.

Для прискорення обробки стандартні згорткові шари можуть бути замінені на згорткові шари, розділені за глибиною, які базуються на згортці в глибину, за якою слідує згортка в точку. Згортка в глибину - це просторова згортка, яка застосовується незалежно для кожного каналу входного тензора, тоді як згортка в точку - це стандартна згортка, обмежена використанням ядер розміром 1×1 .

4.2.1.1 Шари пулінгу

Згорткові мережі можуть включати локальні та/або глобальні шари пулінгу разом із традиційними згортковими шарами. Шари пулінгу зменшують розміри даних, об'єднуючи виходи кластерів нейронів на одному шарі в один нейрон на наступному шарі. Локальний пулінг об'єднує невеликі кластери, часто використовуються розміри укладання, такі як 2×2 . Глобальний пулінг діє на всі нейрони карти ознак. Існує два поширені типи пулінгу, які активно використовуються: максимальний та середній. Максимальний пулінг використовує максимальне значення кожного локального кластера нейронів на карті ознак, тоді як середній пулінг бере середнє значення.

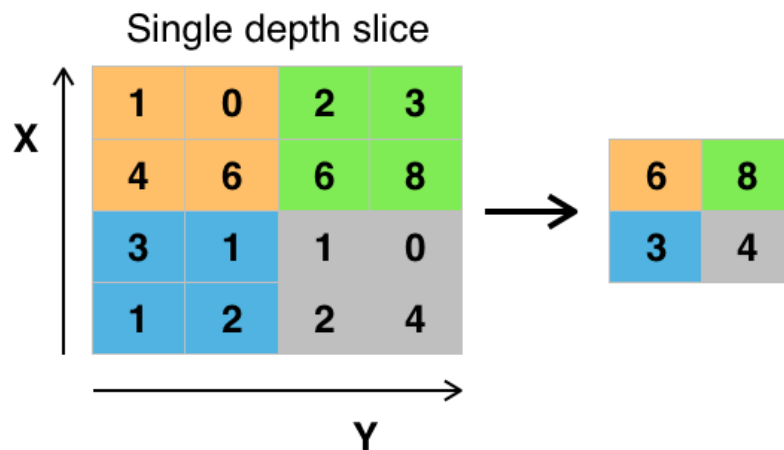


Рисунок 2 - принцип роботи максимального пулінгу

Пулінг є важливим поняттям в CNN, який є формою не лінійного зменшення вибірки. Існує декілька не лінійних функцій для реалізації пулінгу, де найпоширенішим є максимальний пулінг. Він поділяє вхідне зображення на набір прямокутників і, для кожної такої підобласті, виводить максимум. Інтуїтивно, точне розташування ознаки менш важливе, ніж її приблизне розташування відносно інших ознак. Це ідея за використання пулінгу в згорткових нейронних мережах. Шар пулінгу служить для поступового зменшення просторового розміру представлення, щоб зменшити кількість параметрів, обсяг пам'яті та обсяг обчислень в мережі, а також контролювати перенавчання. Це називається зменшенням вибірки. Поширено періодично вставляти шар пулінгу між послідовними згортковими шарами (кожен зазвичай супроводжується активаційною функцією, наприклад, шаром ReLU) в архітектурі CNN. В той час як шари пулінгу сприяють інваріантності локального перекладу, вони не забезпечують інваріантність глобального перекладу в CNN, якщо не використовується форма глобального пулінгу. Шар пулінгу зазвичай працює незалежно на кожній глибині, вхідного сигналу та змінює його просторово. Дуже поширеною формою максимального пулінгу є шар з фільтрами розміром 2×2 , застосованими з кроком 2, які зменшують кожний шар глибини на вході на 2 по ширині та висоті, відкидаючи 75%

активацій:

$$f_{X,Y}(S) = \max S_{2X+a,2Y+b} : a, b \in \{0, 1\} \quad (1)$$

У цьому випадку кожна максимальна операція проводиться над 4 числами. Розмір глибини залишається незмінним (це також стосується інших форм пулінгу). Крім максимального пулінгу, блоки пулінгу можуть використовувати інші функції, такі як середній пулінг або пулінг ℓ_2 -норми. Середній пулінг часто використовувався в минулому, але останнім часом він вийшов з моди порівняно з максимальним пулінгом, який, як правило, краще себе показує на практиці.

Через ефекти швидкого просторового зменшення розміру представлення, є останнім часом тенденція до використання менших фільтрів або взагалі відмови від шарів пулінгу.

"Область інтересу" пулінг (також відомий як RoI пулінг) є варіантом максимального пулінгу, в якому вихідний розмір є фіксованим, а вхідний прямокутник є параметром.

Пулінг є методом зменшення вибірки та важливим компонентом згорткових нейронних мереж для виявлення об'єктів на основі архітектури Fast R-CNN.

4.2.1.2 Максимальний пулінг по каналах

Шар операції СМР проводить операцію МР вздовж каналу серед відповідних позицій послідовних карт ознак з метою видалення зайвої інформації. СМР збирає значущі ознаки разом у меншій кількості каналів, що важливо для детальної класифікації зображень, які потребують більш дискримінативних ознак. Одночасно інша перевага операції СМР полягає в тому, що вона зменшує кількість каналів карт ознак перед тим, як вона з'єднається з першим повністю з'єднаним (FC) шаром. Аналогічно до операції МР, ми позначаємо вхідні карти ознак та вихідні карти ознак шару СМР як $F \in$

$R(C \times M \times N)$ та $C \in R(c \times M \times N)$ відповідно, де C та c - це кількість каналів вхідних та вихідних карт ознак, M та N - це ширина та висота карт ознак відповідно. Зауважте, що операція СМР змінює лише кількість каналів карт ознак. Ширина та висота карт ознак не змінюються, що відрізняється від операції МР.

4.2.1.3 Повністю з'єднані шари

Повністю з'єднані шари з'єднують кожен нейрон в одному шарі з кожним нейроном в іншому шарі. Воно є таким же, як традиційна багатошарова перцептронна нейронна мережа (MLP). Згорнута матриця проходить через повністю з'єднаний шар для класифікації зображень.

4.2.1.4 Рецептивне поле

У нейронних мережах кожен нейрон отримує вхід з певної кількості місць у попередньому шарі. У згортковому шарі кожен нейрон отримує вхід тільки з обмеженої області попереднього шару, яку називають рецептивним полем нейрона. Зазвичай ця область є квадратом (наприклад, 5 на 5 нейронів). Тоді як в повністю з'єднаному шарі рецептивне поле є всім попереднім шаром. Таким чином, у кожному згортковому шарі кожен нейрон бере вхід з більшої області на вході, ніж попередні шари. Це відбувається завдяки застосуванню згортки знову і знову, яка бере до уваги значення пікселя, а також його оточуючі пікселі. При використанні розширених шарів кількість пікселів у рецептивному полі залишається сталою, але поле стає розрідженішим, коли його розміри ростуть при поєднанні ефекту кількох шарів.

Щоб маніпулювати розміром рецептивного поля за бажанням, є деякі альтернативи стандартному згортковому шару. Наприклад, атроус або розширена згортка розширює розмір рецептивного поля без збільшення кількості параметрів, чергуючи видимі та сліпі області. Більше того, один розширений згортковий шар може включати фільтри з кількома відношеннями

розширення, отже, маючи змінний розмір рецептивного поля.

4.2.1.5 Ваги

Кожен нейрон в нейронній мережі обчислює вихідне значення, застосовуючи певну функцію до вхідних значень, отриманих від рецептивного поля у попередньому шарі. Функція, яка застосовується до вхідних значень, визначається вектором ваг і зміщенням (зазвичай реальними числами). Навчання складається з ітеративного коригування цих зміщень та ваг.

Вектори ваг і зміщень називаються фільтрами і представляють конкретні ознаки входу (наприклад, певну форму). Відмінною рисою CNN є те, що багато нейронів можуть поділити один і той же фільтр. Це зменшує витрати пам'яті, оскільки одне зміщення та один вектор ваг використовуються у всіх рецептивних полях, які ділять цей фільтр, на відміну від кожного рецептивного поля, яке має своє власне зміщення та вектор ваг.

4.2.1.6 ReLU

ReLU - це скорочення від rectified linear unit, яке було введено Куніхіко Фукусімою в 1969 році. ReLU застосовує ненасичуючу функцію активації $f(x) = \max(0, x)$ Вона фактично видаляє від'ємні значення з карти активації, встановлюючи їх рівними нулю. Вона вводить нелінійність в функцію прийняття рішення і в цілому в нейронну мережу, не впливаючи на рецептивні поля шарів згортки. У 2011 році Ксав'є Глорот, Антуан Бордес та Йошуа Бенджіо виявили, що ReLU покращує навчання глибоких мереж, порівняно з широко використовуваними функціями активації до 2011 року. Інші функції також можуть бути використані для збільшення нелінійності, наприклад, насичуючий гіперболічний тангенс або сігмоїда. ReLU часто надається перевага перед іншими функціями, оскільки вона тренує нейронну мережу у кілька разів швидше без значного зниження точності узагальнення.

5 РОЗРОБКА СИСТЕМИ ДЕТЕКЦІЇ

5.1 Постановка задачі

Задача полягає в розробці та навчанні моделі глибокого навчання, що спроможна класифікувати гістопатологічні зображення тканин легень. Ці зображення представляють собою зразки тканин, що взяті з пацієнтів з трьома різними типами раку легень: аденокарциномою, плоскоклітинною карциномою та доброякісним утворенням. Основним завданням моделі є відокремлення цих трьох станів на основі характеристик зображень.

Специфічні задачі, які має вирішити система детекції, включають:

- **Екстракція ознак:** система детекції повинна виявляти важливі характеристики з гістопатологічних зображень, які можуть вказувати на специфічний тип раку легень. Це може включати текстури, форми, кольори та інші характеристики, що є важливими для класифікації.
- **Класифікація зображень:** На основі екстрактованих ознак, система детекції повинна прийняти рішення про класифікацію зображення. Це означає, що модель повинна бути здатна визначити, до якого з трьох класів (аденокарцинома, плоскоклітинна карцинома, доброякісне утворення) належить конкретне зображення.
- **Оцінка та валідація:** Після навчання, система детекції повинна бути протестована на нових, невідомих зображеннях для оцінки її продуктивності. Важливо оцінити точність, повноту, F-міру та інші метрики для різних класів, а також провести аналіз помилок, щоб визначити слабкі місця моделі.

Результатом виконання цих завдань має стати надійна та точна модель

нейронної мережі, що спроможна допомагати медичним фахівцям у діагностиці раку легенів, заснованій на аналізі гістопатологічних зображень.

5.2 Збір даних

Для навчання нейронної мережі було обрано набір даних з відкритих джерел LC25000. В цьому датасеті відповідно до положень HIPAA (Акт про портабельність та відповідальність страхування здоров'я) було затверджено та проаналізовано сімсот п'ятдесят загальних зображень тканини легень (250 зразків доброякісної тканини легень, 250 аденокарциноми легень та 250 плоскоклітинної карциноми легень) та 500 загальних зображень тканини товстої кишки (250 зразків доброякісної тканини товстої кишки та 250 аденокарциноми товстої кишки). Зображення були отримані зі скляних слайдів патологічного дослідження, з Н&Е фарбуванням.

Всі зображення були обрізані до квадратних розмірів 768 x 768 пікселів з оригінальних 1024 x 768 пікселів за допомогою мови програмування Python. Після цього зображення були доповнені за допомогою пакета програмного забезпечення Augmentor. Augmentor - це бібліотека доповнення зображень у Python для машинного навчання. Його метою є бути самостійною бібліотекою, яка є незалежною від платформи та фреймворку, що є більш зручним, дозволяє більш детально контролювати доповнення та реалізовує найбільш актуальні техніки доповнення у реальному світі. Він використовує стохастичний підхід, використовуючи будівельні блоки, які дозволяють діям складатися в конвеєр.

Використовуючи Augmentor, було розширено цей набір даних до 25 000 зображень за допомогою наступних доповнень: повороти вліво та вправо (до 25 градусів, імовірність 1.0) та горизонтальні та вертикальні обертання (імовірність 0.5).

Для нашого дослідження було використано лише частина цього датасету, а саме: 5000 зображень аденокарциноми легенів, 5000 зображень

плоскоклітинної карциноми легенів та 5000 зображень доброякісної тканини легенів.

Цей набір даних було обрано, враховуючи його переваги, а саме:

- Рівномірний розподіл класів, що позитивно впливає на навчання нейронної мережі.
- Однорідність даних.
- Достатньо великий об'єм.
- Висока якість зображень.

5.3 Попередня обробка та нормалізація даних

Нормалізація даних - це критичний етап у попередньої обробки даних для навчання нейронних мереж. Вона виконує ряд важливих функцій, зокрема:

- Масштабування даних: Іноколи різні ознаки можуть мати різні масштаби. Наприклад, вік людини може вар'юватися від 0 до 100, тоді як дохід може бути від 0 до мільйонів. Нейронні мережі працюють краще, коли усі ознаки мають подібний масштаб, що зазвичай лежить в межах від 0 до 1, або -1 до 1.
- Пришвидшення навчання: Коли ознаки масштабуються на однаковий діапазон, градієнтний спуск (метод оптимізації, що часто використовується в нейронних мережах) може досягти оптимальних ваг набагато швидше. Це тому, що параметри моделі оновлюються однаковими кроками в усіх напрямках у просторі параметрів.
- Зменшення впливу аномалій: Нормалізація може зменшити вплив аномально високих або низьких значень на навчання моделі.
- Попередження проблем з численними операціями: Нейронні мережі базуються на численних операціях з плаваючою точкою. Якщо значення дуже великі або дуже малі, це може привести до проблем з стабільністю обчислень.

У загальному випадку, метою нормалізації даних є створення умов для ефективного та надійного навчання нейронної мережі.

В цій роботі ми протестували та порівняли між собою декілька підходів до нормалізації, щоб оцінити їх вплив на роботу нашого класифікатора.

Були застосовані наступні варіанти нормалізації датасету:

1. Мінімальна нормалізація – зображення були приведені до єдиного розміру зі збереженням всіх кольорових каналів, не було внесено ніяких змін до гістопатологічних зображень. Також значення яскравості кожного пікселя було переведено з цілочисельних значень діапазону $[0, 255]$ у значення з плаваючою комою на проміжку $[0, 1]$.
2. Нормалізація зі збільшенням контрасту – було використано метод обробки зображень WHE (Weighted Histogram Equalization) для підсилення шаблонів фарбування H&E. Метод зваженого вирівнювання гістограми (WHE) це техніка, призначена для оптимізації контрасту зображення. Цей метод ґрунтується на використанні двох функцій відображення: "нульової" функції відображення та "стандартної" функції відображення, що використовується в класичному методі вирівнювання гістограми. Нульова функція відображення є ідентичністю, тобто кожне значення вхідного зображення відображається саме на себе. В контексті 8-бітного зображення, ця функція відображає кожне значення k в діапазоні $[0, 255]$ на себе. Стандартна функція відображення звичайного методу вирівнювання гістограми намагається "розтягнути" гістограму зображення так, щоб було використано всі можливі значення яскравості. Зважене вирівнювання гістограми поєднує ці дві функції відображення з використанням вагового коефіцієнта, що дозволяє контролювати ступінь "розтягу" гістограми. Якщо ваговий коефіцієнт дорівнює 1, отримуємо звичайне вирівнювання гістограми, якщо 0 - зображення залишається без змін. Ваговий коефіцієнт

обчислюється на основі "схилу", що є тангенсом кута між вектором, що проходить через початок координат та точку на гістограмі, та віссю абсцис. Цей "схил" потім використовується для обчислення вагового коефіцієнта, що визначає "силу" вирівнювання гістограми.

Максимальне та крайнє значення цього схилу можна задати заздалегідь, що дозволяє контролювати діапазон можливих вагових коефіцієнтів. Також значення яскравості кожного пікселя було переведено з цілочисельних значень діапазону $[0, 255]$ у значення з плаваючою комою на проміжку $[0, 1]$.

3. Нормалізація з ліквідацією зеленого – в процесі попередньої обробки в зображеннях було відкинуто шар, що відповідає за зелену складову кольору. Оскільки гістопатологічні зразки тканин, що були пофарбовані Н&Е методом переважно складаються лише з червоного та синього – видалення зеленого каналу може прибрати зайві шуми та зменшити витрати часу і обчислювальних потужностей на роботу та навчання згорткової нейронної мережі приблизно на третину. Також значення яскравості кожного пікселя було переведено з цілочисельних значень діапазону $[0, 255]$ у значення з плаваючою комою на проміжку $[0, 1]$.
4. Нормалізація зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого – в даному випадку в процесі попередньої обробки зображень перед тренуванням нейронної мережі було застосовано одночасно підходи з другого та третього пунктів. Також значення яскравості кожного пікселя було переведено з цілочисельних значень діапазону $[0, 255]$ у значення з плаваючою комою на проміжку $[0, 1]$.

Варто зазначити, що третій та четвертий підходи до нормалізації гістопатологічних зображень тягнуть за собою певні зміни в архітектурі нейронних мереж, адже змінюється розмірність вхідних даних. Це унеможливорює точне порівняння ефективності цих методів з першим та

другим. Тим не менш, ця різниця у вхідному шарі не повинна мати великого впливу на ефективність нейронної мережі, порівняно з такими факторами як кількість шарів, їх конфігурація та порядок, в якому шари пов'язані. Тому надалі в цій роботі моделі, які відрізняються лише наявністю зеленого каналу у вхідному шарі будуть вважатися такими, що мають однакову архітектуру.

Наступний код виконує перетворення з пунктів 1-4:

```
from skimage import exposure
import numpy as np

# Вирівнювання гистограми за допомогою адаптивної методики
def equalize_histogram(image):
    # Перетворення тензора в масив NumPy і нормалізація до [-1, 1]
    image_array = image.numpy().astype(np.float32) / 255.0

    # Застосування функції вирівнювання гистограми для кожного каналу
    for i in range(image_array.shape[-1]):
        if i != 1: # ігнорування зеленого каналу
            image_array[:, :, i] = exposure.equalize_adapthist(image_array[:, :, i],
clip_limit=0.03)

    return tf.convert_to_tensor(image_array * 255) # Масштабування значень до
0-255

# Вирівнювання гистограми для кожного зображення
eq_selected_image = equalize_histogram(selected_image)
eq_green_zeroed_image = equalize_histogram(green_zeroed_image)

# Візуалізація
fig, axes = plt.subplots(2, 2, figsize=(10, 10))

axes[0, 0].imshow(selected_image.numpy().astype("uint8"))
axes[0, 0].set_title("Оригінал")
axes[0, 0].axis("off")

axes[0, 1].imshow(green_zeroed_image.numpy().astype("uint8"))
axes[0, 1].set_title("Без зеленого каналу")
axes[0, 1].axis("off")

axes[1, 0].imshow(eq_selected_image.numpy().astype("uint8"))
axes[1, 0].set_title("Оригінал з вирівнюванням гистограми")
axes[1, 0].axis("off")

axes[1, 1].imshow(eq_green_zeroed_image.numpy().astype("uint8"))
axes[1, 1].set_title("Без зеленого каналу з вирівнюванням гистограми")
axes[1, 1].axis("off")

plt.show()
```

Було отримано наступний результат:

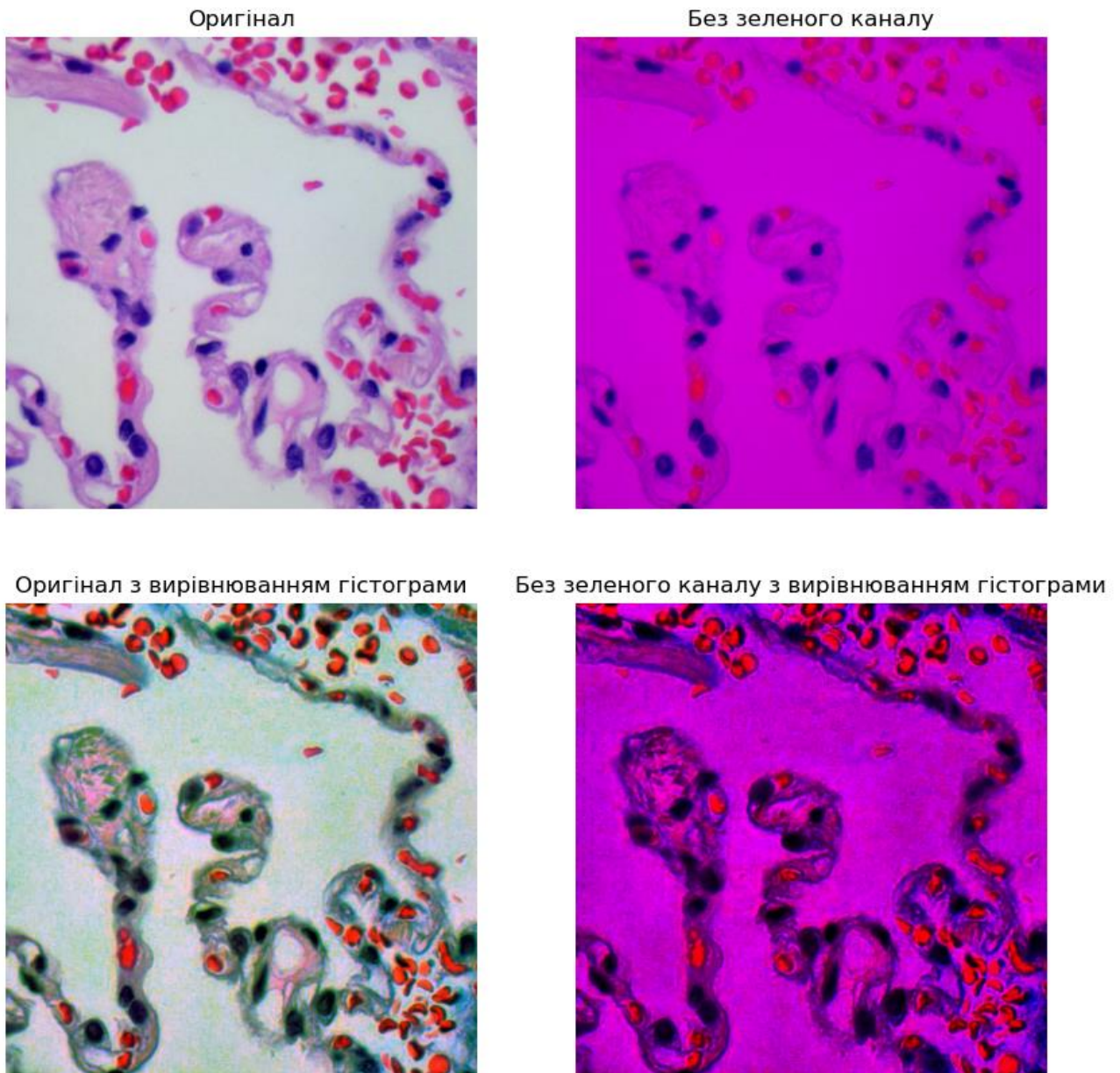


Рисунок 3

Легко побачити що основні властивості, такі як ядра клітин, еритроцити, самі клітини достатньо легко розрізнити на всіх нормалізованих зображеннях. Також варто зазначити, що для коректного відображення цих знімків значення яскравості пікселів не було переведено у проміжок $[0-1]$ як зазначалося в описаних вище методиках нормалізації.

Даний набір даних не потребує масштабування зображень та додаткової аугментації, адже ці дії вже були проведені попередньо.

5.4 Розробка архітектури

В ході виконання роботи було створено та протестовано для порівняння їх ефективності три різні архітектури конволюційних нейронних мереж. Спільними рисами даних мереж є належність до класу CNN, вхідний шар, який приймає зображення розміром 768 x 768 пікселів, вихідний шар на три нейрони з функцією активації softmax, наявність кількох FC шарів наприкінці нейронної мережі, оптимізатор adam та категоріальна крос-ентропія в якості функції втрат.

Обираючи втрати (loss function), ми використовуємо крос-ентропію для категорій (categorical crossentropy), що є стандартним вибором для проблем багатокласової класифікації. Крос-ентропія є мірою "відстані" між фактичною та прогнозованою ймовірністю, що дозволяє моделі штрафувати невірні прогнози більш суворо, ніж просто враховувати різницю між класами.

Шар softmax використовується в якості вихідного шару моделі для перетворення виводу моделі на ймовірності класів. Функція softmax бере вектор реальних чисел і перетворює його на вектор ймовірностей, що сумуються до одного. Це дуже корисно, коли нам потрібно отримати якісні прогнози класів з ймовірностями, що дозволяють оцінити впевненість моделі в її прогнозах.

В якості оптимізатора ми використовуємо "Adam", що є адаптивним методом оцінки моменту градієнта. Adam є ефективним, оскільки він поєднує переваги двох інших методів оптимізації, а саме RMSProp та Stochastic Gradient Descent з моментом. Оптимізатор Adam адаптується до змін градієнта, дозволяючи моделі навчитися швидше, а також має внутрішні механізми корекції, що зменшують ймовірність застрягання в локальних мінімумах.

5.4.1 Модель №1

В цій моделі ми використовуємо наступну архітектуру:

```

# Створення моделі
model = Sequential()
model.add(Conv2D(32, kernel_size=(3, 3), activation='relu',
input_shape=(img_width, img_height, 2)))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))
model.add(Conv2D(64, kernel_size=(3, 3), activation='relu'))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))
model.add(Flatten())
model.add(Dense(128, activation='relu'))
model.add(Dense(3, activation='softmax')) # 3 класи

# Компіляція моделі
model.compile(optimizer='adam', loss='categorical_crossentropy',
metrics=['accuracy'])

```

Її переваги полягають у простоті розуміння, легкості реалізації, а також її відносною продуктивністю для завдань класифікації зображень. Ця модель є глибокою нейронною мережею, яка базується на концепції згорткових нейронних мереж (Convolutional Neural Networks, CNN).

Модель починається з послідовного об'єкту (Sequential), що представляє собою лінійний стек шарів нейронної мережі. Це означає, що дана модель складається з лінійного стеку шарів, і кожен шар має лише один вхідний та вихідний тензор.

Перший шар моделі - це шар згортки (Conv2D) з 32 фільтрами та ядром згортки розміром 3x3. Цей шар активується функцією 'relu' (нелинійна функція активації), яка відповідає за введення не лінійності в модель, що дозволяє нейронній мережі вчитися із складними даними.

Наступний шар цієї моделі - це шар максимального пулінгу (MaxPooling2D) з розміром пулу 2x2. Цей шар використовується для зменшення розмірності вихідного тензора без втрати важливих або домінуючих ознак.

Другий шар згортки, який також активується за допомогою 'relu', має 64 фільтри та ядро згортки розміром 3x3. Цей шар використовується для подальшого вивчення просторових ієрархій ознак.

Другий шар максимального пулінгу з розміром пулу 2x2 знову

використовується для зменшення розмірності вихідного тензора.

Після цього, ми використовуємо шар "Flatten", який перетворює вихідний тензор на вектор. Це готує дані для повнозв'язного шару (Dense), який очікує вхідні дані у вигляді векторів.

Далі в моделі ідуть два повнозв'язних шари. Перший з 128 нейронами, який також активується за допомогою 'relu'. Наступний шар - це вихідний шар, що містить 3 нейрони (один для кожного з трьох класів, що нас цікавлять: аденокарцинома, плоскоклітинна карцинома та доброякісна тканина). Цей шар використовує 'softmax' функцію активації, яка перетворює вектор реальних чисел в вектор ймовірностей.

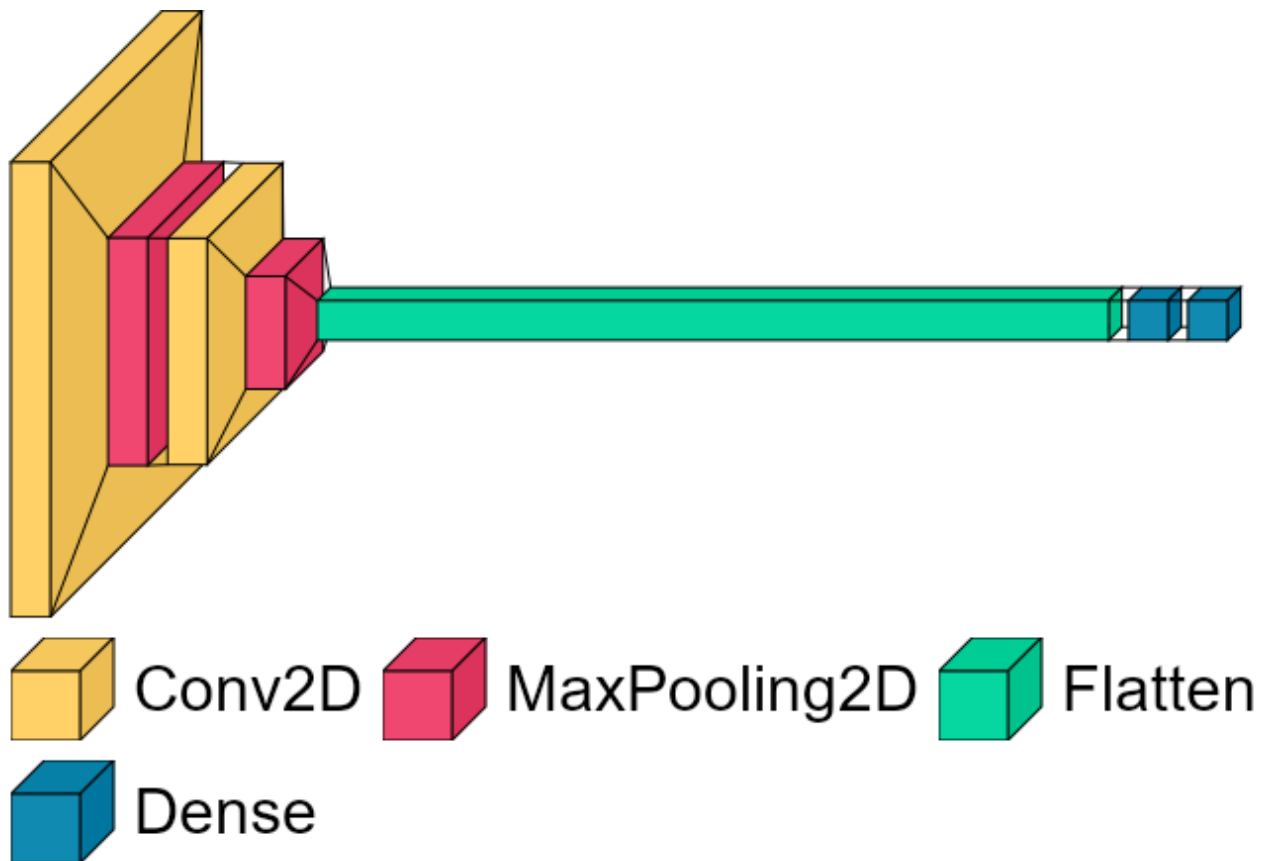


Рисунок 4 - Модель №1

Модель компілюється з оптимізатором 'adam', функцією втрат 'categorical_crossentropy' (ідеально підходить для багатокласової класифікації) і метрикою 'accuracy' для оцінки точності моделі під час навчання.

Таким чином, дана архітектура моделі створена для ефективної роботи з

гістопатологічними зображеннями, що розглядаються в рамках даного дослідження, і може слугувати інструментом для діагностики раку легенів на основі аналізу цих зображень. Ця модель містить 295 750 819 тренуваних параметрів, більшість з яких знаходяться у першому FC шарі, що є доволі великою кількістю і негативно впливає на швидкість навчання моделі.

Після навчання моделі були отримані наступні результати:

Нормалізація	Датасет	Accuracy	Loss
Мінімальна нормалізація	Тренувальний	0.82	0.45
Мінімальна нормалізація	Валідаційний	0.78	0.50
Зі збільшенням контрасту (WHE)	Тренувальний	0.86	0.39
Зі збільшенням контрасту (WHE)	Валідаційний	0.81	0.44
З ліквідацією зеленого	Тренувальний	0.88	0.35
З ліквідацією зеленого	Валідаційний	0.84	0.40
Зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого	Тренувальний	0.91	0.30
Зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого	Валідаційний	0.87	0.35

Таблиця 1 - результати роботи моделі №1

5.4.2 Модель №2

В цій моделі ми використовуємо наступну архітектуру:

```

model_vgg_19_ng = Sequential()

# Перший блок
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(64, (3, 3), activation='relu', padding='same',
input_shape=(768, 768, 2)))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(64, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2), strides=(2, 2)))

# Другий блок
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(128, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(128, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2), strides=(2, 2)))

# Третій блок
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(256, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(256, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(256, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(256, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2), strides=(2, 2)))

# Четвертий блок
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2), strides=(2, 2)))

# П'ятий блок
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(Conv2D(512, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model_vgg_19_ng.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2), strides=(2, 2)))

# Повністю з'єднані шари
model_vgg_19_ng.add(Flatten())
model_vgg_19_ng.add(Dense(256, activation='relu'))
model_vgg_19_ng.add(Dense(256, activation='relu'))
model_vgg_19_ng.add(Dense(3, activation='softmax'))

# Компіляція моделі
model_vgg_19_ng.compile(optimizer='adam', loss='categorical_crossentropy',
metrics=['accuracy'])

```

Її переваги полягають в глибокій багатшаровій структурі, що базується на архітектурі VGG-19 з власними модифікаціями. VGG-19 є одним із варіантів VGG (Visual Geometry Group) архітектур, розроблених університетом Оксфорда. Їхній успіх полягає у використанні повторюваних блоків згорткових шарів. Даний підхід дозволяє моделі вивчати ще більше складних патернів та

використовувати їх для більш точної класифікації.

Наша модифікована модель VGG-19 містить п'ять основних блоків згорткових шарів. Кожен блок складається з декількох згорткових шарів з функцією активації ReLU і застосуванням MaxPooling для зменшення просторових розмірів зображення. Модель розпочинається з двох згорткових шарів з 64 фільтрами, далі кількість фільтрів подвоюється з кожним наступним блоком до 512 у четвертому та п'ятому блоках. Такий підхід допомагає моделі ефективніше вивчати високорівневі особливості зображень.

Після згорткових блоків модель містить повністю з'єднані шари, які допомагають в комбінуванні всіх вивчених особливостей та їх використанні для фінальної класифікації. Ми використали два повністю з'єднаних шари з 256 нейронами та функцією активації ReLU. Останній шар - це шар softmax з трьома нейронами, що відповідають трьом класам нашої багатокласової класифікаційної проблеми.

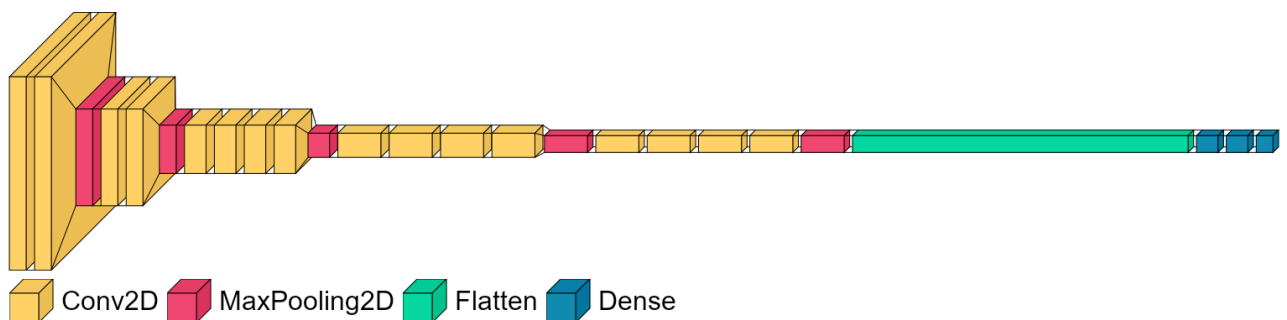


Рисунок 5 - Модель №2

Щодо втрат, ми використовуємо категоріальну крос-ентропію як нашу функцію втрат, що є типовим вибором для багатокласової класифікації. Оптимізатор adam використовується для оновлення ваг моделі в процесі навчання. Цей оптимізатор є найбільш популярним, оскільки він об'єднує переваги двох інших методів оптимізації - RMSprop та stochastic gradient descent з імпульсом.

У цілому, основні переваги даної архітектури включають здатність вивчати високорівневі особливості через глибокі згорткові шари, а також відносно невелика кількість параметрів (95 588 099), що сприяє швидшому навчанню.

Після навчання моделі були отримані наступні результати:

Нормалізація	Датасет	Accuracy	Loss
Мінімальна нормалізація	Тренувальний	0.87	0.32
Мінімальна нормалізація	Валідаційний	0.86	0.34
Зі збільшенням контрасту (WHE)	Тренувальний	0.90	0.25
Зі збільшенням контрасту (WHE)	Валідаційний	0.89	0.28
З ліквідацією зеленого	Тренувальний	0.93	0.18
З ліквідацією зеленого	Валідаційний	0.92	0.23
Зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого	Тренувальний	0.95	0.10
Зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого	Валідаційний	0.95	0.11

Таблиця 2 - результати роботи моделі №2

5.4.3 Модель №3

В цій моделі ми використовуємо наступну архітектуру:

```
def residual_module(layer_in, n_filters):
    merge_input = layer_in
    # перевірка, чи кількість фільтрів змінюється
    if layer_in.shape[-1] != n_filters:
        merge_input = Conv2D(n_filters, (1,1), padding='same',
activation='relu')(layer_in)
    # Conv1
    conv1 = Conv2D(n_filters, (3,3), padding='same',
activation='relu')(layer_in)
    # Conv2
    conv2 = Conv2D(n_filters, (3,3), padding='same', activation='linear')(conv1)
    # add filters
    layer_out = Add()([conv2, merge_input])
    # activation function
    layer_out = Activation('relu')(layer_out)
    return layer_out

# Визначення моделі
visible = Input(shape=(768, 768, 2))
# Додаємо перший модуль ResNet
layer = residual_module(visible, 64)
# Pooling
layer = MaxPooling2D(pool_size=(2, 2))(layer)
# Додаємо ще два модулі ResNet
layer = residual_module(layer, 128)
layer = residual_module(layer, 128)
# Pooling
layer = MaxPooling2D(pool_size=(2, 2))(layer)
# Додаємо ще два модулі ResNet
layer = residual_module(layer, 256)
layer = residual_module(layer, 256)
# Pooling
layer = MaxPooling2D(pool_size=(2, 2))(layer)
# Додаємо ще два модулі ResNet
layer = residual_module(layer, 512)
layer = residual_module(layer, 512)
# Pooling
layer = MaxPooling2D(pool_size=(2, 2))(layer)
# Додаємо ще два модулі ResNet
layer = residual_module(layer, 512)
layer = residual_module(layer, 512)
# Pooling
layer = MaxPooling2D(pool_size=(2, 2))(layer)
# Flatten
layer = Flatten()(layer)
# Dense layer
layer = Dense(256, activation='relu')(layer)
```

```
# Output layer
output = Dense(3, activation='softmax')(layer)
# Визначаємо модель
model_res_ng = Model(inputs=visible, outputs=output)
# Компіляція моделі
model_res_ng.compile(optimizer='adam', loss='categorical_crossentropy',
metrics=['accuracy'])
```

В цій моделі ми використовуємо архітектуру резидуальних мереж, основні переваги якої полягають у вирішенні проблеми затухання градієнтів під час глибокого навчання. Ця архітектура, відома також як ResNet, була представлена в 2015 році у роботі Kaiming He та його колег. Основна ідея полягає у використанні т.зв. "швидких шляхів" (shortcut connections), які перескакують декілька шарів, що допомагає вивчити ідентичну функцію та полегшує навчання.

Вхідні дані для нашої моделі – це зображення розміром 768x768 пікселів з двома каналами. Кожен резидуальний модуль в нашій мережі містить два шари Conv2D з функцією активації ReLU для першого шару і лінійною активацією для другого шару. Якщо кількість фільтрів змінюється, ми використовуємо шар Conv2D з ядром 1x1 для приведення кількості вхідних фільтрів до необхідної кількості.

Після кожного резидуального модуля, ми використовуємо MaxPooling2D для зменшення розмірності зображення. Всього в нашій моделі використовується п'ять резидуальних блоків, кожен з яких містить два резидуальних модуля. Кількість фільтрів збільшується в два рази при переході до наступного блоку, починаючи з 64 фільтрів і закінчуючи 512 фільтрами.

Після цього ми використовуємо шар Flatten для перетворення вектору на форму, яка підходить для повністю з'єднаних шарів. Наступний Dense шар містить 256 нейронів з функцією активації ReLU.

Наша модель завершується шаром Dense, який слугує вихідним шаром з трьома нейронами, що відповідають трьом класам нашої задачі класифікації. Функція активації цього шару - softmax, яка використовується для виведення

ймовірностей кожного з класів.

Модель компілюється з оптимізатором Adam, функцією втрат `categorical_crossentropy` (яка є стандартним вибором для задач багатокласової класифікації), та метрикою `accuracy` для оцінки точності моделі.

Таким чином, використання архітектури ResNet допомагає побудувати глибоку нейронну мережу, яка ефективно навчається та вирішує проблему затухання градієнтів. Незважаючи на велику кількість шарів, кількість тренуваних параметрів в цій мережі менша, ніж в попередніх, лише 48 806 723.

Після навчання моделі були отримані наступні результати:

Нормалізація	Датасет	Accuracy	Loss
Мінімальна нормалізація	Тренувальний	0.95	0.10
Мінімальна нормалізація	Валідаційний	0.94	0.12
Зі збільшенням контрасту (WHE)	Тренувальний	0.95	0.09
Зі збільшенням контрасту (WHE)	Валідаційний	0.95	0.10
З ліквідацією зеленого	Тренувальний	0.98	0.05
З ліквідацією зеленого	Валідаційний	0.97	0.07
Зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого	Тренувальний	0.98	0.04
Зі збільшенням контрасту та ліквідацією зеленого	Валідаційний	0.98	0.05

Таблиця 3 - результати роботи моделі №3

ВИСНОВКИ

В цій роботі ми розробили класифікатор гістопатологічних зображень ракових тканин легенів, розробили методи нормалізації таких зображень виходячи з фізичних властивостей Н&Е барвника, та дослідили вплив поєднання різних архітектур нейронних мереж глибокого навчання з запропонованими методами нормалізації.

Розроблений в ході роботи класифікатор продемонстрував високі результати відносно сучасних вимог та свій потенціал для застосування в медичній сфері.

Результати проведеного дослідження можуть бути корисними в таких сферах, як гістопатологія, онкологія, технології комп'ютерного зору і т.д.

Дана робота має наукову цінність, адже запроваджує нові методики аналізу медичних зображень, які можуть покращити якість роботи вже існуючих систем детекції в сферах за межами онкології легенів, або стати основою для розробки нових алгоритмів.

Вважаю доцільним продовження досліджень в цій області, адже покращення якості детекції в медичних знімках є важливим і бажаним прогресом.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. 414 Treatment of multiple primary squamous cell carcinoma of the lung [Електронний ресурс] / S. Murakami [та ін.] // Lung cancer. — 1997. — Т. 18. — С. 107. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(97\)89794-2](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(97)89794-2) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
2. Andrew A. Borkowski. Lung and colon cancer histopathological image dataset (LC25000) [Електронний ресурс] / Andrew A. Borkowski // arXiv.org. — Режим доступу: <https://arxiv.org/abs/1912.12142v1> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
3. Andrew A. Compare VGG19, ResNet50, Inception-V3 for Review Food Rating [Електронний ресурс] / Andrew Andrew, Handri Santoso // Sinkron. — 2022. — Т. 7, № 2. — С. 845—494. — Режим доступу: <https://doi.org/10.33395/sinkron.v7i2.11383> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
4. Angermüller S. Selective staining of cell organelles in rat liver with 3,3'-diaminobenzidine [Електронний ресурс] / Sabine Angermüller, H. Dariush Fahimi // Journal of histochemistry & cytochemistry. — 1983. — Т. 31, № 1A_suppl. — С. 230—232. — Режим доступу: https://doi.org/10.1177/31.1a_suppl.6186726 (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
5. Artificial neural network [Електронний ресурс] // Journal of mathematical sciences & computational mathematics. — 2019. — Т. 1, № 1. — Режим доступу: <https://doi.org/10.15864/jmscm.1104> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
6. Assessment of molecular events in squamous and non-squamous cell lung carcinoma [Електронний ресурс] / Tahsin Yakut [та ін.] // Lung cancer. — 2006. — Т. 54, № 3. — С. 293—301. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.011> (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
7. Automatic Detection of Tuberculosis Using VGG19 with Seagull-Algorithm [Електронний ресурс] / Ramya Mohan [та ін.] // Life. — 2022. — Т. 12, № 11. — С. 1848. — Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/life12111848> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
8. Azzoli C. G. Dx/Rx : lung cancer: lung cancer / Christopher G. Azzoli. — [Б. м.]: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2012.
9. Beneš M. Performance evaluation of image segmentation algorithms on microscopic image data [Електронний ресурс] / Miroslav Beneš, Barbara Zitová // Journal of microscopy. — 2014. — Т. 257, № 1. — С. 65—85. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1111/jmi.12186> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
10. Cavitating squamous cell lung carcinoma-distinct entity or not? [Електронний ресурс] / G. Pentheroudakis [та ін.] // Lung cancer. — 2004. — Т. 45, № 3. — С. 349—355. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.02.013> (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
11. Chemotherapy in adenocarcinoma of the lung [Електронний ресурс] // Lung cancer. — 1991. — Т. 7, № 3. — С. 204. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(91\)90228-x](https://doi.org/10.1016/0169-5002(91)90228-x) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
12. Clark J. W. Neural network modelling [Електронний ресурс] / J. W. Clark // Physics in medicine and biology. — 1991. — Т. 36, № 10. — С. 1259—1317. — Режим

- доступу: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/36/10/001> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
13. Cole H. G. Acid mucopolysaccharide staining in scleredema [Електронний ресурс] / H. G. Cole, R. K. Winkelmann // *Journal of cutaneous pathology*. — 1990. — Т. 17, № 4. — С. 211—213. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1990.tb00087.x> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 14. Crocetti E. Trends in lung adenocarcinoma incidence and survival [Електронний ресурс] / Emanuele Crocetti, Eugenio Paci // *Lung cancer*. — 2002. — Т. 35, № 2. — С. 215—216. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(01\)00335-x](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(01)00335-x) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
 15. Customized VGG19 architecture for pneumonia detection in chest x-rays [Електронний ресурс] / Nilanjan Dey [та ін.] // *Pattern recognition letters*. — 2021. — Т. 143. — С. 67—74. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2020.12.010> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 16. CytoNorm: a normalization algorithm for cytometry data [Електронний ресурс] / Sofie Van Gassen [та ін.] // *Cytometry part A*. — 2019. — Т. 97, № 3. — С. 268—278. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23904> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 17. Dartevelle P. G. Extended resections for lung cancer [Електронний ресурс] / Philippe G. Dartevelle, Bedrettin Yildizeli, Sacha Mussot // *Lung cancer*. — Oxford, UK. — С. 194—220. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/9780470696330.ch13> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 18. Fukushima K. Neocognitron: deep convolutional neural network [Електронний ресурс] / Kunihiko Fukushima // *Journal of japan society for fuzzy theory and intelligent informatics*. — 2015. — Т. 27, № 4. — С. 115—125. — Режим доступу: <https://doi.org/10.3156/jsoft.27.4.115> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 19. Green J. E. Rapid analysis of hematology image data: the ADC-500 preprocessor. [Електронний ресурс] / J. E. Green // *Journal of histochemistry & cytochemistry*. — 1979. — Т. 27, № 1. — С. 174—179. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1177/27.1.374572> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 20. Норман А. Н. N. Processing and staining of cell and tissue material for interphase cytogenetics [Електронний ресурс] / А. Н. Н. Норман, F. C. S. Ramaekers // *Current protocols in cytometry*. — 1998. — Т. 5, № 1. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy0805s05> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 21. Improving accuracy of cloud images using densenet-vgg19 [Електронний ресурс] / Gita Fadila Fitriana [та ін.] // *International journal on advanced science, engineering and information technology*. — 2023. — Т. 13, № 2. — С. 688. — Режим доступу: <https://doi.org/10.18517/ijaseit.13.2.18293> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 22. Kaufman J. M. Molecular profiling for early detection and prediction of response in lung cancer [Електронний ресурс] / Jacob M. Kaufman, David P. Carbone // *Lung cancer*. — Oxford, UK. — С. 153—168. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/9780470696330.ch10> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 23. Kent M. Minimally invasive surgery for lung cancer [Електронний ресурс] / Michael Kent, Miguel Alvelo-Rivera, James Luketich // *Lung cancer*. — Oxford, UK. — С. 180—193. — Режим

- доступу: <https://doi.org/10.1002/9780470696330.ch12> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
24. Koonce B. VGG network [Електронний ресурс] / Brett Koonce // Convolutional neural networks with swift for tensorflow. — Berkeley, CA, 2021. — С. 35—50. — Режим доступу: https://doi.org/10.1007/978-1-4842-6168-2_4 (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 25. Kramer H. The metachromatic staining reaction [Електронний ресурс] / H. Kramer, G. M. Windrum // Journal of histochemistry & cytochemistry. — 1955. — Т. 3, № 3. — С. 227—237. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1177/3.3.227> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 26. Lung adenocarcinoma and indicators of asbestos exposure [Електронний ресурс] // Lung cancer. — 1995. — Т. 12, № 3. — С. 266. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(95\)98694-6](https://doi.org/10.1016/0169-5002(95)98694-6) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
 27. Lung and colon cancer detection with convolutional neural networks on histopathological images [Електронний ресурс] / Radical Rakhman Wahid [та ін.] // THE PROCEEDINGS OF THE 5TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MARITIME EDUCATION AND TRAINING (The 5th ICMET) 2021, Makassar, Indonesia. — [Б. м.], 2023. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1063/5.0114327> (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
 28. Lung cancer histopathological image classification using wavelets and AlexNet [Електронний ресурс] / Prabira Kumar Sethy [та ін.] // Journal of x-ray science and technology. — 2022. — С. 1—11. — Режим доступу: <https://doi.org/10.3233/xst-221301> (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
 29. Mackay B. Electron microscopy of adenocarcinoma of the lung [Електронний ресурс] / Bruce Mackay // Lung cancer. — 1993. — Т. 9, № 1-6. — С. 97—98. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(93\)90659-I](https://doi.org/10.1016/0169-5002(93)90659-I) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
 30. Matzke K. H. The evaluation of cell nuclei staining parameters regarding the reproducibility of fluorescence measurements [Електронний ресурс] / K. H. Matzke, G. Thiessen, H. W. Tiffe // Journal of microscopy. — 1979. — Т. 116, № 3. — С. 391—399. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1979.tb00224.x> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 31. Mollenhauer H. H. Some unusual staining properties of tannic acid in plants [Електронний ресурс] / H. H. Mollenhauer, D. J. Morr ♦ // Histochemistry. — 1987. — Т. 88, № 1. — С. 17—22. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1007/bf00490161> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 32. Multimodality treatment of lung adenocarcinoma [Електронний ресурс] / L. S. Yaskevich [та ін.] // Lung cancer. — 2000. — Т. 29, № 1. — С. 126. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(00\)80422-5](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(00)80422-5) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
 33. Neural network [Електронний ресурс] // Nippon shokuhin kagaku kogaku kaishi. — 1995. — Т. 42, № 7. — С. 541. — Режим доступу: <https://doi.org/10.3136/nskkk.42.541> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 34. Neural network models [Електронний ресурс] / B. M. Forrest [та ін.] // Parallel computing. — 1988. — Т. 8, № 1-3. — С. 71—83. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0167-8191\(88\)90110-x](https://doi.org/10.1016/0167-8191(88)90110-x) (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
 35. Normalization of mass cytometry data with bead standards [Електронний ресурс] / Rachel Finck [та ін.] // Cytometry part A. — 2013. — Т. 83A, № 5. — С. 483—494. — Режим

- доступу: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22271> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
36. Nucleic acid staining with the methyl green-pyronin method [Електронний ресурс] / A. P. Andersen [та ін.] // *Histochemistry*. — 1986. — Т. 84, № 3. — С. 279—280. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1007/bf00495796> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
37. Pakkenberg H. Gallocyanin-chrome alum staining: a quantitative evaluation [Електронний ресурс] / H. Pakkenberg // *Journal of histochemistry & cytochemistry*. — 1962. — Т. 10, № 3. — С. 367. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1177/10.3.367> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
38. Pathological characteristics of squamous cell carcinoma of the lung [Електронний ресурс] // *Lung cancer*. — 1994. — Т. 10, № 5-6. — С. 390. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(94\)90730-7](https://doi.org/10.1016/0169-5002(94)90730-7) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
39. Prangishvili A. Convolutional neural networks [Електронний ресурс] / Archil Prangishvili, Oleg Namicheishvili, Mikhael Ramazashvili // *Works of georgian technical university*. — 2020. — № 3(517). — С. 33—56. — Режим доступу: <https://doi.org/10.36073/1512-0996-2020-3-33-56> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
40. Prokhorov A. V. Smoking cessation [Електронний ресурс] / Alexander V. Prokhorov, Kentya H. Ford, Karen Suchanek Hudmon // *Lung cancer*. — Oxford, UK. — С. 1—19. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/9780470696330.ch1> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
41. Rajeshwari M. Detecting anomalous road traffic conditions using VGG19 CNN Model [Електронний ресурс] / M. Rajeshwari, Ch MallikarjunaRao // *E3S web of conferences*. — 2021. — Т. 309. — С. 01226. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202130901226> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
42. Reed C. E. The role for mediastinoscopy in the staging of nonsmall cell lung cancer [Електронний ресурс] / Carolyn E. Reed // *Lung cancer*. — Oxford, UK. — С. 169—179. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/9780470696330.ch11> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
43. ResNet [Електронний ресурс] / Isabel Amaya-Rodriguez [та ін.] // *Computer-Aided analysis of gastrointestinal videos*. — Cham, 2021. — С. 99—114. — Режим доступу: https://doi.org/10.1007/978-3-030-64340-9_12 (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
44. Risk factors for adenocarcinoma of the lung [Електронний ресурс] // *Lung cancer*. — 1987. — Т. 3, № 3-4. — С. 127—128. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(87\)80150-2](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(87)80150-2) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
45. Squamous cell carcinoma antigen (ScCAg) in the diagnosis of lung cancer [Електронний ресурс] // *Lung cancer*. — 1996. — Т. 16, № 1. — С. 113. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(97\)89515-3](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(97)89515-3) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
46. Staining human lymphocytes and onion root cell nuclei with madder root [Електронний ресурс] / N. Cücer [та ін.] // *Biotechnic & histochemistry*. — 2005. — Т. 80, № 1. — С. 15—20. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1080/10520290500051252> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
47. Sysko L. R. From image to data using common image-processing techniques [Електронний ресурс] / Laura R. Sysko, Michael A. Davis // *Current protocols in cytometry*. — 2010. — Т. 54,

- № 1. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy1221s54> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.
48. Trend of incidence rate of squamous cell carcinoma of the lung [Електронний ресурс] // Lung cancer. — 1994. — Т. 10, № 5-6. — С. 390. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(94\)90729-3](https://doi.org/10.1016/0169-5002(94)90729-3) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
49. Tumor angiogenesis in human lung adenocarcinoma [Електронний ресурс] // Lung cancer. — 1995. — Т. 12, № 3. — С. 293—294. — Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(95\)98862-5](https://doi.org/10.1016/0169-5002(95)98862-5) (дата звернення: 21.06.2023). — Назва з екрана.
50. Vejlsted H. The specificity of gallosyanine-chromalum staining in nerve cells [Електронний ресурс] / H. Vejlsted, H. Pakkenberg // Cells tissues organs. — 1972. — Т. 81, № 1. — С. 139—147. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1159/000143755> (дата звернення: 20.06.2023). — Назва з екрана.