

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»

На правах рукописи

СТРОМОВ Глеб Геннадьевич

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ
ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БИОСИСТЕМ НА ОСНОВЕ
ДАННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

05.11.17 — Приборы, системы и изделия медицинского назначения

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель:
д.т.н., профессор ТПУ Евтушенко Г.С.

Томск – 2015

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. BIOTEХНИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ	12
1.1 Определение и классификация биотехнических систем	12
1.2 Биотехнические системы интегральной оценки организма	15
1.3 Информационное обеспечение информационно-измерительных биотехнических систем медицинского назначения	19
1.4 Методы интегральной оценки состояния биосистем	21
Выводы к главе	27
ГЛАВА 2. РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БИОСИСТЕМ	28
2.1 Общие требования к разрабатываемому информационному обеспечению	28
2.2 Структурная схема компонентов информационного обеспече- ния интегральной оценки состояния биосистемы	30
2.3 Блоки автоматизированного анализа состояния и управления	33
2.3.1 Блок автоматизированного анализа состояния	33
2.3.2 Блок управления	38
2.4 Требования к среде исполнения	42
2.5 Распараллеливание расчетов	46
2.5.1 Реализация для локальной вычислительной сети рабо- чих станций	47
2.5.2 Реализация для высокопроизводительного кластера	51
Выводы к главе	53

ГЛАВА 3. МЕТОДИКА АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ПОИСКА ОБЛАСТЕЙ ИНТЕРЕСА В ОБЪЕМНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ	55
3.1 Методика интегральной оценки трехмерных медицинских изображений	55
3.2 Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях	57
3.3 Характеристика морфологического субстрата в трехмерных МРТ-изображениях (на примере рассеянного склероза)	61
3.3.1 Общая характеристика рассеянного склероза	61
3.3.2 Морфологический субстрат при различных режимах сканирования МРТ	62
3.4 Апробация системы на модельных МРТ-изображениях	63
3.4.1 Модельные МРТ-изображения ресурса BrainWeb	63
3.4.2 Блок предварительной обработки данных	71
3.4.3 Распределение интегральных оценок в группах сравнения	73
3.4.4 Блок послерасчетной обработки данных	76
3.4.5 Реконструкция морфологического субстрата	77
3.5 Оценка границ чувствительности методики	78
3.6 Сравнение с существующими технологиями	84
Выводы к главе	88
ГЛАВА 4. АПРОБАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ДАННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ . .	89
4.1 Способы задания вектора состояния биообъекта	89
4.2 Анализ сигналов оптико-акустического газоанализа биосистем	90
4.2.1 Получение спектров поглощения газовыделений биосистем	90
4.2.2 Блоки предварительной и послерасчетной обработки данных	95

4.2.3	Интегральная оценка активности микобактерий	97
4.3	Анализ сигналов бесконтактного захвата движения	100
4.3.1	Получение данных	100
4.3.2	Блоки предварительной и послерасчетной обработки данных	102
4.3.3	Интегральная оценка двигательных нарушений	104
	Выводы к главе	106
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
	СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ	125
	СПИСОК ТАБЛИЦ	128
	ПРИЛОЖЕНИЕ А. Титульный лист описания полезной модели к патенту и копии свидетельств о регистрации программ для ЭВМ	129
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Копии актов о внедрении результатов диссерта- ционной работы	133

Введение

Актуальность темы. В настоящее время в медицинских и биологических исследованиях используется широкий спектр технических средств, измеряющих и отображающих функционирование биосистемы, и с развитием вычислительной и микропроцессорной аппаратуры необходим анализ все большего объема информации.

Обобщенную модель биотехнической системы (БТС) предложил Ахутин В.М. в своих классических работах по синтезу БТС (1976,1981), разработку теоретических основ БТС продолжили Попечителей Е.П. (1997, 1998), Milanesi L. et al. (2009), Wade V. et al. (2010), Ершов Ю.А., Щукин С.И. (2011), Hsieh J. (2012), Федотов А.А., Акулов С.А. (2013), Bergrath S. (2013), Zhou C. (2013) и др. Сложности анализа поступающих данных обусловлены не только их небольшим объемом в условиях реального эксперимента, но и самой природой медико-биологических показателей, заключающейся в широкой внутри- и межвидовой вариабельности и взаимосвязи, что отмечают Баевский Р.М. (1994 — 2012), Yousef M. (2007), Фокин В.А. (2008), Ni K. (2009), Dib L. (2012) и др. В таких случаях закономерно использование обобщенных мер анализа.

Введение методик обобщенного анализа, дающих возможность редуцировать многопараметрические характеристики до одной или нескольких одномерных величин, позволяет представить состояние исследуемой биосистемы в сжатом и простом для интерпретации виде.

Выполнить обобщенный анализ можно путем различных подходов и критериев, включая их сочетания. Для решения задачи классификации многомерных данных Ананьев С.Н. и Куренков Н.И. (2007) применяют информационный критерий на основе энтропийных метрик; Кондрадов А.А. (1994), Фокин В.А., Пеккер Я.С. и др. (2004 — 2012) использовали в основе методи-

ки расстояние Махаланобиса, что позволило учесть взаимозависимость показателей. Jung S. и др. (2007) исследуют сложные биосистемы с применением кластеризации k -средних и метода опорных векторов; Ni K., Bresson X. и др. (2008) использовали расстояние Вассерштайна 1-ого порядка; Warns-Petit E., Morignat E. и др. (2010) обрабатывают информацию, последовательно выполняя статистический анализ многомерных данных и иерархическую кластеризацию; Mizera A., Trairatphisan P. и др. (2010) анализируют биосистемы на основе байесовских сетей.

Сложности применения традиционных методов классификации биологических объектов по совокупности параметров сдвигают процесс анализа экспериментальных данных в сторону интерактивного взаимодействия оператора и измерительных и вычислительных систем. Включение субъективной составляющей в процесс оценки состояния биообъекта понижает его оперативность и достоверность, поэтому новые работы все чаще ориентируются на его автоматизацию. Существующие методы автоматизированного анализа многомерных массивов медико-биологических данных, как правило, специализированы для конкретных видов сигналов (Medendrop J., 2006; Wels M., 2008; Lladó X., 2012; Park S., 2014).

Альтернативным такому подходу представляется использование интегральных методик оценки состояния биосистем, в основе которых лежит анализ стандартизированных форм представления сигналов. Это позволит абстрагироваться от первичной природы данных и проводить унифицированный анализ состояния биообъекта.

Целью работы является создание информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистем на основе данных инструментальных исследований, для чего планируется решить следующие **задачи**:

1. Разработать структурную схему компонентов информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистем на основе данных инструментальных исследований;
2. Реализовать предложенную схему в форме унифицированного программного интерфейса;
3. Сформулировать условия, необходимые для реализации методики интегральной оценки состояния в рамках информационно-измерительной биотехнической системы независимо от средств съема сигнала;
4. Провести апробацию системы на примере анализа сложных сигналов, полученных различными средствами инструментальных исследований биообъекта.

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем:

1. Предложена структурная схема компонентов информационного обеспечения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе модификации структурной схемы измерительно-информационной биотехнической системы медицинского назначения, новизна которой состоит в соединении блока автоматизированного анализа состояний с долговременной памятью для организации банка референтных состояний, а также вынесения специфических операций предрасчетной и послерасчетной обработки данных в отдельные блоки для нормализованного представления различных типов сигналов и унифицированного анализа данных независимо от средств съема;
2. Разработан метод автоматизированного поиска областей интереса и реконструкции морфологического субстрата в трехмерных медицинских изображениях, заключающийся в регулярном разбиении анализируемых

изображений из референтной и оцениваемой групп, поблочном расчете интегральных оценок и анализе распределения полученных величин.

Практическая значимость работы

Разработан программный комплекс интегральной оценки состояния биосистемы для типовых рабочих станций, локальной вычислительной сети типовых рабочих станций и высокопроизводительных кластеров, позволяющий:

1. Проводить интегральную оценку различий исследуемой биосистемы по совокупности показателей относительно референтного состояния;
2. Определить объемы экспериментальных данных, требуемые для проведения интегральной оценки с заданным уровнем ошибки.

Внедрение результатов работы

1. Разработанная система использовалась при проведении исследований, выполняемых в рамках НИР «Разработка научно-технологической основы применения лазерных технологий в биомедицинских исследованиях, эффективных методов экспресс-диагностики основных социально-значимых заболеваний респираторной системы человека с использованием методов лазерной спектроскопии», госконтракт № 02.740.11.0083 (ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» 2009-2013 гг.), и НИР «Разработка программного комплекса для проведения и поддержки диагностических исследований состояния организма человека на основе методов медицинской визуализации», госконтракт № 07.514.11.4054, (ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы»);
2. Научно-методические результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, включены в программы подготовки студентов Сибир-

ского государственного медицинского университета (СибГМУ) специальности 06.01.14 — Медицинская кибернетика на медико-биологическом факультете по дисциплине «Цифровые технологии обработки медико-биологической информации», магистрантов Национального исследовательского Томского государственного университета (НИ ТГУ) по специальности 09.04.02 — Информационные системы и технологии (магистерская программа «Физические методы и информационные технологии в медицине») и магистрантов Национального исследовательского Томского политехнического университета (ТПУ) по специальности 12.04.04 — Биотехнические системы и технологии в курсах «Компьютерные технологии в медико-биологических исследованиях» и «Биотехнические системы и технологии».

Методы исследования

При решении поставленных задач применялись методы системного анализа, анализа и синтеза биотехнических систем, статистического моделирования и анализа, прикладного программирования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Структурная схема компонентов информационного обеспечения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма;
2. Реализация схемы компонентов информационного обеспечения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма в виде программного комплекса для типовых рабочих станций, локальной вычислительной сети типовых рабочих станций и высокопроизводительных кластеров;
3. Условия, необходимые для реализации методики интегральной оценки состояния в рамках информационно-измерительной биотехнической системы независимо от средств съема сигнала;

4. Технология выделения областей интереса и реконструкции морфологического субстрата в трехмерных медицинских изображениях на основе интегральной оценки состояния биосистемы.

Достоверность полученных результатов и выводов основана на корректном использовании общепринятых математических и статистических методов, на результатах моделирования и верификации предлагаемых моделей и их практической реализации.

Апробация работы

Основные положения и отдельные результаты исследований докладывались на XVIII и XX Международных научно-практических конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 2012, 2014), Международном молодежном конкурсе «Студент и научно-технический прогресс» (Ростов-на-Дону, 2012), Internationaler Medizinischer Kongress «Euromedica Hannover — 2012» (Hannover, 2012), VII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2013), Научной конференции, посвященной 25-летию кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ (Томск, 2013), III Межрегиональной научно-практической конференции «Медицинские технологии и оборудование» (Чита, 2013), X Mezinárodní Vědecko-praktická Konference «Moderní Vymoženosti Vědy — 2014» (Praha, 2014), X Russian-German Conference on Biomedical Engineering (Saint Petersburg, 2014).

Публикации

Основные результаты по теме диссертации изложены в 13 печатных изданиях, в т.ч. 4 — в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских диссертаций, 9 — в сборниках трудов российских и международных научных конференций. Получен патент на полезную модель РФ и 3 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

Личный вклад автора

Диссертационная работа является результатом исследований автора, проводившихся в тесном сотрудничестве с коллегами из СибГМУ, НИ ТГУ и ТПУ. Постановка цели и задач исследования, выбор путей их решения, обсуждение полученных результатов выполнены автором совместно с научными руководителями. Представленное программное обеспечение разработано автором лично, основные результаты получены либо самим автором, либо при его непосредственном участии. На всех этапах работ, описанных в диссертации, автором формулировались направления исследований, обработка и анализ полученных результатов с учетом новейших достижений в области проводимых исследований.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения и двух приложений. Объем диссертации составляет 137 страниц машинописного текста, включая 35 рисунков и 6 таблиц. Список литературы насчитывает 147 позиций.

Примечание. Результаты исследований, содержащиеся в третьей и четвертой главах диссертации, выполнены в соответствии с тематикой лаборатории мирового уровня «Моделирование физических процессов в биологии и медицине» Национального исследовательского Томского государственного университета, при финансовой поддержке в рамках Программы повышения конкурентоспособности НИ ТГУ.

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность д.т.н, профессору кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ Фокину В.А. за ценные теоретические и методические рекомендации.

Глава 1. Биотехнические системы медицинского назначения

Биотехнические системы — соединение групп приборов измерения и контроля физиологических параметров в универсальные диагностические комплексы, выполняющие совокупную оценку состояния человека, ставшее возможным благодаря уровню развития средств регистрации и методик обработки биологических сигналов, массовому использованию микропроцессоров. [1, 2].

§1.1 Определение и классификация биотехнических систем

Согласно [3], биотехническая система (БТС) — совокупность биологических и технических элементов, образующая единую оперативную систему целевого поведения.

Отличительной особенностью БТС является ее приспособляемость, вызванная существованием внешнего и внутреннего контуров адаптации. Первый позволяет системе осуществлять целевую функцию при изменении внешних факторов (различные условия окружающей среды, перемена мест взаимодействующих с БТС объектов), внутренний (один или несколько) дает возможность составляющим систему элементам адаптироваться друг к другу под влиянием внешних и внутренних факторов. Это определяет главные правила синтеза биотехнических систем: 1) *адекватность* — скоординированность параметров и характеристик биологических и технических составляющих; 2) *единство информационной среды* — соответствие свойств информационных данных, обращающихся между биологическими и техническими элементами [4, 5].

Из существующих способов классификации БТС одним из самых распространенных является функциональный, потому что при последующей си-

стематизации он дает наибольшую степень соответствия назначению научных и практических разработок. По функциональной классификации в БТС входят:

- биотехнические системы медицинского назначения (БТС-М);
- биотехнические системы эргатического типа (БТС с человеком-оператором в качестве управляющего звена) (БТС-Э);
- биотехнические системы целенаправленного управления (БТС-У);

Биотехнические системы медицинского назначения применяются в клинических и лабораторных целях, основные из них:

- диагностика живого организма (текущая, проводимая в реальном времени, и дифференциальная, совершаемая в процессе апостериорной обработки медико-биологических данных);
- управление работой организма для его оздоровления (дискретным или непрерывным корректированием);
- кратковременная или длительная компенсация утраченных функций органов, а также физиологических систем живого организма;
- протезирование и исправление функций сенсорных систем и двигательного аппарата;
- медицинские и биологические исследования, лечебные процедуры с использованием приборов активного вмешательства, связанных с живым организмом в единую биотехническую систему [1, 2, 4].

Процедура диагностики и исследований в медицинских БТС осуществляется по следующей структурной схеме (см. рис. 1.1). Лабораторные исследования, биологические показания о медленно идущих процессах в организме поступают в виде электрических сигналов от датчиков преобразователей

первичной информации (*ДПИ МИП*), электрические сигналы усиливаются в блоке усиления (*БУ*) и преобразуются в цифровую форму в блоке преобразования (*БП*), чаще всего, в двоично-десятичный код для ввода в автоматический анализатор состояний (*ААС*) и для регистрации в блоке регистрации (*БР*) и демонстрации на специальном табло, экране, дисплее системы отображения информации (*СОИ*).

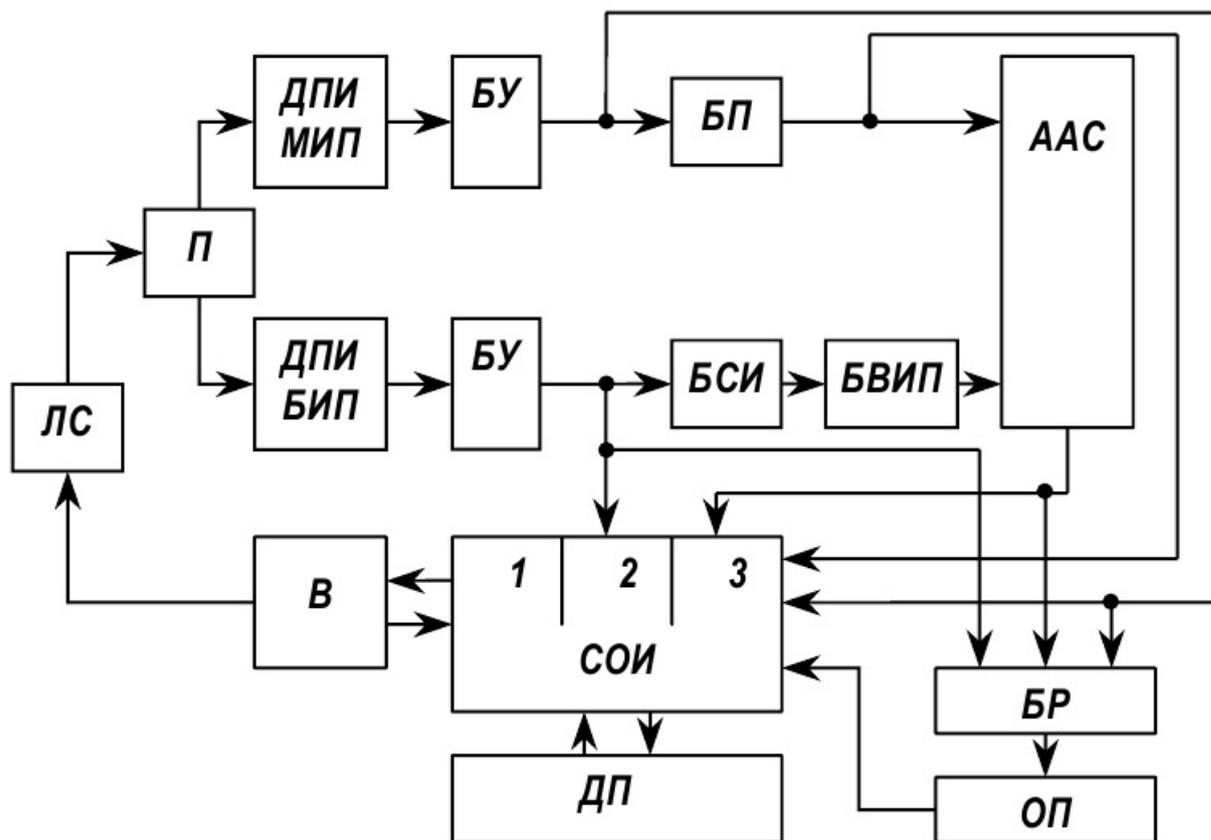


Рис. 1.1. Структурная схема измерительно-информационной БТС-М (по Ахутину М.В. и др. [4]).

Измерительные каналы для быстро изменяющихся процессов в отличие от каналов для медленных процессов имеют блоки сжатия информации (*БСИ*) и блоки выделения информативных признаков (*БВИП*). В настоящее время эти блоки выполняются на микропроцессорах со встроенным специализированным программным обеспечением или на выделенных вычислителях. У информационных биотехнических систем, которые осуществляют только

параметрический контроль без комплексной обработки данных, блок автоматического анализа состояний отсутствует.

На рис. 1.1 приведена схема обобщенной БТС, которая может осуществлять текущую диагностику состояния организма в режиме реального времени, сочетая обработку данных медленно и быстро меняющихся процессов в блоке автоматического анализатора состояний, который представлен микропроцессором или микроконтроллером. Подобные БТС снабжены системой отображения, на которой обычно в аналоговой форме высвечиваются сигналы быстрых процессов (СОИ-1), в цифровой или уровневой форме — сигналы медленных процессов (СОИ-3), в виде условных обобщенных фигур — формализованные изображения состояний (СОИ-2).

Исследователь и врач (В) имеют возможность обратиться в блок долговременной (ДП) или оперативной (ОП) памяти через дисплей и воспользоваться архивом, а также оперативно регистрируемыми данными. Врач является одним из элементов БТС-М, информации должно быть достаточно для построения соответствующей концепции модели состояния пациента (П) и выбора метода лечения и лечебных средств (ЛС).

Важность для автоматизированных систем, действующих в реальном масштабе времени, с применением микропроцессоров приобретают методы сжатия информации и программы выявления информативных признаков [4, 5].

§1.2 Биотехнические системы интегральной оценки организма

БТС медицинского назначения обобщенно можно подразделить на мониторные системы (МС), системы управления состоянием и поддержки принятия решения — БТС диагностические — и БТС для лабораторного анализа (БТС ЛА).

Мониторные системы (МС) принадлежат к медицинским информационно-измерительным открытым системам, осуществляют постоянную фиксацию физиологических параметров от одного или нескольких пациентов, их требуемую обработку и анализ в реальном масштабе времени, отображение и учет данных, выдачу необходимых управляющих сигналов. Основное назначение подключения МС к человеку — оптимизация управления его состоянием, поэтому построение МС в целом рассматривается с точки зрения замкнутых биотехнических систем управления состоянием пациента — диагностических, включающих в себя МС. В зависимости от применения мониторные системы делят на послеоперационные, кардиологические, общего назначения; а от технического исполнения — инструментальные (сочетание специализированной аппаратуры) и вычислительные (с подключением ЭВМ). С дальнейшим развитием вычислительной техники, появлением микропроцессоров контур системы управления состоянием пациента расширяется, приобретает дополнительные возможности: использование клинических данных, вычисление сопутствующих физиологических параметров по измеренным показателям, автоматизация диагностики состояния больного и использование сложных медицинских алгоритмов для коррекции лечебного процесса, накопление данных за длительный промежуток времени и выдача их в виде отображений в адекватной форме. БТС для лабораторного анализа позволяет получить объективную количественную оценку состояния организма на основе измерения параметров биологических субстанций.

Запись и фиксацию биологических параметров осуществляют датчики с сенсорными элементами, преобразующие поступающий параметр в электрический сигнал. Проверка данных на мониторе представляет собой первичную обработку электрических сигналов датчиков, в том числе, их усиление, устранение помех, аналого-цифровое преобразование, выделение сигналов, важных для диагностики.

Простым примером оценки показаний, применяемой в прикроватных мониторах, служит пороговый контроль текущих значений медицинских данных с подачей тревожного оповещения, когда значение наблюдаемого параметра «опасно» подошло к предварительно установленной величине. За первичной обработкой физиологических показаний исследование сигналов в мониторных системах выполняется с подключением микропроцессорных устройств, которые могут осуществить комплексные диагностические программы обработки медицинской информации, сопровождаемые, в том числе, данными спектрального анализа, а также результатами методов математического анализа: статистического, регрессионного и др.

Цифровая обработка сигналов дает возможность осуществить комбинационный многомерный анализ потока биологической информации и позволяет учесть воздействие артефактов, образующихся при съеме сигналов [2, 6]. В современных системах наблюдается сдвиг от анализа обособленных медицинских сигналов к фиксации динамики *интегральных значений*, описывающих состояние здоровья человека.

С развитием информационных технологий и микропроцессорной техники диагностические системы постепенно трансформируются в клинические информационные, представляющие собой общий коллектор, куда направляются показания всех приборов. Основой клинической информационной системы является база данных, которая дает возможность заносить сведения о каждом пациенте. В случае, когда БТС имеет выход в сеть телемедицины, появляется возможность проводить консультации со другими исследователями и специалистами в предметной области дистанционно [7–12].

Цифровая обработка сигналов в мониторах снижает сложность создания устройств, предназначенных для выполнения многоканального отображения кривых состояния на дисплеях, пересылки информации по телемедицинским сетям, организации банка данных в т.ч. для отсроченного анализа и др. В случае отсроченного анализа возможно получение комплексной оцен-

ки состояния по результатам медицинского лабораторного анализа, принятие решений по диагностике и прогнозированию состояния [2, 13, 14].

Информационное обеспечение БТС диагностики и прогнозирования состояния помогает достичь основную цель построения математической модели этих процессов — создание модели состояния больного (наиболее часто основу такой модели составляет математическое описание процессов) и выбора алгоритма лечения [4]. Для результативной деятельности человека в системе обработки биологических данных необходимо, чтобы приборы отображения выдавали текущую и конечную информацию в унифицированном виде в форме графического представления, подходящего для восприятия и однозначной трактовки результатов. В частности, для зрительного анализа удобны графики, символы, мнемосхемы. [15–21]

Итоговая информация о диагнозе должна строиться на основе обобщенной оценки других исследований, всесторонне описывающих состояние функциональных систем пациента. Для этого на первичной стадии выявляются атрибуты физиологических процессов и объема параметров, изучаются кинетические кривые, рассматриваются оценки распределений и т.д. На следующем этапе накопленные в банках данных сведения комплексно анализируются на ЭВМ со специальным программным обеспечением, учитывающим результаты различных анализов и использующем имеющиеся в памяти статистические показатели.

Задача анализа экспериментальных данных решается различными методами (автоматическими в идеальном случае), наиболее часто — распознавания образов: статистический подход, эвристическое программирование, формальная лингвистика и др., которые, взятые каждый в отдельности, не могут предложить универсального алгоритма классификации изучаемого множества. С другой стороны, трудность представляет и построение модели, точно соответствующей каждой задаче. В то же время, следующим этапом может стать выбор некоторой группы задач анализа данных и адекватная им мето-

дика исследования. Специальное математическое обеспечение, позволяющее производить корректировку программы в зависимости от промежуточных результатов анализа, может повысить точность полученных оценок. Для автоматической классификации важно правильное разбиение исходного множества элементов на классы при возможном наличии помех, а также нивелирование возникающих в связи с этим искажений (например, использование алгоритма поиска обобщенного интегрального критерия, чувствительного к изменению отклонения единичных показателей от заданного значения). Результативность автоматического анализа экспериментальных данных в значительной степени зависит и от отображения в единой форме текущей и конечной информации, удобной для восприятия исследователем [22–25].

§1.3 Информационное обеспечение информационно-измерительных биотехнических систем медицинского назначения

Задачу оценки состояния биосистемы можно сформулировать как процесс вычисления некоторой количественной величины, представляющей степень отклонения объекта от некоторого референтного множества. Зачастую крайне сложно бывает выделить один показатель, в полной мере характеризующий изучаемую подсистему биообъекта, поэтому анализ проводится по совокупности параметров.

При этом на оценку состояния, безусловно, влияет специфика биомедицинских данных:

- высокая внутримножественная вариабельность;
- взаимосвязанность показателей;
- небольшие размеры выборок в условиях реального биомедицинского исследования;
- многомерность данных.

В рамках типовой информационно-измерительной биотехнической системы процесс можно представить следующей схемой (см. рис. 1.2). Техническими средствами измерения осуществляется воздействие на подсистему биообъекта и регистрация набора признаков. Информационное обеспечение, включающее программно-алгоритмическую часть, словари данных, подсистему поиска и хранения, проводит автоматический анализ состояния объекта по передаваемому набору параметров и выдает оценку в форме, пригодной для интерпретации специалистами.



Рис. 1.2. Схема получения оценки состояния биообъекта в контуре типовой информационно-измерительной БТС.

Важной особенностью биотехнических систем является то, что в основе функционирования информационного обеспечения лежит математическая модель, описывающая функцию отклика изучаемой подсистемы на сигналы воздействия, и синтез новой биотехнической системы предполагает поиск и обоснование новой модели. Альтернативным такому подходу представляется использование интегральных методик оценки состояния биосистем, в основе которых лежит анализ нормализованных форм представления параметров. С одной стороны, это позволит абстрагироваться от первичной природы сигнала и проводить унифицированный анализ состояния биообъекта. С другой,

при соблюдении ряда требований, возможно встраивание технологии интегральной оценки в существующие диагностические биотехнические системы.

§1.4 Методы интегральной оценки состояния биосистем

Математическое обеспечение автоматизации процесса анализа медико-биологических параметров должно учитывать высокую изменчивость и вариабельность значений этих данных как в норме, так и в патологии. При кластеризации вводимых объектов алгоритм должен выделять их структурные отличия и производить классификацию объектов на основе выделенных признаков [26, 27]. В данном параграфе рассматриваются основные подходы к интегральной оценке многомерных данных.

Интегральный критерий на основе расстояния Махаланобиса

В работах [28–31] рассматривается подход к интегральным оценкам состояния биосистем по всему комплексу многомерных данных на основе расстояния Махаланобиса.

В общем виде процедура расчета интегрального критерия описывается следующим образом. Зададим референтное и оцениваемое состояние как S_0 и S , описываемые каждое множествами объектов $\{\vec{x}_j | j \in N_{S_0}\}$ и $\{\vec{x}_i | i \in N_S\}$. Эти множества можно представить точками в некотором многомерном пространстве признаков. Значение количественной оценки состояния некоего объекта \vec{x}_i из оцениваемой группы S можно описать мерой его близости к референтному состоянию S_0 . В мере близости нужно принимать во внимание структуру занимаемой референтным состоянием S_0 области, положение относительно нее в пространстве признаков объекта \vec{x}_i и нахождение относительно друг друга представляющих референтное состояние системы объектов. Принимая в расчет эти условия, интегральный критерий оценки

близости состояния объекта \vec{x}_i к референтному состоянию S_0 можно выразить в виде:

$$I_{S_0}(\vec{x}_i) = \frac{d(\vec{x}_i, S_0)}{D_{S_0}}, \quad (1.1)$$

где $d(\vec{x}_i, S_0)$ — определенная мера близости объекта \vec{x}_i к множеству S_0 ; D_{S_0} — мера компактности области, находящейся в пространстве признаков, которую занимают объекты референтного состояния S_0 . Соотнесение со значением D_{S_0} в (1.1) дает возможность брать в соображение в итоговой оценке вклад и формы области S_0 , и положение каждого объекта в ней.

Как мера близости объектов d применяется расстояние Махаланобиса, это объясняется тем, что его использование позволяет учитывать взаимозависимость признаков. Посчитать расстояние Махаланобиса между k -м и j -м объектами из референтного состояния S_0 можно по формуле:

$$d_M(\vec{x}_k, \vec{x}_j) = (\vec{x}_k - \vec{x}_j)^T C_0^{-1} (\vec{x}_k - \vec{x}_j), \quad (1.2)$$

где C_0 — матрица ковариации признаков, описывающих состояние S_0 , элементы которой $C_{0,j,h}$ устанавливают ковариацию j -го и h -го признаков:

$$C_{0,l,h} = E \{ (x_{k,l} - x_{i,l}) (x_{k,h} - x_{i,h}) \}, \quad l, h = \overline{1, m}, \quad (1.3)$$

здесь E — математическое ожидание, m — размерность вектора признаков.

Осуществляя процедуру оценки состояния биосистем, приходится сталкиваться с тем, что наряду с количественной оценкой показания интегрального критерия нужно рассчитать предполагаемую погрешность выводов. Определение статистических свойств представленного интегрального критерия (1.1) является нестандартной задачей, решение которой усложнено с точки зрения только аналитических аспектов. Это связано с особенностью биомедицинских данных, в первую очередь, с большим диапазоном внутри- и межиндивидуальной вариабельностей, вследствие чего повторные исследо-

вания на той же самой выборке могут дать отличающиеся количественные показания интегрального критерия для анализируемых выборок. Поэтому с целью изучения статистических свойств ИК предлагаются методы моделирования. Методы статистического моделирования наборов многомерных данных различаются в соответствии с тем, установлен или нет закон их распределения.

Процедура изучения статистических свойств ИК проводится в две стадии. На первой происходит моделирование M выборочных множеств X_k ($k = \overline{1, M}$), согласующихся со свойствами референтного множества S_0 , которое представляет выборочное множество элементов $X : \{\vec{x}_i | i \in \overline{1, N_{S_0}}\}$ (детально алгоритм моделирования описан в [6]). Выведенные последовательности значений отображают процесс взятия выборок из одного множества данных и, значит, не будут иметь погрешностей от внутри- и межиндивидуальной вариабельности. Следующим шагом будет определение для каждого множества X_k значений $I_{S_0}(\vec{x})$ (1.1), распределение которых потом применяется для оценки статистических свойств ИК. Вектор \vec{x} описывает объект, по которому производится оценка. В том числе, это может быть вектор, относящийся с эталонным представителем некоего состояния S , к примеру, вектор центра класса.

На второй стадии анализируется влияние на величину оценок объема выборки, соотношения объема выборки и числа одновременно исследуемых показателей и т.п. Оценивают статистические свойства интегрального критерия расчетом среднего значения интегрального показателя:

$$\widehat{I}_{S_0}(\vec{b}) = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M I_{S_0,k}(\vec{b}) \quad (1.4)$$

и его среднеквадратичного отклонения

$$\widehat{\sigma}_I(\vec{b}) = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M \left(I_{S_0,k}(\vec{b}) - \widehat{I}_{S_0}(\vec{b}) \right)^2. \quad (1.5)$$

Диапазон интегрального показателя характеризуется размахом значений:

$$R = I_{S_0,max} - I_{S_0,min} \quad (1.6)$$

и коэффициентом вариации:

$$V = \frac{\widehat{\sigma}_I(\vec{b})}{\widehat{I}_{S_0}(\vec{b})} \times 100\%. \quad (1.7)$$

Методика была успешно апробирована в анализе реальных биомедицинских данных, в частности, показателей клеток крови [6]. С другой стороны, необходимо отметить, что в настоящее время нет регламентирующих условий по количеству объектов референтных групп, а также по допустимому уровню шума.

Прочие методы обобщенного анализа многомерных данных

Работы [32–35] посвящены исследованию энтропийных методик анализа данных и их применению в задачах классификации объектов по множеству количественных признаков. Представлена процедура классификации объектов в многомерном пространстве на основе вычисления мер различий, обладающих энтропийными свойствами. Такие меры различий предназначены для выявления структурных особенностей в значениях атрибутов элементов исследуемых групп и разработки на их основе алгоритмов классификации с использованием обучающей выборки и автоматической классификации, или кластеризации.

Представленные ранее алгоритмы кластеризации построены на том принципе, что классифицируемые объекты должны обязательно принадлежать не более, чем к одному классу. В ряде случаев это может быть серьезным ограничением, например, в биоинформатике при построении коэволюционных матриц: одна последовательность протеинов может

быть связана несколькими эволюционными отношениями. Алгоритм CLAG (ClusterAggregation, [36]) позволяет обойти это ограничение, потому что может относить исследуемый объект к нескольким кластерам.

Необходимо учитывать то, что процедура расчетов очков и средства кластеров предполагает, что все атрибуты множества E являются равнозначными для кластеризации. Это может быть сильным утверждением, т.к. во многих ситуациях неясно, все ли признаки из анализируемого множества релевантны к задаче кластеризации. CLAG сравнивался с различными приемами кластеризации, такими как метод k -средних, и показал себя более информативным и надежным, затрачивая на обработку информации меньшее количество времени и всегда классифицируя исследуемый многомерный массив данных на кластеры. С другой стороны, как отмечают авторы, на тесте Фишера [37] метод в силу своей специфики не столь эффективен, и относит объекты сразу к двум из неразделимых линейно классов, что сильно суживает область его применения.

При исследованиях генов количество данных может составлять десятки тысяч. В [38] описывается преимущество процедуры выбора заданных элементов методом RCE (Recursive Cluster Elimination) перед методом устранения рекурсивных особенностей (RFE). Метод (условное название — SVM-RCE) сочетает два способа кластеризации — k -средних, который определяет кластеры взаимосвязанных генов, и Supported Vector Machine (SVM) — способ классификации, основанный на создании контрольной обучающей выборки для выявления и проверки соответствия генных кластеров целям классификации. Сначала метод k -средних разбивает гены по группам, затем применяется RCE для итеративного выделения тех кластеров, которые являются целью классификации. SVM-RCE выбирает из кластеров взаимосвязанных генов те, которые имеют более выраженные отличительные особенности. Оперирование кластерами, а не отдельными элементами повышает точность классификации многомерных данных.

PBN (Probabilistic Boolean Networks)-моделирование — полуколичественный метод, использующий булевы и баесовые сети для моделирования генных сетей организма, прогнозирования их долгосрочного поведения с целью определения, в частности, момента для терапевтического вмешательства при заболевании раком [39]. В работе [40] приведен алгоритм поисковой оптимизации GFA (Gravitation Field Algorithm), основанный на известной SNDM-модели (Solar Nebular Disk Model): математическая имитация гравитационного поля определяет оптимальные параметры набора данных.

В [41] ввиду множественности и многомерности имеющейся информации применена трехступенчатая процедура: анализ многомерных данных для сокращения основных компонентов; иерархическая восходящая кластеризация для разделения данных; метод k -средних, закрепляющий разделение. В [42] для сегментации изображений с высоким уровнем помех используется расстояние Вассерштайна 1-ого порядка для определения разницы между двумя гистограммами.

Представленные алгоритмы эффективно решают задачи обработки медико-биологических данных, однако налагают ряд ограничений на сами структурные характеристики анализируемых данных [36, 41] и/или адаптированы только для определенной предметной области (как правило, биоинформатика и исследование экспрессии генов [36, 39, 40, 43]), что затрудняет их применение в обработке разнотипных показателей, получаемых в БТС-ЛА и БТС-М. В то же время, методика интегральной оценки состояния, обладая сравнимой эффективностью в классификации тестовых данных с алгоритмами, основанными на энтропийном подходе, учитывает взаимозависимость признаков и адаптирована под широкий класс задач, что было продемонстрировано на примере анализа данных сканирующей электронной микроскопии эритроцитов в норме и патологии и ряде других исследований.

Выводы к главе

Сложности применения традиционных методов классификации биологических объектов по совокупности параметров сдвигают процесс анализа экспериментальных данных в настоящее время в сторону интерактивного взаимодействия исследователя и измерительных и вычислительных систем, осуществляющих поэтапное исследование. Подключение человека к процедуре анализа налагает ряд условий, связанных с его оценкой исходных и промежуточных данных, построением дальнейших действий и команд. Это существенно снижает оперативность и, в ряде случаев, вносит субъективность в качество принятия решений, особенно в условиях экстренных ситуаций, удаленности пациентов от высокотехнологических центров оказания специализированной медицинской помощи и т.п.

Методика интегральной оценки состояния позволяет, с одной стороны, учесть структурные особенности биомедицинских данных (такие как взаимозависимость, высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность) и создает условия для автоматизации классификации объектов в многомерном пространстве — с другой. Ее встраивание в классическую БТС потребует внесения определенных изменений в схему для адаптации к обработке сигналов от различных технических средств, а также их валидации.

Разрабатываемое программное обеспечение должно обеспечивать унифицированную процедуру анализа разнотипных (т.е. полученных с использованием различных средств съема) сложных многомерных сигналов, отражающих различные пространственно-временные характеристики биосистемы. В качестве таких сигналов можно использовать многомерные медицинские изображения, данные оптико-акустического газоанализа и систем бесконтактного захвата движения.

Глава 2. Разработка информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистем

Внедрение в типовую БТС унифицированной технологии интегральной оценки потребует внесения определенных изменений в структурную схему и введения новых блоков. В данной главе описываются общие требования к разрабатываемому информационному обеспечению системы интегральной оценки, структурная схема компонентов и реализация в виде проблемно-ориентированного программного комплекса.

§2.1 Общие требования к разрабатываемому информационному обеспечению

Представленная в §1.1 информационно-измерительная БТС-М (см. рис. 1.1) наиболее общим образом описывает класс подобных систем, и ее адаптация под алгоритм интегральной оценки состояния (см. п. 1.4) требует внесения ряда изменений в схему. Прежде всего, это связано с необходимостью формирования и поддержания базы референтных состояний для проводимых исследований по различиям конкретных типов сигналов. По этой причине вход блока автоматического анализатора состояний (ААС) должен быть соединен с долговременной памятью (ДП), в которой обеспечивается хранение базы состояний. В процессе вычисления интегральной оценки состояния происходит расчет характеристик критерия, основанный на методах статистического моделирования референтной группы. Объекты, составляющие эту группу, могут быть отобраны в разное время и с использованием различных биотехнических средств съема (при соблюдении определенного протокола, предъявляющего ряд требований к условиям регистрации показателей и обеспечивающего воспроизводимость результатов расчетов ИК по

серии снятых показателей), и организация их хранения в *ДП* до востребования имеет принципиальное значение.

Кроме того, подключение выхода блока *ААС* к *ДП* позволит расширить уже существующие, а также формировать новые референтные состояния в процессе расчетов за счет накопления сигналов, составляющих анализируемые состояния: при достаточном объеме собранных данных можно говорить о формировании новой репрезентативной выборки. Такое расширение набора референтных состояний позволит проводить анализ интегральной оценки состояния не только по отношению к условной норме, но и по отношению к определенным видам нозологических форм, что является базой для методики дифференциальной диагностики и уточнения диагноза.

Требование универсальности системы, т.е. возможности ее применения в анализе различных типов сигналов (получаемых с помощью различных средств съема) также вносит определенные изменения в схему: для его выполнения необходимо добавить блоки предварительной и послерасчетной обработки данных. Они позволяют абстрагироваться от природы анализируемых данных на уровне *ААС*, т.е. отделяют непосредственно процедуру расчета от специфической предварительной обработки и интерпретации полученных результатов в условиях конкретного исследования. Помимо унифицированного представления обрабатываемых данных для *ААС*, блок предварительной обработки должен проводить валидацию сигналов, исключая из последующего анализа не соответствующие задаваемому ряду критериев, например, содержащие статистические выбросы либо неполный набор показателей.

Блок послерасчетной обработки данных (*ПРОД*) позволяет осуществить трансформацию набора полученного массива интегральных оценок в специфичные для конкретного типа исследования и обрабатываемых сигналов значения, которые в дальнейшем будут обработаны подсистемой отобра-

жения результатов для получения простых и понятных для интерпретации специалистам в предметной области показатели.

Обобщая перечисленные выше уточнения, можно предъявить следующие требования к структурной схеме компонентов информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистемы:

1. ААС должен иметь доступ к долговременной памяти (ДП) для организации, поддержания и пополнения банка референтных состояний;
2. Операции по специфической обработке входных сигналов должны быть вынесены из ААС в отдельный блок, выход которого соединен с входным каналом ААС и передает унифицированное представление обрабатываемых сигналов;
3. Операции по специфической интерпретации полученных интегральных оценок в ходе исследования также должны быть вынесены в блоки ПРОД и СОИ, входы которых соединены с выходом ААС.

§2.2 Структурная схема компонентов информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистемы

Согласно данным в §2.1 положениям, разрабатываемое информационное обеспечение относится к автоматизации работы блоков ПОД, ААС и ПРОД. Важно отметить, что представленная модификация схемы БТС-М позволяет проводить многостадийную обработку измеряемых показателей и передачу основного потока информации по направлению $ПОД \rightarrow ААС \rightarrow ПРОД \rightarrow СОИ$. Организация доступа к ДП предполагает возможность выполнения фаз исследования в различные промежутки времени, в т.ч. и значительно разнесенные. Соответственно, разрабатываемая система должна иметь блок управления ходом исследования, позволяющий организовать в единый ра-

бочий поток разнесенные по времени фазы выполнения анализа различных сравниваемых групп.

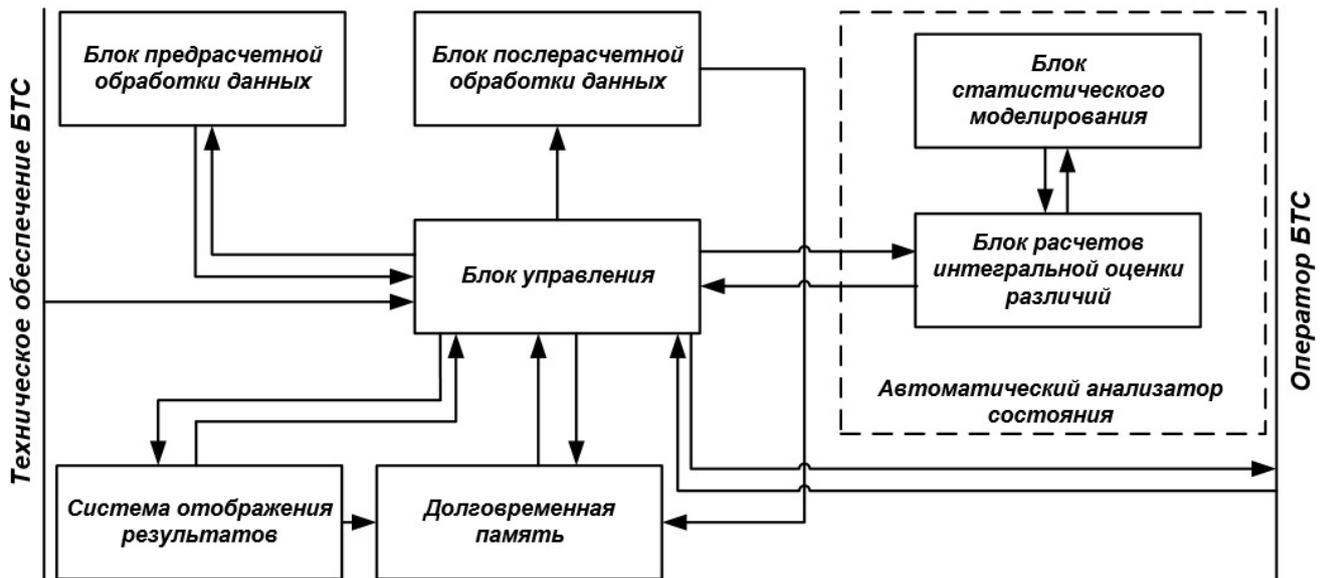


Рис. 2.1. Структурная схема компонентов информационного обеспечения БТС интегральной оценки состояния организма.

Блок ААС в контексте применяемой методики анализа структурно подразделяется на два модуля: блок статистического моделирования (БСМ) и блок расчета интегральных оценок (БРИО). БСМ предназначен для создания множества статистически тождественных оригинальному референтному состоянию выборок по запросу БРИО, производящего анализ различий сформированных групп исследования.

Предлагается следующая структурная схема компонентов информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистемы (см. рис. 2.1), состоящая из блоков управления исследованиями, предварительной обработки данных, сравнения состояний, статистического моделирования, а также подсистемы отображения результатов расчетов. БУ, или контроллер, предназначен для обеспечения правильной последовательности выполнения шагов процесса обработки анализируемых медико-биологических показателей и координации работы модулей системы между собой. Организация до-

ступа других элементов схемы к *ДП* осуществляется посредством обращения к *БУ*.

Система работает следующим образом. Информация, получаемая со средств съема, поступает на вход блока *ПОД*, где происходит процедура нормализации показателей и обработки на выбросы. Результаты сохраняются в оперативной памяти для немедленного анализа, а также записываются в долговременную память для возможности выполнения отсроченного анализа и пополнения базы состояний.

На уровне контроллера системы обеспечивается формирование групп исследования (в интерактивном режиме) на основе полученной информации об обрабатываемых сигналах из оперативной или долговременной памяти. Сформированные группы передаются на вход *ААС*, более точно — расчетного блока, который сопряжен с блоком статистического моделирования. При расчете интегральных оценок происходит размножение референтной выборки по одной из нескольких методик. При статистическом моделировании *БСМ* принимает информацию о релевантных исследованию референтных сигналах в банке состояний, вычисляет статистические характеристики распределения сигналов и генерирует на основе вычисленных характеристик множество новых распределений сигналов, идентичных по статистическим характеристикам оригинальной референтной группе объектов. При достаточно большом банке референтных состояний возможна имитация выборки посредством выбора из банка случайного сигнала. Смоделированные группы референтных сигналов передаются обратно расчетному блоку, где производится расчет интегральной оценки различий для каждой из них против оцениваемого сигнала. Полученное в результате процедуры расчета распределение интегральных оценок проходит процедуры статистической обработки, вычисленные характеристики передаются на вход контроллера и помещаются в *ДП*.

После завершения расчетных процедур для всего объема анализируемых сигналов контроллер передает на вход *ПРОД* полученные результаты,

где осуществляется специфическое для конкретного типа сигнала преобразование величин ИО в конечные формы представления. Это могут быть распределения анализируемых объектов в пространстве выбранных показателей, реконструированные сигналы и т.д. *СОИ*, работая с конечными представлениями, позволяет отобразить области интереса на них, а также построить сводный отчет по нескольким группам исследования, для чего также целесообразно соединить блок с *ДП*.

§2.3 Блоки автоматизированного анализа состояния и управления

Формирование многомерных массивов данных происходит на основе атрибутов, позволяющих составить наиболее полное описание состояния объекта исследования. Это способствует, в свою очередь, качественной генерации выборочных характеристик для осуществления интегральной оценки состояния системы по заданным параметрам статистического моделирования. Для всех проводимых анализов блоки *ААС* и *БУ* являются общими, а реализация *ПОД*, *ПРОД* и *СОИ* будет специфична для конкретного типа сигналов.

2.3.1 Блок автоматизированного анализа состояния

Блок расчетов интегральной оценки различий

Блок расчетов интегральной оценки (*БРИО*) различий принимает на вход два массива нормализованных показателей, представляющих собой референтное и оцениваемое состояния соответственно. Вычисление интегрального критерия различий идет согласно формулам, данным в п. 1.4. Работа *БРИО* сопряжена с блоком статистического моделирования: в каждом расчетном цикле происходит размножение референтной выборки для получения средней величины интегральной оценки (1.4) с коэффициентом вариации (1.7) не выше заданного порога. На рис. 2.2 представлены результаты модельных расчетов (данные сканирующей электронной микроскопии эритроцитов

в норме и при раке желудка, матрица «объект-признак» размерностью 50×8^1) интегральной оценки. Предварительное проведение подобных расчетов позволяет оценить оптимальные параметры статистического моделирования для обеспечения необходимого уровня точности оценки состояния биосистемы. Видно, что коэффициент вариации практически не зависит от количества выборок, а основной вклад в величину вносит объем моделируемых выборок.

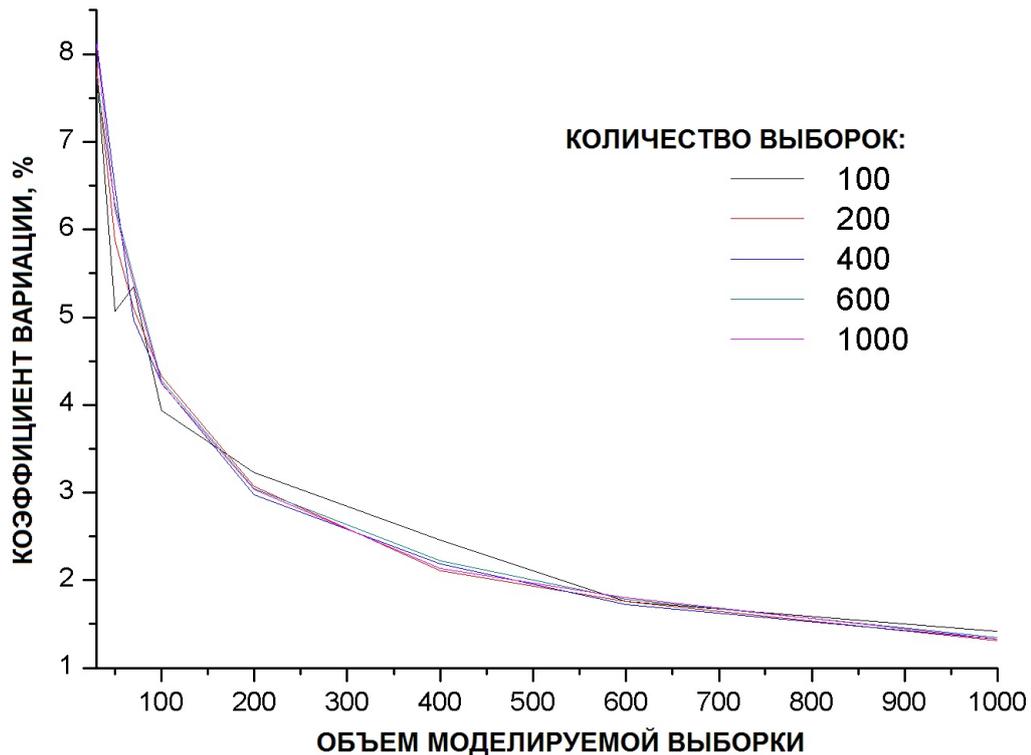


Рис. 2.2. Зависимость коэффициента вариации интегральной оценки от параметров статистического моделирования: объема выборок и их количества

В целом, алгоритм интегральной оценки различий двух наборов признаков можно представить следующим описанием:

Алгоритм 1.

Шаг 1. Рассчитывается вектор средних значений показателей $\vec{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_i)$ для оцениваемого состояния и обратная матрица ковариации C_0^{-1} для референтного состояния.

¹Данные предоставлены кафедрой патофизиологии СибГМУ (зав. кафедрой — д.м.н., профессор, академик РАМН В.В. Новицкий)

Шаг 2. Выбираются параметры статистического моделирования: количество выборок M и объем выборки N . Задается счетчик цикла расчетов $k = 1$.

Шаг 3. Проводится процедура статистического моделирования референтного состояния с количеством объектов, равным N . Рассчитывается $I_{S_0,k}$ между объектами смоделированного референтного состояния и центром оцениваемого состояния по формуле (1.1). Инкрементируется счетчик цикла k . Если значение $k \leq M$, повторяется *Шаг 3*, в противном случае происходит переход к *Шагу 4*.

Шаг 4. Для набора полученных оценок $I_{S_0,k}$, $k = \overline{1, M}$ рассчитываются среднее значение \widehat{I}_{S_0} , среднеквадратичное отклонение $\widehat{\sigma}_I$ и коэффициент вариации V .

Конец Алгоритма 1.

Блок статистического моделирования

Интегральный подход к оценке состояния многомерных массивов данных базируется на принципах статистического моделирования, что требует формирования значительных по объему выборочных групп показателей. Точность расчетов непосредственно связана с качеством генерируемой последовательности случайных чисел.

В настоящее время из детерминированных программных методов чаще всего используется «Вихрь Мерсенна», который показывает равномерность распределения генерируемых чисел в 623 измерениях, в отличие от линейно-конгруэнтного метода¹, у которого этот показатель не превышает пяти. Вместе с тем, линейный конгруэнтный и др. (к примеру, метод Фибоначчи) имеют небольшие периоды значений, легко определяемые (что плохо сказывается на их статистических свойствах), скорость генерации недостаточно высока.

¹Являющегося реализацией по умолчанию в большинстве стандартных библиотек

Вихрь Мерсенна представлен М.Мацумото и Т. Нисимурой в 1997 г и опирается на одноименное понятие чисел, называется по имени математика М. Мерсенна (простые числа, описываемые выражением $M_n = 2^n - 1$, в котором n принадлежит ряду натуральных чисел) [44–46]. Он осуществляет формирование качественных псевдослучайных последовательностей, и его преимуществами, кроме указанного, являются значительный период (согласно формуле числа Мерсенна, $2^{19937} - 1$), быстрое действие произведения значений с низкой корреляцией, что подходит для приложений, применяющих малые по размеру последовательности вслед за любой инициализацией генератора. И это служит основанием его привлечения к определению интегральной оценки состояния биосистем.

Принцип алгоритма данного метода базируется на рекуррентной формуле:

$$X_{k+n} = X_{k+m} \otimes (X_k^u | X_{k+1}^u) A, (k = 0, 1 \dots), \quad (2.8)$$

где n — целое число, выражает меру повторяемости, r (заклучено в выражении x_k^u) — целое число, соответствующее неравенству $0 \leq r \leq w - l$, m — целое число, принадлежащее выражению $1 \leq m \leq n$, а также матрица A размерностью $w \times w$. Пусть x_0, x_1, \dots, x_{n-1} служат начальными значениями, в этом случае генератор определит x_n по рекуррентной формуле для $k = 0$. Задав $k = 1, 2$, генератор установит x_{n+1}, x_{n+2} .

Вектор $(X_k^u | X_{k+1}^u)$ представляет собой конкатенацию старших $(w - r)$ битов x_k и r младших битов x_{k+1} ; следующий шаг — произведение A с этим вектором и сложение результата операции $mod 2$ с x_{k+m} . Т.е., расчет заданного выражения алгоритм осуществляет посредством битовых операций *XOR*, *OR*, *AND*. Хорошее распределение достигается при помощи умножения любого, полученного генерацией значения на предназначенную для этого обратную матрицу T размерностью $w \times w$.

Тестирование псевдослучайной последовательности позволяет оценить ее качество, т.е., насколько ее значения «случайны». Главными критериями этого являются высокая степень равномерности распределения и достаточно большой период. Имеется множество методик тестирования разного уровня строгости — в зависимости от предъявляемых требований и приложений. Достоинствами общепризнанных статистических тестов DIEHARD [47] являются точность и однозначность полученных результатов. Условия их прохождения разработаны ученым Д. Марсальей, пакет включает 15 испытаний и проверяет псевдослучайные последовательности размером на уровне 80 млн бит. Привлекает внимание серия тестов, именуемая «обезьяньи»: изучаемая последовательность тестируется на равномерность распределения значений посредством проверки недостающих подгрупп значений. Здесь используемый генератор ассоциируется с обезьяной, стучащей на печатной машинке с заданным комплектом букв, потом устанавливается число упущенных слов в результирующей последовательности.

Для примера, представитель этой серии — метод «Проверка разреженных пересекающихся десятков» состоит в следующем. Задана начальная последовательность 32-разрядных чисел. Из всех отбираются по 2 бита, эквивалентно одной букве, и формируются слова из 10 букв. В таком случае количество недостающих слов в строке из 2^{21} пересекающихся слов аппроксимируется с нормальным распределением так: $\mu = 141909$ и $\sigma = 339$. Алгоритм воспроизводится $n - 1$ раз, соответственно разрядности целевой платформы [48].

В табл. 2.1 приведены результаты тестирования сгенерированных последовательностей линейно-конгруэнтным методом и с помощью «Вихря Мерсенна»; в отличие от стандартного ЛКМ [49, 50], рассматриваемый МТ19937 (аббревиатура состоит из начальных букв английского названия и размера используемого в алгоритме числа Мерсенна) показал хорошее прохождение

Таблица 2.1. Результаты прохождения батареи тестов DIEHARD ЛКМ- и МТ19937-генераторами

Название теста	ЛКМ	МТ19937
Birthday Spacings	+	+
Overlapping Permutations	-	+
Ranks of 31×31 and 32×32 matrices	-	+
Ranks of 6×8 matrices	-	+
Monkey Tests on 20-bits Words	+	+
Monkey Test OPSO, OQSO, DNA	-	+
Count the 1's in a Stream of Bytes	-	+
Count the 1's in a Specific Bytes	-	+
Parking Lot Test	+	+
Minimum Distance Test	+	+
Random Spheres Test	+	+
The Squeeze Tests	+	+
Overlapping Sums Test	+	+
Runs Test	-	+
The Craps Test	-	+

всего набора испытаний. На основе полученных данных принято решение использовать в системе МТ19937 как основной алгоритм ГСЧ.

2.3.2 Блок управления

Описанные ранее информационные потоки между компонентами системы можно представить в виде направленного графа, вершинам которого соответствуют конкретные фазы обработки анализируемых сигналов, а ребра — возможным переходам между ними, т.е. направлению информационных потоков. Логично предположить, что обработка сигналов должна выполняться транзакционно — в том смысле, что весь рабочий поток не считается выполненным, пока не завершится последняя фаза — послерасчетной обработки данных. В таком случае удобно реализовать программное обеспечение методами автоматного программирования (англ. state machine), представив

все исследование как конечный автомат и описав множество его возможных состояний с помощью диаграммы состояний и условий перехода между ними (см. рис. 2.3). Существует большое количество промышленных решений для организации подобного рода программных комплексов, и модификация программы для введения поддержки графа переходов, написанной в традиционном императивном стиле, представляет собой тривиальную задачу.

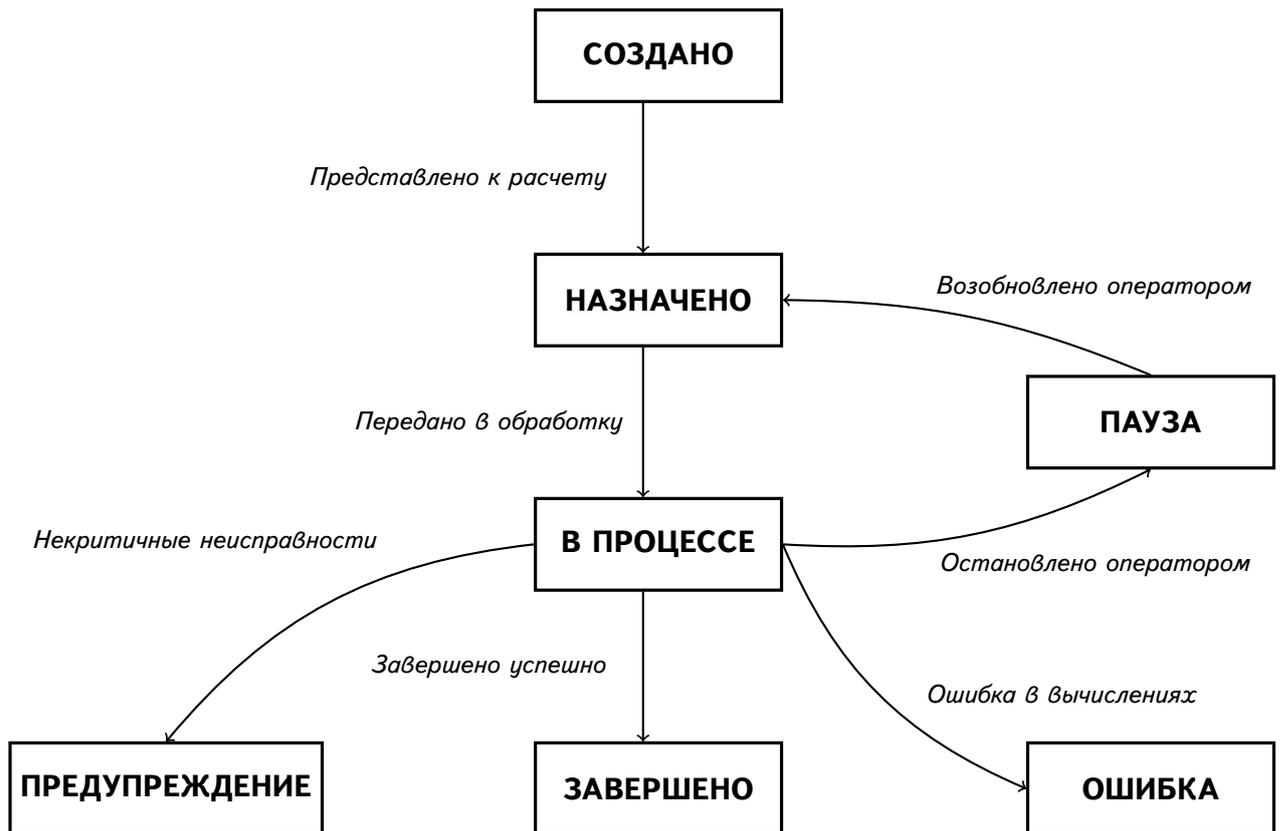


Рис. 2.3. Диаграмма состояний исследования в системе.

Схема реализована в программном комплексе, спроектированном по принципу модульной архитектуры и включающем несколько базовых подсистем. Блок долговременного хранения данных обеспечивает содержание исходных материалов, справочных данных и результатов исследований, а также промежуточной информации, необходимой системе на этапе выполнения расчетов и реконструкции сигналов, в согласованном состоянии. Справочные данные представляют собой т.н. словарные сущности, содержащие перечни возможных параметров генерации значений (тип сигнала, на основе которо-

го производились файлы, уровень помех, режим сканирования, оцениваемые состояния и т.д.), а также их форматы и разрешения, которые являются критериями поиска и формирования сравниваемых групп объектов. Отобранный по ряду признаков объект включается в одну или несколько групп исследования. На уровне подсистемы управления исследованиями две группы объектов (например, совпадающие по уровню шума, режиму сканирования, но отличающиеся сигналом) сопоставляются между собой как референтная и оцениваемая по методике интегральной оценки с заданными параметрами статистического моделирования и реконструкции сигналов на основе полученного распределения оценок.

Модуль загрузки файлов в систему ДП отделен от подсистемы хранения, что обеспечивает необходимую гибкость в управлении данными, позволяя осуществлять загрузку файлов как в ручном режиме по востребованию с файловой системы в случае работы с единичными файлами, так и в автоматическом режиме с использованием настраиваемого планировщика операционной системы при больших объемах исследуемых групп. В последнем случае предусмотрена передача данных через сеть с удаленной рабочей станции, производящей файлы с сигналами с заданными параметрами. Данная операция требует значительных аппаратных ресурсов, поэтому подготовка большой группы файлов занимает существенное время. Использование планировщика в этой ситуации позволяет оптимальным образом задействовать вычислительные мощности и минимизировать время простоя системы.

Блок управления принимает на вход сведения о конкретном исследовании и обрабатывает группы объектов в рабочем потоке, состоящем из трех последовательных этапов:

1. Предобработка;
2. Расчет различий между группами;
3. Послерасчетная обработка;

Стадия составления и отгрузки результатов возможна как дополнительная фаза обработки исследования, так и в отложенном по времени режиме, что позволяет менять формы представления конечных результатов (в т.ч. производя комплексные и сводные отчеты по серии исследований).

Технологический стек, выбранный для реализации предложенной схемы, базируется на кроссплатформенных решениях и соответствует мировой практике разработки программного обеспечения в области медицины и медико-биологических исследований [51–64]. Блок долговременного хранения данных реализован с использованием СУБД¹ MariaDB (open-source ветвь MySQL) и процедурного расширения SQL — P-SQL. Блок загрузки данных и отгрузки результатов по электронной почте написан на языке Python версии 2.7. Расчетный модуль написан на языке программирования Java ² под платформу SE с использованием библиотеки классов Spring Framework 3, предоставляющей механизмы организации кода отдельных задач в единый рабочий поток методом декларативного описания с помощью языка разметки XML. Кроме того, технология Java предоставляет возможности гибкого конфигурирования приложения по расходу вычислительных ресурсов, что обеспечивает предсказуемое поведение программы на различных аппаратных платформах и операционных системах. Для управления зависимостями, сборки и развертывания приложения на рабочей станции задействован сборщик Maven 3 с подключаемыми расширениями; управление кодовой базой осуществляется через распределенную систему контроля версий git и закрытый репозиторий на ресурсе GitHub. Вычислительное ядро программы покрыто серией модульных тестов на основе библиотеки TestNG 6.

Таким образом, программный комплекс позволяет проводить исследования на любой поддерживаемой платформой Java десктопной или серверной

¹Система управления базами данных

²Важным нововведением в этой версии языка является Fork-Join Framework, предоставляющий API для оптимальной с точки зрения распределения нагрузки на ЦПУ организации вычислительных задач в рамках одной виртуальной машины

системе без поправок в кодовой базе с минимальным временем на установку и развертывание программного комплекса. Как уже упоминалось в §2.2, специфические для конкретных типов сигналов операции предварительной и послерасчетной обработки данных реализуются в виде подключаемых расширений, и средствами задействованных библиотек возможна бесшовная интеграция модулей с подсистемой управления.

§2.4 Требования к среде исполнения

Во время выполнения различных этапов исследования система предъявляет разные требования к среде исполнения. Как показали модельные расчеты, операции расчета интегральных оценок занимают почти 100% процессорного времени, в то время как на фазе ПОД ЦПУ загружен менее чем на 10% (см. рис. 2.4-а и рис. 2.5-а соответственно), а требуемый объем кучи пропорционален мощности процессора.

Размер пула потоков

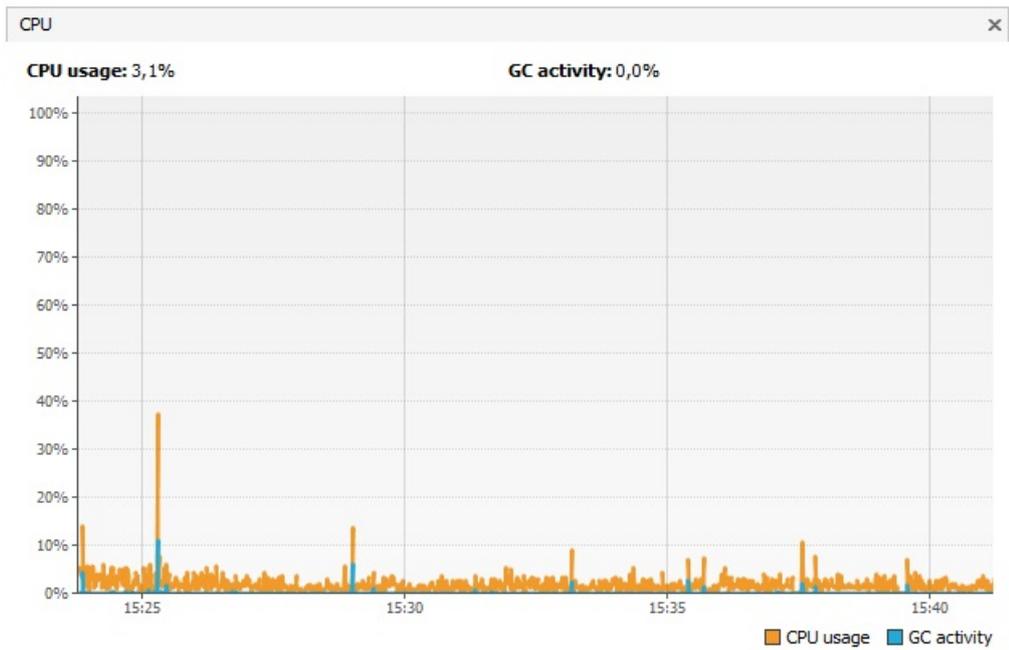
Согласно [65], количество вычислительных потоков $N_{threads}$ приложения рассчитывается по формуле $N_{threads} = N_{CPU} \times U_{CPU} \times (1 + \frac{W}{C})$, где N_{CPU} — количество логических ядер ЦПУ, U_{CPU} — коэффициент загрузки ЦПУ, $0 \leq U_{CPU} \leq 1$, $\frac{W}{C}$ — соотношение времени простоя потока W к времени полезной работы C . Для систем с использованием ЦПУ, близким к 100%, рекомендовано значение $N_{threads} = N_{CPU} + 1$, т.к. даже высоконагруженный поток может быть приостановлен (например, по причине page fault), при этом «дополнительный» поток сможет использовать освободившиеся ресурсы. Вместе с тем, нужно учитывать, что другие компоненты системы, в случае если они установлены на той же рабочей станции, также требуют определенную долю процессорного времени. Так, при интенсивных операциях с базой данных (что характерно для стадий предварительной обработки дан-

ных и непосредственно расчета интегральных оценок) вычислительные мощности тратятся на реиндексацию таблиц, исполнение хранимых процедур и т.п. По этой причине величина пула потоков задается параметром командной строки программного комплекса, а значение по умолчанию равно N_{CPU} .

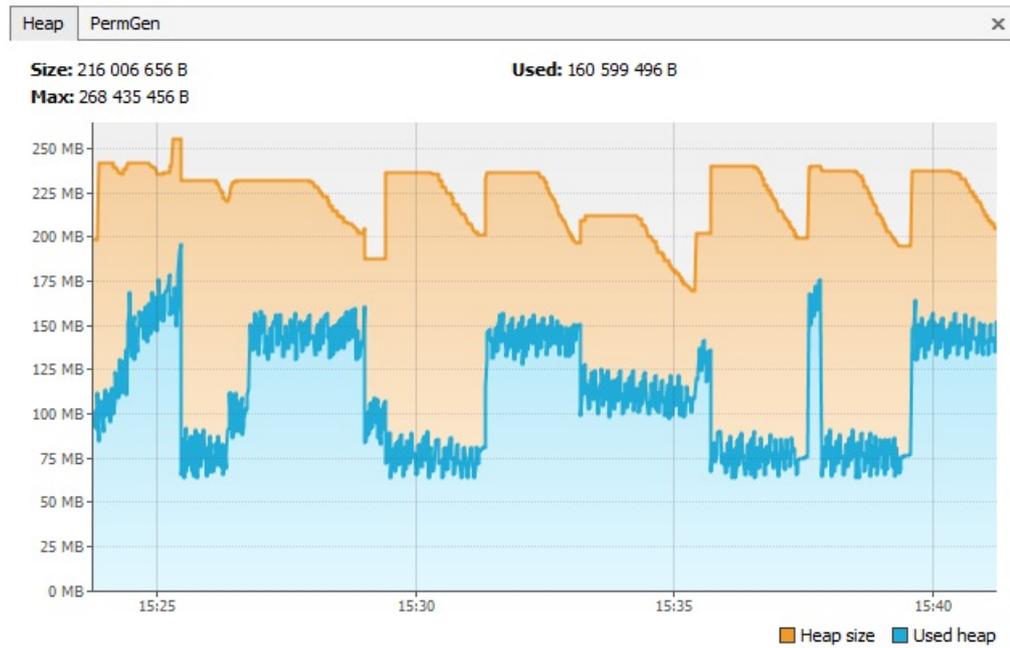
Количество динамической памяти

В целом, непосредственно операции предварительной обработки данных требуют значительного (по сравнению со стадией расчетов) объема оперативной памяти, т.к. при этом необходимо поддерживать сложные структуры данных. Единичная расчетная операция требует незначительного объема ОЗУ (исчисляемого несколькими десятками КБ — несколькими МБ на поток), и сама по себе длится непродолжительное время, после чего результаты записываются в базу данных. Группа потоков может создать высокую нагрузку на ядро БД (особенно на рабочих станциях высокой производительности и серверах), вызывая значительные (сопоставимые с временем вычислительного цикла и выше) паузы при перестройке индексов. При этом еще не записанные данные остаются в оперативной памяти, что может привести к аварийному останову по причине нехватки памяти (Out of Memory Error).

Во избежание этого все операции записи осуществляются в пакетном режиме (batch-mode), вызывая нагрузку на БД через длинные промежутки времени. Хранение данных для пакетной записи, безусловно, требует определенного объема памяти, при этом чем выше мощность — тем быстрее операции расчета и тем больше размер пакета. Виртуальная машина Java тоже требует определенного объема памяти в процессе работы приложения для проведения JIT-компиляции кода и построения стратегий его оптимизации на основе снятых в процессе работа метрик (см. рис. 2.4-б и рис. 2.5-б). Рекомендованные параметры для объема кучи составляют (при условии стратегии сборки мусора Concurrent Mark & Sweep):

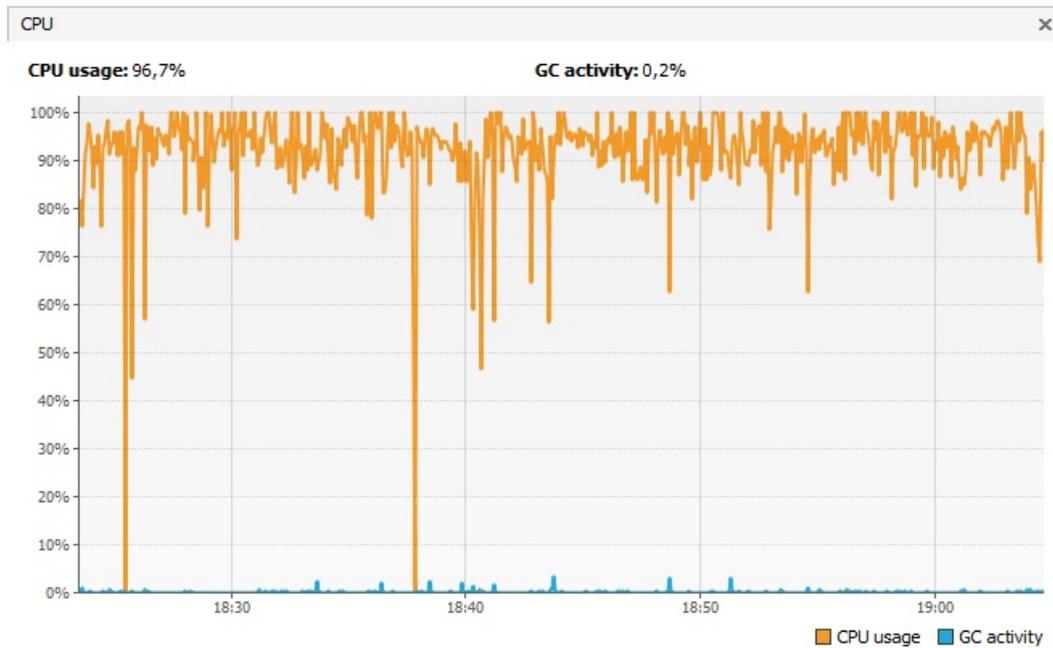


a)

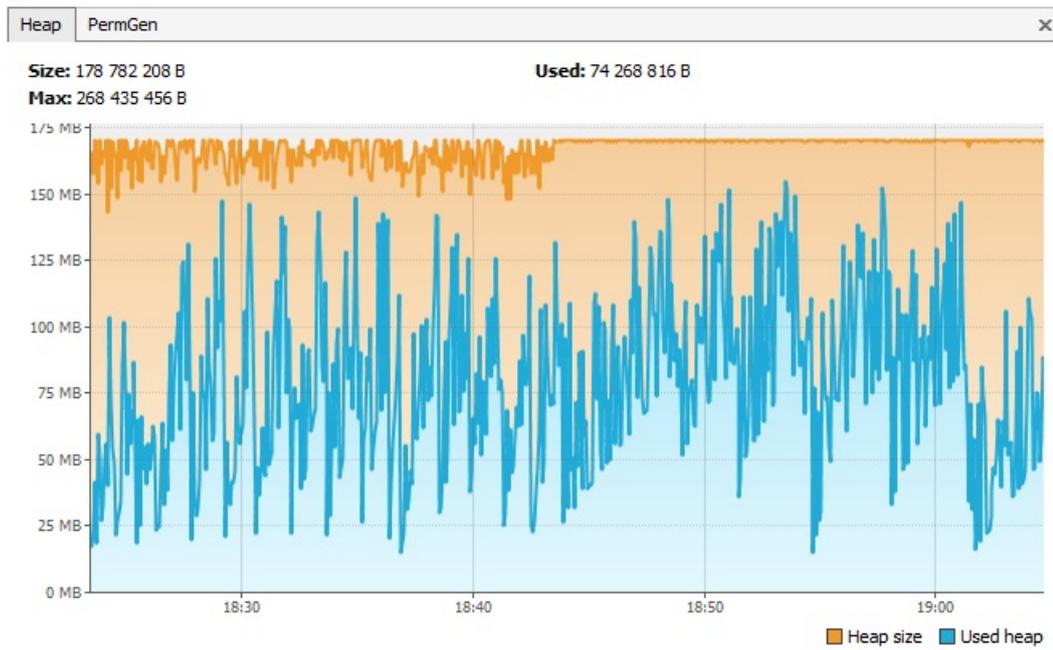


б)

Рис. 2.4. Статистика использования процессорного времени (а) и оперативной памяти (б) в процессе предварительной обработки данных. Получено при обработке трехмерных МРТ-изображений.



a)



б)

Рис. 2.5. Статистика использования процессорного времени (а) и оперативной памяти (б) в процессе расчета интегральных оценок. Получено при обработке трехмерных МРТ-изображений.

1. для рабочих станций малой и средней мощностей: 64 МБ на старте с возможностью расширения до 128 МБ на один поток;
2. для рабочих станций высокой производительности и серверов: 256 МБ на старте с возможностью расширения до 512 МБ на один поток.

Объем долговременной памяти

Требуемый объем долговременного хранилища определяется целями проводимых исследований, объемом исследуемых выборок, природой первичного сигнала, и может колебаться от нескольких сотен МБ до нескольких десятков-сотен ГБ.

§2.5 Распараллеливание расчетов

Процедура расчета интегральной оценки — ресурсозатратная операция. Единичный расчетный цикл может занимать до нескольких секунд на рабочей станции средней мощности, и обработка большого объема данных может занять неприемлемое время.



Рис. 2.6. Масштабирование вычислительной нагрузки в системе.

В системе предусмотрено линейное масштабирование вычислительной нагрузки на группу рабочих станций в локальной вычислительной сети, а

при особо крупном объеме обрабатываемых данных возможно задействовать высокопроизводительный кластер (см. рис. 2.6).

2.5.1 Реализация для локальной вычислительной сети рабочих станций

Существует несколько подходов к оптимизации такого рода задач. Одним из популярных решений является перенос вычислений на графический процессор (GPU) с использованием технологии CUDA или OpenCL, что в ряде случаев может существенно (на несколько порядков) повысить скорость расчетов [66–73]. Проблемы использования данных технологий связаны с необходимостью разработки принципиально отличающейся от традиционных приемов программирования модели данных и методов ее обработки, а также написание дополнительного кода для прямой и обратной трансляции данных на прикладной уровень, что может оказаться нетривиальной задачей. Учитывая, что современные графические карты имеют объем оперативной памяти в несколько гигабайт, а объем обрабатываемой информации может быть больше в разы или на порядки, потребуется серия последовательных запусков расчетов на GPU с неизбежными при этом затратами на поддержание массивов обрабатываемых данных в согласованном состоянии. Таким образом, накладные расходы на инфраструктурные операции и жесткая привязка к аппаратным решениям и отказ от кросс-платформенности в контексте данной задачи интегральной оценки многомерных данных нивелирует достоинства рассматриваемых технологий.

Выходом может стать горизонтальное масштабирование существующего приложения на несколько вычислительных узлов с равномерным распределением нагрузки на задействованные процессоры. Реализация данного подхода требует организации очереди заданий и общего для всех узлов хранилища промежуточных данных (как сформированных матриц для расчета, так и результатов вычислений). Для медико-биологических исследований разрабо-

тано множество решений для организации совместного доступа к данным в распределенной системе, часть из которых основана на NoSQL-базах данных – системах с высокой отказоустойчивостью и хорошей горизонтальной масштабируемостью, но обеспечивающих при этом слабую согласованность данных (англ. weak consistency) [74–79]. Такой класс систем хорошо подходит для организации т.н. вычислительного кэша – временного хранилища для расчетов, в котором операции записи и чтения совершаются единожды для одного набора данных. Отсутствие связей между хранящимися записями обеспечивает быстроту операций с ними. В текущей реализации программного комплекса нами была выбрана документо-ориентированная база данных MongoDB, хранящая записи в виде коллекций JSON-подобных структур, позволяя, с одной стороны, производить операции чтения-записи быстро, что свойственно нереляционным базам данных, но сохраняя при этом минимально-структурированное представление данных (что определяется самим форматом хранения данных JSON) — с другой, являясь своего рода компромиссом между реляционными СУБД и базами, хранящими данные в виде пар ключ-значение. В качестве системы для организации очереди выбрано приложение RabbitMQ — популярное промышленное решение, простое в настройке и эксплуатации.

Принципы работы распределенной вычислительной системы показаны на схеме (см. рис. 2.7). Система подразделяется на один управляющий узел, на котором располагается реляционная СУБД с исходными данными для расчетов и запущен контроллер, и несколько рабочих узлов, на которых запущены вычислительные модули. Контроллер отвечает за организацию вычислительной очереди для рабочих узлов и операции чтения-записи из долговременного хранилища (СУБД) в кэш и обратно. При пуске системы происходит инициализация всех компонентов, которые представляют собой процессы-демоны, поддерживающие постоянно открытыми соединения с очередью сообщений, сканируя ее на чтение через задаваемые интервалы вре-

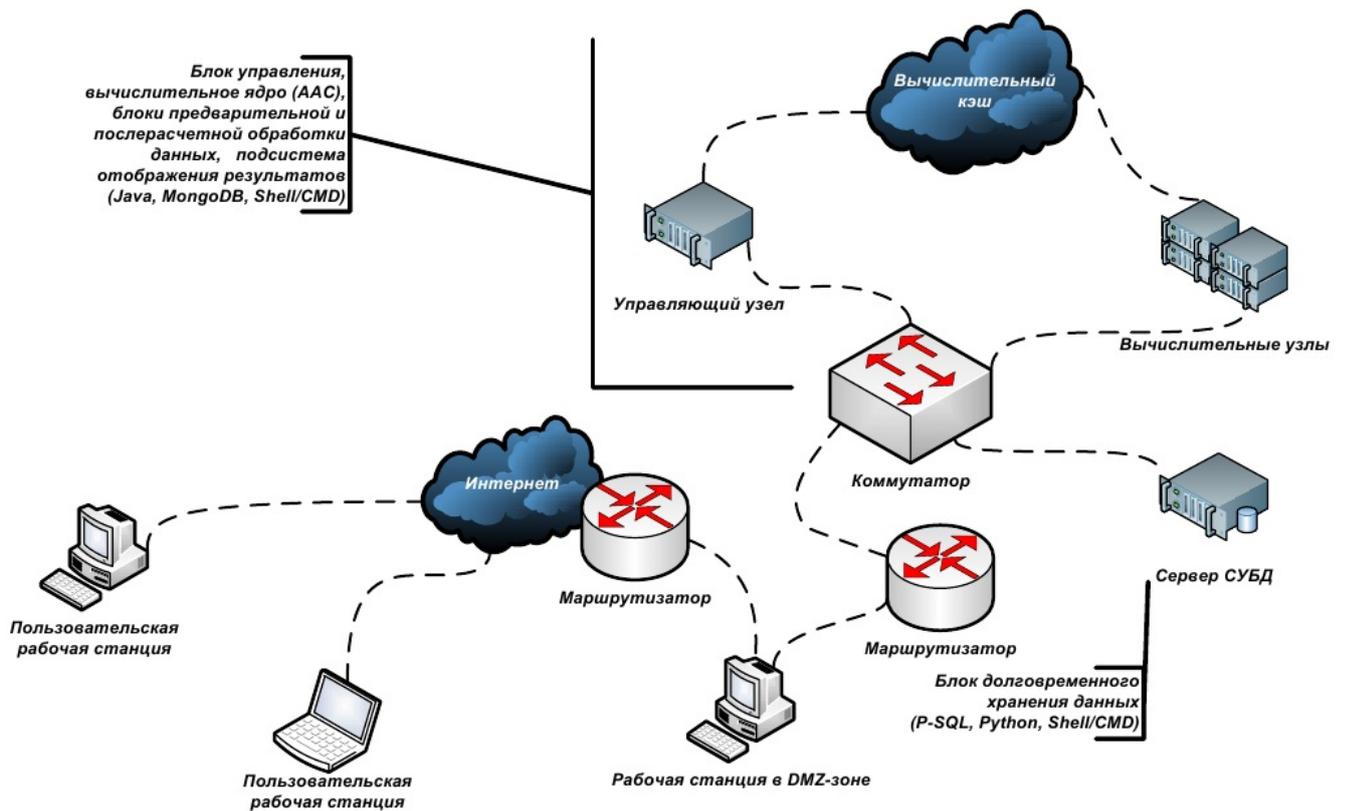


Рис. 2.7. Принципиальная схема устройства распределенной системы вычисления интегральных оценок различий между многомерными массивами данных с использованием NoSQL-базы в качестве временного хранилища и реляционной СУБД как долговременного хранилища.

мени, а также с кэшем, что снижает издержки, связанные с созданием таких «тяжелых» объектов на каждый из многочисленных запросов, приходящих из очереди, отдавая максимальное количество процессорного времени на выполнение полезной работы.

Получая в качестве параметра идентификаторы записей, контроллер выгружает релевантные сигналы из реляционной базы данных в NoSQL-базу, «прогревая» кэш на начальном этапе обработки данных и обеспечивая одновременное нахождение в нем определенного (конфигурируемого с целью подбора оптимальной для конкретной системы емкости кэша) количества сравниваемых массивов, гарантируя при этом отсутствие моментов простоя («холостого хода») вычислительных узлов. Каждый извлеченный из СУБД

объект проходит этап трансформации из табличной формы представления в JSON-подобные структуры MongoDB (штатными средствами используемых библиотек). После завершения записи блока в кэш контроллер отправляет уведомление с номером записи в очередь заданий для вычислительных узлов. Стандартными средствами используемой реализации очереди сообщений RabbitMQ поддерживается круговая диспетчеризация уведомлений (англ. round-robin dispatching) на слушающие рабочие процессы, при этом гарантируется, что каждый из них получит в среднем одинаковое их количество, что равномерно распределяет вычислительную нагрузку по системе. Получив уведомление из очереди заданий, рабочий узел вычитывает данные из кэша, используя идентификатор записи, создает необходимые для проведения расчетов объекты и проводит интегральную оценку различий между сравниваемыми состояниями. Получив результат либо ошибку в процессе вычислений (что может быть связано как со сбоем в процессе записи в кэш, так и со спецификой анализируемых данных), рабочий узел записывает информацию в кэш и отправляет уведомление в очередь результатов.

Контроллер, прослушивая очередь результатов в постоянном режиме, получает уведомления о завершенных расчетах, считывает данные из кэша, трансформируя их из JSON-подобных структур в реляционное представление, и записывает полученные данные в СУБД. Любая операция считывания данных из кэша сопровождается их удалением, что эффективно экономит используемую системой память и не позволяет перегружать ресурсы задачами на поддержание неактуальных данных. Важно отметить, что журналирование транзакций в системе и расчетных операций также ведется в асинхронном режиме, повышая, в конечном итоге, процент процессорного времени, затраченного на вычислительные процедуры, а не на инфраструктурные задачи [80, 81].

2.5.2 Реализация для высокопроизводительного кластера

Ряд вычислений, связанных с обработкой данных оптико-акустического газоанализа, а также бóльшая часть расчетов по обработке трехмерных МРТ-изображений проводились в инфраструктуре Межрегионального супервычислительного центра НИ ТГУ на кластере СКИФ-Cyberia. По состоянию на 2007 год кластер занимал 105-е место среди самых производительных коммерческих систем (29th List of Top-500 Supercomputers) и более года являлся самым мощным кластером на территории СНГ.

Кластер насчитывает несколько сотен вычислительных узлов на базе 64-разрядных процессоров семейства IntelXeon различных модификаций с суммарным объемом оперативной памяти ~ 12 ТБ. Сетевая инфраструктура обеспечивает передачу данных со скоростью 40 Гб/сек [82].

Система функционирует под управлением ОС Linux SUSE Enterprise 10 и поддерживает стандарты параллельного программирования MPI и OpenMP. На кластере установлены высокопроизводительные оптимизирующие компиляторы для языков C, C++, Fortran-77 и 90 (Intel 9.1). Управляющий узел соединен с сетевым хранилищем вычислительной инфраструктуры сети университета посредством Gigabit Ethernet. Архитектурой предусмотрено разделение многопроцессорной системы на независимые и изолированные друг от друга разделы.

С учетом описанных структурных особенностей кластера предлагается схожая с представленной в предыдущем разделе технология параллельных расчетов, основанная на выполнении большого количества автономных вычислительных операций и сведением количества операций обмена между запущенными процессами к минимуму. Установленное на кластере программное обеспечение, безусловно, определяет инструменты реализации алгоритма интегральной оценки. В данном случае подразумевается отказ от использования реляционной базы данных и распределенного кэша и подготовка групп

референтных и оцениваемых наборов данных в виде отдельных текстовых файлов с последующей их записью в смонтированное сетевое хранилище, доступное как на чтение, так и на запись процессу на управляющем узле системы. В файле конфигурации размещается информация о группах сравнения и параметрах расчета. Сравнительно легкая трансляция вычислительного ядра программного комплекса с Java на C++ с минимальным изменением кодовой базы обусловлена схожестью семантики и модели памяти этих языков программирования и их взаимным влиянием на протяжении всей истории развития. В качестве библиотеки межпроцессного взаимодействия была выбрана MPICH (стандарт MPI-2).

При старте программы управляющим узлом происходит считывание конфигурационного файла и инициализация всех участвующих в расчетах процессов и построение списка участвующих в расчете узлов, после чего весь массив сравниваемых групп равномерно распределяется между вычислительными узлами посредством встроенных в MPI быстрых процедур пересылки данных. Результаты от рабочих узлов к головному также передаются посредством встроенных в MPI процедур. Рассчитанные оценки записываются в файл на сетевом диске, который является промежуточным представлением полученных результатов и содержащим достаточную информацию для обработки в отложенном режиме вне инфраструктуры кластера.

Тестирование программного комплекса перед установкой на кластер проводилось в инфраструктуре кафедры МБК СибГМУ (см. рис. 2.8). Локальная сеть построена на FastEthernet, под управлением Windows NT 5.1 (XP Service Pack 3) с использованием компилятора Microsoft C++ Compiler 9.0 (с поддержкой промежуточного стандарта C++TR1). Работа с развернутым на кластере приложением велась через SSH-сессию посредством запуска shell-скриптов, доставка на сетевое хранилище данных и отгрузка результатов осуществлялась через SFTP-протокол. В разные этапы исследования в расчетах было задействовано от 50 до 100 вычислительных узлов [83, 84].

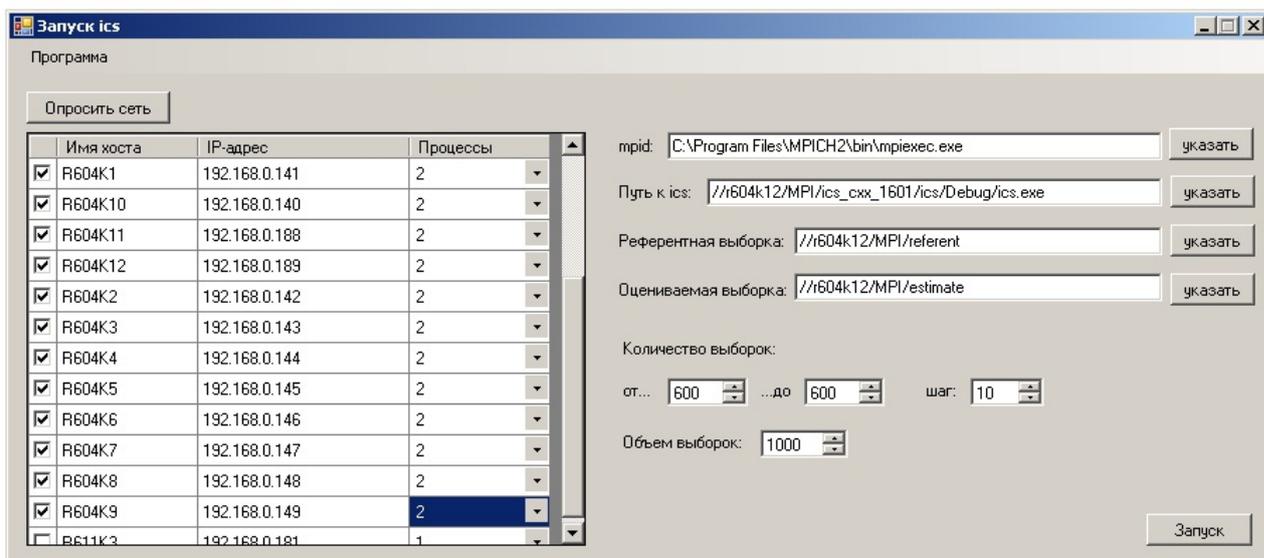


Рис. 2.8. Окно программы управления расчетами в локальной сети СибГМУ.

Выводы к главе

Возможность унифицированной обработки совокупности медико-биологических параметров и их представление в виде оценок состояния биосистемы предполагает введение новых блоков в типовую схему информационно-измерительной БТС. Представленные в главе результаты исследований и разработок сводятся в этом направлении к следующим основным пунктам:

1. Проведен анализ условий, необходимых для реализации методологии унифицированной интегральной оценки в рамках информационно-измерительной БТС: система должна иметь доступ к долговременной памяти для организации банка референтных состояний, операции специфической предварительной и послерасчетной обработки данных должны быть вынесены в отдельные блоки, а автоматизированный анализ должен проводиться по совокупности нормализованных показателей;
2. Разработана структурная схема компонентов информационного обеспечения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма,

основанная на адаптированной под методику интегральной оценки состояния классической информационно-измерительной БТС;

3. Предложенная схема реализована в нескольких программных комплексах на основе свободного кросс-платформенного программного обеспечения с возможностью организации параллельной обработки данных на рабочей станции типовой конфигурации, в локальной сети типовых рабочих станций, а также в инфраструктуре высокопроизводительного кластера;
4. Сформулированы условия, необходимые для реализации технологии интегральной оценки в рамках типовой диагностической БТС: необходимо задать алгоритм преобразования сигналов в вектор состояния, параметры расчета интегральной оценки и статистического моделирования, а также правила интерпретации величин полученных интегральных оценок.

Представленная модель компонентов информационного обеспечения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма реализована в нескольких программных продуктах [85–87], см. также Приложение А, а также частично описана в [83,88] и докладывалась на региональных и международных научных конференциях [48, 81, 84].

Глава 3. Методика автоматизированного поиска областей интереса в объемных медицинских изображениях на основе интегральной оценки

Разработанная система нуждается в апробации на различных типах сигналов. Трехмерные медицинские изображения представляют собой многомерные сигналы, описывающие пространственные характеристики биосистемы. В данной главе описываются результаты применения системы в задаче поиска областей интереса в объемных модельных МРТ-изображениях, содержащих проявления патологии. Использование модельных изображений позволяет контролировать уровень артефактов и, следовательно, определить предельный уровень шума для методики интегральной оценки.

§3.1 Методика интегральной оценки трехмерных медицинских изображений

Объемное изображение может быть описано трехмерной матрицей с количеством элементов $N = N_x \times N_y \times N_z$, каждый из которых содержит информацию об интенсивности сигнала в конкретной области. При высоком разрешении устройств съема биомедицинской информации эта матрица позволяет с высоким качеством визуализировать любое сечение трехмерного изображения.

Алгоритм поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях

Методика поиска областей интереса на изображении состоит в следующем. Анализируемое изображение разбивается регулярным образом на множество более мелких трехмерных областей (вокселей), размерностью $n = n_x \times n_y \times n_z$. Каждый воксель разворачивается в вектор значений \vec{x}_j ,

координатами которого служат яркости пикселей, формирующих трехмерное изображение (см. рис. 3.1). Таким образом, трехмерное изображение будет представлено $L = \frac{N}{n}$ векторами. Аналогичное разбиение производится и для наборов изображений, характеризующих эталонное состояние, хранящихся в базе верифицированных изображений.

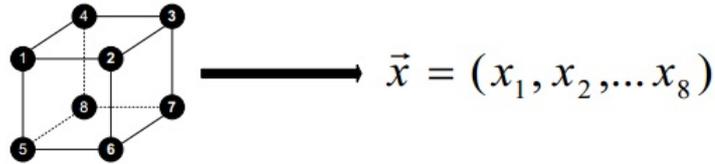


Рис. 3.1. Разворот блока в вектор состояния.

Для каждого воксела по формуле (1.1) производится расчет интегральной оценки, определяющей его близость к соответствующим вокселям эталонных изображений. Задав порог ρ_0 , можно определить долю вокселей $\alpha = \frac{L_0}{L} \times 100\%$ (L_0 — количество вокселей, для которых величина интегральной оценки превышает ρ_0), удовлетворяющих условию $I_{S_0}(\vec{x}_j) > \rho_0$. Если их доля достаточно велика, и они расположены компактно, то можно говорить о выделении области интереса на изображении.

Таким образом, для автоматизации анализа изображений с целью выделения области интереса, требуется определить:

1. оптимальную форму фрагментов трехмерных изображений, диапазон которых может варьировать от плоских срезов до трехмерных кубов;
2. порог ρ_0 и долю α фрагментов изображения, интегральная оценка в которых превышает заданный порог, с надежностью, достаточной для решения задач дифференциальной диагностики [88].

Формализуя вышеизложенные соображения, можно предложить следующий алгоритм интегральной оценки трехмерных изображений:

Алгоритм 2.

Шаг 0. Составить референтную и оцениваемую группы сравнения изображений;

Шаг 1. Разделить каждое изображение из групп сравнения на L фрагментов размерности $n_z \times n_y \times n_x$ регулярным образом;

Шаг 2. Для каждого l_i блока из множества L рассчитать согласно *Алгоритму 1* интегральную оценку и ее статистические характеристики;

Шаг 3. Рассчитать для совокупности полученных оценок значение ρ_0 ;

Шаг 4. Оставить в результирующем наборе фрагментов те из них, для которых величина рассчитанной интегральной оценки соответствует условию $I_i > \rho_0$.

Конец Алгоритма 2.

§3.2 Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях

Представленный в §3.1 алгоритм лег в основу разработанной системы поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях — специализированной версии системы интегральной оценки состояния биосистем.

Описание системы

Система предназначена для идентификации патологически измененных тканей и органов на основе анализа трехмерных томографических изображений.

Известна система автоматического опознавания объектов для медицинской визуализации по патентам US №7804989 [89], US №7856130 [90]. Для получения более достоверных данных о границах объектов, которые визуализируются в процессе диагностического исследования, в предлагаемой системе осуществляется автоматизированное выделение границ объектов с исполь-

зованием известного метода «адаптивного контура». Для этого на каждом плоском срезе определяется область интереса и вычисляются ее границы. Затем такая же процедура проводится на всех доступных срезах с целью вычисления границ трехмерной области. Такой подход позволяет более точно выделять патологические области и повышает качество диагностики при проведении исследований. Недостатками данного технического решения являются невозможность обрабатывать информацию в трехмерном объеме области интереса, а также отсутствие возможности клинической интерпретации выделенной области на основе существующих клинических признаков нормы и патологии на референтных изображениях.

Наиболее близким к заявленному описанному решению по назначению и достигаемому результату является патент US №7783094 [91] (опубликован 24.08.2010). Изобретение имеет отношение к автоматизированному обнаружению отклонений в медицинских изображениях и к анализу медицинских изображений. Медицинские изображения анализируются, чтобы извлечь и идентифицировать ряд особенностей в изображении, релевантных диагнозу. Система вычисляет начальный диагноз, основанный на наборе идентифицированных особенностей и модели диагноза, которые предоставляются пользователю для обзора с возможностью модификации. После модификации пользователем набора идентифицированных особенностей вычисленный диагноз динамически перевычисляется. Когда пользователь выбирает диагноз, основанный на рекомендации системы, генерируется сообщение о диагнозе, отражая особенности, присутствующие в медицинском изображении, как подтвержденные пользователем, так и выбранный пользователем диагноз.

В данной системе производится автоматическое определение областей интереса и динамическая коррекция выделенных участков изображения в интерактивном режиме с участием эксперта (врача лучевой диагностики). Клиническая интерпретация изображений производится как путем сравнения с существующими атласами изображений, так и визуальным анализом.

Недостатком системы является невозможность обработки трехмерных медицинских изображений и значительный субъективный компонент в принятии диагностических решений.

Общим признаком рассмотренных решений является сравнение анализируемых изображений с ограниченным количеством верифицированных изображений, что в условиях большой размерности обрабатываемых данных приводит к низкой достоверности автоматической классификации. Для снижения вероятности диагностических ошибок требуется привлечение эксперта в предметной области или врача-клинициста.

Задачей, на решение которой направлена система, является повышение точности и информативности диагностики заболеваний на основе сравнения с модельными референтными изображениями.

Данная задача решается за счет анализа и интерпретации трехмерных медицинских изображений. При автоматическом анализе области интереса используется большой набор модельных референтных изображений со статистическими характеристиками, которые аналогичны характеристикам массива реальных изображений с верифицированной клинической интерпретацией. Это достигнуто за счет включения в систему модуля статистического моделирования трехмерных изображений, проводимого на основе реальных верифицированных данных.

Структурная схема системы поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях показана на рис. 3.2.

Система состоит из блока получения трехмерных изображений 1, выход которого подсоединен к входу блока визуализации и выделения области интереса (ВВОИ) 2. Выход блока ВВОИ 2 подсоединен к входу блока статистического моделирования референтных изображений (СМРИ) 4. К другому входу блока СМРИ 4 подсоединен выход блока хранения референтных изображений 3. Выход блока СМРИ 4 подсоединен к входу блока сравнения изображений 5. Второй вход блока сравнения изображений 5 подсоединен

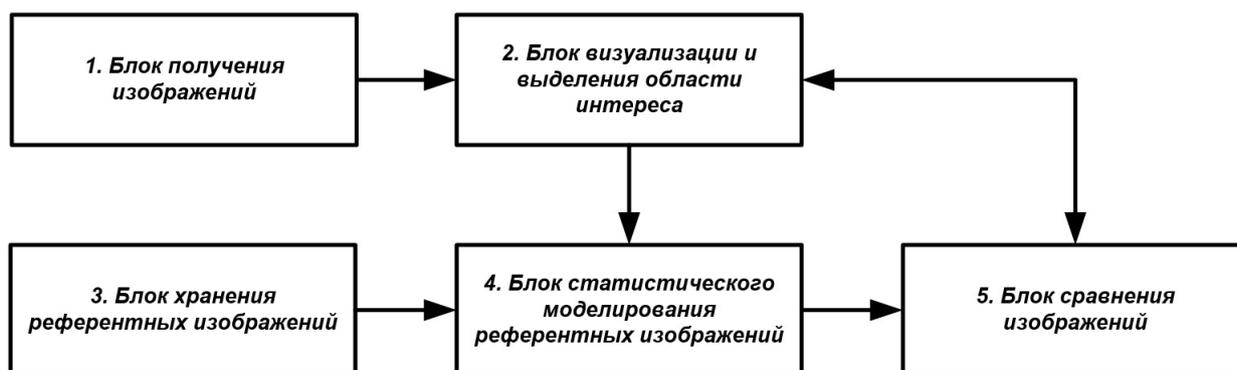


Рис. 3.2. Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях

к выходу блока визуализации и выделения области интереса *ВВОИ 2*. Выход блока сравнения изображений *5* подсоединен к соответствующему входу блока визуализации и выделения области интереса *2*.

Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях работает следующим образом (рис. 3.2). Изображение из блока получения трехмерных изображений (*БПИ*) поступает на вход блока визуализации и выделения области интереса (*БВВОИ*), где в интерактивном режиме задаются параметры автоматического анализа изображения для выделения области интереса. Затем параметры выделенной области интереса передаются в блок статистического моделирования референтных изображений (*БСМРИ*), где происходит генерация большого количества модельных изображений, статистические свойства которых идентичны свойствам референтных изображений. Все референтные изображения снабжены соответствующей клинической интерпретацией. Массив модельных изображений с выхода блока (*БСМРИ*) поступает на вход блока сравнения изображений (*БСИ*). Одновременно на второй вход блока сравнения изображений (*БСИ*) из блока *2* поступает анализируемое изображение. В блоке *5* производится сравнение анализируемого изображения с массивом модельных изображений и находятся референтные области интереса, которые в наибольшей степени соответствуют анализируемому изображению. С выхода блока *5* выделенная область интереса и

ее клиническая интерпретация передаются в блок 2, в котором происходит визуализация изображения и отображение сопоставленной ей клинической информации.

Техническим результатом является снижение временных затрат на поиск, повышение точности диагностики заболеваний и информативности клинической информации [92].

§3.3 Характеристика морфологического субстрата в трехмерных МРТ-изображениях (на примере рассеянного склероза)

3.3.1 Общая характеристика рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, развивающееся на фоне вторичного иммунодефицита, приводящего к развитию аутоиммунного процесса, повреждающего миелин в головном и спинном мозге [93]. Протекающий иммунопатологический процесс приводит к образованию в белом веществе головного и спинного мозга очагов демиелинизации — «бляшек» [94].

РС возникает в возрасте от 20 до 40 лет, хотя встречается и у детей, и у людей пожилого возраста. Женщины болеют чаще [95].

РС относится к многофакторным заболеваниям, на его возникновение влияют экзогенные (география, инфекции) и эндогенные (генетическая предрасположенность) факторы [96].

Вирусная инфекция повреждает олигодендроглию, затем на продукты распада миелина и на вирусы запускается иммунная реакция. Для проявления патогенных свойств вируса необходимо действие ряда факторов, в частности, генетическая предрасположенность к заболеванию и аллергиям [97]. Набирающая силу аутоаллергическая реакция антиген-антитело приводит не только к разрушению миелина, формированию бляшек [98]. Происходит аллергическая перестройка всего организма, меняются проницаемость гемато-

энцефалического барьера, состав крови и лимфы, функционирование вегетативной нервной системы. Разнообразие клинических проявлений РС создает определенные трудности ранней диагностики [97–100].

3.3.2 Морфологический субстрат при различных режимах сканирования МРТ

В настоящее время магнитно-резонансная томография является одним из самых распространенных неинвазивных методов диагностики, дающих возможность исследования особенностей состава глубоко расположенных биологических тканей и происходящие в них метаболические трансформации (в том числе изменение гидрофильности) в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях [94].

Основная задача МРТ-исследования — это интерпретация интенсивности сигнала, которая зависит, наряду с временем повторения TR (Repetition time) и временем эха TE (Echo time) применяемой импульсной последовательности, от свойств ткани, выражающихся в протонной плотности и T1- и T2-релаксации. Вследствие этого важное значение в клинической картине РС приобретают T1, T2, PD-взвешенные изображения (ВИ) [101]. Получаемые в режимах T1 и T2 сведения позволяют визуализировать белое и серое вещество мозга, выявлять множественные аномалии: объемные процессы в мозге, зоны демиелизации, локальные зоны воспаления и отека, травматические нарушения, гидроцефалию, абсцессы, гематомы, места проявления нарушений мозгового кровообращения [94].

На T1-ВИ ликвор выглядит темным, жировая ткань — яркой, а серое вещество покажет промежуточную между ними интенсивность. На T2-ВИ спинномозговая жидкость предстает яркой, а другие виды тканей принимают разные тона серого цвета [102]. Контраст PD-ВИ зависит напрямую от числа протонов в ткани, т.е., пониженное содержание протонов дает низкую ин-

тенсивность и темный вид на изображении, большое число протонов создает сигнал повышенной интенсивности и яркое воспроизведение [103].

Для определения степени интенсивности патологического процесса при РС исследования стандартной МРТ дополняют контрастным усилением (КУ) [96]. 10-20% очагов РС, гиперинтенсивных на T2-ВИ, на T1-ВИ определяются гипоинтенсивными в сопоставлении с нормальным белым веществом. При острой фазе образования очага подобные параметры сигнала вызваны отеком. Некоторые из них показывают сниженную интенсивность сигнала по контуру, что объясняется перифокальным отеком на начальном этапе воспалительного процесса. Очаги РС на T1-ВИ обычно определяются гипоинтенсивным сигналом МРТ и меньшей величиной, чем на T2-ВИ. В целом совокупность T1 гипоинтенсивных очагов соответствует стадии РС и проявляется степенью инвалидизации и уровнем гибели аксонов [102, 104].

Установленным диагнозом РС считается при выявлении не менее 4 очагов демиелинизации размером более 3 мм, или 3 очагов, если один из них расположен вблизи тел боковых желудочков, в стволе мозга, мозжечке или спинном мозге [97].

§3.4 Апробация системы на модельных МРТ-изображениях

3.4.1 Модельные МРТ-изображения ресурса BrainWeb

Исходными данными для апробации методики интегральной оценки трехмерных биомедицинских изображений послужили материалы, предоставляемые ресурсом BrainWeb (см. рис. 3.3) [105], разработанным в McConnell Brain Imaging Centre (Montreal Neurological Institute). Он предоставляет сообществу исследователей на основе доступа через Интернет набор реалистичных объемных модельных МРТ-изображений мозга (см. рис. 3.4).

На ресурсе реализован интерфейс для моделирования реалистичных МРТ снимков головы в норме и при патологии (рассеянный склероз в трех

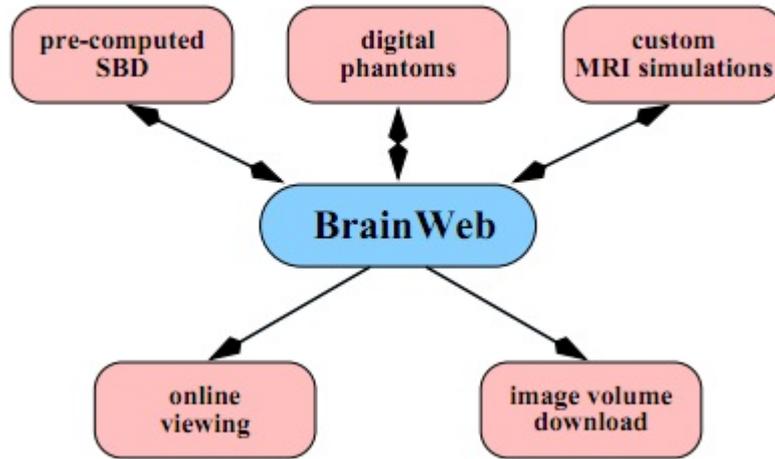
Features:

Рис. 3.3. Возможности ресурса Brainweb (по [105]).

различных стадиях: легкой, умеренной и тяжелой степени) по заданным параметрам, таким как режим сканирования, толщина среза, уровень шума и градиент яркости изображения. Возможна также установка и развертывание системы на рабочую станцию или сервер под управлением ОС семейства Unix из репозитория.

Используемые фантомы

Исходные файлы представляют собой трехмерные матрицы размерностью 181×217 пикселов в поперечном разрезе и задаваемым шагом от 1 до 10 пикселов — в сагиттальном разрезе (181 пиксел — при максимальном разрешении). Изображения — монохромные, с глубиной цвета 8 или 12 битов с опционально накладываемым шумом. Патологический и нормальный фантомы соматотипически идентичны и отличаются только наличием морфологического субстрата в области мозолистого тела и затылочно-височной извилины. Патологические участки отчетливо видны при различных режимах сканирования, в настоящем исследовании мы остановились на T1-взвешенном режиме, в котором морфологический субстрат проявляется в виде гипоинтенсивных областей на изображении.

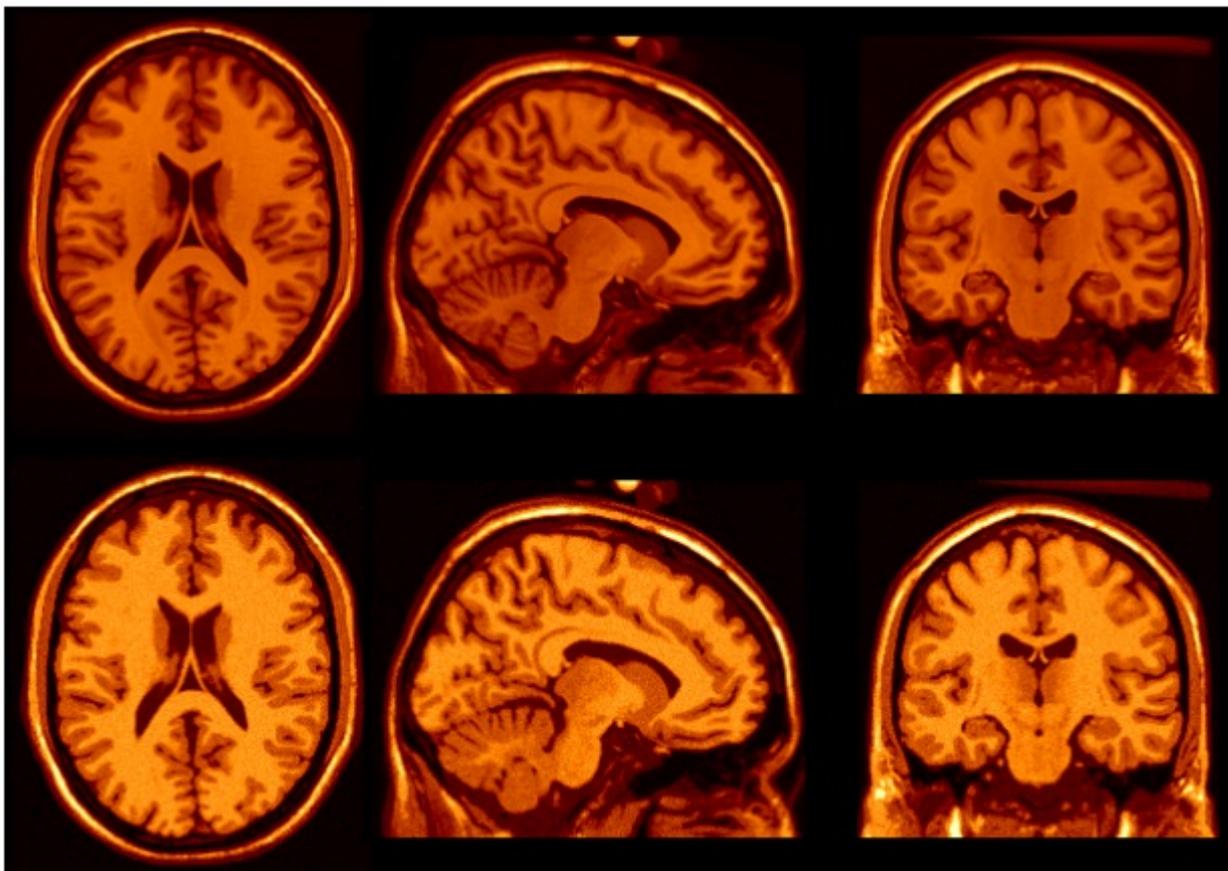


Рис. 3.4. Реальное (сверху) и модельное (снизу) МРТ-изображения (по [105]).

Оцифрованный фантом имеет пространственное разрешение в 1 мм^3 . Для снимков с большей толщиной выполняется Фурье-преобразование для перерасчета влияния эффекта парциального объема для цепочки фрагментов изображения. Эта процедура — достаточно точная симуляция происходящих процессов при построении МРТ-изображений (см. рис. 3.5).

Изображения с толщиной среза в 3, 5, 7 и 9 мм^3 получаются из исходного изображения толщиной 1 мм^3 путем преобразования вдоль оси Z . С целью эмуляции максимально приближенного к реальному непрерывному изображению (вместо дискретизированного на блоки) интенсивности были экспериментально определены для каждого вокселя и установлены для их центров. Далее эти интенсивности соединялись методом линейной интерпо-

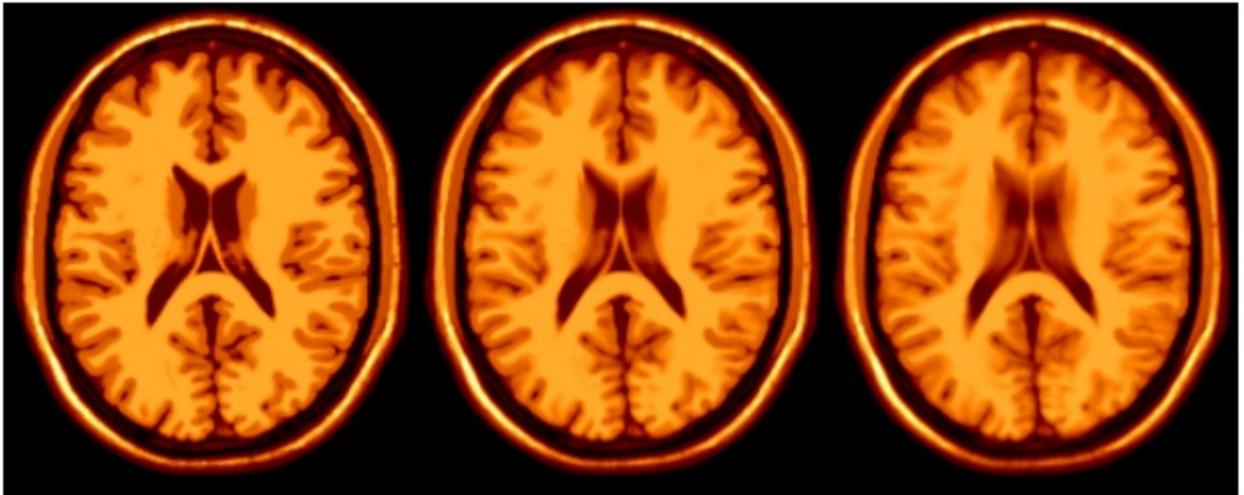


Рис. 3.5. Толщина срезов и эффект парциального объема в используемых фантомах. Слева направо: срез толщиной 1 мм, 5 мм и 9 мм (по [105]).

ляции. Значения для изображений с другой толщиной среза достигаются за счет усреднения между точками на кривой интенсивностей (см. рис. 3.6).

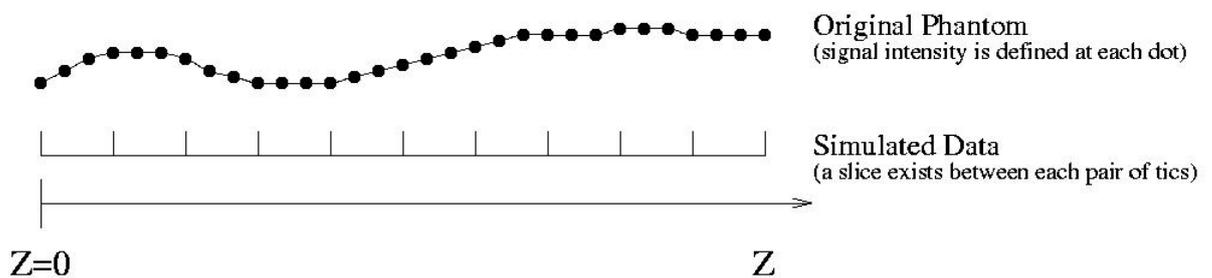


Рис. 3.6. Схема процесса интерполяции интенсивностей в цифровом фантоме (по [105]).

База данных ресурса предлагает предвычисленные симуляции для трех режимов (T1, T2, PD), 5-ти толщин срезов (1÷9 мм с шагом в 2 мм), 6-ти уровней шума (0%, 1÷9% с шагом в 2%), 3-х уровней неоднородности интенсивностей (0, 20%, 40%, см. рис. 3.7).

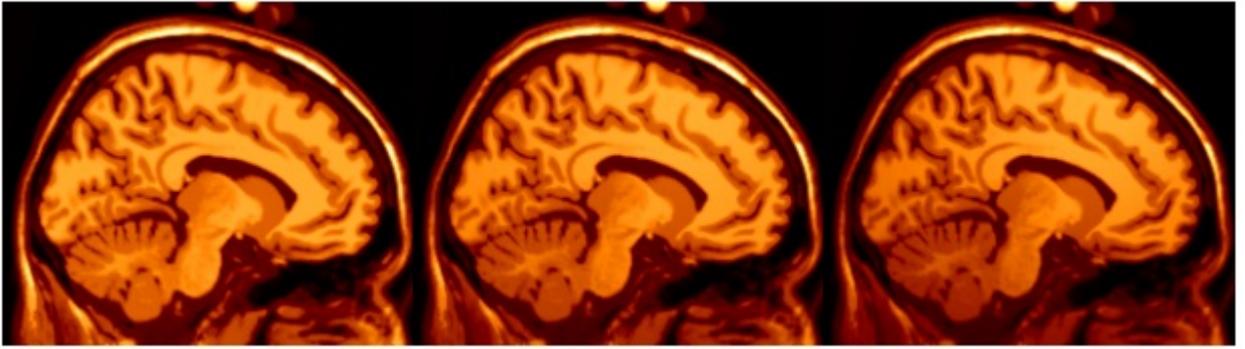


Рис. 3.7. Уровни неоднородности интенсивностей на фантомах: 0%, 20% и 40% (по [105]).

Параметры моделирования

Ресурс также предоставляет возможность создать собственную симуляцию по ряду критериев. Схема процесса создания симуляции с произвольными параметрами через веб-интерфейс показана на рис. 3.8.

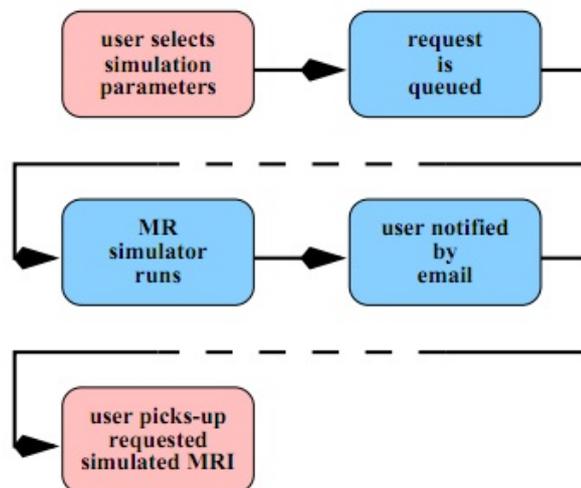


Рис. 3.8. Схема процесса создания модельного изображения на ресурсе BrainWeb (по [105]).

Запрос на сервис отправляется через http-форму с указанием электронного адреса получателя, на который после подготовки симуляции высылается ссылка для загрузки файла. Кроме того, полученные файлы симуляций доступны для предварительного просмотра через формы сервиса.

Величины возможных значений параметров представлены в табл. 3.1

Таблица 3.1. Параметры моделирования изображений BrainWeb (по [105]).

Параметр	Возможные значения
Phantom	normal / mild MS lesions / moderate MS lesions / severe MS lesions
Параметры импульсной последовательности	
Slice thickness, mm	1÷10
Scan technique	CEFAST (contrast enhanced FAST) / DSE EARLY (dual echo spin echo, early echo) / DSELATE (dual echo spin echo, late echo) / FISP / FLASH / IR (inversion recovery) / SE (spin echo) / SFLASH (spoiled FLASH)
Repetition time (TR), ms	целочисленный параметр (значение по умолчанию — 18)
Inversion time (IR), ms	применимо только для scan technique, установленной в IR
Flip angle, degrees	1...150, значение по умолчанию — 30
Echo time (TE), ms	целочисленный параметр (значение по умолчанию — 10)
Параметры артефактов на изображениях	
Noise reference tissue	brightest tissue / CSF / MS lesion / grey matter / white matter / fat / muscle-skin / skin / skull / glial matter / meat
Noise, %	1...100
Random generator seed	0...2 ³² - 1
INU level, %	1...100

Наложенный на изображения шум имеет распределение Рэля в фоне и распределение Райса в области сигнала. Параметр Noise задает процентное соотношение уровня белого шума в сигнале к уровню яркости референсной ткани, задаваемой параметром Noise reference tissue (в качестве таковой задавалась самая яркая — значение brightest tissue). Генератор помех инициализируется значением параметра Random generator seed.

Параметры импульсной последовательности можно задать из шаблона, соответствующего одному из режимов сканирования. Для режима T1 (основного в проводимых исследованиях) параметр Scan Technique устанавливается в SFLASH, параметры Repetition time, Flip angle и Echo time принимают значения по умолчанию.

Процесс отправки запроса на создание модельного изображения можно легко автоматизировать в случае, если необходимо работать с большим количеством файлов. Для этих задач была написана группа скриптов на язы-

ке Python 2.7, обеспечивающая пакетную генерацию изображений, загрузку на рабочую станцию, валидацию полученных файлов и транзакционную запись в долговременное хранилище системы (т.н. Extract-Transform-Load, или ETL-операции).

Формат выходных файлов

BrainWeb экспортирует файлы в двух основных форматах бинарных данных: raw-data и MINC. Пользователь может выбрать подходящий формат перед загрузкой файла из системы. Для экономии трафика предусмотрено сжатие в форматах *.gnuzip и *.bzip2.

Формат raw-data

Файлы представляют собой последовательность целочисленных элементов без заголовков. Мета-информация о файле содержится на странице загрузки и может быть записана в отдельный файл. В свою очередь, файлы формата raw-data подразделяются на два подтипа:

- raw bytes: представляет собой последовательность типа unsigned byte (т.е. однобайтовых беззнаковых целочисленных значений), разрешение файла: *.rawb. Значащими являются все 8 битов, т.е. яркость принимает 256 возможных значений (0x00÷0xFF).
- raw shorts: представляет собой последовательность типа unsigned short (т.е. беззнаковых целочисленных значений размером два байта), разрешение файла: *.raws. Значащими являются старшие 12 битов (порядок хранения — Big-Endian), т.е. яркость принимает 4096 возможных значений (0x0000÷0xFFFF в порядке Little-Endian).

В обоих случаях величины яркостей записаны в порядке $Z - Y - X$, т.е. ось X является самой быстро меняющейся, схематично процедура считывания показана в следующем листинге:

ПРОЦЕДУРА СЧИТЫВАНИЯ ФАЙЛА BRAINWEB ФОРМАТА RAWDATA

```

1  for  $k \leftarrow 1$  to  $Z_{max}$ 
2      do for  $j \leftarrow 1$  to  $Y_{max}$ 
3          do for  $i \leftarrow 1$  to  $X_{max}$ 
4              do  $data[k][j][i] \leftarrow file.readByte(i + j + k)$ 

```

MINC-формат

Формат MINC (Medical Imaging NetCDF) был разработан в McConnell Brain Imaging Center, подразделении Montreal Neurological Institute, в качестве спецификации для файлов медицинских изображений поверх стандарта NetCDF (Network Common Data Format). В стандарте описаны несколько секций заголовка, включая измерения (в т.ч. и временные), протоколы съема сигналов, информацию о пациенте и операторе, производящем исследование и т.п. В этом формате схож со стандартом DICOM, с той разницей, что MINC представляет собой «плоский» файл. В случае модельных изображений в заголовке содержится информация о пространственных разрешениях файла, параметрах моделирования и дополнительная информация о самом файле (время создания, версия формата и др.)

Инструментарий для работы с файлами

Для исследований был выбран формат *.rawb как наиболее простой в обработке, занимающий минимально возможное количество памяти и в то же время содержащий достаточно информации о проявлении патологии в ткани. Для визуализации исходных файлов и результатов была написана небольшая вспомогательная программа под платформу .NET на языке C# 4.0, которая приспособлена для одновременной работы с несколькими файлами и позволяет проводить отображение битовых карт на исходные изображения.

Для изоповерхностного рендеринга полученных в ходе исследований реконструированных морфологических субстратов использовалась программа MicroView 3D Image Viewer & Analysis Tool.

Морфологический субстрат в патологическом фантоме имеет неравную протяженность по различным осям, занимая максимальную площадь в аксиальной плоскости (соответствует плоскости XU на снимках), меньшую — в сагиттальной (ZU) и минимальную — во фронтальной (ZX) (см. рис. 3.9). Соответственно, способ разбиения изображений должен учитывать эту особенность патологии, максимально полно отображая различия между сравниваемыми состояниями.

3.4.2 Блок предварительной обработки данных

Частично информация о реализации блока *ПОД* давалась в §3.4.1. Валидация полученных от сервиса BrainWeb файлов заключается в следующих операциях:

1. Проверка целостности файла. Изображения BrainWeb имеют фиксированный размер в плоскости XU и «плавающий» — в плоскости Z . Зная толщину среза, можно вычислить объем файла изображения. Если при передаче по сети произойдет какой-либо сбой, и файл будет поврежден, это можно будет установить по размеру файла, избежав таким образом ошибок во время вычислений.
2. Проверка на уровне базы состояний: база данных налагает условие на уникальность байтовой последовательности исходных файлов состояний. В случае его нарушения возможно резкое завышение величин интегральных оценок для исследований, в которых референтная группа содержит большой процент неуникальных объектов (точное соотношение зависит от типа данных, размера вектора признаков и уровня зашумленности,

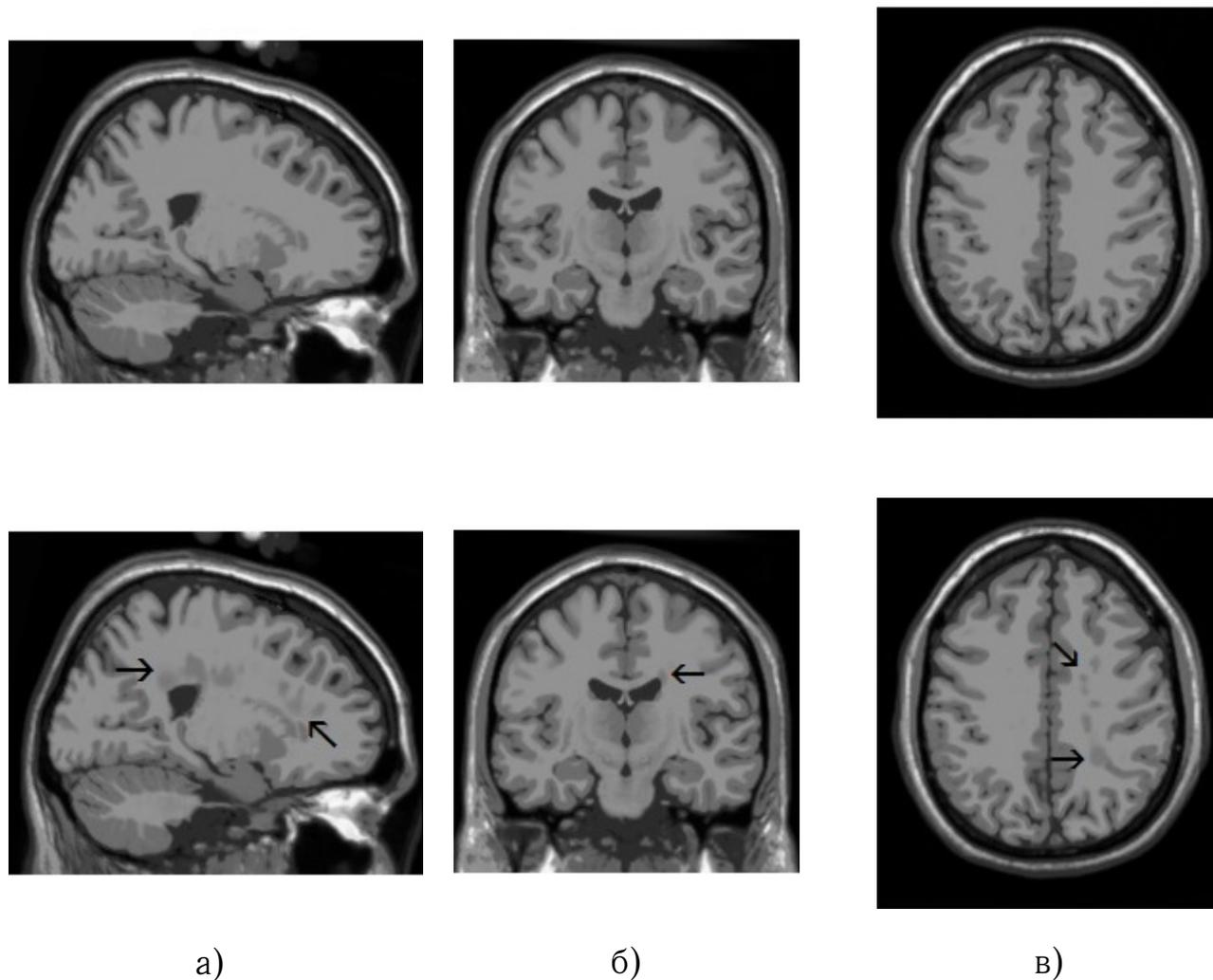


Рис. 3.9. Примеры изображений исходных фантомов BrainWeb: норма (сверху) и рассеянный склероз (снизу) в сагиттальном (а), фронтальном (б) и аксиальном (в) срезах. Морфологический субстрат указан стрелками.

для МРТ-изображений оптимальным найдено соотношение количество объектов-количество признаков как 6:1).

Собственно задача предрасчетной обработки данных сводится к разбиению снимков из сравниваемых групп на области заданных размеров (как правило, плоские прямоугольные или кубические блоки) и разворачиванию их в векторы нормализованных значений яркостей пикселей с записью в подсистему долговременного хранения данных с привязкой к координатам блока в пространстве изображения и системного идентификатора обрабатываемого файла. Важным моментом является обеспечение атомарности записи

файлов изображений и мета-информации о них при пакетной загрузке изображений. Если один из файлов не удовлетворяет первым двум критериям, мета-информация о нем и сам файл не должны попасть в базу состояний.

3.4.3 Распределение интегральных оценок в группах сравнения

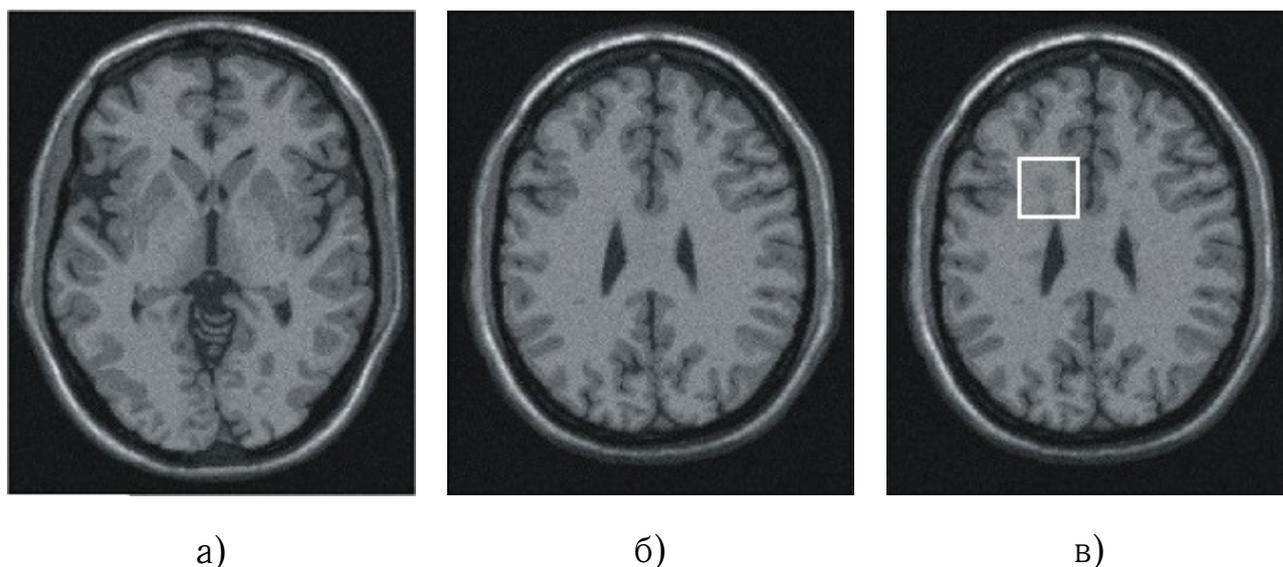


Рис. 3.10. Плоские срезы МРТ-изображения головного мозга с уровнем шума 5%: а) — норма, б) — патология без морфологических изменений, в) — патология с областью морфологических изменений (выделено белым квадратом)

Первым шагом стало проведение пилотной серии расчетов, показавшей принципиальную возможность применения методики интегральной оценки в задаче анализа трехмерных медицинских изображений и поиска областей интереса в них.

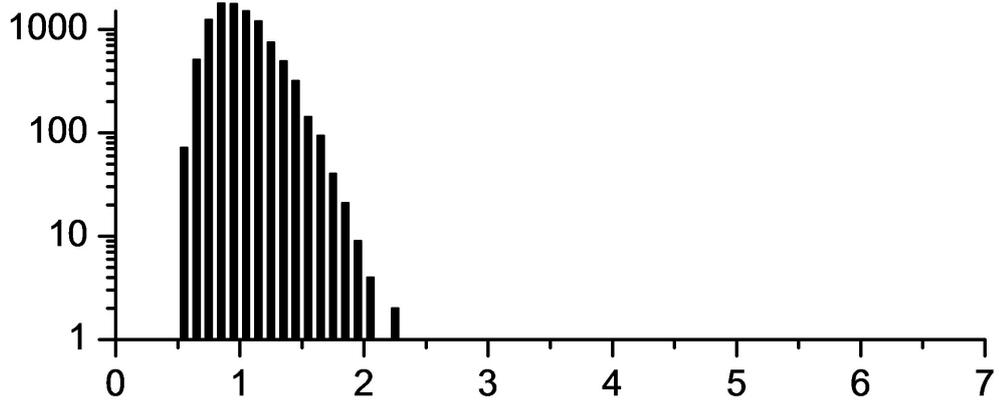
В качестве основы для проведения расчетов были смоделированы трехмерные изображения референтного (норма, 50 изображений) и оцениваемого (рассеянный склероз тяжелой степени, 10 изображений) состояний, при следующих параметрах: режим сканирования — T1, толщина среза 1 мм, уровень шума 5%, параметры смещения генератора задавались случайным

образом. На рис. 3.10 представлены примеры срезов смоделированных изображений в аксиальной проекции.

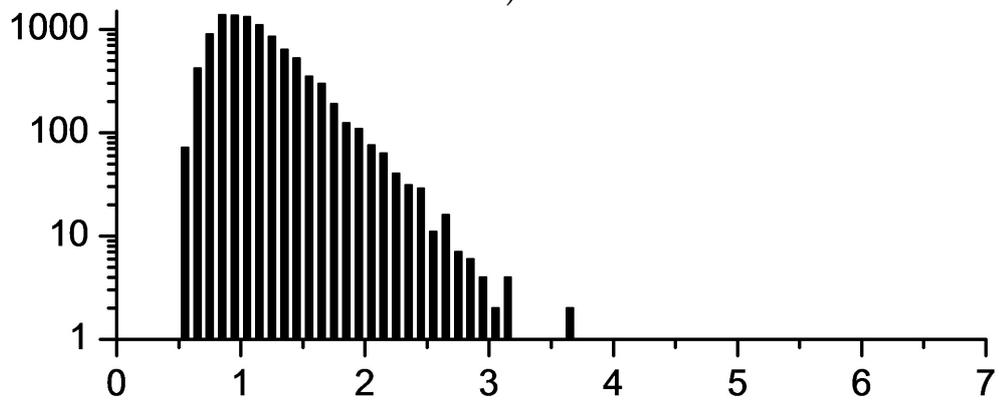
Интегральная оценка проводилась для двух выбранных фрагментов трехмерного изображения, в первом из которых морфологические изменения, обусловленные патологией отсутствовали (рис. 3.10-б), во втором — присутствовали (рис. 3.10-в). Каждый фрагмент разбивался на 10^5 вокселей размерностью $2 \times 2 \times 2$.

Результаты расчетов распределения интегральных оценок приведены на рис. 3.11. Видно, что в гистограммах распределения интегральных оценок для фрагментов трехмерного изображения с наличием морфологических изменений (рис. 3.11-в) наблюдается смещение распределения величины интегральной оценки в сторону бóльших значений по сравнению их отсутствием. Установлено, что в большей степени это смещение обусловлено вокселями, содержащими морфологический субстрат, а доля вокселей, соответствующих не затронутой патологией ткани и фона — незначительна. На рис. 3.12 приведена зависимость доли α вокселей анализируемого фрагмента изображения от величины порогового значения ρ_0 . Выбор величины порогового значения ρ_0 , соответствующего максимальному расхождению процента вокселей на фрагментах изображения с наличием и отсутствием морфологических изменений, позволяет оптимальным образом выделить зону интересов. Экспериментально установлено, что для большинства результатов исследований таким пороговым значением ρ_0 является 99-й перцентиль распределения оценок [88].

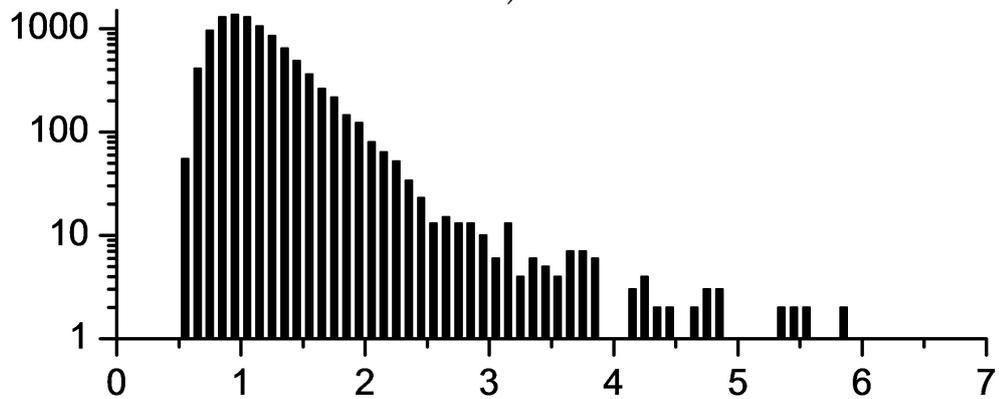
Результаты пилотной серии расчетов позволяют утверждать, что методика интегральной оценки состояния может быть использована в задачах поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях.



а)



б)



в)

Рис. 3.11. Распределение интегральных оценок для МРТ-изображений головного мозга: а) — норма, б) — патология без морфологических изменений, в) — патология с морфологическими изменениями. По оси абсцисс — величина интегральной оценки в условных единицах, по оси ординат — абсолютное количество вокселей в логарифмической шкале.

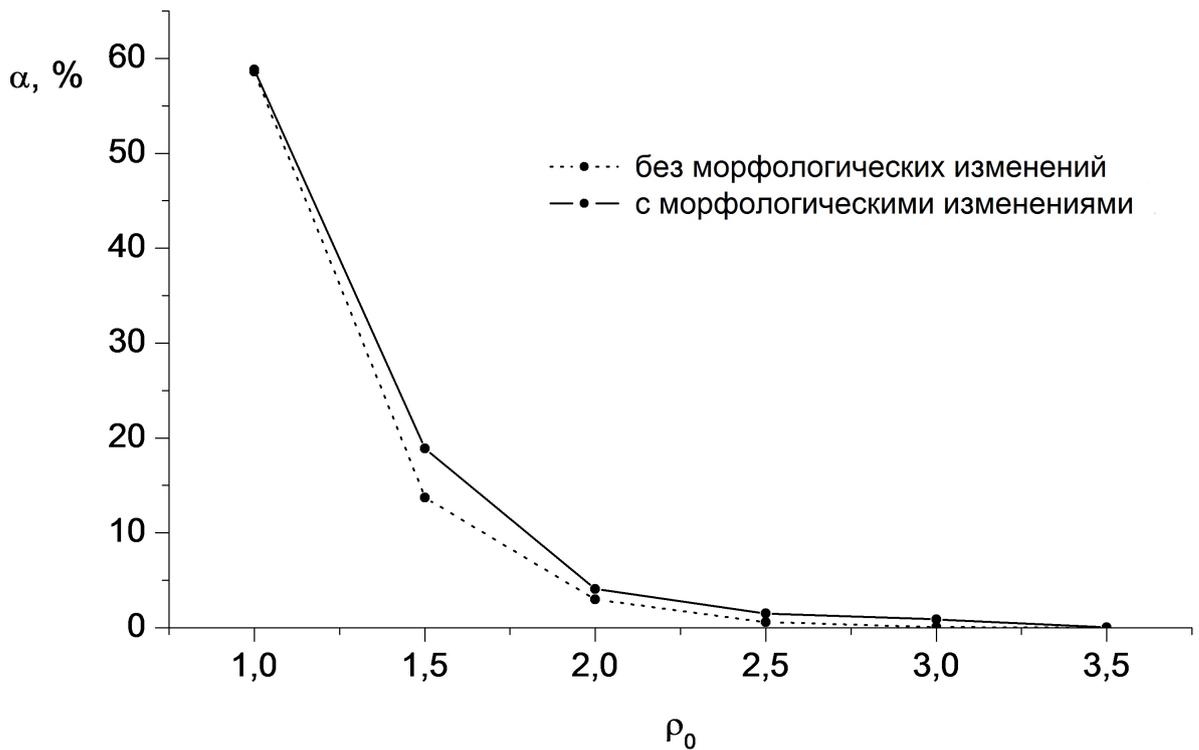


Рис. 3.12. Процент α вокселей, интегральная оценка которых превышает величину порогового значения интегральной оценки ρ_0

3.4.4 Блок послерасчетной обработки данных

Результаты поблочного сравнения групп можно представить различными способами (см. рис. 3.13). Термокарта интегральных оценок является графическим отображением полученных величин в координатах исходных изображений. Для ее построения весь диапазон интегральных оценок линейно квантуется соответственно разрядности исходных файлов (например, для 8-битовых снимков диапазон будет разбит на 256 интервалов). Участкам термокарты, соответствующим координатам блоков, на которые происходит разбиение изображений из анализируемых групп, присваивается яркость, соотношенная с интервалом, в который попадает проградуированная величина интегральной оценки для блока. В режиме битовой карты блоки, содержащие оценки выше заданного порогового значения, закрашиваются белым цветом, блоки с оценкой ниже порога — черным. В совмещенном режиме блоки с оценкой выше порогового значения закрашиваются пропорционально вели-

чине интегральной оценки, как в случае с режимом термокарты, а блоки с оценкой ниже порогового значения — черным, как в случае с битовой картой. Карты распределения интегральных оценок сохраняются в разрешении и формате исходных данных — *.rawb.

Принципиальным моментом является то, что независимо от количества фрагментов, по которым шли расчеты, и разброса значений оценок на получаемом изображении всегда будут присутствовать области, соответствующие всем градациям яркости. При оптимальном пороговом значении интегральной оценки ρ_0 возможно установить эффективную яркость для термокарты, позволяющую оставить на результирующем изображении максимальное количество участков, соответствующих зоне интереса, при минимальном — ложно квалифицированных.

3.4.5 Реконструкция морфологического субстрата

Обрабатывая группы сравнения по всему объему, можно получить набор битовых карт, представляющих блоки с высокими значениями интегральных оценок в каждом слое. Предполагается, что морфологический субстрат будет представлен группой компактно расположенных блоков как в пределах единичной карты, так и в смежных картах. Таким образом можно получить непрерывное пространственное описание найденного объекта.

Технология реконструкции морфологического субстрата заключается в послойном соединении полученных битовых карт. На рис. 3.14 приведен пример изоповерхностной реконструкции морфологического субстрата для уровня помех в 3% и размера блока $2 \times 2 \times 2$.

Несмотря на то, что при этом в результирующем изображении могут остаться артефакты, их распределение носит разреженный характер, и они могут быть погашены применением фильтров. С другой стороны, при высокой зашумленности исходных изображений часть блоков, соответствующих зоне локализации морфологического субстрата, может выпадать. В этом слу-

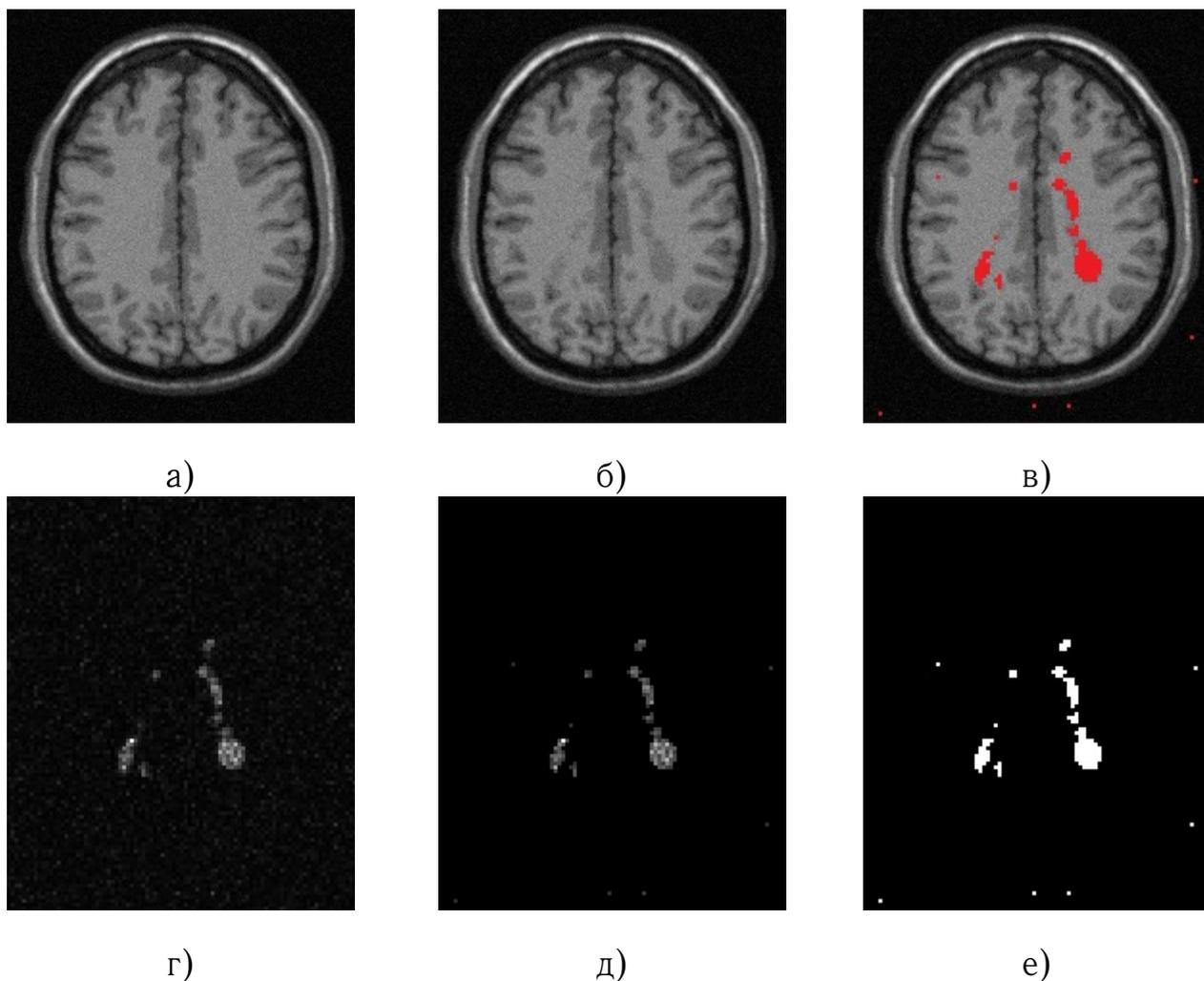


Рис. 3.13. Результаты расчета различий по блокам размерностью $2 \times 2 \times 2$ при уровне шума в 3% между референтными изображениями (а), и оцениваемым, представленной одним снимком с патологией (б) и формы их представления: термокарта (г) распределения интегральных оценок; результат пороговой фильтрации термокарты (д); битовая карта (е); отображение битовой карты на исходное изображение (в).

чае описанная методика реконструкции субстрата к результирующему набору битовых карт неприменима [106–110].

§3.5 Оценка границ чувствительности методики

Дальнейшие расчеты проводились для групп смоделированных изображений для решения следующих задач:

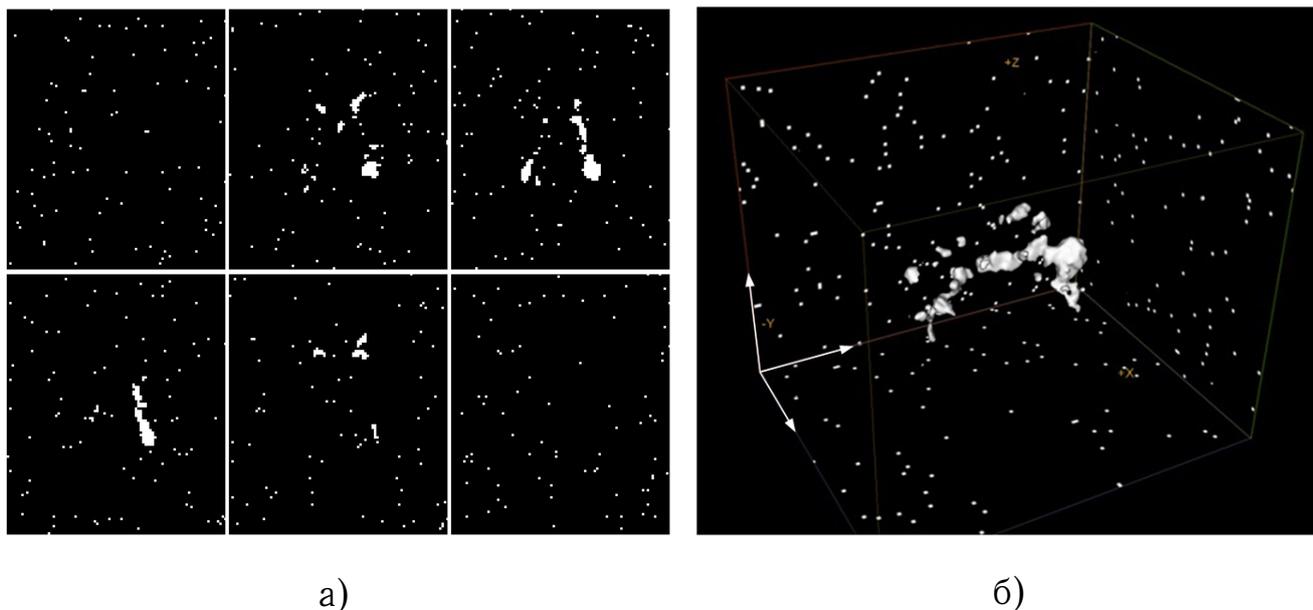


Рис. 3.14. Реконструированный морфологический субстрат для шага партиционирования $2 \times 2 \times 2$ и уровня шума в 3%. Группы обработаны по всему объему $181 \times 217 \times 181$. На рисунке а) верхний ряд слева направо: 54, 87, 98 слои; нижний ряд слева направо: 102, 107 и 119 слои реконструированного морфологического субстрата. б) — изоповерхностная реконструкция полученного субстрата.

1. Поиск закономерности между уровнем шума в трехмерных изображениях и степенью детализации найденных областей интереса.
2. Выявление предельного для методики уровня шума на изображениях, при котором различия, обусловленные морфологическими изменениями, нивелируются случайными колебаниями величины сигнала.

Как упоминалось в §3.4.1, участки патологии на изображениях занимают наибольшую площадь в плоскости XU , что необходимо учитывать при подборе оптимального размера блоков, на которые партиционируются изображения. Аксиальная ось была выбрана в качестве основной, и площадь анализируемого окна варьировалась от минимальной — 2×2 пиксела — до максимальной — 12×12 . Увеличивая при этом размерность блока по оси Z , можно повысить долю патологических участков в анализируемом фрагменте,

следовательно, величину оценки различий для блока. Кроме расчетов между референтной группой, состоящей из нормальных изображений, и оцениваемой, состоящей из одного патологического, проводилось т.н. «контрольное» исследование между референтной группой и одним нормальным изображением для сравнения карт распределения оценок.

Очевидно, что в контрольном исследовании блоки со значениями оценок выше порогового α_0 распределяются равномерно по всей координатной сетке и пропорциональны уровню наложенного шума. При увеличении шума на изображениях смежные блоки, соответствующие зоне локализации субстрата, начинают «выбывать» на результирующих картах распределения. Например, для блоков размером $2 \times 2 \times 2$ предел чувствительности методики к распознаванию субстрата находится на уровне 9%, после чего распределение закрашенных сегментов на термо- и битовой картах не позволяет судить о наличии областей интереса, характеризующихся компактной локализацией сегментов с высоким уровнем яркости. На уровне от 10% распределение блоков на битовой карте носит случайный характер либо доля блоков в зоне локализации субстрата незначительна (см. рис. 3.15).

Увеличение размера блоков, на которые партиционируются снимки, имеет несколько значений. С одной стороны, это позволяет учесть различия по большему объему ткани и уменьшить влияние случайных помех на результат распознавания при относительно невысоком уровне шума, исключив определенное количество ошибочно классифицированных фрагментов изображения, пропорциональное размеру блока. С другой — при достаточно высоком шуме можно добиться выявления области интереса, пропадающей на малых размерах блоков. В любом случае, неизбежно падает уровень детализации получаемой картины различий в снимках (см. рис. 3.16).

Расчеты показали, что в зависимости от уровня помех есть несколько зон, или «окон», на которые можно условно разделить чувствительность распознавания различий в снимках (см. табл. 3.2):

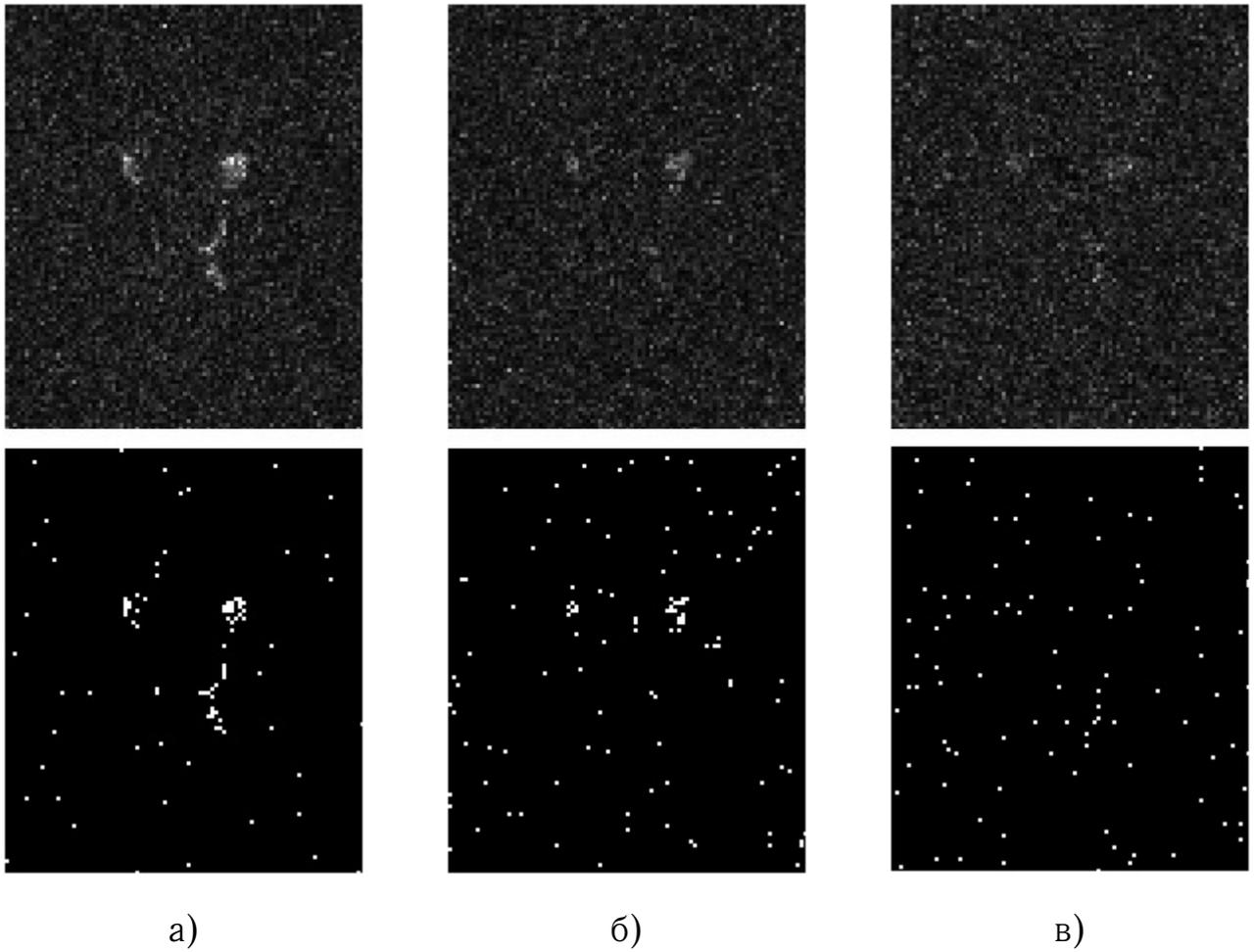


Рис. 3.15. Термокарты (сверху) и битовые карты (снизу) для групп сравнения по уровню шума в 7% (а), 9% (б), 10% (в) и шага партиционирования $2 \times 2 \times 2$.

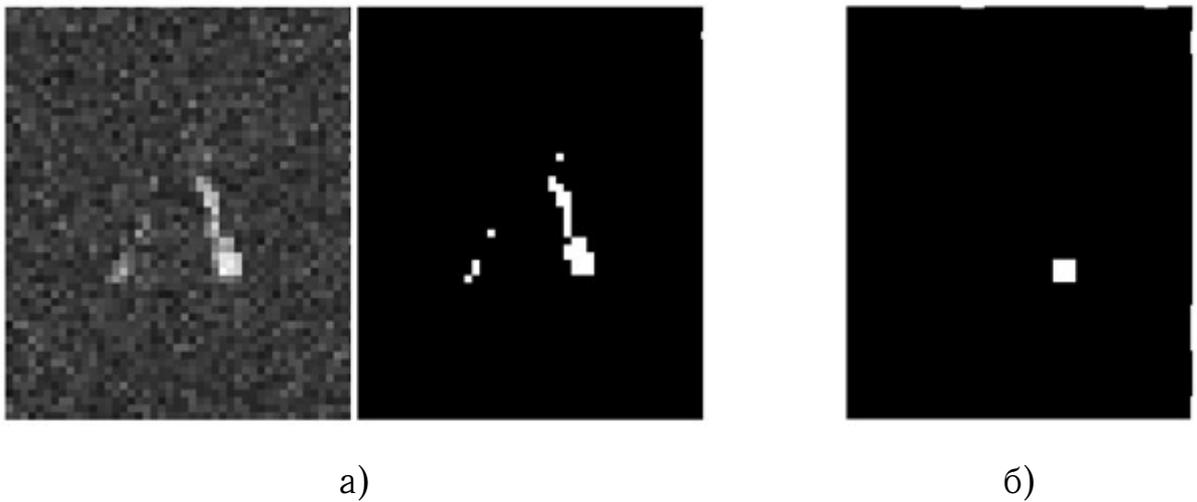


Рис. 3.16. Карты распределения оценок при разном уровне шума и шагах партиционирования. а): блоки размером $4 \times 4 \times 3$, уровень шума — 5%; б): блоки размером $12 \times 12 \times 1$, уровень шума — 10%.

Таблица 3.2. Распознавание морфологического субстрата при разных шагах партиционирования и уровнях шума в исходных изображениях

Шаг партиционирования	3	5	7	9	10	11	12	13	14	15
Уровень шума, %										
2 × 2 × 2	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-
3 × 3 × 1	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-
3 × 3 × 2	+	+	+	+	+/-	+/-	-	-	-	-
3 × 3 × 3	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4 × 4 × 1	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-
4 × 4 × 2	+	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-
4 × 4 × 3	+	+	+	+	+	+/-	+/-	-	-	-
4 × 4 × 4	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
5 × 5 × 1	+	+	+	+	+	+/-	-	-	-	-
6 × 6 × 1	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+/-	+/-	-	-	-
6 × 6 × 6	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+	+/-	-	-	-
12 × 12 × 1	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+	+	+	+	-

¹Используемые обозначения:

+

 : субстрат четко выявляется на битовых картах в виде смежно расположенных блоков;

-

 : распределение блоков на битовых картах случайно либо не позволяет судить о форме и точных границах морфологического субстрата;

+/-

 : часть блоков в зоне локализации морфологического субстрата «выпадает» на битовых картах;

н/д

 : исследование с данным шагом партиционирования не проводилось.

- зона высокой чувствительности: при уровне до 10% субстрат определяется при любом способе разбиения изображений и во всех срезах (ОСШ — 21 дБ);
- зона условной восприимчивости: при уровне шума от 10% до 15% области интереса определяются, но не на всех размерностях блоков, и/или могут выпадать на соседних срезах (ОСШ — 13 дБ);
- «слепая» зона: при 15% и выше — различимость к патологии на фоне помех исчезает (граница чувствительности методики — 3 дБ).

Оптимальность выбора размеров партиционирования снимков определяется исходя из решаемой задачи. Если важно получить подробную информацию о свойствах изучаемой области, лучше выбрать малые размеры блоков. В этом случае гетерогенность изучаемого объекта, если таковая присутствует, обязательно проявится на термокарте в виде прилежащих сегментов с высокой, но различной яркостью.

Несколько увеличив размер блока, можно снизить количество артефактов, обусловленных помехами, в конечном изображении, сохранив при этом достаточную информативность. Высокая зашумленность анализируемых изображений (которую можно трактовать еще и как незначительно отличающуюся от окружающей среды анализируемую область) не позволяет получить детализированную информацию об объекте, и разбиение снимка на крупные фрагменты в такой ситуации делает возможным установить только факт наличия патологии.

Таким образом, общая тенденция, которая наблюдается во всех сериях расчетов: при увеличении размера блока повышается чувствительность методики, но информация о структурных особенностях области интереса снижается. Детальное описание об области интереса можно получить, только если анализируемое изображение попадает в область высокой чувствительности. Используя разбиение на объемные (кубические или близкие к ним)

блоки, можно свести количество артефактов на результирующих картах распределения интегральных оценок к минимуму. При высокой зашумленности целесообразно использовать шаги партиционирования с большой площадью, что позволит нивелировать влияние помех и зафиксировать различия, обусловленные патологией, даже при экстремально низком качестве исходных изображений [80, 111].

§3.6 Сравнение с существующими технологиями

В настоящее время обнаружение поражения РС и изменения существующего поражения проводится, в основном, ручным способом, т.е., сначала специалист визуально анализирует серию томографических изображений на предмет выявления очагов поражения [112], а затем радиолог делает заключение о его эволюции [113, 114]. Несмотря на компетенции специалистов, процедура анализа ручными методами является весьма субъективной, а заключения могут иметь расхождения [115, 116] (см. рис. 3.17). Автоматизированные методики позволят снизить разногласия и по выявленным поражениям, и в определении их изменений [117, 118] — известен случай пропуска экспертами эволюции поражения, в отличие от автоматизированного алгоритма, выполнившего задачу поиска [119].

В алгоритме обнаружения следует учитывать неоднозначность конфигурации поражения, нечеткость его границ и расположения, а также масс-эффект [120]. В [121] для сегментации МРТ-снимков поражений РС их разделили на две области: план, т.е. поражение, и фон. Для этого применили обучающий подход на основе РВТ-деревьев (Probabilistic Boosting Tree) (см. рис. 3.18). Принимая во внимание информацию о смежных с вокселем участках и рассчитывая полный набор признаков Хаара для него, исследователям удалось выявить область интереса в изображениях. Однако алгоритм протестирован только на плоских снимках.

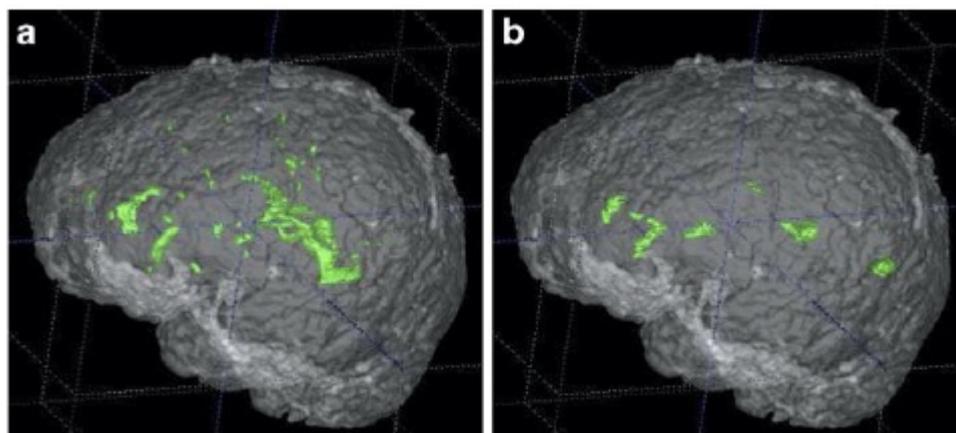


Рис. 3.17. Реконструированные по двум разным экспертным оценкам объемные поражения рассеянного склероза для одного и того же случая (по X. Lladó, O. Ganiler и др. [116]).

Согласно [122], использование анатомического шаблона (Template-Driven Segmentation, TDS) в сочетании с методом PVEC (Partial Volume Effect Correction) дает очень высокую точность выделения областей интереса за счет того, что TDS корректирует ложноотрицательные срабатывания, в то время как PVEC — ложноположительные.

В [123] использовался автоматизированный алгоритм процесса сегментации на основе нечетких множеств; CSF/WM/GM, предварительно размеченные группой экспертов, представляются в виде нечетко связанных областей, очаги поражения из которых — выпадают. [124] сегментировали ткани мозга итеративным способом, сочетая нечеткую сегментацию и сегментацию, выполненную по TDS.

[125] используют локальный порог, определенный экспертом, для выявления динамики патологии на парных снимках. Области новых поражений и области установленных поражений определялись методом вычитания нормализованного изображения и парного снимка. Результирующее изображение дает образованный вычитанием цветной план с расположением новых очагов и установленных поражений.

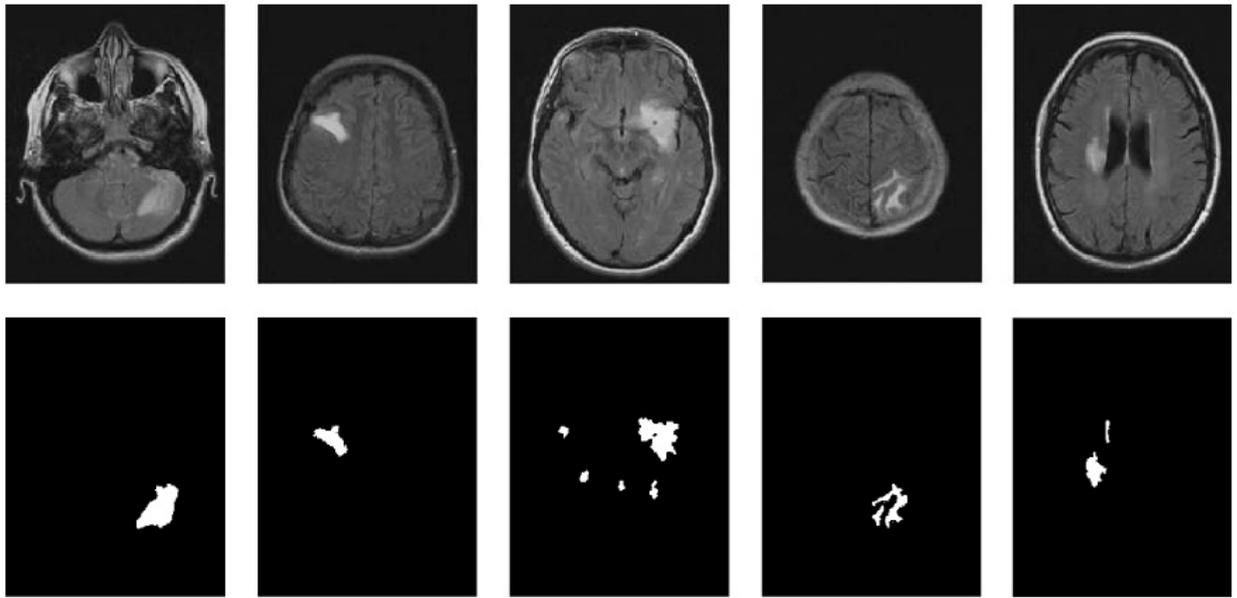


Рис. 3.18. Результаты сегментации МРТ-изображений РС, полученные с применением алгоритма на основе РВТ-деревьев (по М. Wels, М. Huber, J. Hornegger [121]).

В [126] сравнили два разных подхода: сегментация изображений с использованием TDS и сегментация методом вычитания. Оба подхода уточнялись автоматизированным методом Оцу и редактировались вручную. Второй подход показал более высокую точность и воспроизводимость результатов, а также повышенную чувствительность к корковым и подкорковым образованиям.

Создание универсальной стратегии обработки томографических изображений головного мозга при рассеянном склерозе представляет собой сложную задачу из-за отсутствия общей базы данных и «золотого стандарта», проводящего исчерпывающий анализ.

Методика интегральной оценки в применении к анализу трехмерных изображений обладает рядом особенностей по сравнению с рассмотренными техниками анализа. Она позволяет проводить исследование конфигурации субстрата в объеме, а не по плоским срезам (в пределе — по всему объему), что лучше характеризует объемные по своей природе поражения мозга.

Для проведения расчета не нужно вмешательство оператора (по крайней мере, при апробации на модельных изображениях) — методика автоматизирована. Использование статистического моделирования позволяет снизить объемы выборок до сравнительно небольших наборов. С другой стороны, технология неприменима к изучению динамики патологии (на текущем уровне реализации). Кроме того, расчеты проводились только на модельных изображениях, и обработка реальных изображений, скорее всего, потребует введения дополнительных шагов в процедуру предварительной обработки такого типа данных, в частности, поддержки алгоритмов PVES, поскольку методы повоксельного сравнения изображения обычно подвержены неточностям из-за репозиционирования пациента, несогласованности объектов с течением времени из-за артефактов, вызванных потоками крови и ликвора, шума и частичных объемных эффектов на изображениях [127, 128].

Выводы к главе

Методика интегральной оценки была впервые применена в задачах анализа трехмерных медицинских изображений — многомерных сигналов, отражающих пространственные характеристики биосистемы. Представленные в главе результаты апробации методики можно свести к следующим основным пунктам:

1. Предложен алгоритм поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях на основе регулярного разбиения анализируемых изображений на области меньшего размера и поблочного расчета интегральных оценок;
2. В условиях сохранения информации о связанности выявленных областей интереса в нескольких смежных слоях анализируемого изображения возможна реконструкция морфологического субстрата;

3. Установлена зависимость между шагом партиционирования анализируемых изображений и детализацией описания областей интереса. Для уровня шума до 5% включительно оптимальным шагом партиционирования снимков стали блоки $4 \times 4 \times 3$. При низком уровне шума можно получить детальную информацию о структуре области интереса, используя минимальный шаг разбиения — $2 \times 2 \times 2$;
4. Определены граничные условия для чувствительности методики интегральной оценки к уровню шума в анализируемых массивах показателей: при уровне шума до 15% возможно установить различия в группах сравнения, обусловленные полезным сигналом, при этом при уровне шума до 9% включительно возможно установить различия по векторам показателей небольшой размерности.

Основные положения по данной главе изложены в статьях [80, 88], а также докладывались на российских и международных научных конференциях [106–111]. Специализированная для анализа трехмерных изображений версия биотехнической системы интегральной оценки состояния организма защищена патентом на полезную модель РФ [92], см. также Приложение А.

Глава 4. Апробация информационного обеспечения на данных инструментальных исследований

В данной главе рассматривается применение разработанной системы в задаче анализа сигналов большой размерности, описывающих динамику состояния биосистемы. Апробация проведена на данных спектров поглощения оптико-акустического газоанализа проб газовой среды над колониями микробактерий в стандартных средах и средах с добавками, а также данных постуральных тестов, полученных системой бесконтактного захвата движения.

§4.1 Способы задания вектора состояния биообъекта

По результатам инструментальных исследований биообъект можно описать набором сигналов большой размерности, как правило, характеризующих зависимость функционирования подсистемы биообъекта от времени $S(t_i)$ либо от изменения параметров воздействия $S(\lambda_i)$, $i = 1 \dots N$.

Таким образом, получаемое множество показателей, рассматриваемое как набор дискретных значений $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$, может быть большой размерности, в пределе $N \rightarrow \infty$, и его использование как вектора состояния целиком в ряде случаев может быть нерационально в силу высоких вычислительных издержек, возрастающей с размерностью вектора погрешностью оценки, или включения в набор показателей, полученных в предельных условиях функционирования аппаратуры и т.д.

Возможными способами задания вектора является группировка значений по подмножеству заданной размерности $n \ll N$ с последующими операциями:

1. комбинаторного перебора значений C_N^n с оставлением в итоговом наборе тех из них, которые удовлетворяют критерию оптимальности (например, дают максимальный вклад в интегральную оценку, т.е. наиболее информативного сочетания);
2. присвоения элементу итогового набора $x_i, i = 1 \dots n$, результата усреднения k последовательных значений (по окну сглаживания, используя медианное среднее и т.д.), $k = 1 \dots m, m \ll N$. При $k = 1$ имеем первый случай.

Выбор конкретного способа зависит от решаемой задачи.

§4.2 Анализ сигналов оптико-акустического газоанализа биосистем

4.2.1 Получение спектров поглощения газовыделений биосистем

Оптико-акустическая спектроскопия (ОАС) относится к высокочувствительным методам газового анализа, особенно с применением лазерных источников излучения и внутрирезонаторного опто-акустического датчика поглощения. Это связано с ее принадлежностью к классу т.н. «нулевых методов» [129], когда регистрируемый сигнал пропорционален концентрации анализируемого вещества. Достоинства ОАС видны при детектировании таких газов, у которых линии поглощения близки к линиям генерации газовых лазеров, в частности, CO_2 - или СО-лазеров.

В основном детектирование данным методом характеризуется низким пределом обнаружения, достаточным временным разрешением и удовлетворительной селективностью для определения различных газообразных веществ. Так, в работе [130] приводится описание применения ОАС для детектирования сложных органических веществ в выдыхаемом воздухе. [129] излагает процесс обнаружения C_2H_4 , NH_3 и CO_2 в газовой пробе с помощью оптико-акустического лазерного газоанализатора в режиме реального времени. При

создании соответствующих условий предел детектирования может составить ~ 0.01 млрд⁻¹, а быстродействие — несколько секунд. Вдобавок, нет необходимости собирать и обогащать анализируемое вещество из-за сравнительно малой необходимой газовой пробы (порядка 10 мл), а также исследуемый газ может проходить через ячейку прибора постоянно.

На оптоакустический сигнал влияют концентрация паров воды, т.к. может вызвать изменение колебательной релаксации в определяемой молекуле, и кислорода, который выступает в роли буфера вращательной энергии.

Лазерный газоанализатор «ILPA»

В качестве исходных данных для анализа в работе использовались выходные файлы, полученные с оптико-акустического лазерного газоанализатора «ILPA» (см. рис. 4.1).



Рис. 4.1. Внешний вид «ILPA»

«ILPA» предназначен для детектирования газовых примесей в атмосфере, имеющих полосы поглощения в спектральном диапазоне длин волн $9.2 \div 10.8$ мкм на 69 линиях излучения. Прибор рассчитан на применение в локальном оперативном газоанализе воздуха в лабораторных условиях.

Принцип действия прибора основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем в результате поглощения газами излучения $^{12}CO_2$ -лазера в рабочем диапазоне.

Блок-схема устройства представлена на рис. 4.2. Резонансный дифференциальный оптико-акустический детектор (ОАД) проточного типа 1 установлен внутри резонатора CO_2 -лазера, благодаря чему мощность оптического излучения, взаимодействующего с молекулами газа в ОАД, достигает 100 Вт и более на различных линиях генерации CO_2 -лазера. С помощью зонда, присоединенного к штуцеру 5, берется проба воздуха, которая воздушным насосом 13 прокачивается через ОАД. Молекулы газа, имеющие линии поглощения на длине волны излучения CO_2 -лазера, поглощают модулированное излучение CO_2 -лазера, при этом внутри ОАД формируются акустические колебания на частоте модуляции, которые регистрируются микрофонами 4. Величина измеренного акустического сигнала пропорциональна концентрации молекул поглощающего газа в пробе воздуха. Информация о величине зарегистрированного сигнала отображается на мониторе блока управления и индикации, в качестве которого используется персональный компьютер.

Возбуждение активной среды излучателя лазера производится при подаче ВЧ напряжения на электроды волновода 9. Накачка активной среды осуществляется от ВЧ генератора 18. Лазер работает в импульсно-периодическом режиме, который определяется амплитудной модуляцией мощности накачки ВЧ генератора. Частота повторения импульсов излучения лазера должна совпадать с резонансной частотой ОАД. Управление частотой повторения импульсов, скважностью и мощностью накачки производится оператором от блока управления 17.

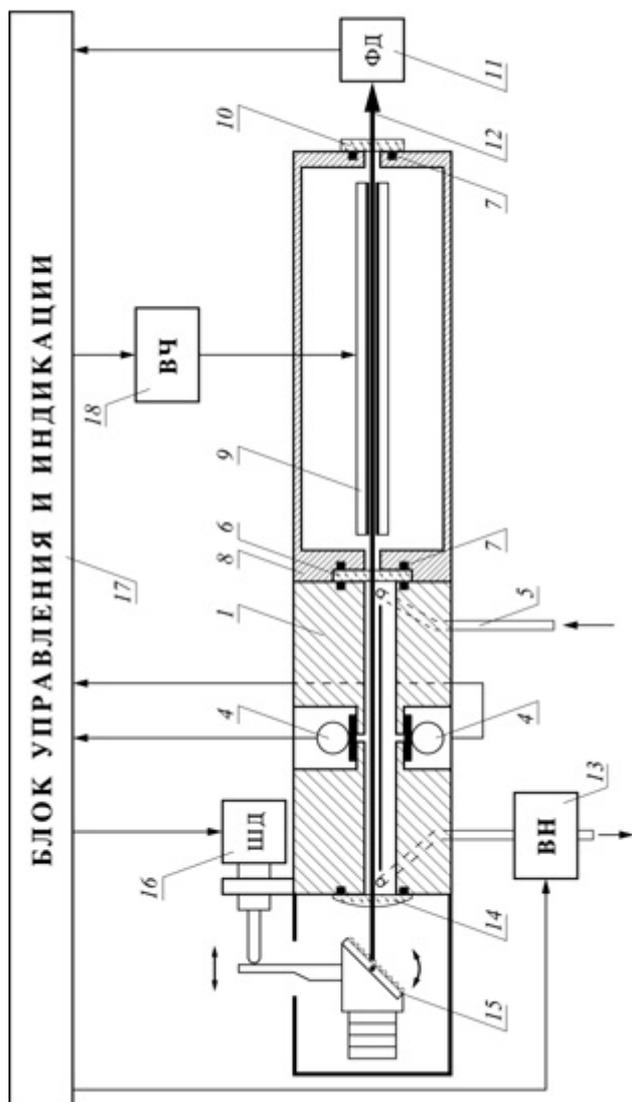


Рис. 4.2. Блок-схема лазерного оптико-акустического газоанализатора: 1 — оптико-акустический детектор, 4 — микрофоны, 5 — ввод-вывод газовой пробы, 6 — проходное окно, 7 — уплотнение, 8 — корпус излучателя волноводного CO_2 лазера, 9 — волновод, 10 — выходное зеркало лазера, 11 — фотодетектор, 12 — выходное излучение лазера, 13 — воздушный насос, 14 — согласующая линза, 15 — узел перестройки длины волны излучения с дифракционной решеткой, 16 — шаговый привод узла перестройки, 17 — блок управления и индикации, 18 — ВЧ генератор накачки лазера

Резонатор волноводного лазера содержит дифракционную решетку 15. Перестройка длины волны излучения лазера в спектральном диапазоне $9,2 \div 10,8$ мкм производится при изменении углового положения дифракционной решетки. Поворот дифракционной решетки осуществляется линейным толкателем на основе микровинта и шагового двигателя 16. После калибровки лазера каждой линии излучения соответствует определенное количество шагов шагового двигателя, отсчитываемое от нулевого положения. Управление перестройкой длины волны излучения лазера производится оператором от блока управления 17.

Лазерное излучение выводится через выходное зеркало 10 и попадает на фотодетектор 11. Сигнал с фотодетектора используется для контроля мощности генерации лазера, формы импульсов излучения, подстройки частоты излучения на центр линии усиления, а также для нормировки сигналов с ОАД.

Воздушный насос 13 обеспечивает взятие воздушной пробы зондом и прокачку ее через ОАД. Скорость прокачки установлена в диапазоне $0,6 \div 0,8$ л/мин, при которой характер течения воздушной струи через ОАД является ламинарным, а акустические шумы воздушного потока минимальны [131].

Формат выходных данных

Соединение прибора с рабочей станцией производится стандартным кабелем через USB-разъем. После обработки данных с прибора с помощью специализированной программы на выходе получаются файлы *.dat, являющиеся плоскими TSV-файлами, разделителем служит символ HT (Horizontal tabulation, \x09 ASCII, см. рис. 4.3).

В файле построчно содержится информация о волновом числе *LineFreq* (в спектроскопии — обратное длине волны значение), величине сигнала с микрофона *signal* и пироприемника *reference*, их отношении *absorbtion* — величине абсорбции, разнице *difference* между текущим значением погло-

LineFreq	mic	pyro	absorbtion	difference	phase_diff
929.28	0.00128334	0.191627	0.013397	0.013397	-116.813
931.27	0.0048969	0.462881	0.0211589	0.0211589	-99.0366
933.18	0.00702945	0.468841	0.0299881	0.0299881	-96.5438
935.19	0.0103842	0.438382	0.047381	0.047381	-93.7597
937.03	0.0160661	0.542614	0.059218	0.059218	-95.273
938.97	0.0213127	0.656163	0.0649658	0.0649658	-92.1146
940.82	0.0242715	0.626753	0.0774517	0.0774517	-93.5157
943.13	0.0221332	0.494668	0.0894864	0.0894864	-95.5282
944.47	0.0310469	0.834907	0.0743724	0.0743724	-94.9454

Рис. 4.3. Содержимое файла выходных данных «ILPA»

щения и фоновым значением, определяемым при запуске процесса калибровки и фазовой характеристике сигнала *phase_diff*.

4.2.2 Блоки предварительной и послерасчетной обработки данных

Предварительная обработка данных

После анализа проб необходимо убедиться, что все выходные файлы «ILPA» содержат одинаковый набор частот (в некоторых из них встречаются выпадения на границах диапазонов генерации излучения). Такие файлы считаются результатом некорректной обработки пробы и исключаются из дальнейшего анализа. Файлы с одинаковым набором частот должны быть также проверены на наличие выбросов — значений величин абсорбции на исследуемых частотах, значительно отличающихся от остальных.

Обычно спектры поглощения пробы снимаются в двух диапазонах работы лазера. После этого спектры подвергаются следующей многостадийной обработке:

1. Процедура сдвига. Пусть имеется n сканов (измерений), в каждом — информация о коэффициентах поглощения A_{ij} (i -тый скан, j -тая частота) на m частотах первого диапазона.

1.1 Сначала находится среднее поглощение по скану:

$$\bar{A}_i = \frac{\sum_{j=1}^m A_{ij}}{m} \quad (4.9)$$

1.2 Затем средние значения коэффициентов поглощения усредняются между собой:

$$\bar{\bar{A}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{A}_i}{n} \quad (4.10)$$

1.3 Далее для каждого скана находится дельта как разность среднего значения по скану (\bar{A}_i) и общего среднего ($\bar{\bar{A}}$):

$$\Delta_i = \bar{A}_i - \bar{\bar{A}} \quad (4.11)$$

1.4 После чего от каждого значения коэффициента поглощения каждого скана вычиталась соответствующая дельта, т.е. дельта, полученная для i -го скана первого диапазона, использовалась для изменения коэффициентов поглощения всех остальных частотных диапазонов:

$$A'_{ij} = A_{ij} - \Delta_i \quad (4.12)$$

2. Процедура нормировки. На входе используются измененные процедурой сдвига по первому диапазону данные (A'_{ij}). В расчетах по данной процедуре используются данные по второму диапазону.

2.1 Рассчитывается сумма коэффициентов поглощения второго диапазона по i -му скану:

$$\bar{A}_i = \sum_{j=1}^m A'_{ij} \quad (4.13)$$

2.2 Из полученных сумм выбирается минимальная:

$$A_{min} = \min \{ \bar{A}_i \} \quad (4.14)$$

2.3 Далее вычисляются коэффициенты нормировки путем деления полученных сумм на минимальную:

$$K_i = \frac{\bar{A}_i}{A_{min}} \quad (4.15)$$

2.4 После чего производится деление каждого коэффициента поглощения на соответствующий нормировочный коэффициент:

$$A''_{ij} = \frac{A'_{ij}}{K_i} \quad (4.16)$$

Послерасчетная обработка данных

В отличие от обработки трехмерных изображений, в задачах оптико-акустического газонализа нет специфической послерасчетной обработки данных. Для каждого объекта рассчитанные оценки по двум диапазонам можно представить точками на двумерном пространстве. Для подсистемы отображения информации предусмотрена отгрузка результатов в формате распространенных табличных редакторов.

4.2.3 Интегральная оценка активности микобактерий

В [132] представлены результаты исследования влияния добавок NaCl в питательную среду на интенсивность газовыделения микобактерий¹. В качестве объекта исследования была выбрана *Mycobacterium smegmatis* в силу сходства метаболизма с *Mycobacterium tuberculosis*, но более высокой скоростью роста.

Посевы *M. smegmatis* инкубировались в термостате при температуре 37⁰С. Выявление стимуляции (усиление) роста проводилось бактериологическими методами.

¹Первичные данные получены сотрудниками научно-образовательного центра СибГМУ «Лазерные технологии в медицине» (руководитель — проф. Ю.В. Кистенев)

Спектры поглощения газовыделений колоний бактерий были получены с помощью внутрирезонаторного лазерного оптико-акустического сенсора ИЛРА. При проведении расчетов интегральные оценки рассчитывались для векторов состояния биосистемы, координатами которых являлись величины интенсивности поглощения на частотах генерации CO₂-лазера, входящего в состав газоанализатора, в диапазонах 924-956 и 964-986 см⁻¹. Результаты расчета представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Интегральная оценка интенсивности газовыделений *M. smegmatis* на питательных средах с добавлением NaCl различной концентрации ($M \pm \sigma$)

Диапазон волн, см ⁻¹	Питательная среда	2 сут.	4 сут.	6 сут.
924-956	Без добавок	19.6 ± 1.3	95.7 ± 7.1	567.3 ± 39.7
	NaCl, 1%	32.6 ± 2.3	281.5 ± 20.9	246.4 ± 18.8
	NaCl, 5%	5.0 ± 2.3	7.4 ± 0.5	6.0 ± 0.4
	NaCl, 10%	3.6 ± 0.2	5.4 ± 0.4	2.3 ± 0.13
964-986	Без добавок	137.0 ± 11.3	262.8 ± 22.9	1355.6 ± 121.7
	NaCl, 1%	259.4 ± 22.0	680.8 ± 64.0	572.3 ± 51.0
	NaCl, 5%	15.2 ± 1.2	28.2 ± 2.6	9.4 ± 0.8
	NaCl, 10%	9.2 ± 0.8	10.3 ± 0.9	4.6 ± 0.3

Представленные результаты интегральной оценки динамики спектра поглощения газовыделений *Mycobacterium smegmatis* при добавлении в питательную среду NaCl показывают, что малые концентрации NaCl (порядка 1%) существенно стимулируют интенсивность газовыделений микобактерий на ранней стадии роста колонии [132].

Исследованиям различий проб газовыделений биостем посвящено множество исследований (в частности, [133–139]). В основном это касается анализа проб выдыхаемого воздуха в норме и при патологии. Практически все подходы к анализу основаны на определении в пробе летучих органических соединений-маркеров (ЛОС) и/или на детектировании изменения их концентрации, что трактуется как следствие протекающих биохимических процессов, связанных с патологией.

Биологической основой для проведенного анализа является наличие линий поглощения ряда органических соединений в рабочем диапазоне применяемого газоанализатора, в частности аммиака и этилена (см. рис. 4.4). Принципиальным же отличием предлагаемой методики является то, что сравнение проб идет на диапазоне линий генерации лазера, поскольку выделить отдельное ЛОС из смеси представляется затруднительным (в отсутствие стандартизации замера проб, гарантирующей, в частности, забор газа с определенной скоростью, а также предъявляющей требования по допустимым примесям и влажности окружающей среды). Перебирая сочетания линий, возможно выделить информативный набор частот, дающий максимальный вклад в расхождение интегральных оценок.

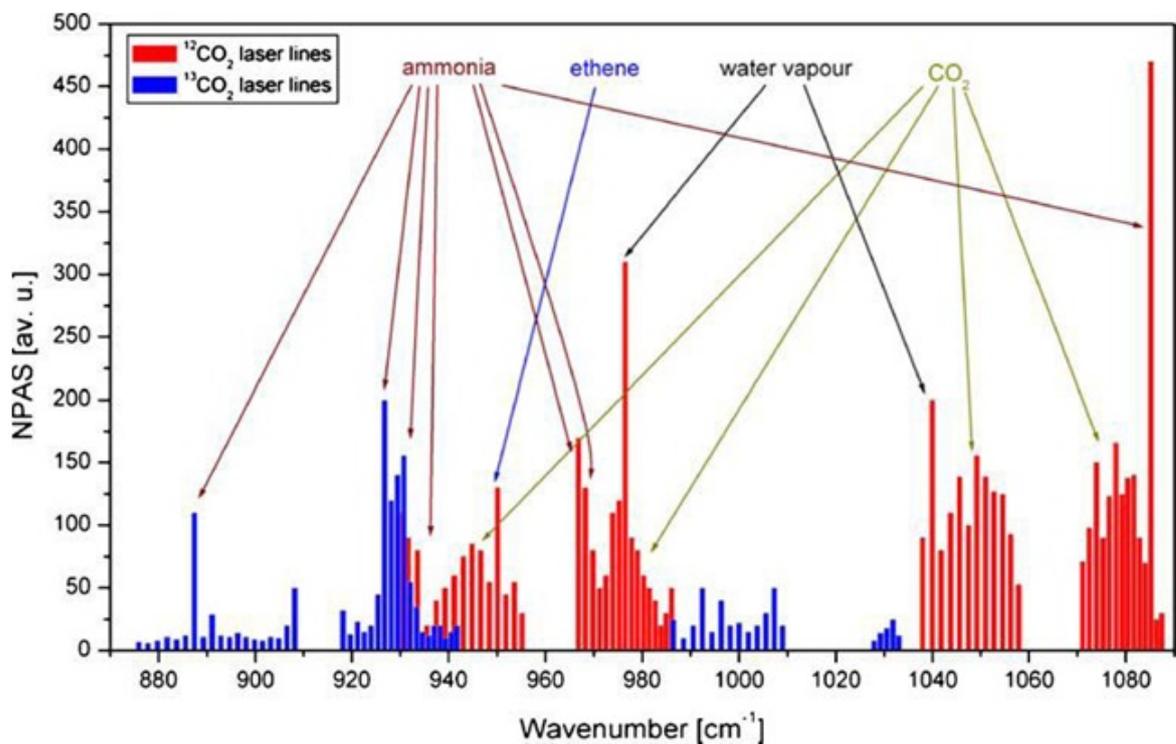


Рис. 4.4. Вещества и их спектры поглощения в рабочих диапазонах $^{12}\text{CO}_2$ - и $^{13}\text{CO}_2$ -лазеров (по М. Sigrist, R. Bartlome et al., [129])

§4.3 Анализ сигналов бесконтактного захвата движения

Неврологические заболевания определяются врачом во время приема пациента на основании, в том числе, результатов постуральных тестов [140, 141]. Диагностика опирается на использование специальных шкал и имеет субъективный компонент, поэтому закономерно обращение к компьютерной стабилometрии [142] — объективной методике оценки траектории движения центра тяжести тела, позволяющей значительно повысить качество применения общепринятых постуральных тестов.

Исследование динамики параметров перемещения центра тяжести тела и характеристик поддержания его равновесия можно осуществлять также видеорегистрацией с захватом движения [143, 144], но безмаркерный способ дает большую погрешность, а ее нивелирование с помощью специальных меток и оборудования ведет к неоправданному завышению затрат. Определенную сложность представляет и анализ поступающих данных, это вызвано существенной длиной вектора измерений, требующейся фиксации регистрируемых точек по отношению друг к другу, а также имеющейся внутри- и меж-индивидуальной вариабельности исследуемых параметров. Для повышения точности оценок состояния требуется сравнительный анализ изучаемых показателей с набором данных некоторой референтной группы (например, здоровых людей или пациентов с одним из рассматриваемых расстройств).

4.3.1 Получение данных

Первичными сигналами для определения оценки служат траектории движения выбранных точек тела и/или центра масс, получаемые, например, путем захвата движения. Координаты определялись с помощью комплекса Kinect [145]. Число точек выбирается исходя из поставленных задач и используемым постуральным тестом. Необходимо начинать процедуру не ранее, чем через 5 секунд с начала записи и продолжать запись еще 5 с после



Рис. 4.5. Процедура записи пострурального теста с использованием технологии Kinect: а): доброволец в усложненной позе Ромберга перед камерой Kinect; б): отображение захваченных Kinect'ом (в правом углу) фигур на экране монитора, фигура слева — доброволец, справа — оператор.

завершения с целью устранения артефактов, вызванных началом и концом перемещения. Число отсчетов должно быть не менее 100 (для теста Ромберга требуется минимум 10 с записи, частота регистрации — не менее 15 отсчетов в секунду).

С целью изучения возможностей данного метода были определены количественные оценки при выполнении пробы Ромберга в рутинном исследовании неврологического статуса (см. рис. 4.5). Регистрировались трехмерные координаты положения 10 назначенных точек на теле обследуемого с частотой 15 отсчетов в секунду. Для каждого в течение 10 с были вычислены трехмерные координаты движения точки тела, соответствующей центру масс (150 значений). Вектор состояния определялся для промежутков времени регистрации $\Delta T = 2$ с.

4.3.2 Блоки предварительной и послерасчетной обработки данных

Предрасчетная обработка данных

Из траектории движения выбранной точки тела выделяют фрагмент сигнала требуемой продолжительности T и сохраняют его в виде таблицы, каждая строка которой имеет структуру (t_i, x_i, y_i, z_i) , где t_i — момент времени регистрации координат ($0 \leq T \leq 1$). В случае использования данных стабиллометрии координата z принимается равной нулю.

Временной интервал T разбивается на k промежутков длительностью ΔT . В каждом из промежутков рассчитывается среднее значение координаты (дальнейшие формулы приведены на примере x координаты, для y и z координат все вычисления аналогичны):

$$\bar{x}_j = \frac{1}{n_j} \sum_{t_i \in [(j-1)\Delta T, j\Delta T]} x_i, \quad j = \overline{1, k}, \quad (4.17)$$

где n_j — количество измерений значений координаты в интервале $[(j-1)\Delta T, j\Delta T]$.

Полученные значения \bar{x}_j отображаются на единичный интервал $[0, 1]$:

$$\bar{x}_{j, norm} = \frac{\bar{x}_j - \bar{x}_{min}}{\bar{x}_{max} - \bar{x}_{min}}, \quad j = \overline{1, k}, \quad (4.18)$$

где $\bar{x}_{min} = \min_{j=\overline{1, k}} \{\bar{x}_j\}$, $\bar{x}_{max} = \max_{j=\overline{1, k}} \{\bar{x}_j\}$ и рассматриваются как координаты вектора \vec{x}_{norm} , используемого для количественной оценки различий в движении испытуемого.

Оценка производится по отношению к пациентам заданной референтной группы, описываемой матрицей размерности $N_0 \times k$, где N_0 — объем референтной группы, а элементы строк представлены координатами векторов \bar{x}_l пациентов $(\overline{1, N_0})$, которые определяются аналогичным образом. Расчет производится по *Алгоритму 1*.

Данные о перемещении точек тела получены с помощью свободного программного обеспечения Brekel Kinect 3D-Scanner [146]. Программа сохраняет показатели в распространенном промышленном для систем захвата движения формате *.bvh (Biovision Hierarchical Data), разработанного компанией Biovision. Содержимое файлов данного типа разделяется на две части:

1. детали об иерархии скелетной структуры, описываемой рекурсивно, и начальная позиция точек;
2. информация о движении точек по кадрам с указанием времени.

Подробное описание формата и примеры исходного кода парсеров на языке C++ приведены в [147]. В табл. 4.2 приведены примеры первичных данных системы захвата движения для трех точек тела. Вектором состояния для расчетов являются нормированные значения координат референтного и оцениваемого состояния, вычисленные по формуле (4.18).

Таблица 4.2. Пример первичных данных бесконтактной системы захвата движения Kinect для трех точек тела.

t, сек.	Левая рука			Правая рука			Грудина		
	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
0	-78.408	113.3126	-639.793	-8.00513	90.68172	-623.571	70.82663	121.1766	-619.098
0.07	-78.6416	112.7272	-640.21	-8.31422	91.57828	-623.621	71.01642	120.8871	-618.745
0.13333	-78.8153	112.8071	-640.36	-8.4832	91.07886	-623.248	70.87502	120.9053	-618.537
0.2	-78.5707	113.3599	-640.346	-8.25684	90.37554	-623.192	70.96171	121.0742	-618.953
0.27	-78.3813	113.7851	-640.468	-8.19433	89.7138	-623.174	70.54854	121.2249	-618.209
0.33333	-78.1625	114.2218	-640.761	-8.14126	88.7504	-623.156	70.28258	121.5075	-618.333
0.4	-78.4914	114.3314	-640.052	-8.14699	89.40359	-623.319	71.01596	121.5644	-619.965
0.47	-78.3076	114.7747	-639.615	-8.11222	88.81866	-623.124	71.11391	122.1862	-620.999
0.53333	-77.9667	114.8108	-640.144	-7.93567	88.15355	-623.136	70.94819	122.1298	-620.784
0.6	-77.6651	115.0348	-639.876	-7.86227	87.61008	-623.051	70.39835	121.9618	-620.052
0.67	-77.6834	115.2881	-639.118	-7.82956	87.09195	-623.034	70.22092	121.9078	-620.142
0.73333	-77.1986	115.44	-639.464	-7.74321	86.389	-622.992	70.07579	121.9055	-619.746
0.8	-78.1034	115.1538	-640.062	-7.9685	89.00373	-623.286	70.73543	121.4268	-619.496
0.87	-78.3131	115.0873	-640.849	-8.13751	90.66341	-623.46	71.07915	121.0387	-619.445
0.93333	-78.5178	115.0878	-640.881	-8.25747	90.74546	-623.287	70.70052	120.9058	-619.189
1	-78.2525	115.272	-640.83	-8.16298	89.57643	-623.078	70.94855	121.3176	-620.381

Послерасчетная обработка данных

Как и в случае с анализом спектров поглощения в п. 4.2.2, интерпретация полученных величин достаточно простая: чем выше значение полученных оценок I_d , тем сильнее отличия в группах сравнения.

4.3.3 Интегральная оценка двигательных нарушений

Первая серия расчетов проводилась для анализа неврологических дисфункций¹. Оцениваемая группа состояла из 9 пациентов отделения неврологии с двигательными нарушениями различной степени выраженности. Референтная группа состояла из 11 студентов СибГМУ без неврологических дисфункций. Результаты представлены на рис. 4.6. На графике в трехмерном пространстве отложены точки, положение которых соответствует величинам интегральных оценок для соответствующих координат.

Видно, что для всех пациентов с нарушениями движения наблюдается значительное отклонение величины оценки по сравнению с пациентами референтной группы.

Другая серия расчетов посвящена оценке двигательных нарушений при алкогольном опьянении. У каждого из двух добровольцев были измерены трехмерные координаты центра масс до потребления алкоголя и через 1 час после приема дозы, эквивалентной 40 мл. этилового спирта.

На рис. 4.7 приведен пример статокинезиграммы центра масс в плоскости XU для первого обследуемого. Видно, что траектории движения в значительной степени хаотичны и сделать обоснованный вывод о влиянии алкоголя на поддержание равновесия затруднительно. В табл. 4.3 приведены рассчитанные значения для качества функции равновесия и интегральной оценки для каждого из обследуемых.

¹Первичные данные предоставлены кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (зав. кафедрой — проф. В.М. Алифирова)

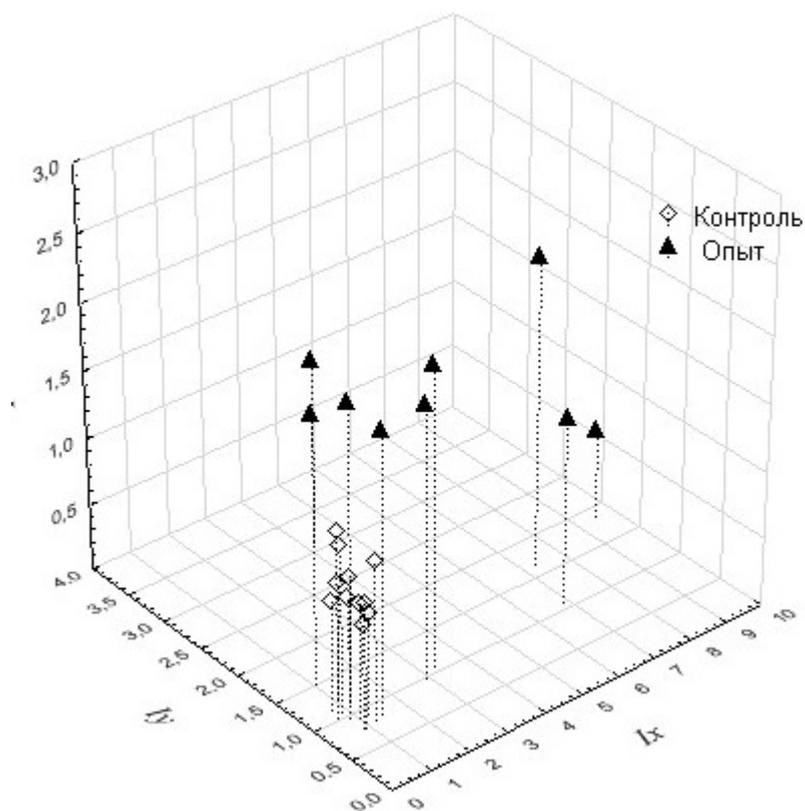
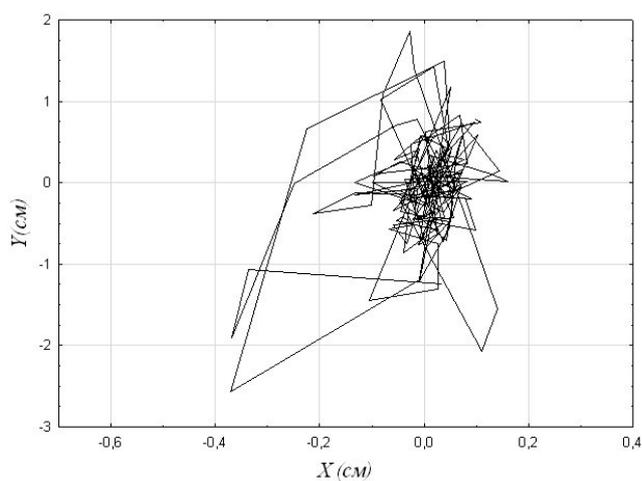
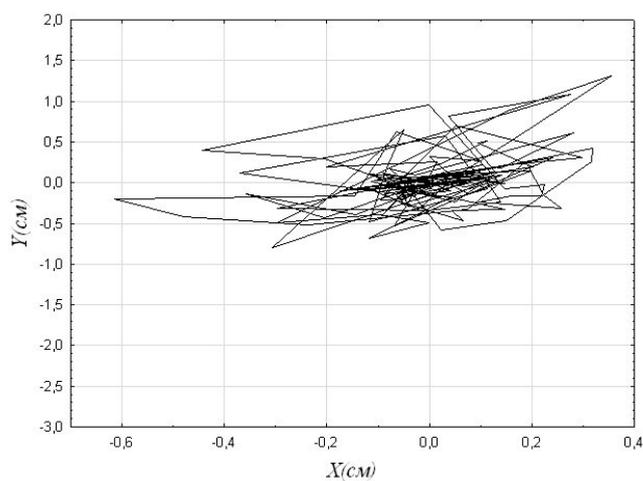


Рис. 4.6. Интегральная оценка данных постуральных тестов для референтной и обследуемой групп.



а)



б)

Рис. 4.7. Пример статокинезиграммы обследуемого до (а) и после (б) приема алкоголя.

Отметим, что значения КФР ведут себя разнонаправленно, тогда как рассчитанная величина интегральной оценки изменяется закономерно и возрастает после приема алкоголя.

Таблица 4.3. Значения КФР (%) и интегральной оценки I_d до и после приема алкоголя.

№ обследуемого	КФР, %		Интегральная оценка I_d	
	до	после	до	после
1	84.5	82.9	3.1	4.8
2	79.7	94.6	4.2	5.0

Выводы к главе

В данной главе рассмотрено применение разработанной системы в задаче анализа сложных сигналов, представляющих динамику состояния биосистемы и полученных с помощью различных технических средств регистрации. Обобщая, основные результаты можно свести к следующим пунктам:

1. Предложены способы представления сложных сигналов, описывающих временные характеристики биосистемы, в векторы состояния, удовлетворяющие требованиям ко входным наборам данных в блоке ААС;
2. Технология интегральной оценки апробирована на спектрах поглощения проб газовой выделений колоний бактерий и данных постуральных тестов и показали свою эффективность.

Основные положения по данной главе изложены в статьях [83, 132].

Заключение

Основные результаты работы заключаются в следующем:

1. Обоснована структурная схема компонентов информационного обеспечения интегральной оценки состояния биосистемы, базирующаяся на адаптированной под методику интегральной оценки состояния классической информационно-измерительной БТС: автоматический анализатор состояния должен иметь доступ к долговременной памяти для организации банка референтных состояний, операции специфической предварительной и послерасчетной обработки данных должны быть вынесены в отдельные блоки;
2. Сформулированы условия, необходимые для реализации методики интегральной оценки состояния в рамках информационно-измерительной БТС независимо от средств съема сигнала, включающие стандартизацию представления показателей, учет статистических свойств наборов данных и параметры статистического моделирования;
3. Предложенная схема реализована в программных комплексах на основе свободного кроссплатформенного программного обеспечения с возможностью организации параллельной обработки данных на рабочей станции типовой конфигурации, в локальной сети типовых рабочих станций, а также в инфраструктуре высокопроизводительного кластера;
4. Разработан метод автоматизированного поиска областей интереса и реконструкции морфологического субстрата в трехмерных медицинских изображениях, заключающийся в регулярном разбиении анализируемых изображений из референтной и оцениваемой групп, поблочном расчете интегральных оценок, анализе распределения полученных величин, уста-

новлении порогового значения для информативных сегментов и соединении смежных блоков со значениями интегральных оценок выше порогового в единое трехмерное представление.

Список литературы

1. Федотов, А.А. Измерительные преобразователи биомедицинских сигналов систем клинического мониторинга [Текст] / А.А. Федотов, С.А. Акулов. — М. : Радио и связь, 2013. — 250 с.
2. Федотов, А.А. Математическое моделирование и анализ погрешностей измерительных преобразователей биомедицинских сигналов [Текст] / А.А. Федотов, С.А. Акулов. — М. : ФИЗМАТЛИТ, 2013. — 282 с.
3. Ахутин, В.М. Бионические аспекты синтеза биотехнических систем [Текст] / В.М. Ахутин // Информационные материалы: Кибернетика. — 1976. — Т. 4(92). — С. 3–26.
4. Биотехнические системы: теория и проектирование. Учебное пособие [Текст] / Ахутин В.М., Немирко А.П., Попечителей Н.Н. [и др.] ; Под ред. Ахутина В.М. — Л. : ЛГУ, 1981. — 220 с.
5. Ершов, Ю. А. Основы анализа биотехнических систем. Теоретические основы БТС : учеб. пособие [Текст] / Ю. А. Ершов, С. И. Щукин. — М. : Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2011. — 526 с.
6. Нелинейный анализ медико-биологических данных: монография [Текст] / С.И. Карась, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова [и др.]. — Томск : Издательство Томского политехнического университета, 2007. — 126 с.
7. Teleconsultation service to improve healthcare in rural areas: acceptance, organizational impact and appropriateness [Electronic resource] / P. Zanaboni, S. Scalvini, P. Bernocchi [et al.] // BMC Health Services Research. — 2009. — URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/9/238> (online; accessed: 19/4/2015).
8. Implementation phase of a multicentre prehospital telemedicine system to support paramedics: feasibility and possible limitations [Electronic resource] / S. Bergrath, M. Czaplak, R. Rossaint [et al.] // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. — 2013. — URL: <http://www.sjotrem.com/content/21/1/54> (online; accessed: 19/4/2015).
9. Telepathology consultation in China using whole slide image and an internet based platform [Electronic resource] / C. Zhou, A. Rahemtulla, L. T. Hua, H. Shi // Diagnostic Pathology. — 2013. — URL: <http://www.diagnosticpathology.org/content/8/S1/S10> (online; accessed: 19/4/2015).

10. A systematic review of economic analyses of telehealth services using real time video communication [Electronic resource] / V. A. Wade, J. Karnon, A. G. Elshaug, J. E. Hiller // BMC Health Services Research. — 2010. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6963/10/233 (online; accessed: 19/4/2015).
11. Hsieh, J. A cloud computing based 12-lead ECG telemedicine service [Electronic resource] / J. Hsieh, M.-W. Hsu // BMC Medical Informatics & Decision Making. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6947/12/77 (online; accessed: 19/4/2015).
12. Multi-purpose HealthCare Telemedicine Systems with mobile communication link support [Electronic resource] / E. Kyriacou, S. Pavlopoulos, A. Berler [et al.] // BioMedical Engineering OnLine. — 2003. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153497/ (online; accessed: 19/4/2015).
13. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers [Electronic resource] / E. Dam, M. Loog, C. Christiansen [et al.] // Arthritis Research & Therapy. — 2009. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745797/ (online; accessed: 19/4/2015).
14. Three- to Five Dimensional Biomedical Multisensor Imaging for the Assessment of Neurologica (Dys)Function [Text] / L.M. Bidaut, R. Pascual-Marqui, J. Delavelle [et al.] // Journal of Digital Imaging. — 1996. — Vol. 9, no. 4. — P. 185–198.
15. Real-time three-dimensional transthoracic echocardiography in daily practice: initial experience [Electronic resource] / A. M. Anwar, Y. F. Nosir, S. K. Zainal-Abidin [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. — 2012. — URL: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/10/1/14> (online; accessed: 19/4/2015).
16. 1131 Robust semi-automatic computer-aided segmentation of the left ventricle [Electronic resource] / K. Lekadir, J. A. Nahed, M. Ellington [et al.]. — 2008. — URL: www.jcmr-online.com/content/10/S1/A256 (online; accessed: 19/4/2015).
17. Computer aided planning of patches and conduits for surgery in congenital heart disease [Electronic resource] / E. Riesenkampff, M. Huebler, U. Rietdorf [et al.]. — 2011. — URL: www.jcmr-online.com/content/13/S1/P191 (online; accessed: 19/4/2015).
18. Computer-aided diagnosis for diagnostically challenging breast lesions in DCE-MRI based on image registration and integration of morphologic and

- dynamic characteristics [Electronic resource] / F. Retter, C. Plant, B. Burgeth [et al.]. — 2013. — URL: asp.eurasipjournals.com/content/2013/1/157 (online; accessed: 19/4/2015).
19. Interactive decision support in hepatic surgery [Electronic resource] / M. Dugas, R. Schauer, A. Volk, H. Rau // BioMedical Engineering OnLine. — 2002. — URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/2/5> (online; accessed: 19/4/2015).
 20. Interstitial lung disease associated with collagen vascular disorders: disease quantification using a computer-aided diagnosis tool [Electronic resource] / K. Marten, V. Dicken, C. Kneitz [et al.] // European Radiology. — 2009. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726597> (online; accessed: 19/4/2015).
 21. Multimodal biomedical image retrieval using hierarchical classification and modality fusion [Text] / M.M. Rahman, D. You, M.S. Simpson [et al.] // International Journal of Multimedia Information Retrieval. — 2013. — Vol. 2, no. 3. — P. 159–173.
 22. Болодурина, И.П. Разработка подходов к оценке элементного статуса человека на основе построения интегрального показателя токсической нагрузки [Текст] / И.П. Болодурина, С.А. Мирошников, О.С. Косткина // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2006. — Т. 62-2, № 12. — С. 40–42.
 23. Клевцова, А.Б. Метод интегральной оценки состояния объекта [Текст] / А.Б. Клевцова // Известия Южного федерального университета. Технические науки. — 2004. — Т. 43, № 8. — С. 41–42.
 24. Информационно-энтропийный анализ протеинограмм сыворотки крови как интегральная оценка белкового гомеостаза организма [Текст] / Б.Г. Андрюков, Е.А. Гельман, Т.В. Габасова [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2012. — Т. 1-2, № 47-48. — С. 170.
 25. Количественная интегральная оценка взаимодействия биообъекта с внешней средой [Текст] / М.В. Артеменко, Н.А. Корневский, В.В. Протасова, А.Н. Оболенский // Вестник Воронежского государственного технического университета. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 77–80.
 26. Иерархический итерационный метод распознавания образов при анализе многомерных данных [Текст] / Х. Верн, В.И. Васильев, К.В. Сафронов, И.М. Чушенков // Вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. — 2007. — Т. 9. — С. 3–8.

27. Trends in modeling Biomedical Complex Systems [Electronic resource] / L. Milanesi, P. Romano, G. Castellani [et al.] // BMC Bioinformatics. — 2009. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762057/ (online; accessed: 19/4/2015).
28. Интегральные методы оценки состояния сложных систем [Текст] / В.А. Фокин, Я.С. Пеккер, О.Г. Берестнева, О.М. Гергет // Известия Томского политехнического университета. — 2012. — Т. 321, № 5. — С. 100–124.
29. Фокин, В.А. Информационная технология интегральной оценки состояния биосистем [Текст] / В.А. Фокин // Информатика и системы управления. — 2008. — № 2(16). — С. 56–58.
30. Фокин, В.А. Интегральная оценка состояния сложных биомедицинских систем [Текст] / В.А. Фокин // Вестник науки Сибири. — 2011. — № 1(1). — С. 656–667.
31. Фокин, В.А. Критерий оценки состояния сложных биосистем [Текст] / В.А. Фокин // Известия Томского политехнического университета. — 2004. — Т. 307, № 5. — С. 136–138.
32. Куренков, Н.И. Энтропийный подход к решению задач классификации многомерных данных [Текст] / Н.И. Куренков, С.Н. Ананьев // Информационные технологии. — 2006. — Т. 8. — С. 50–55.
33. Куренков, Н.И. Энтропия бинарной матрицы и её применение в задачах анализа многомерных данных [Текст] / Н.И. Куренков, С.Н. Ананьев // Информационные технологии. — 2007. — Т. 11. — С. 59–65.
34. Куренков, Н.И. Энтропийный анализ многомерных данных [Текст] / Н.И. Куренков, Б.Д. Лебедев // Современные проблемы механики гетерогенных сред. — 2000.
35. Куренков, Н.И. Информационный критерий и его использование для решения задач обработки многомерных данных [Текст] / Н.И. Куренков, С.Н. Ананьев // Информационные технологии. — 2007. — Т. 9. — С. 59–64.
36. Dib, L. CLAG: an unsupervised non hierarchical clustering algorithm handling biological data [Electronic resource] / L. Dib, A. Carbone // BMC Bioinformatics. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/13/194/ (online; accessed: 19/4/2015).
37. Fisher, R.A. The use of multiple measurements in taxonomic problems [Text] / R.A. Fisher // Annals of Eugenics. — 1936. — Vol. 7(2). — P. 179–188.

38. Recursive Cluster Elimination (RCE) for classification and feature selection from gene expression data [Electronic resource] / M. Yousef, S. Jung, L.C. Showe, M.K. Showe // BMC Bioinformatics. — 2007. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1877816/ (online; accessed: 19/4/2015).
39. Recent development and biomedical applications of probabilistic Boolean networks [Electronic resource] / P. Trairatphisan, A. Mizera, J. Pang [et al.] // Cell Communication and Signaling. — 2013. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815817 (online; accessed: 19/4/2015).
40. Gravitation field algorithm and its application in gene cluster [Electronic resource] / M. Liu, G. Zhou, Y. Liang, Y. Wang // Algorithms for Molecular Biology. — 2010. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854683 (online; accessed: 19/4/2015).
41. Unsupervised clustering of wildlife necropsy data for syndromic surveillance [Electronic resource] / E. Warns-Petit, E. Morignat, M. Artois, D. Calavas // BMC Veterinary Research. — 2010. — URL: www.biomedcentral.com/1746-6148/6/56 (online; accessed: 19/4/2015).
42. Local Histogram Based Segmentation Using the Wasserstein Distance [Text] / K. Ni, X. Bresson, T. Chan, S. Esedoglu // International Journal of Computer Vision. — 2009. — Vol. 84, no. 1. — P. 97–111.
43. L_2 -norm multiple kernel learning and its application to biomedical data fusion [Electronic resource] / S. Yu, T. Falck, A. Daemen [et al.] // BMC Bioinformatics. — 2010. — URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/11/309 (online; accessed: 19/4/2015).
44. Matsumoto, M. Mersenne twister: a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator [Text] / M. Matsumoto, T. Nishimura // ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation. — 1998. — Vol. 8, no. 1. — P. 3–30.
45. Nishimura, T. Tables of 64-bit Mersenne twisters [Text] / T. Nishimura // ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation. — 2000. — Vol. 10, no. 14. — P. 348–357.
46. Matsumoto, M. Cryptographic Mersenne Twister and Fubuki Stream/Block Cipher [Electronic resource]. — 2005. — URL: <http://eprint.iacr.org/2005/165> (online; accessed: 19/4/2015).

47. The Marsaglia Random Number CDROM including the Diehard Battery of Tests of Randomness [Electronic resource]. — URL: <http://www.stat.fsu.edu/pub/diehard> (online; accessed: 19/4/2015).
48. Рыжков, Д.В. Статистическое моделирование данных для интегральной оценки трехмерных изображений [Тезисы] / Д.В. Рыжков, Г.Г. Стромов // Современные технологии и техника: Сборник трудов XVIII Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых в 3 т. НИ ТПУ, Томск. — 9-13 апреля 2012. — Т. 2. — С. 79–80.
49. Кнут, Д. Искусство программирования [Текст] / Д. Кнут. — М. : Вильямс, 2012. — Т. 2. Получисленные алгоритмы. — 832 с.
50. Макконнелл, Д. Анализ алгоритмов. Активный обучающий подход [Текст] / Д. Макконнелл. — М. : Техносфера, 2009. — 416 с.
51. The Image-Guided Surgery Toolkit IGSTK: An Open Source C++ Software Toolkit [Text] / A. Enquobahrie, P. Cheng, K. Gary [et al.] // Journal of Digital Imaging. — 2007. — Vol. 20, no. 1. — P. 21–33.
52. Nagy, P. Open Source in Imaging Informatics [Text] / P. Nagy // Journal of Digital Imaging. — 2007. — Vol. 20, no. 1. — P. 1–10.
53. CAVASS: A Computer-Assisted Visualization and Analysis Software System [Text] / G. Grevera, J. Udupa, D. Odhner [et al.] // Journal of Digital Imaging. — 2007. — Vol. 20, no. 1. — P. 101–118.
54. Caban, J. Rapid Development of Medical Imaging Tools with Open-Source Libraries [Text] / J. Caban, A. Joshi, P. Nagy // Journal of Digital Imaging. — 2007. — Vol. 20, no. 1. — P. 83–93.
55. Woodbridge, M. MRIdb: Medical Image Management for Biobank Research [Text] / M. Woodbridge, G. Fagiolo, D. O'Regan // Journal of Digital Imaging. — 2013. — Vol. 26, no. 5. — P. 886–890.
56. A study on the development of image analysis instrument and estimation of mass, volume and center of gravity using CT image in Korean [Text] / S. Park, S. Kim, J. Hyeong, K. Chung // Journal of Mechanical Science and Technology. — 2014. — Vol. 28, no. 3. — P. 971–977.
57. The caCORE Software Development Kit: Streamlining construction of interoperable biomedical information services [Electronic resource] / J. Phillips, R. Chilukuri, G. Fragoso [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. — 2006. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6947/6/2 (online; accessed: 19/4/2015).

58. Requirements for guidelines systems: implementation challenges and lessons from existing software-engineering efforts [Electronic resource] / H. Shah, R. Allard, R. Enberg [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6947/12/16 (online; accessed: 19/4/2015).
59. Cunningham, A. Clinical software development for the Web: lessons learned from the BOADICEA project [Electronic resource] / A. Cunningham, A. Antoniou, D. Easton // BMC Medical Informatics and Decision Making. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6947/12/30 (online; accessed: 19/4/2015).
60. Developing open source, self-contained disease surveillance software applications for use in resource-limited settings [Electronic resource] / T. Campbell, C. Hodanics, S. Babin [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6947/12/99 (online; accessed: 19/4/2015).
61. The Computer-based Health Evaluation Software (CHES): a software for electronic patient-reported outcome monitoring [Electronic resource] / B. Holzner, J. Giesinger, J. Pinggera [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1472-6947/12/126 (online; accessed: 19/4/2015).
62. Development of automated and semi-automated analysis software for coronary rest period [Electronic resource] / Z. Arief, T. Sato, T. Okada [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. — 2010. — URL: www.jcmr-online.com/content/12/S1/P48 (online; accessed: 19/4/2015).
63. A CMMI-based approach for medical software project life cycle study [Electronic resource] / J. Chen, W. Su, P. Wang, H. Yen // SpringerPlus. — 2013. — URL: www.springerplus.com/content/2/1/266 (online; accessed: 19/4/2015).
64. Markiewicz, T. Using MATLAB software with Tomcat server and Java platform for remote image analysis in pathology [Electronic resource] / T. Markiewicz // Diagnostic Pathology. — 2011. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3073211/ (online; accessed: 19/4/2015).
65. Java Concurrency in Practice [Text] / B. Goetz, T. Peierls, J. Bloch [et al.]. — Stoughton, MA : Addison Wesley Professional, 2009. — 384 p.
66. Su, X. Parallel-META: efficient metagenomic data analysis based on high-performance computation [Electronic resource] / X. Su, J. Xu, K. Ning //

- BMC Systems Biology. ”— 2012. ”— URL: www.biomedcentral.com/1752-0509/6/S1/S16 (online; accessed: 19/4/2015).
67. Shi, Z. Fast network centrality analysis using GPUs [Electronic resource] / Z. Shi, B. Zhang // BMC Bioinformatics. ”— 2011. ”— URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/12/149 (online; accessed: 19/4/2015).
 68. Protein alignment algorithms with an efficient backtracking routine on multiple GPUs [Electronic resource] / J. Blazewicz, W. Frohberg, M. Kierzyńska [et al.] // BMC Bioinformatics. ”— 2011. ”— URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/12/181 (online; accessed: 19/4/2015).
 69. Scharfe, M. Fast multi-core based multimodal registration of 2D cross-sections and 3D datasets [Electronic resource] / M. Scharfe, R. Pielot, F. Schreiber // BMC Bioinformatics. ”— 2010. ”— URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/11/20 (online; accessed: 19/4/2015).
 70. Developing a multiscale, multi-resolution agent-based brain tumor model by graphics processing units [Electronic resource] / L. Zhang, B. Jiang, Y. Wu [et al.] // Theoretical Biology and Medical Modelling. ”— 2011. ”— URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176732 (online; accessed: 19/4/2015).
 71. Parallel mutual information estimation for inferring gene regulatory networks on GPUs [Electronic resource] / H. Shi, B. Schmidt, W. Liu, W. Müller-Witting // BMC Research Notes. ”— 2011. ”— URL: www.biomedcentral.com/1756-0500/4/189 (online; accessed: 19/4/2015).
 72. High-performance blob-based iterative three-dimensional reconstruction in electron tomography using multi-GPUs [Electronic resource] / X. Wan, F. Zhang, Q. Chu, Z. Liu // BMC Bioinformatics. ”— 2012. ”— URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/13/S10/S4 (online; accessed: 19/4/2015).
 73. High-performance biocomputing for simulating the spread of contagion over large contact networks [Electronic resource] / K. Bisset, A. Aji, M. Marathe, W. Feng // BMC Genomics. ”— 2012. ”— URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394420/ (online; accessed: 19/4/2015).
 74. CaPSID: A bioinformatics platform for computational pathogen sequence identification in human genomes and transcriptomes [Electronic resource] /

- I. Borozan, S. Wilson, P. Blanchette [et al.] // BMC Bioinformatics. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/13/206 (online; accessed: 19/4/2015).
75. Hydra: a scalable proteomic search engine which utilizes the Hadoop distributed computing framework [Electronic resource] / S. Lewis, A. Csordas, S. Killcoyne [et al.] // BMC Bioinformatics. — 2012. — URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/13/324 (online; accessed: 19/4/2015).
76. Taylor, R. An overview of the Hadoop/MapReduce/HBase framework and its current applications in bioinformatics [Electronic resource] / R. Taylor // BMC Bioinformatics. — 2010. — URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/11/S12/S1 (online; accessed: 19/4/2015).
77. Srinivasan, A. Data and task parallelism in ILP using MapReduce [Text] / A. Srinivasan, T. Faruque, S. Joshi // Machine Learning. — 2010. — Vol. 86, no. 1. — P. 141–168.
78. Scenario driven data modelling: a method for integrating diverse sources of data and data streams [Electronic resource] / S. Griffith, D. Quest, T. Bretin, R. Cottingham // BMC Bioinformatics. — 2011. — URL: www.biomedcentral.com/1471-2105/12/S10/S17/ (online; accessed: 19/4/2015).
79. Saxena, V. Implementation of a secure genome sequence search platform on public cloud-leveraging open source solutions [Electronic resource] / V. Saxena, S. Doddavula, A. Jain // Journal of Cloud Computing. — 2012. — URL: <http://link.springer.com/article/10.1186%2F2192-113X-1-14> (online; accessed: 19/4/2015).
80. Программное обеспечение для поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях [Текст] / Г.Г. Стромов, В.А. Фокин, Г.С. Евтушенко, Д.В. Рыжков // Бюллетень Сибирской Медицины. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 99–106.
81. Стромов, Г.Г. Использование NoSQL-хранилища как вычислительного кэша в задачах интегральной оценки многомерных медицинских данных [Тезисы] / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков // Сб. материалов научной конференции, посвященной 25-летию кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ, Томск. — 15-16 ноября 2013. — С. 90–95.
82. Сайт вычислительного кластера СКИФ Cyberia НИ ТГУ [Электронный ресурс]. — URL: <http://skif.tsu.ru/cyberia.htm> (дата обращения: 19/4/2015).

83. Оптимизация интегральных оценок состояния биосистем с использованием параллельных вычислений [Текст] / Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова, Г.Г. Стромов, В.А. Фокин // Компьютерные исследования и моделирование. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 93–99.
84. Стромов, Г.Г. Применение технологии распределенных вычислений в задаче интегральной оценки трехмерных медицинских изображений [Тезисы] / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков // Студент и научно-технический прогресс: Сборник научных работ финалистов международного молодежного конкурса. ЮФУ, Ростов-на-Дону. — 27 апреля - 27 июня 2012. — С. 134–136.
85. Стромов Г.Г., Рыжков Д.В., Фокин В.А., Бразовский К.С. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ (№2012616112 от 4 июля 2012 г.) «Программа для интегральной оценки состояния биосистем с использованием распараллеливания вычислений».
86. Стромов Г.Г., Рыжков Д.В., Пеккер Я.С., Бразовский К.С. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ (№2014662638 от 4 декабря 2014 г.) «Расчетный модуль биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных».
87. Стромов Г.Г., Рыжков Д.В., Бразовский К.С., Фокин В.А., Евтушенко Г.С. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ (№2014662458 от 1 декабря 2014 г.) «Модуль долговременного хранилища биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных».
88. Стромов, Г.Г. Интегральная оценка трехмерных медицинских изображений с использованием технологии распределенных вычислений [Текст] / Г.Г. Стромов, В.А. Фокин, Г.С. Евтушенко // Биотехносфера. — 2012. — Т. 21-22, № 3-4. — С. 68–71.
89. US7804989. Object recognition system for medical imaging / Suri J. // Eigen, Inc, Grass Valley, CA. — Issue date: 9/29/2010.
90. US7856130. Object recognition system for medical imaging / Suri J. // Eigen, Inc, Grass Valley, CA. — Issue date: 12/21/2010.
91. US7783094. System and method of computer-aided detection / Collins J., Saghatelyan K., Lachmann F. // The Medipattern Corporation, Toronto — Issue date: 8/24/2010.

92. Бразовский К.С., Демкин В.П., Пеккер Я.С., Стромов Г.Г., В.А. Фокин. «Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях» // Патент на полезную модель. № 120799. от 27.09.2012.
93. Акимов, Г.А. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей [Текст] / Г.А. Акимов, М.М. Одинак. — СПб. : Гиппократ, 2001. — 664 с.
94. Никифоров, А.С. Клиническая неврология: Учебник. В трех томах [Текст] / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. — М. : Медицина, 2002. — Т. 1. — 704 с.
95. Информационно-образовательный портал Научно-практического центра рассеянного склероза ИМЧ РАН [Электронный ресурс]. — URL: <http://rscleros.ru> (дата обращения: 19/4/2015).
96. В.А., Балязин. Нервные болезни. Учебное пособие [Текст] / Балязин В.А., Барденштейн Л.М., Белопасов В.В. ; Под ред. Пузина М. Н. — М. : Медицина, 2002. — 672 с.
97. Скоромец, А.А. Нервные болезни: учебное пособие [Текст] / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. — М. : МЕДпресс-информ, 2012. — Т. 1. — 560 с.
98. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis [Text] / A. Truini, P. Barbanti, C. Pozzilli, G. Cruccu // Journal of Neurology. — 2013. — Vol. 260, no. 2. — P. 351–367.
99. Computational classifiers for predicting the short-term of Multiple sclerosis [Electronic resource] / B. Bejarano, M. Bianco, D. Gonzales-Moron, H. Sepulcre // BMC Neurology. — 2011. — URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/67> (online; accessed: 19/4/2015).
100. MRI in multiple sclerosis: What's inside the toolbox? [Text] / M. Neema, J. Stankiewicz, A. Arora [et al.] // Neurotherapeutics. — 2007. — Vol. 4, no. 4. — P. 602–617.
101. Imaging technologies for preclinical models of bone and joint disorders [Electronic Resource] / J. Tremoleda, M. Khalil, L. Gompels [et al.] // EJNMMI Research. — 2011. — URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251252/ (online; accessed: 19/4/2015).
102. Foundations of Advanced Magnetic Resonance Imaging [Text] / R. Bammer, S. Skare, R. Newbould [et al.] // NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. — 2005. — Vol. 2, no. 2. — P. 167–196.

103. Diffusely Abnormal White Matter in Progressive Multiple Sclerosis: In Vivo Quantitative MR Imaging Characterization and Comparison between Disease Types [Text] / H. Vrenken, A. Seewann, D. Knol [et al.] // American Journal of Neuroradiology. — 2010. — Vol. 31. — P. 541–548.
104. Preim, B. Visual Computing for Medicine: Theory, Algorithms, and Applications [Text] / B. Preim, C. Botha. — 2 edition. — Waltham, MA : Morgan Kaufmann, 2013. — 836 p.
105. BrainWeb: Simulated Brain Database [Electronic resource]. — URL: <http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/> (online; accessed: 19/4/2015).
106. The integral estimate of three-dimensional medical images with the help of high-capacity calculation [Proceedings] / K. Brazovsky, V. Dyomkin, Y. Pekker [et al.] // Internationaler Medizinischer Kongress, Hannover. — 1 Juni 2012. — P. 44–45.
107. Стромов, Г.Г. Automated reconstruction of morphological substratum on a model MRI via the integral assessment method [Тезисы] / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков // Сб. «Системный анализ в медицине»: Материалы VII международной научной конференции, Благовещенск. — 24-25 сентября 2013. — С. 64–65.
108. Стромов, Г.Г. Технология автоматизированной реконструкции морфологического субстрата на модельных МРТ-изображениях [Тезисы] / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков, Г.С. Евтушенко // Медицинские технологии и оборудование: III Межрегиональная научно-практическая конференция, Чита, ЗабГУ. — 7 ноября 2013. — С. 88–91.
109. Criteria for Optimal Regions of Interest Retrieval on 3D Medical Images using Integral Assessment Method [Тезисы] / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков, Г.С. Евтушенко, В.А. Фокин // X Международная научно-практическая конференция «Современные научные достижения - 2014», Прага. — 27 января - 5 февраля 2014. — С. 83–86.
110. Stromov, G. Multiple sclerosis lesion retrieval on model MRI images [Proceedings] / G. Stromov, G. Evtushenko, V. Fokin // X Russian-German Conference on Biomedical Engineering St. Petersburg. — 25 - 27 June 2014. — P. 72–73.
111. Стромов, Г.Г. Исследование границ применимости методики интегральной оценки в задачах анализа многомерных медицинских данных [Тезисы] / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков // Современные технологии и техника: Сборник трудов XX Международной научно-практической конференции

- студентов, аспирантов и молодых ученых в 3 т. НИ ТПУ, Томск. — 14 - 18 апреля 2014. — С. 357–358.
112. Patriarche, J. A Review of the Automated Detection of Change in Serial Imaging Studies of the Brain [Text] / J. Patriarche, B. Erickson // Journal of Digital Imaging. ”— 2004. ”— Vol. 17, no. 3. ”— P. 158–174.
 113. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria [Text] / C. Polman, S. Reingold, B. Banwell [et al.] // Journal of Digital Imaging. ”— 2011. ”— Vol. 69, no. 4. ”— P. 292–302.
 114. A Single, Early Magnetic Resonance Imaging Study in the Diagnosis of Multiple Sclerosis [Text] / A. Rovira, J. Swanton, M. Titoré [et al.] // Journal of Digital Imaging. ”— 2009. ”— Vol. 66, no. 5. ”— P. 587–592.
 115. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis [Text] / S. Smith, Y. Zhang, M. Jenkinson [et al.] // NeuroImage. ”— 2002. ”— Vol. 17, no. 1. ”— P. 479–489.
 116. Automated detection of multiple sclerosis lesions in serial brain MRI [Text] / X. Lladó, O. Ganier, A. Oliver [et al.] // Neuroradiology. ”— 2012. ”— Vol. 54. ”— P. 787–807.
 117. Doi, K. Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology [Text] / K. Doi // Physics in Medicine and Biology. ”— 2006. ”— Vol. 51, no. 13. ”— P. R5–R27.
 118. Doi, K. Computer-Aided Diagnosis in Medical Imaging: Historical Review, Current Status and Future Potential [Text] / K. Doi // Computerized Medical Imaging and Graphics. ”— 2007. ”— Vol. 31, no. 4-5. ”— P. 198–211.
 119. Automatic change detection in multimodal serial MRI: application to multiple sclerosis lesion evolution [Text] / M. Bosc, F. Heitz, J.-P. Armspach. [et al.] // NeuroImage. ”— 2003. ”— Vol. 20, no. 2. ”— P. 643–656.
 120. Thirion, J. Deformation analysis to detect and quantify active lesions in three-dimensional medical imaging sequences [Text] / J. Thirion, G. Calmon // IEEE Transactions on Medical Imaging. ”— 1999. ”— Vol. 18, no. 5. ”— P. 429–441.
 121. Wels, M. Fully Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in Multispectral MRI [Text] / M. Wels, M. Huber, J. Hornegger // Pattern recognition and image analysis. ”— 2008. ”— Vol. 18, no. 2. ”— P. 347–350.

122. Quantitive analysis of MRI signal abnormalities of brain white matter with high reproducibility and accuracy [Text] / X. Wei, S. Warfield, K. Zou [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 2002. — Vol. 15, no. 2. — P. 203–209.
123. Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy-connectedness principles [Text] / J. Udupa, L. Wei, S. Samarasekera, Y. Miki // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. — 1997. — Vol. 16, no. 5. — P. 598–609.
124. A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions [Text] / N. Shiee, P. Bazin, A. Ozturk [et al.] // *NeuroImage*. — 2010. — Vol. 49, no. 2. — P. 1524–1535.
125. Defining multiple sclerosis disease activity using MRI T2-weighted difference imaging [Text] / M. Lee, S. Smith, J. Palace, P. Matthews // *Brain. A Journal of Neurology*. — 1998. — Vol. 121. — P. 2095–2102.
126. Segmentation of Substraction Images for the Measurment of Lesion Change in Multiple Sclerosis [Text] / Y. Duan, O. Hildenbrand, M. Sampat [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. — 2008. — Vol. 36, no. 2. — P. 340–346.
127. Substraction MR Images in a Multiple Sclerosis Multicenter Clinical Trial Setting [Text] / B. Moraal, D. Meier, P. Poppe [et al.] // *Radiology*. — 2009. — Vol. 250, no. 2. — P. 506–514.
128. Use of subvoxel registration and subtraction to improve demonstration of contrast enhancement in MRi of the brain [Text] / W. Curati, E. Williams, A. Oatridge [et al.] // *Neuroradiology*. — 1996. — Vol. 38, no. 8. — P. 717–723.
129. Trace gas monitoring with infrared laser-based detection schemes [Text] / M. Sigrist, R. Bartlome, D. Marinov, J. Rey // *Applied Physics B. Laser and Optics*. — 2008. — Vol. 90. — P. 289–300.
130. Fischer, C. The potential of mid-infrared photoacoustic spectroscopy for the detection of various doping agents used by athletes [Text] / C. Fischer, R. Bartlome, M. Sigrist // *Applied Physics B. Lasers and Optics*. — 2006. — Vol. 85, no. 2-3. — P. 289–294.
131. Внутриврезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ИЛРА-1. Паспорт. Техническое описание. Руководство по эксплуатации. ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент». Новосибирск, 2005 — 25 с.

132. Анализ активности микобактерий на основе интегральной оценки спектра поглощения их газовой выделений [Текст] / Ю.В. Кистенев, Е.П. Красноженов, В.А. Фокин [и др.] // Информатика и системы управления. — 2010. — Т. 24, № 2. — С. 151–154.
133. A computerized classification technique for screening for the presence of breath biomarkers in lung cancer [Text] / H. O’Neil, S. Gordon, M. O’Neil [et al.] // Clinical Chemistry. — 1988. — Vol. 34, no. 8. — P. 1613–1618.
134. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study [Text] / M. Phillips, K. Gleeson, J. Hughes, J. Greenberg // The Lancet. — 1999. — Vol. 353, no. 9168. — P. 1930–1933.
135. Turner, C. A longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subjects using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS [Text] / C. Turner, P. Španel, D. Smith // Physiological Measurement. — 2006. — Vol. 27, no. 4. — P. 321–327.
136. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases [Text] / B. Buszewski, M. Kęsy, T. Ligor, A. Amann // Biomedical Chromatography. — 2007. — Vol. 21. — P. 553–566.
137. Breath analysis in non small cell lung cancer patients after surgical tumour resection [Text] / D. Poli, G. Caglieri, G. Ceresa, O. Acampa // Acta Biomedica. — 2008. — Vol. 1. — P. 64–72.
138. Exhaled biomarkers in lung cancer [Text] / I. Horváth, Z. Lazar, N. Gyulai, M. Kollai // European Respiratory Journal. — 2009. — Vol. 34, no. 1. — P. 261–275.
139. Miekisch, W. Diagnostic potential of breath analysis - focus on volatile organic compounds [Text] / W. Miekisch, J. Schubert, G. Noeldgeschomburg // Clinica Chimica Acta. — 2004. — Vol. 347, no. 1-2. — P. 25–39.
140. Measures of Postural Stability [Text] / Chaudhry H., Findley T., Quigley K. [et al.] // Journal of Rehabilitation Research and Development. — 2004. — Vol. 41, no. 4. — P. 713–720.
141. Гаже, П.-М. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека. [Текст] / П.-М. Гаже, Б. Вебер. — СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2008. — 312 с.
142. Слива, С.С. Полифункциональный компьютерный стабиллографический комплекс с биологической обратной связью [Текст] / С.С. Слива,

- Э.О. Девликанов, А.Г. Болонев // Медицинская техника. — 2005. — № 1. — С. 32–36.
143. Автоматизированная оценка степени нарушения ходьбы после инсульта [Текст] / Н.Г. Катаева, М.Ю. Катаев, В.А. Чистякова, Я.А. Хамаганов // Медицинская техника. — 2012. — № 1. — С. 40–43.
144. Corazza, S. Markerless Motion Capture System to Study Musculoskeletal Biomechanics: Visual Hull and Simulated Annealing Approach [Text] / S. Corazza, L. Mundermann, M. Chaudhari // Annals of Biomedical Engineering. — 2006. — Vol. 34, no. 6. — P. 1019–1029.
145. Kinect for Windows. Microsoft Official page. [Electronic Resource]. — <http://web.archive.org/web/20080207010024>. — online, accessed: 19/04/2015.
146. Brekel kinect 3-d scanner, official site. [Electronic Resource]. — <http://brekel.com/kinect-3d-scanner/>. — online, accessed: 19/4/2015.
147. Meredith, M. Motion Capture File Formats Explained [Electronic Resource]. — <http://www.dcs.shef.ac.uk/intranet/research/public/resmes/CS0111.pdf>. — online, accessed: 19/4/2015.

Список иллюстраций

1.1	Структурная схема измерительно-информационной БТС-М . . .	14
1.2	Схема получения оценки состояния биообъекта в контуре типовой информационно-измерительной БТС	20
2.1	Структурная схема компонентов информационного обеспечения БТС интегральной оценки состояния организма	31
2.2	Зависимость коэффициента вариации интегральной оценки от параметров статистического моделирования	34
2.3	Диаграмма состояний исследования в системе.	39
2.4	Статистика использования процессорного времени и оперативной памяти в процессе предварительной обработки данных . . .	44
2.5	Статистика использования процессорного времени и оперативной памяти в процессе расчета интегральных оценок	45
2.6	Масштабирование вычислительной нагрузки в системе.	46
2.7	Принципиальная схема распределенной системы вычисления интегральных оценок	49
2.8	Окно программы управления расчетами в локальной сети СибГМУ	53
3.1	Разворот блока в вектор состояния	56
3.2	Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях	60
3.3	Возможности ресурса Brainweb	64
3.4	Реальное и модельное МРТ-изображения	65
3.5	Толщина срезов и эффект парциального объема в используемых фантомах	66

3.6	Схема процесса интерполяции интенсивностей в цифровом фантоме	66
3.7	Уровни неоднородности интенсивностей на фантомах	67
3.8	Схема процесса создания модельного изображения на ресурсе BrainWeb	67
3.9	Примеры изображений исходных фантомов BrainWeb для нормы и патологии	72
3.10	Плоские срезы МРТ-изображения головного мозга с уровнем шума 5%	73
3.11	Распределение интегральных оценок для МРТ-изображений головного мозга	75
3.12	Процент вокселей, интегральная оценка которых превышает величину порогового значения интегральной оценки	76
3.13	Результаты расчета различий в группах сравнения и формы их представления	78
3.14	Реконструированный морфологический субстрат для шага партиционирования $2 \times 2 \times 2$ и уровня шума в 3%	79
3.15	Термокарты и битовые карты для групп сравнения по уровню шума в 7%, 9%, 10% и шага партиционирования $2 \times 2 \times 2$	81
3.16	Карты распределения оценок при разном уровне шума и шагах партиционирования.	81
3.17	Реконструированные по двум разным экспертным оценкам объемные поражения рассеянного склероза	85
3.18	Результаты сегментации МРТ-изображений РС, полученные с применением алгоритма на основе РВТ-деревьев	86
4.1	Внешний вид «ILPA»	91
4.2	Блок-схема лазерного оптико-акустического газоанализатора	93
4.3	Содержимое файла выходных данных «ILPA»	95

4.4	Вещества и их спектры поглощения в рабочих диапазонах $^{12}\text{CO}_2$ - и $^{13}\text{CO}_2$ -лазеров	99
4.5	Процедура записи постурального теста с использованием технологии Kinect	101
4.6	Интегральная оценка данных постуральных тестов для референтной и обследуемой групп.	105
4.7	Пример статокинезиграммы обследуемого до и после приема алкоголя.	105

Список таблиц

2.1	Результаты прохождения батареи тестов DIENARD ЛКМ- и МТ19937-генераторами	38
3.1	Параметры моделирования изображений BrainWeb	68
3.2	Распознавание морфологического субстрата при разных шагах партиционирования и уровнях шума в исходных изображениях	82
4.1	Интегральная оценка интенсивности газовыделений <i>M. smegmatis</i> на питательных средах с добавлением NaCl различной концентрации	98
4.2	Пример первичных данных бесконтактной системы захвата движения Kinect	103
4.3	Значения КФР и интегральной оценки до и после приема алкоголя	106

Приложение А. Титульный лист описания полезной модели к патенту и копии свидетельств о регистрации программ для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) **RU** (11) **120 799** (13) **U1**

(51) МПК
G06K 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012120278/08, 17.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.05.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.05.2012

(45) Опубликовано: 27.09.2012 Бюл. № 27

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, пр-кт Ленина, 36, Томский
государственный университет, отдел
интеллектуальной собственности, нач.
отдела В.Н. Воронину

(72) Автор(ы):

Бразовский Константин Станиславович
(RU),
Демкин Владимир Петрович (RU),
Пеккер Яков Семенович (RU),
Стромов Глеб Геннадьевич (RU),
Фокин Василий Александрович (RU)

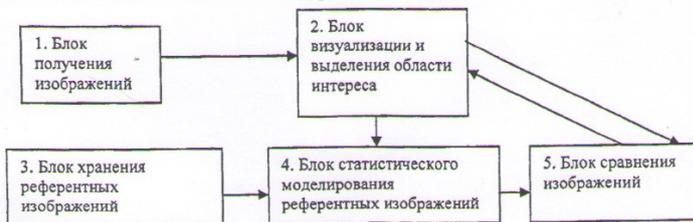
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Национальный исследовательский Томский
государственный университет" (ТГУ) (RU)

(54) СИСТЕМА ПОИСКА ОБЛАСТЕЙ ИНТЕРЕСА В ТРЕХМЕРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ

(57) Формула полезной модели

Система поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях, содержащая блок получения изображений, блок хранения референтных изображений, блок сравнения полученных и референтных изображений, блок визуализации и выделения области интереса, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит блок статистического моделирования трехмерных референтных изображений, снабженных верифицированной клинической интерпретацией, входы которого подключены к блоку хранения референтных изображений и к блоку визуализации и выделения области интереса, выход подключен к блоку сравнения изображений, а выход блока сравнения изображений, в свою очередь, подключен к блоку визуализации и выделения области интереса.



RU 120799 U1

RU 120799 U1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2012616112

Программа для интегральной оценки состояния биосистем
с использованием распараллеливания вычислений

Правообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Национальный исследовательский
Томский государственный университет» (RU)*

Автор(ы): *Стромов Глеб Геннадьевич,
Рыжков Дмитрий Владимирович, Фокин Василий Александрович,
Бразовский Константин Станиславович (RU)*

Заявка № 2012613993

Дата поступления 17 мая 2012 г.

Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ
4 июля 2012 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.И. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2014662638

«Модуль долговременного хранения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных»

Правообладатели: *Стромов Глеб Геннадьевич (RU), Рыжков Дмитрий Владимирович (RU), Пеккер Яков Семенович (RU), Бразовский Константин Станиславович (RU)*

Авторы: *Стромов Глеб Геннадьевич (RU), Рыжков Дмитрий Владимирович (RU), Пеккер Яков Семенович (RU), Бразовский Константин Станиславович (RU)*

Заявка № 2014616465

Дата поступления 02 июля 2014 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 04 декабря 2014 г.



Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Куруй

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2014662458

«Расчетный модуль биотехнической системы интегральной
оценки состояния организма на основе анализа
многомерных данных»

Правообладатели: *Стромов Глеб Геннадьевич (RU), Рыжков
Дмитрий Владимирович (RU), Бразовский Константин
Станиславович (RU), Фокин Василий Александрович (RU),
Евтушенко Геннадий Сергеевич (RU)*

Авторы: *Стромов Глеб Геннадьевич (RU), Рыжков Дмитрий
Владимирович (RU), Бразовский Константин Станиславович
(RU), Фокин Василий Александрович (RU), Евтушенко Геннадий
Сергеевич (RU)*

Заявка № 2014616458

Дата поступления 02 июля 2014 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 01 декабря 2014 г.



Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Курий

Приложение Б. Копии актов о внедрении результатов диссертационной работы

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по развитию - первого проректора
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России
д.м.н., проф. И.А. Деев



20 апреля 2015 г.

АКТ

о внедрении результатов кандидатской диссертационной работы
Стромова Глеба Геннадьевича

Комиссия в составе: председатель проф. Пеккер Я.С., члены комиссии доц. Воробейчикова О.В., доц. Бразовский К.С. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Стромова Г.Г. «Информационное обеспечение интегральной оценки состояния биосистем на основе данных инструментальных исследований», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук, внедрены в научно-исследовательскую и учебную деятельность Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) в виде:

1. Методик расчета интегральных оценок состояния биосистем при выполнении НИР по теме:

- «Разработка научно-технологической основы применения лазерных технологий в биомедицинских исследованиях, эффективных методов экспресс-диагностики основных социально-значимых заболеваний респираторной системы человека с использованием методов лазерной спектроскопии», госконтракт № 02.438.117018 Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" 2009-2013 гг.

2. Компьютерных программ для ЭВМ:

- «Программа для интегральной оценки состояния биосистем с использованием распараллеливания вычислений»;

- «Расчетный модуль биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных»;

- «Модуль долговременного хранилища биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных

данных», используемых для анализа многомерных биомедицинских данных при проведении НИР и УИРС.

Указанные программы используются при обучении студентов специальности «060114 - медицинская кибернетика» на медико-биологическом факультете СибГМУ по дисциплине «Цифровые технологии обработки медико-биологической информации», а также при выполнении дипломных и диссертационных работ.

Внедрение указанных результатов позволяет в части научно-исследовательской деятельности оптимизировать работу по анализу биомедицинских данных, является основой для разработки новых методик неинвазивной диагностики ряда социально-значимых заболеваний; в части учебной деятельности - повысить качество подготовки молодых специалистов для медицинской науки.

Данный акт внедрения не является основанием для предъявления претензий, связанных с авторскими правами.

Председатель комиссии  Я.С. Пеккер

Члены комиссии:  К.С.Бразовский

 О.В. Воробейчикова



УТВЕРЖДАЮ

Директор ИНК ТПУ,

д.т.н., профессор,

В.Н. Бориков

«29» 05 2015 г.

Акт

внедрения результатов диссертационной работы
Стромова Глеба Геннадьевича

Комиссия в составе:

председатель: зав. кафедрой ПМЭ, к.ф.-м.н., доцент Губарев Ф.А., члены комиссии: доцент кафедры ПМЭ, к.т.н. Аристов А.А., доцент кафедры ПМЭ, к.т.н. Гребенников В.В., доцент кафедры ПМЭ, к.ф.-м.н. Торгаев С.Н. – составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Стромова Г.Г. «Информационное обеспечение интегральной оценки состояния биосистем на основе данных инструментальных исследований», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальностям 05.11.17 – Приборы, систем и изделия медицинского назначения – и 05.13.18. – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ в виде:

1. Технологии автоматической реконструкции морфологического субстрата в трехмерных медицинских изображениях;
2. Комплекса проблемно-ориентированных программ:
 - а. «Расчетный модуль биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных»;
 - б. «Модуль долговременного хранилища биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных»;
 - с. «Программа для интегральной оценки состояния биосистем с использованием распараллеливания вычислений»;

– включены в программы подготовки магистрантов Национального исследовательского Томского политехнического университета по специальности 12.04.04 – Биотехнические системы и технологии в курсах «Компьютерные технологии в медико-биологических исследованиях» и «Биотехнические системы и технологии».

Данный акт внедрения не является основанием для предъявления претензий, связанных с авторскими правами.

Председатель комиссии

Ф.А. Губарев

Члены комиссии

А.А. Аристов

В.В. Гребенников

С.Н. Торгаев

УТВЕРЖДАЮ
 Проректор по научной работе
 Национального исследовательского
 Томского государственного университета
 д.ф.-м.н., проф. И.В. Ивонин



2015 г.

АКТ
 о внедрении результатов кандидатской диссертационной работы
 Стромов Глеба Геннадьевича

Комиссия в составе: председатель проф. Демкин В.П., члены комиссии доц. Мельничук С.В., доц. Нявро В.Ф. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Стромов Г.Г. «Информационное обеспечение интегральной оценки состояния биосистем на основе данных инструментальных исследований», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук, внедрены в научно-исследовательскую и учебно-образовательную деятельность Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» в виде алгоритмов и комплекса программ для вероятностного поиска областей интереса в трехмерных медицинских изображениях и использованием параллельных вычислений.

Результаты диссертации, отмеченные в автореферате, были получены при выполнении НИР по теме «Разработка программного комплекса для проведения и поддержки диагностических исследований состояния организма человека на основе методов медицинской визуализации», госконтракт № 07.514.11.4054 ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы».

В настоящее время эти результаты используются:

- при проведении научных исследований по плану совместной (ТГУ-Маастрихт) лаборатории мирового уровня «Моделирование физических процессов в биологии и медицине»;
- при обучении магистрантов физического факультета ТГУ по направлению «Физические методы и информационные технологии в биомедицине» по

дисциплине «Высокопроизводительные вычисления в биомедицине», а также при выполнении магистерских и диссертационных работ.

Внедрение указанных результатов позволяет в части научно-исследовательской деятельности оптимизировать работу по анализу многомерных биомедицинских данных, получаемых физическими методами, является основой для разработки новых методик диагностики ряда социально-значимых заболеваний; в части учебной деятельности - повысить качество подготовки молодых специалистов на стыке биомедицины и естественных наук.

Данный акт внедрения не является основанием для предъявления претензий, связанных с авторскими правами.

Председатель комиссии  В.П. Демкин

Члены комиссии:  С.В. Мельничук

 В.Ф. Нявро