

Департамент образования администрации г. Перми
МБОУ «Лицей №1» г. Перми

Информационные технологии

*Классификация фазовых изображений раковых и нормальных клеток
молочной железы человека на основе искусственных нейронных сетей*

Выполнили:

Арсёнов Данил Дмитриевич
202а

Калениченко Денис Андреевич
202а

Научный руководитель:

канд. физ.-мат. наук, науч. сотр.
Никитюк Александр Сергеевич

Пермь - 2022

Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Лазерная интерференционная микроскопия.....	4
Глава 2. Искусственные нейронные сети.....	5
§1 Свёрточная нейронная сеть.....	7
Глава 3. Разработка искусственной нейронной сети.....	9
§1 Анализ свёрточной нейронной сети. Построение графиков.....	9
§2 Создание собственной искусственной нейронной сети.....	10
Результаты.....	11
Заключение.....	15
Список литературы.....	16
Приложение А.....	17
Приложение Б.....	20

Введение

Рак молочной железы является главным онкологическим заболеванием среди женского населения в большинстве стран мира. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляют более 2 миллионов новых случаев рака молочной железы, и с каждым годом статистика заболеваемости лишь ухудшается. Разработанные к настоящему времени методы ранней диагностики рака обладают высокой чувствительностью и низкой специфичностью, что приводит к увеличению ложноположительных результатов. Поэтому разработка новых методов, позволяющих быстро и безопасно для пациента диагностировать опухоль на ранних стадиях является актуальным направлением.

На сегодняшний день одним из самых передовых методов исследования раковых клеток является модуляционная интерференционная микроскопия. Суть метода сводится к исследованию биологических объектов и измерению их сухой массы, толщины и показателя преломления. В качестве конечного результата выступают фазовые изображения клеток, которые являются функциями распределения оптической толщины клетки и могут быть получены с помощью приборов, реализующих метод лазерной интерференционной микроскопии. Однако невозможно определить «на глаз», является ли клетка пораженной.

Одним из способов решения данной проблемы является искусственная нейронная сеть - математическая модель построенная по принципу биологической нейронной системы человека. Именно она должна уметь отличать здоровые клетки от раковых по предоставленным ей фазовым изображениям.

Целью работы является создание и обучение искусственной нейронной сети, позволяющей классифицировать фазовые изображения раковых и нормальных клеток молочной железы человека.

Задачи учебно-исследовательской работы:

1. Сделать обзор литературы по темам "Исследование фазовых изображений раковых и нормальных клеток" и "Искусственные нейронные сети".
2. Разработать математическую модель искусственной нейронной сети.
3. Обучить искусственную нейронную сеть, путём предоставления ей фазовых изображений здоровых и раковых клеток.
4. Предоставить искусственной нейронной сети новые изображения для самостоятельного выявления раковых клеток.
5. Проанализировать результаты.

Новизна работы заключается в том, что клетки, которые были исследованы с помощью лазерного модуляционного интерференционного микроскопа МИМ-340, не исследовались ранее, что позволило получить о них новые данные. Исследование проводилось на оригинальных фазовых изображениях полученных методом лазерной интерференционной микроскопии с последующей классификацией посредством созданного в ходе учебно-исследовательской работы аппарата искусственных нейронных сетей.

Глава 1. Лазерная интерференционная микроскопия

Для исследований клеточного материала первоначально использовалась световая микроскопия. Данный подход имел низкую разрешающую способность. Этот недостаток был компенсирован в другом методе изучения биологических объектов – фазово-контрастной микроскопии. Новые перспективы в изучении клеточных процессов появились в связи с разработкой интерференционных методов оптической микроскопии.

Лазерная интерференционная микроскопия относится к широкому классу оптических методов, который называется количественной фазовой микроскопией. Количественная фазовая микроскопия является усовершенствованной версией фазово-контрастной микроскопии, основана она на современных методах математической обработки интерферограмм. Изображение, получаемое посредством количественной фазовой микроскопии, содержит количественную информацию об оптических, геометрических и динамических свойствах клетки. Высокое пространственное разрешение, количественный характер получаемой информации и отсутствие необходимости применения дорогостоящих красителей позволяют использовать эти методы в качестве универсального инструмента для исследования оптических и динамических свойств живой клетки. В отличие от других методов количественная фазовая микроскопия имеет ряд преимуществ: сверхвысокое оптическое разрешение, количественная информация об оптических и геометрических свойствах измеряемого объекта, неинвазивность при специальной подготовке образцов, возможность исследования динамических характеристик объекта. Метод применяют для получения контрастного трёхмерного изображения неокрашенных объектов.

Принцип метода основан на раздвоении светового потока в микроскопе; один луч проходит через объект, другой — мимо него. Оба луча соединяются в окуляре и интерферируют между собой, после чего можно получить представления о размерах клетки. В МИМ в качестве окончательного результата измерений получают следующие параметры исследуемого объекта:

- карта истинных высот объекта, что эквивалентно ступенчатой аппроксимации рельефа;

- карта местной нормали, что эквивалентно аппроксимации рельефа линейными сплайнами;

- распределение оптических материальных параметров в приповерхностном слое объекта.

Восстановление параметров объекта по результатам измерения распределения физических параметров рассеянного им света представляет собой завершающий этап исследования.

Глава 2. Искусственные нейронные сети

Искусственная нейронная сеть – математическая модель, построенная по принципу биологической нейронной сети человека, состоящей из нейронов, способных передавать друг другу электрические сигналы, посылаемые мозгом. Термин «нейронная сеть» появился в середине XX века. Первые работы были проделаны Мак-Каллоком и Питтсом. В 1943 году ими была разработана компьютерная модель нейронной сети на основе математических алгоритмов и теории деятельности головного мозга. Они выдвинули предположение, что нейроны можно упрощённо рассматривать как устройства, оперирующие двоичными числами, и назвали эту модель «пороговой логикой». В ИНС нейрон представляет из себя элемент, который вычисляет выходной сигнал (по определенному правилу) из совокупности входных сигналов. Последовательность действий каждого нейрона следующая:

- 1) Прием сигналов от предыдущих нейронов;
- 2) Комбинирование входных сигналов;
- 3) Вычисление выходного сигнала;
- 4) Передача выходного сигнала следующим нейронам сети.

Нейроны могут быть соединены друг с другом по-разному, это определяется структурой сети, однако суть работы нейронной сети остается всегда одной и той же: по совокупности поступающих на вход сети сигналов на выходе формируется выходной сигнал.

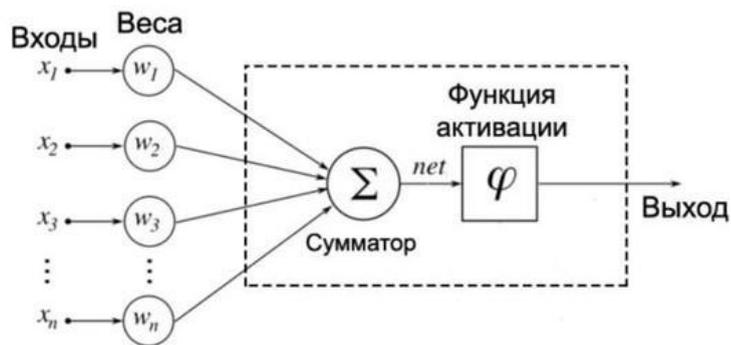


Рисунок 1 - Упрощённая схема искусственной нейронной сети

Искусственные нейронные сети моделируют математические функции, которые отображают входные и выходные данные на основе структуры и параметров сети. В искусственных нейронных сетях структура сети формируется путем обучения на данных. Искусственные нейронные сети состоят из образующих слои узлов: слой входных данных, один или несколько скрытых слоев и слой выходных данных. Каждый узел связан с другими узлами с определенным весом и пороговым значением. Если вывод какого-либо узла превышает пороговое значение, то этот узел активируется и отправляет данные на следующий уровень сети. В противном случае данные на следующий уровень сети не передаются.

Существует несколько типов нейронных сетей:

- нейронные сети прямого действия;
- рекуррентные нейронные сети (с обратными связями).

Нейронные сети прямого действия являются самым простым типом искусственной нейронной сети. В таких сетях информация перемещается только в одном направлении – вперед, то есть от входных узлов, через скрытые узлы (если они есть) к выходным узлам. В сетях прямого действия нет циклов или петель обратных связей. К таким сетям относят перцептроны (однослойные и многослойные), сети RBF, сети Кохонена и свёрточные нейронные сети.

Рекуррентные нейронные сети — это наиболее сложный вид нейронных сетей, в которых имеется обратная связь. Под обратной связью подразумевается связь от логически более удалённого элемента к менее удалённому. Данный тип

нейронных сетей, специализируется на обработке последовательностей. Зачастую их используют в таких задачах, как анализ рукописного текста. Преимуществом рекуррентных сетей является то, что они обеспечивают последовательности с вариативными длинами как для входа, так и для выхода. К рекуррентным сетям относятся соревновательные нейронные сети, сети Хопфилда, ART сети.

В 1988 Ян Лекун предложил специальную архитектуру искусственных нейронных сетей, нацеленную на эффективное распознавание образов – свёрточную нейронную сеть. На сегодняшний день она является самым эффективным типом искусственных нейронных сетей для классификации и кластеризации изображений, так как свёрточная нейронная сеть позволяет уменьшить размер изображений, прежде чем подавать их на вход. В данной работе акцент был сделан именно на свёрточные нейронные сети.

§1 Свёрточная нейронная сеть

Свёрточная нейронная сеть является алгоритмом глубокого обучения, способным получать в качестве ввода цифровое изображение. Цифровое изображение – это двоичное представление визуальных данных. Он содержит серию пикселей, расположенных в виде сетки, где каждая ячейка содержит визуальные данные: яркость и цвет.

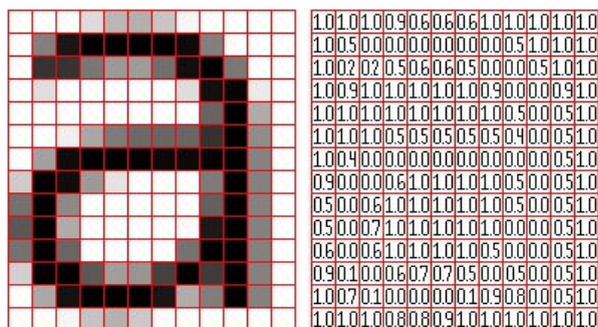


Рисунок 2 - Изображение в виде пиксельной сетки

Обычно свёрточная нейронная сеть имеет три уровня:

- 1) свёрточный слой;
- 2) слой пулинга (объединения);

3) полностью связанный слой.

Свёрточный слой

Свёрточный слой является основным элементом данных сетей и несет основную часть вычислительной нагрузки сети. На этапе свёртки выполняется скалярное перемножение двух матриц, где одна матрица – это матрица самого изображения, а вторая – матрица ядра (фильтра), которая является матрицей меньшего размера. Например, если вторая матрица имеет размер 3×3 , то результатом свёртки будет изображение меньшее по площади в 9 раз и несущее в себе усреднённое значение исходного изображения площадью 3×3 . Данное перемножение матриц является извлечением значимых признаков изображения.

Слой пулинга

Слой пулинга заменяет выходные данные сети в определенных местах, получая сводную статистику ближайших выходов. При этом группа пикселей (обычно размера 2×2) уплотняется до одного пикселя, проходя нелинейное преобразование. Наиболее употребительна при этом функция максимума. Преобразования затрагивают непересекающиеся прямоугольники или квадраты, каждый из которых ужимается в один пиксель, при этом выбирается пиксель, имеющий максимальное значение. Данная операция помогает уменьшить пространственный объём изображения, что уменьшает необходимое количество вычислений и весов. Операция объединения обрабатывается отдельно для каждого фрагмента представления.

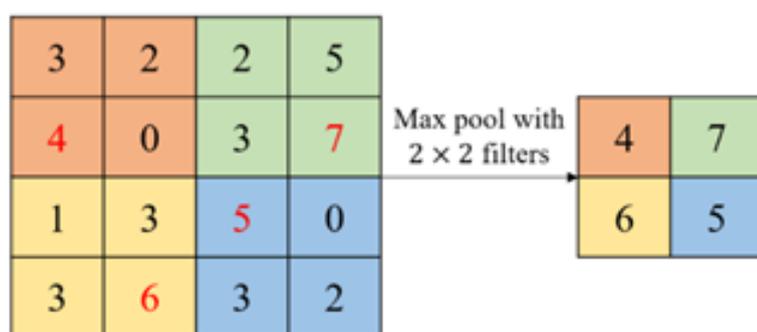


Рисунок 3 - Изображение процесса пулинга

Полностью связанный слой

Нейроны в этом слое имеют полную связь со всеми нейронами предыдущего и последующего слоя. Полностью связанный слой помогает сопоставить представление между данными на входе и выходе. Данный слой берёт вводные данные и выводит N-пространственный вектор, где N — число классов, из которых программа выбирает нужный. Например, если итогом работы программы является ответ "да" "нет", то N будет равняться двум.

Полносвязный список обращается к выходу предыдущего слоя, который должен выводить значения высокоуровневых свойств, которые больше всего связаны с определенным классом. Например, если программа определяет, присутствует ли на изображении птица, то высокоуровневыми свойствами будут являться крылья и клюв. Если значения этих свойств высокие, то программа определит птицу на изображении.

Глава 3. Разработка искусственной нейронной сети

§1 Анализ свёрточной нейронной сети. Построение графиков

Первой задачей стала реализация программы, которая визуализирует одномерные графики на примере построения зависимостей изменений оптической толщины раковой и нормальной клеток от времени. От научного руководителя были получены файлы, содержащие информацию о значениях оптической толщины раковых и здоровых клеток, а также пример графика, который должен получиться по итогу выполнения задания. После этого была изучена документация по функциям языка Python, необходимым для построения графиков, а затем реализована сама программа, которая получала доступ к значениям из файлов и строила график флуктуации оптической толщины раковой клетки.

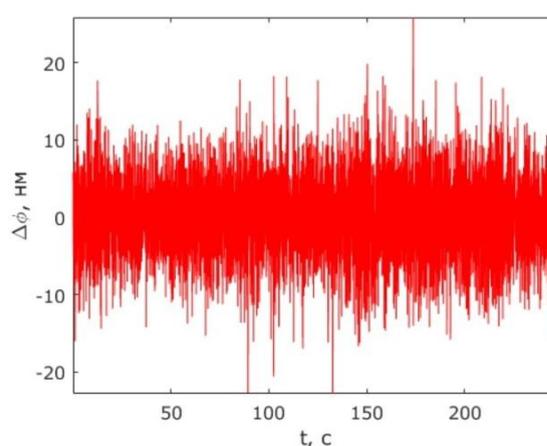


Рисунок 4– график из примера

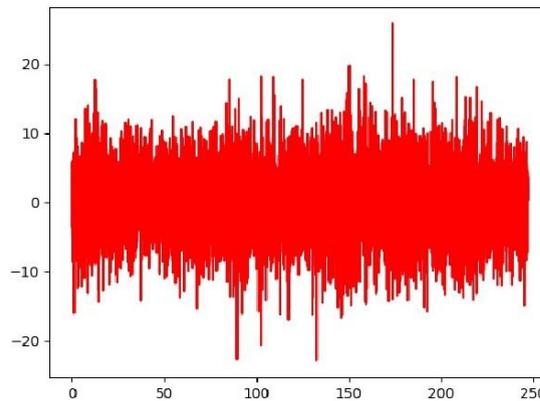


Рисунок 5 – получившийся график

Следующим этапом работы стал разбор примера свёрточной нейронной сети, которая анализировала изображения написанных от руки цифр. Программа получала изображения из библиотеки TensorFlow – библиотеки для машинного обучения, разработанной компанией Google для решения задач построения и тренировки нейронной сети с целью автоматического нахождения и классификации образов. Первой трудностью оказалось то, что в облачной среде разработки CS50 IDE, в которой мы работали на уроках, не хватало памяти для запуска нейронной сети. Решением стала установка среды разработки PyCharm на домашние компьютеры. После запуска программы в окне терминала стали появляться строки, отражающие номер эпохи, потери и точность работы нейронной сети. После десяти эпох конечное значение точности было близко к 99%. После этого к данной сети был подключен датасет с изображениями одежды. Немного изменив конфигурацию сети, был произведен её запуск. Точность приближалась к 90%.

§2 Создание собственной искусственной нейронной сети

После этого была начата работа над основным заданием – созданием собственной нейронной сети. За основу была взята нейронная сеть, из примера. Из полученных в ходе лазерной интерференционной микроскопии фазовых изображений был создан датасет, который в будущем подавался сети для тренировки и теста. Датасет был разделен на датасет для тренировки сети и теста сети, в каждом из которых было разделение изображений на раковые и здоровые. Изображения были разделены в отношении 60:25:15 для тренировки сети, теста

сети после тренировки и проверки сети во время тренировки. Тестовый набор данных нужен для оценки качества работы сети на новых изображениях, не входящих в тренировочный набор данных. Набор данных для проверки сети во время тренировки оценивает качество обучения сети. Данные для этого набора случайным образом выбираются из набора данных для тренировки сети.

После подготовки изображений, были внесены изменения в конфигурацию нейронной сети, а именно:

1. Увеличено число слоёв пуллинга до необходимого минимума (6 слоёв).
2. Увеличено число слоев свертки для выделения дополнительных карт свойств в связи с усложнением задачи классификации.
3. Увеличено число полносвязных слоев для дополнительного распределения выходных данных.
4. Уменьшено количество нейронов на последнем слое в связи с уменьшением числа классов для классификации.

После этого была выбрана функция потерь для оценки правильности работы сети во время тренировки, а также функция активации для слоёв свёртки и полносвязных слоёв. В качестве функции потерь была выбрана функция среднеквадратичной ошибки, которая берет значение предсказания сети для конкретного изображения и значение максимально верного предсказания (то есть единицу), вычисляет разность квадратов между этими значениями и усредняет полученные значения. В качестве функции активации была выбрана функция активации Relu, которая возвращает значение входных данных, если оно положительное и ноль, если отрицательное. Таким образом отрицательные значения входных данных будут рассматриваться сетью как раковые изображения, а положительные – как здоровые.

После подготовки данных и компиляции модели был произведен её запуск.

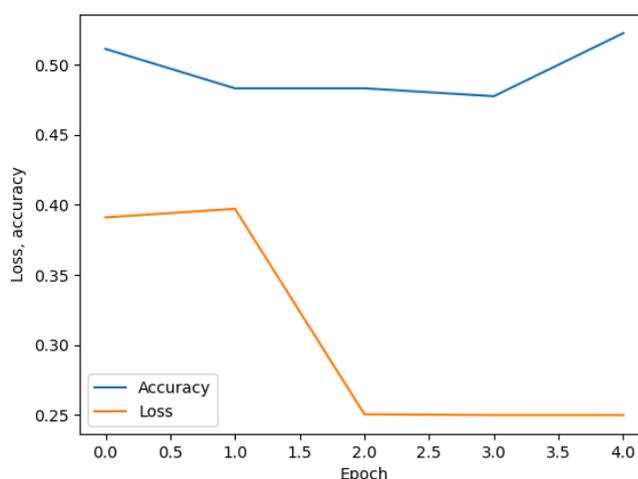
Результаты

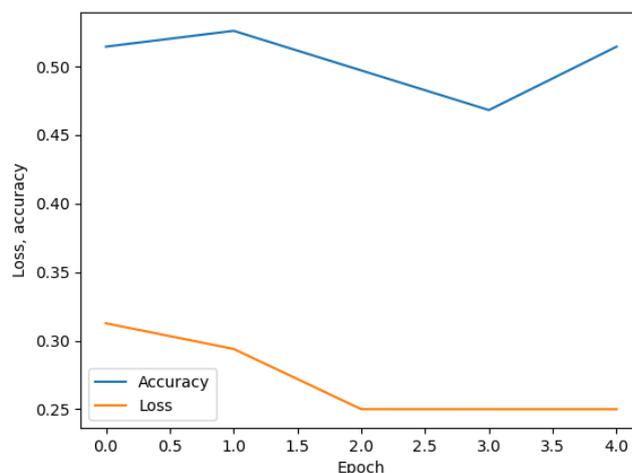
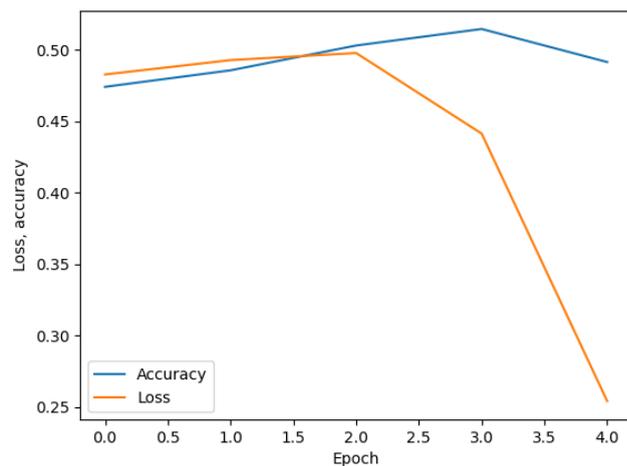
Оказалось, что на домашних компьютерах не хватает оперативной памяти, из-за чего программа переставала работать, так и не выдав результата, а компьютер терял управление.

Совместно с научным руководителем был выявлен ряд возможных причин, которые привели к данному результату:

- 1) Очень большой вес изображений;
- 2) Неоптимальная конфигурация сети;
- 3) Недостаточное количество изображений.

Обычно при обучении нейронных сетей используют датасеты с десятками тысяч изображений, вес каждого из которых может быть меньше одного килобайта. При этом каждое фазовое изображение весит от 45 до 135 килобайт. Необходимо было как-то уменьшить вес каждого изображения. Решением являлось их переформатирование. Фазовые изображения были получены в виде png-файлов. После переформатирования их в jpg-файлы, удалось уменьшить их размеры в среднем на 15-20 килобайт. Затем были внесены изменения в конфигурацию сети и произведен её запуск. Точность определения увеличивалась с каждой эпохой, и в конечном итоге достигла значения в 53%. Для тренировки нейронных сетей используют десятки тысяч изображений, в нашем случае имелось лишь 205. После получения от научного руководителя дополнительных изображений, сеть была запущена снова. Однако увеличение количества изображений до 600 никак не повлияло на точность, а лишь увеличило время тренировки сети. Конечный результат не превышал 53%.





Рисунки 6-8 - Изображения графиков зависимости точности и потерь от эпохи, полученные при запусках нейронной сети.

При дальнейшей работе с кодом, а также с литературой по искусственным нейронным сетям, были выдвинуты следующие предположения:

1. Сеть не может выделять значимые признаки в фазовых изображениях и классифицировать их по причинам, кроющимся в самих изображениях;
2. Код нейронной сети написан некорректно.

Дело в том, что фазовые изображения являются слишком тяжелыми. Чтобы уменьшить их вес необходимо использовать не менее шести слоёв пулинга. Однако после шести слоёв пулинга фазовое изображение принимает вид, при котором нейронная сеть не в состоянии выявить какие-либо признаки. Использовать меньшее количество пулинговых слоев для решения поставленной

задачи оказалось невозможным в силу технических возможностей домашних компьютеров.

После этого к разработанной нейронной сети подключили библиотеку Tensorflow и использовали сеть для анализа написанных от руки цифр. Результат оказался аналогичным результату из примера: точность приблизилась к 99%.

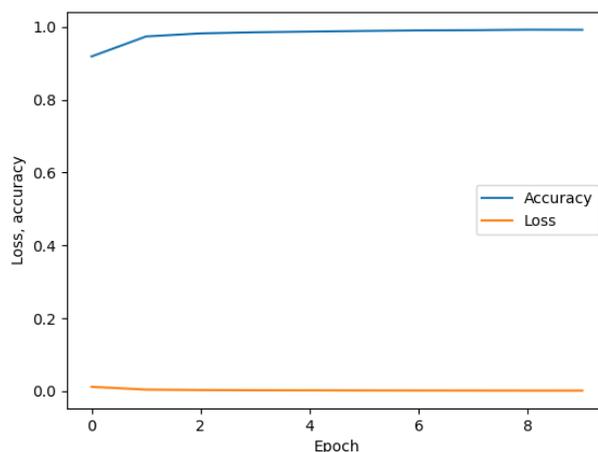


Рисунок 9 - График зависимости точности и потерь от эпохи при работе сети с изображениями рукописных цифр

Затем к нейронной сети был подключен датасет с изображениями различной одежды. Точность определения типа одежды (футболка, платье, кофта) приблизительно равнялась 90%.

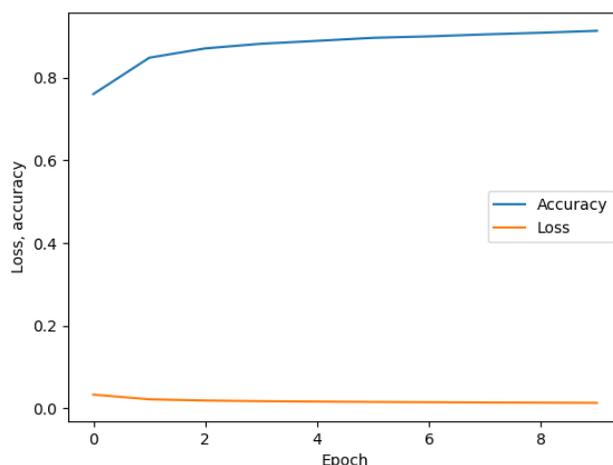


Рисунок 10 - График зависимости точности и потерь от эпохи при работе сети с изображениями одежды

Таким образом, было доказано, что код полностью корректен, а причина низкой точности работы сети с фазовыми изображениями, кроется в их размерах.

Заключение

В ходе работы была создана и обучена свёрточная нейронная сеть для классификации фазовых изображений раковых и здоровых клеток молочной железы человека, был произведен её запуск и построены графики зависимостей показателей сети от эпохи обучения.

Конечная точность сети на тренировочном наборе данных составила 53%. Причиной низкой точности является большой размер изображений, а также их недостаток в связи с тем, что лазерная интерференционная микроскопия является относительно новым методом, поэтому с её помощью на данный момент получено небольшое число изображений, которое недостаточно для эффективной работы сети. Причиной также является недостаток оперативной памяти компьютера при использовании менее шести слоёв пуллинга. Таким образом можно сделать вывод, что на данный момент аппарат искусственных нейронных сетей является неэффективным методом классификации фазовых изображений клеток молочной железы человека в рамках домашних компьютеров.

Список литературы

1. А. С. Никитюк ”Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики”
2. Аннотация цикла научных работ к.ф.-м.н. А.С. Никитюка по теме «Разработка методов ранней диагностики рака молочной железы на основе лазерной микроскопии и механобиологического моделирования клеточных структур»
3. Лазерная интерференционная микроскопия в качестве метода анализа функционального состояния эритроцитов.
http://www.lib.unn.ru/students/src/laz_int_mikrosk.pdf
4. TensorFlowCore
https://www.tensorflow.org/tutorials/keras/classification#make_predictions
5. История возникновения нейронных сетей
<https://neuronus.com/history/5-istoriya-nejronnykh-setej.html>
6. Ф.М. Гафаров, А.Ф. Галимянов “Искусственные нейронные сети и их приложения”
7. Основы ИНС <https://neuralnet.info/chapter/основы-инс/>
8. Искусственные нейронные сети простыми словами/Хабр
<https://habr.com/ru/post/369349/>
9. Построение графиков в Python при помощи Matplotlib
<https://python-scripts.com/matplotlib>

Приложение А

Нейронная сеть, распознающая рукописные цифры, из примера.

```
import sys

import tensorflow as tf

# Use MNIST handwriting dataset
mnist = tf.keras.datasets.mnist

# Prepare data for training
(x_train, y_train), (x_test, y_test) = mnist.load_data()
x_train, x_test = x_train / 255.0, x_test / 255.0
y_train = tf.keras.utils.to_categorical(y_train)
y_test = tf.keras.utils.to_categorical(y_test)
x_train = x_train.reshape(
    x_train.shape[0], x_train.shape[1], x_train.shape[2], 1
)
x_test = x_test.reshape(
    x_test.shape[0], x_test.shape[1], x_test.shape[2], 1
)

# Create a convolutional neural network
model = tf.keras.models.Sequential([
```

```

# Convolutional layer. Learn 32 filters using a 3x3 kernel
tf.keras.layers.Conv2D(
    32, (3, 3), activation="relu", input_shape=(28, 28, 1)
),

# Max-pooling layer, using 2x2 pool size
tf.keras.layers.MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)),

# Flatten units
tf.keras.layers.Flatten(),

# Add a hidden layer with dropout
tf.keras.layers.Dense(128, activation="relu"),
tf.keras.layers.Dropout(0.5),

# Add an output layer with output units for all 10 digits
tf.keras.layers.Dense(10, activation="softmax")
)

# Train neural network
model.compile(
    optimizer="adam",
    loss="categorical_crossentropy",

```

```
    metrics=["accuracy"]
)
model.fit(x_train, y_train, epochs=10)

# Evaluate neural network performance
model.evaluate(x_test, y_test, verbose=2)

# Save model to file
#if len(sys.argv) == 2:
    #filename = sys.argv[1]
    #model.save(filename)
    #print(f"Model saved to {filename}.")
```

Разработанная нейронная сеть.

```
# импорт библиотек

import sys

import tensorflow as tf

import matplotlib.pyplot as plt

from tensorflow.keras.models import Sequential

from tensorflow.keras.layers import MaxPooling2D, Dense, Flatten, Conv2D

# данные датасета

# количество загружаемых изображений за раз

batch_size = 64

# размер изображений

image_size = (875, 656)

# датасет для тренировки сети

train_dataset =
tf.keras.preprocessing.image_dataset_from_directory('set/Training',
subset='training',
seed=42,
validation_split=0.15,
batch_size=batch_size,
image_size=image_size)

# датасет для проверки сети

validation_dataset = tf.keras.preprocessing.image_dataset_from_directory(
'set/Training',
```

```

subset='validation',
seed=42,
validation_split=0.15,
batch_size=batch_size,
image_size=image_size)
# датасет для теста сети
test_dataset = tf.keras.preprocessing.image_dataset_from_directory(
'set/Test',
batch_size=batch_size,
image_size=image_size)
# повышение производительности датасетов
autotune = tf.data.experimental.AUTOTUNE
train_dataset = train_dataset.prefetch(buffer_size=autotune)
validation_dataset = validation_dataset.prefetch(buffer_size=autotune)
test_dataset = test_dataset.prefetch(buffer_size=autotune)
model = Sequential()
# Сверточный слой. Размер изображений 875×656 Обучение 8 фильтрам
размером 3 на 3
model.add(Conv2D(8, (3, 3), padding='same', input_shape=(875, 656, 3),
activation='relu'))
# Слой пуллинга. Размер сетки пуллинга - 2 на 2
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))
model.add(Conv2D(16, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))

```

```

model.add(Conv2D(32, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))
model.add(Conv2D(64, (3, 3), activation='relu', padding='same'))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))
model.add(MaxPooling2D(pool_size=(2, 2)))

# Полносвязная часть нейронной сети для классификации
# "сжатие" полученных данных в один вектор
model.add(Flatten())

# добавление слоёв для применения ранее полученных фильтров
model.add(Dense(32, activation='relu'))

# Выходной слой, 2 нейрона по количеству классов клеток, то есть
здоровая или раковая
model.add(Dense(2, activation='softmax'))

# компиляция модели
model.compile(
loss="mean_squared_error",
optimizer="adam",
metrics=["accuracy"]
)

# тренировка модели
fit = model.fit(
train_dataset,
validation_data=validation_dataset,

```

```
epochs=5,  
verbose=1  
)  
# проверка модели на тестовом наборе данных  
model.evaluate(test_dataset, verbose=1)  
# сохранение полученной модели  
if len(sys.argv) == 2:  
filename = sys.argv[1]  
model.save(filename)  
print(f"Model saved to {filename}.")  
# взять функцию history которая содержит значение точности и потерь в  
соответствии с эпохой и построить график  
plt.plot(fit.history['accuracy'],  
label='Accuracy')  
plt.plot(fit.history['loss'],  
label='Loss')  
plt.xlabel('Epoch')  
plt.ylabel('Loss, accuracy')  
plt.legend()  
plt.savefig("epoch.png")
```

