

**М.В. ШУСТОВА,**

младший научный сотрудник, ИПС им. А.К. Айламазяна РАН,  
г. Переславль-Залесский, Ярославская обл., Россия, e-mail: m.v.shustova@gmail.com

**В.П. ФРАЛЕНКО,**

к.т.н.; ведущий научный сотрудник, ИПС им. А.К. Айламазяна РАН,  
г. Переславль-Залесский, Ярославская обл., Россия, e-mail: alarmod@pereslavl.ru

**М.В. ХАЧУМОВ,**

к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия; Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия, e-mail: khmike@inbox.ru

## ВЫДЕЛЕНИЕ И АНАЛИЗ ОБЛАСТЕЙ ИНТЕРЕСА ВРАЧА-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ ПО ДАННЫМ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

УДК: 004.932 ГРНТИ 20.53.19

DOI: 10.37690/1811-0193-2020-S1-70-76

Шустова М.В.<sup>1</sup>, Фраленко В.П.<sup>1</sup>, Хачумов М.В.<sup>2,3</sup> *Выделение и анализ областей интереса врача-исследователя по данным МРТ головного мозга лабораторных животных* (ИПС им. А.К. Айламазяна РАН, г. Переславль-Залесский, Ярославская обл., Россия; <sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия; <sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия)

**Аннотация.** Работа посвящена разработке методов автоматического выделения и анализа областей интереса врачей-исследователей, занимающихся изучением влияния трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток на очаги ишемического инсульта у лабораторных животных. Области интереса представлены зонами ишемического поражения на T2-снимках МРТ и скоплениями стволовых клеток на SWI-снимках МРТ. Для сегментации зон ишемии рассматриваются возможности выделения спектральных и визуальных информативных характеристик с применением преобразования Фурье. Формализация задачи трекинга скоплений стволовых клеток сведена к транспортной задаче. Наиболее вероятное движение скоплений визуализируется с помощью средств когнитивной графики, что помогает врачам-исследователям строить стратегии возможного лечения с применением клеточной терапии.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, обработка изображений, ишемический инсульт, мезенхимальные стволовые клетки, трекинг, хоуминг, транспортная задача, когнитивная графика, головной мозг, лабораторные животные.

UDC: 004.932

Shustova M.V.<sup>1</sup>, Fralenko V.P.<sup>1</sup>, Khachumov M.V.<sup>2,3</sup> *Isolation and analysis of areas of interest of a physician-researcher on MRI data of laboratory animals' brain* (Ailamazyan Program System Institute of Russian Academy of Sciences, Pereslavl-Zalessky, Yaroslavl region, Russia; <sup>2</sup>Federal research center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; <sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia)

**Abstract.** The work is devoted to the development of methods for the automatic isolation and analysis of areas of interest for physician-researchers studying the effect of transplanted mesenchymal stem cells on foci of ischemic stroke in laboratory animals. Areas of interest are represented by ischemic areas on T2 MRI-scans and stem cell clusters on SWI MRI-scans. For segmentation of ischemic zones, the possibilities of identifying spectral and visual informative characteristics using the Fourier transform are considered. The formalization of the task of tracking stem cell clusters is reduced to a transportation problem. The most likely movement of the clusters is visualized using cognitive graphics, which helps the physician-researcher to formulate strategies for possible treatment using cell therapy.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, image processing, ischemic stroke, mesenchymal stem cells, tracking, homing, transportation problem, cognitive graphics, brain, laboratory animals.

### ВВЕДЕНИЕ

Клеточная терапия – перспективное направление в современной медицине [1, 2]. На сегодняшний день существует множество нерешенных задач в этой области.

Проводятся эксперименты по изучению влияния трансплантированных стволовых клеток на различные тяжелые заболевания. Так, например, отмечаются положительные тенденции при применении стволовых клеток в лечении таких забо-



леваний, как множественная миелома [3], сердечно-сосудистые заболевания [4, 5], атрофия зрительных нервов при рассеянном склерозе [6] и др. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются эффективными терапевтическими агентами, которые активно применяются при лечении больных с остро выраженной реакцией отторжения трансплантированной ткани [7]. Одна из актуальных задач клеточной терапии связана с исследованием особенностей движения и хоуминга стволовых клеток для выработки стратегий клеточной терапии ишемического инсульта. Ее практическое решение требует наличия соответствующего математического и программного обеспечения, способного интерпретировать данные магнитно-резонансной томографии (МРТ). Проведенный ранее аналитический обзор [8] показал, что на сегодняшний день разработано большое количество методов и программных средств обработки данных МРТ, однако их недостаточно для решения конкретных специализированных задач, в частности отслеживания перемещения МСК в условиях ишемического инсульта. В настоящей работе предлагается решение задач выделения областей ишемического поражения и трекинга МСК, трансплантированных в головной мозг лабораторных крыс.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В настоящей работе в качестве исходного материала была использована база МРТ-данных исследования головного мозга лабораторных животных, которые были подвергнуты экспериментальному ишемическому инсульту и лечению с помощью трансплантированных МСК. Материалы предоставлены ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

*Выделение визуальных информативных признаков на основе дискретного преобразования Фурье*

В работе была предпринята попытка выделения области ишемического поражения с применением инструментария дискретного преобразования Фурье (ДПФ) в сочетании с различными классификаторами. С помощью ДПФ обычно удается сегментировать различные текстуры на изображении [9].

ДПФ является мощным инструментом для преобразования сигналов. Одномерное прямое преобразование:

$$F(u) = \sum_{k=0}^{N-1} f(k) \exp(-i \frac{2\pi}{N} uk), \text{ где } 0 \leq n \leq N-1$$

$k$  – номер отсчета;  $N$  – общее количество отсчетов;

$$\exp(-i \frac{2\pi}{N} uk) = \cos(\frac{2\pi}{N} uk) - i \sin(\frac{2\pi}{N} uk) = W_N^{uk}$$

Обратное дискретное преобразование Фурье:

$$f(k) = \frac{1}{N} \sum_{u=0}^{N-1} F(u) \exp(i \frac{2\pi}{N} uk).$$

Для вычисления  $p$ -го коэффициента ДПФ можно использовать рекуррентную формулу:

$$F^{k+1}(p) = F^k(p) + f(k)W_N^{pk} \quad 0 \leq p \leq N-1, 0 \leq k \leq N-1,$$

если  $p = 0$ , то получим сумму всех отсчетов.

Помимо одномерного можно применить двумерное ДПФ:

$$F(u, v) = \sum_{k=0}^{N-1} \sum_{l=0}^{N-1} f(k, l) \exp(i \frac{2\pi}{N} (ku - lv)) \quad 0 \leq u, v \leq N-1.$$

Обратное двумерное преобразование Фурье:

$$f(k, l) = \frac{1}{N^2} \sum_{u=0}^{N-1} \sum_{v=0}^{N-1} F(u, v) \exp(i \frac{2\pi}{N} (uk + vl))$$

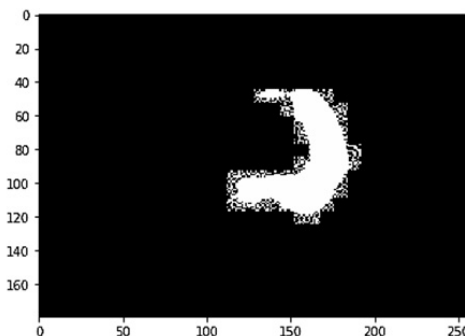
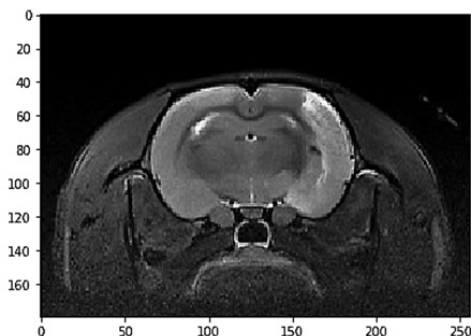


Рис. 1. Пример изображения для распознавания и экспертная разметка к нему





Двумерное преобразование Фурье можно выполнить, используя последовательно процедуру одномерного преобразования по строкам и столбцам. Зная образ помех, можно производить вычитание спектров (коэффициентов Фурье) для получения преобразования Фурье без помех. Для визуальной оценки качества алгоритма обучения и классификации зоны поражения были использованы пары изображений. На *рис. 1* показаны исходный МРТ-снимок среза и изображение с выделенной экспертом областью поражения. Далее применялись алгоритмы распознавания.

#### Распознавание зон ишемического поражения

Для выделения зон интереса на основе коэффициентов ДПФ применялись методы случайного леса и ближайшего соседа [10, 11]. Для обучения и проверки качества распознавания все множество имеющихся изображений было разделено на два подмножества: обучающее и тестовое. Каждое изображение, в свою очередь, разбивалось на прямоугольные фрагменты размером 548 пикселей.

Такие размеры соответствуют наилучшему интегральному показателю распознавания по точности и полноте. К каждому фрагменту применялось преобразование Фурье – получившиеся матрицы коэффициентов использовались в качестве входных векторов. На векторах, полученных из изображений обучающего набора, обучены классификаторы случайного леса и ближайшего соседа. Если при распознавании более половины фрагмента соответствовало зоне поражения, то весь фрагмент был отнесен к зоне поражения, иначе – к зоне здорового мозга. Результаты работы алгоритма на тестовой выборке представлены в *таблице 1* и на *рис. 2*. На *рисунке* изображены (слева направо): исходное изображение, экспертная разметка, результат работы алгоритма с классификацией методом случайный лес (желтый – верно определенные области, синий – ошибочно отнесенные к здоровому мозгу, зеленый – ошибочно отнесенные к поражению). Предложенные методы работают автоматически и дают исследователю определенное представление о характере ишемического поражения.

Таблица 1

#### Результаты работы предложенного алгоритма

Метод	Точность	Полнота
Ближайшего соседа	0,64	0,60
Случайный лес	0,52	0,72

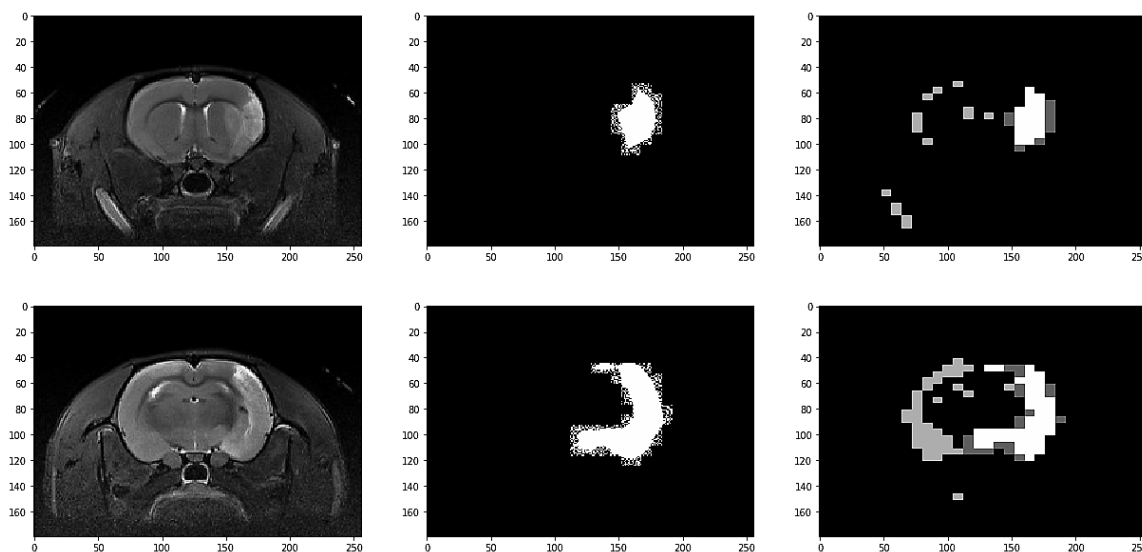


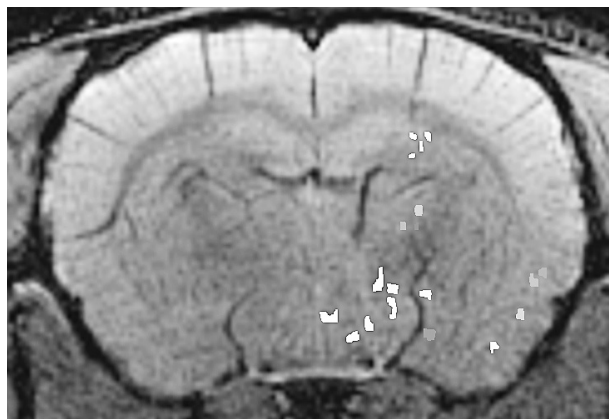
Рис. 2. Примеры распознавания методом «случайный лес»



### Трекинг скоплений стволовых клеток

Для решения задачи трекинга требуется автоматически обнаруживать и выделять области интереса на МРТ-снимках. Особенностью данной задачи является наличие достаточно редких и неравномерно разнесенных во времени срезов МРТ, что определяется технологическими особенностями проведения исследований в щадящих для лабораторных животных режимах съема информации. Авторами настоящей работы ранее были разработаны методы, позволяющие выделять и визуализировать скопления стволовых клеток [12]. На *рис. 3* разными оттенками синего и зеленого цвета отображены позиции скоплений МСК сразу после введения в головной мозг, пурпурным цветом – позиции скоплений через 7 дней после введения.

После получения данных о расположении скоплений МСК выполнялось решение открытой транспортной задачи, адаптированной под заданные условия. В качестве пунктов отправления служит множество скоплений сразу после введения, а в качестве пунктов потребления – множество скоплений через несколько дней после введения МСК. За «стоимость доставки» принимаются расстояния между скоплениями, измеряемые в пикселях. Когнитивная визуализация решения задачи, отображенной на *рис. 3*, представлена на *рис. 4*. Задача была приведена к закрытому типу, поскольку объемы отправления оказались меньше, чем объемы потребления.



**Рис. 3. Исходные (сине-зеленые) и конечные (пурпурные) позиции скоплений стволовых клеток**

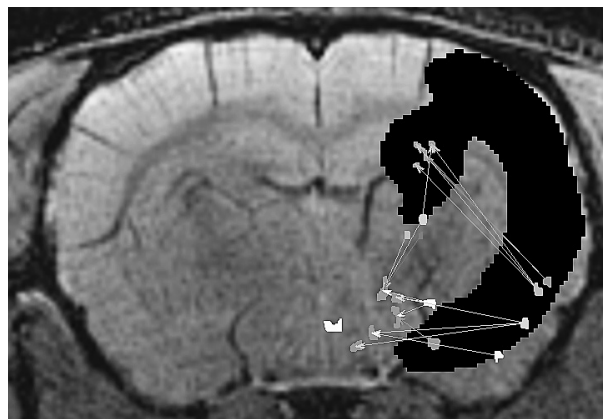
При построении траекторий движения стволовых клеток одновременно выполняется отслеживание пересечения этими траекториями зоны ишемического поражения (см. *рис. 4*, зона выделена синим цветом). Желтым цветом выделено скопление МСК через 7 дней после введения, которое оказалось не связанным ни с одним другим скоплением МСК сразу после введения.

Несмотря на определенную информативность, 2D-визуализация не дает полного представления о состоянии областей интереса и мозга в целом. Эту ситуацию можно исправить путем перехода к 3D-визуализации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В *таблице 2* представлены результаты 3D-моделирования области ишемического поражения и решения транспортной задачи по снимкам головного мозга нескольких лабораторных животных, полученным в разные моменты времени – сразу после введения МСК, через 3, 7 и 13 дней после введения. Зелеными сферами отображены исходные позиции скоплений МСК, красными – конечные позиции.

Очевиден тот факт, что большая часть стволовых клеток мигрировала в область ишемического поражения, а сам очаг ишемии в большинстве случаев уменьшился в размерах, что согласуется с врачебными исследованиями [13]. В *таблице 3* приведены общие статистические данные о динамике изменений очагов ишемического инсульта.

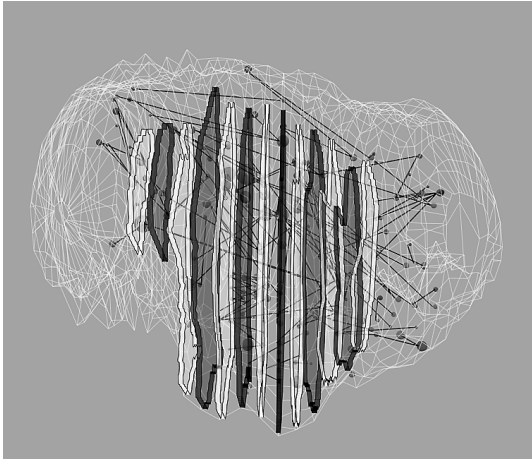
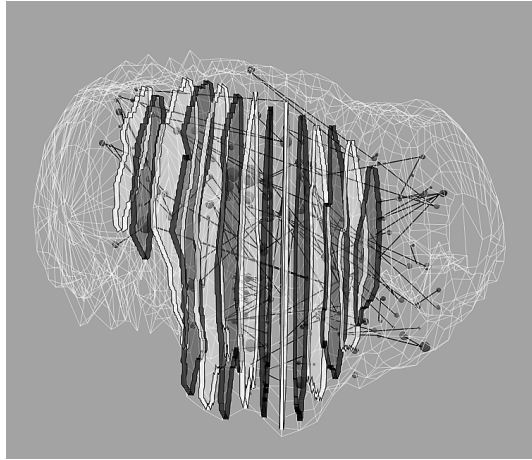
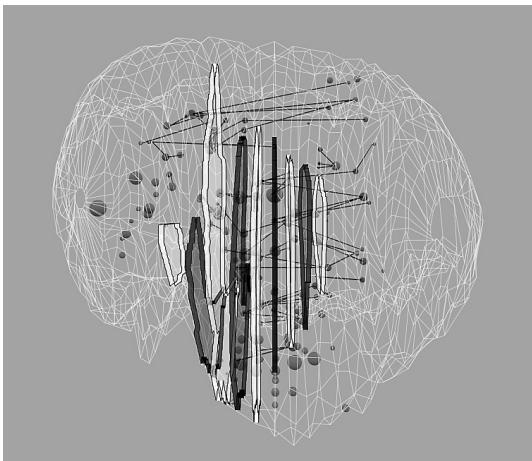
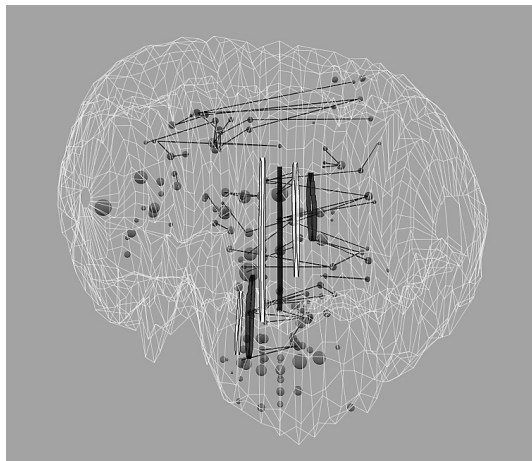
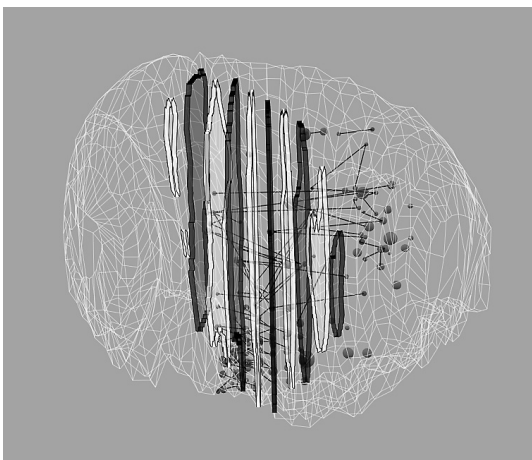
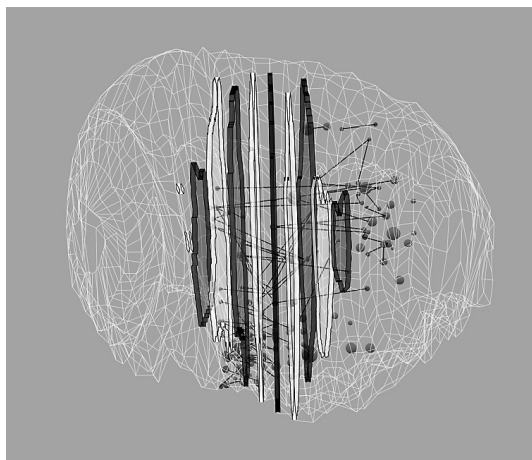


**Рис. 4. Когнитивная визуализация решения транспортной задачи (синим цветом выделена зона ишемического поражения)**



Таблица 2

**Результаты 3D-моделирования**

№	Совмещенное 3D-представление ишемического поражения и решения транспортной задачи (состояние мозга в момент введения МСК)	Совмещенное 3D-представление ишемического поражения и решения транспортной задачи (состояние мозга через несколько дней после введения МСК)
1 крыса (3 дня)		
2 крыса (7 дней)		
3 крыса (3 дня)		

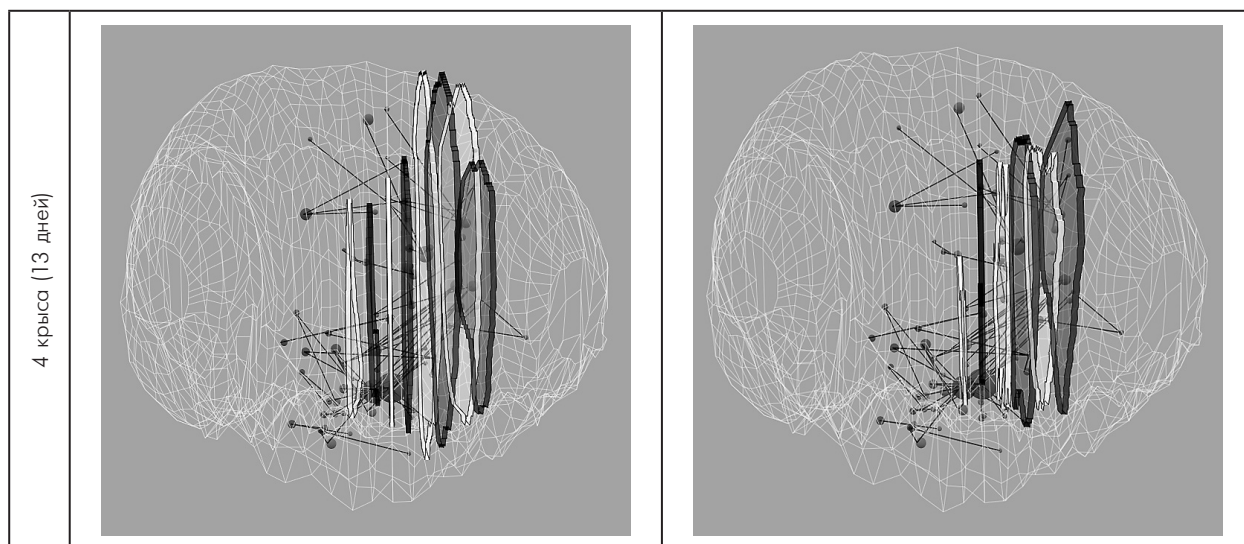


Таблица 3

**Общие статистические данные**

№	Состояние сразу после введения МСК			Состояние через несколько дней после введения МСК		
	Объем мозга, рх	Объем ишемии, рх	Доля повреждения, %	Объем мозга, рх	Объем ишемии, рх	Доля повреждения, %
1	1.53933e+006	211722	13.75%	1.53933e+006	258373	16.78%
2	1.52223e+006	105292	6.92%	1.52223e+006	14764.1	0.97%
3	1.68341e+006	150310	8.93%	1.68341e+006	129268	7.68%
4	1.81074e+006	141314	7.8%	1.81074e+006	60568.9	3.34%

Разработанный инструментарий для решения задач выделения и анализа областей интереса позволил изучить закономерности движения и вероятное терапевтическое воздействие стволовых клеток после их трансплантации в головной мозг, пораженный ишемическим инсультом. Дальнейшие исследования в данной области могут быть направлены на изучение специалистами молекулярных

механизмов, лежащих в основе положительного терапевтического действия МСК, и потенциальных побочных эффектов клеточной терапии.

Авторы выражают благодарность чл.-корр. РАН, д.м.н. Ярыгину К.Н. и к.м.н. Губскому И.Л. за предоставление экспериментальных данных.

Работа выполнена в рамках проекта РФФИ № 172907002офи\_м.

**ЛИТЕРАТУРА**



1. Повещенко А.Ф., Повещенко О.В., Коненков В.И. Современные достижения в создании методов изучения миграции стволовых клеток. // Научные сообщения. Вестник РАМН. – 2013. – № 9. – С. 46–51.
2. Скуратов А.Г., Лызигов А.Н., Петренев Д.Р. Методики трекинга трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток в организме реципиента. // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4. – С. 84–89.
3. Гальцева И.В., Менделеева Л.П., Давыдова Ю.О., Соловьев М.В., Капранов Н.М., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. Исследование минимальной остаточной болезни



методом многоцветной проточной цитофлуориметрии у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // ОГ. – 2017. – № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-minimalnoy-ostatochnoy-bolezni-metodom-mnogotsvetnoy-protchnoy-tsitofluorimetrii-u-bolnyh-mnozhestvennoy-mielomoy> (Дата обращения: 09.08.2020).

4. Гольдштейн Д.В., Фатхудинов Т.Х. Актуальные вопросы клеточной терапии миокарда // Вестник РАМН. – 2012. – № 4. – С. 16–24.
5. Тицкая Е.В. и др. Перспективы применения клеточных технологий в реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25741> (Дата обращения: 09.08.2020).
6. Бисага Г.Н. и др. Применение мезенхимальных стволовых клеток при атрофии зрительных нервов у больных рассеянным склерозом: пилотное исследование // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-mezenhimalnyh-stvolovykh-kletok-pri-atrofii-zritelnyh-nervov-u-bolnyh-rasseyannym-sklerozom-pilotnoe-issledovanie> (Дата обращения: 09.08.2020).
7. Лычиков А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3. – С. 4–8.
8. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Анализ инструментальных средств обработки и визуализации биомедицинских данных магнитно-резонансной томографии (обзор литературы). // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 4. – С. 307–315.
9. Mouyan Zou, Dongfeng Wang. Texture identification and image segmentation via Fourier transform // Proc. SPIE4550, Image Extraction, Segmentation, and Recognition, (21 September 2001); doi: 10.1117/12.441495; <https://doi.org/10.1117/12.441495>
10. Malkov Y., Ponomarenko A., Krylov V., Logvinov A. Approximate nearest neighbor algorithm based on navigable small world graphs // Inf. Syst. – 2014. – Vol. 45. – P. 61–68.
11. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction. – 2nd ed. – New York: Springer-Verlag, 2009. – 745 p.
12. Фраленко В.П., Шустова М.В. Программный комплекс для автоматического выделения, визуализации и расчета информативных характеристик областей интереса в биомедицинских данных МРТ. // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2017. – № 4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/6-3.pdf> (Дата обращения: 09.08.2020)
13. Кониева А.А. Влияние экзогенных мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека на динамику некоторых патологических процессов ЦНС в эксперименте: дисс. ... канд. медиц. наук. – Москва, 2010. – 117 с.