

УДК 004.932.2

Ю.В. Антонова-Рафи, канд. техн. наук

Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт»,
пр. Победы, 37, Киев, 03056, Украина.

Автоматизация анализа изображений нейробластом в системе поддержки принятия решений при гистологической диагностике

Предложена структура измерительно-компьютерного комплекса для проведения экспресс-диагностики уровня злокачественности и оценки эффективности лечения нейробластомы на основе инновационного метода сегментации цифровых изображений нейробластом, основанный на детерминированном хаосе цифровых изображений гистологических препаратов. Предложен алгоритм оценки уровня злокачественности нейробластом на основе трехуровневой классификации злокачественности клеток нейробластом по коэффициенту морфометрического соотношения количественных признаков. Библ. 10, рис. 6.

Ключевые слова: анализ цифровых изображений; гистологическая диагностика; система поддержки принятия решений; нейробластома.

Введение

Эффективность лечения многих онкологических заболеваний в значительной степени зависит от ранней диагностики и выбранного метода лечения. Любой патологический процесс, какой бы степенью функциональных нарушений он не проявлялся, начинается на субклеточном уровне. Именно поэтому, для диагностики и прогнозирования развития новообразований обязательным является проведение гистологических исследований атипичных клеточных структур. Особое значение гистологические исследования имеют во время хирургических операций, когда проводится анализ операционного материала на макро и микроскопическом уровне, на основании которого, в случае выявления злокачественности, хирургом может быть принято решение о продолжении операции и об удалении органа в целом. При этом, на указанный экспресс-анализ отводится ~ 10-25 минут.

В клинической практике в данной области медицины существует ряд проблем [5]:

1. Отсутствие в ряде нозологии четких критериев, позволяющих одинаково успешно во всех случаях проводить дифференциаль-

ную диагностику опухолей и опухолеподобных процессов. Связано это в том числе и со сложной пространственно-яркостной организацией и разнообразием форм объектов исследования.

2. Значительная доля субъективизма при постановке диагноза из-за применения традиционной формы атласов патологий, широко используемого на практике словесного описания врачом информативных признаков опухолей, слабой информативности классических (ручных) способов морфологических измерений на макрообъектах. Кроме того, ручное, «визуальное» исследование врачом-гистологом изображения ткани является тяжелым, субъективным, ограниченным по своим реальным возможностям и таким, которые занимает много времени [1,2,8].
3. Недостаточное количество квалифицированных специалистов-морфологов (при этом, большинство из них сконцентрированы в основном в ведущих медицинских центрах).
4. Дефицит специальных руководств по гистологической диагностике, а также их быстрая устареваемость.

Применение компьютерных технологий позволяет существенно расширить возможности врача-диагноста за счет использования специально разработанных компьютерных интерактивных систем поддержки принятия решений и экспертных баз данных по различным органам, содержащих цветные изображения препаратов и стандартизованные описания к ним [3-6]. Поэтому, для объективной оценки гистологических изображений, увеличения диагностической точности и скорости обработки информации, задача компьютеризированного анализа гистологических изображений является актуальной проблемой.

Целью статьи является разработка измерительно-компьютерного комплекса поддержки принятия решений при гистологических исследованиях.

Особенности гистологических изображений

Цифровые гистологические изображения представляют собой особый вид медицинских изображений, обладающие следующими особенностями [1,7,8]:

- неравномерный фон;
- границы между цитоплазмой и ядром клетки могут быть слабо различимы;
- клетки могут быть расположены близко друг к другу;
- внутри ядер клеток могут наблюдаться сильные перепады яркости;
- изображения характеризуются высокой вариабельностью геометрических и оптических показателей и т.д.

Как показывают медицинские исследования, разные по своей гистологической принадлежности опухоли строго специфичны как на тканевом, клеточном, так и на структурном уровнях. Однако существует ряд морфологических и цитологических методов, которые могут определить доброкачественность или злокачественность данной опухоли. Эти признаки, несмотря на разнообразие опухолей, являются для них общими.

Таковыми признаками являются [1,8]:

- размеры клеток;
- размеры ядра клетки;
- ядерно-цитоплазматическое соотношение.

По форме, плотности и размерам клеток и их ядер на изображении гистологических препаратов квалифицированный врач-гистолог может сделать заключение относительно характера заболевания исследуемого органа человека.

Таким образом, анализ изображений гистологических срезов любой топологии сводится к морфологической оценке цитологической картины:

- фон препарата, наличие и характер межклеточного вещества;
- количество и размещение клеток, образование комплексов или структур, сохранность клеточных границ;
- размеры и формы клеток;
- ядро – форма и размеры, размещение и окрашиваемость;
- ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- характер строения хроматина;
- ядрышки – количество, форма, размеры, четкость границ;
- цитоплазма – объем, окрашенность, четкость границ, секреция включений, вакуолизация;
- наличие многоядерных клеток, фигур деления (атипичные митозы).

Измерительно-компьютерный комплекс

В основу измерительно-компьютерного комплекса (ИКК) поддержки принятия решений при гистологических исследованиях положен принцип интегрирования в единый комплекс систем для практической деятельности врача-гистолога и проведения научных исследований. Основным назначением данного комплекса, является поддержка принятия решений при определении уровня злокачественности нейробластомы и оценки эффективности ее лечения. Нейробластома представляет собой одну из наиболее злокачественных опухолей у новорожденных и занимает четвертое место в рейтинге злокачественных опухолей у более взрослых детей, после острой лейкемии, опухолей нервной системы и злокачественных лимфом. Это злокачественная опухоль симпатической нервной системы, которая состоит из мелких круглых клеток с темно-пятнистыми ядрами [1,9]. Изображения таких типов опухолей представляют собой особый тип медицинских изображений, которые характеризуются рядом особенностей: неравномерный фон, границы между цитоплазмой и ядром клетки могут быть слабо выражены, клетки могут быть размещены близко одна от другой, а в середине ядер могут быть сильные перепады яркости, такие изображения характеризуются высокой вариабельностью геометрических и оптических показателей (рис.1).

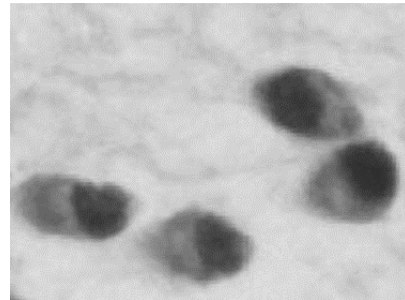


Рис.1. Изображение клетки нейробластомы

Клиническая часть ИКК предназначена для практических задач – определение уровня злокачественности нейробластомы и оценки эффективности лечения, тогда как включение исследовательской части обусловлено в первую очередь тем, что до настоящего времени не определены количественные морфометрические признаки злокачественных клеток нейробластом. Их поиск требует проведения на информационной системе статистически значимых измерительных экспериментов.

В составе ИКК можно условно выделить следующие функциональные блоки: морфометрический блок, блок статической обработки ин-

формации и подсистема поддержки принятия решения. Измерительно-компьютерный комплекс позволяет решать следующие основные задачи [2]:

- введение и сопровождение истории гистологических исследований пациента;
- возможность осуществления поиска пациента;
- сохранение серий медицинских изображений и выполнение сравнительного анализа;
- полуавтоматическая сегментация гистологических изображений;
- расчет морфометрических индикаторов для лимфоцитов и опухолевых клеток;
- проведение оценки уровня злокачественности нейробластом;
- сохранение полученных результатов в базе данных системы;
- возможность проведения оценки эффективности лечения.

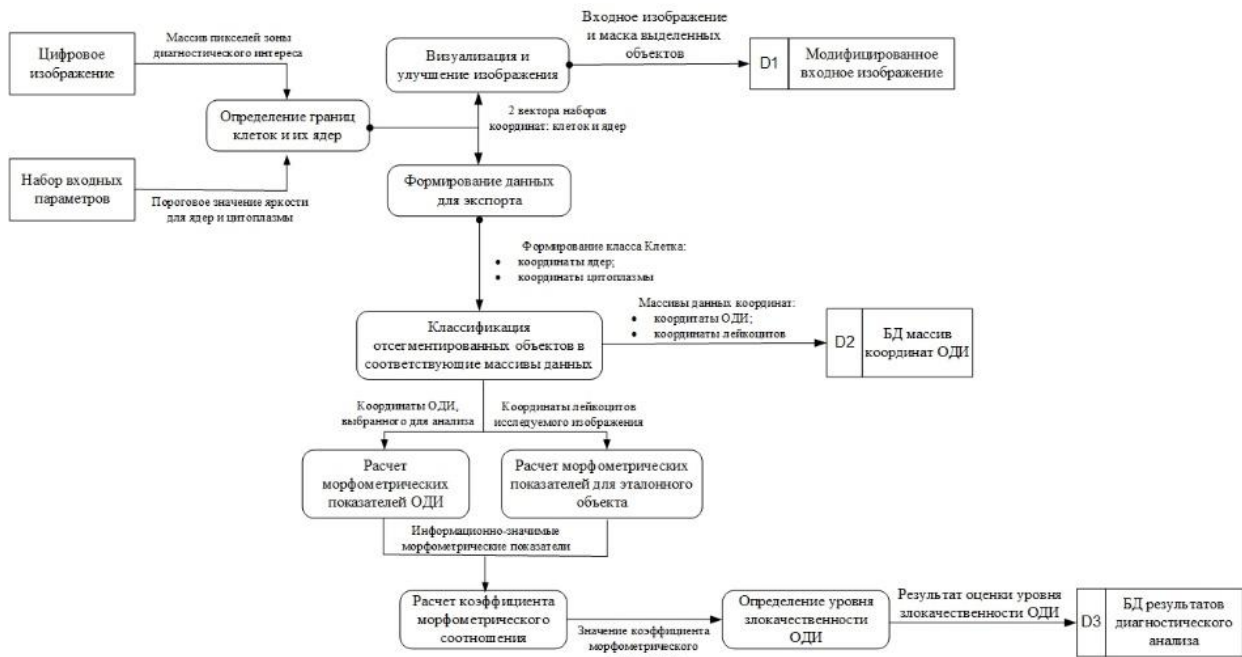


Рис. 2. Диаграмма потоков данных измерительно-компьютерного комплекса поддержки принятия решений

На рис.2 приведена диаграмма потоков данных в измерительно-компьютерном комплексе.

Ядром ИКК является запатентованный инновационный метод сегментации цифровых изображений нейробластом, основанный на детерминированном хаосе цифровых изображений гистологических препаратов [1,7,9]. В общем случае алгоритм состоит в выполнении следующих шагов: загрузка изображений с микроскопа или файла, выравнивание гистограммы изображения, определение границ яркости для ядра и цитоплазмы, поиск ядра и цитоплазмы клетки, вычисление контуров клетки и получение выходного изображения, пригодного для вычисления основных морфометрических показателей клеток. Использование данного алгоритма позволяет повысить эффективность и точность выделения границ ядра и оболочки клеток опухолей (рис.3).

Существенным отличием данного алгоритма от существующих аналогов состоит в его ориентации именно на гистологические изображения нейробластом, т.к. такие изображения плохо поддаются сегментации «общими» алгоритмами анализа цифровых изображений [9].

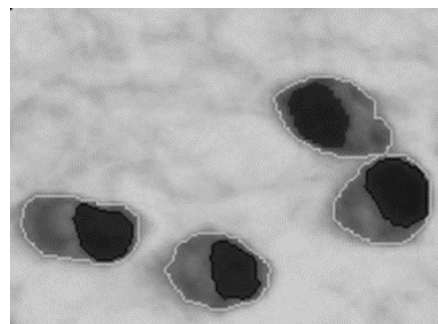


Рис. 3. Оконтурное изображение клеток нейробластомы

Учитывая особенности медицинской области, в качестве базы данных ИКК используется объектно-ориентированная база данных, которая позволяет более эффективно работать с большими объемами данных, обеспечивает тесную интеграцию с прикладной программой и сохраняет не только данные, но и методы их обработки. При этом уменьшается объем данных, которыми обменивается прикладная программа и система управления базами данных, что приводит к выигрышу в продуктивности. Сегодня врачи, как правило, получают для исследуемого объекта ряд изображений для проведения продольных исследований или исследований на основе нескольких уровней ткани. Объем таких исследований может быть достаточно большим, а количество исследований в клинике постоянно увеличивается, и поэтому получение с них необходимой информации может занимать часы (иногда недели) и такими, что требуют эффективной системной поддержки. Поэтому, для организации хранилища данных для выходных и сегментированных изображений нейробластом, системы поддержки принятия решений и постобработки данных изображений выбрана база данных (БД) на основе объектно-ориентированного подхода (объектная база данных Cache) [10].

Морфометрический и статистический блоки обработки информации

Для определения морфометрических признаков клеток и их статистической обработки в ИЗК предусмотрен морфометрический блок и блок статистического анализа. *Морфометрический блок* предназначен для предварительной обработки и сегментации гистологического изображения, а также для определения количественных морфометрических признаков клеток нейробластомы на гистологическом изображении, расчет эталонных значений показателей эталонного объекта, а также сравнение и сопоставление морфометрических характеристик нейробластомы с аналогичными значениями характеристик эталонного объекта. В качестве эталонного объекта выбрана клетка лейкоцита, найденная на изображениях гистологического препарата, принадлежащему одному пациенту. Выбор в качестве эталонного объекта клетки лейкоцита обусловлен тем, что специалистами Национального института рака доказано существование корреляционной связи между площадью цитоплазмы клеток нейробластом и

площадью цитоплазмы клеток нейробластом. Данные показатели относятся к количественным микроскопическим характеристикам клеток морфологических структур и поэтому построение на основе их анализа системы оценки уровня злокачественности новообразований позволяет определить степень развития заболевания на самой ранней стадии.

Функциональная схема морфометрического блока представлена на рис. 4.

После завершения процесса сегментации и определения контура выделенных морфологических элементов (ядра и цитоплазмы клеток нейробластомы), массивы данных, содержащие координаты пикселей соответствующих объектов, передаются в БД для дальнейшей обработки. В БД для каждого элемента выполняется алгоритм нахождения ряда количественных параметров, среди которых важнейшую роль при морфометрическом анализе играют площадь ядра и площадь цитоплазмы. Также производится расчет эталонных значений показателей эталонного объекта, а также сравнение и сопоставление морфометрических характеристик объекта, что анализируется с аналогичными значениями характеристик эталонного объекта.

Блок статистического анализа предназначен для расчета статистических показателей опухолевых клеток, а также оценивания уровня их злокачественности. Математическое обеспечение блока включает модель и алгоритм анализа гистологических микропрепаратов на основе информативных морфометрических показателей, которые влияют на определение злокачественности клеток нейробластом.

Для эталонного объекта и опухолевых клеток измеряют следующие физические величины:

1. Площадь цитоплазмы и ядра отдельного выделенного объекта.
2. Математическое ожидание площади цитоплазмы и ядра отдельного выделенного объекта.
3. Среднее значение площади цитоплазмы и ядра выделенных объектов для каждого класса отдельно (для лейкоцитов и нейробластом).
4. Отношение площади цитоплазмы (ядра) отдельно выделенного объекта к площади цитоплазмы (ядра) эталонного значения.

Результаты найденных количественных параметров передаются в БД для дальнейшего хранения и использования.

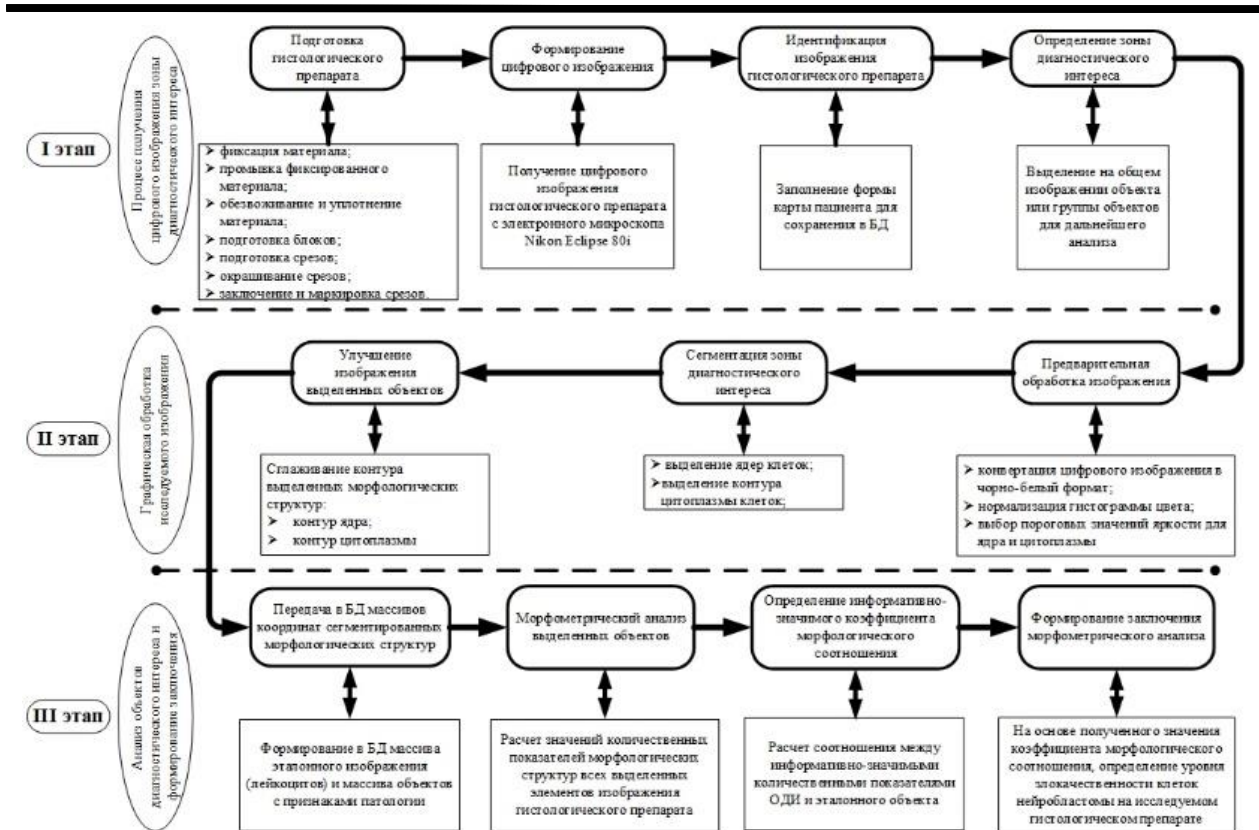


Рис. 4. Функциональная схема блока морфометрического анализа изображений

Модуль поддержки принятия решений

При создании системы поддержки принятия решений для гистологической диагностики возникают проблемы анализа изображений, связанные с трудностями формализации описаний изображений опухолей врачами. Описание должно быть представлено в универсальной форме, доступной как для ввода в компьютер, так и для однозначной интерпретации разными врачами. При этом надо учесть, что в диагностической практике имеют место различные врачебные трактовки одних и тех же изображений гистологических препаратов. Эффективным решением указанных проблем является автоматизация анализа гистологических изображений с применением экспертных оценок.

Блок системы поддержки принятия решений ИКК построено с расчета на то, что он не будет выдавать какого-либо однозначного решения, а будет лишь предлагать вариант, наиболее приемлемый для данного случая. Это делается для того, чтобы окончательное решение про диагноз и оценку эффективности лечения принимал врач, который является пользователем данной системы. Определение стадии новообразования должно включать оценку его размера, степени поражения региональных лимфатических узлов, наличие или отсутствие удаленных метастазов. В основу работы блока СППР положен метод оценки уровня злокачественности нейро-

бластом, который основан на анализе информативных морфометрических показателей, полученных путем проведения гистологического исследования.

Принцип формирования решения про уровень злокачественности нейробластом на изображении путем использования компьютерного программного обеспечения основан на следующей схеме (рис. 5).

На основе практического опыта врачей-онкологов при Национальном институте рака, в блоке СППР использована трехуровневая классификация злокачественности клеток нейробластом по коэффициенту морфометрического соотношения количественных признаков.

Коэффициент злокачественности k_{ZL} (морфометрическое соотношение) находится по формуле:

$$k_{ZL} = \frac{S_{Z_NB}}{S_{Z_E}} = \begin{cases} \leq 1, \\ 1 < k_{ZL} \leq 1,5 \\ 1,5 < k_{ZL} \leq 2,5 \\ > 2,5 \end{cases}, \quad (1)$$

где S_{Z_NB} - площадь цитоплазмы клеток нейробластомы, S_{Z_E} - среднее значение площади цитоплазмы лейкоцитов, найденных на цифровом изображении гистологических

препаратов, которые принадлежат одному пациенту.



Рис. 5. Схема принципа формирования заключения

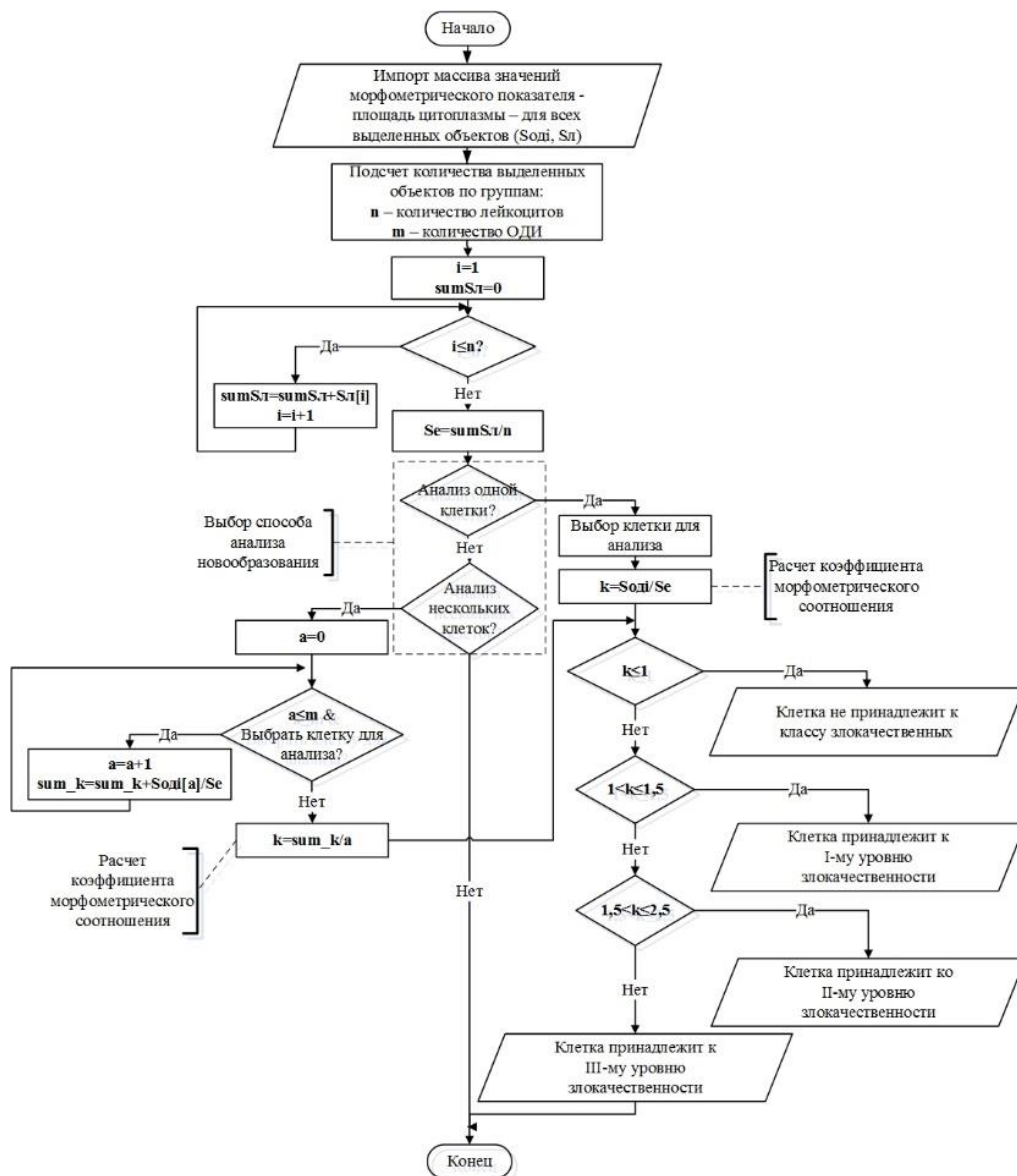


Рис. 6. Блок-схема алгоритма оценки уровня злокачественности нейробластом

Классификация злокачественности клеток нейробластом, позволяющая определить степень развития заболевания на самой ранней стадии, приведена в табл.1.

Таблица 1. Классификация злокачественности клеток нейробластом

Величина k_{ZL}	Уровень
≤ 1	Клетка незлокачественная
$1 < k_{ZL} \leq 1,5$	I уровень злокачественности
$1,5 < k_{ZL} \leq 2,5$	II уровень злокачественности
$> 2,5$	III уровень злокачественности

Блок-схема алгоритма оценки уровня злокачественности нейробластом представлена на рис. 6.

Алгоритм работы модуля для определения уровня злокачественности нейробластом можно описать следующим образом:

1. Значения площади цитоплазмы клеток, выделенных во время сегментации, передаются для дальнейшей обработки в виде двух массивов: массив значений площадей цитоплазм лейкоцитов S_{Z_L} и массив значений площадей цитоплазмы нейробластом S_{Z_NB} .
2. Подсчитывается количество выделенных по время сегментации объектов по группам: n – количество выделенных лейкоцитов и m – количество выделенных нейробластом.
3. Определение эталонного значения площади S_{Z_E} цитоплазмы, путем нахождения среднего арифметического значения площадей лейкоцитов, выделенных на исследуемом изображении.
4. На данном этапе оператору дается возможность выбрать способ анализа препарата, а именно:
 - определение общего уровня злокачественности для группы клеток исследуемого гистологического препарата, которые представляют собой нейробластомы;
 - определение уровня злокачественности для отдельно взятой клетки исследуемого гистологического препарата, которая представляет собой нейробластому.
5. В зависимости от выбранного способа анализа (шаг 4), коэффициент морфометрического соотношения (k_{ZL}) определяется следующим формулам: в случае отдельно взятой клетки, используется формула:

$$k_{ZL} = \frac{S_{Z_NB}}{S_{Z_E}}$$

где S_{Z_NB} – площадь цитоплазмы отдельно взятой клетки нейробластомы, S_{Z_E} – площадь цитоплазмы эталона (определена на шаге 3).

- В случае нахождения общего уровня злокачественности для группы клеток, коэффициент k_{ZL} определяется как среднее арифметическое соответствующих коэффициентов каждой клетки, входящей в группу:

$$k_{ZL} = \frac{\sum_{i=1}^n K_{ZL_i}}{n},$$

где n – количество клеток, входящих в группу.

6. В соответствии с найденными значениями k_{ZL} , определяется уровень злокачественности клеток нейробластомы, которые были исследованы на гистологическом изображении. Классификация проводится по формуле (1).

Выводы

Применение автоматизированных способов исследования с использованием новых информационных технологий, средств телемедицинских консультаций и систем обработки изображений может вывести решение проблемы гистологической диагностики опухолей на принципиально новый уровень, за счет повышения объективности и точности исследований и, как следствие – достоверности диагнозов. Компьютерные системы на этапе макроанализа и микроанализа помогают врачу более объективно оценивать информативные (количественные и качественные) признаки, а встроенная экспертная база данных и специально разработанные средства поиска дают возможность при принятии решений опираться на опыт ведущих специалистов в этой области [1].

Предложена структура измерительно-компьютерного комплекса для проведения экспресс-диагностики уровня злокачественности и оценки эффективности лечения нейробластомы на основе инновационного метода сегментации цифровых изображений нейробластом, основанный на детерминированном хаосе цифровых изображений гистологических препаратов. Предложен алгоритм оценки уровня злокачественности нейробластом на основе трехуров-

невой классификации злокачественности клеток нейробластом по коэффициенту морфометрического соотношения количественных признаков.

Измерительно-компьютерный комплекс для проведения экспресс-диагностики уровня злокачественности и оценки эффективности лечения нейробластомы позволяет более объективно оценивать информативные (количественные и качественные) признаки, а встроенная экспертная база данных и специально разработанные средства поиска дают возможность при принятии решений опираться на опыт ведущих специалистов в этой области.

Список использованных источников

1. Orel V., Gussyin A., Selezneva H., Kolesnik S., Stendyk H., Komissarova H. Segmentation based on determinate chaos of histological specimen images // Challenges of modern technology. – 2013. – Vol.4 (No.1). – P.3-8.
2. Orel V., Gussyin A., Selezneva H., Antonovs-Rafi J. Information system for instant diagnosis of the stage of neuroblastoma and evaluation of treatment efficacy // Euro-Mediterranean Medical Informatics and Telemedicine Conference (EMMIT-2013). – Nador (Morocco). – October 21-23, 2013. – P. 4.
3. Бердникович Е.Ю. Модели компьютерного макро и микроанализа в гистологической экспресс-диагностике / Е.Ю. Бердникович // Успехи современного естествознания. – 2004. - №6. – С. 103-105.
4. Кобринский Б.А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении / Б.А. Кобринский // Врач и информационные технологии. – 2010. - №2. – С. 39-45.
5. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Бердникович Е.Ю., Комаров В.В., Петровичев Н.Н., Кучеренко И.Ю. Комплекс автоматизированной гистологической экспресс-диагностики опухолей. – Патент № 57576 Россия : МПК А61В. – заявл. 27.10.2006; опубл. 20.01.2011. – 6 с.
6. Никитаев В.Г. Стратегия разработки интегрированных компьютерных систем гистологической диагностики / В.Г. Никитаев, Е.Ю. Бердникович // Современные наукоемкие технологии. – 2009. - №9. – С.112-113.
7. Орел В.Е., Гусинін А.В., Селезнева Г.О., Колесник С.В., Комісарова О.В. Спосіб аналізу цифрових зображень гістологічних препаратів для оцінки рівня злоякісності нейробластом. - Патент №73541 Україна: МПК G06K 9/68. - № 201203641 заявл.26.03.2012; опубл. 25.09.2012, Бюл. №18. – 6 с.
8. Орел В.Э. Методы цифрового анализа изображений гистологических препаратов [Текст] /В.Э. Орел, А.В. Гусынин, А.А. Селезнева, С.В. Колесник, А.А. Стендик и др. //Біомедична інженерія і технологія : III міжд. конф. 15-16 марта 2012. – К.: НТУУ «КПИ». – С.143-145.
9. Соколова Н.А., Орел В.Э., Гусынин А.В., Селезнева А.А., Колесник С.В. Алгоритм компьютеризированного анализа изображений гистологических препаратов // Проблемы информационных технологий. – 2012. – № 01(011). – С. 121-127.
10. Соколова Н.А., Орел В.Э., Селезнева А.А., Гусынин А.В. Проектирование базы данных информационной системы прогнозирования развития нейробластомы на основе объектно-ориентированного подхода // Вестник ХНТУ. Серия «Информационные технологии» – 2012. – №1 (44). – С.86-90.

Поступила в редакцию 21 апреля 2015 г.

УДК 004.932.2

Ю.В. Антонова-Рафі, канд. техн. наук

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут»,
пр. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна.

Автоматизація аналізу зображень нейробластом в системі підтримки прийняття рішень при гістологічній діагностиці

Запропонована структура вимірювально-комп'ютерного комплексу для проведення експрес-діагностики рівня злоякісності та оцінки ефективності лікування нейробластоми на базі інноваційного методу сегментації цифрових зображень нейробластом, що оснований на детермінованому хаосі цифрових зображень гістологічних препаратів. Запропоновано алгоритм оцінки рів-

ня злякисності нейробластом на основі тривірневої класифікації злякисності клітин нейробластом за коефіцієнтом морфометричного співвідношення кількісних ознак. Бібл.10, рис.4.

Ключові слова: аналіз цифрових зображень; гістологічна діагностика; система підтримки прийняття рішень; нейробластома.

UDC 004.932.2

J. Antonova-Rafi, Ph.D.

National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute",
Peremogy pr., 56, Kyiv-57, 03056, Ukraine.

Automatization of neuroblastoma image analysis in the decision support system at histological diagnostics

The structure of measuring-and-computer complex for carrying out of emergency analysis of malignant grade and effectiveness treatment evaluation of neuroblastoma based on innovation segmentation method of digital image of neuroblastoma based on determinate chaos of digital image of histological specimens is offered. The algorithm for malignant grade evaluation based on three-level malignant classification of neuroblastoma cell's on coefficient of morphometric ratio of numerical characteristics is offered. Reference 10, figures 4.

Keywords: digital imaging analysis; histological diagnostics; decision support system; neuroblastoma.

References

1. Orel, V., Gusynin, A., Selezneva, H., Kolesnik, S., Stendyk, H., Komissarova, H. (2013). Segmentation based on determinate chaos of histological specimen images. Challenges of modern technology, Vol.4 (No.1). Pp.3-8.
2. Orel, V., Gusynin, A., Selezneva, H., Antonovs-Rafi, J. (2013). Information system for instant diagnosis of the stage of neuroblastoma and evaluation of treatment efficacy. Euro-Mediterranean Medical Informatics and Telemedicine Conference (EMMIT-2013). Pp. 4.
3. Berdnikovich, E. Ju. (2004). Computer models of macro and microanalysis in histological emergency diagnostics. Successes of modern natural science, №6, Pp. 103-105. (Rus.)
4. Kobrinskij, B. A. (2010). Decision support systems in healthcare and education. Physician and information technologies, №2, Pp. 39-45.(Rus.)
5. Nikitaev, V. G., Pronichev, A. N., Berdnikovich, E. Ju., Komarov, V. V., Petrovichev, N. N., Kucherenko, I. Ju. (2011). Automated complex of histological emergency diagnostics of tumors. Patent № 57576 Russia: MPK A61V, declar. 27.10.2006; publ. 20.01.2011, 6 p. (Rus.).
6. Nikitaev, V. G., Berdnikovich, E. Ju. (2009). Development strategy of integrated computer system of histological diagnostics. Soviet science-based technologies, №9, Pp.112-113. (Rus.).
7. Orel, V. E., Gusinin, A. V., Selezneva, G. O., Kolesnik, S. V., Komisarova, O. V. (2012). Method of digital image analysis of histological specimens for evaluation of neuroblastoma malignance grade. Patent №73541 Ukraine: MPK G06K 9/68, № 201203641, declar.26.03.2012; publ. 25.09.2012, Bulletin №18, 6 p. (Rus.).
8. Orel, V. E., Gusynin, A. V., Selezneva, A. A., Kolesnik, S. V., Stendik, A. A. et al. (2012). Digital analyzing methods of histological specimen images. Biomedical engineering and technology, Pp.143-145. (Rus.).
9. Sokolova, N. A., Orel, V. Je., Gusynin, A. V., Selezneva, A. A., Kolesnik, S. V. (2012). Algorithm of computer analysis of histological specimen images. Problems of information, № 01(011), Pp. 121-127. (Rus.).
10. Sokolova, N. A., Orel, V. Je., Selezneva, A. A., Gusynin, A. V. (2012). Database development of information system of neuroblastoma development forecasting based on object oriented approach. Bulletin of HNTU, №1 (44), Pp.86-90. (Rus.).