

- 12: Осуществляем селекцию по площади S_p объектов с целью удаления «ложных» дефектов.
 13: СТОП.

При разработке, отладке и проверке алгоритма использовались изображения фрагментов кристаллов, которые были, по существу, ТУ-камерой. ные изображения сходных фрагментов двух кристаллов микросхемы 534РУ2. На рис. 2, *a, б* дан срез по пороговому уровню $u = 1,5\sigma$ для простой и «корректной» разностей. Сравнивая рис. 2, *a* и *б*, нетрудно видеть, что предлагаемый алгоритм существенно уменьшает число обнаруживаемых ложных дефектов.

Заключение. В работе обоснована методика сравнения изображений двух кристаллов с целью выявления дефектов топологии. Предложен и реализован алгоритм получения «корректной» разности, содержащей информацию о дефектах. Даны рекомендации по выбору пороговой площади для получения заданной вероятности ложной тревоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутаков Е. А., Островский В. И., Фадеев И. Л. Обработка изображений на ЭВМ.— М.: Радио и связь, 1987.
2. Громов Г. Г., Марков И. А., Подвысоцкая Н. А. и др. Автоматическая система параллельного анализа изображений // Автоматизация анализа и распознавания изображений.— Рига: Зинатне, 1980.— Вып. 2.
3. Прэтт У. Цифровая обработка изображений.— М.: Мир, 1982.
4. Киричук В. С., Пустовских А. И. Применение статистических методов в задаче оценивания стационарной части фона по серии изображений // Автотметрия.— 1988.— № 3.
5. Свешников А. А. Прикладные методы случайных функций.— М.: Наука, 1968.
6. Тихонов В. И., Хищенко В. И. Выбросы траекторий случайных процессов.— М.: Наука, 1987.
7. Тихонов В. И. Нелинейные преобразования случайных процессов.— М.: Радио и связь, 1986.
8. Косых В. П., Пустовских А. И., Тарасов Е. В., Яковенко Н. С. Морфологический процессор // Автотметрия.— 1984.— № 4.

Поступила в редакцию 22 июля 1988 г.

УДК 681.3 : 681.7.08 : 576.3

Н. А. КИРИЧУК, В. П. КОСЫХ, А. И. ПЕТУНИН

(Красноярск — Новосибирск)

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФОРМЫ ЯДЕР МИЭЛОИДНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Одна из важных задач анализа изображений состоит в классификации предварительно выделенных областей изображения по их форме. Сложность этой задачи заключается в отсутствии строгого определения формы и вследствие этого в существовании множества эвристических количественных характеристик, с различной степенью адекватности описывающих форму разнообразных областей. Типичным примером такой задачи является анализ формы ядер клеток крови, играющий особую роль при оценке функционального состояния клеточной популяции.

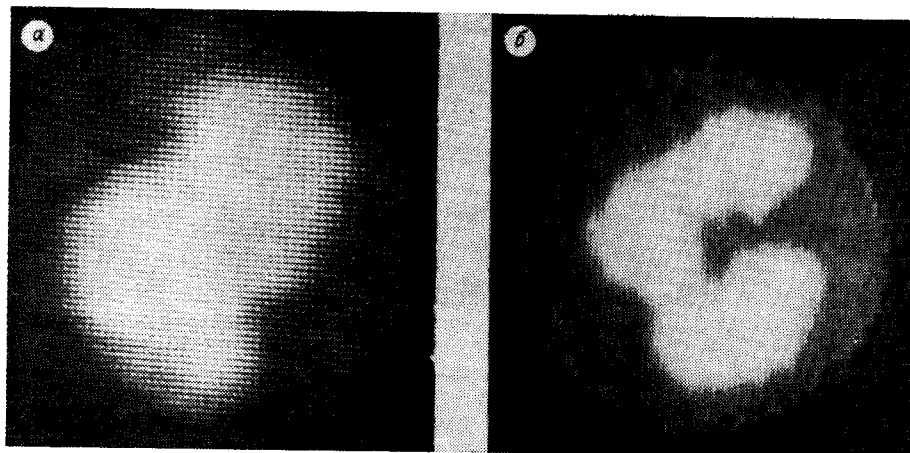


Рис. 1. Изменения формы ядер миелоидных клеток:
 а — несегментированное ядро; б — сегментированное (3 сегмента) ядро

Известно, что в ходе развития клеток белой крови (миелоидного ряда) их ядра претерпевают ряд изменений от несегментированных округлой формы к сегментированным (3—4 сегмента) — рис. 1, а, б — и гиперсегментированным (5 и более сегментов) [1, 2]. Этот факт используется при диагностике некоторых заболеваний кроветворной системы, при которых в периферической крови появляются «бластные» миелоидные клетки с круглыми и эллиптическими ядрами. При визуальных исследованиях мазков крови удается лишь качественно оценить форму клеточного ядра с выделением нескольких типов ядер — круглые и эллиптические, бобовидные, палочковидные, сегментированные и гиперсегментированные. Результаты такого разбиения весьма субъективны, что существенно снижает их диагностическую ценность.

Использование количественных характеристик формы клеточных ядер, во-первых, позволяет сделать результаты морфометрического анализа объективными, а во-вторых, является одной из предпосылок к его автоматизации. Некоторые такие описания уже используются в практике цитофотометрических исследований (соотношение диаметров, отношение квадрата периметра к площади ядра и другие [3, 4]). Однако большинство подобных параметров формы на реальных изображениях работают неудовлетворительно. Так, понятие диаметра трудно определить для областей невыпуклых, а периметр является характеристикой, чрезвычайно чувствительной к влиянию шумов, всегда присутствующих в реальном изображении.

В [5] предлагается опирающийся на аппарат математической морфологии способ описания формы, дающий устойчивый к шумам набор количественных характеристик. В данной работе этот способ использован при создании системы кариоморфометрического анализа, являющейся частью математического обеспечения комплекса «Зенит-К».

Количественное описание формы. Один из элементов комплекса «Зенит-К» — морфологический процессор [7], назначение которого состоит в выполнении морфологических операций [6] над бинарными изображениями, заданными на гексагональной решетке. Параметры формы клеток вычисляются с применением этого процессора.

Для описания формы областей в [5] предложено использовать последовательные заполнения области семейством гексагонов переменного размера. Ниже рассматриваем это описание, используя обозначения, принятые в [7] для определения основных операций, реализуемых морфологическим процессором.

Количественной характеристикой формы является функция

$$f(n) = M[X_{(n-1)H}] - M[X_{nH}],$$

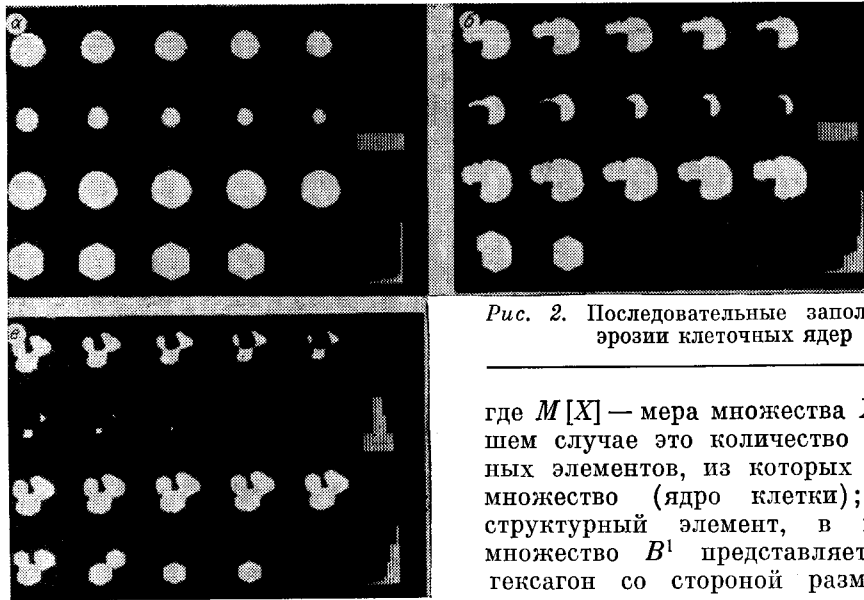


Рис. 2. Последовательные заполнения и эрозии клеточных ядер

где $M[X]$ — мера множества X , в нашем случае это количество единичных элементов, из которых состоит множество (ядро клетки); nH — структурный элемент, в котором множество B^1 представляет собой гексагон со стороной размером n элементов.

Поскольку в морфологическом процессоре реализованы операции только со структурными элементами, определенными внутри гексагона с единичной стороной, операция заполнения посредством большого структурного элемента выполняется как последовательность операций со стандартным структурным элементом:

$$X_{nH} = \underbrace{(((X \ominus H) \dots \ominus H))}_n \oplus \underbrace{H \dots \oplus H)}_n.$$

Для того чтобы гомотетичные ядра, отличающиеся лишь размером, имели одинаковую функцию формы, аргумент функции f нормируется на радиус круга, равновеликого данному ядру:

$$\widehat{f}(t) = f(n),$$

где $t = n\sqrt{\pi/S}$, S — площадь ядра. Поскольку аргумент функции f изменяется дискретно, при переходе к новому аргументу t применяется линейная интерполяция.

Кариоморфометрия миелоидных клеток человека. Функция \widehat{f} использовалась при анализе морфологии ядер клеток миелоидного ряда. Миелоидные клетки в качестве объекта исследований были выбраны по следующим основным причинам:

в ходе созревания ядра миелоидных клеток претерпевают ярко выраженные изменения от круглых к гиперсегментированным;

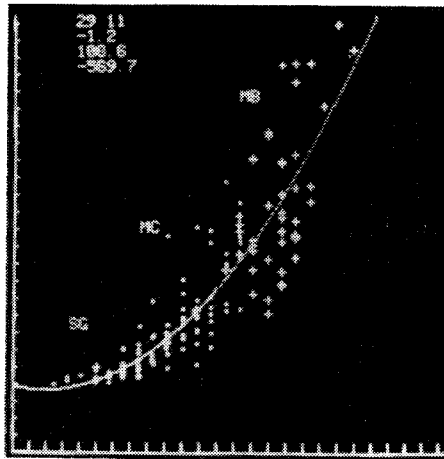
степень сегментированности ядер традиционно считается основной характеристикой биологического возраста клеток миелоидного ряда;

анализ формы ядер миелоидных клеток имеет большое значение для диагностической практики.

Задачей исследования являлась разработка количественных характеристик биологического возраста миелоидных клеток на основе кариоморфометрических параметров. С этой целью исследовались 1100 клеток миелоидного ряда, разделяющиеся по степени дифференцированности на четыре группы: миелобласты, миелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты.

Для характеристики формы ядра каждой исследуемой клетки использовалась гистограмма, описывающая изменение площадей при последовательных заполнениях (функция \widehat{f}). Дополнительная информация о степени сегментированности клеточных ядер может быть получена из

Рис. 3. Распределение параметров формы ядер миелоидных клеток человека:
 + — сегментоядерные нейтрофилы (SG); □ — миелоциты (MC); + — миэлобласты (MB)



гистограммы числа остатков при последовательных эрозиях. В ходе таких эрозий ядра сложной формы могут сегментироваться, чего не происходит при эрозиях круглых объектов.

На рис. 2, а — в представлены последовательные эрозии (два верхних ряда), последовательные заполнения (два нижних ряда) и соответствующие им гистограммы числа остатков (EG) и изменения площадей (OG) для ядер различной формы. Хорошо видно, что гистограммы изменяются в зависимости от формы клеточных ядер. Можно предположить, что при непрерывных изменениях формы ядер вид гистограммы OG изменяется также непрерывным образом. При анализе формы ядер миелоидных клеток вид гистограмм описывался первыми четырьмя начальными статистическими моментами:

$$m_k = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n p_i (i - i_0)^k,$$

где p_i — значение i -го класса гистограммы OG; i_0 — номер начального класса. В ходе исследований рассматривались двумерные распределения этих моментов. На рис. 3 представлены двумерные распределения дисперсии m_2 и асимметрии m_3 гистограммы OG. Ясно прослеживается монотонный переход от миэлобластов и миелоцитов к сегментированным формам. Была проведена оценка функциональной зависимости этих параметров методом наименьших квадратов. Оценка проводилась по 600 точкам, принадлежащим трем наиболее различающимся классам — миэлобласты (200 точек), миелоциты (200 точек), сегментоядерные нейтрофилы (200 точек). Зависимость хорошо аппроксимировалась полиномом второй степени:

$$m_3 = a_0 + a_1 m_2 + a_2 m_2^2.$$

Оценки параметров кривой приведены ниже:

\hat{a}_0	\hat{a}_1	\hat{a}_2	Число наблюдений
$1,2 \cdot 10^{-3}$	-0,108	0,569	600

Таким образом, три клеточные группы, различающиеся степенью функциональной зрелости, ложатся на кривую второго порядка (см. рис. 3). По-видимому, положение клеток относительно этой кривой может свидетельствовать о степени их зрелости. Заметим, что основное допущение, сделанное в ходе работы, — это предположение о непрерывном характере изменений формы ядер миелоидных клеток в ходе созревания. В качестве критерия зрелости миелоидных клеток предлагается использовать длину отрезка кривой от начальной точки $m_2^{(0)}$, $m_3^{(0)}$ до ортогональной проекции экспериментальной точки m_2 , m_3 на эту кривую. Координаты проекции $m_2^{(1)}$, $m_3^{(1)}$ находятся из условия минимума функционала

$$J(m_2^{(1)}, m_3^{(1)}) = (m_2 - m_2^{(1)})^2 + (m_3 - a_0 - a_1 m_2^{(1)} - a_2 m_2^{(1)2})^2.$$

Предложенный метод определения функциональной зрелости клеток миелоидного ряда обладает некоторыми преимуществами перед тради-

ционном способом разбиения ряда на несколько возрастных групп. Процесс дифференцировки и созревания миелоидных клеток имеет непрерывный и монотонный характер. Поэтому разбиение клеточного ряда на ступени созревания, по меньшей мере, неадекватно и является лишь первым приближением при реализации популяционного подхода в анализе клеточных множеств. Использование же непрерывного количественного критерия зрелости более соответствует характеру биологических процессов созревания клеток.

Этот критерий может найти применение в диагностике ряда гематологических заболеваний, связанных с нарушениями процессов дифференцировки гемопоэтических клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И. А. Клиническая гематология.— М.: Медицина, 1970.
2. Teick J. M., Young I. T. Transformation of nuclear morphology during cellular maturation // J. Histochem. Cytochem.— 1979.— 27, N 1.— P. 193.
3. Gray S. B. Local properties of binary imager in two dimensions // IEEE Trans. Computers.— 1971.— C-20, N 5.— P. 551.
4. Киричук В. С. Алгоритмы анализа клеточных ядер // Автоматизированный анализ клеточных популяций.— Новосибирск: ИАиЭ СО АН СССР, 1978.
5. Косых В. П. Структура, аппаратное и прикладное программное обеспечение автоматизированного комплекса для анализа микроизображений: Автореф. дис. ... канд. техн. наук.— Новосибирск, 1985.
6. Serra J. Image Analysis and Mathematical Morphology.— L.; N. Y.: Academ. Press, 1982.
7. Косых В. П., Пустовских А. И., Тарасов Е. В., Яковенко Н. С. Морфологический процессор // Автометрия.— 1984.— № 4.

Поступила в редакцию 12 мая 1988 г.

УДК 681.3 : 681.7.08 : 576.3

И. А. КИРИЧУК, В. П. КОСЫХ, А. И. ПЕТУНИН

(Красноярск — Новосибирск)

АВТОМАТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА «ЗЕНИТ-К»

Созданный в ИАиЭ СО АН СССР комплекс для автоматизированного анализа микроизображений [1] в различных его модификациях в течение ряда лет использовался при исследовании клеточных популяций. В настоящей статье приводятся результаты применения комплекса для морфометрического анализа клеток крови, который играет важную роль в диагностике гематологических, ряда опухолевых и инфекционных заболеваний. В клинической и исследовательской практике с этой целью наиболее часто используется так называемый дифференциальный счет лейкоцитов, который представляет собой исследование 100—200 лейкоцитов на специально окрашенном препарате с целью разделения клеток на несколько отличных по морфологии классов [2]. Результаты такого анализа подвержены значительным вариациям: во-первых, в силу случайных причин, поскольку объем выборки весьма мал, во-вторых, при визуальных исследованиях фиксируются лишь качественные характеристики, в-третьих, на результат анализа большое влияние оказывают опыт и интуиция исследователя. Другой недостаток «ручной» обработки — низкая скорость анализа. Вполне закономерно поэтому желание цитологов получить более объективные и эффективные методы анализа клеток крови.

В результате исследований, выполненных в основном в прошлом десятилетии, за рубежом разработан ряд установок для автоматического