

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)

На правах рукописи

Серебровский Андрей Вадимович

РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА
ДЛЯ КЛАССИФИКАТОРОВ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ПОСТРОЕННЫХ НА ОСНОВЕ ГИБРИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Специальность 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель
доктор технических наук, доцент
Шаталова Ольга Владимировна

Курск – 2024

Оглавление

Введение.....	4
1 Методы биоимпедансного анализа в автоматизированных системах оценки риска рака молочной железы.....	12
1.1 Эпидемиология заболеваний раком молочной железы у женщин.....	12
1.2 Компьютерная диагностика рака молочной железы.....	15
1.3 Компьютерные системы для биоимпедансной визуализации молочной железы.....	23
1.4 Инвазивные и неинвазивные методы импедансной визуализации.....	28
1.5 Выводы первого раздела.....	36
2 Гибридные информационные технологии в системах поддержки принятия врачебных решений при диагностике рака молочной железы	40
2.1 Модели биоимпеданса при сканировании биоматериала молочной железы.....	40
2.2 Мультимодальный классификатор риска рака молочной железы на основе многомерных данных биоимпедансного анализа.....	55
2.2.1 Первый канал мультимодального классификатора.....	57
2.2.2 Третий канал мультимодального классификатора.....	63
2.2.3 Второй канал мультимодального классификатора.....	68
2.3 Выводы второго раздела.....	72
3 Разработка способа классификации риска рака молочной железы на основе спектроскопии биоимпеданса и с учетом анизотропии биоматериала.....	74
3.1 Анализ аналогичных технических решений.....	74
3.2 Общая характеристика способа.....	78
3.3 Устройство для реализации способа.....	86
3.4 Конструкция биоимпедансного преобразователя.....	89
3.5 Выводы третьего раздела.....	93

4	Экспериментальные исследования мультимодального классификатора риска рака молочной железы.....	95
4.1	Программно-аппаратные средства для биоимпедансных исследований риска рака молочной железы.....	95
4.2	Экспериментальные исследования трехзвенного пассивного двухполюсника, предназначенного для построения модели биоимпеданса на постоянном токе в отведениях матрицы электродов.....	100
4.3	Экспериментальные исследования первого и третьего канала мультимодального классификатора.....	103
4.3.1	Разработка конструкции фантома для матричного биоимпедансного преобразователя.....	103
4.3.2	Экспериментальные исследования показателей качества классификации классификатора в первом канале мультимодального классификатора.....	106
4.3.3	Экспериментальные исследования показателей качества классификации в третьем канале мультимодального классификатора.....	109
4.3.4	Экспериментальные исследования способа классификации риска рака молочной железы, построенного на основе матрицы электродов, позволяющей учитывать анизотропию биоматериала.....	120
4.4	Выводы четвертого раздела.....	121
	Заключение.....	123
	Список сокращений и условных обозначений.....	125
	Список литературы.....	128

Введение

Актуальность исследований. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди женщин. Раннее выявление РМЖ играет ведущую роль в снижении уровня смертности. В настоящее время рентгеновская маммография является стандартным методом скрининга для выявления РМЖ. Однако, она имеет ряд ограничений, включая снижение способности выявлять карциному у женщин с плотной тканью молочной железы (МЖ). Кроме того, из-за морфологического сходства между доброкачественными и злокачественными образованиями маммография менее полезна в качестве диагностического метода. Пациенткам с положительными результатами маммографии для окончательной диагностики требуется биопсия. Биопсия поражений МЖ, обнаруженных при маммографическом обследовании, дает отрицательный результат на злокачественность у 80% пациенток. Таким образом, многие из положительных скрининговых маммограмм оказываются ложноположительными (ЛП). Это означает, что скрининг на основе рентгеновской маммографии имеет довольно низкую специфичность, хотя и высокую чувствительность. При проведении биопсии МЖ пациентки получают как физическую, так и эмоциональную травму. Более совершенный метод диагностики позволил бы сократить число пациенток с доброкачественными поражениями МЖ, которые подвергаются ненужной диагностической биопсии, а также уменьшить травмы пациенток и расходы на здравоохранение. Другие методы, такие как ультразвуковые исследования (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), могут помочь в диагностике рака МЖ. Однако эти методы все еще имеют различные ограничения.

Степень разработанности темы исследования. В последнее время использование методов биоимпедансного анализа для обнаружения рака МЖ стало новым направлением, поскольку было найдено больше доказательств того, что злокачественные опухоли МЖ имеют значительно отличающийся импеданс

от нормальных тканей. На этой основе были разработаны новые методы визуализации МЖ, например, устройство импедансной визуализации для обнаружения РМЖ (Transcan Medical, Ltd., Migdal Ha'Emek). Однако существует ряд проблем, которые ограничивают их клиническое применение. Ключевым ограничением биоимпедансных методов диагностики РМЖ является их низкое пространственное разрешение. Увеличение количества электродов представляется целесообразным решением этой проблемы. Однако в ограниченном пространстве, таком как человеческая грудь, наложение большого количества электродов на МЖ с высокой надежностью и хорошим контактом остается сложной проблемой.

В последние годы появилось много автоматических систем для классификации риска РМЖ. Категоризация РМЖ – это проблема классификации, которая требует выделения пространства информативных признаков и последующей классификации. Однако один классификатор не может изучить все особенности обнаружения РМЖ (H.Wang и др., 2018). Учитывая недостаток использования только одного классификатора, предлагаются различные алгоритмы, основанные на ансамбле классификаторов. M.F. Акау использовал гибридный метод, предложенный Чжаном и др., где авторы представили гибридный классификатор с различными наборами признаков и использовали метод опорных векторов(SVM) для классификации. Нечеткий подход для выбора признака и метод нечеткого ближайшего соседа для обнаружения РМЖ объединены в гибридную систему классификации для обнаружения РМЖ(A. Onan, 2015).

Совокупность классификаторов является важным методом повышения производительности одного классификатора (L. Rokach, 2010). Предсказания, полученные с помощью одного классификатора, объединяются различными методами в классификаторах, основанных на ансамбле, что улучшает общее предсказание и дает более точные прогнозы, чем с помощью одного классификатора (T.G. Dietterich, 1997). В типичных настройках классификаторов на основе ансамблей обучающие данные реплицируются k раз, а затем создаются k классификаторов путем повторной выборки исходных данных (L. Breiman,

1996). Аналогичным образом, существуют различные методы голосования для классификации. Наиболее распространенный подход к голосованию заключается в объединении результатов классификаторов базового уровня с использованием множества. Однако эта стратегия не использует выборку метаданных, и все обучающие наборы и классификаторы используют одну и ту же технику голосования (S. Dzeroski and V. Zenko, 2004).

Несмотря на то, что предыдущие исследования показали, что ансамбли классификаторов улучшает результаты, их использование в системах поддержки принятия врачебных решений (СППВР) при диагностике РМЖ биоимпедансными методами в научной литературе освещено недостаточно. Поэтому научно-технической задачей данной работы является устранение этого пробела путем разработки мультимодального классификатора (ММК) риска РМЖ на основе биоимпедансных исследований.

Цель работы. Повышение эффективности диагностики рака молочной железы посредством гибридных технологий искусственного интеллекта с дескрипторами, полученными путем спектроскопии биоимпеданса.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

- анализ факторов риска рака молочной железы и методов визуализации биоимпеданса в задачах диагностики онкологических заболеваний молочной железы;
- разработка многозвенных импедансных моделей биоматериала молочной железы, предназначенных для формирования дескрипторов для классификаторов риска рака молочной железы;
- разработка мультимодального классификатора риска рака молочной железы, основанного на анализе данных, формируемых матрицей электродов импедансного измерительного преобразователя;
- разработка структурно-функциональных решений для нейронных сетей, предназначенных для формирования дескрипторов и классификации медицинского риска в составе мультимодального классификатора риска рака молочной железы;

- разработка способа оценки риска рака молочной железы, основанного на спектроскопии биоимпеданса и учитывающего анизотропию биоматериала;

- разработка и экспериментальные исследования аппаратно-программного обеспечения, предназначенного для выявления включений повышенной проводимости (опухолей) в молочной железе и основанного на предложенных моделях, структурно-функциональных решениях.

Научная новизна. В диссертации получены следующие результаты, характеризующиеся научной новизной:

- модель импеданса биоматериала молочной железы, основанная на трехзвенном эквивалентном двухполюснике, отличающаяся двухэтапным способом построения модели эквивалентного двухполюсника, заключающемся в том, что на первом этапе определяются параметры первого звена посредством образования отведения между двумя смежными электродами матрицы, параметром второго звена являются параметры эквивалентного двухполюсника на постоянном токе, а параметры третьего звена определяются посредством нейросетевой модели на втором этапе с учетом того, что параметры первых двух звеньев определены на первом этапе, позволяющая определять параметры эквивалентного двухполюсника, которые используются в качестве дескрипторов для классификатора риска рака молочной железы;

- мультимодальный классификатор риска рака молочной железы, отличающийся использованием трехканального анализа данных, на первом уровне первого канала анализируется дифференциальный риск рака молочной железы по каждому отведению матрицы электродов биоимпедансного преобразователя, а на втором уровне анализируется интегральный риск рака молочной железы по всем отведениям матрицы электродов биоимпедансного преобразователя, в третьем канале посредством сверточной нейронной сети осуществляется бинарная классификация изображений, формируемых на первом уровне первого канала мультимодального преобразователя, а во втором канале формируются моночастотные и поличастотные изображения, предназначенные для экспертной оценки медицинского риска лицом, принимающим решения,

позволяющий интегрировать решения моделей машинного обучения и экспертной оценки, а также управлять процессом получения данных для биоимпедансного анализа;

- классификатор риска рака молочной железы, предназначенный для первого канала мультимодального классификатора, использующий в качестве дескрипторов параметры эквивалентных трехзвенных двухполюсников, отличающийся двухуровневой иерархической структурой, на первом иерархическом уровне которой нейронная сеть анализирует дифференциальный риск рака молочной железы по каждому отведению матрицы электродов биоимпедансного преобразователя, а ее выходы последовательно записываются в запоминающее устройство, в котором после опроса всех отведений формируется вектор дескрипторов для нейронной сети второго иерархического уровня, в которой интегрируется медицинский риск по всем отведениям матрицы электродов;

- способ оценки риска рака молочной железы, основанный на спектроскопии биоимпеданса и учитывающий анизотропию биоматериала, заключающийся в сканировании поверхности кожи молочной железы посредством формирования отведений путем включения в цепь генератора тока биоматериала молочной железы и получения графика Коула импеданса этого биоматериала, отличающийся тем, что для формирования отведений используют четыре матрицы электродов, а отведение образуется посредством подключения биоматериала молочной железы между одним из электродов одной из первых трех матриц и всеми электродами четвертой матрицы, электроды которой объединяют и образуют единый индифферентный электрод; и путем комбинации таких включений получают шесть топологических структур зондирующего тока, из графика Коула отведений выделяют шесть дескрипторов из его реальной составляющей и шесть дескрипторов из его мнимой составляющей, которые поступают на 16 нейронных сетей первого иерархического уровня обучаемого классификатора риска онкологического заболевания молочной железы, второй уровень классификатора агрегирует решения нейронных сетей первого уровня,

принадлежащих одной и той же топологической структуре, и состоит из шести нейронных сетей, с учетом того, что формирования топологических структур разнесены во времени, решения нейронных сетей второго иерархического уровня хранятся в запоминающем устройстве и по окончании сканирования биоматериала молочной железы подаются на нейронную сеть третьего иерархического уровня, с выхода которого снимается величина риска онкологического заболевания молочной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что разработаны новые методы построения СППВР, предназначенных для интеграции в медицинские информационные системы (МИС), и, в частности, модели классификаторов в каналах ММК медицинского риска (МР)РМЖ. Предложены новые модели формирования дескрипторов для автономных интеллектуальных агентов, основанные на совершенствовании методов биоимпедансной спектроскопии. Разработанные методы, модели, алгоритмы, устройства и соответствующее программное обеспечение составили основу построения мультимодального классификатора РМЖ, апробация которого позволяет рекомендовать его к использованию при ведении больных с онкологическими заболеваниями МЖ.

Работа выполнена в рамках реализации программы развития ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» и в соответствии с научным направлением Юго-Западного государственного университета «Разработка медико-экологических информационных технологий».

Результаты работы внедрены в образовательный процесс Юго-Западного государственного университета при подготовке магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» и прошли клинические испытания в ООО «Бионика», которые показали целесообразность их использования для интеллектуальной поддержки выявления заболеваний молочной железы.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использовались методы: теории биотехнических систем медицинского назначения, теоретических основ электротехники, математической статистики, теории нейронных сетей, теории проектирования систем машинного и глубокого обучения. При разработке многозвенных моделей биоимпеданса МЖ использовался математический пакет Mathcad 14. При разработке нейросетевых моделей в качестве инструментария использовался MATLAB 2018b с графическим интерфейсом пользователя для Neura Network Toolbox. Для реализации сверточной нейронной сети использовался фреймворк PyTorch. При статистической обработке данных использовался Excel 2013. Экспериментальные исследования проводились с использованием физической модели МЖ, представляющей собой резервуар, наполненный физиологическим раствором, и экспериментального образца электроимпедансного преобразователя.

Положения, выносимые на защиту. Модель импеданса биоматериала молочной железы, полученная на основе анализа биоимпеданса в отведениях матрицы электродов, позволяет сформировать вектор дескрипторов для систем машинного обучения, предназначенных для классификации риска рака молочной железы; мультимодальный классификатор риска рака молочной железы, построенный на основе трех каналов анализа данных биоимпедансных исследований, позволяет интегрировать решения моделей машинного обучения и экспертной оценки и управлять процессом получения данных для биоимпедансного анализа; классификатор первого канала мультимодального классификатора риска рака молочной железы с двухуровневой иерархической структурой, использующий в качестве дескрипторов параметры эквивалентных трехзвенных двухполюсников, обеспечивает на фантоме чувствительность и специфичность не менее 0,75; способ оценки риска рака молочной железы, позволяющий учитывать анизотропию биоматериала молочной железы, и обеспечивающий показатели чувствительности не ниже 0,6 при показателях диагностической специфичности 0,70.

Степень достоверности и апробация работы. Результаты исследования показали возможность воспроизводимости в разных условиях, согласованность с

методами биоимпедансной спектроскопии, теорией искусственных нейронных сетей и машинного и глубокого обучения, а также аналогичными результатами спектроскопии биоимпеданса, которые были получены другими исследователями. Итоги экспериментальных исследований ММК риска РМЖ не противоречат ранее опубликованным исследовательским данным по теме диссертации.

Основные теоретические положения и научные результаты диссертационной работы излагались, обсуждались, а также получили положительную оценку на 13 Всероссийских и Международных конференциях: «Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы» (Рязань – 2021); «Медико-экологические информационные технологии» (Курск – 2021, 2024); «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии - ФРЭМЭ» (Владимир–Суздаль – 2022, 2024); «Лазерно-информационные технологии» (Новороссийск – 2022, 2023, 2024); «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза - 2022); «Проблемы информатики в образовании, управлении, экономике и технике» (Пенза -2023); «Биотехнология и биомедицинская инженерия» (Курск-2023); «Моделирование и прогнозирование развития отраслей социально-экономической сферы» (Курск – 2023); «Нейроинформатика, её приложения и анализ данных» (Красноярск – 2024); на семинарах кафедры биомедицинской инженерии ЮЗГУ (Курск – 2021-2024).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 16 научных работах, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех разделов, заключения и списка литературы, включающего 53 отечественных и 92 зарубежных наименований. Работа изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 54 рисунка и 3 таблицы.

1 Методы биоимпедансного анализа в автоматизированных системах оценки риска рака молочной железы

1.1 Эпидемиология заболеваний раком молочной железы у женщин

РМЖ - одна из самых актуальных проблем современной онкологии. Данная патология на протяжении длительного времени занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний женского пола. Среди смертности женского пола всех возрастных групп РМЖ занимает третье место после болезней системы кровообращения и несчастных случаев [44]. С 1985г. в структуре смертности женщин от онкологических заболеваний РМЖ укрепился на первом месте и составил 17,2% в России, 14,7% в США по данным 2011 года [16]. При этом в мире ежегодно диагностируется около миллиона новых случаев РМЖ. Риск развития РМЖ у каждой женщины в мире составляет 12,6% (у каждой восьмой женщины). Злокачественные новообразования (ЗНО) МЖ возникают у лиц молодого и среднего возраста 30-40 лет (80-100 на 1000000 женщин в год) и пик приходится на возрастной интервал от 50 до 65 лет (у 50-летних регистрируются 180 случаев, а у 65 - летних 250 случаев на 1000000 женщин). В Российской Федерации заболевания РМЖ занимают первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [5].

РМЖ наиболее распространен в странах Европы (180000 случаев в год) и США (более 130000 случаев). Наименьшее число женщин, заболевших приходится на Японию (12-15 случаев на 100000 женщин), а в Европе 40-60 случаев на 100000 женщин. Несмотря на различие в показателях в каждой стране число случаев РМЖ ежегодно увеличивается на 1-2%. Заболеваемость у женщин различных социальных слоев в разных странах неоднородна [74]. Максимальный риск развития РМЖ у женщин крупных мегаполисов [15, 16]. В России имеются различия в заболеваемости РМЖ в регионах. Максимум отмечен в Москве,

Республике Чечня, Хабаровском крае, Новосибирске. Самые низкие показатели распространенности РМЖ отмечены в республике Тыва, Дагестане, Бурятии, Чукотском автономном округе [5].

Риск заболеть РМЖ в течение жизни у новорожденной девочки составляет около 3,5%. Проведенные многолетние исследования по эпидемиологии и этиологии РМЖ, несмотря на многообразие методологических подходов, не позволили обнаружить специфические причинные факторы, достоверно приводящие к развитию заболевания в большинстве случаев [67]. Диагностика заболевания на первой и второй стадиях составила 65%, третьей стадии 26,1%, четвертой у 10% [15, 16].

РМЖ – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани МЖ. ***Основные факторы риска развития рака молочной железы представляются следующим образом:***

- 1) наследственная предрасположенность;
- 2) сдвиги гормонального баланса в частности нарушения продукции и рецепции гонадотропных гормонов гипофиза, а также эстрогенов, прогестерона, гормонов щитовидной железы, пролактина-основных регуляторов пролиферации и дифференцировки эпителия протоков и альвеол МЖ и их функций;
- 3) возрастной фактор (в 85% рак развивается после 40 лет);
- 4) развитие иммунодефицита и нарушение элиминации опухолевых клеток;
- 5) наличие феминизирующих опухолей яичников, сопровождающихся гиперэстрогенией;
- 6) применение эстрогензаместительной терапии с целью устранения симптомов климактерического и посткастрационного синдромов;
- 7) наличие гиперпластических процессов в МЖ: фибroadеноматоза и фибroadеномы, внутрипротоковой папилломы;
- 8) к факторам риска развития РМЖ относятся такие формы экстрагенитальной патологии как ожирение, сахарный диабет, гипертония, а также хроническое действие стрессорных раздражителей;

9) риск развития РМЖ возрастает при наличии в анамнезе и предшествующем лечении рака яичников, эндометрия, толстой кишки;

10) к факторам риска РМЖ относят и первые роды после 34 лет, аборт после 35 лет, менопаузу после 50 лет и другие.

Исходные данные для анализа:

Данные анамнеза;

- 1) возраст;
- 2) раннее менархе,
- 3) поздняя менопауза,
- 4) отсутствие родов,
- 5) наличие абортов,
- 6) курение, алкоголь,
- 7) наличие сахарного диабета,
- 8) ожирение или повышенный индекс массы тела,
- 9) низкая физическая активность.

II. Данные физикального обследования и в ряде случаев инструментальных исследований.

Лабораторные исследования:

- 1) анализ крови общий развернутый;
- 2) анализ крови биохимический общетерапевтический, включая показатели:
 - 3) функции печени (билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ));
 - 4) исследование свертывающей системы крови (коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза));
 - 5) общий (клинический) анализ мочи для оценки функции внутренних органов

Клинические исследования:

- 1) наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2;
- 2) высокая рентгенологическая плотность МЖ;

- 3) наличие имплантатов МЖ при невозможности выполнения качественного маммографического исследования;
- 4) наличие долькового рака in situ;
- 5) наличие дисгормональной гиперплазии молочных желез; первичное бесплодие; первые роды в зрелом возрасте (26 лет и старше);
- 6) позднее начало менструации (17 лет и старше);
- 7) позднее наступление менопаузы;
- 8) нерегулярность и позднее начало половой жизни;
- 9) пониженное либидо, фригидность;
- 10) продолжительный период кормления грудью (лактация более 1-2 лет); рождение крупных детей (масса тела 4000 г и более);
- 11) повышенная масса тела женщин (более 70 кг); эстрогенная насыщенность организма пожилых женщин при длительности менопаузы более 10 лет (III и IV реакция вагинального мазка);
- 12) увеличение щитовидной железы; высокая заболеваемость РМЖ и женских половых органов среди родственников; высокая заболеваемость злокачественными опухолями среди родственников по материнской линии; перенесенный послеродовой мастит, особенно леченный консервативно; травмы МЖ [15].

1.2 Компьютерная диагностика рака молочной железы

Автоматизированная система диагностики (АСД) анализирует рентгенографические данные, чтобы определить вероятность того, что признак представляет определенный патологический процесс, например, доброкачественный или злокачественный [138]. АСД для лечения РМЖ используют различные методы распознавания образов. В общем, в АСД есть три основных типа маммограммы МЖ правильной формы: «круглая», «овальная»,

«дольчатая». К неправильным формам относят «неправильную» или «архитектурно искаженную», как показано на рисунке 1.1 [62].

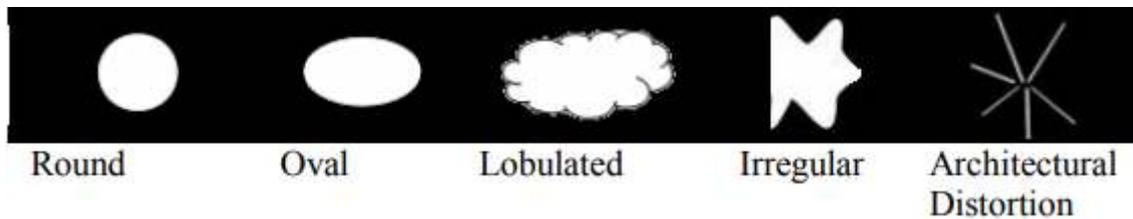


Рисунок 1.1 – Базовые типы маммограмм «правильной» и «неправильной» формы

Образования "очерченной овальной" и "круглой формы" убедительно указывают на доброкачественность поражения. Напротив, образования неправильной формы обычно вызывают подозрение на злокачественность, границы обнаружения МЖ, сегментацию и классификацию. Массовое выявление является сложной задачей, но играет важную роль в диагностике РМЖ. Задача обнаружения состоит в том, чтобы определить местоположение поражения на маммограмме, если таковое существует. Обнаружение обычно включает в себя три модуля: (1) обнаружение подозрительных областей (т.е. по плотности, микрокальцинациям и массе), (2) выделение признаков и (3) устранение ЛП областей.

Массовая сегментация - это следующий этап, который представляет собой процесс разделения изображений маммограммы на области, обладающие идентичными характеристиками. Массовая классификация - это последний этап, на котором представляющие интерес входные области (ROI) классифицируются как Массовые или Нормальные, в зависимости от аномалии. Затем Массовые поражения классифицируются как доброкачественные или злокачественные. Классификация Массы МЖ может быть сгруппирована для этапа подготовки данных. Определение Массы МЖ и классификация плотности МЖ значительно помогли бы в лечении РМЖ. Одной из проблем, связанных с использованием АСД для определения Массы, является высокий процент ЛП результатов, поскольку Масса и Нормальная плотная ткань на маммограмме сопоставимы [62].

В последние годы появилось много АСД для классификации РМЖ и в этих системах используются разные модели машинного обучения (МО). Категоризация РМЖ - это проблема классификации, которая требует выделения отличительных признаков и последующей классификации.

Уитакер и др. [138] предложили двухэтапный метод классификации участков для маммографии с использованием двух текстурных дескрипторов: «Гистограмма ориентированной текстуры (ГОРЯЧАЯ)» и «Дискретное косинусное преобразование полосы пропускания (PB-DCT)». На первом этапе участки маммограммы классифицируются как нормальные или аномальные. На втором этапе используется метод SVM для классификации аномальных областей маммографии как доброкачественных или злокачественных. SVM - это контролируемый метод обучения для классификации, прогнозирования и обнаружения выбросов. Они дешевы и эффективны, особенно в областях с высокой размерностью, поскольку требуют только подмножества тренировочных точек на опорном векторе. По диагностическим данным SVM достигла 98-процентной точности и 78,35-процентной точности с использованием полиномиального ядра[62].

Джотилакшми и Рааза [106] разработали стратегию на основе текстур для идентификации злокачественных и доброкачественных опухолей с использованием нескольких SVM, при этом признаки извлекаются с использованием матриц совпадений на уровне серого (GLCM). В [112] предложен новый подход к классификации доброкачественных и злокачественных образований МЖ. Подход преобразует двумерные контуры образований МЖ на маммографии в одномерную сигнатуру.

Деревья решений (DT) — это непараметрический контролируемый метод МО. DT достаточно популярный метод классификации, который прост в освоении и интерпретации, улучшая при этом удобочитаемость для человека. На наборе диагностических данных исследователи использовали 10-кратную перекрестную проверку, чтобы определить оптимальную комбинацию параметров, и эта модель имела точность 93,62% и специфичность 90,66% [59]. В многомерном

пространстве признаков, заполненном известными экземплярами обучающего набора данных, алгоритмы ближайшего соседа классифицируют данные, обнаруживая их ближайших соседей [62]. Чем лучше соотношения размеров для ближайших соседей, тем выше эффективность прогнозирования. Поскольку результаты этого алгоритма зависят от того, как измеряется расстояние между данными, то были рассмотрены оба подхода, манхэттенское расстояние и евклидово расстояние. Квинлан [124] представил улучшенный метод DT для обнаружения РМЖ и достиг точности 94%. Liu и др. [62] представили алгоритм DT для обнаружения РМЖ и использовали подход с недостаточной выборкой для решения проблемы несбалансированного учебного набора данных, что улучшило результаты. Однако один классификатор не может изучить все особенности обнаружения РМЖ и частоту рецидивов [62].

Учитывая недостаток единого классификатора, предлагаются различные алгоритмы, основанные на ансамбле. Акай [58] использовал гибридный метод, предложенный Чжаном и др. [144], где авторы представили гибридный классификатор с различными наборами признаков и использовали SVM для классификации. Нечеткий подход для выбора признака и метод нечеткого ближайшего соседа для обнаружения РМЖ объединены в гибридную систему классификации для обнаружения РМЖ [62].

Данные могут быть эффективно классифицированы с использованием методов классификации и интеллектуального анализа данных. Такие методы широко используются в области медицины для анализа и диагностики, чтобы можно было принимать решения. Методы классификации, такие как AdaBoost, KNN и K-дерево, а также нейронные сети, методы отбора признаков и SVM [144], использовались в различных областях исследования. Гудман и др. [62] использовали три различных подхода, включая искусственную иммунную систему распознавания (AIRS), оптимизированная количественная оценка вектора обучения (LVQ) и большой LVQ с точностью 97,2%, 96,7% и 96,8%, соответственно. Используя алгоритм ядра, основанного на возможностях классов

SVM, Ли и Лю [112] достигли точности классификации в 93,26%. Точность классификатора на основе SVM, о которой сообщалось в [62], составила 97,60%.

Совокупность классификаторов является еще одним важным методом повышения производительности одного классификатора [62]. Предсказания с помощью одного классификатора объединяются различными методами в классификаторах, основанных на ансамбле, что улучшает общее предсказание и дает более точные прогнозы, чем с помощью одного классификатора [62]. В типичных настройках классификаторов на основе ансамблей обучающие данные реплицируются k раз, а затем создаются k классификаторов путем повторной выборки исходных данных [73]. Аналогичным образом, существуют различные методы голосования для классификации. Чтобы выполнить классификацию несколько раз, используют обучающую выборку и классификатор и изменяют распределение экземпляров в обучающем наборе. Чтобы получить окончательную классификацию, результаты построенных классификаторов объединяются. Наиболее распространенный подход к голосованию заключается в объединении результатов классификаторов базового уровня с использованием множества. Однако эта стратегия не использует выборку метаданных, и все обучающие наборы и классификаторы используют одну и ту же технику голосования [62].

В системе автоматической классификации заболеваний МЖ BI-RADS, представленной Мирандой Г.Х. в статье «Компьютерная диагностическая система, основанная на нечеткой логике для категорий рака молочной железы» (Бразилия, -2015), пользователь вводит такие параметры, как контур, форма и плотность. По этим параметрам создается система нечеткого логического вывода и осуществляется классификация изображения, а также определяется релевантность каждого дескриптора [3]. Ларусси и др. [111] предложили две АСД для классификации плотности МЖ на маммограммах для двух и четырех классов «BI-RADS», состоящих из векторов признаков различной длины, вычисленных с использованием различных законов фильтрации. Векторы признаков затем передаются в вероятностную нейронную сеть (PNN), нейро-нечеткий классификатор (NFC) и SVM для классификации плотности ткани. В литературе

сообщается о нескольких исследованиях, указывающих на полезность созданных вручную функций для классификации РМЖ. Таким образом, анализ предшествующих работ показал, что использование совокупности классификаторов улучшает результаты.

В настоящее время нашли широкое применение в компьютерной диагностике РМЖ нейро-нечеткие классификаторы медицинского риска. Так в предложен метод отбора генов – маркеров РЖД, основанный на алгоритме выбора и классификации, построенном на нечёткой логики, а также алгоритм проверки сигнатур генов, полученных у больных с РМЖ. Показано, что нечёткий подход очень эффективен в ранней диагностике, а также снижает высокую стоимость лечения болезни. Также были представлены нечёткие решающие правила для диагностики РМЖ, которые показали результаты качественного анализа, сопоставимые экспертной диагностикой. Также в этой работе анализируется модификации метода Мамдани для классификации РМЖ, рака легкого и рака толстой кишки[3].

В [108] показано применение нечетких решающих правил для создания и корректировки сложных медицинских моделей, позволяющих повысить показатели качества принятия решений при постановке диагноза и оценке результатов после лечения, по сравнению с обычными статистическими анализами. Метод логического вывода Мамдани и прикладное моделирование в MATLAB, как инструменты нечёткой логики, использовано для стратификации риска РМЖ и сведения к минимуму индивидуальных вариаций при выборе оптимального лечения для конкретного случая[3].

Салех А.А.Э. с соавторами провел сравнения между системами нечеткого логического вывода Мамдани и Сугено и показал, что несмотря на то, что эти два метода показали примерно одинаковые эксплуатационные характеристики, метод Сугено более адаптирован к системам искусственного интеллекта, построенным на других парадигмах, что делает его более эффективным[3].

Цизилио Г. в работе «Нечёткий метод предварительной диагностики рака молочной железы из анализа тонкоигольного аспирата» (Бразилия, 2012)

представил метод, включающий функции нечёткой логики и совмещенный с теледиагностической средой, оказывающий помощь в диагностике РМЖ на основе анализа дескрипторов, извлечённых из мазков биоматериала МЖ, полученных с помощью тонкоигльного аспирата[3]. Мухич И. в работе «Нечёткий анализ РМЖ с использованием нечётких с-средств и распознавания образов» (Босния и Герцеговина, 2015)предложил подход к диагностике РМЖ, который использует алгоритм нечётких с-средств и методов распознавания образов. Метод позволяет клинические случаи разделить на два кластера: один с доброкачественными, а другой со злокачественными опухолями [3].

Сатото К.И.и др.нашли наиболее точный метод для повышения эффективности грудных термограмм. Проведённые сравнительные исследования между распознаванием изображений термограмм, основанных на субтрактивных кластерах с изображением и без него, показали эффективность применения нечётких логических правил в интерференционных системах [3].

АлирезаАташи с соавторами в журнале «Multidisciplinary Cancer Investigation April 2017, Volume1, Issue2 Original Article» исследовал модель для обнаружения РМЖ, основанную на гибридной интеллектуальной системе с использованием нейронной сети и нечётких правилах при принятии решений. В итоге было заключено, что модель может значительно улучшить показатели качества принятия решений и ее целесообразно использовать в обнаружении РМЖ. В качестве примера такого подхода приведена диагностическая модель на основе ANFIS, которая показала точность при диагностике больных РМЖ выше 98%[3].

Известна СППВРдля морфологической диагностике опухолей, которая на основе клинических данных пациента и характеристик опухоли составляет полный дифференциально-диагностический ряд возможных онкологических заболеваний, на основании которых ставится окончательный диагноз[3].

Фирма IBM Watson представила Суперкомпьютер, который имеет большой набор пакетов программного обеспечения (ПО), использующих самые разнообразные алгоритмы. При обработке информации устанавливаются связи и

корреляции между самыми разными данными, событиями, фактами и явлениями. Одна из главных задач ПО суперкомпьютера — выявление связей, которые незаметны простому глазу и которые не могут быть выявлены лицом, принимающим решение (ЛПР), либо сделать это сложно стандартными методами. Испытания Watson в медицине дало очень хорошие результаты [3]. Однако дальнейшие исследования Суперкомпьютера показали, что искусственный интеллект не может заменить врачей. Его роль может заключаться в обнаружении и выдаче точных размеров опухоли[3].

Методы нечёткой логики используются также Сория Д. и описаны в статье «Система нечёткой классификации на основе квантификаторов для пациентов с раком молочной железы» (Великобритания, 2013)[3]. Цель исследования состояла в использовании нечётких методологий для отнести пациента к одной из группы клинических фенотипов. Алгоритм нечеткой классификации был получен по результатам анализа аннотированного набора данных по РМЖ, состоящего из десяти белковых маркеров, полученных у 1000 пациентов.

Также интеллектуальные системы на базе нейронных, нечетких и гибридных технологий нашли применение при классификации изображений патологических морфологических образований. Так в обзоре [3]приведен примерсамообучающейся компьютерной программы, способной после ввода в неё сотни слайдов, на которых специалисты отмечали области рака груди и нормальных клеток, может распознавать изображения с патологией.

Проведенный анализ литературы в области компьютерных методов диагностики онкологических заболеваний и, в частности, диагностики РМЖ, показал, что успех и эффективность лечения онкологических заболеваний зависит от оперативности принятия решений. Применение компьютерных технологий позволяет повысить надежность и адекватность экспертных систем при диагностировании заболевания. При этом компьютерные технологии, применяемые при диагностике онкологических заболеваний, могут быть разделены на две категории. В первой категории для классификаторов медицинского риска используются векторы информативных признаков,

получаемые по результатам физикальных исследований или лабораторного анализа. Во второй категории используются компьютерные системы анализа и классификации изображений анатомических органов и патологических морфологических образований на них. В частности, при диагностике РМЖ используется широкий спектр изображений, полученных различными методами, которые используют разнообразные физические поля.

1.3 Компьютерные системы для биоимпедансной визуализации молочной железы

Биоимпедансную визуализацию (БИВ), которая реализуется посредством систем электроимпедансной томографии (ЭИТ) или ЕИТ, можно разделить на две отдельные подкатегории: абсолютную и дифференциальную ЕИТ. Это иллюстрируется на рисунке 1.2[73]. Каждая из этих подкатегорий имеет свои особенности. Дифференциальная ЕИТ более надежна, но требует соблюдения определенных условий. Этими условиями являются возможность проведения измерений как с обнаруживаемым объектом, так и без него (при получении изображений с разницей во времени), или различные частотные электрические характеристики (при получении изображений с разницей в частоте).

ЕИТ использует единый набор экспериментальных данных для восстановления электрической проводимости и диэлектрической проницаемости организма. Несмотря на то, что этот метод все еще теоретически применим, он недостаточно надежен и пока не доработан. При дифференциальной ЕИТ разница между двумя наборами данных сведена к минимуму. Этот метод более устойчив к ошибкам моделирования, таким как ошибка в расположении электродов. Решение обратной задачи, как правило, требует и вычислительных затрат. Цель состоит в том, чтобы вычислить разницу между двумя наборами напряжений, а затем найти

распределение электрической проводимости или диэлектрической проницаемости, которое минимизирует эту разницу.

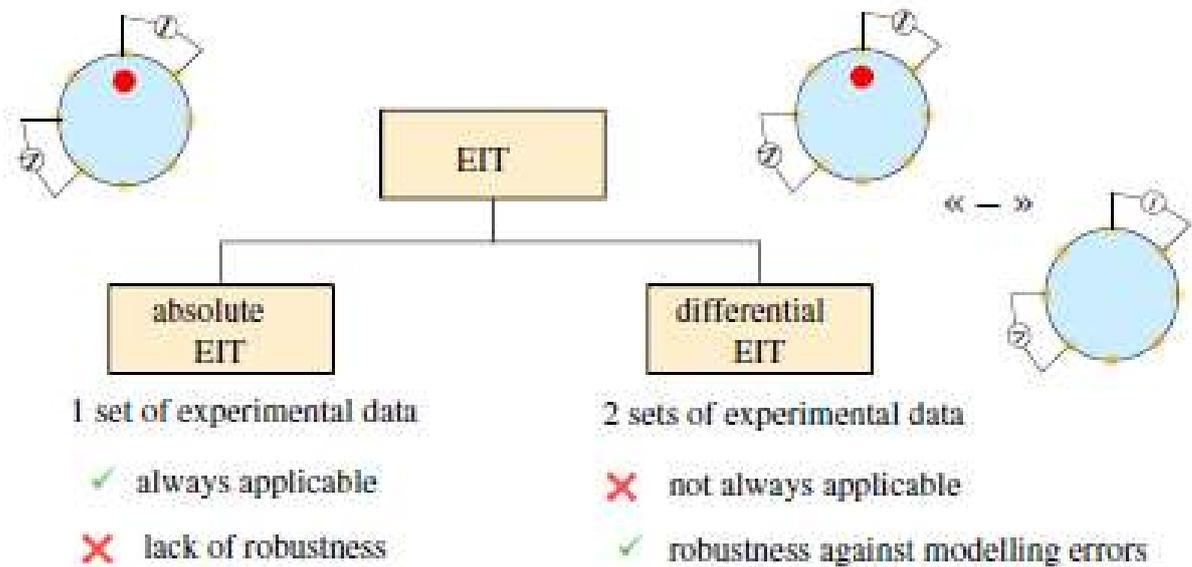


Рисунок 1.2 - Две подкатегории EIT: абсолютная и дифференциальная[73]

Данные, используемые в дифференциальном EIT, могут быть получены различными способами. Первый способ заключается в получении одного набора данных экспериментально, а другого - с помощью численного моделирования, которое служит в качестве справочных данных. Популярным и более надежным способом является определение разницы во времени дифференциальной EIT (tdEIT). Здесь два набора данных получены экспериментально в разное время. Несмотря на множество преимуществ, один из недостатков заключается в том, что требуется временная эволюция. Поэтому он применим только к конкретным случаям. Например, при визуализации легких он хорошо подходит для отслеживания изменяющихся во времени физиологических явлений, таких как вентиляция легких и перфузия [121].

Другой возможностью проведения разностного EIT является предварительное получение справочных данных с использованием однородной среды [71, 72, 73]. В качестве альтернативы tdEIT используется метод,

позволяющий устранять ошибки моделирования: EIT с разностью частот (fdEIT). Хотя этот инструмент еще не разработан, он очень многообещающий и позволяет преодолеть ограничения, связанные с tdEIT. Принцип здесь больше не заключается в вычитании данных, полученных в разное время. Разница в измеренных напряжениях получается с использованием сигналов возбуждения разной частоты. Это обусловлено тем, что на низких частотах (обычно менее 100 кГц) клеточная мембрана с высокой емкостью предотвращает проникновение в клетку электрических токов, которые, таким образом, в основном проходят через внеклеточную среду. При более высоких частотах ток проходит как через внеклеточную среду, так и через клетки, как показано на рисунке 1.3[73].

Таким образом, разница между сигналами, измеренная на низких и высоких частотах, зависит от размеров клеток, среды и электрических свойств клеток. Более подробные объяснения даны в [73, 110]. Поскольку электрический отклик в зависимости от частоты специфичен для каждой ткани, эти различия могут позволить провести реконструкцию[73, 110].

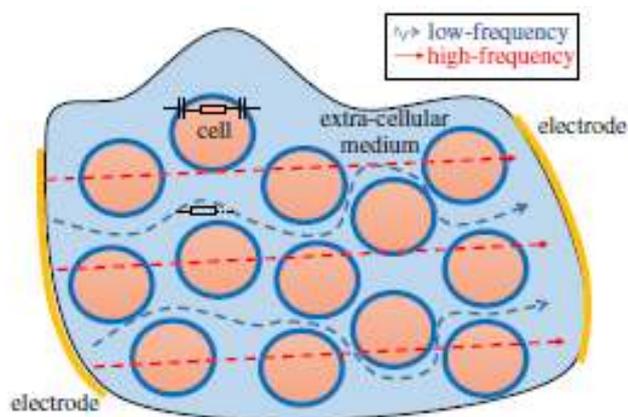


Рисунок 1.3 - Иллюстрация прохождения переменного электрического тока низкой и высокой частоты через биологические ткани

Таким образом, fdEIT подходит, например, для выявления рака, поскольку электрические свойства раковых клеток отличаются от электрических свойств здоровых клеток [108], причем разница зависит от типа и стадии рака. Хотя это вполне практично, чувствительность будет зависеть от разницы между

электрическими свойствами среды на разных частотах, что может оказаться недостаточным для некоторых случаев применения. В работах [81, 132, 143] был разработан алгоритм, который позже был подтвержден экспериментальными данными. Подчеркивается устойчивость подхода к ошибкам моделирования границ. Кроме того, авторы предлагают использовать взвешенные разности частот комплексных данных о напряжении со сложной матрицей чувствительности, чтобы должным образом учитывать взаимодействие значений проводимости и диэлектрической проницаемости при измерении комплексных данных о напряжении. Обозначая u_{ω} - напряжение на электродах с угловой частотой ω , принцип взвешенной разности частот EIT определяется разностью

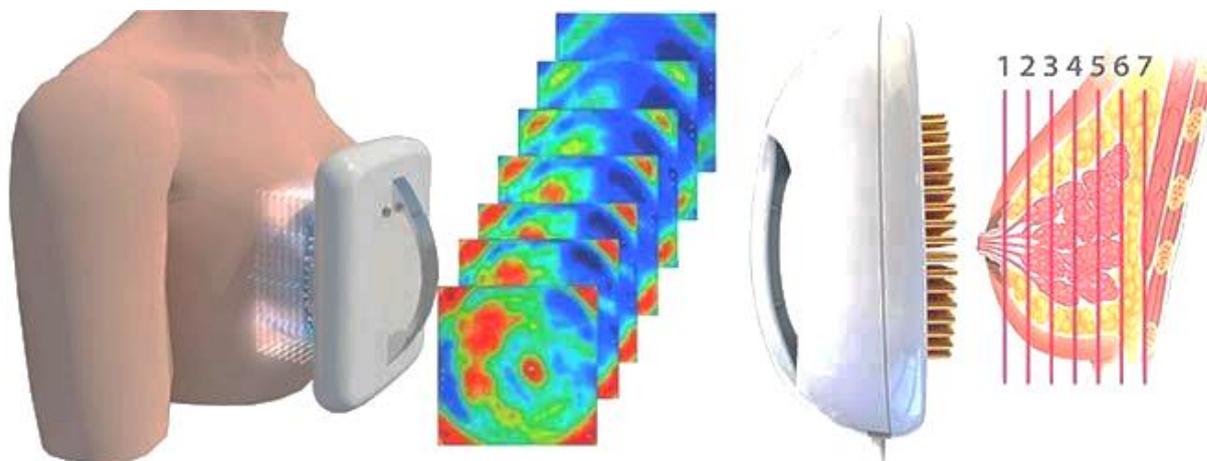
$$u_{\omega_1} - \alpha \cdot u_{\omega_2}, \quad \text{при } \omega_1 \neq \omega_2 \quad (1.4)$$

где α - параметр, определяемый на основе предполагаемых фоновых значений импеданса на частотах ω_1 и ω_2 .

Использование этой разницы в комплексной матрице чувствительности позволяет свести к минимуму нежелательные последствия ошибок моделирования. Моделирование и эксперименты показывают лучшие результаты при использовании взвешенного fdEIT (wfdEIT), чем при использовании простого fdEIT.

В [128] представленные результаты подтверждают эффективность метода wfdEIT в трех измерениях. Автор продемонстрировал, что метод обеспечивает хорошие результаты с точки зрения контрастной реконструкции в случае простого неоднородного фона. Более сложные случаи с неоднородным фоном еще предстоит исследовать, чтобы полностью подтвердить эффективность метода. В целом эффективность метода зависит от контраста диэлектрической проницаемости аномалии по отношению к фону на разных частотах. Для простоты исследования была разработана гибкая матрица, которая дает возможность оценки риска РМЖ по квадрантам (рисунок 1.4). Гибкая матрица

используется в качестве дополнительной опции многочастотной импедансной маммографии (МИМ).



Рис

унок 1.4 - Гибкая матрица (как дополнительная опция МИМ)

При исследовании два отводящих электрода накладываются на запястье пациентки. Один электрод используется как общий электрод источника тока, а второй - опорный электрод измерителя разности потенциала. Цепь источника тока замыкается через тело пациента и заземляется электродом на запястье. Обработка полученных данных осуществляется с помощью персонального компьютера, который соединен с прибором посредством USB. Через USB-порт осуществляется и электрическое питание прибора. В результате реконструируется электроимпедансное изображение семи поперечных сечений, параллельных плоскости с электродами, взятых с шагом 0,7 см по глубине [35].

Для обработки полученных данных можно использовать настройки серой шкалы и режимы цветного сканирования, так же возможен просмотр двух изображений одновременно. По данным авторов [102], данная методика имеет ряд преимуществ:

- возможность проведения динамического наблюдения у женщин любого возраста, независимо от фазы цикла и предыдущей диагностики;
- проведения обследования во время беременности и лактации;

-дифференцирование доброкачественных и злокачественных образований по цветовой гамме;

-проведение визуальной оценки на разной глубине сканирования, визуализация органа в целом.

Таким образом, wfdEIT обеспечивает реконструкцию, устойчивую к ошибкам моделирования, и можно легко получить два необходимых набора данных. В статье в журнале «International Journal of Computer and Information Engineering» Vol:7, No:10, 2013 [3] предложен новый подход для улучшения обычного wfdEIT: калиброванный fdEIT. Принцип заключается в использовании эквивалентной схмотехнической модели системы (электроника + электроды + корпус), чтобы компенсировать погрешности измерений. Автор статьи учитывает емкостную связь между выводами вольтметра и входом вольтметра, которая представляет собой виртуальное заземление. Этот емкостной эффект, помимо прочего, приводит к зависимости результатов измерений от контактного сопротивления электрода с корпусом. Этот метод особенно полезен при визуализации EIT в миниатюре, где колебания напряжения, создаваемые образцами, могут быть меньше погрешностей измерений. Проверка была проведена с помощью моделирования и экспериментов, что сделало этот метод многообещающим инструментом [73].

1.4 Инвазивные и неинвазивные методы импедансной визуализации

Моримото и др. [121, 145] выполнили инвазивное измерение импеданса *in vivo* ткани МЖ в диапазоне частот 0...200 кГц с использованием трехэлектродного метода (рисунок 1.5). В этом методе два электрода были встроены в коаксиальную иглу. Внешний использовался для ввода тока, а внутренний — для вывода напряжения. Большой референтный электрод помещался на живот субъекта. Применялся импульсный ток амплитудой 5 мкА.

Измерение проводилось у 54 пациентов непосредственно перед биопсией под общей или местной анестезией.

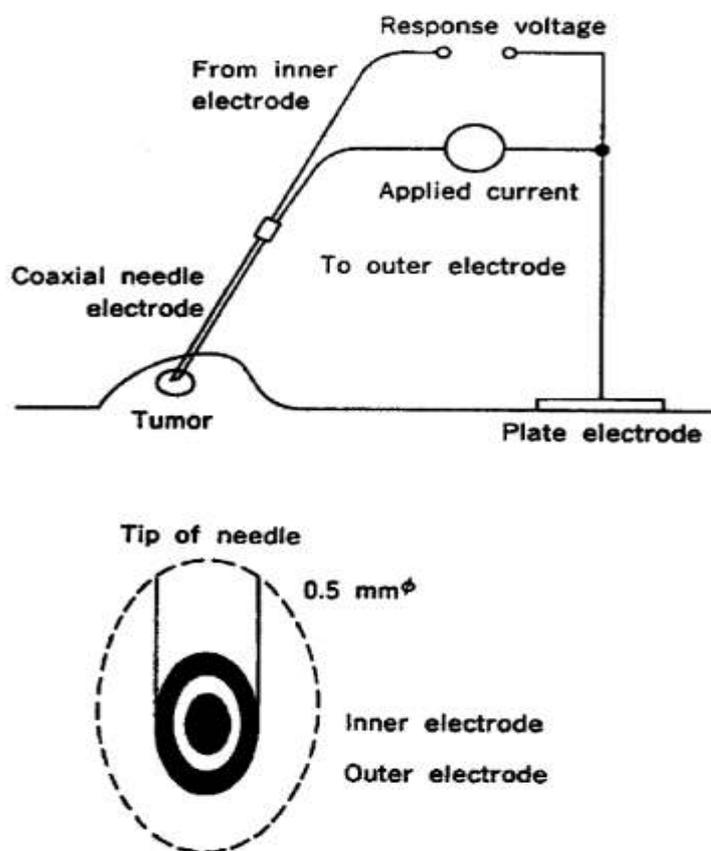


Рисунок 1.5 - Измерение импеданса *in vivo* с помощью трехэлектродного метода [121]

Используя данные измерений, они рассчитали параметры эквивалентной цепи, состоящей из резистора R_e параллельно с последовательной комбинацией резистора R_i и конденсатора C_m . Результаты показали, что R_e и R_i злокачественных опухолей МЖ были «значительно выше, чем у доброкачественных опухолей ($p < 0,01$)»; емкости C_m доброкачественных опухолей МЖ были «значительно ниже, чем у доброкачественных опухолей ($p < 0,01$)». Они предположили, что измерение импеданса может использоваться для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей МЖ [145].

Инвазивные импедансные методы имеют такие преимущества, как низкая стоимость и быстрая реакция. Однако точность локализации опухоли и конструкция электродов должны быть улучшены, прежде чем инвазивные методы можно будет использовать в клинических условиях. Точность их обнаружения также может быть повышена за счет комбинированного использования с другими индикаторами РМЖ, о чем свидетельствует разработка «умной иглы» от компании BioLuminate, Inc, Сан-Хосе, Калифорния. Сочетая измерение импеданса с измерениями парциального давления кислорода, температуры, свойств рассеивания и поглощения света, включая дезоксигенированный гемоглобин, васкуляризацию и плотность ткани, метод «умной иглы» имеет потенциал для достижения высокой точности обнаружения [60].

Неинвазивные методы визуализации импеданса можно разделить на две основные категории: EIT и картирование электрического импеданса (EIM) [70,78, 136]. В EIT большое количество измерений импеданса производится с помощью электродов, расположенных на поверхности тела, а результаты обрабатываются компьютером для получения реконструированных томографических 2D или 3D изображений распределения импеданса (проводимости и/или проницаемости) внутри тела. В основе визуализации EIT лежит значительная вариация электрического импеданса между различными типами тканей.

При EIM к телу прикладывается постоянное переменное напряжение, обычно между массивом из нескольких чувствительных электродов, покрывающих поверхность тела, подлежащего визуализации, и большим опорным электродом, расположенным в другом месте тела. Несколько чувствительных электродов поддерживаются при одинаковом потенциале, в то время как токи через электроды измеряются. Рассчитанные значения локальной величины импеданса под чувствительными электродами затем проецируются на поверхность и отображаются в виде двухмерных изображений. Будучи концептуально более простым, чем EIT, EIM не требует сложной реконструкции изображения [70].

Усовершенствованный метод EIM может использовать пару электродных массивов, один для возбуждения, а другой для измерения. Во время исследования МЖ сжимается между электродными решетками, и получаются импедансные изображения в медиально-боковом и краниокаудальном ракурсах, аналогично обычной рентгеновской маммографии. Поскольку импедансные изображения можно сравнивать непосредственно с рентгеновскими маммограммами, этот метод может повысить точность обнаружения РМЖ, а также помочь в локализации биопсии.

В EIT существует как статическая, так и динамическая визуализация. Статическая визуализация предполагает получение изображения распределения абсолютной проводимости или импеданса, а динамическая визуализация восстанавливает изображения изменения проводимости, полученного в результате изменения напряжения на электродах [70]. Успех системы EIT зависит от сбора данных и реконструкции изображения.

При сборе данных большинство практических систем EIT работают в так называемом «режиме управления током», а именно, подают известный, постоянный переменный ток на два или более электродов и измеряют напряжения, возникающие между другими электродами [70]. И наоборот, «режим управления напряжением» определяется как приложение известного переменного напряжения к двум или более электродам и измерение токов через другие электроды. Были предложены различные методы сбора данных. В основном они отличаются количеством и расположением электродов, режимом возбуждения (т.е. током или напряжением), формой сигнала возбуждения и диапазоном рабочих частот. Несмотря на концептуальную простоту, процесс сбора данных при визуализации EIT сложно реализовать на практике [70, 145].

Реконструкция изображения EIT представляет собой сложную обратную задачу, которая одновременно является нелинейной и плохо поставленной [78]. Она включает решение прямой задачи, определяемой как при известном распределении импеданса вычислить измеренные поверхностные напряжения по приложенным токам, и обратной задачи, определяемой как при измеренных

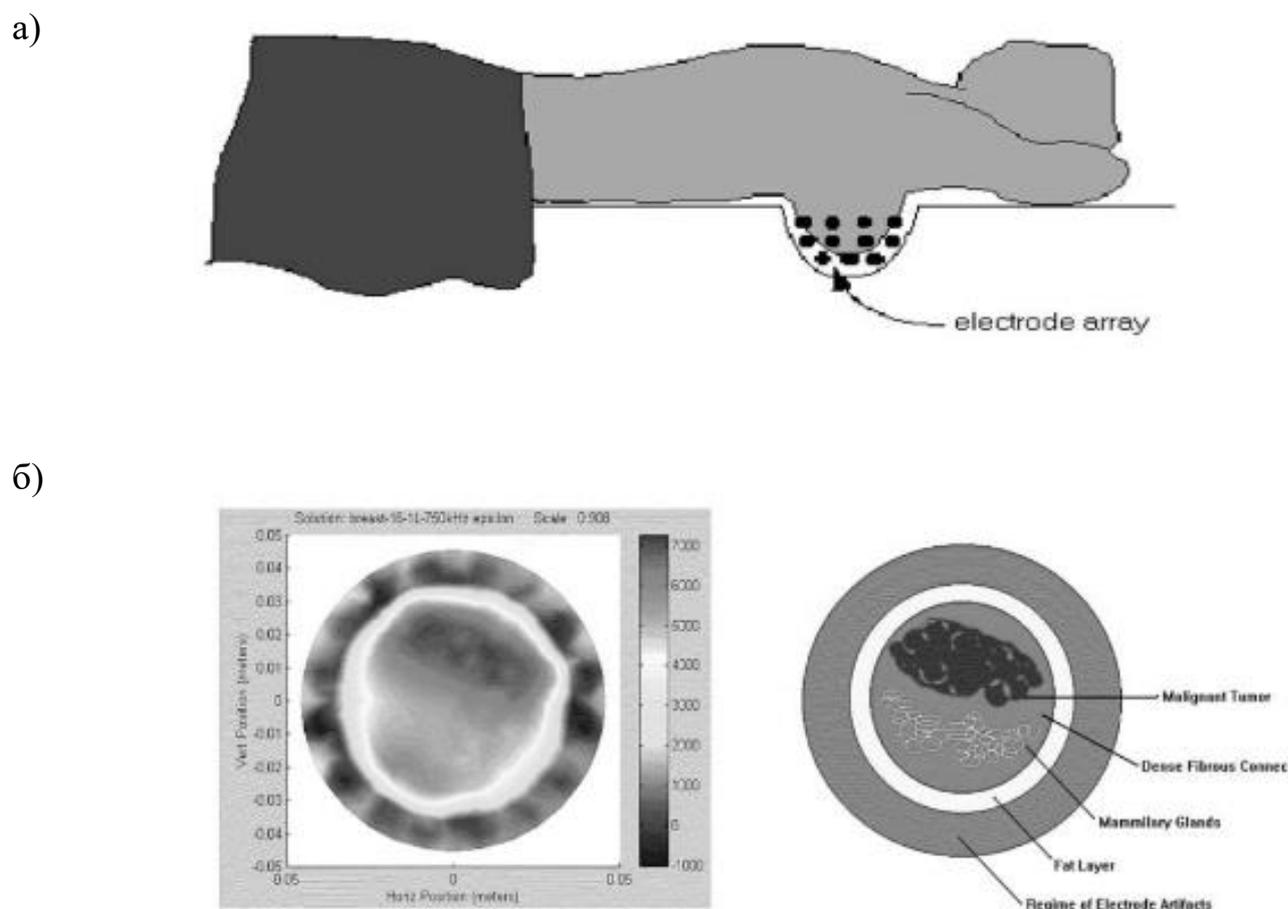
поверхностных напряжениях вычислить неизвестное распределение импеданса. Алгоритмы реконструкции тока часто основаны на конечно-элементном моделировании, с уравнением Пуассона в качестве управляющего уравнения и предположением о квазистатическом состоянии, поскольку рабочие частоты в EIT относительно низкие (1 МГц). Различные предложенные алгоритмы реконструкции изображений EIT могут быть классифицированы как одношаговые (неитеративные) или итеративные [70, 145]. Методы реконструкции одношагового типа включают обратную проекцию [65] и методы матрицы чувствительности [142].

Варианты метода Ньютона-Рафсона [141] являются наиболее популярными итерационными методами реконструкции [70]. ЭИТ широко исследовалась более чем 20 группами для клинического применения, в основном для изучения функции желудка, легочной вентиляции, перфузии и гипертермии [70]. EIT для обнаружения РМЖ также активно изучалась ограниченным числом исследовательских групп. Ниже приводится обзор репрезентативных работ.

Хартов и др. [103] построили и испытали 32-канальную, многочастотную (от постоянного тока до 1 МГц) 2D EIT систему. Разрешение аналого-цифрового преобразователя (АЦП) составляло 16 бит при частоте дискретизации 200 кГц [82, 145]. В системе использовались Ag/AgCl электроды. Система одновременно подавала сигнал напряжения и измеряла токи на всех электродах. Величины и фазы импеданса рассчитывались с использованием сигналов опорного напряжения и ответного тока. Реконструкция изображения была основана на методе Ньютона [105]. При моделировании методом конечных элементов они использовали двойной подход: мелкая сетка для расчета напряжения в прямой задаче; крупная сетка для расчета проводимости и проницаемости в обратной задаче [82]. Эта система была оценена Кернелом и другими [109] с использованием фантома EIT.

Остерман и др. [123] модифицировали систему EIT, чтобы исследовать ее применимость для рутинного обследования МЖ (рисунок 1.6). В их испытании *in vivo* 16 электродов образовывали электродный массив и находились в

непосредственном контакте с МЖ через «радиально перемещающийся интерфейс», как показано на рисунке 1.6(a). Массив электродов располагался под смотровым столом, на котором пациентка находилась в положении лежа, а МЖ, подлежащая визуализации, была прикреплена к массиву. Сигналы переменного напряжения подавались на электроды в диапазоне частот 10 кГц...1 МГц [145].



1.6 - Система EIT Дартмутского колледжа: (а) установка электродов; (б) изображение абсолютной проницаемости (корональный вид молочной железы со злокачественной опухолью при частоте 750 кГц) [145]

Многоканальные измерения проводились на 10 частотах на обеих грудях. В исследовании приняли участие 13 женщин. Обследование каждой груди заняло около 10 минут. Результаты показали, что структурные особенности на изображениях EIT коррелируют с ограниченной клинической информацией,

полученной от пациенток. Однако на реконструированных изображениях были заметны артефакты от электродов вблизи поверхности (рисунок 1.6 (б)). Они пришли к выводу, что их система была чувствительной, но не очень специфичной для исключения опухолей [82, 145].

Первоначальное исследование согласованности обследования было проведено с улучшенным интерфейсом МЖ [109]. Было получено 25 изображений МЖ в четырех отдельных исследованиях, в которых наращивалась неопределенность размещения электродов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследования груди с помощью ЕИТ «последовательны при условии, что размещение электродов хорошо контролируется, обычно с точностью более 1 см». Основным ограничением системы ЕИТ Дартмута является двумерный характер измерения импеданса, хотя система имеет возможность вертикального и радиального позиционирования электродной решетки.

Колехмайнен и др. [110] отметили, что параметры, которые больше всего влияют на реконструированное изображение - это контактный импеданс под электродами, размеры и расположение электродов, а также форма границ объекта. Они предположили, что наиболее реальным способом минимизации этих ошибок является их измерение и использование данных в прямом моделировании.

В связи с ограниченным количеством электродов, используемых в современных системах ЕИТ, увеличение количества электродов представляется целесообразным решением для увеличения числа независимых измерений и, следовательно, возможного улучшения пространственного разрешения. Однако простое увеличение количества электродов не только увеличит сложность аппаратного и программного обеспечения, но и повысит необходимость решения проблем, связанных с позиционированием и локализацией электродов. В ограниченном пространстве, таком как человеческая грудь, количество применимых электродов ограничено, поскольку токовый электрод должен иметь достаточный размер, чтобы уменьшить плотность тока под кожей [105]. Кроме того, необходимо место и для межсоединений, таких как кабели от электродов к

последовательной схеме. Хотя для EIT используются различные электродные системы, как описано в статье [118], наложение большого количества электродов на МЖ с высокой надежностью и хорошим контактом остается сложной проблемой. В [107] была предложена пневматически активируемая электродная система для облегчения автоматического прикрепления электродов к груди. В [104] разработана коническая решетка для визуализации груди, которая состояла из пяти электродных колец разного диаметра, чтобы соответствовать любому размеру груди. Устройство обеспечивало хороший контакт электродов с кожей за счет применения вакуума, надавливания и вращения специально разработанных электродов. Тем не менее, эти подходы к креплению не очень помогли с пространственным разрешением, поскольку количество независимых измерений не увеличивалось. Возможное решение проблемы контакта электродов с кожей предложено в [137]. Оно заключается в закреплении электродов на жесткой поверхности и обеспечении их контакта с МЖ через проводящую среду, такую как физраствор с соответствующей проводимостью. В [80] предположили, что оптимизация расположения электродов также может помочь улучшить измерения импеданса, и сделан вывод, что для улучшения пространственное разрешение системы EIT, надежное крепление электродов и увеличение числа независимых измерений должны рассматриваться вместе. Система EIT в [79] является хорошим примером, который может генерировать трехмерные изображения благодаря использованию специальной схемы подачи сигнала, значительному увеличению количества электродов, а также измерению и коррекции плохих контактов электродов с кожей.

Одним из направлений биоимпедансной визуализации является импедансная визуализация на основе магнитной индукции (МИТ), которая имеет потенциал для обнаружения РМЖ. В злокачественной опухоли может быть индуцирован более сильный вихревой ток, а связанное с ним магнитное поле может быть обнаружено с помощью внешних измерений. Основное преимущество таких методов заключается в том, что они позволяют избежать проблем, связанных с контактом электрода с кожей. Смит и другие [130]

опробовали подобный метод для исследования рака простаты. Их результаты многообещающие. Однако, если магнитно-индуцированная импедансная томография используется для выявления РМЖ, трудность может заключаться в обнаружении очень слабых сигналов, которые исходят от опухоли небольшого размера, расположенной вблизи груди. Это можно смягчить, прижав МЖ к груди или сжав ее между двумя пластинами.

Следует отметить, что современные данные, подтверждающие возможность разделения доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ с помощью методов электрического импеданса, весьма ограничены. Необходимы дальнейшие исследования этого вопроса, чтобы в полной мере использовать методы, основанные на электрическом импедансе, для выявления рака молочной железы, особенно для дифференциальной диагностики рака молочной железы. Если это удастся, можно ожидать сокращения числа доброкачественных биопсий.

Из этого целенаправленного обзора методов электрического импеданса для выявления РМЖ можно найти различные возможности для улучшения существующих методов EIT и EIM, а также для будущего развития новых методов, таких как МИТ для выявления РМЖ. Импедансное картирование с использованием пары электродных отведений является жизнеспособным методом и имеет большой потенциал. EIM и другие методы импедансной визуализации для выявления РМЖ являются многообещающими и заслуживают дальнейшего изучения.

1.5 Выводы первого раздела

Постоянное увеличение онкологических заболеваний в мире требует создания новых подходов к их диагностике и к выбору наиболее эффективных средств и методов интеллектуальной поддержки при их диагностике. При этом

обнаружение на ранней стадии заболевания позволяет сделать лечение успешным во многих случаях.

Электрический импеданс используется для решения сложной проблемы - обнаружения РМЖ - уже более 70 лет. Интенсивные измерения *in vitro* и ограниченные измерения *in vivo* поддерживают усилия по дальнейшему развитию инвазивных или неинвазивных методов обнаружения РМЖ на основе импеданса. Среди методов не инвазивной визуализации методы импедансной визуализации – EIT и EIM - являются наиболее перспективными, а их аппаратные средства и алгоритмы синтеза изображений развиваются уже около 20 лет. Однако до сих пор существует ряд проблем, которые ограничивают их клиническое применение, включая выявление РМЖ. Ключевым ограничением является их низкое пространственное разрешение. Основные причины включают неточное моделирование системы, изменяющийся импеданс контакта электрода с кожей, ограниченное количество независимых измерений и плохое соотношение сигнал/шум [69, 70, 75, 76, 105, 110, 113].

Для выявления РМЖ в идеале на основе EIT и EIM можно формировать трехмерные изображения, чтобы точно определить не только доброкачественный или злокачественный статус опухоли, но и ее местоположение. Использование 3D EIT и EIM может не только улучшить локализацию опухоли для облегчения биопсии, но и помочь отсеять ЛП результаты, вызванные артефактами, такими как повреждения кожи, кости и т.д. Однако для этого необходима системы EIT и EIM с достаточно высоким пространственным разрешением и высокой воспроизводимостью. Для достижения этого необходимо увеличение числа независимых измерений и использование надежных средств контакта электродов с кожей, необходимо опробовать различные схемы сбора данных и разработать новые алгоритмы реконструкции. Многочастотный подход может еще больше повысить точность обнаружения [126].

Сочетание измерения электрического импеданса с другими методами, такими как маммография, ультразвук и термография, может открыть новые возможности для выявления РМЖ. Например, на основе пилотного исследования,

проведенного Жоссине и другими [107], в будущем может быть изобретен интегрированный зонд для сканирования груди, сочетающий ультразвук и измерение электрического импеданса.

Развитие информационных технологий, средств вычислительной техники, совершенствование технологий компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования и других методов медицинского обследования, позволяет на новом уровне осуществлять раннюю диагностику. В рамках развития информационных технологий необходимо выделить создание новых методов искусственного интеллекта, которые в последнее время приводят к качественному скачку в развитии диагностики онкологических заболеваний, что привело к росту интереса к этим методам со стороны ученых, врачей и исследователей. Результатом такого интереса явилось постоянно увеличивающееся число разрабатываемых СППВР при диагностике онкологических заболеваний, цель которых – выявление заболеваний на всех стадиях [3]. В то же время необходимо отметить, что, несмотря на успехи МО и глубокого обучения, у практикующего врача очень ограничен выбор средств интеллектуальной поддержки принятия решений в области диагностики онкологических заболеваний, а информация о имеющихся СППВР при диагностике онкологических заболеваний весьма противоречива. Это обусловлено в первую очередь разнородностью и недостаточным объемом данных о пациентах и протоколах их лечения, сложностью формализации этих данных, что не позволяет реализовать эффективные СППВР с высокой степенью доверия к результатам их функционирования.

Таким образом, научно-техническая задача исследования состоит в том, чтобы разработать инструменты, которые можно систематически использовать для обеспечения успешной классификации биоимпедансных изображений в условиях неопределенности модели.

Цель работы. Повышение эффективности диагностики рака молочной железы посредством гибридных технологий искусственного интеллекта с дескрипторами, полученными путем спектроскопии биоимпеданса.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1.Выполнить анализ факторов риска рака молочной железы и методов визуализации биоимпеданса в задачах диагностики онкологических заболеваний молочной железы.

2.Разработать многозвенную импедансную модель биоматериала молочной железы, предназначенную для формирования дескрипторов для мультимодального классификатора риска рака молочной железы.

3.Разработать мультимодальный классификатор риска рака молочной железы, основанный на анализе данных, формируемых матрицей электродов импедансного измерительного преобразователя.

4.Разработать структурно-функциональные решения для нейронных сетей, предназначенных для формирования дескрипторов и классификации медицинского риска в составе мультимодального классификатора риска рака молочной железы.

5.Разработать способ для оценки риска рака молочной железы, основанный на спектроскопии биоимпеданса и учитывающий анизотропию биоматериала.

6.Разработать и экспериментально исследовать аппаратно-программное обеспечение, предназначенное для выявления включений повышенной проводимости (опухолей) в молочной железе, и основанное на предложенных моделях, структурно-функциональных решениях и алгоритмах.

2 Гибридные информационные технологии в системах поддержки принятия врачебных решений при диагностике рака молочной железы

2.1 Модели биоимпеданса при сканировании биоматериала молочной железы

Для построения классификатора риска РМЖ на основе биоимпедансного анализа необходимо иметь технологии, позволяющие из сырых данных биоимпедансных исследований получить дескрипторы, которые могут быть использованы в качестве входного вектора классификатора медицинского риска.

При использовании методов биоимпедансной спектроскопии в качестве сырых данных может рассматриваться амплитудно-частотная характеристика (АЧХ) импеданса биоматериала, известная в литературе как график Коула или импедансная диаграмма [10, 11, 12]. Для получения дескрипторов можно использовать феноменологическую модель биоимпеданса, то есть отсчеты АЧХ импеданса биоматериала, или параметрическую модель импеданса биоматериала, которая предполагает представление импеданса биоматериала в виде модели пассивного двухполюсника с последующим вычислением номиналов компонентов этой модели и использованием их значений в качестве вектора дескрипторов. Как тот, так и другой подход имеют свои достоинства и недостатки. Отдадим предпочтение параметрической модели, которая ценна тем, что в нее можно ввести дополнительные априорные данные, например, сопротивление биоматериала на постоянном токе, результаты исследования емкости и сопротивления отдельных структурных элементов биоматериала, учесть физические параметры используемых электродов и т.д.

При проведении биоимпедансных исследований МЖ кожу и измерительный электрод можно рассматривать как одну обкладку конденсатора, эпидермис – как диэлектрик (в значительной степени – за счет свойств рогового слоя), а дерму (так

как она представляет собой гелеобразную проводящую субстанцию в силу гидрофильных свойств элементов) – как внутренний электрод или вторую обкладку конденсатора. Описанные элементы в совокупности образуют поверхностный кожный конденсатор, показанный на рисунке 2.1 [9].

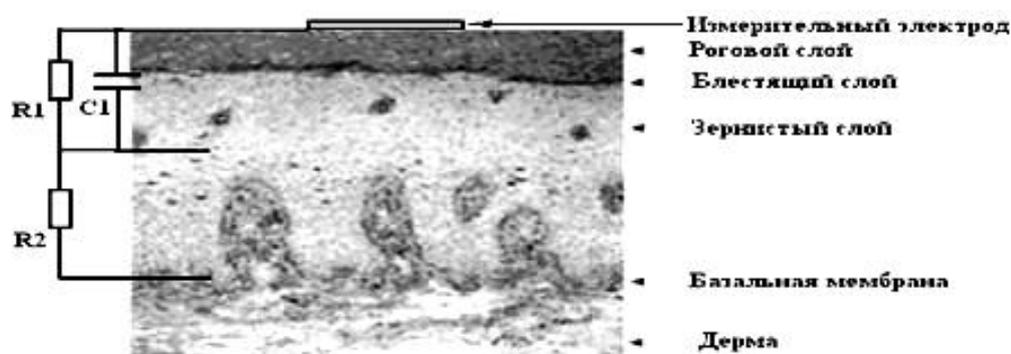


Рисунок 2.1 - Эквивалентная электрическая схема эпидермиса и дермы

Биоимпедансный преобразователь накладывается на области интереса МЖ. При этом в качестве сигнальных электродов используются электроды матрицы электродов, которые непосредственно контактируют с поверхностью кожи МЖ. Индифферентный электрод может быть прикреплен к любой конечности, как это показано на рисунке 2.2 [25].

Индифферентный электрод представляет собой металлический цилиндр (диаметр 3...4 см, длина 12 см), удерживаемый в руке пациента, а биоимпедансный преобразователь содержит плоский массив прямоугольных электродов (16×16), разделенных прямоугольными решетками. Каждый электрод имеет площадь 3×3 мм. Межцентровое расстояние между электродами составляет 4 мм, оставляя 1 мм пространства между соседними электродами (рисунок 2.2 а и б). Защитное кольцо в виде металлической полосы шириной 7 мм окружает зону зондирования для предотвращения электрических краевых эффектов. В качестве среды между чувствительной зоной и поверхностью груди используется проводящий гель. Во время измерения между индифферентным электродом и измерительными электродами матрицы электродов на биоимпедансном преобразователе прикладывается переменное напряжение.

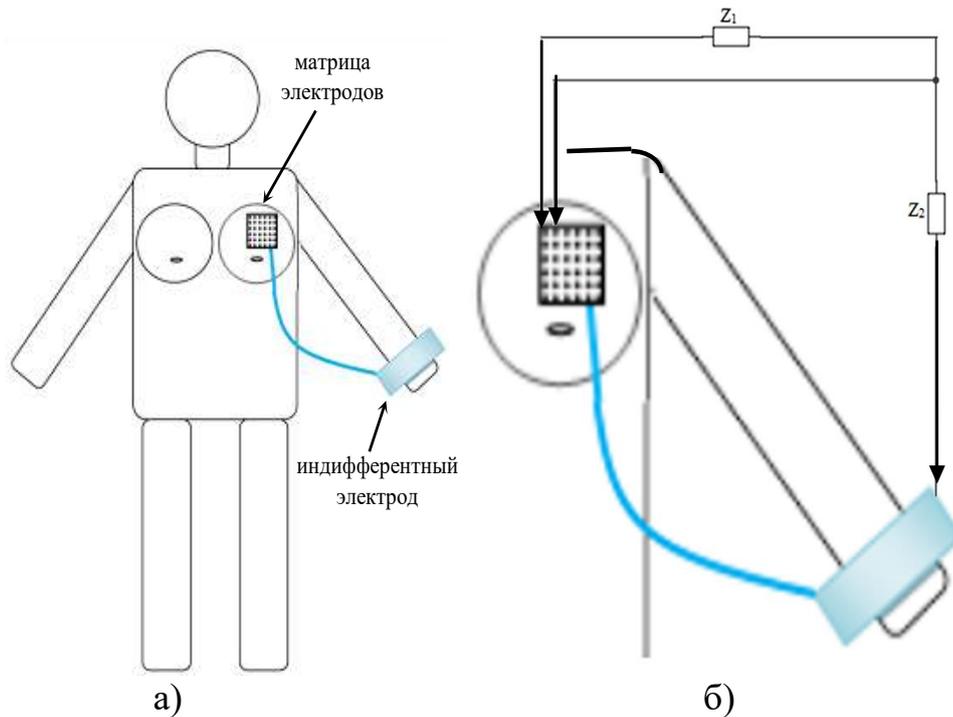


Рисунок 2.2 - Схема измерения биоимпеданса молочной железы

Ток проходит от руки пациента к высокопроводящей грудной мышце, которую можно рассматривать как изопотенциальную плоскость. Таким образом, между грудной мышцей и зондом, прижатым к груди лежащего пациента, создается примерно параллельная электрическая конфигурация, представленная на рисунке 2.2 а и б.

Эквивалентная схема рисунок 2.3 соответствует импедансу Z_2 , показанному на рисунке 2.2 б.

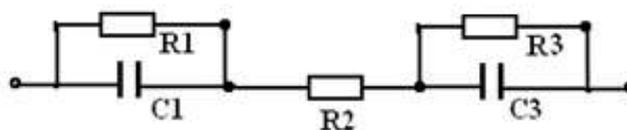


Рисунок 2.3 - Эквивалентная электрическая схема взаимодействия электродов и биоматериала молочной железы

В соответствии с законами электротехники выражение для эквивалентного импеданса, приведенного на рисунке 2.3, имеет вид:

$$Z_2 = \frac{R_1}{j\omega C_1 \left(R_1 + \frac{1}{j\omega C_1} \right)} + R_2 + \frac{R_3}{j\omega C_3 \left(R_3 + \frac{1}{j\omega C_3} \right)}. \quad (2.1)$$

После выделения активной $a(\omega)$ и реактивной $b(\omega)$ составляющих импеданса имеем:

$$a(\omega) = \left(R_2 + \frac{R_1}{1 + \omega^2 R_1^2 C_1^2} + \frac{R_3}{1 + \omega^2 R_3^2 C_3^2} \right). \quad (2.2)$$

$$b(\omega) = -\omega \left(\frac{R_1^2 C_1}{1 + \omega^2 R_1^2 C_1^2} + \frac{R_3^2 C_3}{1 + \omega^2 R_3^2 C_3^2} \right). \quad (2.3)$$

Алгоритм определения функций (2.2) и (2.3) для одного сочетания пар электродов представлен на рисунке 2.4. В блоке 1 выбирается линейка исследуемых частот M . На каждой из M выбранных частот в блоках 2...6 определяется импеданс биоматериала. На каждой частоте выполняется 10 измерений биоимпеданса (блоки 3...5) с последующим усреднением (блок 6). Действительные и мнимые части биоимпеданса выводятся в блоке 7 [5, 6, 7, 8, 9].

После получения $a(\omega)$ и $b(\omega)$ для всех электродов матрицы электродов рисунок 2.2а приступаем к определению параметров модели Z_2 для каждого из этих электродов. Алгоритм для определения параметров моделей рисунок 2.3 рассмотрен в [10-14]. Этот алгоритм предусматривает решение системы нелинейных уравнений, полученных на основе уравнений (2.2) и (2.3), итерационными методами.

Практика решения таких уравнений показала, что при отсутствии дополнительной информации о параметрах модели имеем множество решений, из которых необходимо выбрать оптимальное. При этом возникают определенные трудности при распределении импеданса по RC–двухполюсникам.

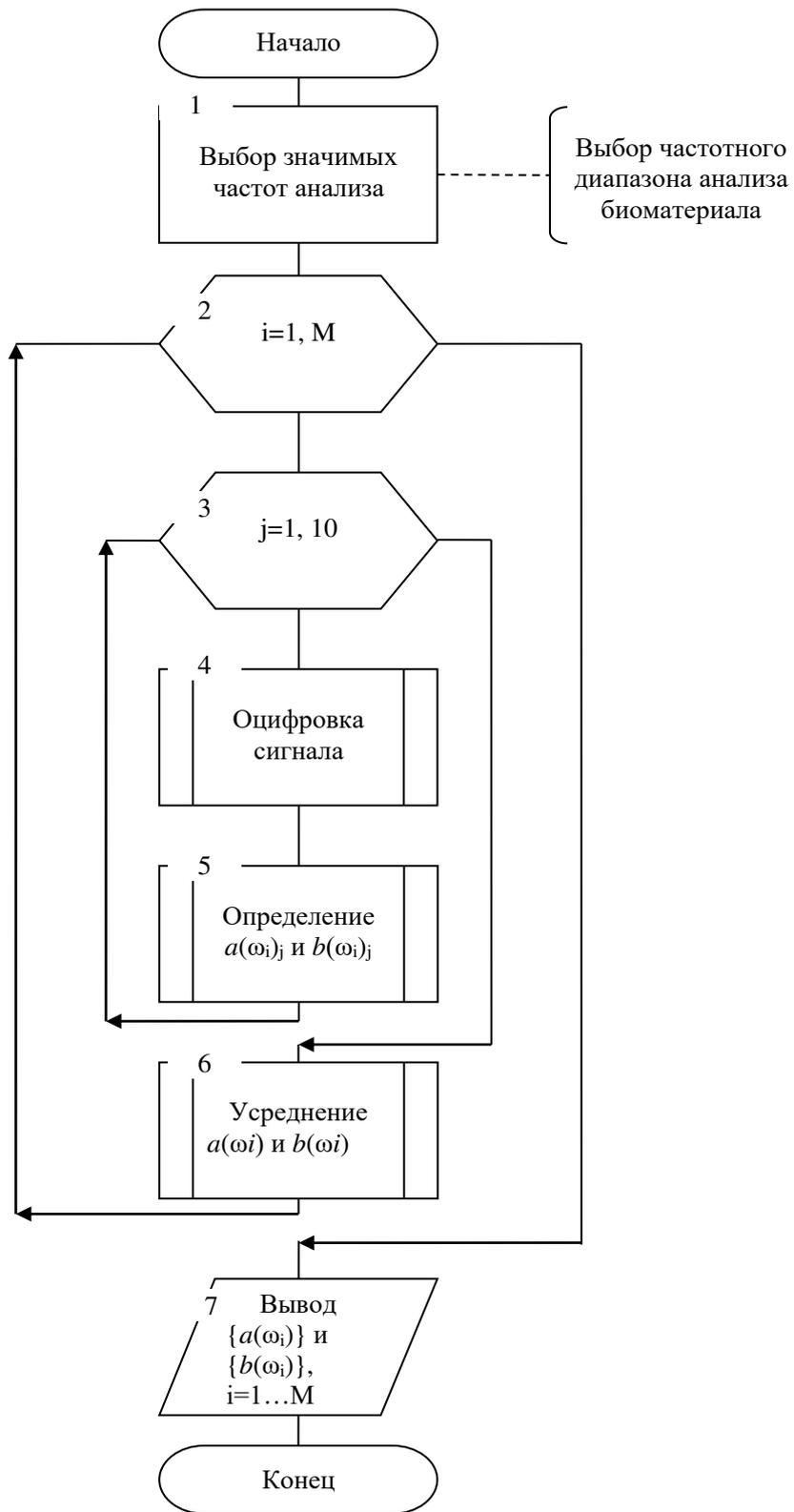


Рисунок 2.4 – Схема алгоритма построения импедансной диаграммы для одного сочетания пар электродов

Так как матричный электрод и индифферентный электрод имеют разную конструкцию, то очевидно, что в модели импеданса (2.2) и (2.3) параметры модели C_1R_1 и C_3R_3 существенно отличаются. В этом случае целесообразно сначала определить параметры первого двухполюсника, соответствующего матричному электроду, а затем параметры второго двухполюсника, соответствующего индифферентному электроду.

Для понимания такого подхода рассмотрим рисунок 2.2 б. Между парой матричных электродов включаем эквивалентное сопротивление Z_1 . Его также, как и Z_2 , можно представить в виде двух последовательно соединенных двухполюсников. Но, в отличие от Z_2 , параметры этих двухполюсников можно принять идентичными, так как они расположены на малом расстоянии друг от друга. При этом активным сопротивлением R_2 в уравнении (2.2) можем пренебречь по той же причине.

На рисунке 2.5 представлена схема определения импедансов Z_1 и Z_2 согласно рисунку 2.2 б. Вначале ключ SA находится в положении 1 и измеряется биоимпеданс Z_1 между парой матричных электродов.

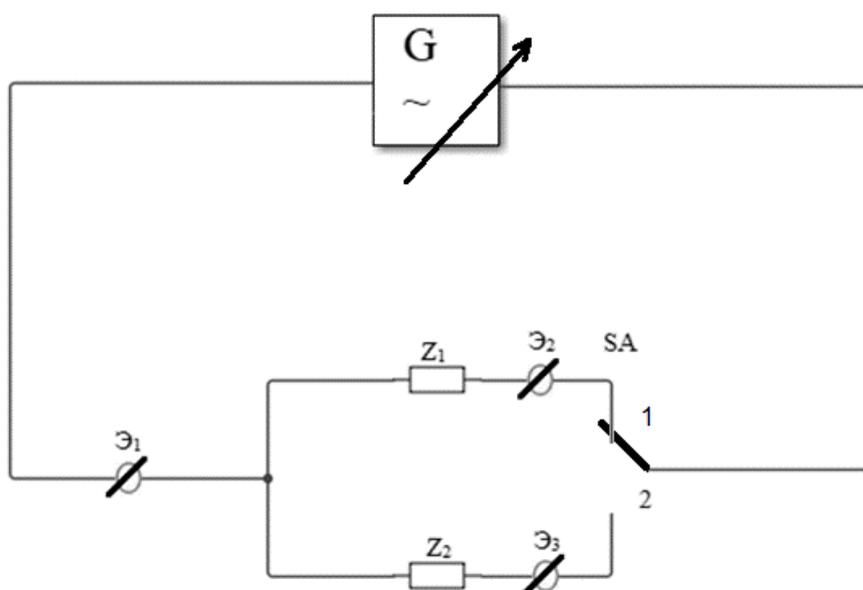


Рисунок 2.5 – Схема измерения импедансов Z_1 и Z_2

Для определения параметров импеданса Z_1 уравнения (2.2) и (2.3) запишутся следующим образом:

$$a(\omega) = \left(\frac{2R_1}{1 + \omega^2 R_1^2 C_1^2} \right). \quad (2.4)$$

$$b(\omega) = -\omega \left(\frac{2R_1^2 C_1}{1 + \omega^2 R_1^2 C_1^2} \right). \quad (2.5)$$

Анализируя уравнения (2.4) и (2.5) приходим к выводу, что для построения параметрической модели Z_1 необходимо определить только C_1 , которое может быть определено из квадратных алгебраических уравнений, полученных из уравнений (2.4) и (2.5). Однако эти решения нуждаются в оптимизации, так как каждая частота анализа в общем случае даст свое значение емкости C_1 . Для оптимизации ее значений существует множество методов, в том числе и статистических. В данной работе для оптимизации значений C_1 используем многослойную нейронную сеть прямого распространения сигнала [35, 42, 52]. Схема алгоритма определения параметров емкости C_1 посредством искусственной нейронной сети (ИНС) представлена на рисунке 2.6.

В блоке 1 определяется динамический диапазон резистора R_1 . Технология его определения изложена в работах [25, 26, 27]. В блоке 2 определяется частотный диапазон тока зондирования. Здесь надо выбрать не только границы частотного диапазона, но и контрольные точки на частотной оси, на которых определяется импеданс модели. К сожалению, в научно-технической литературе мало место уделено этому вопросу. Здесь обычно исходят из наличия технических средств, которые позволяют построить измерительный комплекс в выбранном диапазоне частот.

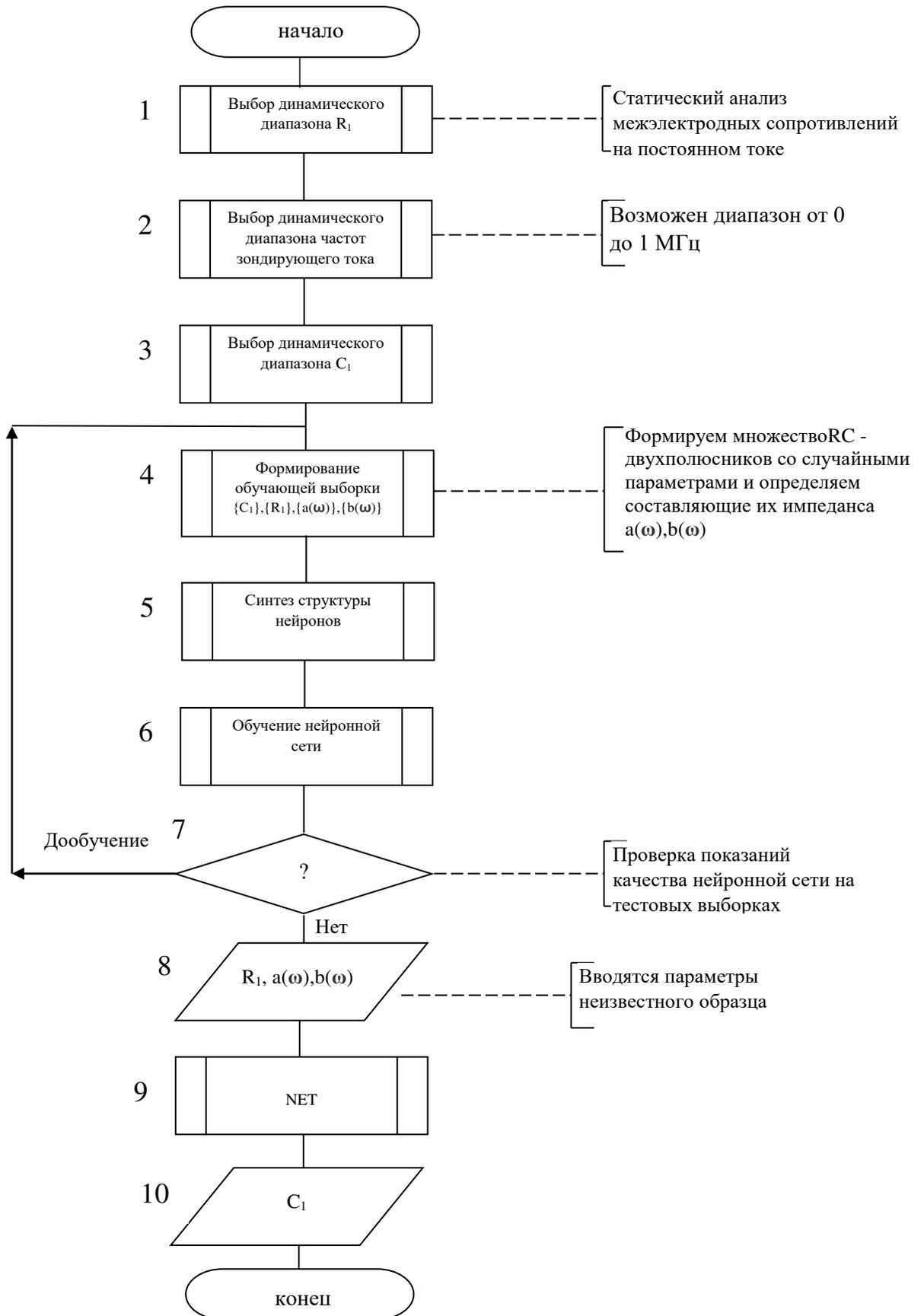


Рисунок 2.6 – Схема алгоритма определения параметров емкости C_1 посредством искусственной нейронной сети

Анализ многочисленных литературных источников показывает, что исследования электропроводности биоматериала ведутся на частотах от нуля до 1 МГц. Более высокие частоты используются для анализа диэлектрической проницаемости биоматериала. Большинство авторов останавливаются на частотном диапазоне, принятом в электрореографии, то есть от 10 кГц до 100 кГц.

В блоке 3 определяется динамический диапазон C_1 . Его можно вычислить путем решения алгебраических квадратных уравнений (2.4), (2.5) относительно C_1 . Например, из (2.4) на i -й частоте имеем

$$C_1 = -\frac{1}{\omega_i^2 R_1^2} + \sqrt{\frac{2}{a(\omega_i) \omega_i^2 R_1}}. \quad (2.6)$$

В блоке 4 формируются РСдвухполюсники со случайными параметрами, выбранными из установленных динамических диапазонов и вне зависимых переменных, определяются их параметры $a(\omega_i)$ и $b(\omega_i)$, которые в данном случае так же являются независимыми переменными, и строятся таблицы объект-признак, в которых в качестве цели выступает значение емкости C_1 .

В блоке 5 осуществляется формирование структуры ИНС прямого распространения сигнала. Эта структура ИНС показана на рисунке 2.7. За основу структуры (рисунок 2.7) взята структура многослойного персептрона [42]. Входной слой содержит столько нейронов, сколько входных (независимых) переменных мы используем. Число скрытых слоев и число нейронов в них определяют гиперпараметры модели и задаются перед обучением ИНС. Число нейронов в выходном слое определяется числом разделяемых классов. Учитывая то, что ИНС работает не в режиме классификатора, а в режиме аппроксиматора, на выходе имеем один нейрон с линейной функцией активации. Если на входы ИНС подать вектор, компоненты которого являются отсчетами графика Коула, то на выходе ИНС должно появиться значение соответствующего компонента модели многозвенного пассивного двухполюсника.

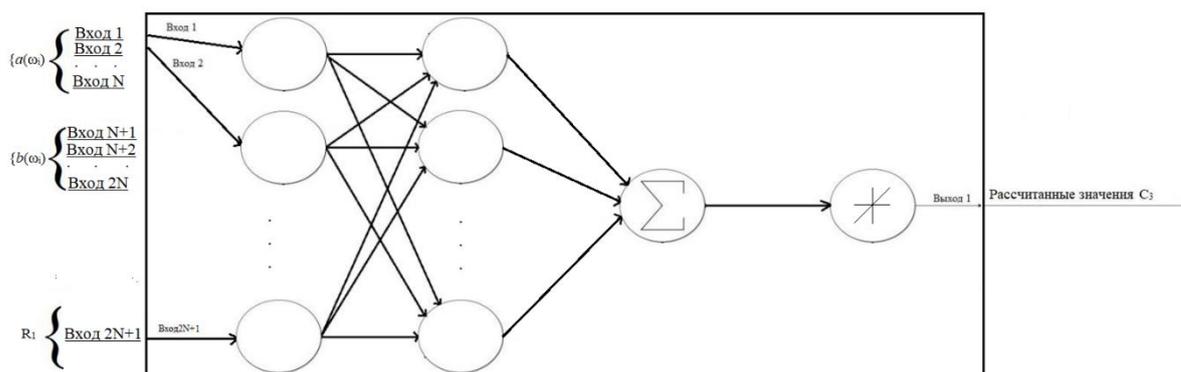


Рисунок 2.7 - Структура искусственной нейронной сети прямого распространения сигнала для построения модели пассивного RC–двухполюсника для импеданса Z_1

В блоке 7 осуществляется проверка качества модели. Если показатели качества неудовлетворительные, то осуществляется переход на блок 4 с последующим дополнением образцов в обучающей выборке и модификацией структуры ИНС. Если показатели качества удовлетворительны, то осуществляется переход ИНС в рабочий режим с загрузкой неизвестных образцов и определении Цели (блоки 8, 9, 10).

В блоке 6 осуществляется обучение нейронной сети. Для обучения ИНС используется алгоритм обучения с учителем. Для управляемого обучения пользователю требуется самостоятельно подготовить набор требуемых обучающих данных (блок 4). Они являют собой входные данные (множество триад R_i и $a(\omega_i)$ и $b(\omega_i)$) и соответствующий им выход(Цель) - значение C_i . Затем ИНС обучается с помощью алгоритма управляемого обучения, при котором используются данные для корректировки весов сети и ее пороговые значения для того, чтобы максимально уменьшить ошибку прогноза на обучающем множестве.

Если же ИНС успешно обучается, то следом она приобретает возможность моделировать функцию, которая связывает значения входных и выходных переменных, а впоследствии эту сеть можно использовать для прогнозирования ситуации, когда выходные значения неизвестны [42].

Для построения модели Z_2 ключ SA рисунок 2.5 устанавливается в положение 2. В этом случае напряжение подается на биоматериал с импедансом Z_2 , эквивалентное сопротивление которого соответствует уравнениям (2.2) и (2.3). Учитывая, что параметры первого двухполюсника были определены в процессе эксперимента с ключом SA в положении 1, то необходимо только определить параметры модели R_2, R_3, C_3 .

Однако, если рассмотреть эквивалентную схему на рисунке 2.3, можно увидеть, что здесь, так же как, и при определении параметров эквивалентной схемы импеданса Z_2 , можно экспериментально определить сопротивление двухполюсника на постоянном токе. Это сопротивление согласно эквивалентной схеме равно $R_{\text{общ}} = R_1 + R_2 + R_3$. Если $R_{\text{общ}}$ определяется экспериментально, то в качестве априорной информации используем значение $R^* = R_{\text{общ}} - R_1$.

Параметры C_3 и R_3 определяем по способу, аналогичному определению параметра C_1 . Таким образом, используем алгоритм, аналогичный алгоритму, схема которого представлена на рисунке 2.6, и ИНС прямого распространения сигнала. В отличие от ИНС рисунок 2.7, у ИНС для определения параметров двухполюсника Z_2 будет два выхода, а вектор Цель будет двухкомпонентный. Структура этой ИНС показана на рисунке 2.8.

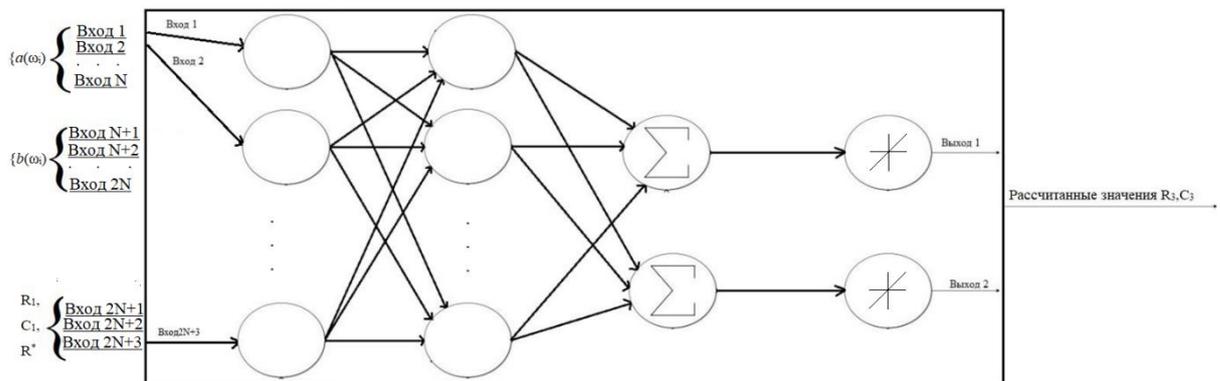


Рисунок 2.8 - Структура искусственной нейронной сети прямого распространения сигнала для построения модели пассивного RC -двухполюсника для импеданса Z_2

Получив соответствующие параметры модели импеданса, можем построить структуру классификатора риска РМЖ, предназначенного для классификации риска РМЖ, структура которого представлена на рисунке 2.9. В данную структуру входят две ИНС NET1 и NET2. NET1 определяет риски РМЖ по импедансу Z_2 для каждого электрода электродной матрицы. Обычно используется матрица 16×16 электродов, поэтому структура ИНС представлена для 256 электродов. После определения параметров эквивалентных двухполюсников для всех электродов матрицы, они последовательно через мультиплексор подаются на входы NET1, которая принимает решение по риску РМЖ на основе данных, поступающих с одного электрода матрицы.

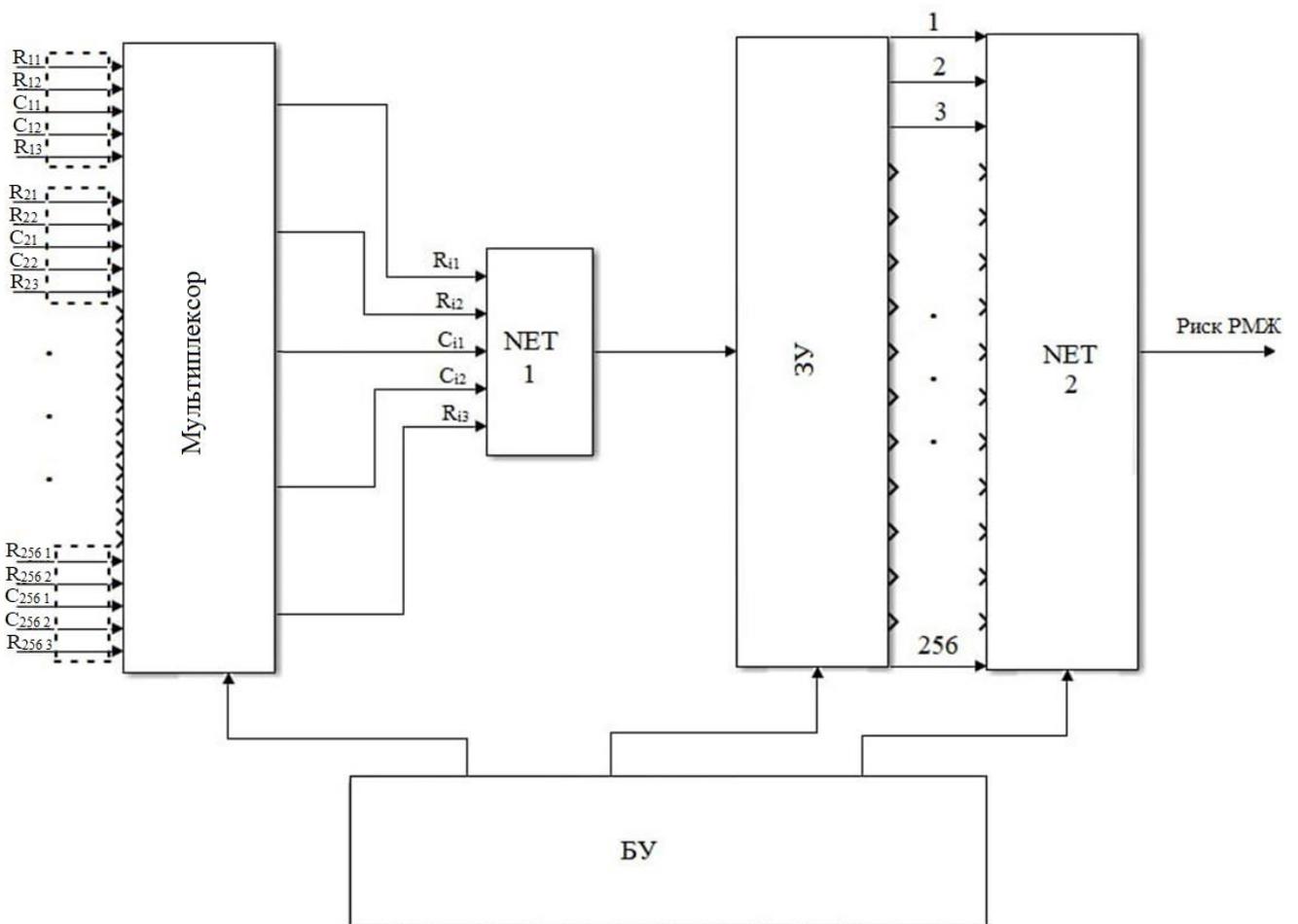


Рисунок 2.9 - Структура классификатора для оценки риска рака молочной железы на основе данных биоимпедансных исследований

NET2 обобщает показатели риска РМЖ по всем электродам матрицы ИНС. На ее входы из запоминающего устройства (ЗУ) поступают риски РМЖ, вычисленные ИНС NET1 по всем электродам матрицы, а на ее выходе имеем интегральный риск РМЖ. Координацию работы блоков и синхронизацию данных в такой ИНС осуществляет блок управления (БУ).

Схема алгоритма обучения полученного классификатора риска РМЖ (рисунок 2.9) представлена на рисунке 2.10. Она включает блоки формирования обучающих и контрольных выборок (блоки 1 и 2) с последующим формированием дата сет. Для формирования дата сет для каждого пациента в обучающей выборке получают модели биоимпеданса для каждого электрода матрицы электродов, согласно выше описанного способа, которые используют в качестве дескрипторов NET1.

Дата сет для параметрической модели биоимпеданса определяется для каждого пациента и каждого электрода группы NET1 с последующим заполнением таблицы 2.1 для каждого пациента. Формат данных таблицы "объект - признак" для обучения NET1 для одного пациента представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Формирование данных для обучения нейронной сети первого иерархического уровня NET1 для одного пациента

№№ электродов	Вход 1 NET1-1	Вход 2 NET1-1	Вход 3 NET1-1	Вход 4 NET1-1	Вход 5 NET1-1	Цель
1	$(R_1)_1$	$(R_2)_1$	$(C_1)_1$	$(C_3)_1$	$(R_3)_1$	0
2	$(R_1)_2$	$(R_2)_2$	$(C_1)_2$	$(C_3)_2$	$(R_3)_2$	1
.
.
.
256	$(R_1)_{256}$	$(R_2)_{256}$	$(C_1)_{256}$	$(C_3)_{256}$	$(R_3)_{256}$	1

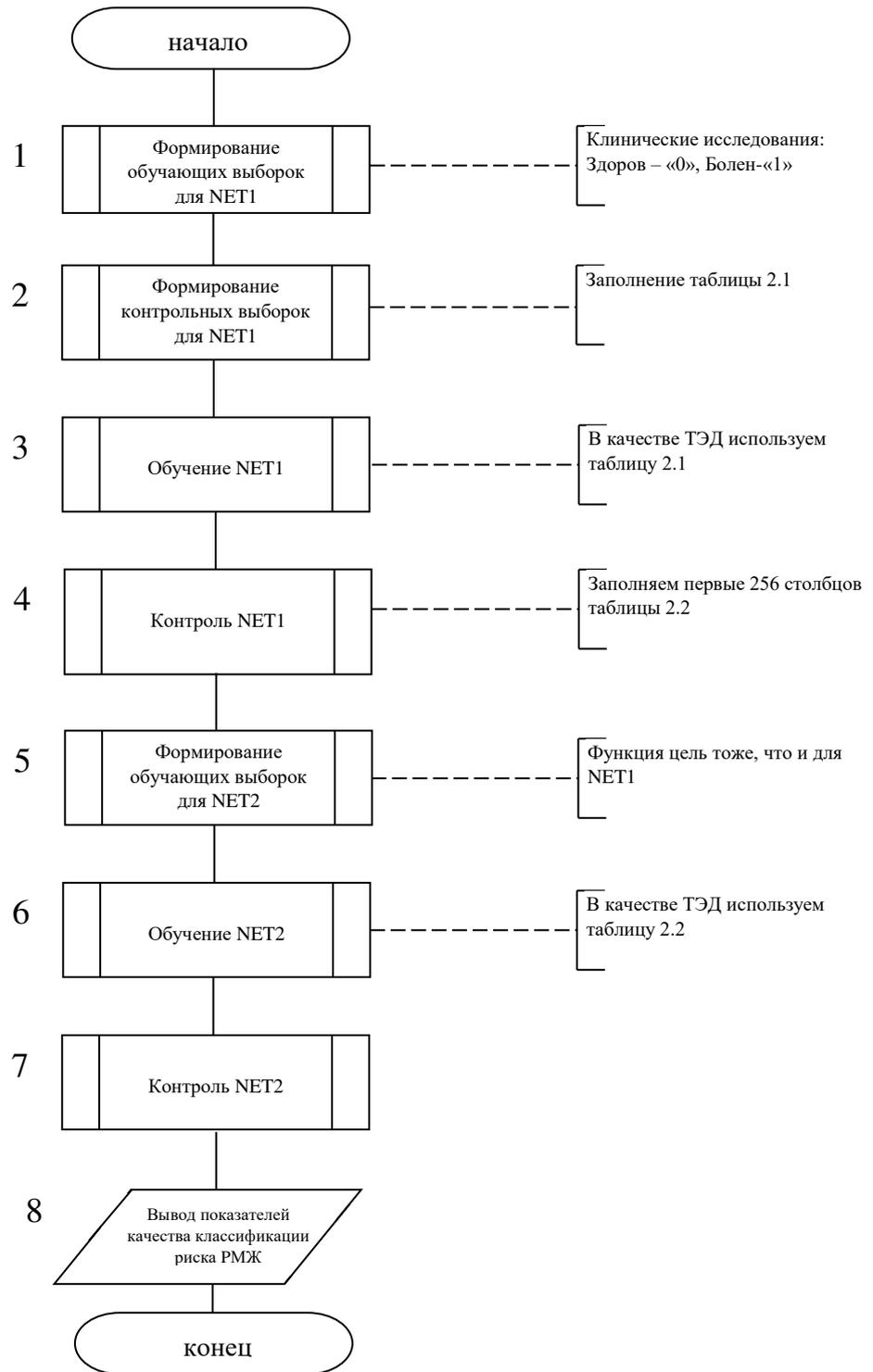


Рисунок 2.10 - Схема алгоритма обучения двухуровневой иерархической искусственной нейронной сети для оценки риска рака молочной железы на основе данных биоимпедансных исследований

В блоке 3 осуществляется обучение классификатора NET1. В блоке 4 обученная NET1 классифицирует объекты контрольной выборки и результаты классификации используют в качестве независимых переменных для нейронной сети NET2. После выполнения действий этого блока осуществляется формирование ТЭД для NET2 (рисунок 2.10). Формат для дата сет NET2 представлен в таблице 2.2. Строки в ней, как и в таблице 2.1, являются пациенты с диагнозом «болен» и пациенты без признаков искомой патологии. В качестве независимых переменных в этой таблице выступают выходы классификатора NET1, полученные на контрольной или обучающей выборках.

Таблица 2.2 – Формат данных для обучения нейронной сети второго иерархического уровня

№№ образцов	Выход NET1-1	Выход NET1-2	...	Выход NET1-256	Цель
1	$(NET1-1)_1$	$(NET1-2)_1$...	$(NET2-256)_1$	0
2	$(NET1-1)_2$	$(NET1-2)_2$...	$(NET2-256)_2$	1
.
.
m	$(NET1-1)_m$	$(NET1-2)_m$...	$(NET2-256)_m$	1

В блоке 6 осуществляется обучение классификатора NET2 на основе ТЭД, пример которой представлен таблицей 2.2. В блоке 7 осуществляется тестирование классификатора NET2, а в блоке 8 вывод показателей качества классификации риска РМЖ.

2.2 Мультимодальный классификатор риска рака молочной железы на основе многомерных данных биоимпедансного анализа

За основу метода классификации риска РМЖ принят мультимодальный подход, основанный на методе биоимпедансной спектроскопии. Согласно этому подходу необходимо построить несколько моделей классификаторов, которые основаны на различных методах классификации и на различных методах формирования дескрипторов, с последующей агрегацией их решений [14, 25, 26, 4546, 57]. В СППВР предлагается использовать три информационных канала классификации риска РМЖ, соответствующие трем используемым методам. Структура информационных каналов в СППВР представлена на рисунке 2.11.

Для получения сырых данных биоимпедансного анализа используется матрица электродов. Блок формирования дескрипторов является по существу блоком построения параметрической модели биоимпеданса МЖ и его работа подробно описана в разделе 2.1. После формирования параметрических моделей биоимпеданса их параметры используются в качестве дескрипторов двухуровневого классификатора со структурой, представленной на рисунке 2.9. Этот классификатор может выдавать показатели риска РМЖ как дифференцированно по электродам матрицы (NET1), так и интегрально по всей матрице (NET2). Так как ЛПР весьма трудно оценить показания во всех отведениях матрицы электродов, то эти показания желательно представить в виде изображения.

Кроме двухуровневого классификатора в ММК МР введен моночастотный классификатор МР. В его задачу входит получить отсчеты биоимпеданса в отведениях на фиксированной частоте. Это непараметрический классификатор, в котором в качестве дескрипторов используются отсчеты действительных и мнимых составляющих биоимпеданса ReZ и ImZ на определенных частотах.

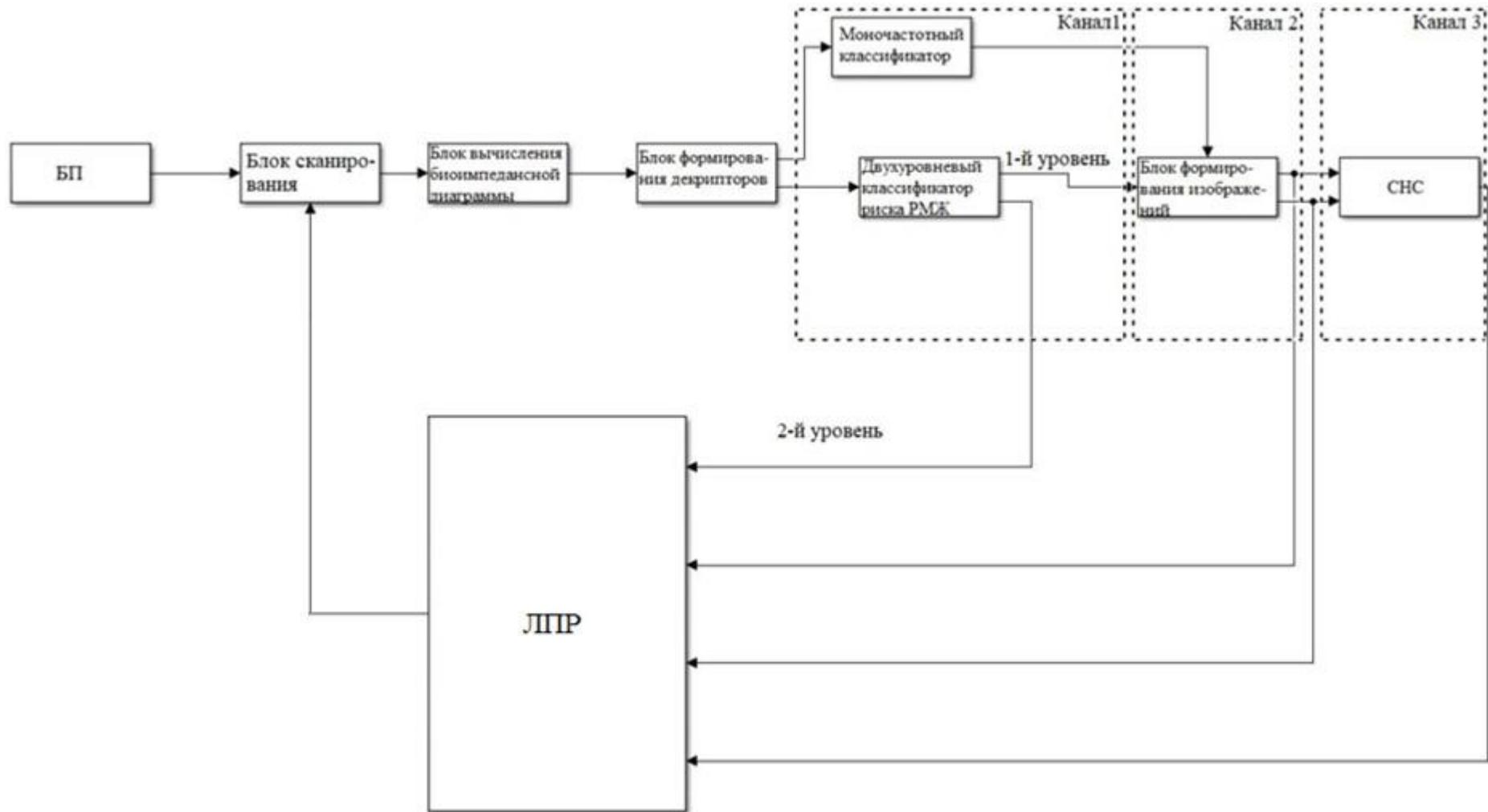


Рисунок 2.11 – Структурная схема мультимодального классификатора риска рака молочной железы

Полученные изображения анализируются ЛПР субъективно или объективно посредством сверточной нейронной сети (СНС) (Convolutional Neural Networks, CNN). Анализируя данные о риске РМЖ с трех каналов, ЛПР может проводить повторные исследования путем смены дислокации матрицы электродов относительно МЖ, получая тем самым наиболее информативное изображение и наиболее стабильные показания объективного контроля риска РМЖ.

2.2.1 Первый канал мультимодального классификатора

В первом канале строятся классификаторы на основе локальной спектроскопии биоимпеданса. Это моночастотный классификатор и двухуровневый классификатор. Эти два классификатора используют одни и те же сырые данные и одни и те же методы их обработки. Если моночастотный классификатор не предусматривает интегрирование риска РМЖ по отведениям и служит только для построения изображений, то двухуровневый классификатор со структурой, представленной на рисунке 2.9, позволяет интегрирование данных по частотам зондирования, осуществляемое методами, изложенными в [6, 7, 14]. В данной работе интегрирование данных осуществляется на основе параметрических моделей биоимпеданса, описанных в подразделе 2.1. На каждом отведении, полученном посредством одного матричного электрода и индифферентного электрода, определяется график Коула. Дескрипторы формируются только по данным, полученным от одной электродной пары. В итоге получаем столько групп дескрипторов, сколько электродов имеется в матрице электродов. В этом канале осуществляется многочастотное зондирование биоматериала, и он рассчитан на локальный анализ биоматериала МЖ. Используя классификатор этого канала, можем обнаружить области интереса, изображения которых могут быть получены во втором канале.

Для расчета ортогональных компонент биоимпеданса $\text{Re}Z$ и $\text{Im}Z$ используем метод вычисления, который предполагает использование двух АЦП, один из которых измеряет напряжение на биообъекте (БО), а второй – на токовом резисторе R , включенным последовательно с БО в электрическую цепь [14,20, 29, 34]. На рисунке 2.12 представлен упрощенный вариант измерительной цепи для предложенного метода. Величина резистора R подобран таким образом, чтобы он не оказал существенного влияния на ток в БО.

Ток в резисторе R равен току в БО

$$I_R = \frac{U_R}{R}, \quad (2.7)$$

где U_R – напряжение на резисторе R , измеряемое посредством АЦП1 (рисунок 2.12).

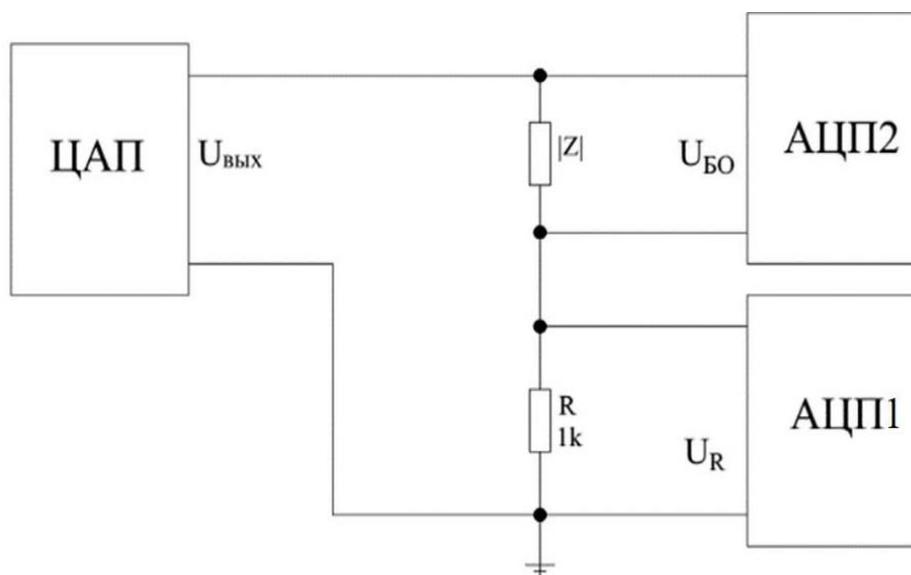


Рисунок 2.12 - Упрощенная схема измерения биоимпеданса

На рисунке 2.13 показана векторная диаграмма токов и напряжений в электрической цепи, представленной на рисунке 2.12.

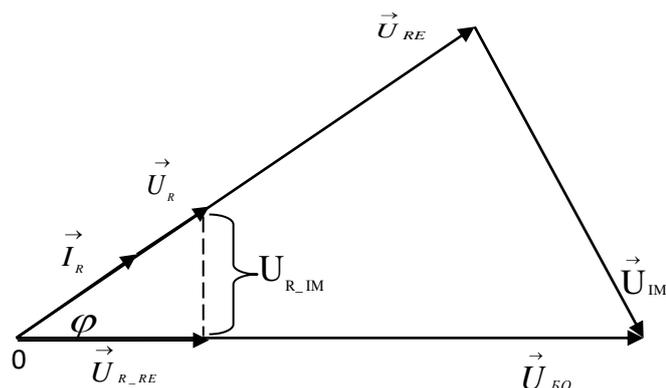


Рисунок 2.13 - Векторная диаграмма токов и напряжений в измерительной цепи

Согласно рисунку 2.13 напряжение на выходе цифроаналогового преобразователя (ЦАП) на рисунке 2.12, $U_{\text{вых}}$, которое приблизительно равно напряжению на биообъекте U_{BO} , уравнивается двумя векторами: \vec{U}_{RE} и \vec{U}_{IM} . Для расчета реальной и мнимой составляющих биоимпеденса необходимо определить угол φ или проекцию вектора \vec{U}_R на вектор $\vec{U}_{\text{вых}}$, который при достаточной малости резистора R можем принять равным \vec{U}_{BO} . Для этого будем использовать квадратурный детектор, который состоит из двух синхронных детекторов (СД), у которых в качестве опорных напряжений используются квадратурные напряжения $\vec{U}_{оп1}$ и $\vec{U}_{оп2}$. Схема СД показана на рисунке 2.14[13].

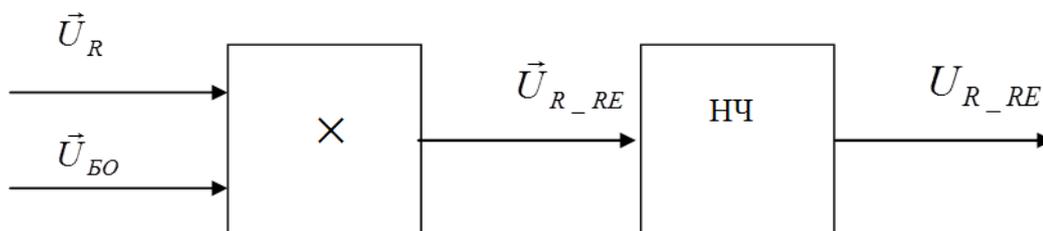


Рисунок 2.14 – Структурная схема синхронного детектора

Учитывая, что $\vec{U}_{BO} = U_{BO} \sin \omega t$ и $\vec{U}_R = U_R \sin(\omega t + \varphi)$, и руководствуясь процедурами обработки сигнала, представленной на рисунке 2.15, получим

$$\vec{U}_{R_RE} = \frac{1}{2} U_R U_{OП1} (\cos \varphi - \cos(2\omega t + \varphi)), \quad (2.8)$$

где $U_{OП1} \sin(\omega t) = U_{BO} \sin(\omega t)$.

После низкочастотной фильтрации (НЧ) уравнение (2.8) примет вид:

$$U_{R_RE} = \frac{1}{2} U_R U_{OП1} (\cos \varphi) \quad (2.9)$$

Аналогично для мнимой составляющей

$$U_{R_IM} = \frac{1}{2} U_R U_{OП2} (\sin \varphi). \quad (2.10)$$

Схема алгоритма получения сырых данных для одного отведения «матричный электрод - индифферентный электрод» показана на рисунке 2.15[14]. В блоках 1 и 2 вводятся амплитуда напряжения на выходе ЦАП, диапазон частот исследования биоимпеданса и шаг изменения (приращения) частоты внутри диапазона частот. В блоке 3 по параметрам, введенным в блоках 1 и 2, вычисляются зависимые от них параметры зондирования: время измерения и частота дискретизации. На текущей частоте зондирования, резервируется размер файла для приема данных с АЦП. В блоках 4-7 реализуется формирование зондирующих импульсов и прием сигналов ответной реакции. В блоке 4 определяется время зондирования биоматериала на частоте $F_{НИ}$ и частота дискретных отсчетов, поступающих с выхода ЦАП $F_{дискр}$, которая совпадает с частотой дискретизации АЦП.

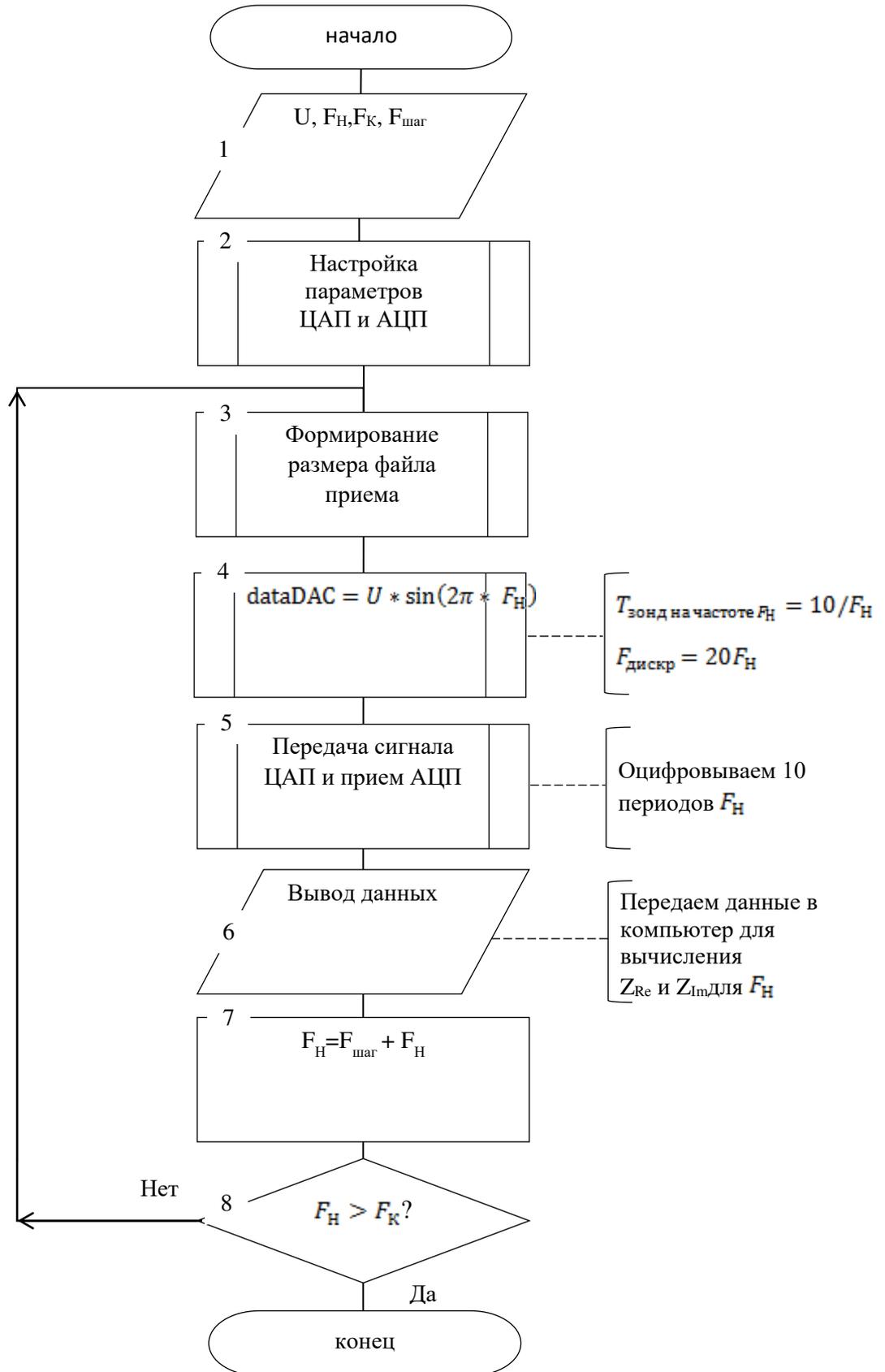


Рисунок 2.15 - Схема алгоритма получения сырых данных для одного отведения «матричный электрод - индифферентный электрод»

Если частота дискретизации АЦП задана по умолчанию (может быть много больше $F_{\text{дискр}}$), то при необходимости может быть использована процедура децимации. Блок 7 и блок 8 контролируют проход по заданному частотному диапазону.

Компоненты $\text{Re}Z$ и $\text{Im}Z$ биоимпеданса определяются путем проецирования комплексного вектора Z на оси квадратурных опорных напряжений. Если СД реализован программно, то напряжения U_{R_RE} определяется по дискретным отсчетам $U_R[i]$ и $U_{\text{оп1}}[i]$ также программно, путем низкочастотной фильтрации отсчетов

$$U_{R_RE}[i] = U_R[i] \cdot U_{\text{оп1}}[i] \quad (2.11)$$

по формуле

$$U_{R_RE} = \frac{\sum_{i=1}^N U_{\text{АЦП1}}[i] \cdot U_{\text{оп1}}[i]}{N}, \quad (2.12)$$

где $U_{\text{АЦП1}}[i]$ – отсчеты напряжений на выходе АЦП1 в вольтах;

N – количество отсчетов зондирующего тока в окне анализа.

Аналогично для мнимой составляющей

$$U_{R_IM} = \frac{\sum_{i=1}^N U_{\text{АЦП1}}[i] \cdot U_{\text{оп2}}[i]}{N} \quad (2.13)$$

Угол φ находим по известным проекциям (рисунок 2.13):

$$\varphi = \arctg\left(\frac{U_{R_IM}}{U_{R_RE}}\right). \quad (2.14)$$

Модуль комплексного сопротивления вычисляем как

$$|Z| = \frac{U_{BO}}{I_R}, \quad (2.15)$$

где U_{BO} – амплитуда напряжения на выходе ЦАП (здесь мы пренебрегаем падением напряжения U_R) [34].

Графики Коула сохраняются в компьютере и, при необходимости, могут быть отображены в виде графиков. Предложенное решение позволяет одновременно анализировать данные экспертом (биоимпедансное изображение) и СНС (обучаемый классификатор), что должно привести к снижению ЛП результатов [46, 49, 52].

2.2.2 Третий канал мультимодального классификатора

Так как на выходе автономных интеллектуальных агентов (АИА), из которых формируется ММК, получаем искусственные «дескрипторы» в виде параметров графиков Коула, релевантность которых не изучена, то для их агрегации используем СНС, которая рассматривает выходы АИА в качестве «сырых» данных. Учитывая, что на входе СНС должно быть одно или несколько изображений, то из выходов АИА формируются малокадровые растровые изображения, каждый пиксель которых отражает данные, полученные с одного отведения матрицы электродов, а число изображений зависит от того, какой

классификатор первого канала будет использоваться для построения изображений [10, 12, 13, 14].

Таким образом, СНС формирует третий канал, который осуществляет глобальный анализ биоматериала МЖ, то есть анализируется одновременно вся информация, поступающая с матрицы электродов в виде одного изображения, полученного на основе параметрической модели импеданса, либо в виде изображений, полученных на N частотах зондирующего тока на основе пространственных отсчетов МР на выходе непараметрической модели биоимпеданса, представленной отсчетами действительной и мнимой составляющих. В нем для решения проблемы повышения диагностической чувствительности маммографических исследований используются СНС в малокадровом режиме. Для этого на основе матрицы электродов осуществляется биоимпедансное картирование поверхности кожи в проблемных областях. За счет многочастотного сканирования получаем трехмерное или одномерное биоимпедансное изображение, которое анализируется посредством СНС [19, 20, 53].

На входе СНС формируются малокадровые изображения, размер кадра которых определяется размером матрицы электродов. В то же время число таких изображений на входе определяется числом зондирующих частот, используемых для диагностики функционального состояния биоматериала. Так как на выходе СНС ставится полносвязная нейронная сеть, то ее выход должен ответить на вопрос – есть ли онкология и нужна ли биопсия. Так как первый канал, в принципе, отвечает на тот же самый вопрос, то их решения можно объединить с помощью агрегатора, или использовать показания первого канала в качестве навигатора матрицы электродов во втором канале [19, 20].

Наиболее эффективной для распознавания изображений является СНС. СНС обычно состоят из трех основных типов слоев: слоев свертки, слоев пулинга и полносвязных слоев. Основное назначение сверточного слоя заключается в выделении основных признаков изображения и формирование так называемой карты признаков. Основное назначение слоя пулинга – уменьшение пространства

признаков при сохранении наиболее важной информации. Наиболее часто используется слой максупулинга. Полносвязный слой – слой, выходные нейроны которого связаны со всеми входными нейронами. Если полносвязный слой находится в конце проектируемой сети перед слоем классификации, то количество выходных нейронов должно соответствовать количеству выходных классов сети. В качестве функции активации слоя, в котором используется поэлементная нелинейность, будем использовать функцию ReLU (RectifiedLinearUnit):

$$f(x) = \max(0; x) = \begin{cases} x, & x > 0, \\ 0, & x \leq 0, \end{cases} \quad (2.16)$$

где x – значение входного нейрона на входе полносвязного слоя[53].

Для классификации изображений МЖ с установленным диагнозом РМЖ построим СНС, с архитектурой, представленной двумя сверточными слоями и одним полносвязным слоем (рисунок 2.16). На вход СНС подаются изображения в виде набора RGB пикселей, которые содержат интенсивность красного (Red), зеленого (Green) и синего (Blue) цветов.

Различные сочетания этих цветов позволяют создать весь набор цветного спектра. Отметим, что по своей природе импедансное изображение является полутоновым, то есть представлено в формате серого. Однако, используя метод адаптивного квантования мод в виде двухпороговой бинаризации, из серого изображения делаем цветное [4]. Выбор порогов осуществляется эмпирически на основе анализа биоимпедансных изображений, а внутри каждого сегмента соответствующего цвета динамический диапазон серого представляется как динамический диапазон соответствующей RGBсоставляющей:

$$I_{k2}^j = \frac{255}{I_{\max 2}^j - I_{\min 2}^j} I_{k1}, \quad (2.17)$$

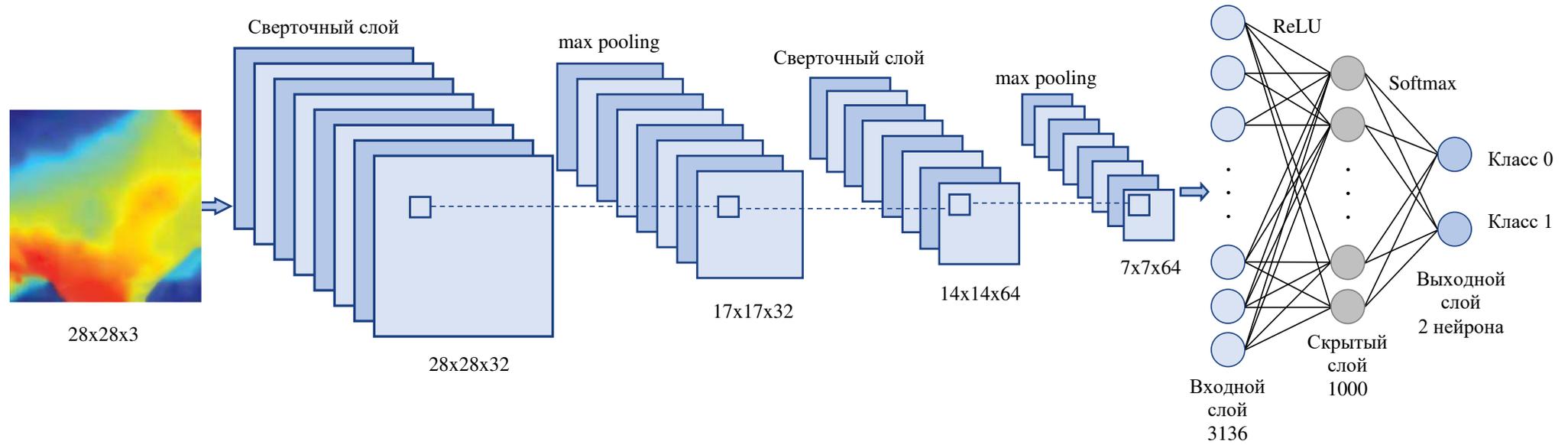


Рисунок 2.16 – Архитектура сверточной нейронной сети для классификации биоимпедансных изображений

где $j \in \{R, G, B\}$, I_{k2}^j - код интенсивности пикселя k в сегменте j , I_{k1} - код оттенков серого пикселя k , $I_{\max 2}^j$ - максимальный код интенсивности пикселей в сегменте j , $I_{\min 2}^j$ - минимальный код интенсивности пикселей в сегменте j .

Для решения задачи классификации риска РМЖ определим два класса изображений: класс 0 – пациент здоров, класс 1 – пациент болен РМЖ. Для обучения СНС необходимо подавать входные данные в виде вектора с координатами в интервале $[0; 1]$. Для этого представим входные изображения в виде тензора размерности $16 \times 16 \times 3$. Для нормировки данных используем простую процедуру и разделим каждую компоненту входного вектора на 255, что соответствует максимальной интенсивности цвета. На выходе получим вещественные числа в диапазоне от 0 до 1.

Входной слой СНС представляет собой матрицу размерности $W \times H \times D$, где W – ширина изображения, H – высота изображения, D – глубина, то есть количество цветных каналов. Далее трехмерный тензор поступает на слой свертки размерности 3×3 с числом фильтров 32, после прохождения которого выходной тензор поступает на слой пулинга. Будем использовать слой макспулинга с уменьшением размерности в два раза, т.е. будем рассматривать разбиение матрицы предыдущего слоя на подматрицы размерности 2×2 . Сверточный слой и слой макспулинга повторяются и сжатое изображение поступает на полносвязный слой, на выходе которого имеем два нейрона по числу классов. Архитектура предложенной модели СНС представлена на рисунке 2.16.

Пример двух изображений из набора данных, полученных посредством классификатора риска РМЖ со структурой рисунок 2.9, представлен на рисунке 2.17[53]. Изображения дополнены до размера 28×28 , который является стандартом для СНС с архитектурой, представленной на рисунке 2.16. Дополнение биоимпедансного изображения до стандартного размера осуществлялось путем агрегирования четырех измерений, соответствующих четырем смежным положениям матрицы электродов.

Получив подготовленный набор данных для построения СНС, пример которых представлен на рисунке 2.17, разделим его на обучающую, валидационную и тестовую выборки.

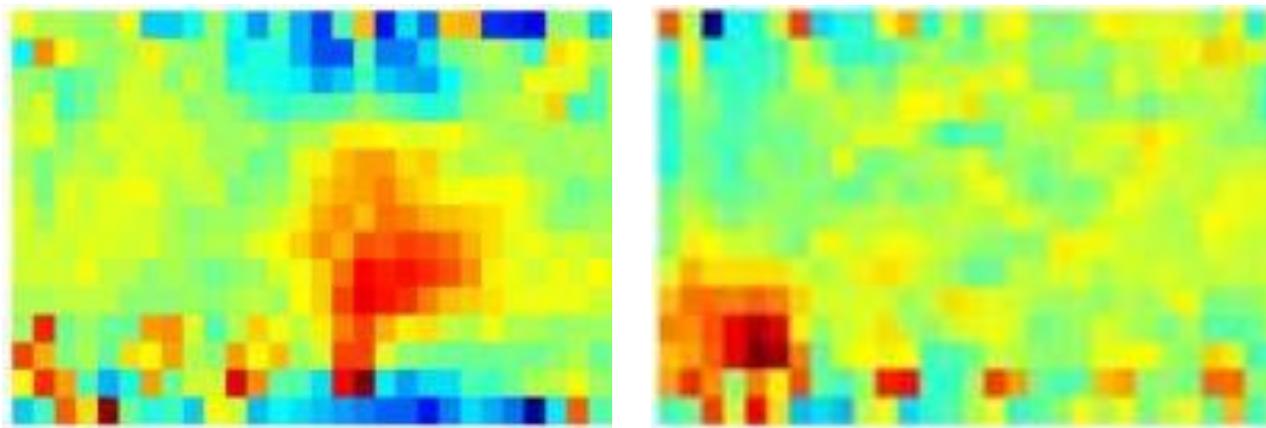


Рисунок 2.17 – Пример двух изображений с расширенным размером с 16x16 до 28x28 пикселей из обучающей выборки для настройки параметров сверточной нейронной сети третьего канала обработки данных

В обучающую выборку включим 70 % всех изображений, всего 280 образцов, выбранных случайным образом из всего набора данных, включающего 400 изображений. Для валидации из обучающего множества выберем случайным образом 20 % изображений. В выборку для тестирования включаем оставшиеся 40 изображений.

2.2.3 Второй канал мультимодального классификатора

Второй канал является экспертным каналом. Он также обеспечивает входной информацией третий канал. Он синтезирует биоимпедансные изображения МЖ, которые в свою очередь, являются многоканальными за счет использования множества частот тока зондирования биоматериала. Хотя на выходе имеем массив отсчетов размерности, определяемой количеством

электродов в матрице электродов, агрегирование изображений осуществляет ЛПР, на основе импедансных изображений. Изображения, связанные с биоимпедансом, отображаются на мониторе в виде полутонового изображения. На рисунке 2.18 представлены в качестве примера три 2D биоимпедансных изображения МЖ, полученных на трех частотах при использовании матрицы электродов размером 16x16.

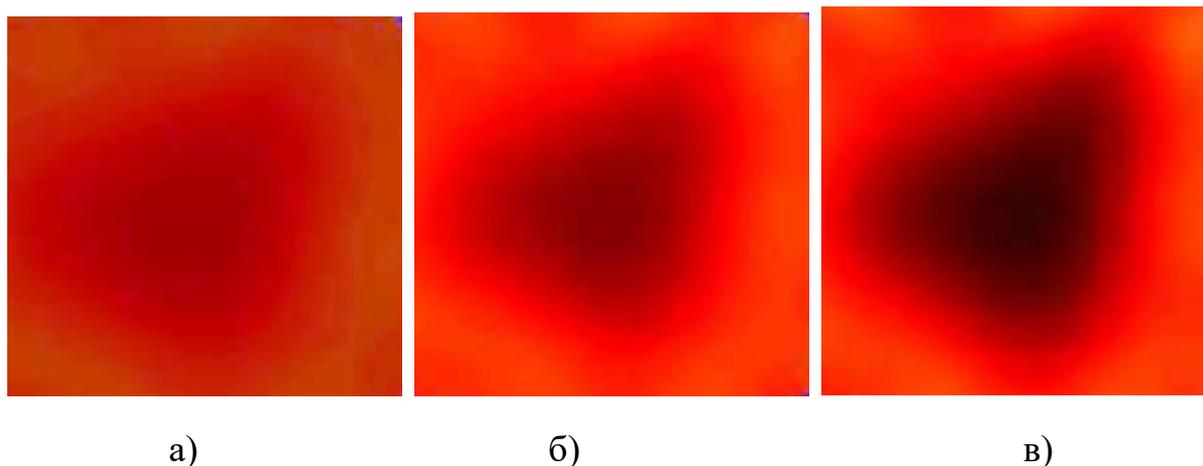


Рисунок 2.18 - Примеры биоимпедансных изображений, полученные на трех частотах посредством 256-элементной матрицы на фантоме молочной железы при частоте тока зондирования: а -50 кГц, б- 43 кГц, в – 11 кГц

За основу метода спектроскопии биоимпеданса взят метод, в котором для классификации сегмента БО строится его модель в виде пассивного двухполюсника, накладываются электроды на выделенный сегмент биоматериала и осуществляется многочастотное зондирование на стольких частотах, сколько требуется для определения параметров модели пассивного двухполюсника. Классификация БО осуществляется в первом канале по дескрипторам, полученным по параметрам моделей двухполюсников [12, 13, 25].

Метод классификации функционального состояния БО осуществляется на основе представления импеданса биоматериала в виде эквивалентного многозвенного пассивного двухполюсника, звенья которого представлены в виде модели Войта. Процесс классификации биоматериала начинается с построения графиков Коула для всех отведений. Реальная и мнимая составляющие

биоимпеданса на каждой частоте тока зондирования рассчитываются как проекции вектора комплексного биоимпеданса на соответствующие оси [34, 47, 49].

Исходя из структурно-функциональной модели ММК (рисунок 2.11), во втором канале строятся как моночастотные, так и поличастотные биоимпедансные изображения. В предлагаемом ММК поличастотное изображение получают путем измерения биоимпеданса в отведении, образуется путем коммутации электродов матрицы из N электродов к генератору зондирующего тока и включению биоматериала МЖ в цепь между этим электродом и индифферентным электродом. Каждое отведение соответствует определенному геометрическому направлению электрического поля в биоматериале. Для каждого отведения строится модель импеданса сегмента биоматериала, включенному в это отведение и определяется импедансная диаграмма (график Коула), на основе которой определяются дескрипторы для первого канала, а нейронная сеть в первом канале на основе этих дескрипторов определяет риск РМЖ в каждом отведении [12, 13, 14].

Примеры поличастотных биоимпедансных изображений МЖ приведены на рисунках 2.19, 2.20 и 2.21 [24].

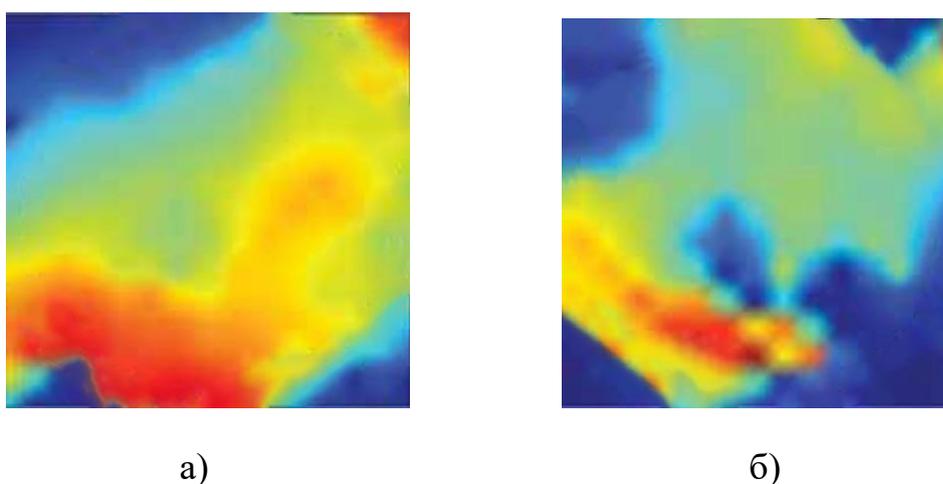


Рисунок 2.19 – Импедансное изображение молочной железы сегмента под электродной матрицей при фиброаденоматозе: а – размер образования 8×8×9 мм; б-размер образования 15×5×8 мм

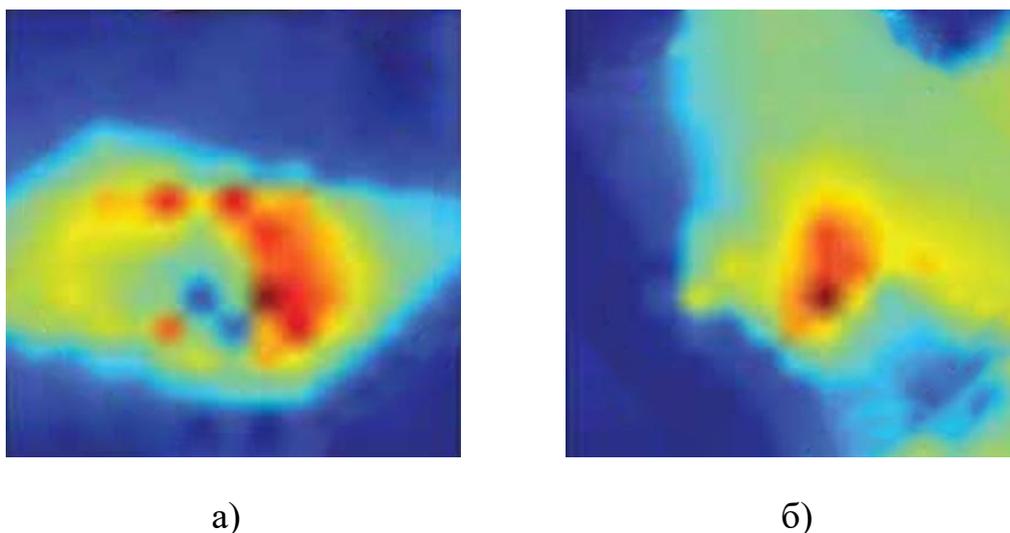


Рисунок 2.20 – Импедансное изображение молочной железы сегмента под электродной матрицей со II стадией рака молочной железы: а – инвазивный рак неспецифического типа; б – узловой рак после 8 курсов полихимиотерапии

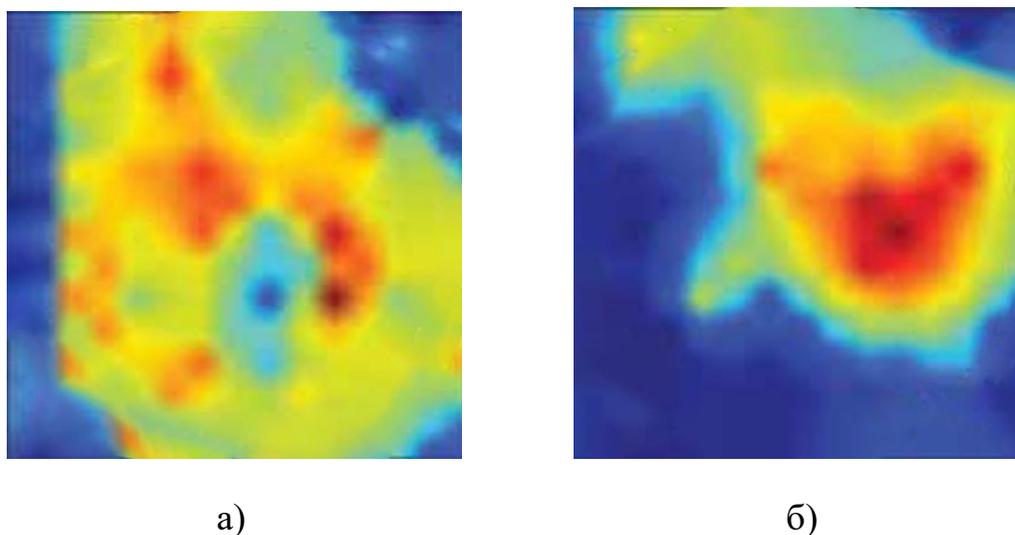


Рисунок 2.21 – Импедансное изображение молочной железы сегмента под электродной матрицей с первой стадией рака молочной железы: а инвазивный рак неспецифического типа; б-узловой рак

Таким образом, предложена трехканальная интеллектуальная биотехническая система, в которой ЛПР, получая соответствующую информацию от первого и третьего каналов, может оценить ее нечеткость, и на основе этой

информации и визуальной биоимпедансной картины, наблюдаемой во втором канале, управлять положением матрицы электродов таким образом, чтобы повысить достоверность информации по другим каналам в ту или иную сторону. Предложенное решение позволяет одновременно анализировать данные экспертом (биоимпедансное изображение) и СНС (обучаемый классификатор), что должно привести к снижению ЛП результатов.

2.3 Выводы второго раздела

1. Предложена модель биоимпеданса при сканировании биоматериала молочной железы, основанная на трехзвенном эквивалентном двухполюснике, отличающаяся двухэтапным способом определения его параметров, заключающемся в том, что на первом этапе определяются параметры первого звена посредством образования отведения между двумя смежными электродами матрицы, параметром второго звена являются параметры эквивалентного двухполюсника на постоянном токе, а параметры третьего звена определяются посредством нейросетевой модели на втором этапе с учетом того, что параметры первых двух звеньев определены на первом этапе. Модель позволяет определять параметры эквивалентного двухполюсника, которые используются в качестве дескрипторов для классификатора риска рака молочной железы при моночастотном и поличастотном биоимпедансном анализе.

2. Разработан классификатор для оценки риска рака молочной железы на основе данных биоимпедансных исследований, использующий в качестве дескрипторов параметры эквивалентных трехзвенных двухполюсников, отличающийся двухуровневой иерархической структурой, на первом иерархическом уровне которой находится нейронная сеть, на ее вход последовательно и синхронно с формированием отведений подаются параметры эквивалентных двухполюсников отведений, а выходы нейронной сети

последовательно записываются в запоминающее устройство, в котором после опроса всех отведений формируется вектор дескрипторов для нейронной сети второго иерархического уровня, в которой интегрируется медицинский риск по всем отведениям матрицы электродов.

3. Предложен алгоритм обучения двухуровневой иерархической искусственной нейронной сети для оценки риска рака молочной железы на основе данных биоимпедансных исследований.

4. Разработан мультимодальный классификатор риска рака молочной железы, отличающийся трехканальным анализом данных, на первом уровне первого канала анализируется дифференциальный риск рака молочной железы по каждому отведению матрицы электродов биоимпедансного преобразователя, а на втором уровне анализируется интегральный риск рака молочной железы по всем отведениям матрицы электродов биоимпедансного преобразователя, в третьем канале посредством сверточной нейронной сети осуществляется бинарная классификация изображений, формируемых на первом уровне первого канала мультимодального преобразователя, а во втором канале формируются моночастотные и поличастотные изображения, предназначенные для экспертной оценки риска рака молочной железы лицом, принимающим решения.

5. Разработана архитектура сверточной нейронной сети, предназначенная для анализа данных в третьем канале мультимодального классификатора риска рака молочной железы, отличающаяся способом формирования из полутонового изображения трех цветных, который основан на методе амплитудного квантования мод.

3 Разработка способа классификации риска рака молочной железы на основе спектроскопии биоимпеданса и с учетом анизотропии биоматериала

3.1 Анализ аналогичных технических решений

Живое вещество - это кристаллоподобная структура, находящаяся в разных фазовых состояниях. Человеческие ткани, такие как кости, мышцы и белое вещество мозга, являются заметно анизотропными. Ткани здорового организма обладают высокой анизотропией и упорядоченной диссимметрией. В раковой опухоли и вокруг нее ткани находятся в аморфном состоянии, которому свойственна изотропия. В тех участках организма, где преобладает изотропия, возникает та или иная патология. Там, где степень изотропии наиболее выражена, возникает рак. Из физики твердого тела известно, что при утрате анизотропии средой изменяются ее оптические, электромагнитные, тепловые, механические и т.д. свойства. При обработке оперативно удаленного макропрепарата жидким кристаллом и фотографировании в проходящем поляризованном свете жидкий кристалл полностью поглощает поляризованный свет, показывая изотропию опухолевых тканей. Анизотропными здоровыми тканями он не поглощается, поэтому мы видим резкую границу между раковыми и здоровыми тканями[28]. Таким образом, патологические образования нарушают анизотропию биоматериалов, что, в частном случае, приводит к снижению электропроводности биоматериала. На этой основе разработаны множество способов для классификации риска онкологических заболеваний. К наиболее известным из них относятся следующие.

Известен способ выявления онкологических заболеваний, основанный на контроле анизотропии живых тканей, включающий исследование биологического материала, отличающийся тем, что срез исследуемой ткани обрабатывают 50%-

ным раствором нематического жидкого кристалла, исследуют с помощью поляризационного микроскопа и при обнаружении недекорированных жидким кристаллом различных тканевых участков в гистологическом препарате диагностируют злокачественную опухоль [21]. Недостаток способа заключается в том, что способ не является неинвазивным и эксперименты проводят с живой тканью *invitro* [28].

Известен способ электрической импедансной визуализации МЖ, заключающийся в том, что между ручным опорным электродом, удерживаемом на виртуальной земле, и измерительным электродом на зонде в виде прямоугольной матрицы электродов, прикладывается переменное напряжение 1...2,5 В. Ручной электрод представляет собой металлический цилиндр (диаметр 3,4 см, длина 12 см) или зажим-прищепку, используемый в качестве электродов в электрокардиографических исследованиях, а матрица электродов содержит плоский массив 16×16 прямоугольных электродов, разделенных прямоугольной решеткой (рисунок 3.1).

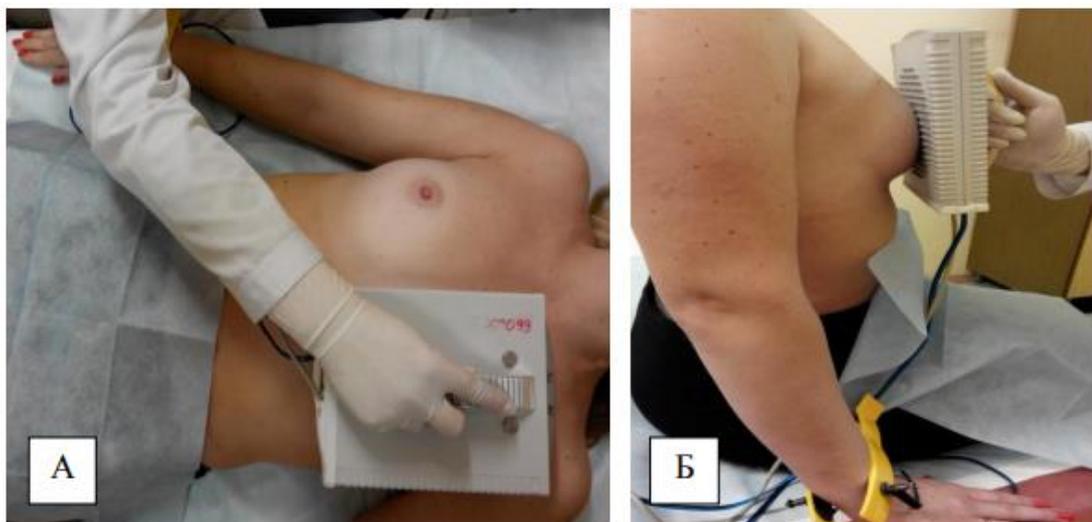


Рисунок 3.1 - Общий вид исследования: А- лежа на спине; Б-сидя

Каждый электрод имеет площадь 3×3 мм. Межцентровое расстояние между электродами составляет 4 мм, оставляя 1 мм пространства между соседними электродами. Защитное кольцо в виде металлической полосы шириной 7 мм

окружает зону зондирования для предотвращения электрических краевых эффектов. В качестве среды между чувствительной зоной и поверхностью груди используется проводящий гель. Ток проходит от руки пациента к высокопроводящей грудной мышце, которую можно рассматривать как изопотенциальную плоскость.

Таким образом, между грудной мышцей и зондом, прижатым к груди лежащего пациента, создается примерно параллельная электрическая конфигурация. Исходя из этой конфигурации, прижатие зонда к груди врачом во время обследования уменьшает расстояние между измерительным зондом и грудной мышцей, что повышает чувствительность для обнаружения искаженного электрического поля, вызванного наличием злокачественной опухоли. В диапазоне частот измерения 50 Гц ... 20 кГц рассчитываются амплитуда и фаза индуцированного тока на каждом измерительном электроде матрицы электродов. Сигнал источника зондирующего тока также дискретизируется и служит в качестве опорного сигнала. Эти сигналы в сочетании с передаточной функцией системы используются для расчета сопротивления биоматериала в цепи каждого электрода.

Карты, связанные с проводимостью и емкостью, отображаются на мониторе в виде полутонового изображения. Поскольку раковые опухоли имеют относительно высокую проводимость и проницаемость по отношению к окружающим здоровым тканям, раковая опухоль вызывает усиление сигналов тока, измеряемых электродами вблизи очага поражения. Поражение отображается в виде очагового яркого пятна на картах проводимости и емкости. Таким образом, на полутоновых изображениях рак визуализируется как очаговое белое пятно [35, 64, 116].

Основные ограничения этого способа можно суммировать следующим образом: 1) ложные срабатывания, вызванные артефактами, такими как пузырьки воздуха, мешающие кости, мышцы и поверхностные повреждения кожи, что приводит к измерению высокой проводимости или ярким пятнам; 2) ограниченная максимальная глубина измерения - 3...3,5 см, что препятствует выявлению

поражений, расположенных близко к грудной стенке; 3) невозможно локализовать позитивное поражение для биопсии; 4. при диагностическом исследовании измеряют электрическое сопротивление биоматериала, в то время как информацию о функциональном состоянии биоткани несет ее удельная электропроводность.

Качественную картину распределения удельной электропроводности по биоматериалу может дать контроль анизотропии электрической проводимости. Но способ не позволяет исследовать анизотропию электрической проводимости биотканей *in vivo*, так как измерение происходит только между двумя потенциальными электродами, а изменение направления зондирующего тока в исследуемой биологической ткани связано с перемещением электродов, что приводит к существенным погрешностям и временным задержкам, во время которых живая ткань изменяет свои электрические свойства в результате жизнедеятельности и внешних воздействий, что снижает ценность исследования[20].

Наиболее близким к предлагаемому техническому решению является способ контроля анизотропии проводимости биоткани, в котором посредством матрицы электродов в форме кольца возбуждают ток в цилиндрическом БО. Пара электродов на этом кольце – это два электрода, лежащие на оси, образованной одним и тем же диаметром кольца. В электродной матрице каждая пара электродов может быть, как токовой, так и измерительной. Пары электродов формирует блок коммутации. Блок коммутации состоит из двух аналоговых мультиплексоров и двух аналоговых демультимплексоров. В качестве генератора зондирующего тока используют два ЦАП и микроконтроллер. Выбранная блоком коммутации измерительная пара электродов подключается к инструментальному усилителю (ИУ). Усиленный измерительный сигнал с ИУ подается на блок детекторов, в котором осуществляется синхронное детектирование измерительного сигнала. Активную и реактивную составляющую напряжения на измерительных электродах преобразует из аналогового в цифровой вид АЦП. Результат преобразования поступает в микроконтроллер для хранения и анализа.

Для контроля амплитуды зондирующего тока используется измерительный (токовый) резистор, последовательно включенный в цепь зондирующего тока, ИУ и амплитудный детектор. Показатель анизотропии электрической проводимости оценивается дисперсией множества $\{U\psi_{i+1}/U\psi_0\}$, где $i=0, \dots, N-1$, $U\psi_{i+1}$ -напряжение на паре измерительных электродов направления ψ_{i+1} , $U\psi_0$ - напряжение на паре измерительных электродов направления ψ_0 , $\psi_i = \psi_0 + \frac{360}{N} \cdot i$. Для визуализации результатов измерения, а также для длительного хранения результатов, настройки параметров устройства используется ЭВМ [19].

К недостаткам этого способа относятся: 1) способ осуществляет контроль анизотропии только цилиндрических объектов; 2) для адекватного контроля анизотропии биоимпеданса необходимо одновременно анализировать импеданс биоматериала не только внутри матрицы электродов, но и в близлежащих окрестностях; 3) способ имеет ограничения в разрешающей способности; 4) для классификации риска онкологических заболеваний необходима СППВР в виде обучаемых классификаторов медицинского риска.

Технической задачей предлагаемого способа является повышение эффективности диагностики онкологических заболеваний МЖ за счет учета анизотропии биоимпеданса и использования системы искусственного интеллекта при получении и классификации биоимпедансного изображения МЖ.

3.2 Общая характеристика способа

Способ классификации риска РМЖ на основе спектроскопии биоимпеданса и с учетом анизотропии биоматериала осуществляется посредством того, что в известном способе оценки риска РМЖ, заключающимся в сканировании поверхности кожи МЖ посредством формирования отведений путем включения в

цепь генератора зондирующего тока биоматериала МЖ, получения графика Коула импеданса биоматериала, включенного в цепь генератора, для формирования отведений используют четыре матрицы электродов, размером $4 \times 4 = 16$ электродов каждая. Иллюстрация принципа формирования отведений посредством четырех матриц электродов показана на рисунке 3.2.

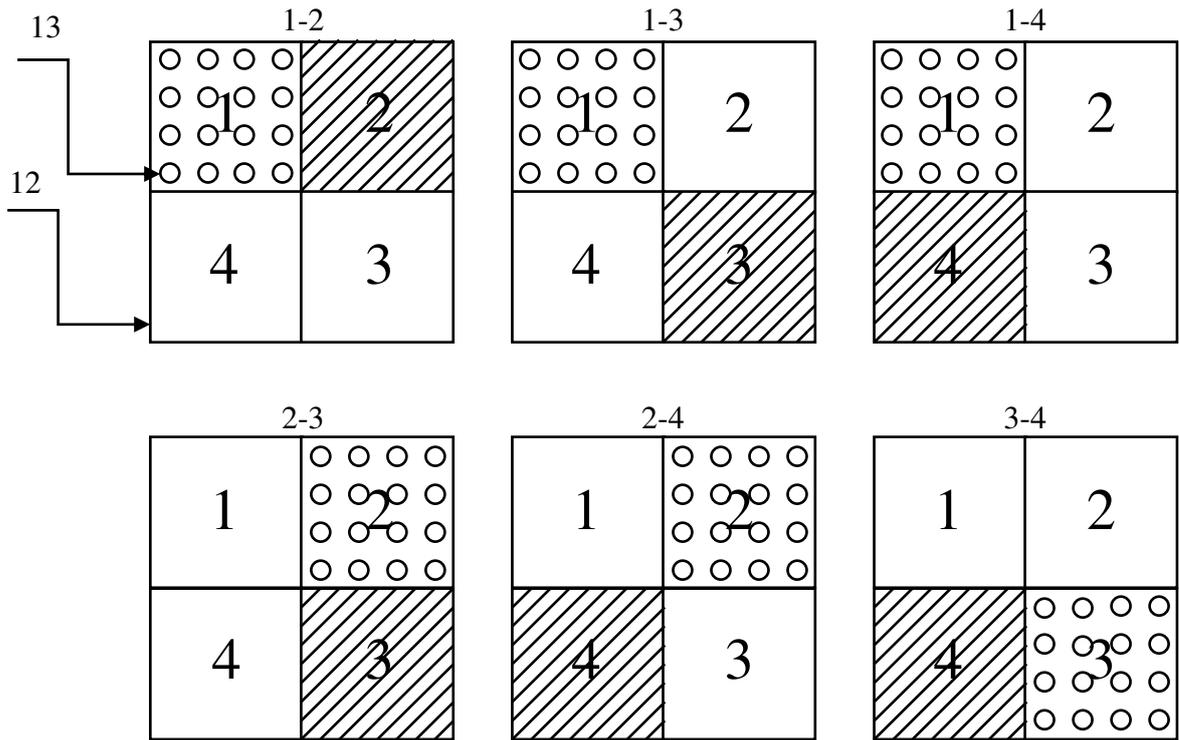


Рисунок 3.2 - Иллюстрация принципа формирования отведений посредством четырех матриц электродов: 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4 – топологические структуры, формирующие отведения, чувствительные к анизотропии электропроводности биоматериала; 12 - подложка, на которой формируются топологии 1-2...3-4; 13 – электроды, предназначенные для формирования отведений

Отведение образуется посредством подключения биоматериала МЖ в цепь к одному из электродов матрицы 1, 2, 3 и ко всем электродам одной из матриц 2, 3, 4, электроды которых образуют единый индифферентный электрод (рисунок 3.2). Путем последовательного подключения электродов матриц 1, 2 и 3 в

измерительную цепь и формированием из матриц 2, 3, 4 индифферентных электродов получают шесть топологических структур зондирующего тока в девяносто шести отведениях.

В каждом отведении из графика Коула выделяют шесть дескрипторов из его реальной составляющей и шесть дескрипторов из его мнимой составляющей, которые поступают на 16 нейронных сетей (рисунок 3.3) первого иерархического уровня обучаемого классификатора риска онкологического заболевания МЖ.

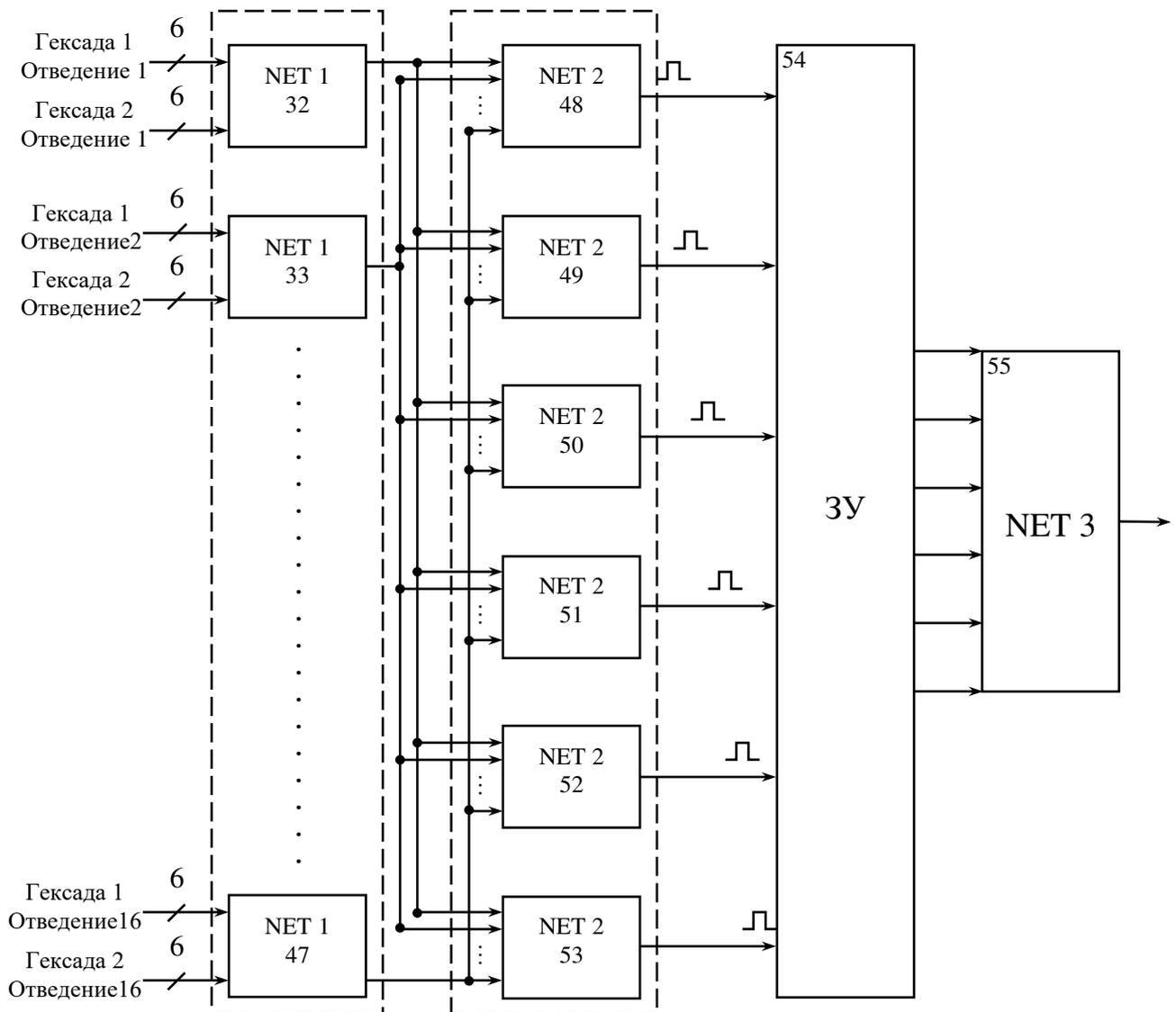


Рисунок 3.3 - Структура обучаемого многоуровневого классификатора риска онкологического заболевания молочной железы

Второй иерархический уровень классификатора агрегирует решения нейронных сетей первого уровня, принадлежащих одной и той же топологической структуре, и состоит из шести нейронных сетей (рисунок 3.3). Учитывая, что формирование топологических структур разнесены во времени, решения нейронных сетей второго уровня хранятся в запоминающем устройстве (ЗУ) и по окончании сканирования подаются на нейронную сеть третьего уровня, с выхода которого снимается величина риска онкологического заболевания МЖ (рисунок 3.3).

Классификатор, структура которого представлена на рисунке 3.3, построен на основе дескрипторов, полученных посредством спектроскопии биоимпеданса в 96 отведениях, состоит из трех иерархических уровней. Первый уровень содержит 16 обучаемых классификаторов 32...47, на входы которых подаются по две гексады дескрипторов, полученных из графиков Коула каждого из 96 отведений. Так как отведения сгруппированы в шесть топологических структур, которые формируются в последовательные моменты времени, то результаты шести классификаторов второго иерархического уровня 48...53 необходимо хранить до завершения формирования всех 96 отведений. Для этого используется ЗУ 54. После завершения цикла опроса 96 отведений снимается информация о риске онкологического заболевания с выхода классификатора 55 третьего иерархического уровня. Схема алгоритма классификации риска онкологического заболевания МЖ согласно предлагаемого способа представлена на рисунке 3.4.

Цикл, организованный в блоке 56, осуществляет наполнение запоминающего устройства 54 (рисунок 3.4). Цикл, реализованный блоком 57, осуществляет последовательное формирование дескрипторов для шести нейронных сетей второго иерархического уровня. Дескрипторы формируются из графиков Коула, которые определяются в блоке 58. Пример графика Коула импеданса биоматериала, представленного в виде действительной и мнимой части, представлен на рисунке 3.5, а способ формирования гексад на основе этих графиков описан в [35, 41]. Графики Коула получают согласно алгоритма, схема которого представлена на рисунке 3.6.

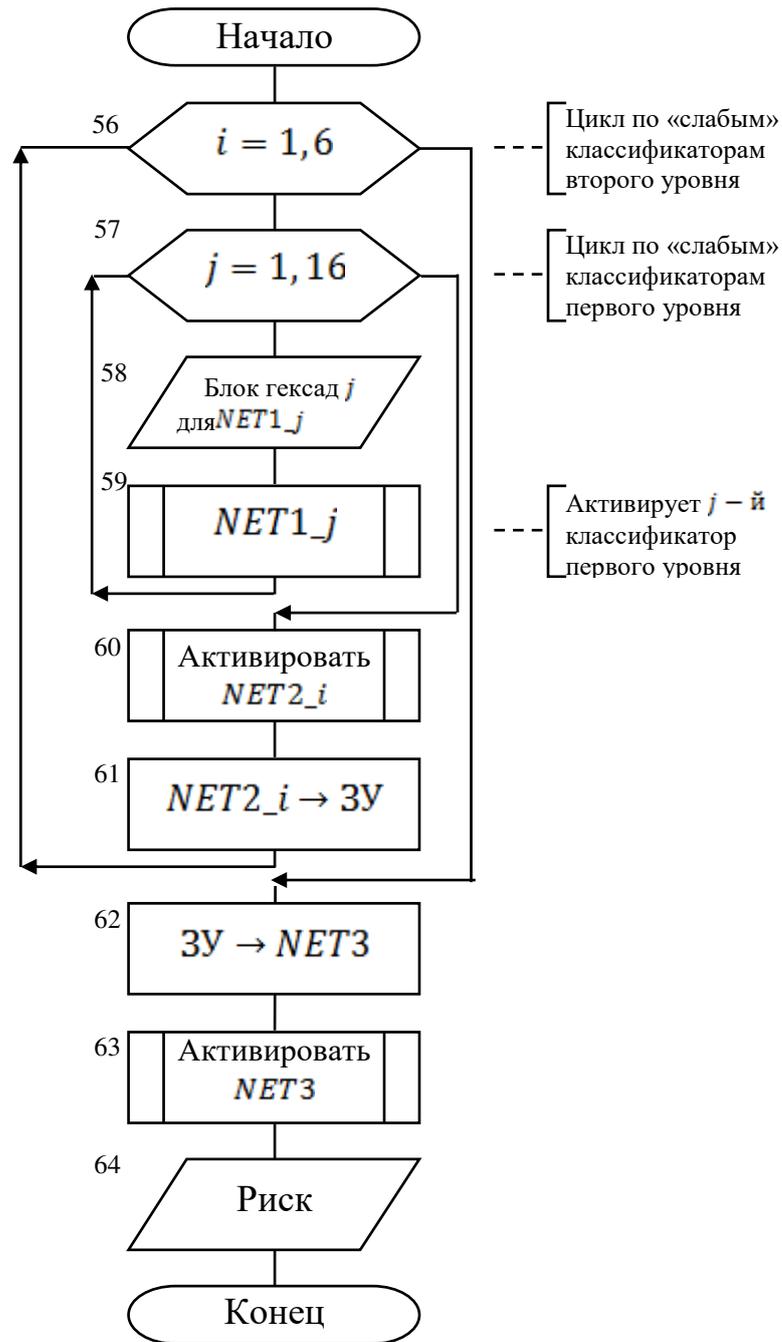


Рисунок 3.4 -Схема алгоритма классификации онкологического заболевания молочной железы

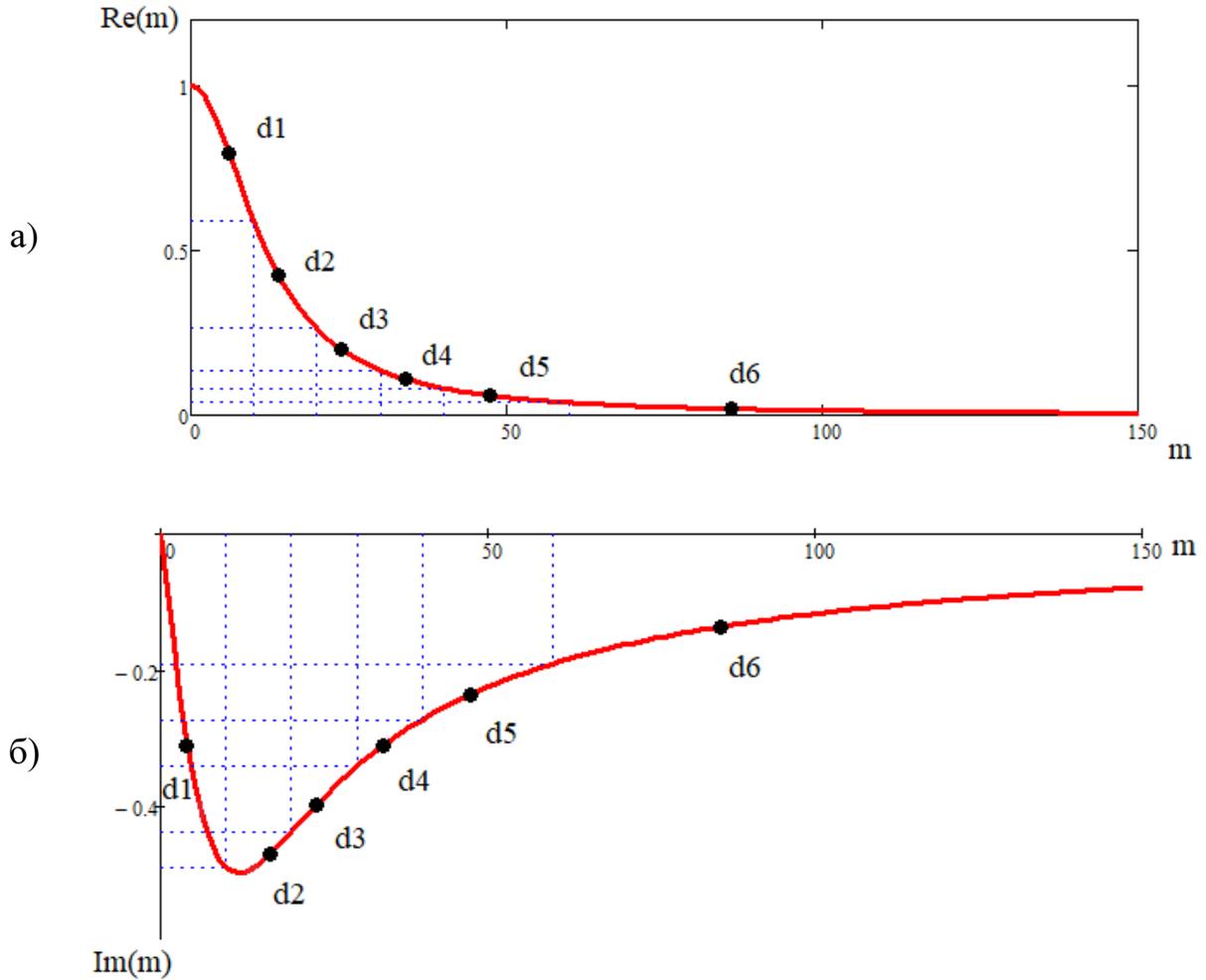


Рисунок 3.5- Пример формирования дескрипторов в виде гексад для нейронных сетей первого уровня классификатора риска онкологического заболевания молочной железы

В блоках 21 и 22 задаются начальные условия для сканирования, то есть индексы сигнального сегмента и индифферентного сегмента. Блоки 23 и 24 обеспечивают получение графиков Коула для 16 отведений сигнального сегмента при фиксированном индифферентном сегменте. Первый сигнальный сегмент должен дать по 16 отведений с каждым из трех индифферентных сегментов. Это обеспечивают блоки 25 и 26. После получения 48 отведений для первого сегмента переходим к получению отведений для второго сегмента.

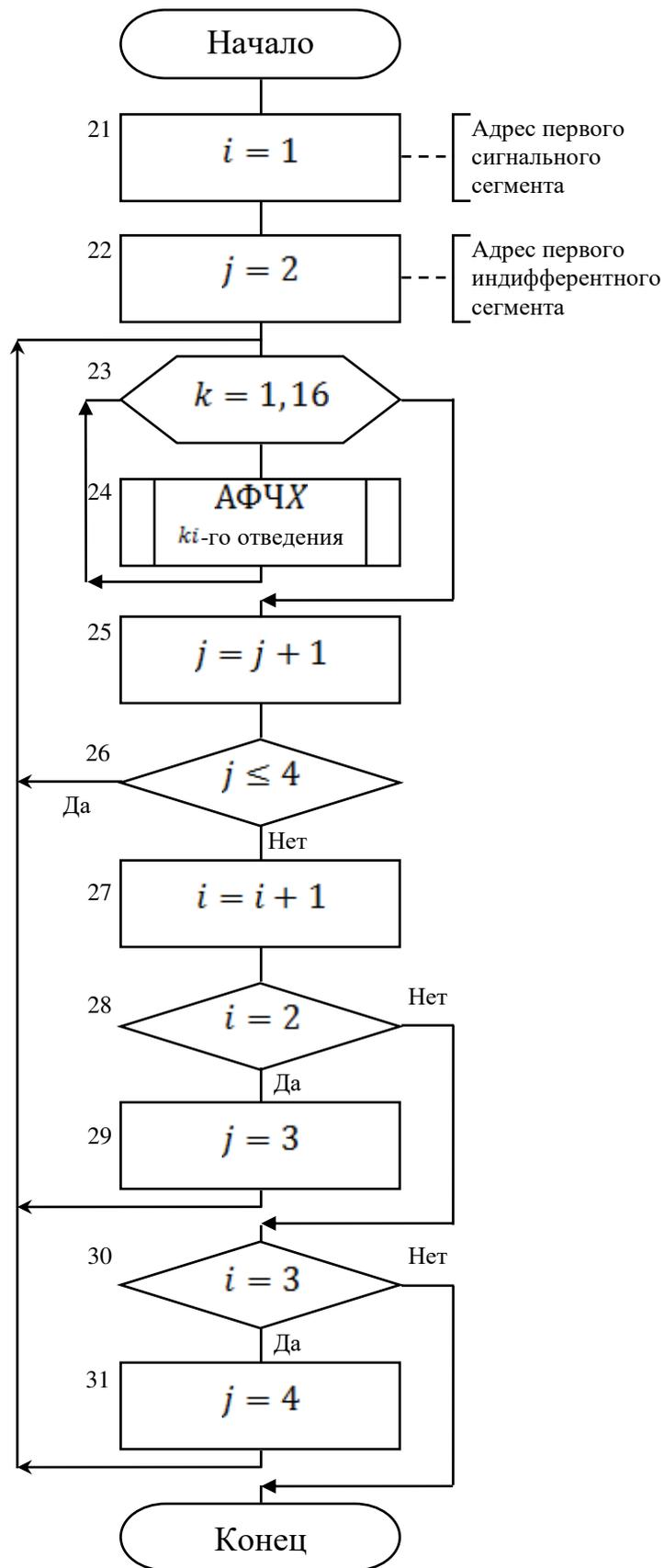


Рисунок 3.6 - Схема алгоритма получения графиков Коула в отведениях при использовании четырех матриц электродов и шести топологий зондирующего тока

Так как отведения с первым сегментом уже получены, то второй сегмент может иметь только 32 отведения с третьим и четвертым сегментами. Поэтому после опроса всех электродов сигнального сегмента необходимо организовать следующий сигнальный сегмент (блок 27), но при этом проверить его индекс (блок 28), так как в зависимости от его значения выполняются различные процедуры. Если сигнальный сегмент действительно второй, то для него должны быть реализованы индифферентные сегменты с индексами 3 и 4. В блоке 29 устанавливается первый из этих индексов. Затем повторяется цикл из блоков 23...29, который завершается переходом к сигнальному сегменту с индексом три (блоки 27, 28 и 30). Для сигнального сегмента с индексом три может быть только один индифферентный сегмент с индексом четыре. Поэтому, если в блоке 30 установлено, что сигнальный сегмент имеет индекс 3, то для него устанавливается в блоке 31 индекс индифферентного сегмента равный четыре и выполняются процедуры, предусмотренные блоками 23 и 24.

После получения 16 графиков Коула, соответствующих одной из шести топологических структур тока зондирования, и получения 32 гексад информативных признаков, с выхода соответствующего классификатора второго иерархического уровня снимается частный риск (блоки 59 и 60) и помещается в ЗУ 54 (блок 61).

После перебора всех топологических структур тока зондирования, активируются выходы ЗУ 54 (блок 62) и значение МР снимается с выхода классификатора 55 (блоки 63 и 64).

Таким образом, представленный способ позволяет определить риск онкологического заболевания по результатам спектроскопии биоимпеданса в области дислокации матрицы электродов и учитывает анизотропию биоимпеданса, которая является одним из релевантных признаков онкологического заболевания. Способ также позволяет контролировать реакции организма на лечебно-оздоровительные процедуры, следовательно, позволяет осуществлять управление планом лечения.

3.3 Устройство для реализации способа

Осуществление способа осуществляется с помощью устройства, функциональная схема которого представлена на рисунке 3.7. Устройство осуществляет зондирование биоматериала МЖ в экспериментах *in vivo* посредством четырех матриц электродов 1...4, каждая из которых содержит 16 электродов, образующих четыре ряда, каждый из которых состоит из четырех электродов (рисунок 3.2). Отведение образуется посредством подключения биоматериала МЖ в цепь к одному из электродов матрицы и ко всем электродам одной из смежных матриц, которые образуют единый индифферентный электрод.

Микроконтроллер 9 управляет сбором сырых данных и передает их в ЭВМ 11, которая осуществляет их классификацию и визуализацию. Путем последовательного подключения электродов матриц 1, 2 и 3 (рисунок 3.2) в измерительную цепь и формированием из матриц 2, 3, 4 индифферентных электродов (рисунок 3.2) получают шесть топологических структур зондирующего тока в девятости шести отведениях. На рисунке 3.2 показаны эти шесть топологических структур, которые кодируются по правилу движения по часовой стрелке как 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4. В этом коде первая цифра – это номер матрицы, которая формирует первые электроды отведения, а вторая цифра – номер матрицы, которая формирует второй электрод отведения.

Принцип формирования отведений иллюстрирует функциональная схема блока коммутации 5, представленная на рисунке 3.8. Блок коммутации содержит три демультимплексора 15...17, предназначенных для образования первого электрода отведений посредством подключения генератора зондирующего тока 10 к одному из электродов электродных матриц (ЭМ) 1...3, и три коммутатора 18...20, предназначенных для образования второго электрода отведения из шестнадцати электродов одной из матриц 2...4 путем подключения всех ее электродов к токовому резистору 6.

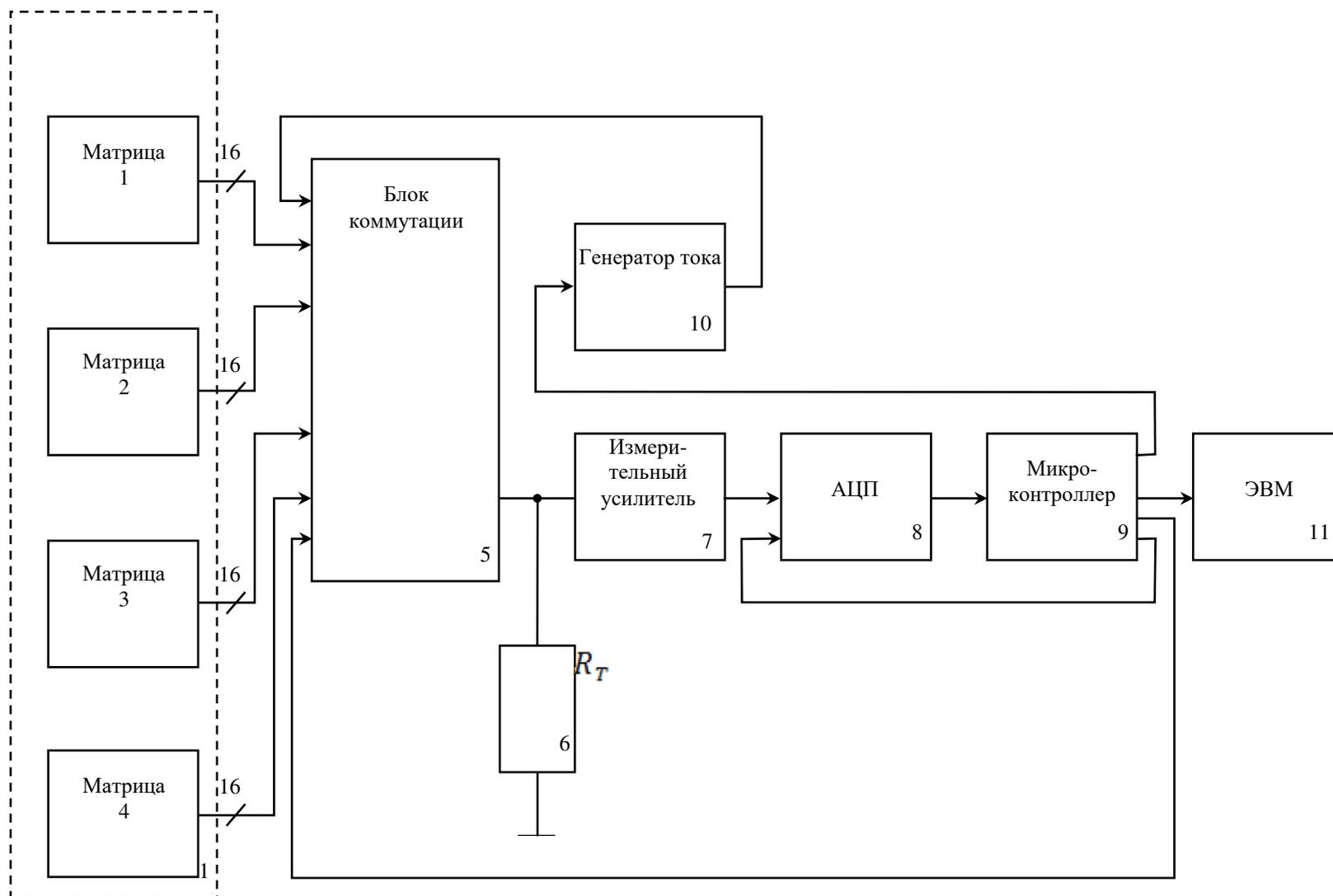


Рисунок 3.7-Функциональная схема устройства для получения сырых данных для обучаемого классификатора риска рака молочной железы

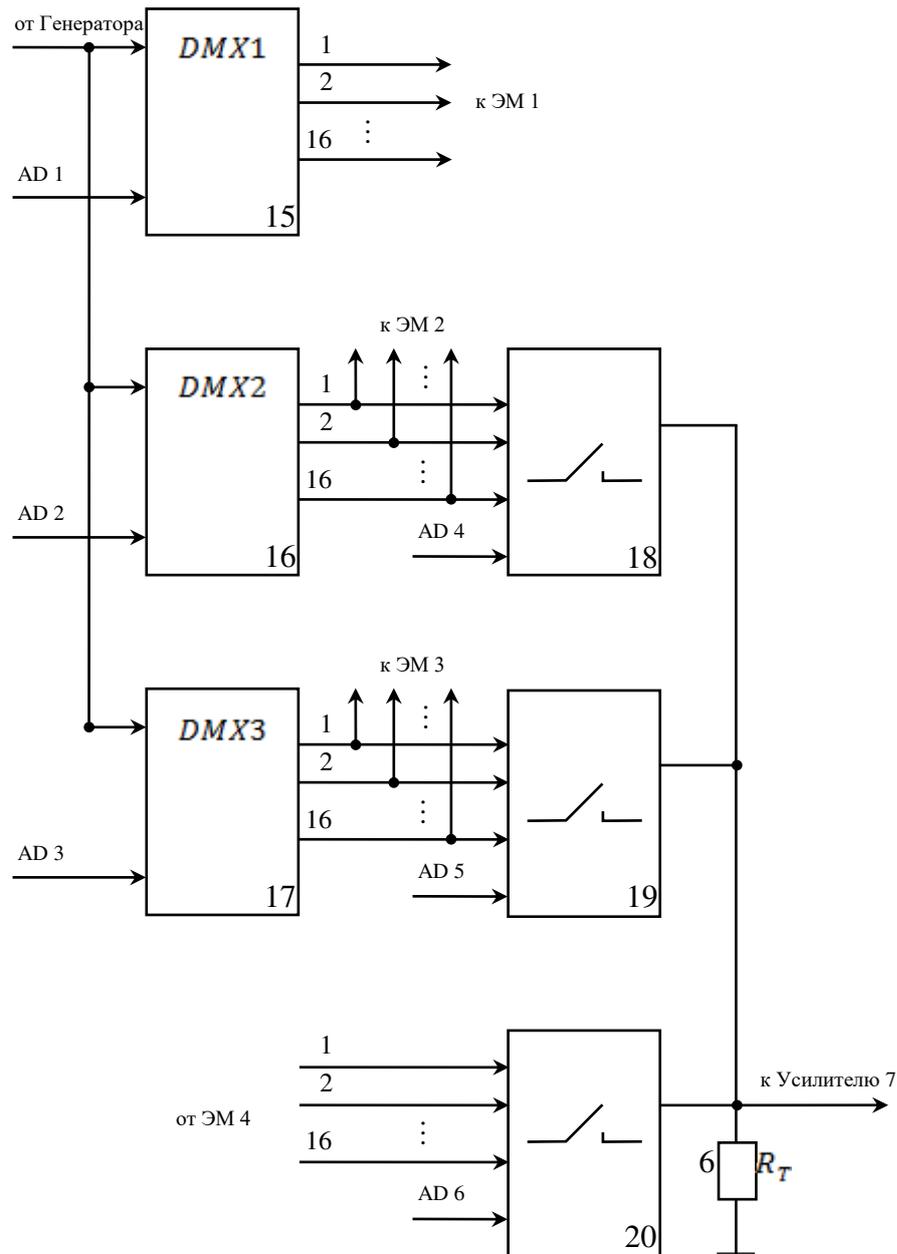


Рисунок 3.8-Функциональная схема блока коммутации, предназначенного для формирования отведений посредством четырех матриц электродов

Блок коммутации позволяет сформировать 96 отведений. Для каждого отведения посредством генератора 10, ИУ 7 и АЦП 8 осуществляется формирование графика Коула. Технология определения графика Коула сводится к измерению импеданса биоматериала, включенного в отведение, на выбранном диапазоне частот, и подробно описана в [14, 25].

На рисунке 3.6 представлена схема алгоритма формирования отведений посредством блока коммутации 5, которым управляет микроконтроллер 9. В цикле (блок 23) осуществляется формирование 16 отведений, соответствующих коду, заданному идентификаторами i и j . В блоке 24 определяются графики Коула текущего ki отведения, где k – номер электрода в электродной матрице с номером k . Здесь идентификатор i соответствует первой цифре в коде отведения, а идентификатор j – коду второй цифры. Блоки 25, 26, 27, 28, 29, 30 и 31 формируют коды 96 отведений согласно рисунку 3.2.

После исследования графика Коула биоимпеданса было установлено, что амплитудный диапазон компонент биоимпеданса целесообразно разбить на шесть поддиапазонов (рисунок 3.5). При этом эти поддиапазоны желательно выделить не на амплитудной, а на частотной оси, так как при этом отпадает необходимость в нормировании отсчетов $Re(m)$ и $Im(m)$. В итоге для $Re(m)$ получили следующие частотные диапазоны: $df1(0;10)$, $df2(10;20)$, $df3(20;30)$, $df4(30;40)$, $df5(40;60)$, $df6(60;150)$. В каждом поддиапазоне с номером g находим медиану $Re(\text{med}_g)$ или $Im(\text{med}_g)$, отсчет которой используем в качестве компоненты вектора дескрипторов, построенного по этому суррогатному маркеру. Для каждого графика Коула формируется два вектора информативных признаков, которые назовем гексадами [29].

3.4 Конструкция биоимпедансного преобразователя

Конструктивно матрицы электродов 1...4 выполнены на одной подложке 12 на которой расположены 64 электрода 13 (рисунок 3.9). При проектировании ЭМ для биоимпедансных исследований необходимо учитывать, что собственно электродами являются проводящие площадки толщиной несколько микрон в форме круга диаметром 1...4 мм или прямоугольника аналогичных размеров,

полученные путем избирательного травления полиимидной пленки [1]. Пример конструкции матриц электродов представлен на рисунке 3.10 [17, 19, 20].

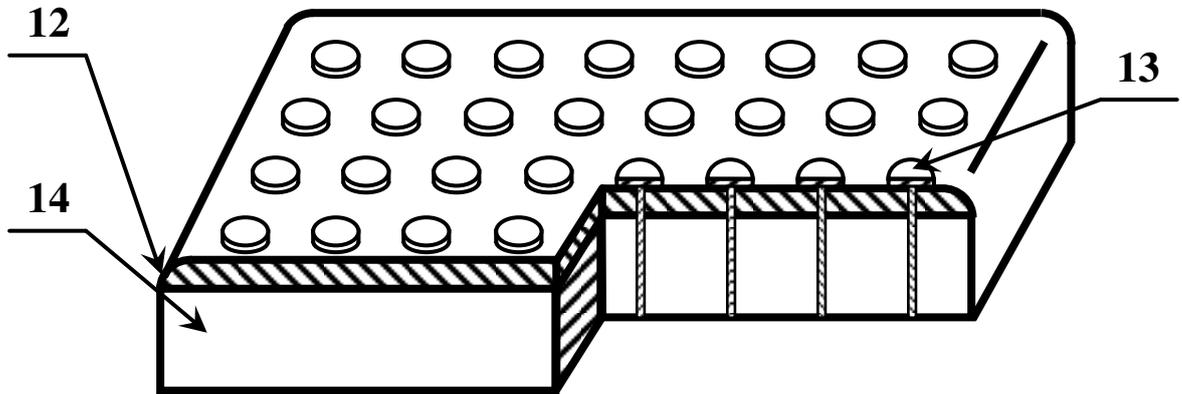


Рисунок 3.9 - Эскиз биоимпедансного преобразователя с четырьмя матрицами электродов

Матрица электродов, формируется из вакуум-осажденных металлических пленок на полиимиде. Конструкция односторонней гибкой печатной платы с двухсторонним доступом приведена на рисунке 3.11.

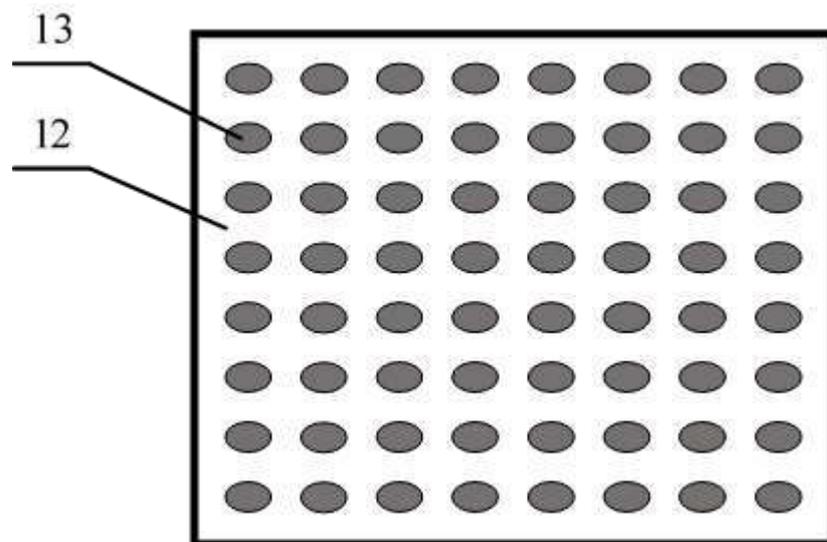


Рисунок 3.10 -Топология электродов на лицевой стороне полиимидной пленки, из которых формируются четыре матрицы электродов

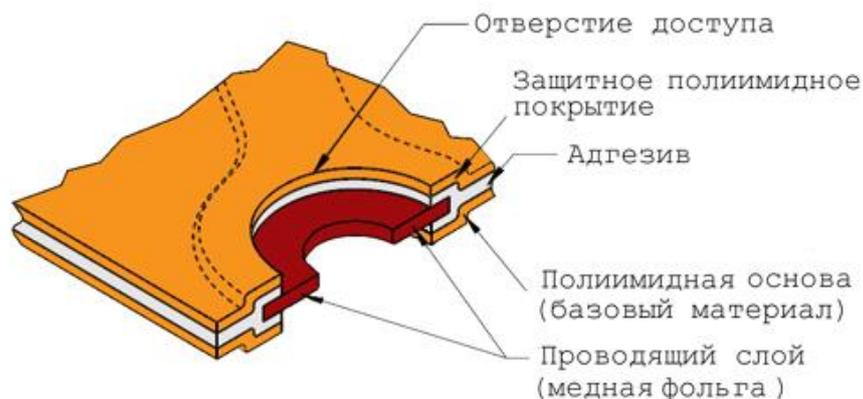


Рисунок 3.11 - Конструкция односторонней гибкой печатной платы с двухсторонним доступом

Основными мотивами для применения гибких печатных плат (рисунок 3.11) являются:

- динамическая гибкость, что позволяет плотно прижать электроды к биоматериалу независимо от его формы и эластичности;
- уменьшение размера конструкции ЭМ;
- уменьшение веса (50-70% при замене проводного монтажа, до 90% при замене жестких плат);
- улучшение технологичности сборки;
- уменьшение стоимости сборки (уменьшение числа операций);
- улучшение надежности (уменьшение числа уровней соединений).

Методом химического травления полиимидной пленки в центре проводящих площадок делаются отверстия диаметром 50...70 мкм для того, чтобы осуществить коммутационные топологии на обратной стороне полиимидной пленки. Топология проводящих площадок для такой матрицы (лицевая сторона полиимидной пленки) представлена на рисунке 3.10 [1]. Матрица электродов присоединена к соответствующим входам коммутаторов и мультиплексоров блока коммутации 5 (рисунок 3.7) посредством кабеля.

Конструкция биоимпедансного преобразователя с четырьмя матрицами электродов показан на рисунке 3.12.

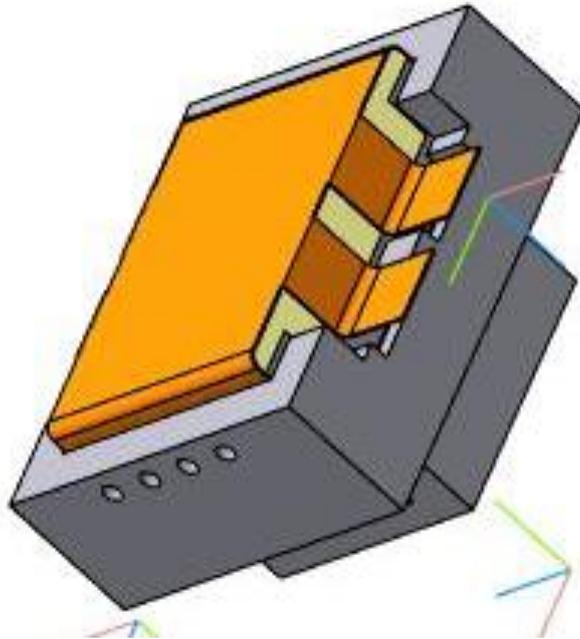


Рисунок 3.12 -Конструкция биоимпедансного преобразователя, используемого для спектроскопии импеданса молочной железы

Общий вид сборочных единиц биоимпедансного преобразователя рисунок 3.12 показан на рисунке 3.13.

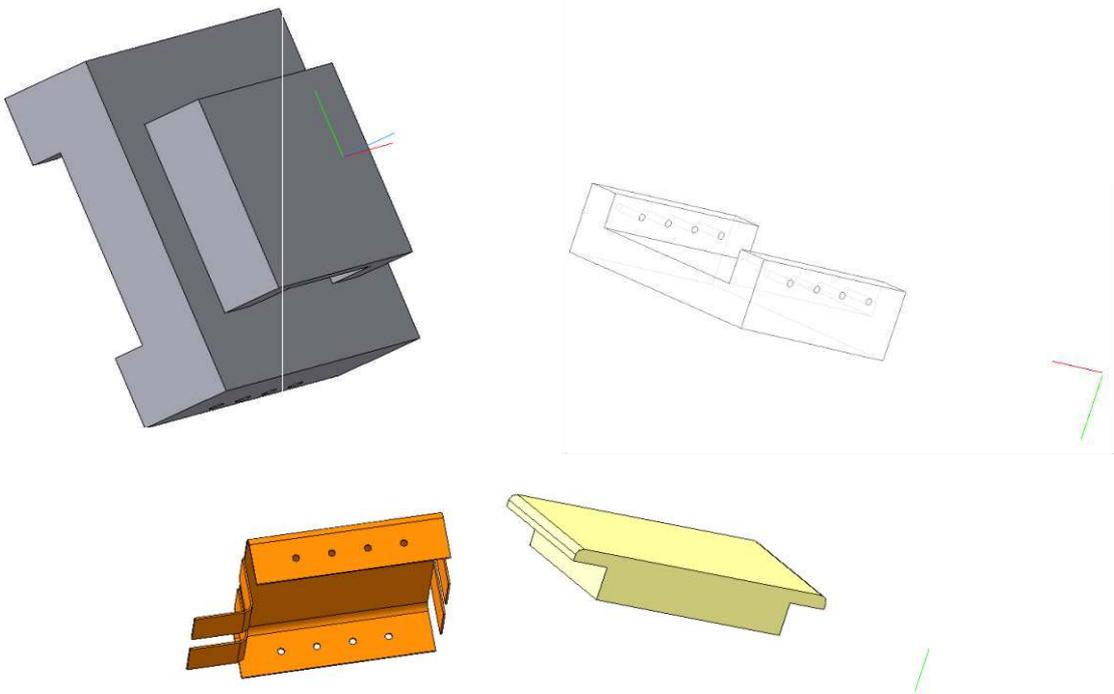


Рисунок 3.13 - Общий вид сборочных единиц биоимпедансного преобразователя

На полиимидную пленку 12 (рисунок 3.10 и рисунок 3.11) наносят (методом литографии) 64 электрода 13 (матрица 8×8). Полиимидная пленка с нанесенной на нее топологией электродов (рисунок 3.2) устанавливается на эластичную подложку 14, которая помещается в жесткий корпус биоимпедансного преобразователя (рисунок 3.12).

3.5 Выводы третьего раздела

1. Проведенные исследования показали, что из литературных источников неизвестен способ биоимпедансных исследований в широких диапазонах частот зондирующего тока, позволяющий учитывать свойства анизотропии импеданса биоматериала.

2. Разработан способ оценки риска рака молочной железы, основанный на спектроскопии биоимпеданса и учитывающий анизотропию биоматериала, заключающийся в сканировании поверхности кожи молочной железы посредством формирования отведений путем включения в цепь генератора тока биоматериала молочной железы и получения графика Коула импеданса этого биоматериала, отличающийся тем, что для формирования отведений используют четыре матрицы электродов 1, 2, 3 и 4, каждая из которых содержит $4 \times 4 = 16$ электродов, а отведение образуется посредством подключения биоматериала молочной железы между одним из электродов одной из матриц 1, 2 и 3 и всеми электродами одной из матриц 2, 3 и 4, электроды которых объединяют и образуют единый индифферентный электрод; путем последовательного подключения электродов матриц 1, 2 и 3 в измерительную цепь и формированием из матриц 2, 3, 4 индифферентных электродов, получают шесть топологических структур зондирующего тока в девятосю шести отведениях, при этом в каждом из 16

отведений одной топологической структуры из графика Коула выделяют шесть дескрипторов из его реальной составляющей и шесть дескрипторов из его мнимой составляющей, которые поступают на 16 нейронных сетей первого иерархического уровня обучаемого классификатора риска онкологического заболевания молочной железы, второй уровень классификатора агрегирует решения нейронных сетей первого уровня, принадлежащих одной и той же топологической структуре, и состоит из шести нейронных сетей, с учетом того, что формирование топологических структур разнесены во времени, решения нейронных сетей второго иерархического уровня хранятся в запоминающем устройстве, и по окончании сканирования биоматериала молочной железы подаются на нейронную сеть третьего иерархического уровня, с выхода которого снимается величина риска онкологического заболевания молочной железы.

3. Разработано устройство для получения сырых данных для обучаемого классификатора риска рака молочной железы, содержащее последовательно соединенные четырехсекционную матрицу электродов, блок коммутации, измерительный усилитель, аналого-цифровой преобразователь, микроконтроллер и ЭВМ, генератор тока, входом подключенный к микроконтроллеру, а выходом – к пятому входу блока коммутации, и токовый резистор, первым выводом подключенный к выходу блока коммутации, а вторым – к общей шине.

4. Разработан комплект алгоритмов для сканирования электропроводности биоматериала молочной железы и формирования дескрипторов для классификаторов риска рака молочной железы.

5. Разработана конструкция биоимпедансного преобразователя, содержащая полиимидную подложку с нанесенной на нее методом фотолитографии матрицы электродов, позволяющая оценить анизотропию электропроводности биоматериала и использовать полученную информацию для формирования дескрипторов для классификаторов риска рака молочной железы.

4 Экспериментальные исследования мультимодального классификатора риска рака молочной железы

4.1 Программно-аппаратные средства для биоимпедансных исследований риска рака молочной железы

Для проведения биоимпедансных исследований использовалось устройство сбора данных (УСД), выполненное по аналогам, описанным в [30-33]. Согласование устройства биоимпедансной спектроскопии с БО обеспечивается посредством усилителей, включенных на выходе ЦАП и на входах АЦП УСД, и находящихся в автономном модуле устройства связи с БО (УСО). В зависимости от того, какая модель эквивалентного двухполюсника создается, УСД выполняется в двух исполнениях. На рисунке 4.1 представлена структурная схема УСД при моделировании эквивалентного двухполюсника с импедансом Z_2 . На каждый электрод матрицы электродов через усилитель подается зондирующий ток, генерируемый ЦАП. Конкретно, какой из 256 электродов подключен к усилителю, определяет демultipлексор. При этом индифферентный электрод подключен к БО постоянно, независимо от того, какой из электродов матрицы электродов выбран демultipлексором. Инжектируемый в БО ток замыкается через индифферентный электрод и токовый резистор R_T . С резистора R_T снимается напряжение, которое через усилитель поступает на АЦП.

На рисунке 4.2 показана структурная схема УСД при моделировании эквивалентного двухполюсника с импедансом Z_1 . Здесь используются два мультимплексора (мультимплексор и демultipлексор). Демultipлексор выбирает первый электрод отведения, а мультимплексором выбирается второй электрод отведения. К выходам демultipлексора подключены все 256 электродов матрицы электродов, а ко входам мультимплексора подключены 255 электродов матрицы, первый электрод не подключается, так как отведение образуется парой разных электродов. Если к мультимплексору в качестве 256 электрода подключить

индифферентный электрод, то схемы рисунок 4.1 и рисунок 4.2 объединяются в одну универсальную.

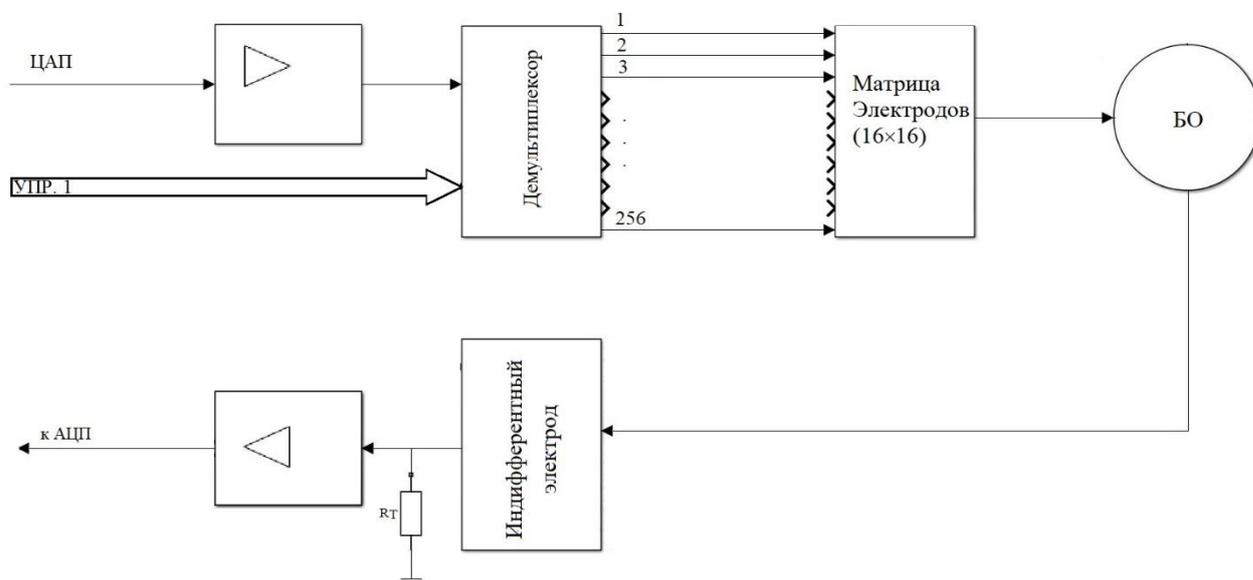


Рисунок 4.1 - Структурная схема устройства сбора данных при моделировании эквивалентного двухполюсника с импедансом Z_2

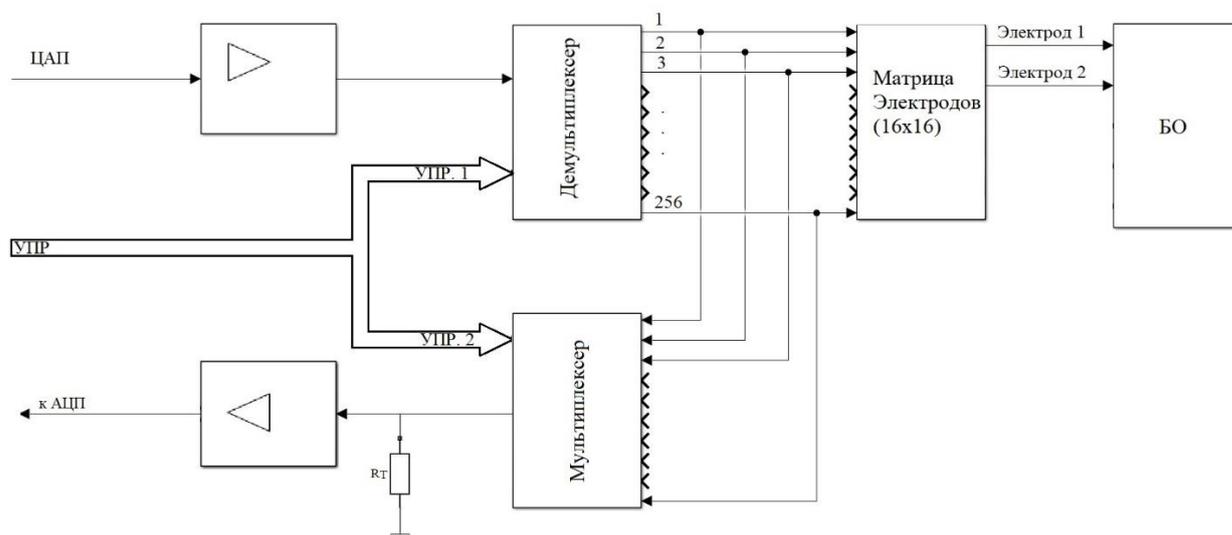


Рисунок 4.2 - Структурная схема устройства сбора данных при моделировании эквивалентного двухполюсника с импедансом Z_1

Для согласования ЦАП и АЦП микроконтроллера с БО используем УСО. Схема электрическая принципиальная этого модуля представлена на рисунке 4.3.

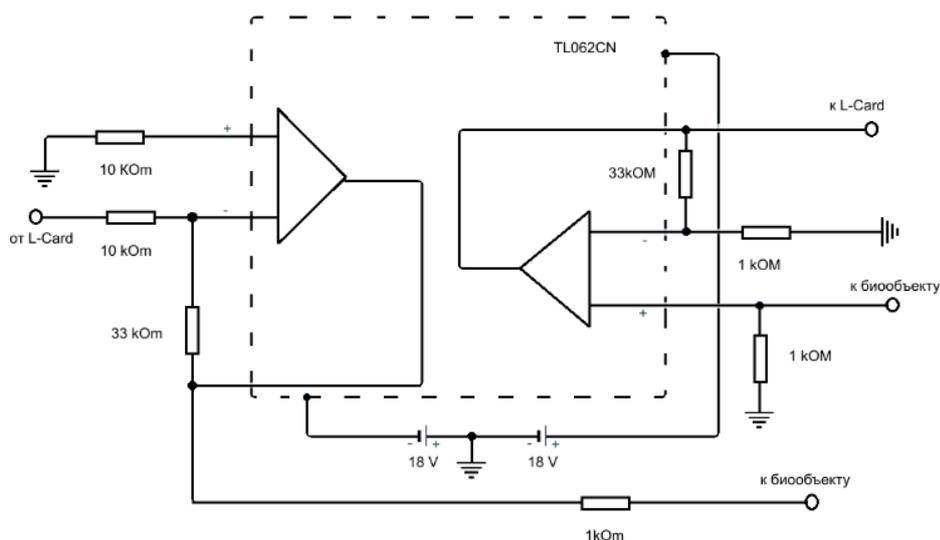


Рисунок 4.3 – Схема электрическая принципиальная устройство связи с биообъектом

УСО позволяет осуществлять связь с БО посредством управления подключением электродов отведений к генератору ЦАП. Частотный диапазон зондирующего тока составлял от нуля герц до 20 кГц. Величина зондирующего тока подбиралась индивидуально для каждого пациента и лежала в диапазоне от 10 до 20 мкА.

Функциональная схема устройства для построения импедансных диаграмм биоматериала, показана на рисунке 4.4 [46,52, 91]. Устройство содержит микроконтроллер 1 и ЦАП 2, посредством которого формируются импульсы зондирующего тока различной частоты, которые обеспечивают возможность формирования импедансных диаграмм в отведениях. Для согласования выхода ЦАП 2 с БО7 используется фильтр нижних частот (ФНЧ) 3 и усилитель 4. Блоки 9 и 10 выполняют функцию преобразователя ток-напряжение. Резистор R_{T9} позволяет микроконтроллеру 1 контролировать ток через БО 7 и через ЦАП 2 управлять его величиной. Двухканальный аналого-цифровой преобразователь (АЦП) 11 оцифровывает сигналы на входе БО и на выходе преобразователя ток-напряжение, что позволяет осуществлять синхронное детектирование выходного сигнала. Для формирования отведений используются мультиплексор 5 и демultipлексор 8 [29].

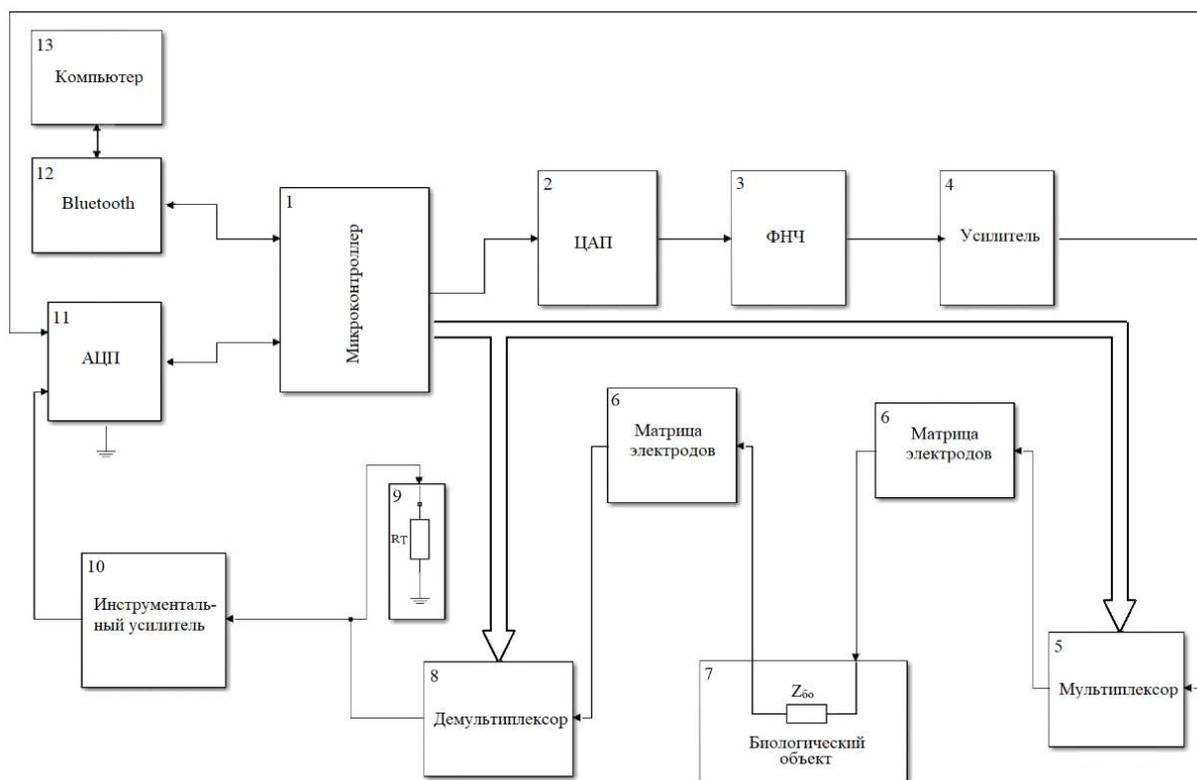


Рисунок 4.4– Структурная схема устройства для спектроскопии биоимпеданса посредством матрицы электродов

ПО устройства для спектроскопии биоимпеданса посредством матрицы электродов включает ряд интерфейсных окон, предназначенных для настройки и отображения измеряемых параметров в графической форме. В качестве входных параметров ПО позволяет ввести пользователю амплитуду зондирующего синусоидального напряжения в вольтах, частоту или диапазон частот зондирующего напряжения в кГц, а также частоту дискретизации ЦАП и АЦП [14]. При получении импедансных диаграмм необходимо задать параметры исследования, которые задаются в интерфейсном окне, представленном на рисунке 4.5.

Параметрами режима являются:

- динамический диапазон напряжения ($U_{\text{max}} \dots U_{\text{min}}$) - задается в диапазоне от -15 В до +15 В, которое подается на БО;
- частота зондирующего БО тока;

- форма зондирующего БО тока: прямоугольные импульсы, пилообразная, синусоидальная;
- шаг дискретизации сигнала по времени для АЦП (Δ), которое задается в диапазоне $0,015 \text{ кГц} - 10 \text{ МГц}$;
- размер буфера для передачи данных в компьютер «Т»;

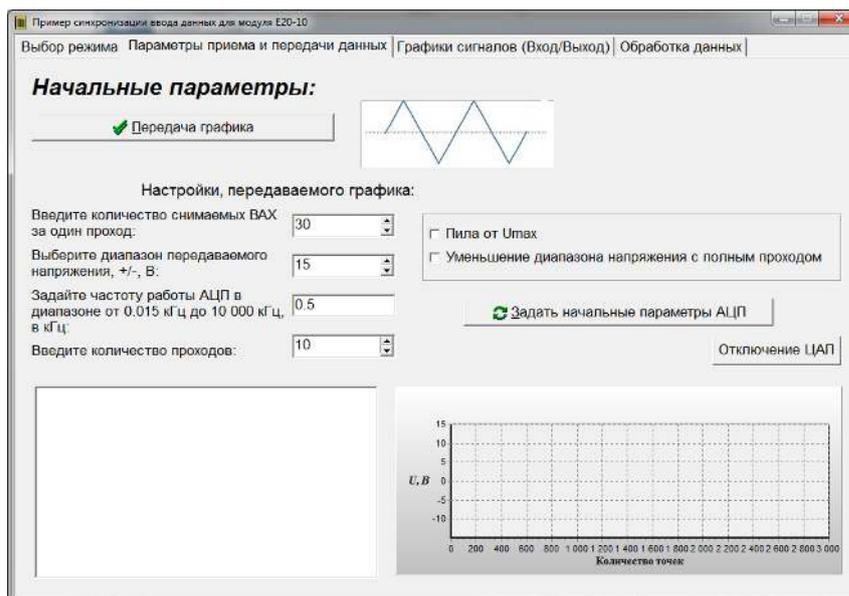


Рисунок 4.5 – Интерфейсное окно для задания параметров биоимпедансного исследования

Для управления ЦАП в памяти компьютера 13 создается массив данных, который перегружается через Bluetooth 11 в буфер ЦАП 2. Размер буфера ЦАП 2 составляет 128×32 байт [32, 33]. Данные для выхода ЦАП 2 вычисляются по формуле

$$\text{ЦАП}_i = U \cdot \sin(2 \cdot \pi \cdot f \cdot i), \quad (4.1)$$

где i – номер элемента в массиве данных ЦАП; ЦАП_i – величина i -го отсчета на выходе ЦАП; U – амплитуда синусоидального напряжения частотой f .

АЦП последовательно опрашивает два канала с максимальной частотой и загружает полученные данные в буфер размером 256×32 байт, которые

представлены в нем в формате знакового целого двухбайтного числа (-8192 ... 8191). Поэтому их необходимо преобразовать в вольты. Для перевода этих данных в вольты использовалась следующая формула:

$$U = Y \times D / 8192, \quad (4.2)$$

где U – напряжение на входе АЦП (в вольтах); Y – код на выходе АЦП; D – динамический диапазон на входе АЦП (± 5 В) [29].

Файл данных сохраняется в компьютере с расширением “.data” [32, 33].

Для настройки ИНС со структурой, представленной на рисунках 2.7, 2.8 и 2.9 использовалось ПО Neurowork, разработанное в среде Matlab на кафедре биомедицинской инженерии ЮЗГУ. ПО Neurowork предоставляет пользователю ряд возможностей для построения систем искусственного интеллекта. Эти возможности представлены в виде вкладок GuiData и GuiNet, примеры работы с которыми описаны в [29]. Если в окне вкладки «GuiData» будут заданы параметры неизвестного образца, то в окне вкладки «GuiNet» можем получить уверенность отнесения этого образца к классу МР, если в интерфейсном окне вкладки «GuiData» выбран режим «Классификация» [29].

4.2 Экспериментальные исследования трехзвенного пассивного двухполюсника, предназначенного для построения модели биоимпеданса на постоянном токе в отведениях матрицы электродов

Схема пассивного трехзвенного двухполюсника, предназначенного для моделирования биоимпеданса в отведениях, полученных посредством матрицы электродов, представлена на рисунке 2.3. Для построения этой модели необходимо определить компоненты модели R_1 , R_2 и R_3 , которые определялись

согласно схеме рисунок 2.5 и ИНС со структурами, представленными на рисунках 2.7 и 2.8.

В экспериментальных исследованиях, проводимых на кафедре биомедицинской инженерии ЮЗГУ, участвовало 60 волонтеров с не выявленной патологией МЖ. У всех волонтеров были подписаны формы добровольного информированного согласия на участие в научном эксперименте. Все волонтеры были предупреждены о использовании их биометрических, персональных и медицинских данных для публикации в научных журналах.

На рисунках 4.6 и 4.7 показаны частичные результаты эксперимента. На рисунке 4.8 показаны результаты исследований биоимпеданса у группы добровольцев на постоянном токе по методике определения активного сопротивления первого звена R_1 . Столбиковые диаграммы на рисунке 4.6а отражают средние по группе электрические сопротивления в отведениях в килоомах на постоянном токе при токе зондирования 10 мкА и токе зондирования 20 мкА. На рисунке 4.6б показаны те же результаты, но усредненные по токам зондирования. На диаграмме приведены только результаты по четырем отведениям.

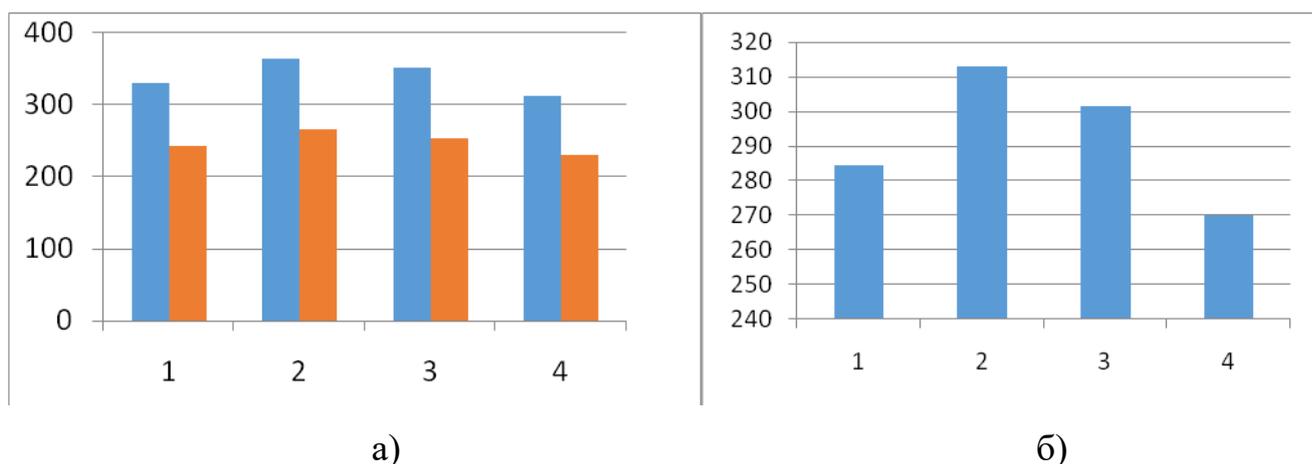


Рисунок 4.6 – Диаграммы электрических сопротивлений (в кОм) биоматериала на постоянном токе в четырех отведениях при измерении импеданса Z_1 : а – усредненные по пациентам при токах зондирования 10 мкА (синий столбик) и 20 мкА (красный столбик); б – усредненные по токам зондирования

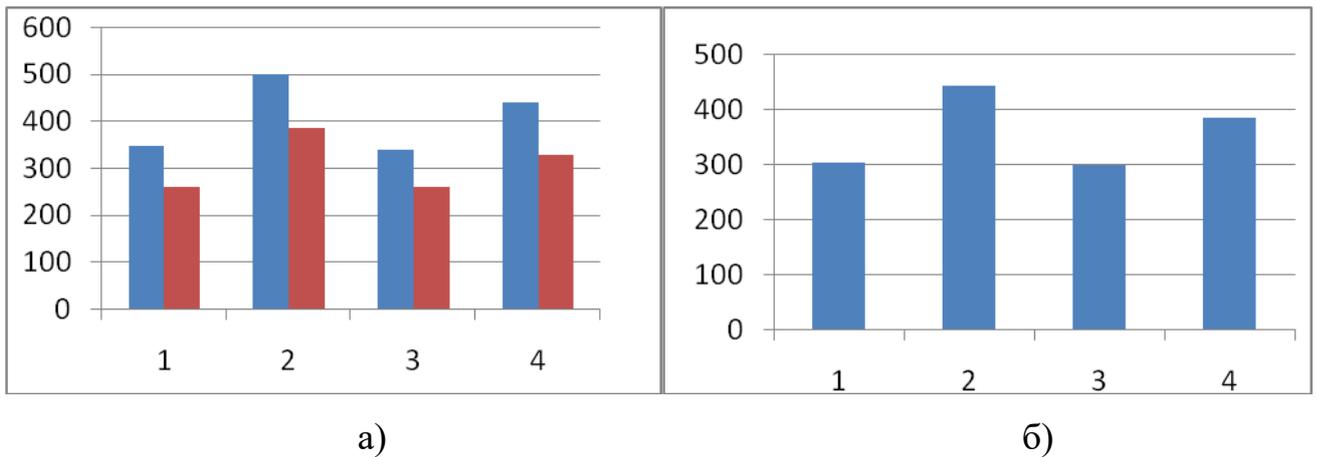


Рисунок 4.7 – Диаграммы электрических сопротивлений (в кОм)биоматериала на постоянном токе в четырех отведенияхпри измерении импеданса Z_2 : а – усредненные по пациентам при токах зондирования 10 мкА (синий столбик) и 20 мкА (красный столбик); б – усредненные по токам зондирования

На рисунке 4.7 показаны результаты исследований биоимпеданса у группы добровольцев на постоянном токе по методике определения активного сопротивления первого звена $R_1+R_2+R_3$. Столбиковые диаграммы рисунок 4.7а отражают в килоомах средние по группе электрические сопротивления в отведениях, образованных электродом матрицы и индифферентным электродом на постоянном токе, при токе зондирования 10 мкА и токе зондирования 20 мкА. На рисунке 4.7б показаны те же результаты, но усредненные по токам зондирования. На диаграмме приведены только результаты по четырем отведениям.

Анализ этих диаграмм показывает, что сопротивление на постоянном токе существенно зависит от величины зондирующего тока, что заставляет обратить особое внимание на методику его выбора.

4.3 Экспериментальные исследования первого и третьего канала мультимодального классификатора

4.3.1 Разработка конструкции фантома для матричного биоимпедансного преобразователя

Учитывая, что классификатор предназначен для работы с живыми объектами, то на первом этапе его целесообразно апробировать на фантоме МЖ. Для моделирования электрической проводимости биоматериала МЖ используют емкости, наполненные физиологическим раствором с удельным сопротивлением $\rho = 0,7 \text{ Ом}\cdot\text{м}$ (0,8% раствор NaCl). Принцип построения фантома для моделирования физических свойств МЖ, иллюстрирует рисунок 4.8 [66].

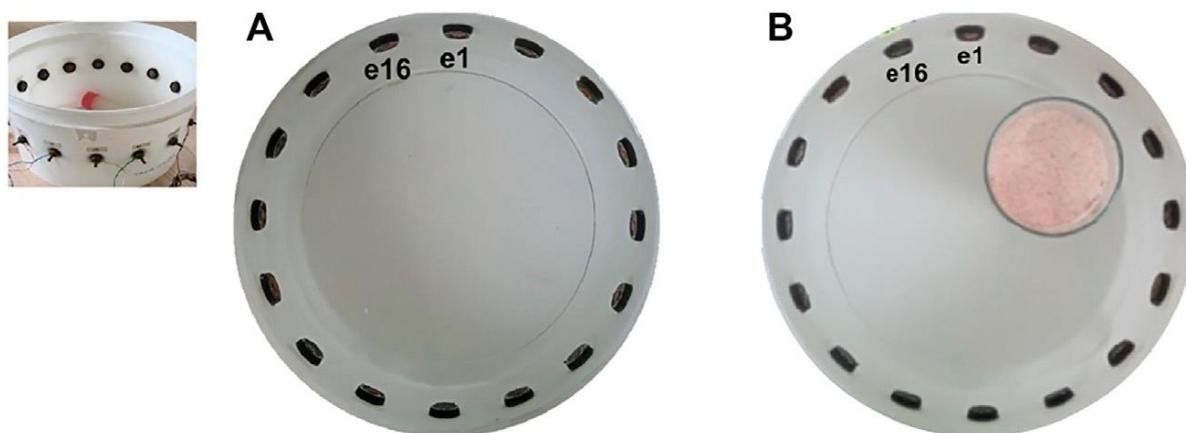


Рисунок 4.8 – Иллюстрация принципа построения фантома для моделирования электрических свойств молочной железы: фантом со стальными электродами e1... e16 по часовой стрелке сверху заполненный физиологическим раствором (А); тоже с объектом с низкой проводимостью (цилиндр из латуни, между e3 и e4); вставка: общий вид фантома диаметром 23 см [66]

Для имитации опухолей использовались включения с большей проводимостью различных типов и размеров, а также при различных положениях включений, в который последовательно на определенную глубину опускали

предметы с большей или меньшей электропроводностью, создавая тем самым зоны неоднородной проводимости. Для моделирования неоднородностей электрической проводимости в электролите использовались полые латунные цилиндры с внешним диаметром от 10 до 15 мм и высотой 20 мм, полученные из латунной трубы Л70 ГОСТ 216446-2003, а также квадрат латунный с сечениями 5×5 мм, 8×8 мм, 15×15 мм ЛС-59-1 и круг латунный ЛС63-3 ГОСТ Р 52597-2006 диаметром от 5 до 15 мм с удельным электрическим сопротивлением $\rho = 0,065 \cdot 10^{-6}$ Ом·м.

В конструкции фантома рисунок 4.8 отведения образуются путем попарного включения электродов в измерительную цепь, как это показано на рисунке 4.9, образуя при этом одну пару токовых электродов и тринадцать пар потенциальных (сигнальных) электродов[85].

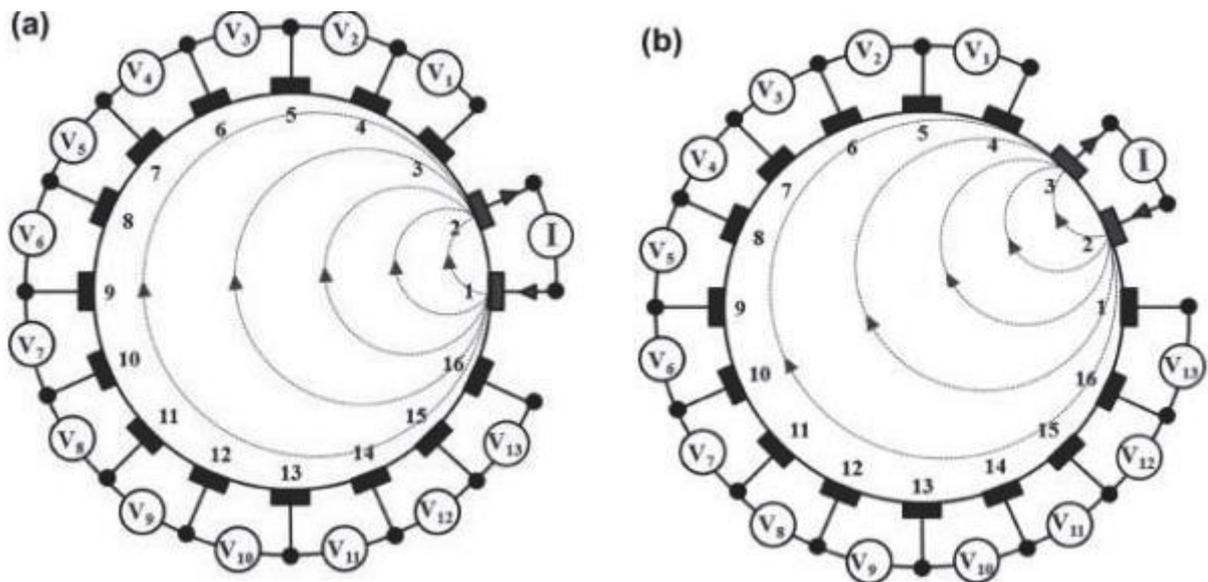


Рисунок 4.9 – Иллюстрация коммутации электродов в фантоме рисунок 4.8: (а) первый шаг коммутации соседних электродов; (б) второй шаг

Учитывая, что разработанный биоимпедансный преобразователь использует матрицу электродов, а не линейку электродов, как это было рассмотрено в [85], была разработана конструкция фантома МЖ для 8×8 и 16×16 ортогональных отведений. Для моделирования матричного импедансного преобразователя

использовалась емкость квадратной формы, с установленными на всех ее сторонах электродами, по 16 электродов на каждой стороне. На рисунке 4.10 показан эскиз фантома для модели матричного импедансного преобразователя для 256 электродов. С помощью такой системы электродов имеется возможность получить 32 графика Коула по 16 в двух ортогональных направлениях или 16 графиков Коула по 8 в двух ортогональных направлениях.

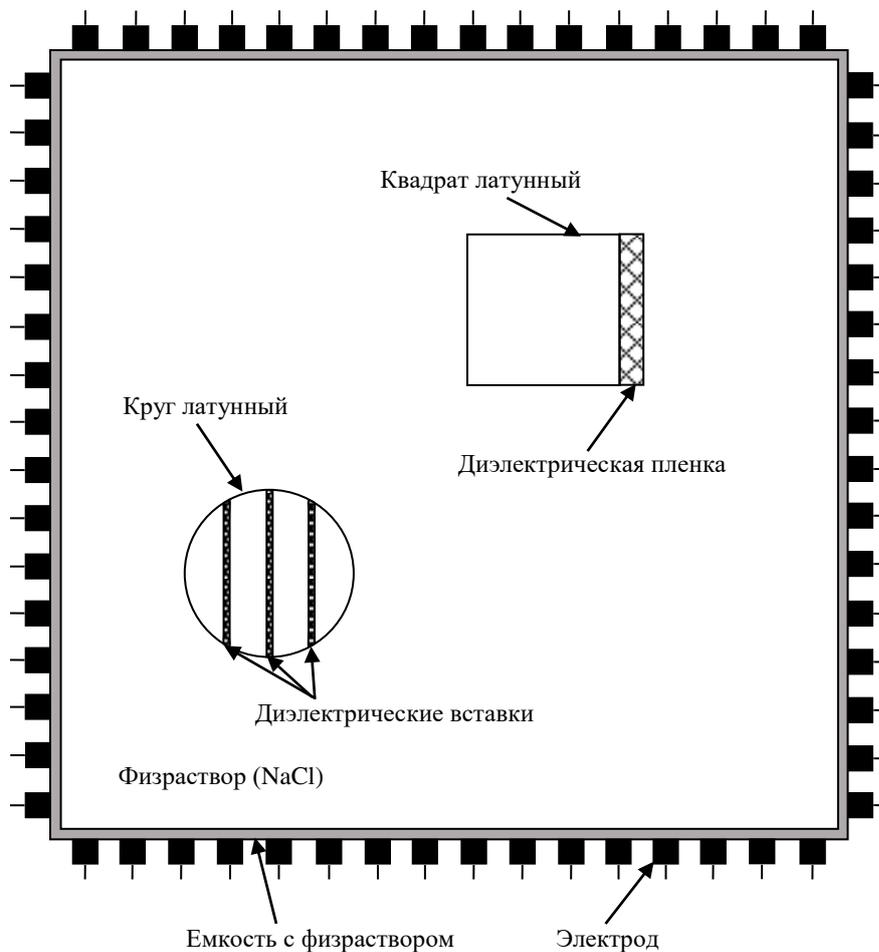


Рисунок 4.10 – Конструкция фантома с моделью матричного биоимпедансного преобразователя 16×16 электродов

Фотография физической модели фантома для матричного биоимпедансного преобразователя с размером 8×8 электродов представлена на рисунке 4.11.

Исследования проводились на частотах от 10 кГц до 50 кГц. Сила тока на частоте 10 кГц составила 0,13 мА, а при частоте 50 кГц 0,5 мА.

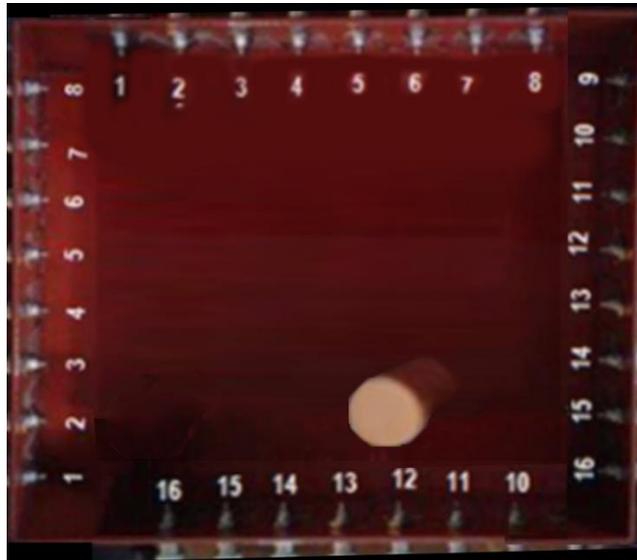


Рисунок 4.11 – Фотография фантома для матричного биоимпедансного преобразователя с $8 \times 8 = 64$ электродами

Для моделирования анизотропии проводимости в физиологический раствор опускался квадрат латунный, одну из сторон которого покрывали диэлектрической пленкой очень малой толщины, например, полиэтиленовой пленкой Matrix толщиной 7 мкм. Еще один пример, внутри массива металла помещали тонкие продольные диэлектрические вставки. Рисунок 4.10 иллюстрирует способ получения такого включения.

4.3.2 Экспериментальные исследования показателей качества классификации классификатора в первом канале мультимодального классификатора

При экспериментальных исследованиях с фантомом МЖ, построенным согласно модели рисунок 4.10, классификатор в первом канале был построен

согласно структуре, приведенной на рисунке 2.9. Учитывая, что фантом рисунок 4.10 является моделью как самой МЖ, так и матрицы электродов, то в качестве дата сет использовалось не 256 отведений, а 32 отведения при использовании фантома с размером 16×16 электродов 16 отведений при использовании фантома с размером 8×8 электродов.

Все данные были разбиты на два класса. Первый класс данных представлял собой модель злокачественных новообразований. Моделирование осуществлялось путем размещения в различных местах фантома (рисунок 4.10 и рисунок 4.11) включений в виде латунных цилиндров, латунных квадратов и латунных труб. Во второй класс были включены модели доброкачественных новообразований. Для увеличения объема выборки включения с одинаковыми параметрами размещались в разных координатах фантома, при этом в качестве координатной сетки использовались координаты электродов.

Медицинский риск (Цель1) для образцов из первого класса определялся на экспертном уровне исходя из формы, размеров включения и его координат. Его диапазон составлял от одного до 0.5, в зависимости от условной проводимости включения. Учитывая, что все включаемые объекты опирались на дно фантома и превосходили его глубину по высоте, то величина проводимости включения определялась площадью его сечения.

Признаком доброкачественного новообразования (класс 2) является наличие анизотропии в опухоли. Следовательно, в качестве моделей морфологических неоднородностей, относящихся к классу два, используем те же включения, но с имитацией эффекта анизотропии. который достигается способом, который иллюстрирует рисунок 4.10.

Для обучения нейронных сетей классификатора первого канала была сформирована сбалансированная обучающая выборка, содержащая по сто образцов из каждого класса. Для формирования параметра Цель2 для второго класса использовалось соотношение

$$\text{Цель}_{2ij} = 1 - \text{Цель}_{1ij}, \quad (4.3)$$

где i – номер образца, j – номер позиции, на которой находится образец в фантоме, $Цель_{ij}$ – Цель для образца с номером i , находящегося в фантоме на позиции j .

ROC-кривая для этого классификатора показана на рисунке 4.12. Статистические исследования (ROC-анализ) показали достаточную для скринингового метода чувствительность и специфичность – $>0,75$.

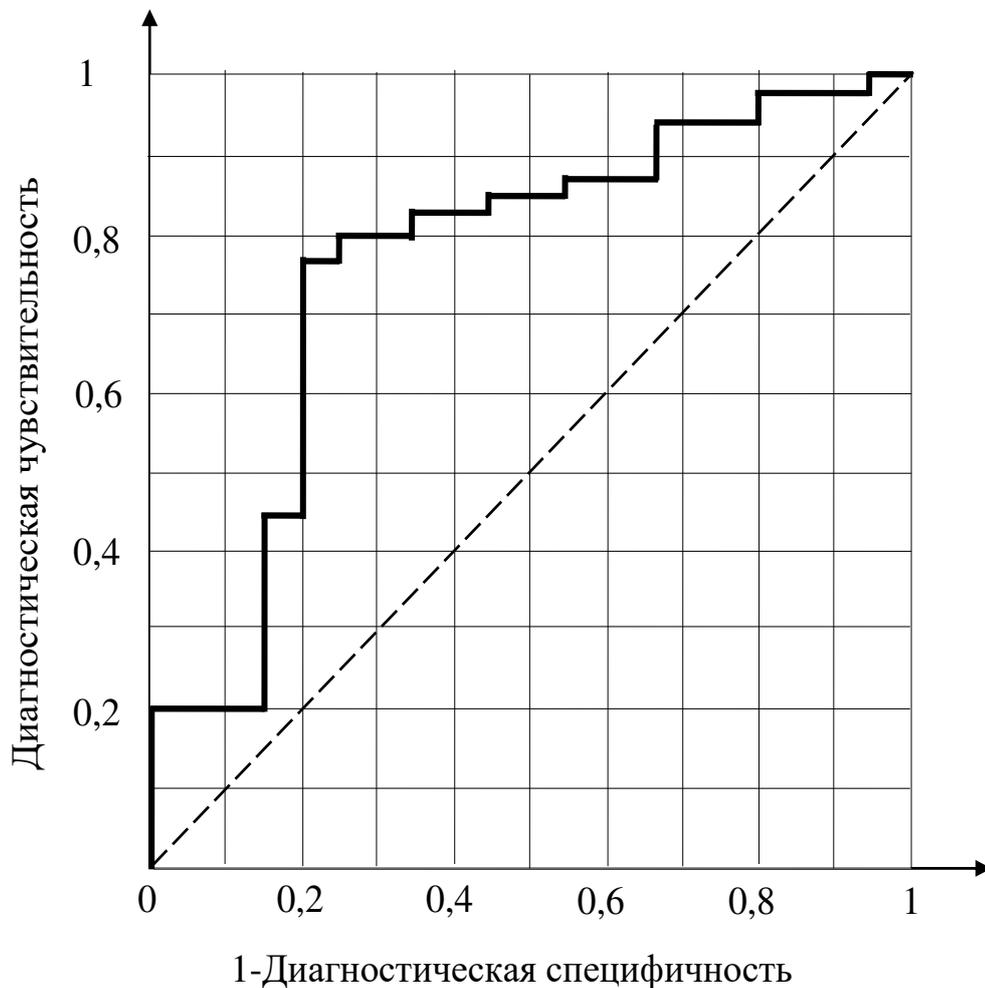


Рисунок 4.12 – ROC-кривая для классификатора первого канала

При получении сырых данных график Коула строился по двадцати точкам. Следует учитывать, что в данном случае визуализируется не биоимпеданс, а уверенность принадлежности данного морфологического включения к «патологическому образованию» (к структуре с проводимостью, отличной от фоновой для данного фантома или данного пациента).

4.3.3 Экспериментальные исследования показателей качества классификации в третьем канале мультимодального классификатора

На основе полученных решений на обучающей выборке двухуровневой нейронной сети первого канала определялся интегральный риск РМЖ по всем парам электродов фантома. Так как каждый пиксель изображения, полученный согласно модели матричного биоимпедансного преобразователя рисунок 4.10, лежит на «пересечении» двух МР, полученных по дескрипторам, вычисленным по двум графикам Коула в двух ортогональных отведениях, то медицинские риски в этих отведениях агрегируем согласно формуле

$$R_{ij} = \sqrt{R_i^2 + R_j^2}, \quad (4.3)$$

где R_{ij} – медицинский риск в пикселе ij (относительная яркость пикселя ij), R_i – медицинский риск, определенный в отведении i , R_j – медицинский риск, определенный в отведении j .

На рисунке 4.13а показан пример биоимпедансного изображения, полученных на фантоме (рисунок 4.10), в котором четко виден объект возмущения проводимости, создаваемый проводящим включением. Для моделирования онкологических включений приращение по отношению к базовой проводимости электролита (без включений) составляла от 0,1 до 0,9. На рисунке 4.13б показан пример биоимпедансного изображения с возмущающим объектом, моделирующим анизотропию электропроводности согласно способа, представленного на рисунке 4.10 и формулы (4.3).

Эти изображения были получены на фантоме с помощью классификатора первого канала. Всего в обучающую выборку было включено 100 изображений с различными включениями с вариацией проводимости в диапазоне от 1,1 до 1,9 от фоновой и с различными координатами включений.

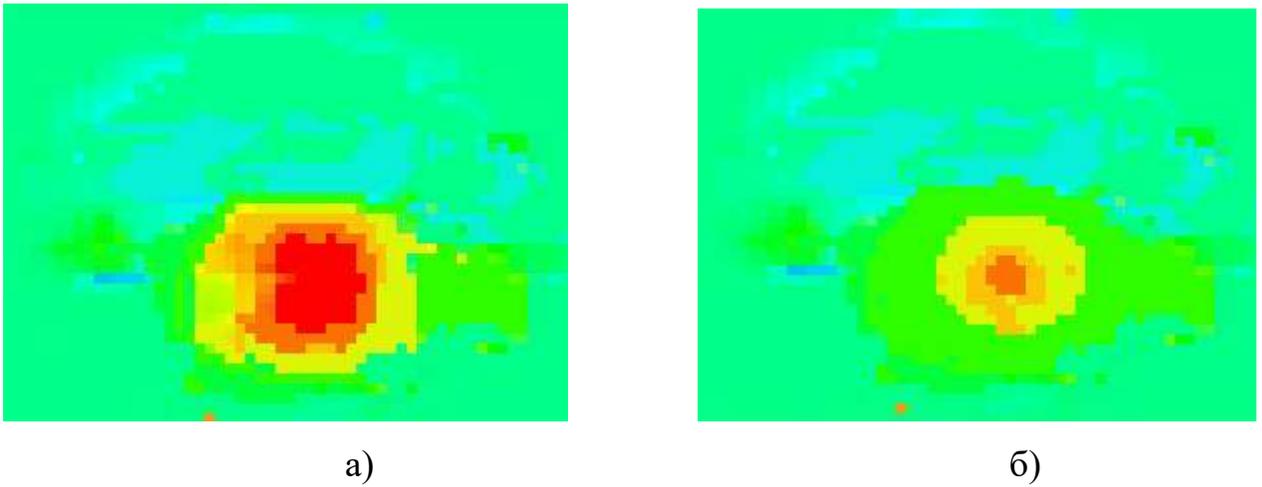


Рисунок 4.13 - Биоимпедансные изображения, полученные на фантоме при включении в виде латунного квадрата 15×15 : а- изотропный возмущающий объект, с изменениями проводимостей в 10^5 по отношению к фоновой; б- один возмущающий объект с анизотропной электропроводностью

Экспериментальное исследование третьего канала ММК проводилось на изображениях, полученных по данным МР, полученным первым классификатором. Для их классификации в PyTorch [86] построена СНС с архитектурой, представленной в подразделе 2.2.2 (рисунок 2.16).

Вначале определим глобальные переменные, необходимые для настройки СНС:

```

num_epochs = 5
num_classes = 2
batch_size = 100
learning_rate = 0.001
DATA_PATH = 'C:\Users\AndyPycharmProjects\XXXData'
MODEL_STORE_PATH = 'C:\Users\AndyPycharmProjects\pytorch_models'

```

Первые четыре строки устанавливают гиперпараметры для обучения. Далее указывается адрес папки дата сет- это XXX. Функция DataLoader позволяет использовать дата сет, который интегрирован в PyTorch по адресу XXX. Такая конструкция позволит PyTorch автоматически загрузит дата сет в эту папку.

Затем необходимо записать операторы, необходимые для преобразования дата сет XXX и места хранения параметров полученной модели СНС (смотрите следующие три строчки):

```
trans = transforms.Compose([transforms.ToTensor(), transforms.Normalize((0.1307,),
(0.3081,))])
train_dataset = torchvision.datasets.XXX(root=DATA_PATH, train=True,
transform=trans, download=True)
test_dataset = torchvision.datasets.XXX(root=DATA_PATH, train=False,
transform=trans)
```

Чтобы использовать дата сет для обучения и тестирования СНС его необходимо, согласно требованиям PyTorch, преобразовать в тензор. Тип данных «Тензор» определен в PyTorch. Функция `transform.Compose()` предназначена для преобразования данных и находится в пакете `torchvision`. Численные трансформации могут быть соединены в список в функции `Compose()`.

Аргумент `Compose()` — осуществляет нормализацию данных, то есть заключает их в диапазон от 0 до 1, так как в этом случае обучение СНС осуществляется значительно быстрее. Изображения формируются на основе решений двухуровневого классификатора риска РМЖ со структурой, представленной на рисунке 2.9. Для осуществления нормализации данных в PyTorch, необходимо в соответствующем коде указать среднее и стандартное отклонение в XXX (аргументы в первой строке). Если каналов на входе СНС несколько, то средние значения и стандартные отклонения определяются для дата сет каждого канала или для каждого RGB кода. У дата сет XXX, получаемых от матрицы электродов, есть только один канал. Однако при использовании двухпороговой бинаризации полутонового изображения с выделением трех цветов с получением дата сет YYY с 3 каналами, и надо указывать среднее и стандартное отклонение для каждого канала дата сет.

Вторая и третья строки выше представленного фрагмента ПО создают объекты *train_dataset* и *test_dataset*. Эти объекты позволяют данным, представленным в датасет XXX, последовательно проходить через загрузчик данных. Для этого во второй и третьей строчках задается путь к папке XXX (первый аргумент). Второй аргумент в *torchvision* – это логический аргумент. Он показывает, какие данные будет использовать ПО СНС: данные для обучения (*train=True*) или данные для тестирования (*train=False*). Третий аргумент – это аргумент *transform*. Посредством него создается объект *trans*. Он осуществляет необходимые преобразования дата сет XXX.

После создания обучающего и тестового набора данные загружаются в загрузчик данных:

```
train_loader = DataLoader(dataset=train_dataset, batch_size=batch_size, shuffle=True)
test_loader = DataLoader(dataset=test_dataset, batch_size=batch_size, shuffle=False)
```

Объект *DataLoader* обеспечивает:

- Возможность ввода/вывода дата сет.
- Возможность формирования обучающих и контрольных выборок.
- Использовать многопроцессорную обработку данных.

При загрузке данных используем три аргумента: 1 — метка данных (*train* или *test*); 2 — число загружаемых объектов (изображений); 3 — перемешивать (*True*) или не перемешивать (*False*) случайным образом дата сет. Для извлечения данных используем стандартные средства Python.

Для создания модели СНС используем класс *nn.Module*, который определяет обучаемую СНС. Здесь необходимо задать все глобальные параметры, необходимые для создания модели СНС. Ниже приведены фрагмент листинга ПО, который позволяет построить модель СНС, архитектура которой приведена на рисунке 2.16.

```

class ConvNet(nn.Module):
    def __init__(self):
        super(ConvNet, self).__init__()
        self.layer1 = nn.Sequential( nn.Conv2d(1, 32, kernel_size=5, stride=1, padding=2),
                                     nn.ReLU(), nn.MaxPool2d(kernel_size=2, stride=2))
        self.layer2 = nn.Sequential( nn.Conv2d(32, 64, kernel_size=5, stride=1,
padding=2),
                                     nn.ReLU(), nn.MaxPool2d(kernel_size=2, stride=2))
        self.drop_out = nn.Dropout()
        self.fc1 = nn.Linear(7 * 7 * 64, 1000)
        self.fc2 = nn.Linear(1000, 2)

```

Создаем структуру СНС в PyTorch класс `nn.Module`. Одним из достоинств этого класса является способность создавать интерфейсы. Сверточные слои СНС создают функции `class __init__`. Первый слой СНС создает четвертая строка выше приведенного фрагмента листинга ПО (объект `nn.Sequential`). Эта строка создает последовательность: свертка + ReLU + пулинг. Первый аргумент в `nn.Sequential` — метод `Conv2d`. В свою очередь, он имеет пять аргументов. Первый его аргумент – количество изображений на входе СНС (равно единице). Вторым аргументом является количество изображений на выходе сверточного слоя. Она задает множество ядер для реализации свертки. Согласно рисунку 2.16, на котором представлена архитектура СНС, их 32, следовательно, второй аргумент равен тридцати двум. Третий аргумент определяет размер ядра и принимает значение равное пяти. Сверточные фильтры (ядра) имеют одинаковые размеры по x и y , то есть размер ядра (5x5), а значение аргумента равно пяти.

Шаг, с которым перемещается сверточный фильтр по входному изображению, устанавливается четвертым аргументом `stride` (S) и в данном сверточном слое он равен одному. В пятом аргументе задается величина паддинга (`padding`). Перед установкой `padding`, необходимо вычислить размер изображения

на выходе сверточного слоя по формуле W_{out} , для чего необходимо задать размер padding (P):

$$W_{out} = \frac{(W_{in} - F + 2P)}{S} + 1 \quad (4.4)$$

где W_{out} — ширина изображения выхода, F — размер ядра.

Формула (4.4) применима для расчета высоты и ширины изображения на выходе. Если потребовать, чтобы входные и выходные размеры изображений были равны при размере ядра 5 и шагом 1, то исходя из формулы (4.3), паддинг равен 2 (аргумент для паддинга в Conv2d).

Следующий аргумент объекта `nn.Sequential` задает форму функция активации (в данном случае это ReLU). Последний аргумент в `self.layer1` — `nn.MaxPool2d`. Он определяет тип пулинга (макспулинг) имеет два аргумента. Первый аргумент — равен двум и определяет размер маски пулинга (2x2). Второй аргумент (`stride`) определяет шаг перемещения этой маски по вертикали и горизонтали. Следовательно, в нашем случае он равен двум.

Используем формулу (4.4), устанавливаем шаг S равным 2 и паддинг P равным 0. Из (4.4) следует, что на выходе первого сверточного слоя `self.layer1` получили 32 изображения с одинаковыми размерами равными 14×14 .

Второй сверточный слой, `self.layer2` определяется в пятой строке выше представленного листинга аналогичным способом. На вход функции Conv2d теперь подаются тридцать два изображения, а на выходе — 64 изображения. Размер эти 64-х изображений составит 7×7 .

В строке шесть выше представленного листинга ПО задаем атрибуты, предназначенные для ослабления эффекта переобучения модели (отсеивающий слой), а в строках 7 и 8 определяем параметры двух слоев полносвязной ИНС на выходе СНС.

Согласно архитектуре СНС, полносвязная ИНС содержит три слоя. Первый слой имеет размер $7 \times 7 \times 64$ нейрона и соединяется со вторым слоем с 1000 нейронов. Чтобы создать полносвязный слой в PyTorch, используем метод `nn.Linear`. Его первый аргумент указывает число нейронов во входном слое, второй - число нейронов в следующем слое. Определение слоев осуществляется `_init_` во второй и третьей строчках листинга ПО создания модели.

Следующий листинг ПО синтеза модели определяет прохождение данных через сеть при прямом распространении сигнала:

```
def forward(self, x):
    out = self.layer1(x)
    out = self.layer2(out)
    out = out.reshape(out.size(0), -1)
    out = self.drop_out(out)
    out = self.fc1(out)
    out = self.fc2(out)
    return out
```

Функция “forward” в первой строке обеспечивает прямое прохождение данных через СНС и позволяет корректно работать `nn.Module`. Аргумент `x` в этой функции – это данные, которые должны проходить через модель (например, обучающая или контрольная выборка). Эти данные поступают в первый слой (`self.layer1`, вторая строка) и возвращаются выходными данными как `out`. В последующих слоях (последующих строках) выполняется аналогичная процедура. После `self.layer2` (третья строка) осуществляем трансформацию данных от $7 \times 7 \times 64$ к 3136×1 (четвертая строка). Дроп-слой используется после двух полносвязных слоев с целью ослабления эффекта переобучения (строка 5). Окончательные результаты получаем в строках 6 и 7.

Перед обучением модели создаем экземпляр (instance) класса `ConvNet()`, и определяем функцию потерь и оптимизатор:

```

model = ConvNet()
criterion = nn.CrossEntropyLoss()
optimizer = torch.optim.Adam(model.parameters(), lr=learning_rate)

```

В первой строке выше представленного листинга ПО создаем класс ConvNet() под названием model. Операцию для подсчета потерь определяется функцией CrossEntropyLoss() (вторая строка). В оптимизаторе Adam (третья строка) первым аргументом являются оптимизируемые параметры (класс nn.Module), из которого и получается ConvNet.

Листинг ПО для цикла обучения:

```

total_step = len(train_loader)
loss_list = []
acc_list = []
for epoch in range(num_epochs):
    for i, (images, labels) in enumerate(train_loader):
        # Прямой запуск
        outputs = model(images)
        loss = criterion(outputs, labels)
        loss_list.append(loss.item())

        # Обратное распространение и оптимизатор
        optimizer.zero_grad()
        loss.backward()
        optimizer.step()

    # Отслеживание точности
    total = labels.size(0)
    _, predicted = torch.max(outputs.data, 1)
    correct = (predicted == labels).sum().item()
    acc_list.append(correct / total)

```

```

if (i + 1) % 100 == 0:
    print('Epoch [{} / {}], Step [{} / {}], Loss: {:.4f}, Accuracy: {:.2f}%'
          .format(epoch + 1, num_epochs, i + 1, total_step, loss.item(),
                  (correct / total) * 100))

```

Представленный выше листинг ПО включает два цикла. Первый проходит по количеству эпохи считает итерации по `train_loader`, а во второй (внутренний). Во втором, внутреннем цикле, считаются выходы прямого прохождения нормализованных XXX изображений из `train_loader`.

После этого выходы модели и соответствующие метки отправляются в функцию `CrossEntropyLoss`, где специальный список ошибок используется для отслеживания вариаций показателей качества классификации в процессе обучения. При обратном распространении ошибки обнуляются градиенты посредством `zero_grad()` и вызывается функция `.backward()` на переменной `loss`. Когда градиенты посчитаны, вызываем `optimizer.step()`. Это инициирует выполнение шага обучения оптимизатора Adam.

Затем осуществляется отслеживание показателей точности обучения на обучающей выборке с помощью функции `torch.max()`. Первый ее аргумент — тензор, второй — направление, в котором ищется максимум. Размер тензора в модели `CHC(batch_size, 2)`. Для каждого примера в обучающей выборке необходимо найти нейрон на выходе с максимальным значением. Каждый из этих нейронов будет соответствовать одному классу, например, 0 или 1. Выходной нейрон с наибольшим значением и будет решением СНС по классификации образца. Второй аргумент в функции `torch.max()` равен 1. Это говорит о том, что функция максимума проверяет выходной слой полносвязной ИНС (`axis=0` соответствует размерности `batch_size`).

На этом шаге возвращается список целочисленных предсказаний модели, а следующая строка сравнивает эти предсказания с настоящими метками (`predicted == labels`) и суммирует правильные предсказания. Показатель потерь оценивается как средне от среднеквадратической ошибка (RMSE) между прогнозируемыми

результатами и фактическими их значениями. Показатель точности определяем, как результат деления правильных решений на размер обучающей выборки. Во время обучения после каждых 100 итераций внутреннего цикла выводим показатели точности обучения. Они представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Результаты обучения сверточной нейронной сети

<i>Epoch</i>	<i>[1/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[100/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.2183,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>95.00%</i>
<i>Epoch</i>	<i>[1/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[200/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.1637,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>95.00%</i>
<i>Epoch</i>	<i>[1/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[300/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.0848,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>98.00%</i>
<i>Epoch</i>	<i>[1/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[400/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.1241,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>97.00%</i>
<i>Epoch</i>	<i>[1/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[500/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.2433,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>95.00%</i>
<i>Epoch</i>	<i>[1/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[600/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.0473,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>98.00%</i>
<i>Epoch</i>	<i>[2/6],</i>	<i>Step</i>	<i>[100/600],</i>	<i>Loss:</i>	<i>0.1195,</i>	<i>Accuracy:</i>	<i>97.00%</i>

Для тестирования модели СНС используем следующий код:

```

model.eval()
with torch.no_grad():
    correct = 0
    total = 0
    for images, labels in test_loader:
        outputs = model(images)
        _, predicted = torch.max(outputs.data, 1)

        total += labels.size(0)
        correct += (predicted == labels).sum().item()
    print("Test Accuracy of the model on the 10000 test images: {} %".format((correct /
total) * 100))
# Сохраняем модель и строим график
torch.save(model.state_dict(), MODEL_STORE_PATH + 'conv_net_model.ckpt')

```

Режим оценки устанавливается функцией `model.eval()`. Во второй строке `torch.no_grad()` выключает функцию автоградиента в модели, так как модель СНС

уже получена. Кроме того, в отличие от обучения, в листинге выше представленного ПО итерации проходят по `test_loader`. Модель СНС сохраняется при помощи функции `torch.save()`. Графики отслеживания процесса изменения точности и потерь, пример которых представлен на рисунке 4.14, построены посредством процедур библиотеки `Vokeh` [86].

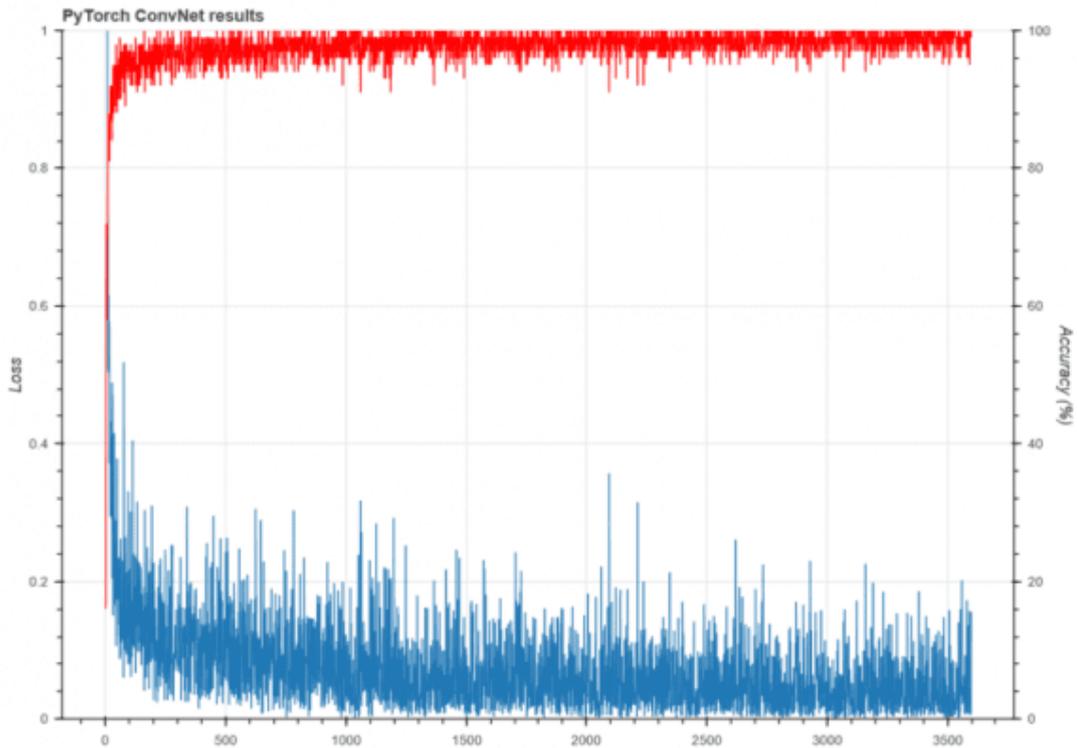


Рисунок 4.14 – Показатели точности и потерь модели сверточной нейронной сети с архитектурой рисунок 2.16 при классификации биоимпедансных изображений на два класса

На тестовом наборе из 30 изображений после 6 эпох модель показывает точность 99%. Этот результат превосходит точность базовой полносвязной ИНС.

Таким образом, с использованием фреймворка для модели МО PyTorch разработано программное обеспечение СНС с двумя сверточными слоями, позволяющей классифицировать малокадровые импедансные изображения МЖ на два класса с показателями точности на тестовых выборках до 99%.

4.3.4 Экспериментальные исследования способа классификации риска рака молочной железы, построенного на основе матрицы электродов, позволяющей учитывать анизотропию биоматериала

Экспериментальные исследования классификатора риска РМЖ, построенного на основе матрицы электродов, позволяющей учитывать анизотропию биоматериала, проспективно проводились в процессе плановой диспансеризации при УЗИ МЖ. У всех обследуемых, участвующих в эксперименте, было взято информированное добровольное согласие на участие в экспериментальных исследованиях. В качестве классификатора данных, полученных с отведений электродной матрицы, использовался обучаемый многоуровневый классификатор риска РМЖ, структура которого представлена на рисунке 3.3. Дата сет для классификатора формировалось на основе методики, изложенной в разделе 3.2 и в [29]. При обнаружении у обследуемых опухолей по результатам УЗИ были определены размеры опухоли и расстояния от ее верхнего края до кожи. При измерении глубины расположения опухоли минимизировалось давление УЗИ-датчика на поверхность кожи МЖ с целью адекватного измерения показателя.

В заключительной стадии экспериментальных исследований были выбраны результаты с установленным диагнозом РМЖ (TNM), который был подтвержден посредством гистологических исследований. В экспериментальную группу (основной класс) с подтвержденным диагнозом РМЖ вошли 32 пациентки. Средняя глубина расположения опухоли составила 1,2 см, IQR (0,7...1,6 см). Средний размер опухоли составил 2 см, IQR (1,6...2,7 см). В экспериментальную группу с не подтвержденным диагнозом РМЖ (индифферентный класс) вошли 30 пациенток.

По результатам экспериментальных исследований способа было осуществлено сравнение его показателей качества диагностики и результатов УЗИ. Диагностическая чувствительность (ДЧ) предлагаемого способа составила

0,60. Диагностическая специфичность (ДС) – 0,70. Это несколько ниже показателей УЗИ по чувствительности, и несколько выше по специфичности, получаемых на опухолях, сопоставимых по размеру и по глубине. При этом показатели качества диагностики предлагаемого способа практически не зависели от IQR в исследуемой экспериментальной группе.

Показатели качества диагностики цифровой рентгеновской маммографии составляют по ДЧ 0,89 и по ДС 0,71. Это выше показателей УЗИ и предложенного способа биоимпедансного анализа. Однако при размере поражения МЖ менее 10 мм в диаметре, ДЧ при высокой плотности МЖ падает до 40%, а при низкой плотности МЖ до 70%.

Таким образом, представленный способ позволяет определить риск онкологического заболевания по результатам спектроскопии биоимпеданса в области дислокации матрицы электродов и учитывает анизотропию биоимпеданса, которая является одним из релевантных признаков онкологического заболевания. Способ также позволяет контролировать реакции организма на лечебно-оздоровительные процедуры, следовательно, позволяет осуществлять управление планом лечения и является жизнеспособной альтернативой рентгеновским и ультразвуковым маммографическим исследованиям.

4.4 Выводы четвертого раздела

1. Разработаны аппаратно-программные средства для биоимпедансных исследований риска РМЖ, включающие устройство сбора данных, устройство связи с объектом исследования и устройство для спектроскопии биоимпеданса посредством матрицы электродов, и ПО для обучения и тестирования иерархической нейронной сети для оценки интегрального риска РМЖ.

2. Проведены экспериментальные исследования трехзвенного пассивного двухполюсника, предназначенного для построения модели биоимпеданса МЖ с

целью получения дескрипторов для модели МО. Определены вариации сопротивлений звеньев на постоянном токе в отведениях, что позволило задавать начальные значения параметров модели биоимпеданса при итерационных способах решения систем нелинейных алгебраических уравнений.

3. Разработана конструкция фантома для матричного биоимпедансного преобразователя с использованием 32 ортогональных отведений. Проведены экспериментальные исследования ММК на разработанном фантоме с использованием включений большей проводимости (имитация опухоли) различных типов и размеров, а также включений с анизотропией электрической проводимости, в диапазоне проводимости от 1,1 до 1,9 от фоновой. На основе полученных изображений в двухуровневой нейронной сети первого канала определялся интегральный риск РМЖ по всем пикселям изображения. Предложен способ агрегирования риска РМЖ по ортогональным электродным отведениям в фантоме. Статистические исследования (ROC-анализ) показали достаточную для скринингового метода чувствительность и специфичность – $>0,75$.

4. С использованием фреймворка PyTorch разработано программное обеспечение сверточной нейронной сети с двумя сверточными слоями, позволяющей классифицировать малокадровые импедансные изображения, полученные на фантоме МЖ на два класса с показателями точности на тестовых выборках до 99%.

5. Экспериментальные исследования классификатора риска РМЖ на основе спектроскопии биоимпеданса и с учетом анизотропии биоматериала проводились в сбалансированной экспериментальной группе, состоящей из 62 пациенток. Показатели диагностической чувствительности составили 0,6 при диагностической специфичности 0,70. Проведена сравнительная оценка показателей качества классификации риска РМЖ разработанного ММК и УЗИ и рентгеновских исследований в той же самой экспериментальной группе. Обоснована перспективность разработанного ММК для классификации риска РМЖ в скрининговых обследованиях.

Заключение

1. Выполнен анализ факторов риска заболеваний молочной железы и методов спектроскопии биоимпеданса в задачах диагностики и дифференциальной диагностики онкологических заболеваний молочной железы.

2. Предложена модель биоимпеданса для электродной матрицы, основанная на трехзвенном эквивалентном двухполюснике, позволяющая определять его параметры, которые используются в качестве дескрипторов для классификатора риска рака молочной железы.

3. Разработан мультимодальный классификатор риска рака молочной железы с тремя каналами анализа данных и двумя уровнями анализа данных в первом канале, позволяющий агрегировать системы машинного и глубокого обучения, а также экспертного оценивания медицинского риска.

4. Разработан классификатор риска рака молочной железы, предназначенный для первого канала мультимодального классификатора, использующий в качестве дескрипторов параметры эквивалентных трехзвенных двухполюсников, с иерархической структурой с двумя нейронными сетями и запоминающим устройством между ними, выполняющим роль буфера, ROC-анализ данных, полученных на фантоме молочной железы, показал чувствительность и специфичность не менее 0,75.

5. Разработан способ оценки риска рака молочной железы, основанный на спектроскопии биоимпеданса с использованием электродной матрицы, позволяющий учитывать анизотропию биоматериала, апробация которого на верифицированных данных показала диагностическую чувствительность 0,6 при диагностической специфичности 0,70. Проведена сравнительная оценка этих показателей качества классификации с результатами УЗИ и рентгеновских исследований в той же самой экспериментальной группе.

6. Разработана конструкция фантома для матричного биоимпедансного преобразователя с использованием 32 ортогональных отведений. На основе

полученных данных построены изображения, моделирующие злокачественные и доброкачественные новообразования. Построена сверточная нейронная сеть для их классификации, ROC-анализ которой показал точность на тестовой сбалансированной выборке близкую к 99%.

Рекомендации. Результаты диссертационной работы могут быть использованы при проектировании и разработки систем поддержки принятия врачебных решений для классификации риска онкологических заболеваний молочной железы.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Разработка систем поддержки принятия врачебных решений, интегрированных в медицинские информационные системы онкологических центров, предназначенных для скрининговой диагностики онкологических заболеваний.

Список сокращений и условных обозначений

АИА	–	автономный интеллектуальный агент;
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза;
АСБИИ	–	автоматизированная система биоимпедансных исследований;
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза;
АСД	–	система автоматизированной диагностики;
АЦП	–	аналого-цифровой преобразователь;
АЧХ	–	амплитудно-частотная характеристика;
БИВ	–	биоимпедансная визуализация;
БО	–	биообъект;
БУ	–	блок управления;
ДС	–	диагностическая специфичность;
ДЧ	–	диагностическая чувствительность;
ИНС	–	искусственная нейронная сеть;
ИУ	–	инструментальный усилитель;
ЗНО	–	злокачественное новообразование;
ЗУ	–	запоминающее устройство;
КТ	–	компьютерная томография;
ЛП	–	ложноположительный;
ЛПР	–	лицо, принимающее решение;
МИС	–	медицинская информационная система;
МИТ	–	импедансная визуализация на основе магнитной индукции;
МЖ	–	молочная железа;
ММК	–	мультимодальный классификатор;
МО	–	машинное обучение;
МР	–	медицинский риск;
МРТ	–	магнитоимпедансная томография;
НЧ	–	низкочастотная фильтрация;

ПО	–	программное обеспечение;
РМЖ	–	рак молочной железы;
СД	–	синхронный детектор;
СНС	–	сверточная нейронная сеть;
СППВР	–	система поддержки принятия врачебных решений;
УЗИ	–	ультразвуковые исследования;
УСД	–	устройство сбора данных;
УСО	–	устройство связи с биообъектом;
ФНЧ	–	фильтр нижних частот;
ЦАП	–	цифроаналоговый преобразователь;
ЩФ	–	щелочная фосфатаза;
ЭВМ	–	электронно-вычислительная машина;
ЭИТ	–	электроимпедансная томография;
ЮЗГУ	–	Юго-Западный государственный университет;
AIRS	–	искусственная иммунная система распознавания;
CAD	–	Computer-Aided Design;
CNN	–	Convolutional Neural Networks;
DT	–	деревья решений;
EIM	–	картирование электрического импеданса;
EIT	–	томография электрического импеданса;
KNN	–	k-nearestneighborsalgorithm (метод k-ближайшего соседа);
LVQ	–	оценка вектора обучения;
GLCM	–	матрица совпадений на уровне серого;
IQR	–	интерквартильный размах;
MAP	–	метод оценки с помощью апостериорного максимума;
ML	–	Machine Learning (машинное обучение);
PB-DCT	–	дискретное косинусное преобразование полосы пропускания;
RMSE	–	среднеквадратическая ошибка;
ROI	–	A region of interest (область интереса);
SVM	–	машина опорных векторов;

- tdEIT – дифференциальное EIT по времени;
- fdEIT – дифференциальное EIT по частоте;
- TNM – tumor, nodus and metastasis (международная классификация стадий злокачественных новообразований);
- TV – вариационная регуляризация;
- wfdEIT – взвешенное дифференциальное EIT по частоте.

Список литературы

1. Алексенко, В.А. Биоимпедансные средства мониторинга состояния кожи при терапевтических и косметологических процедурах / В.А. Алексенко, А.А. Кузьмин, С.А. Филист // Медицинская техника. - 2008. - № 2. - С. 42-43.

2. Волков, Н.Ю. Метод оценки объемов внеклеточной и внутриклеточной жидкости тела человека с помощью трехчастотной биоимпедансометрии /Н.Ю. Волков, В.В. Илларионов, М.Н. Соловьев, З.М. Юлдашев // Биотехносфера. – 2018. - № 1. – С. 19-22.

3. Гардашева, Л.А. Обзор и анализ методов диагностики и лечения рака современными информационными технологиями. Обзор [Электронный ресурс] / Л.А. Гардашева, Т.А. Гаджиева // Международный научно-исследовательский журнал. - 2019. - № 9. – С. 20-29. - DOI: 10.60797/IRJ.2227-6017. – URL: <https://research-journal.org/archive/9-87-2019-september/obzor-i-analiz-metodov-diagnostiki-i-lecheniya-raka-sovremennymi-informacionnymi-technologiyami?ysclid=m0sbwclpwm304773747>(дата обращения 01.11.2022).

4. Грахов, А.А. Использование метода адаптивного квантования мод при исследовании вейвлет-изображений электрокардосигналов больных ишемической болезнью сердца [Электронный ресурс] / А.А. Грахов, А.А. Кузьмин, С.В. Пихлап, С.А. Филист // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2008. - № 5. - С. 76-79. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_11907804_82284219.pdf (дата обращения 01.01.2023).

5. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) [Электронный ресурс] / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с. – URL:<https://www.demoscope.ru/weekly/2017/0751/biblio05.php> (дата обращения 05.01.2023).

6. Киселев, А.В. Модели латентных предикторов в интеллектуальных системах прогнозирования состояния живых систем / А.В. Киселев, О.В. Шаталова, З.У. Протасова, С.А. Филист, Н.С. Стадниченко // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, приборостроение. – 2020. - Т. 10, № 1. - С. 114-133.

7. Киселев, А.В. Модели латентных предикторов в интеллектуальных системах прогнозирования состояния живых систем [Электронный ресурс] / А.В. Киселев, О.В. Шаталова, З.У. Протасова, С.А. Филист, Н.С. Стадниченко // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 114-133. – URL: https://swsu.ru/izvestiya/seriesivt/archiv/1_2020.pdf(дата обращения 07.01.2023).

8. Корсунский, Н.А. Программно-аппаратный комплекс для формирования дескрипторов в системе поддержки принятия решений по диагностике медицинских рисков [Электронный ресурс] / Н.А. Корсунский, А.В. Мирошников, О.В. Шаталова, З.У. Протасова, А.В. Серебровский, Е.В. Крикунова, Р.И. Сафронов // Лазеры. Измерения. Информация. - 2021. - Т. 1, № 1. - С. 43-54. – URL: <https://lasers-measurement-information.ru/ojs/index.php/laser/article/view/1/13>(дата обращения 08.01.2023).

9. Липатов, А.И. Многочастотные измерения биоимпеданса [Электронный ресурс] / А.И. Липатов // Молодой учёный. - 2015. – № 15. - С. 293-296. – URL: <https://moluch.ru/archive/95/20576/?ysclid=m0tbk322mx206512774>(дата обращения 09.01.2023).

10. Мирошников, А.В. Классификации биологических объектов на основе многомерного биоимпедансного анализа [Электронный ресурс] / А.В. Мирошников, О.В. Шаталова, Н.С. Стадниченко, Л.В. Шульга // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. - 2020. - Т. 10, № 3/4. - С. 29-49. –URL: https://swsu.ru/izvestiya/seriesivt/archiv/34_2020.pdf(дата обращения 10.01.2023).

11. Мирошников, А.В. Метод классификации функционального состояния живых систем на основе рекуррентных моделей Войта / А.В. Мирошников, О.В. Шаталова, А.Ю. Новоселов, Н.С. Стадниченко, А.В. Серебровский // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии ФРЭМЭ'2022: труды XV Международной научной конференции с научной молодежной школой им. И.Н. Спиридонова (28 - 30 июня 2022 г.). – Владимир-Суздаль: ООО "Графика", 2022. – С. 296-300.

12. Мирошников, А.В. Модели биоимпеданса для интеллектуальной поддержки диагностики острых респираторных вирусных инфекций [Электронный ресурс] / А.В. Мирошников, Н.С. Стадниченко, А.В. Серебровский // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы (Биомедсистемы - 2021): сборник трудов XXXIV Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов (08-10 декабря 2021 г.). – Рязань: ИП Коняхин А.В. (Book Jet). - 2021. - С. 47-50. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_47933822_99119393.pdf(дата обращения 10.01.2023).

13. Мирошников, А.В. Модели импеданса биоматериала для формирования дескрипторов в интеллектуальных системах диагностики инфекционных заболеваний [Электронный ресурс] / А.В. Мирошников, Н.С. Стадниченко, О.В. Шаталова, С.А. Филист // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. - 2020 – Т. 8, № 4 – С. 1-14. – URL:<https://moitvivi.ru/ru/journal/pdf?id=864>. - DOI: 10.26102/2310-6018/2020.31.4.018 (дата обращения 07.01.2023).

14. Мирошников, А.В. Разработка мультимодальных классификаторов риска вирусных инфекций и их осложнений на основе рекуррентных моделей импеданса биоматериала: дис. ... канд. тех. наук : 2.2.12 / Мирошников Андрей Валерьевич. – Курск, 2022. - 144 с.

15. Нелюбина, Л.А. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики [Электронный ресурс] / Л.А. Нелюбина, К.П. Лактионов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 2. – С. 3–

10. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-zabolevaniya-rakom-molochnoy-zhelezy-i-vozmozhnosti-ego-profilaktiki/viewer>(дата обращения 15.01.2023).

16. Пак, Д.Д. Рак молочной железы / Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова, М.В. Ермощенко. - М.: Триада-Х, 2010. – 160 с.

17. Пат. 2093069 Российская Федерация, МПК⁶ А 61 В 5/05. Способ определения объемов жидкостных секторов организма / Волков Ю.Н., Покровский В.Г., Николаева И.П., Семенов В.Н., Курапеев И.С. ; заявитель и патентообладатель Волков Ю.Н., Покровский В.Г., Николаева И.П., Семенов В.Н., Курапеев И.С. - № 5013462/14 ; заявл. 18.11.91 ; опубл. 20.10.1997.– 5 с. : ил.

18. Пат. 2209430 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/48, 27/00. Способ определения показателя гематокрита / Пеккер Я.С., Тестов А.Л. ; заявитель и патентообладатель Томский политехнический университет. - № 2001125837/14 ; заявл. 21.09.2001 ; опубл. 27.07.2003 , Бюл. № 21. – 4 с. : ил.

19. Пат. 2504328 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/053. Устройство для контроля анизотропии электрической проводимости биотканей / Томакова Р.А., Филист С.А., Кузьмин А.А., Кузьмина М.Н., Алексенко В.А., Волков И.И. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Юго-Западный государственный Университет” (ЮЗГУ). - № 2012128471/14 ; заявл. 06.07.2012 ; опубл. 20.01.2014, Бюл. № 2. – 2 с. : ил.

20. Пат. 2752594 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/053. Способ классификации биологических объектов на основе многомерного биоимпедансного анализа и устройство для его реализации / Филист С.А., Шаталова О.В., Протасова З.У., Стадниченко Н.С. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Юго-Западный государственный университет" (ЮЗГУ). - № 2020115879 ; заявл. 15.05.2020 ; опубл. 29.07.2021, Бюл. № 22. - 27 с. : ил.

21. Пат. №2166194 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/48. Способ выявления структурных неоднородностей в биологических тканях с помощью

жидких кристаллов / Повзун С.А., Томилин М.Г. заявитель и патентообладатель Повзун С.А., Томилин М.Г. - № 98112352/14 ; заявл. 22.06.1998 ; опубл. 27.04.2001, Бюл. № 12. – 3 с. : ил.

22. Пучкова, О. Задачи интеллектуальных систем принятия решений в онкологии [Электронный ресурс] // letaibe.media. – Copyright, 2021-2024. – URL: <https://letaibe.media/columnists/zadachi-intellektualnyh-sistem-prinyatiya-reshenij-v-onkologii/> (дата обращения 21.02.2023).

23. Сафронов, Р.И. Модифицированная модель Войта для формирования дескрипторов для классификаторов функционального состояния биоматериала / Р.И. Сафронов, А.В. Серебровский, Н.С. Стадниченко, А.Ю. Новоселов // Лазерно-информационные технологии - 2022: сборник трудов XXX Международной научной конференции (12 - 17 сентября 2022 г.). – Новороссийск: НФ ФГБОУ ВО «Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова», 2022. - С. 164-166.

24. Селивестров, П.В. Биоимпеденсный метод как инструмент раннего выявления риска новообразований в молочной железе [Электронный ресурс] / П.В. Селивестров, Н.П. Гаврилов, Л.В. Савина [и др.] // Врач. – 2021. - № 10. - С. 64-69. - DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-13>. – URL: <https://vrachjournal.ru/en/25877305-2021-10-13> (дата обращения 20.01.2023).

25. Серебровский, А.В. Мультимодальный классификатор риска рака молочной железы на основе анализа импеданса биоматериала [Электронный ресурс] / А.В. Серебровский, О.В. Шаталова, А.В. Лях, И.А. Халин, И.А. Башмакова, З.У. Протасова // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2024. - № 14. – С. 142-159. – DOI: <https://doi.org/10.21869/2223-1536-2024-14-2-142-159>. –URL: <https://uprinmatus.elpub.ru/jour/article/view/188/146> (дата обращения 25.01.2023).

26. Серебровский, А.В. Гибридный классификатор функционального состояния органов и систем человека на основе биоимпедансных диаграмм во фронтальной и сагиттальной плоскостях [Электронный ресурс] / А.В.

Серебровский, А.В. Лях, Н.С. Стадниченко // Моделирование и прогнозирование развития отраслей социально-экономической сферы: сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции (25 мая 2023 г.). – Курск: КГМУ, 2023. – С. 26-30. – URL: <https://ksmuconfs.org/wp-content/uploads/2023/06/Моделирование-и-прогнозирование.pdf> (дата обращения 30.01.2023).

27. Серебровский, А.В. Метод биоимпедансной спектроскопии на основе звеньев Войта / А.В. Серебровский, А.Ю. Новоселов, А.В. Лях, Д.А. Фатнев // Проблемы информатики в образовании, управлении, экономике и технике : сб. ст. XXIII Междунар. науч.- техн. конф., посвящ. 80-летию Пензенского государственного университета (24–25 ноября 2023 г.). – Пенза: Изд-во ПГУ, 2023. – С. 205-210.

28. Симоненко, Г.В. Измерение оптической анизотропии биотканей с помощью ячейки с нематическим жидким кристаллом/ Г.В. Симоненко, Н.А. Лагодина, В.В. Тучин// Оптический журнал. – 2000. - Т. 67, № 6. - С.70-73.

29. Стадниченко, Н.С. Биоимпедансная спектроскопия в классификаторах риска панкреатита, построенных на основе гибридных технологий искусственного интеллекта: дис. ... канд. техн. наук : 2.2.12 / Стадниченко Никита Сергеевич. - Курск, 2023. - 142 с.

30. Суржикова, С.Е. Использование гибридных нейросетевых моделей для многоагентных систем классификации в гетерогенном пространстве информативных признаков [Электронный ресурс] / С.Е. Суржикова, А.Г. Курочкин, В.В. Жилин, С.А. Филист // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2015. – № 3 – С. 85-95. – URL: [https://hi-tech.asu.edu.ru/files/3\(31\)/85-95.pdf](https://hi-tech.asu.edu.ru/files/3(31)/85-95.pdf) (дата обращения 01.02.2023).

31. Суржикова, С.Е. Исследование проводимости биоматериалов в биоактивных точках при циклических воздействиях токами различной полярности / С.Е. Суржикова, Ю.Б. Мухатаев, Л.В. Плесканос, О.В. Шаталова // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2016. – № 9. – С. 32-37.

32. Суржикова, С.Е. Программно-аппаратный комплекс диагностики социально значимых заболеваний [Электронный ресурс] / С.Е. Суржикова, О.В.

Шаталова, В.В. Федянин // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение – 2015. – № 2 (15). – С. 79-87. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23854728_38825051.pdf(дата обращения 10.02.2023).

33. Суржикова, С.Е. Программно-аппаратный комплекс для анализа вольтамперных характеристик биоактивных точек на основе модуля L-CARD E20-10 [Электронный ресурс] / С.Е. Суржикова, О.В. Шаталова, В.В. Федянин // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии – 2015. – № 2 (30). – С. 150-161. – URL: [https://hi-tech.asu.edu.ru/files/2\(30\)/150-161.pdf](https://hi-tech.asu.edu.ru/files/2(30)/150-161.pdf) (дата обращения 15.02.2023).

34. Шаталова, О.В. Технологии биоимпедансной спектроскопии в системах поддержки принятия решений при диагностике социально значимых заболеваний [Электронный ресурс] / О.В. Шаталова, Н.С. Стадниченко, М.А. Ефремов, И.А. Башмакова, А.В. Лях, А.В. Серебровский // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. - 2023. - Т. 13, № 4. С. 148–174. – DOI: <https://doi.org/10.21869/2223-1536-2023-13-4-148-174>. – URL:<https://uprinmat.us.elpub.ru/jour/article/view/133/115> (дата обращения 20.02.2023).

35. Троханова, О.В. Электроимпедансная маммография с целью выявления доброкачественных и злокачественных образований молочных желез / О.В. Троханова // Хирург. – 2009. – № 2. – С. 43–51.

36. Филист, С.А. Биотехническая система для контроля импеданса биоматериалов в экспериментах *in vivo* / С.А. Филист, А.А. Кузьмин, М.Н. Кузьмина // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. – № 9. – С. 38-42.

37. Филист, С.А. Гибридная нейронная сеть с макрослоями для медицинских приложений / С.А. Филист, О.В. Шаталова, М.А. Ефремов // Нейрокомпьютеры. Разработка и применение. – 2014. – № 6. – С. 35-39.

38. Филист, С.А. Гибридные информационные технологии по экспресс-диагностике инфекционных заболеваний на основе многочастотного анализа пассивных свойств биотканей [Электронный ресурс] / С.А. Филист, В.А. Алексенко, К.Д.А. Кассим // Известия ЮФУ. Технические науки. Тематический выпуск. «Медицинские информационные системы». – 2010. – №8 (109). – С.12-17. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_15197293_54366586.pdf (дата обращения 28.02.2023).

39. Филист, С.А. Гибридные нечеткие модели для прогнозирования возникновения и осложнений артериальной гипертензии с учетом энергетических характеристик биоактивных точек [Электронный ресурс] / С.А. Филист, Е.А. Ефремов, О.В. Шаталова, М.А. Старцев, Л.В. Шульга // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2018. – Т. 8, № 4 (29). – С. 104-119. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_36774257_16938912.pdf (дата обращения 16.02.2023)

40. Филист, С.А. Использование гибридных нейросетевых моделей для многоагентных систем классификации в гетерогенном пространстве информативных признаков [Электронный ресурс] / С.А. Филист, А.Г. Курочкин, В.В. Жилин [и др.] // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. Научно-технический журнал. – 2015. – № 3. – С. 85-95. – URL: [https://hi-tech.asu.edu.ru/files/3\(31\)/85-95.pdf](https://hi-tech.asu.edu.ru/files/3(31)/85-95.pdf) (дата обращения 25.02.2023).

41. Филист, С.А. Модели биоимпеданса при нелинейной вольтамперной характеристике и обратимом пробое диэлектрической составляющей биоматериала [Электронный ресурс] / С.А. Филист, О.В. Шаталова, А.С. Богданов // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 129-135. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_22469891_12293069.pdf (дата обращения 01.03.2023).

42. Филист, С.А. Модели нечетких нейронных сетей с трех-стабильным выходом в инструментарии для психологических и физиологических исследований [Электронный ресурс] / С.А. Филист, Абдул Рахим Салем Халед, О.В. Шаталова, В.В.

Руденко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 475-479. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_11666227_33871590.pdf (дата обращения 05.03.2023).

43. Хайкин, С. Нейронные сети: полный курс [Электронный ресурс] / С. Хайкин. – 2-е изд., испр. - М.: ООО «И.Д. Вильямс». 2006. - 1104 с. – URL: <https://djvu.online/file/4gkGpeE96OH9V> (дата обращения 10.03.2023).

44. Харченко, В.П. Маммология: национальное руководство / В.П. Харченко, Н.И. Рожкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 328 с.

45. Шаталова, О.В. Ассоциации решающих модулей в интеллектуальных системах прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Шаталова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 153-162.

46. Шаталова, О.В. Биомедицинская спектроскопия в классификаторах функционального состояния органов и систем человека, построенных на основе гибридных технологий искусственного интеллекта / О.В. Шаталова, А.В. Серебровский, Н.С. Стадниченко, А.Ю. Новоселов, А.В. Лях // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2023. - Т. 22, № 2. - С. 100-113.

47. Шаталова, О.В. Интеллектуальные системы мониторинга медицинских рисков с учетом биоимпедансных исследований: монография / О.В. Шаталова; Юго-Зап. гос. ун-т. – Курск, 2020. – 356 с.

48. Шаталова, О.В. Итерационная многопараметрическая модель биоимпеданса в экспериментах *in vivo* [Электронный ресурс] / О.В. Шаталова // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2019. – Т. 9, № 1 (30). – С. 26-38. – URL: https://swsu.ru/izvestiya/seriesivt/archiv/1_2019.pdf(дата обращения 12.03.2023).

49. Шаталова, О.В. Модифицированная модель Войта в классификаторах функционального состояния живых систем /О.В. Шаталова, А.Ю. Новоселов, Н.С. Стадниченко, А.В. Серебровский // Актуальные проблемы медицинской науки и

образования (АПМНО-2022): сб. статей по материалам VIII Международной научной конференции (22 - 23 сентября 2022 г.). – Пенза: ПГУ, 2022. - С. 139-143.

50. Шаталова, О.В. Мультиагентная интеллектуальная система для прогноза риска сердечно-сосудистых осложнений с синергетическими каналами / О.В. Шаталова, Д.А. Медников, З.У. Протасова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 177-188.

51. Шаталова, О.В. Применение автоматизированной системы для исследования вольтамперных характеристик биоматериалов / О.В. Шаталова, С.Е. Суржикова, А.С. Богданов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. – № 9. – С. 43-46.

52. Шаталова, О.В. Развитие технологии биоимпедансной спектроскопии в системах поддержки принятия врачебных решений [Электронный ресурс] / О.В. Шаталова, Н.С. Стадниченко, М.А. Ефремов, А.Ю. Новоселов, И.А. Башмакова // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2023. - Т. 13, № 1. - С. 143-169. – DOI: <https://doi.org/10.21869/2223-1536-2023-13-1-143-169>. - URL: <https://uprinmatus.elpub.ru/jour/article/view/94/93>(дата обращения 30.03.2023).

53. Щукина, Н.А. Нейросетевые модели в задаче классификации медицинских изображений [Электронный ресурс] / Н.А. Щукина // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2021. – Т. 9, № 4 (35). – DOI: 10.26102/2310-6018/2021.34.3.022. - URL: <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=1028> (дата обращения 01.04.2023).

54. Adler, A. Why is EIT so hard, and what are we doing about it [Electronic resource] / A. Adler, B. Grychtol, R. Bayford // *Physiol. Meas.* – 2015. - Vol. 36, No. 6. – Pp. 1067–1073. - DOI: 10.1088/0967-3334/36/6/1067. – URL:<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0967-3334/36/6/1067/pdf> (date of access 01.04.2023).

55. Adler, A. measure of the information content of EIT data [Electronic resource] / A. Adler, R. Youmaran, W.R. Lionheart // *Physiol. Meas.* – 2008. - Vol. 29, No. 6. – Pp. 101-109. - DOI:10.1088/0967-3334/29/6/S09.

56. Ahn, S. Frequency-difference electrical impedance tomography: phantom imaging experiments [Electronic resource] / S. Ahn, S.C. Jun, J.K. Seo, J. Lee, E.J. Woo, D.J. Holder // *Journal of Physics: Conference Series: XIV International Conference on Electrical Bioimpedance and 11th Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography (ICEBI & EIT 2010)* (4–8 April 2010 y.). – Florida, USA: IOP Publishing Ltd., 2010. - Vol. 224. – Pp. 012152 (1-4). – DOI:10.1088/1742-6596/224/1/012152. – URL:<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/224/1/012152/pdf> (date of access 10.04.2023).

57. Ahn, S. Validation of weighted frequency-difference EIT using a three-dimensional hemisphere model and phantom / S. Ahn, T.I. Oh, S.C. Jun, J.K. Seo, E.J. Woo // *Physiol. Meas.* – 2011. - Vol. 32, No. 10. –Pp.1663-1680. - DOI:10.1088/0967-3334/32/10/013.

58. Akay, M.F. Support vector machines combined with feature selection for breast cancer diagnosis / M.F. Akay // *Expert Systems with Applications.* -2009. - Vol. 36, Issue 2, Part 2. – Pp. 3240-3247. – DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2008.01.009>.

59. Khan, R.A. Classification and regression analysis of the prognostic breast cancer using generation optimizing algorithms [Electronic resource] / R.A. Khan, N. Ahmad, N. Minallah // *International Journal of Computer Applications.* – 2013. - Vol. 68, No.25. - Pp. 42-47. – DOI: <http://dx.doi.org/10.5120/11754-7423>. – URL: <https://research.ijcaonline.org/volume68/number25/pxc3887423.pdf> (date of access 25.04.2023).

60. Al-Kasasbeh, R.T. Biotechnical monitoring system for determining person's health state in polluted environment using hybrid decisive rules / R.T. Al-Kasasbeh, N. Korenevskiy, S. Filist, O.V. Shatalova, M.S. Alshamasin, A.A. Shaqadan // *International Journal of Modelling, Identification and Control.* – 2019. – Vol. 32, No. 1. - Pp. 10–22. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1504/IJMIC.2019.10023533>.

61. Alsaker, M. A direct d-bar method for partial boundary data electrical impedance tomography with a priori information / M. Alsaker, S.J. Hamilton, A. Hauptmann // *Inverse Problems and Imaging.* – 2017. - Vol. 11, No. 3. - Pp. 427-454. – DOI:10.3934/ipi.2017020.

62. An Automatic Detection of Breast Cancer Diagnosis and Prognosis Based on Machine Learning Using Ensemble of Classifiers /U. Naseem, J. Rashid, L. Ali, J. Kim, Q.E.U. Haq, M.J. Awan, M. Imran // IEEE Access. - 2022. - Vol.10. - Pp. 78242-78252.- DOI:<https://doi.org/10.1109/ACCESS.2022.3174599>.

63. Aristovich, K.Y. Imaging fast electrical activity in the brain with electrical impedance tomography [Electronic resource] / K.Y. Aristovich, B.C. Packham, H. Koo, G.S. dos Santos, A. McEvoy, D.S. Holder // NeuroImage. – 2016. - Vol. 124, Part A. - Pp. 204–213. – DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.08.071. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915007922> (date of access 10.05.2023).

64. Assenheimer, M. The T-scan technology: electrical impedance as a diagnostic tool for breast cancer detection / M. Assenheimer, O. Laver-Moskovitz, D. Malonek, D. Manor, U. Nahaliel, R. Nitzan, A. Saad // Physiological Measurement. – 2001. - Vol. 22, No. 1. - Pp. 1-8. – DOI: 10.1088/0967-3334/22/1/301.

65. Barber, D.C. Applied potential tomography / D.C. Barber, B.H. Brown // Journal of Physics E: Scientific Instruments. – 1984. - Vol. 17, No. 9. - Pp. 723–733. – DOI: 10.1088/0022-3735/17/9/002.

66. Barreiro, M. Multiplexing error and noise reduction in electrical impedance tomography imaging [Electronic resource] / M. Barreiro, P. Sánchez, J. Vera, M. Viera, I. Morales, A.H. Dell’Osa, P. Bertemes-Filho, F. Simini // Frontiers in Electronics. – 2022. - Vol. 3. - Pp. 848618 (1-11). – DOI:10.3389/felec.2022.848618. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/electronics/articles/10.3389/felec.2022.848618/full> (date of access 25.05.2023).

67. Beral, V. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy [Electronic resource] / V. Beral, G. Reeves, D. Bull [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2011. - Vol. 103, No 4. - Pp. 296-305. - DOI: 10.1093/jnci/djq527. – URL:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3039726/pdf/djq527.pdf> (date of access 30.05.2023).

68. BioLuminate. Cancer detection technology licensed from NASA [Electronic resource] // BioLuminate. – Copyright, 2012 Bioluminate Inc. - URL: <http://www.bioluminate.com/description.html> (date of access 30.09.2023).

69. Blott, B.H. Electrical impedance tomography with compensation for electrode positioning variations / B.H. Blott, G.L. Daniell, S. Meeson // *Physics in Medicine & Biology*. – 1998. - Vol. 43, No 6. - Pp. 1731–1739. – DOI: 10.1088/0031-9155/43/6/025.

70. Boone, K.G. Effect of skin impedance on image quality and variability in electrical impedance tomography: a model study [Electronic resource] / K.G. Boone, D.S. Holder // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1996. - Vol. 34. - Pp. 351–354. – DOI:10.1007/BF02520003.

71. Borsic, A. In vivo impedance imaging with total variation regularization / A. Borsic, B.M. Graham, A. Adler, W.R. Lionheart // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 2010. - Vol. 29, Issue 1. - Pp. 44–54. - DOI:10.1109/TMI.2009.2022540.

72. Borsic, A. Generation of anisotropic-smoothness regularization filters for EIT / A. Borsic, W.R.B. Lionheart, C.N. McLeod // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 2002. - Vol. 21, Issue 6. - Pp. 579–587. - DOI:10.1109/TMI.2002.800611.

73. Brazey, B. Robust imaging using electrical impedance tomography: review of current tools [Electronic resource] / B. Brazey, Y. Haddab, N. Zemiti // *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. – 2022. - Vol. 478, Issue 2258. – Pp. 20210713 (1-22). – DOI: <https://doi.org/10.1098/rspa.2021.0713>. – URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/epdf/10.1098/rspa.2021.0713> (date of access 20.06.2023).

74. Breiman, L. Bagging predictors [Electronic resource] / L. Breiman // *Machine Learning*. – 1996. - Vol. 24. - Pp. 123-140. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00058655>. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00058655> (date of access 25.06.2023).

75. Breckon, W.R. Data errors and reconstruction algorithms in electrical impedance tomography / W.R. Breckon, M.K. Pidcock // *Clinical Physics and*

Physiological Measurement. – 1988. - Vol. 9, No. 4A. - Pp. 105-109. – DOI: 10.1088/0143-0815/9/4A/018.

76. Brown, B.H. Possibilities and problems of real-time imaging of tissue resistivity / B.H. Brown, D.C. Barber // *Clinical Physics and Physiological Measurement*. – 1988. - Vol. 9, No. 4A. - Pp. 121-126. – DOI:10.1088/0143-0815/9/4A/020.

77. Calvetti, D. Artificial boundary conditions and domain truncation in electrical impedance tomography. Part II: Stochastic extension of the boundary map/ D. Calvetti, P.J. Hadwin, J.M.J. Huttunen, J.P. Kaipio, E. Somersalo // *Inverse Problems and Imaging*. – 2015. - Vol. 9, No. 3. - Pp. 767-789. – DOI:10.3934/ipi.2015.9.767.

78. Cheney, M. Electrical impedance tomography / M. Cheney, D. Isaacson, J.C. Newell // *SIAM Review*. – 1999. - Vol. 41, Issue. 1. - Pp. 85–101. – DOI:<https://doi.org/10.1137/S0036144598333613>.

79. Cherepenin, V.A. Electric mammograph [Electronic resource] / V.A. Cherepenin, A.V. Korjnevsky // *Espacenet Patent search*. – Germany, Munich, 2023. - URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6167300A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20001226&DB=EPODOC&locale=en_EP (date of access 02.07.2023).

80. Cornish, B.H. Optimizing electrode sites for segmental bioimpedance measurements / B.H. Cornish, A. Jacobs, B.J. Thomas, L.C. Ward // *Physiological Measurement*. – 1999. - Vol. 20, No. 3. - Pp. 241–250. – DOI: 10.1088/0967-3334/20/3/302.

81. Dardé, J. Simultaneous recovery of admittivity and body shape in electrical impedance tomography: an experimental evaluation / J. Dardé, N. Hyvönen, A. Seppänen, S. Staboulis. // *Inverse Problems*. – 2013. - Vol. 29, No. 8. – Pp. 085004. – DOI: 10.1088/0266-5611/29/8/085004.

82. Dartmouth College. EIS Breast Imaging Research at Dartmouth College [Electronic resource] / K.D. Paulsen, A. Hartov, S.P. Poplack, R.J. Halter, P.K. Manwaring. - Hanover, NH, 2006. - URL: <http://www-nml.dartmouth.edu/biomedprg/EIS/index.html> (date of access 22.08.2023).

83. Deibele, J.M. Dynamic separation of pulmonary and cardiac changes in electrical impedance tomography / J.M. Deibele, H. Luepschen, S. Leonhardt // *Physiological Measurement*. – 2008. - Vol. 29, No. 6. - Pp. 1-14. – DOI:10.1088/0967-3334/29/6/S01.

84. Demidenko, E. On optimal current patterns for electrical impedance tomography/ E. Demidenko, A. Hartov, N. Soni, K.D. Paulsen // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2005. - Vol. 52, Issue 2. - Pp. 238–248. - DOI:10.1109/TBME.2004.840506.

85. Development of a modular 64-electrodes electrical impedance tomography system[Electronic resource] /Ch. Dimas, P. Tsampas, N. Ouzounoglou, P.P. Sotiriadis // 2017 6th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies (MOCASST) (04-06 May 2017 y.). - Thessaloniki, Greece: IEEE, 2017. - Pp. 1-4. – DOI: 10.1109/MOCASST.2017.7937666. – URL: https://www.academia.edu/68035213/Development_of_a_modular_64_electrodes_Electrical_Impedance_Tomography_system (date of access 27.08.2023).

86. Electronic resource. Convolutional Neural Network on PyTorch: Step by Step Tutorial // Neurohive. – Copyright, Neurohive 2023. – URL: <https://neurohive.io/ru/tutorial/cnn-na-pytorch/> (date of access 05.08.2023).

87. Estensoro, E. Acute respiratory distress syndrome. [Electronic resource] / E. Estensoro, A. Dubin // *Medicina(Buenos Aires)*. – 2016. - Vol. 76, No. 4. - Pp.235-241.- URL:<https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/27576283.pdf>(date of access 10.08.2023).

88. Filist, S. Biotechnical system based on fuzzy logic prediction for surgical risk classification using analysis of current–voltage characteristics of acupuncture points / S. Filist, R.T. Al-Kasasbeh, O. Shatalova, N. Korenevskiy, A. Shaqadan, Z. Protasova, M. Ilyash, M. Lukashov // *Journal of Integrative Medicine*. – 2022. - Vol. 20, Issue 3. – Pp. 252-264. – DOI: 10.1016/j.joim.2022.02.007.

89. Filist, S. Classifier for the functional state of the respiratory system via descriptors determined by using multimodal technology / S.A. Filist, R.T. Al-Kasasbeh, O.V. Shatalova, A.A. Aikeyeva, O.M. Al-Habahbeh, M.S. Alshamasin, N.A.

Korenevskiy, M. Khrisat, M.B. Myasnyankin, M. Ilyash // *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. – 2023. - Vol. 26, Issue 12. - Pp. 1400-1418. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10255842.2022.2117551>.

90. Filist, S. Developing neural network model for predicting cardiac and cardiovascular health using bioelectrical signal processing / S. Filist, R.T. Al-Kasasbeh, O. Shatalova, A. Aikeyeva, N. Korenevskiy, A. Shaqadan, A. Trifonov, M. Ilyash // *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. – 2022. - Vol. 25, Issue. 8 – Pp. 908-921. – DOI: [10.1080/10255842.2021.1986486](https://doi.org/10.1080/10255842.2021.1986486).

91. Fouchard, A. Modular architecture of a multi-frequency electrical impedance tomography system: design and implementation / A.Fouchard, A.Noca, S.Bonnet, P.Pham, V.Sinniger, D.Clarençon, O.David // *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (26-30 August 2014 y.)*. - Chicago, IL, USA: IEEE, 2014. –Pp. 6076–6079. - DOI: [10.1109/EMBC.2014.6945015](https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6945015).

92. Frerichs, I. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the translational EIT development study group [Electronic resource] / I. Frerichs, M.B.P. Amato, A.H. van Kaam, D.G. Tingay, Zh. Zhao, B. Grychtol, M. Bodenstein, H. Gagnon, S.H. Böhm, E. Teschner, O. Stenqvist, T. Mauri, V. Torsani, L. Camporota, A. Schibler, G.K. Wolf, D. Gommers, S. Leonhardt, A. Adler // *Thorax*. – 2017. - Vol. 72, No. 1. - Pp. 83–93. - DOI: [10.1136/thoraxjnl-2016-208357](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208357). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5329047/pdf/thoraxjnl-2016-208357.pdf> (date of access 30.08.2023).

93. Frerichs, I. Lung volume recruitment after surfactant administration modifies spatial distribution of ventilation [Electronic resource] / I. Frerichs, P.A. Dargaville, H. van Genderingen, D.R. Morel, P.C. Rimensberger // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. - Vol. 174, Issue 7. - Pp. 772–779. – DOI:[10.1164/rccm.200512-1942OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1942OC). – URL:<https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.200512-1942OC?role=tab> (date of access 05.09.2023).

94. Sizilio, G.R.M.A. Fuzzy method for pre-diagnosis of breast cancer from the Fine Needle Aspirate analysis [Electronic resource] / G.R.M.A. Sizilio, C.R.M. Leite, A.M.G. Guerreiro, A.D.D. Neto // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2012. - Vol. 11,

No. 83. - Pp. 1-21. - DOI: 10.1186/1475-925X-11-83. –
 URL:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3772701/pdf/1475-925X-11-83.pdf>
 (date of access 10.09.2023).

95. Gong, B. EIT reconstruction using higher order TV regularization [Electronic resource] / B. Gong, B. Schullcke, S. Krüger-Ziolek, K. Möller // IFAC-PapersOnLine. – 2017. - Vol. 50, Issue 1. - Pp. 9943–9947. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2017.08.1646>. - URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405896317322498?via%3Dihub> (date of access 15.09.2023).

96. González, G. Isotropic and anisotropic total variation regularization in electrical impedance tomography [Electronic resource] / G. González, V. Kolehmainen, A. Seppänen // Computers & Mathematics with Applications. – 2017. - Vol. 74, Issue 3. - Pp. 564-576. – DOI: 10.1016/j.camwa.2017.05.004. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898122117302833> (date of access 20.09.2023).

97. Grimnes, S. Bioimpedance and bioelectricity basics / S. Grimnes, O.G. Martinsen. - Oslo, Norway: Academic press, 2015. – 563 p. – DOI: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-06951-7>.

98. Gutierrez-Delgado, F. Early cancer detection: current status and emerging strategies [Electronic resource] / F. Gutierrez-Delgado // Practical Oncology. – 2016. - Vol. 17, No. 1. - Pp. 11-14. – URL:<https://practical-oncology.ru/articles/40.pdf> (date of access 25.09.2023).

99. Hamilton, S.J. Beltrami-net: domain-independent deep D-bar learning for absolute imaging with electrical impedance tomography (a-EIT) [Electronic resource] / S.J. Hamilton, A. Hänninen, A. Hauptmann, V. Kolehmainen // Physiological Measurement. – 2019. - Vol. 40, No. 7. - Pp. 074002(1-19). - DOI:10.1088/1361-6579/ab21b2. – URL:<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6579/ab21b2/pdf> (date of access 29.09.2023).

100. Hamilton, S.J. Comparing D-bar and common regularization-based methods for electrical impedance tomography [Electronic resource] / S.J. Hamilton, W.R.B. Lionheart, A. Adler // Physiological Measurement. – 2019. - Vol. 40. - Pp. 044004 (1–11).

– DOI: 10.1088/1361-6579/ab14aa. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6579/ab14aa/pdf> (date of access 01.10.2023).

101. Hansen, P.C. The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems [Electronic resource] / P.C. Hansen. – In Book: Computational Inverse Problems in Electrocardiology / P. Johnston. - Southampton: WIT Press, 2001. – Pp. 119-142. – URL: <https://www.sintef.no/globalassets/project/evitameeting/2005/lcurve.pdf> (date of access 05.10.2023).

102. Hartinger, A.E. Real-time management of faulty electrodes in electrical impedance tomography / A.E. Hartinger, R. Guardo, A. Adler, H. Gagnon // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2009. - Vol. 56, Issue 2. - Pp. 369-377. – DOI: 10.1109/TBME.2008.2003103.

103. Hartov, A. A multichannel continuouslyselectable multifrequency electrical impedance spectroscopy measurement system / A. Hartov, R.A. Mazzaresse, F.R. Reiss, T.E. Kerner, K.S. Osterman, D.B. Williams, K.D. Paulsen // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2000. - Vol. 47, Issue 1. - Pp. 49–58. – DOI: 10.1109/10.817619.

104. Holder, D.S. Design and electrical characteristics of an electrode array for electrical impedance tomography of the female breast / D.S. Holder // Innovation and technology in biology and medicine. – 1995. – Vol. 16 (NS 2). - Pp. 143–150.

105. Hua, P. Using compound electrodes in electrical impedance tomography / P. Hua, E.J. Woo, J.G. Webster, W.J. Tompkins // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1993. - Vol. 40, Issue 1. - Pp. 29–34. – DOI: 10.1109/10.204768.

106. Huaxiang, W. Optimum design of the structure of the electrode for a medical EIT system/ W. Huaxiang, W. Chao, Y. Wuliang // Measurement Science and Technology.- 2001. - Vol. 12, No. 8. – Pp. 1020. – DOI: 10.1088/0957-0233/12/8/305.

107. Jossinet, J. A hardware design for imaging the electrical impedance of the breast/ J. Jossinet // Clinical Physics and Physiological Measurement. – 1988. - Vol. 9, No. 4A. – Pp. 25-28. – DOI: 10.1088/0143-0815/9/4A/005.

108. Jun, S.C. Frequency-difference EIT (fdEIT) using weighted difference and equivalent homogeneous admittivity: validation by simulation and tank experiment / S.C.

Jun, J. Kuen, J. Lee, E.J. Woo, D. Holder, J.K. Seo. // *Physiological Measurement*. – 2009. - Vol. 30, No. 10. - Pp. 1087-1099. - DOI: 10.1088/0967-3334/30/10/009.

109. Kerner, T.E. Imaging the breast with EIS: an initial study of exam consistency/ T.E.Kerner, A. Hartov, S.K. Soho, S.P. Poplack, K.D. Paulsen // *Physiological Measurement*. – 2002. - Vol. 23, No. 1. - Pp. 221-236. – DOI: 10.1088/0967-3334/23/1/323.

110. Kolehmainen, V. Calderón's inverse problem with an imperfectly known boundary and reconstruction up to a conformal deformation/ V. Kolehmainen, M. Lassas, P. Ola // *SIAM Journal on Mathematical Analysis*. – 2010. - Vol. 42, Issue 3. - Pp. 1371–1381. – DOI:<https://doi.org/10.1137/080716918>.

111. Laroussi, M.G. Diagnosis of masses in mammographic images based on Zernike moments and local binary attributes / M.G. Laroussi, N.G.B. Ayed, A.D. Masmoudi, D.S. Masmoudi // *2013 World Congress on Computer and Information Technology (WCCIT) (22-24 June 2013)*. – Sousse, Tunisia: IEEE, 2013. - Pp. 1-6. – DOI: 10.1109/WCCIT.2013.6618683.

112. Li, D.-C. A class possibility based kernel to increase classification accuracy for small data sets using support vector machines [Electronic resource] / D.-Ch. Li, Ch.-W. Liu // *Expert Systems with Applications*. – 2010. - Vol. 37, Issue 4. - Pp. 3104-3110. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2009.09.019>. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417409008008?casa_token=5RJvOIMOfUcAAAAA:mVDgLOVXZeSTkix8P1jwjpeXZMT1F5bLdvBtz_snN2QL8j66SsIaw1SEC3TvkIW697tQs59DI_n (date of access 15.11.2023).

113. Li, J. A method of reducing the error caused by boundary shape and electrode positions in electrical impedance tomography / J. Li // *Physiological Measurement*. – 1994. - Vol. 15, No. 2A. - Pp. A169-A174. – DOI: 10.1088/0967-3334/15/2A/022.

114. Liu, S. Accelerated structure-aware sparse Bayesian learning for three-dimensional electrical impedance tomography [Electronic resource] / S. Liu, H. Wu, Y. Huang, Y. Yang, J. Jia // *IEEE Transactions on Industrial Informatics*. – 2019. - Vol. 15, No. 9. - Pp. 5033–5041. -DOI:10.1109/TII.2019.2895469. - URL:

https://www.pure.ed.ac.uk/ws/files/79138283/ALL_TII_TII_18_2139.R2.pdf (date of access 20.11.2023).

115. Lowhagen, K. A new non-radiological method to assess potential lung recruitability: a pilot study in ALI patients [Electronic resource] / K. Lowhagen, S. Lindgren, H. Odenstedt, O. Stenqvist, S. Lundin // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2011. - Vol. 55, No. 2. - Pp. 165–174. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02331.x>. – URL: https://www.researchgate.net/publication/47642681_A_new_non-radiological_method_to_assess_potential_lung_recruitability_A_pilot_study_in_ALI_patients (date of access 25.11.2023).

116. Malich, A. Electrical impedance scanning for classifying suspicious breast lesions: first results / A. Malich, T. Fritsch, R. Anderson, T. Boehm, M.G. Freesmeyer, M. Fleck, W.A. Kaiser // *European Radiology.* – 2000. - Vol. 10. - Pp. 1555–1561. – DOI:10.1007/s003300000553.

117. Mauri, T. What's new in electrical impedance tomography [Electronic resource] / T. Mauri, A. Mercat, G. Grasselli // *Intensive Care Medicine.* – 2019. - Vol. 45. - Pp. 674–677. – DOI: 10.1007/s00134-018-5398-z. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-018-5398-z> (date of access 01.12.2023).

118. McAdams, E.T. Multi-electrode systems for electrical impedance imaging / E.T. McAdams, J.A. McLaughlin, J.McC. Anderson // *Physiological Measurement.* – 1994. - Vol. 15, No. 2A. - Pp. 101-106. – DOI:10.1088/0967-3334/15/2A/014.

119. Miroshnikov, A.V. Formation of descriptors for medical risk classifiers based on the current-voltage characteristics of biologically active points [Electronic resource] / A.V. Miroshnikov, A.V. Kiselev, O.V. Shatalova, S. Kadyrova // *Journal of Physics: Conference Series: International Scientific Conference on Artificial Intelligence and Digital Technologies in Technical Systems II-2021 (AIDTTS II-2021) (06-07 May 2021 y.).* – Volgograd: IOP Publishing, 2021. - Vol. 2060. - Pp. 012013(1-6). – DOI: 10.1088/1742-6596/2060/1/012013. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/2060/1/012013/pdf> (date of access 10.12.2023).

120. Miroshnikov, A.V. Iterative models of bioimpedance in intelligent systems for early diagnosis of infectious diseases [Electronic resource] / A.V. Miroshnikov, A.V.

Kiselev, R.A. Krupchatnikov, O.V. Shatalova // Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Information Technologies and Intelligent Decision Making Systems" (ITIDMS 2021) (20 January 2021 y.). – Moscow: CEUR Workshop Proceedings, 2021. - Pp. 1-8. – URL: <https://ceur-ws.org/Vol-2843/shortpaper035.pdf> (date of access 15.12.2023).

121. Morimoto, T. A study of the electrical bio-impedance of tumors / T. Morimoto, S. Kimura, Y. Konishi, K. Komaki, T. Uyama, Y. Monden, Y. Kinouchi, T. Iritani // Journal of Investigative Surgery. – 1993. - Vol. 6, Issue 1. - Pp. 25–32. – DOI: 10.3109/08941939309141189.

122. Nissinen, A. Reconstruction of domain boundary and conductivity in electrical impedance tomography using the approximation error approach [Electronic resource] / A. Nissinen, V. Kolehmainen, J.P. Kaipio // International Journal for Uncertainty Quantification. – 2011. - Vol. 1, Issue 3. - Pp. 203-222. – DOI: 10.1615/Int.J.UncertaintyQuantification.v1.i3.20. – URL: [https://www.dl.begellhouse.com/download/article/01e64edd0e0cf5d3/IJUQ103\(p203-222\).pdf](https://www.dl.begellhouse.com/download/article/01e64edd0e0cf5d3/IJUQ103(p203-222).pdf) (date of access 25.12.2023).

123. Osterman, K.S. Multifrequency electrical impedance imaging: preliminary in vivo experience in breast / K.S. Osterman, T.E. Kerner, D.B. Williams, A. Hartov, S.P. Poplack, K.D. Paulsen. // Physiological Measurement. – 2000. - Vol. 21, No. 1. - Pp. 99–109. – DOI:10.1088/0967-3334/21/1/313.

124. Quinlan, J.R. Improved use of continuous attributes in C4.5 [Electronic resource] / J.R. Quinlan // Journal of Artificial Intelligence Research. – 1996. - Vol. 4. - Pp. 77-90. – DOI: <https://doi.org/10.1613/jair.279>. – URL: <https://www.jair.org/index.php/jair/article/view/10157/24078>(date of access 03.01.2023).

125. Schaback, R. Convergence analysis of the general gauss-newton algorithm/ R. Schaback // Numerische Mathematik. – 1985. - Vol. 46. - Pp. 281–309. – DOI:10.1007/BF01390425.

126. Scholz, B. On electrical impedance scanning-principles and simulations [Electronic resource] / B. Scholz, R. Anderson // Electromedica. – 2000. - Vol. 68, - Pp. 35–44. – URL:https://www.biophysicssite.com/Documents/Siemens_EIT.pdf (date of access 03.03.2023).

127. Seo, J.K. A learning-based method for solving ill-posed nonlinear inverse problems: a simulation study of lung EIT [Electronic resource]/ J.K. Seo, K.Ch. Kim, A. Jargal, K. Lee, B. Harrach // *SIAM Journal on Imaging Sciences*. – 2019. - Vol. 12, Issue 3. - Pp. 1275–1295. -DOI:10.1137/18M1222600. – URL:<https://arxiv.org/pdf/1810.10112> (date of access 03.04.2023).

128. Seo, J.K. Frequency-difference electrical impedance tomography (fdEIT): algorithm development and feasibility study / J.K. Seo, J. Lee, S.W. Kim, H. Zribi, E.J. Woo // *Physiological Measurement*. – 2008. - Vol. 29, No. 8. - Pp. 929-944. - DOI:10.1088/0967-3334/29/8/006.

129. Shatalova, O.V. Prediction of the risk of cardiovascular complications with a segmented space of risk factors and synergy channels [Electronic resource]/ O.V. Shatalova, D.A. Mednikov, Z.U. Protasova, N.S. Stadnichenko // *Journal of Physics: Conference Series: II International Scientific Conference on Applied Physics, Information Technologies and Engineering (APITECH II) (25 September – 4 October 2020 y.)*. – Krasnoyarsk: IOP Publishing, 2020. - Vol. 1679, No. 3. - Pp. 032042 (1-5). - DOI:10.1088/1742-6596/1679/3/032042. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1679/3/032042/pdf> (date of access 06.06.2023).

130. Smith, D.G. In vivo measurement of tumor conductiveness with the magnetic bioimpedance method / D.G. Smith, S.R. Potter, B.R. Lee, H.W. Ko, W.R. Drummond, J.K. Telford, A.W. Partin// *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2000. - Vol. 47, Issue 10. - Pp. 1403–1405. – DOI: 10.1109/10.871414.

131. Somersalo, E. Existence and uniqueness for electrode models for electric current computed tomography / E. Somersalo, M. Cheney, D. Isaacson // *SIAM Journal on Applied Mathematics*. – 1992. - Vol. 52, Issue 4. - Pp. 1023–1040. - DOI:10.1137/0152060.

132. Sun, T. Analytical and numerical modeling methods for impedance analysis of single cells on-chip [Electronic resource]/ T. Sun, N.G. Green, H. Morgan // *Nano*. – 2008. - Vol. 3, No. 1. - Pp. 55–63. - DOI:10.1142/S1793292008000800. – URL:https://www.researchgate.net/publication/263882797_Analytical_and_numerical_mo

deling_methods_for_impedance_analysis_of_single_cells_on-chip (date of access 10.09.2023).

133. Sun, T. On-chip electrical impedance tomography for imaging biological cells / T. Sun, S. Tsuda, K.-P. Zauner, H. Morgan // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2010. - Vol. 25, Issue 5. - Pp. 1109–1115. - DOI: 10.1016/j.bios.2009.09.036.

134. Tipping, M.E. Sparse Bayesian learning and the relevance vector machine [Electronic resource] / M.E. Tipping // *Journal of Machine Learning Research*. – 2001. – Vol. 1. - Pp. 211–244. – DOI: <https://doi.org/10.1162/15324430152748236>. – URL: <https://dl.acm.org/doi/10.1162/15324430152748236>(date of access 07.11.2023).

135. Vauhkonen, M. Tikhonov regularization and prior information in electrical impedance tomography / M. Vauhkonen, D. Vadasz, P.A. Karjalainen, E. Somersalo, J.P. Kaipio // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 1998. - Vol. 17, No. 2. - Pp. 285–293. - DOI:10.1109/42.700740.

136. Webster, J.G. *Electrical impedance tomography* / Edited by J.G. Webster. - Bristol: Hilger, 1990. – 224 p.

137. Wtorek, J. Impedance mammography 3D phantom studies / J. Wtorek, J. Stelter, A. Nowakowski // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1999. - Vol. 873, Issue 1. - Pp. 520–533. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09501.x>.

138. Wu, Ch. Frequency difference EIT with localization: a potential medical imaging tool during cancer treatment [Electronic resource] / Ch. Wu, M. Soleimani // *IEEE Access*. – 2019. - Vol. 7. - Pp. 21870–21878. - DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2898091. – URL:<https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=8643357> (date of access 09.05.2023).

139. Wu, H. Calibrated frequency-difference electrical impedance tomography for 3D tissue culture monitoring [Electronic resource] / H. Wu, Y. Yang, P.-O. Bagnaninchi, J. Jia // *IEEE Sensors Journal*. – 2019. – Vol. 19, Issue 18. - Pp. 7813–7821. - DOI: 10.1109/JSEN.2019.2919182. – URL: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/calibrated-frequency-difference-electrical-impedance-tomography-f> (date of access 01.08.2023).

140. Wu, Y. high frame rate wearable EIT system using active electrode asics for lung respiration and heart rate monitoring [Electronic resource] / Y. Wu, D. Jiang, A.

Bardill, S.de Gelidi, R. Bayford, A. Demosthenous // IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers. – 2018. - Vol. 65, Issue 11. - Pp. 3810–3820. – DOI:10.1109/TCSI.2018.2858148. – URL: https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10059226/7/Wu_FINAL%20VERSION.pdf (date of access 23.09.2023).

141. Yorkey, T.J. Comparing reconstruction algorithms for electrical impedance tomography / T.J. Yorkey, J.G. Webster, W.J. Tompkins // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. - 1987. - Vol. BME-34, Issue 11. - Pp. 843–852. - DOI:10.1109/TBME.1987.326032.

142. Zadehkoochak. M. Special expansion analysis in electrical impedance tomography / M. Zadehkoochak, B.H. Blott, TK. Hames, R.F. George // Journal of Physics D: Applied Physics. – 1991. - Vol. 24, No. 11. - Pp. 1911–1916. – DOI:10.1088/0022-3727/24/11/003.

143. Zhang, Zh. Sparse signal recovery with temporally correlated source vectors using sparse Bayesian learning [Electronic resource] / Zh. Zhang, B.D. Rao // IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing. – 2011. - Vol. 5, No. 5. - Pp. 912-926. - DOI:10.1109/JSTSP.2011.2159773. – URL: <https://arxiv.org/pdf/1102.3949> (date of access 07.05.2023).

144. Zheng, B. Breast cancer diagnosis based on feature extraction using a hybrid of K-means and support vector machine algorithms/ B. Zheng, S.W. Yoon, S.S. Lam // Expert Systems with Applications. – 2014. - Vol. 41, Issue 4, Part 1. - Pp. 1476-1482. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2013.08.044>.

145. Zou, Y. A review of electrical impedance techniques for breast cancer detection [Electronic resource] / Y. Zou, Z. Guo // Medical Engineering & Physics. – 2003. - Vol. 25, Issue 2. - Pp. 79-90. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(02\)00194-7](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(02)00194-7). – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453302001947?casa_token=bAAjUxyV3qIAAAAA:AMgbudtGE7Uic0lRW5mY-8T3hbBefSdqNzIGjaocbsOeg4M5Rl0xVdXMGrp20eN_joM8iGzdiTGj(date of access 29.03.2023).