

Моделирование биологических тканей с использованием технологии 3D реконструкции

Поляков М.В.¹, Хоперсков А.В.¹, Новочадов В.В.¹, Терпиловский А.А.², Тирас Х.П.³

¹Волгоградский государственный университет

²ООО «Лаборатория виртуальной биологии»

³Институт теоретической и экспериментальной биофизики

m.v.polyakov@volsu.ru, khoperskov@volsu.ru, biobio@volsu.ru

Разработан метод, позволяющий моделировать физические процессы в сложных многокомпонентных биологических тканях. Мы создаем 3D модели на основе данных гистологических срезов, полученных методом высокоточного поэтапного шлифования замороженных биологических тканей. Построенная 3D модель используется для проведения вычислительных экспериментов по исследованию температурных и радиационных полей в объеме изучаемого биологического объекта. Данный проект направлен на решение фундаментальной проблемы медицины, связанной с повышением эффективности методов ранней диагностики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: 3D моделирование, радиотермометрия, обработка изображений, 3D реконструкция, гистологические изображения, математическое моделирование.

Modeling of biological tissues based on 3D reconstruction technology

Polyakov M.V.¹, Khoperskov A.V.¹, Novochadov V.V.¹, Terpilovskiy A.A.², Tiras K.P.³

¹Volgograd State University

²ООО Laboratory of virtual biology

³Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences

We have developed a method that allows us to model physical processes in complex multicomponent biological tissues. We create 3D models based on histological sections. Histological sections are created by the method of high-precision step-by-step grinding of frozen biological tissues. This 3D model is used to conduct computational experiments on the study of temperature and radiation fields in the volume of the biological object under study. This project solves the fundamental problem of medicine, which is associated with increasing the effectiveness of methods for early diagnosis of cancer.

Key words: 3D modeling, radiothermometry, image processing, 3D reconstruction, histological images, mathematical modeling.

1. Математическое моделирование биологических тканей

Математическое моделирование физических процессов в биологических тканях имеет важное прикладное значение. Широкое применение находят методы диагностики различных заболеваний по данным, полученным методом микроволновой радиотермометрии – биофизического метода неинвазивного обследования, который заключается в измерении внутренних и поверхностных температур тканей по интенсивности их теплового излучения, соответственно в микроволновом и инфракрасном диапазонах [6, 7]. Изменение

температуры тканей обычно предшествует структурным изменениям, которые далеко не всегда обнаруживаются при традиционных методах диагностики. В частности, температурные аномалии могут быть вызваны усиленным метаболизмом раковых клеток, именно на этом свойстве основана ранняя диагностика рака молочных желез.

1.1. Моделирование тепловых процессов

Температурная динамика определяется уравнением переноса тепла

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (\kappa \nabla T) + Q,$$

где κ – коэффициент теплопроводности, C_p – удельная теплоемкость, ρ – объемная плотность, Q – функция источников тепла. Теплообмен на границе воздуха и биоткани задается уравнением

$$(\overline{nVT}) = \frac{h}{k(x, y, z)} (T(x, y, z) - T_{air}).$$

Величина T_{air} характеризует температуру окружающей среды; h – коэффициент теплопередачи, который можно принять $h = 13.5 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{°C})$. При температуре окружающей среды $20\text{--}25 \text{ °C}$ кожа охлаждается до температуры $32\text{--}33 \text{ °C}$ и имеется температурный градиент между внутренними тканями и кожей [2, 3].

1.2. Моделирование электромагнитных полей

Для построения стационарного распределения электромагнитного поля используется расчет на установление, решая уравнение Максвелла на нестационарное электрическое \vec{E} и магнитное \vec{B} поля:

$$\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} + \nabla \times \vec{E} = 0, \quad \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} - \nabla \times \vec{H}, \quad \vec{B} = \mu \vec{H}, \quad \vec{D} = \epsilon \vec{E}.$$

В результате яркостная температура (температура, измеряемая радиотермометром) определяется интегральным представлением вида [4]:

$$T_B^{(exp)} = \int_{f_{min}}^{f_{max}} \left\{ s_{11} \left[T_{EMI} + \int_{V_b} W(x, y, z; f) T(x, y, z) dV \right] \right\} + |S_{11}(f)|^2 T_{REC} df,$$

где S_{11} – коэффициент, учитывающий рассогласование антенны; W – весовая функция.

2. 3D реконструкция биологических объектов

2.1. Технология послойного шлифования

В основе технологии высокоточного поэтапного шлифования замороженных биологических тканей лежит идея последовательного удаления с исследуемого объекта параллельных слоёв малой толщины в заданном направлении, с оцифровкой изображений, получаемых на срезе, после снятия очередного слоя. Данная технология разработана и применяется в ООО «Лаборатория виртуальной биологии» (г. Москва). В качестве объекта исследований могут выступать различные биологические организмы или их фрагменты [1]. Прежде чем перейти непосредственно к получению и оцифровке изображений гистологических срезов изучаемый биологический объект должен пройти предобработку – объект должен быть заморожен при криогенных температурах. Желательно выполнить заморозку объекта за максимально короткое время, поскольку длительный процесс замораживания может привести к образованию нежелательных изменений во внутренней структуре

изучаемого объекта, что негативно повлияет на правильность выводов сделанных на основании изучения модели, содержащей подобные искажения.

После процедуры подготовки изучаемый биологический объект помещается в специальное замкнутое пространство для проведения процедуры послойного сошлифовывания. Удаление слоёв происходит путём последовательно фрезерования выбранной грани прямоугольного параллелепипеда, содержащего замороженный изучаемый биологический объект, с дискретным шагом, равным не более 50 мкм . После снятия с поверхности объекта очередного слоя, сформированное на ней таким образом изображение фиксируется путём выполнения цифровой фотосъёмки в реальном цветовом диапазоне с последующим сохранением фотографий на цифровом носителе.

Фотографии гистологических срезов могут содержать дефекты, вызванные механическими причинами. В частности это могут быть царапины фронтальной грани образца, нанесённые режущими элементами. Так же к дефектам механического рода можно отнести возможные смещения фокуса фотоаппарата в процессе обработки замороженной биологической ткани методом высокоточного сошлифовывания. В процессе обработки происходит срезание очень тонких слоёв с фронтальной грани образца. Для устранения артефактов на изображениях необходимо применять методы распознавания дефектов на изображении [5].

2.2. Технология 3D реконструкции

В нашем распоряжении имеется упорядоченная последовательность обработанных фотографий, каждая из которых содержит изображение, полученное на срезе биологической ткани, после снятия с неё очередного слоя малой толщины. Необходимо расположить имеющиеся фотографии в порядке их создания на расстояниях, равных толщине срезаемых слоёв. Если задать способ интерполяции цветовой информации в пространстве, находящемся между фотографиями то мы получим реконструкцию изучаемого объекта в виде трёхмерной модели [8].

2.3. Реконструкция коленного сустава крысы

На первом этапе были векторизованы изображения (рис. 1) коленного сустава крысы. При векторизации отдельно выделены различные типы биотканей (костная ткань, мышечная ткань, железистая ткань).

Далее, имеющиеся фотографии были расположены в порядке их создания на расстояниях, равных толщине срезаемых слоёв. На последнем этапе, по набору изображений была построена 3D модель коленного сустава крысы.

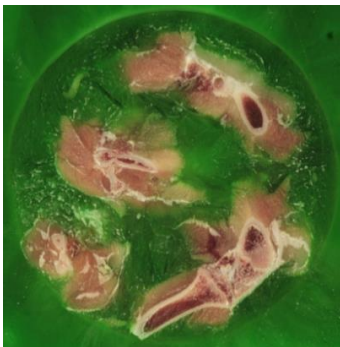


Рис. 1. Гистологический срез коленного сустава крысы.

2.4. Реконструкция 3D модели молочной железы

Так как на данном этапе получить реальные изображения срезов молочных желез получить невозможно, ранее была разработана 3D модель, содержащая набор различных типов биотканей (кожа, жировая ткань, дольки молочных желез, кровотоки). Искусственно был создан набор изображений гистологических срезов молочных желез, и на основе разработанной технологии построена полноцветная 3D реконструкция молочной железы (рис. 2).

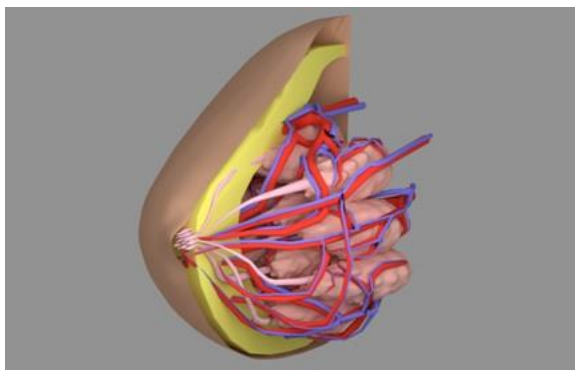


Рис. 2. 3D модель молочной железы в разрезе.

3. Заключение

Разработана технология, позволяющая создавать 3D модели на основе данных гистологических срезов, полученных методом высокоточного поэтапного шлифования замороженных биологических тканей. Данная методика предназначена для создания полноцветной 3D-реконструкции структуры биологических тканей. На основе построенных с помощью данной технологии моделей проводятся вычислительные эксперименты по исследованию тепловых и радиационных полей в биотканях.

4. Благодарности

Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект № 2.852.2017/4.6).

5. Список литературы

1. Khoperskov A.V., Kovalev M.E., Astakhov A.S., Novochadov V.V., Terpilovskiy A.A., Tiras K.P., Malanin D.A. Software for full-color 3D reconstruction of the biological tissues internal structure. *Lecture Notes in Computer Science*. 2017. V. 10594 LNCS. P. 1–10.
2. Novochadov V.V., Shiroky A.A., Khoperskov A.V., Losev A.G. Comparative modeling the thermal transfer in tissues with volume pathological focuses and tissue engineering constructs: a pilot study. *European Journal of Molecular Biotechnology*. 2016. V. 14. № 4. P. 125–138.
3. Polyakov M., Khoperskov A., Zamechnic T. Numerical modeling of the internal temperature in the mammary gland. *Lecture Notes in Computer Science*. 2017. V. 10594 LNCS. P. 128–135.
4. Веснин С.Г. Математическое моделирование собственного излучения головного мозга человека в микроволновом диапазоне. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2015. № 3. С. 17–32.
5. Камалова Ю.Б. Обработка микроскопических снимков биологических объектов. *Международные научные исследования*. 2017. Т. 30. № 1. С. 192–197.
6. Losev A.G., Левшинский В.В. Интеллектуальный анализ данных микроволновой радиотермометрии в диагностике рака молочной железы. *Математическая физика и компьютерное моделирование*. 2017. Т. 20. № 3. С. 34–42.
7. Losev A.G., Зенович А.В., Бочкарев О.А., Левшинский В.В. Интеллектуальный анализ многомерных термометрических данных в медицинской диагностике. *Вестник Волгоградского государственного университета. (Серия 1: Математика. Физика)*. 2016. Т. 36. № 5. С. 150–161.
8. Сунгатуллина Д.И., Крылов А.С., Фёдоров Д.Н. Быстрые алгоритмы совмещения гистологических изображений. *Научная визуализация*. 2014. Т. 6. № 4. С. 61–67.