

Интеллектуальный анализ изображений оптической микроскопии результатов микрожидкостного синтеза

А. А. Александров¹, О. О. Карташов¹, С. С. Поляниченко¹, А. Н. Небаба²,
Д. С. Поляниченко¹, М. А. Бутакова¹

¹Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов
Южного федерального университета

²Ростовский государственный университет путей сообщения
alea@sfedu.ru

Аннотация. По мере активного развития технологии микрожидкостного синтеза все более актуальной задачей становится автоматизация и интеллектуализация процессов, связанных с проведением экспериментов, как в рамках научных исследований, так и на производстве. Частыми проблемами во время проведения экспериментов являются подбор параметров, контроль за ходом проведения и оценка результатов синтеза. Подходы и методы, призванные решить эти задачи позволят значительно уменьшить количество итераций, а также снизить нагрузку на исследователя, так как исчезнет необходимость во множестве рутинных операций и расчетов. Этот факт также положительно отразится на эффективности научных исследований и производства. Одним из важных процессов, требующих интеллектуализации, является процесс непрерывного скрининга морфологических и динамических характеристик монодисперсных капель. Данные, полученные во время наблюдения, позволяют не только производить оценку хода эксперимента в режиме реального времени, но и производить автоматизированный подбор параметров синтеза для получения наилучшего результата. В данной работе предлагается подход для оперативного детектирования включений в монодисперсных каплях на основе технологий глубокого обучения. Для достижения необходимого качества обнаружения объектов применяется метод генерации синтетических данных. Также предложена процедура поиска и обработки наиболее информативных капель на изображении. Стенерированный набор данных был использован для обучения алгоритма обнаружения объектов Yolo v7. Произведен ряд тестов, как на простых образцах, так и в режиме реального времени.

Ключевые слова: синтетические наборы данных; микрожидкостный синтез; лаборатория на чипе; алгоритмы обнаружения объектов; глубокое обучение

I. ВВЕДЕНИЕ

Активное развитие технологии микрожидкостного синтеза дает все больше возможностей для научных исследований в области создания новых функциональных материалов. Кроме этого, такие системы также активно используются в биологии, медицине и химии [1]. Микрожидкостные системы основаны на использовании специальных миниатюрных

устройств – микрожидкостных чипов, на которых с помощью 3D-принтеров печатаются каналы и камеры микроразмеров. С помощью таких устройств можно с высокой точностью производить смешивание веществ, и обеспечить максимальный контроль над характеристиками и параметрами выходного материала. В то же время, смешивание в рамках микрожидкостной системы не подчиняется законам макроуровня, поэтому в настоящий момент производится множество подходов и устройств для повышения эффективности перемешивания веществ внутри конструкции.

Одним из таких подходов является капельный микрожидкостный синтез (рис. 1).

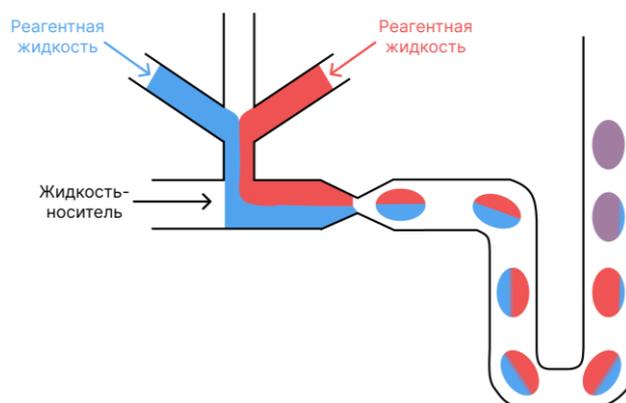


Рис. 1. Схема работы капельного микрожидкостного синтеза

В его основе лежит формирование монодисперсной эмульсии. Применение капельного метода позволяет использовать капли как индивидуальных носителей синтезируемого материала. Так, в работе [2] авторы используют капельный подход для воспроизводимого и контролируемого синтеза разветвленных наночастиц золота. В работе [3] авторам удалось синтезировать магнитные наночастицы. В целом, капельный подход, с помощью микрореакторов непрерывного действия, можно использовать для контролируемого синтеза неорганических материалов, полимерных, композитных.

За последние десятилетия микрожидкостный синтез стал недорогим, точным и надежным методом для создания материалов с контролируруемыми настроенными параметрами [4]. Очевидно, что одновременно с этим задачи автоматизации и интеллектуализации этой технологии стали особенно актуальными. В области капельного синтеза явно выделяется процесс

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0019.

непрерывного скрининга морфологических и динамических характеристик монодисперсных капель. Его автоматизация позволит значительно уменьшить количество итеративных одинаковых экспериментов до достижения искомого результата. Сейчас для решения этой задачи исследователи активно применяют как численные методы, так и методы машинного обучения и глубокого обучения. Так, в работе [5] авторы используют архитектуры одноэтапных детекторов Yolo v3 и Yolo v5 для обнаружения капель вещества, а также для обнаружения клеток внутри капли. Работа [6] посвящена подходу к автоматической селекции и сортировке одиночных капель исходя из их внутреннего содержания с помощью классической архитектуры классификации изображений. В статье [7] авторы рассматривают микрожидкостные системы как полностью интеллектуальные, независимые от человека комплексы, называя такой подход «Интеллектуальный микрожидкостный синтез».

В данной работе мы предлагаем метод для обнаружения синтезированного вещества внутри капли в режиме реального времени. Для тестирования использовались данные эксперимента пассивного капельного синтеза наночастиц серебра. В разделе 2 описываются алгоритмы для оптимального выбора капли и предварительной обработки данных. В качестве конечного детектора в реальном времени был использован алгоритм глубокого обучения Yolo v7 (You Only Look Once). Результаты тестирования приведены в разделе 3.

II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная проблема при детектировании содержания капель – определение аномальных пикселей изображения внутри области контура капли. Зачастую качества видеосъемки недостаточно для определения наличия включений внутри капли. Кроме того, разрешение изображений также может быть достаточно низким, из-за этого объект может занимать от одного до пяти пикселей площади изображения. Для решения этой задачи был разработан набор методов, позволяющий искусственно расширить область интереса для возможности дальнейшего точного детектирования объекта. Используя подход из нашей предыдущей работы [8], мы извлекаем кадр видеосъемки и выделяем капли с помощью ограничительных рамок. Далее необходимо определить присутствие потенциально интересующих капель. Для этого используется анализ по цвету пикселей внутри капель. Из обнаруженных капель формируются массивы цветов пикселей в рамках областей интереса. Далее удаляются граничные наборы, которые лежат в ограничительной рамке, но находятся за пределами капли, так как изначально область интереса представляет из себя квадратную рамку. Обычно такие пиксели соответствуют цвету подложки чипа. Если же капли прозрачные, то лишние пиксели можно выделить по цветовой модели HSV. Значение интенсивности таких капель достаточно низкое относительно тех, которые находятся внутри области капли.

Далее в обработанных массивах производится поиск пикселей, которые по численному представлению цвета сильно отличаются от остальных. При этом учитывается, что такие найденные точки должны образовывать массивы из близко стоящих друг к другу ячеек, так как разрозненные точки могут являться выбросами в

данных. Следующим этапом идет контроль разрешения изображения. Рассчитывается количество пикселей, которое занимает капля, и исходя из этого принимается решение о дальнейшей работе. Если количество занимаемых пикселей имеет малое число, то необходима проверка на положительный результат для 2-х и более капель, в зависимости от разрешения изображения. Затем, если это необходимо, выполняется преобразование разрешения изображения. Выбирается область интереса с наиболее плотной концентрацией аномальных пикселей и производится масштабирование классическим методом проксимальной интерполяции. Такой подход размывает контуры фигур, но в этом случае данные крайних пикселей не учитываются (рис. 2).

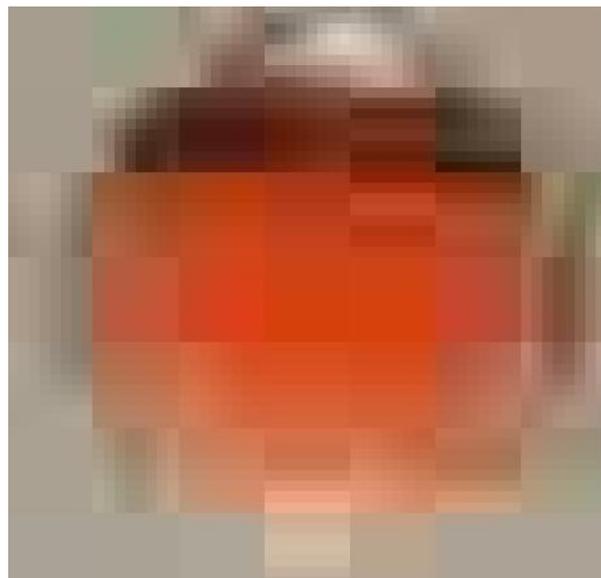


Рис. 2. Изображение капли после выполнения обрабатывающих алгоритмов

Таким образом, получается изображение с достаточным количеством данных для точной идентификации объекта с помощью алгоритма глубокого обучения.

Важным этапом работы является создание набора данных для обучения сети Yolo v7. В рамках одного эксперимента микрожидкостного синтеза образцы получаются одинаковыми, так как вещества в процессе неизменны. Это накладывает ограничение на качество обучающей выборки, а также добавляет дополнительные сложности в виде ручной разметки большого количества необходимых изображений. Полученных в результате эксперимента по микрожидкостному капельному синтезу наночастиц серебра данных оказалось недостаточно для того, чтобы охватить необходимую область распределения. В связи с этим, было принято решение использовать подход, предложенный авторами в работе [9]. На основе результатов, полученных с помощью алгоритмов поиска оптимальных капель, были сформированы правила для генерации синтетических данных. В среде обработки компьютерной графики Blender с помощью пакета Blender Python API был разработан макет синтетической капли (рис. 3).

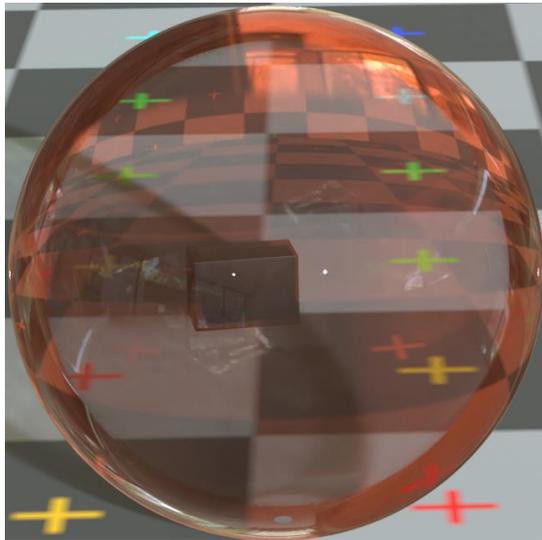


Рис. 3. Прототип капли для дальнейшей генерации синтетических данных

Основа представлена в виде сферы с дополнительными параметрами:

1. диапазон деформации вершин;
2. диапазон скручивания объекта;
3. угол Эйлера по оси Y;
4. параметр сглаживания объекта;
5. диапазон масштабирования объекта.

Также был реализован алгоритм назначения относительно случайной величины каждому указанному параметру с учетом их зависимостей друг от друга.

Следующим этапом разработки генератора являются сценарии автоматической настройки. Во-первых, создание и назначение элементов сцены таким образом, чтобы итоговый рендер совпадал с реальным изображением. Так, настраиваются положение и угол поворота камеры, параметры освещения и тип источника света. Далее фиксируются настройки движка для рендера, для данного решения был выбран Eevee. Затем был реализован алгоритм автоматической перестройки сцены и съемки кадров заданного количества. Далее при разработке модуля генерации синтетических данных была реализация шейдеров и материалов объекта. Для создания более качественного набора данных необходимо было расширить возможные вариации капли не только в рамках деформации и положения включений, но и в цветовом диапазоне. Вещества, используемые в экспериментах микрожидкостного синтеза, зачастую имеют разный цвет и интенсивность, соответственно нужно, чтобы результат работы алгоритма обнаружения объектов не зависел от цветов изображений. Для решения этой задачи был разработан специальный шейдер, имитирующий жидкость. Для него был установлен ряд параметров, влияющих на визуальное отображение капли на рендере, такие как:

1. прозрачность;
2. вязкость;
3. преломление света;
4. градиент цветов и его тип;

5. набор цветов.

Для этих параметров также были установлены диапазоны и задан алгоритм случайных чисел. Аналогичным образом был реализован дополнительный шейдер для объектов внутри капли с единственным отличием – строго установлено ограничение на наличие только одного состава параметров для всех включений внутри одной капли. Таким образом, был разработан программный комплекс для создания любого количества данных изображений, подходящих для включения в обучающую выборку нейронной сети.

Также, благодаря такому подходу, появилась возможность автоматической разметки полученных данных, так как все изначальные параметры известны еще на уровне генерации. Для этого был спроектирован специальный шейдер, который выделял объекты включения в белый цвет, а все остальное изображение – в черный. Таким образом, создавалась черно-белая маска изображения, по которой специальным алгоритмом выделялась область интереса и переводилась в набор меток xwh , где x и y – координаты крайней левой верхней точки рамки, w и h – ширина и длина рамки соответственно, подходящий для модели Yolo.

С помощью генератора синтетических данных был сформирован качественный набор из 2000 предварительно маркированных изображений. Данный набор содержал максимально большую выборку данных, так как на каждом изображении присутствовала капля и включения с параметрами, заданными относительно случайным образом.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ

Для реализации конечной идентификации объекта был выбран алгоритм глубокого обучения Yolo v7. Это одноэтапный детектор, наиболее подходящий для задач, требующих работы в режиме реального времени. Благодаря новому архитектурному решению – планируемой репараметризуемой свертке, Yolo v7 сейчас одна из самых быстрых моделей обнаружения объектов для видеопотоков [10].

При обучении модели Yolo, полученный набор данных был разделен на выборки: обучающую, валидационную, тестовую. В результате обучения показатель mAP0.5 желательно пояснить достиг 0.982. Результаты обучения нейронной сети представлены на рис. 4.

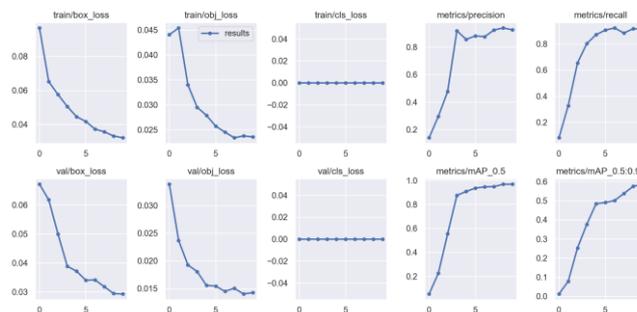


Рис. 4. Метрики обучения и валидации модели на наборе сгенерированных синтетических данных

Далее для подтверждения заявленной точности был произведен ряд тестов. В качестве раннего первого теста использовались реальные изображения, на основе

которых прототипировались синтетические данные. На выборке из 200 изображений показатель точности в среднем составил 0.977. При этом ограничительные рамки детектора располагались в строгом соответствии с обнаруженными включениями. Следующим этапом стало тестирование на записанном видеопотоке эксперимента по микрожидкостному синтезу. Основное ограничение – на видеозаписи присутствовали только капли с уже синтезированными частицами. Для оптимизации скорости обнаружения на анализ передавался только каждый 20-й кадр из видеопотока. В таком варианте точность обнаружения составила 0.973, при этом задержка вывода кадров потока в среднем была 0.3 сек. Ограничительные рамки также строго описывали площадь включений. В качестве результирующего теста был использован видеопоток эксперимента в режиме реального времени. При этом на анализ передавался уже каждый 5-й кадр потока, так как процесс видеоконтроля эксперимента проходил с начала до конца. Тест показал положительные результаты в виде точности обнаружения в 0.968, а задержка вывода составила 0.9 сек. Пример результатов обнаружения объектов представлен на рис. 5.

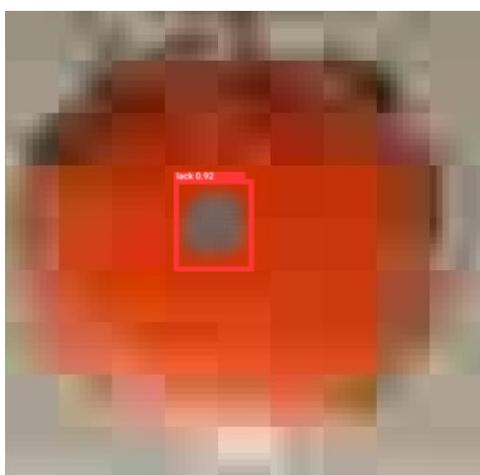


Рис. 5. Пример обнаруженных включений в монодисперсной капле

Также для проверки качества сгенерированного набора синтетических данных и качества самой модели был произведен тест на видеопотоке, в котором отличается цвет и размер капель, а также цвет и форма включений. В результате точность составила 0.971 при аналогичной задержке кадров 0.3 сек.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе нами предложен подход к обнаружению включений во время микрожидкостного синтеза капельным методом с помощью алгоритмов глубокого обучения. Для создания качественной модели детектирования мы подготовили набор данных на основе подхода генерации синтетических изображений. Этот метод позволил существенно расширить признаковое пространство за счет эффекта случайности при генерации данных. Также был представлен подход к поиску потенциально значимых объектов на изображении, который дает возможность проведения анализа детектированных капель в режиме реального

времени. С помощью этих методов была обучена модель Yolo v7, а также проведен ряд тестов разной сложности для подтверждения качества обнаружения включений, которая показала положительные результаты в виде высокой точности обнаружения объекта, качественных ограничительных рамок и скорости выполнения в режиме реального времени. Такой набор программных средств позволяет автоматизировать процессы непрерывного скрининга монодисперсных капель, что дает возможность выполнения быстрой и качественной оценки результатов микрожидкостного синтеза с помощью методов искусственного интеллекта, а также значительно упрощает работу исследователей.

На следующем этапе данного исследования планируется подготовка системы принятия оперативных решений на основе результирующих данных, получаемых во время наблюдения за ходом эксперимента по микрожидкостному синтезу. Для этого также будет использоваться нейронная сеть, которая станет верхним уровнем в планируемом программном комплексе интеллектуального контроля хода эксперимента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Damiati S., Kompella U.B., Damiati, S.A., Kodzius R. Microfluidic Devices for Drug Delivery Systems and Drug Screening. *Genes* 2018, 9, 103. <https://doi.org/10.3390/genes9020103>
- [2] Abalde-Cela S., Taladriz-Blanco P., de Oliveira M. et al. Droplet microfluidics for the highly controlled synthesis of branched gold nanoparticles. *Sci Rep* 2018, 8, 2440. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20754-x>
- [3] Lei Zou, Binbing Huang, Xinyu Zheng, Hailin Pan, Qing Zhang, Wenhui Xie, Zhenjie Zhao, Xin Li, Microfluidic synthesis of magnetic nanoparticles in droplet-based microreactors. *Materials Chemistry and Physics* 2022, 276, 125384.
- [4] Zhou Y., Wang D., Kang X., Zhang D., Dou X., Wang X., Guo G. A scalable synthesis of ternary nanocatalysts for a high-efficiency electrooxidation catalysis by microfluidics. *Nanoscale* 2020, 12, 12647–12654. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2021.125384>.
- [5] Gardner K., Uddin M.M., Tran L., Pham T., Vanapalli S., & Li W. (2022). Deep learning detector for high precision monitoring of cell encapsulation statistics in microfluidic droplets. *Lab on a Chip*, 22(21), 4067-4080. <https://doi.org/10.1039/d2lc00462c>
- [6] Anagnostidis V., Sherlock B., Metz J., Mair P., Hoffelder F., Gielen F., (2020). Deep learning guided image-based droplet sorting for on-demand selection and analysis of single cells and 3D cell cultures. *Lab on a Chip*. 20. 10.1039/D0LC00055H.
- [7] Edgar A. Galan, Haoran Zhao, Xukang Wang, Qionghai Dai, Wilhelm T.S. Huck, Shaohua Ma, Intelligent Microfluidics: The Convergence of Machine Learning and Microfluidics in Materials Science and Biomedicine, *Matter*, Volume 3, Issue 6, 2020, Pages 1893-1922. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.08.034>.
- [8] Kartashov O.O., Chapek S.V., Polyanichenko D.S., Belyavsky G.I., Alexandrov A.A., Butakova M.A., Soldatov A.V. Online Microfluidic Droplets Characterization Using Microscope Data Intelligent Analysis. *Big Data Cogn. Comput.* 2023, 7, 7. <https://doi.org/10.3390/bdcc7010007>
- [9] Polyanichenko D.S., Chernov A.V., Kartashov O.O., Alexandrov A.A., Butova V.V., Butakova M.A. Intelligent Detection of the Nanomaterials Spatial Structure with Synthetic Electron Microscopy Images. In Proceedings of the 2022 XXV International Conference on Soft Computing and Measurements (SCM), Saint Petersburg, Russian, 25–27 May 2022; pp. 254–258. <https://doi.org/10.1109/SCM55405.2022.9794885>
- [10] Chien-Yao Wang, Alexey Bochkovskiy, & Hong-Yuan Mark Liao. (2022). YOLOv7: Trainable bag-of-freebies sets new state-of-the-art for real-time object detectors. <https://arxiv.org/abs/2207.02696>