

# Реконструкция распределения концентрации флуорофора в диффузионной флуоресцентной томографии на основе регуляризации Тихонова и условия неотрицательности

И.И.Фикс, И.В.Турчин

*Для решения обратной задачи диффузионной флуоресцентной томографии (ДФТ) – восстановления пространственного распределения флуорофора в биологических тканях – предложено использовать метод, основанный на тихоновской регуляризации и использовании условия неотрицательности восстанавливаемых компонент вектора решения (ТРНК). В модельных экспериментах на фантоме биоткани показано, что метод ТРНК позволяет точнее восстанавливать распределение концентрации флуорофора, а также является более устойчивым по сравнению с известными алгоритмами, применяемыми в ДФТ, такими как ART, SMART, NNLS и др.*

**Ключевые слова:** диффузионная флуоресцентная томография, регуляризация Тихонова, условие неотрицательности вектора решения, флуоресцентный молекулярный имиджинг.

## 1. Введение

Флуоресцентная визуализация, обладая высокой молекулярной чувствительностью, является широко распространенным методом исследования биологических объектов различных размеров – от долей микрона до нескольких сантиметров [1]. Методы флуоресцентной микроскопии [2] и наноскопии [3] позволяют визуализировать субклеточные структуры с высоким пространственным разрешением – от долей микрона для систем лазерной сканирующей микроскопии до несколько нанометров в микроскопии сверхразрешения. Однако глубина таких исследований ограничена длиной свободного пробега фотона в ткани, составляющей около 100 мкм. При исследовании объектов на больших масштабах, превышающих одну транспортную длину свободного пробега фотона (около 1 мм в биологических тканях), становятся существенными эффекты многократного рассеяния, размывающие зондирующий пучок, что не позволяет достичь микронного пространственного разрешения. Тем не менее флуоресцентная визуализация живых объектов на масштабах от несколько миллиметров и более является не менее актуальной задачей и применяется как в клинической диагностике, так и в лабораторных исследованиях на животных. Например, флуоресцентная визуализация с использованием контрастных агентов позволяет более точно установить границы опухоли при проведении органосохраняющих операций [4, 5], а также визуализировать кровеносную и лимфатическую системы [6]. В исследованиях на лабораторных животных, которые проводятся в области экспериментальной онкологии, используются флуоресцентно-меченные опухолевые линии

[7] для определения размеров первичной опухоли и наличия метастазов [8], для исследования сложных молекулярных процессов, таких как апоптоз [9], для исследования уровня pH в опухоли [10] и др. С увеличением глубины флуоресцентно-меченного включения, например экспериментальной опухоли, экспрессирующей флуоресцентный белок, увеличивается размытие его флуоресцентного отклика на поверхности объекта, приводя к большим ошибкам определения его истинных размеров и локализации.

Для уменьшения эффектов размытия изображений флуоресцентных объектов, связанных с рассеянием света, используются различные инструментальные подходы. Применение растрового сканирования объекта узким мононаправленным источником излучения (raster-scan illumination) синхронно с детектором (raster-scan detection), регистрирующим флуоресценцию из той же области, позволяет сузить область чувствительности при каждом положении источника и детектора [11]. При этом системы с просветной конфигурацией, в отличие от отражательной, обладают меньшей чувствительностью к положению флуоресцентного включения по глубине [12–14].

Перечисленные выше методики позволяют получать менее размытые двумерные флуоресцентные изображения, чем при использовании стандартной широкопольной подсветки (broad beam illumination with wide-field camera detection), однако не дают полноценной трехмерной информации о распределении флуорофора в объекте исследования.

Задача трехмерного восстановления пространственного распределения концентрации флуорофора решается методом диффузионной флуоресцентной томографии (ДФТ) [15], основанным на получении множества проекций исследуемого объекта при облучении источником, возбуждающим флуоресценцию, и регистрации эмиссии с последующей реконструкцией распределения флуорофора в ткани математическими методами. При таком подходе обычно используются плоские или цилиндрические геометрии сканирования [16]. Существует также модифи-

И.И.Фикс, И.В.Турчин. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; e-mail: ilya340@mail.ru

Поступила в редакцию 26 марта 2021 г.

кация ДФТ, основанная на применении структурированного освещения с различными пространственными частотами [17].

Поскольку в ДФТ независимо от модификации регистрируются многократно рассеянные фотоны, существует ряд факторов, ограничивающих точность решения обратной задачи: высокая чувствительность к граничным условиям; ограниченность применения известных аналитических моделей, например, диффузионного приближения уравнения переноса излучения, высокой чувствительностью к шумам – как аппаратным, так и связанным с автофлуоресцентным фоном. Все это приводит к некорректности обратной задачи и, как следствие, к высоким требованиям, предъявляемым и к инструментальной части, и к алгоритмам реконструкции, которые в настоящее время постоянно совершенствуются.

Поскольку распространение оптического излучения в биотканях описывается уравнением переноса излучения (УПИ) [18], имеющим интегро-дифференциальный вид, получить аналитическое выражение для пространственного распределения концентрации флуорофора не представляется возможным, и для решения задачи ДФТ используются различные численные алгоритмы. В подавляющем большинстве случаев концентрацию флуорофора можно считать относительно небольшой в том смысле, что добавка к показателю поглощения зондирующего излучения, связанная с наличием флуорофора, много меньше собственного показателя поглощения биотканей, и задача ДФТ сводится к решению уравнения Фредгольма 1-го рода [19], которое, в свою очередь, сводится к системе линейных уравнений.

В отличие от реконструкции в рентгеновской и магнитно-резонансной томографиях, матрица ДФТ-системы является неразрезанной и, более того, из-за особенности ядра уравнения Фредгольма система плохо обусловлена [20]. Это означает, что малые отклонения в экспериментальных данных приводят к большим изменениям в результатах реконструкции. Элементы обрабатываемой матрицы также рассчитываются с некоторой погрешностью, что связано с несовершенством применяемой модели распространения света в тканях. Для повышения точности реконструкции в ДФТ используются более реалистичные модели распространения излучения в случайно-неоднородных средах по сравнению с традиционно применяемым диффузионным приближением УПИ, например моделирование методом Монте-Карло [21], гибридные аналитические модели [22]. Для корректного учета граничных условий в модели распространения излучения принимают во внимание анатомическую структуру объекта, полученную с помощью рентгеновской или магнитно-резонансной томографии [23–25]. Важным является и учет автофлуоресцентного фона в зарегистрированном сигнале, который можно осуществить с помощью мультиспектральных измерений [26, 27]. Число измерений (проекций) при различных положениях источника излучения и детектора должно существенно превышать число восстанавливаемых элементов (вокселей).

Кроме перечисленных выше подходов, не менее важную роль в ДФТ играет и сам алгоритм решения системы линейных уравнений. В алгоритмах важно максимально использовать априорную информацию о восстанавливаемом векторе, например о локализации и форме флуоресцентного включения. «Естественным» априорным знанием в ДФТ является неотрицательность концентрации

флуорофора. Ранее было показано, что использование данного условия существенно повышает число обусловленности задачи [28]. Тем не менее, несмотря на большое разнообразие применяемых в ДФТ алгоритмов, лишь немногие из них корректно используют это условие. Также из-за некорректности обратной задачи ДФТ в алгоритмах целесообразно использовать регуляризационные процедуры.

Классическим методом, применяемым в ДФТ, является алгоритм алгебраических реконструкций (Algebraic Reconstruction Technique (ART)) [29–31], в котором используется зануление отрицательных компонент искомого вектора на каждом итерационном шаге, что является некорректным с математической точки зрения из-за недоопределенности сходимости такого алгоритма. Модификация данного алгоритма – метод одновременной мультипликативной алгебраической реконструкции (Simultaneous Multiplicative Algebraic Reconstruction Technique (SMART)) [32] – корректно использует условие неотрицательности, однако имеет очень низкую скорость сходимости. Другой метод, метод наименьших квадратов с условием неотрицательности (Non-Negative Least Squares (NNLS)) [33], корректно учитывающий условие неотрицательности, не имеет никаких регуляризационных процедур, что приводит к неустойчивости решения.

Золотым стандартом решения плохо обусловленных систем линейных уравнений является тихоновская регуляризация (TP) [20], относящаяся к методам L2-регуляризации, однако данный метод не позволяет получить неотрицательное решение. Методы L1-регуляризации, такие как LASSO [34], Adaptive Group Orthogonal Matching Pursuit [35], Kernel Method [36] и Sparsity Adaptive Correntropy Matching Pursuit Method [37], имеют существенное преимущество перед TP, а именно: получаемое решение менее «размыто» по сравнению с флуоресцентным объектом, что позволяет более точно определить его размеры. Однако этот подход, как и TP, не учитывает условие неотрицательности.

Таким образом, в перечисленных выше методах либо не используются регуляризационные процедуры, либо не используется условие неотрицательности, либо оно используется некорректно.

Следует также отметить и новый подход в ДФТ, основанный на методах машинного обучения, в частности на нейросетях, показавший лучший результат по сравнению с результатами существующих методов реконструкции [38]. Однако такой подход требует унифицированности исходных данных для решения конкретной задачи ДФТ, в которой должны быть жестко заданы положения источников и детекторов, параметры сетки разбиения исходного объекта и др. В противном случае задача обучения нейросети очень сильно усложняется.

Для решения задачи ДФТ в настоящей работе предложено использовать ранее разработанный нами алгоритм на основе TP, учитывающий неотрицательность восстанавливаемых компонент (TPНК) [28]. Условия неотрицательности в данном методе вводятся внутри итерационной процедуры, подобно методу SMART, поэтому в нем отсутствует искусственное зануление компонент вектора, как в ART и NNLS.

В настоящей работе описана итерационная процедура алгоритма TPНК и сравниваются результаты реконструкции пространственного распределения флуорофора в модельном объекте (фантом биоткани) с алгоритмами ART,

SMART, TP, а также с алгоритмами обращения матрицы (OM) и NNLS. Данные сканирования фантома биоткани получены на экспериментальной ДФТ-установке, разработанной в ИПФ РАН (Н.Новгород) и предназначенной для исследования мелких лабораторных животных.

## 2. Материалы и методы

### 2.1. Постановка обратной задачи ДФТ

Пространственное распределение концентрации флуорофора в ткани  $\Phi(r_0)$ , где  $r_0$  – множество точек, принадлежащих исследуемому объему ткани  $V$ , можно найти, используя данные об интенсивностях флуоресцентного сигнала  $P_{exp}(r_s, r_d)$ , зарегистрированных при различных пространственных положениях источника излучения  $r_s$  и детектора  $r_d$ . Если показатель поглощения флуорофора, распределенного в ткани, много меньше показателя поглощения ткани, то задачу можно считать линейной и функцию  $\Phi(r_0)$  искать среди множества значений, удовлетворяющих условию  $\Phi(r_0) \geq 0, \forall r_0 \in V$ , как решение интегрального уравнения Фредгольма первого рода [39]

$$P_{exp}(r_s, r_d) = \int_V \Phi(r_0) F(r_s, r_0, r_d) dr_0, \tag{1}$$

где  $F(r_s, r_0, r_d)$  – функция размытия точки, определяемая оптическими свойствами мутной среды (показателями рассеяния, поглощения), граничными условиями, характеристиками источника и детектора, а также яркостью флуорофора. Поскольку в  $F$  и  $P_{exp}$  входит множество мультипликативных параметров (мощность источника, спектральная чувствительность детектора, квантовый выход и коэффициент поглощения флуорофора, показатель преломления исследуемого объекта и др.), которые сложно измерить, функцию распределение флуорофора ищут с точностью до произвольного множителя.

Для решения интегрального уравнения (1) исходный объем  $V$  разбивается на  $N$  непересекающихся вокселей. Существуют различные методы разбиения, в частности могут использоваться тетрагональные расчетные сетки с переменным шагом, что актуально при учете поверхностей сложной формы, однако для демонстрации работы предложенного алгоритма ТРНК ограничимся наиболее простым вариантом – средой в форме прямоугольного параллелепипеда с эквидистантным разбиением по осям  $x, y, z$  на  $N_x, N_y$  и  $N_z$  частей с соответствующими шагами  $dx, dy$  и  $dz$ . Тогда уравнение (1) может быть представлено в виде системы линейных уравнений размерностью  $M \times N$ , где  $N = N_x N_y N_z$ , а  $M$  – число измерений при различных положениях источника  $r_s$  и детектора  $r_d$ :

$$Av = p. \tag{2}$$

Здесь  $A$  – матрица из неотрицательных действительных чисел размером  $M \times N$ , характеризующая функцию размытия точки в уравнении (1);  $p$  – вектор действительных чисел размерностью  $M$ , характеризующий результаты измерений интенсивности флуоресценции;  $v$  – искомый вектор размерностью  $N$ , описывающий распределение концентрации флуорофора. Вектор  $v$  ищется в классе неотрицательных чисел:  $v_j \geq 0, j = 1, \dots, N$ .

### 2.2. Итерационная процедура алгоритма ТРНК

Итерационный алгоритм ТРНК описан в работе [28]. В данном подходе, в отличие от других методов реконструкции, происходит переход от условной оптимизации к безусловной и восстанавливаемый из уравнения (2) вектор  $v$  представляется в виде  $v = \{v_j = u_j^2, j = 1, N, u_j \in R\}$  или в матрично-векторной форме:

$$v = D(u)u, \tag{3}$$

где  $D(u)$  – диагональная матрица вектора  $u$ . Тогда итерационная процедура может быть записана в следующем виде:

$$u_{k+1} = \omega u_k + (1 - \omega)(D(u_k)A^T AD(u_k) + \alpha E)^{-1} D(u_k)A^T p, \tag{4}$$

где  $E$  – единичная матрица;  $0 < \omega < 1$  – параметр релаксации;  $\alpha$  – параметр регуляризации;  $k$  – номер итерации. Сходимость и устойчивость данного алгоритма также описаны в работе [28].

### 2.3. Экспериментальная установка для ДФТ

Модельный эксперимент был проведен на ДФТ-установке, разработанной в ИПФ РАН, схема которой приведена на рис.1. Данная установка основана на плоской геометрии сканирования исследуемого объекта лазерным пучком, возбуждающим флуоресценцию в исследуемом объекте.

Установка предназначена для флуоресцентных исследований на лабораторных животных, в качестве контрастного агента используются красные флуоресцентные белки. Большинство красных флуоресцентных белков (DsRed, DsRed2, TurboRFP и др.) эффективно возбуждаются лазерным излучением с  $\lambda_{ex} = 532$  нм. Излучение лазера АТС-53-250 (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Россия) на  $\lambda = 532$  нм доставляется на объект исследования при помощи многомодового волокна и коллимирующей линзы. На объекте исследования мощность излучения составляет 20 мВт, диаметр пучка – 2 мм. Сканирование коллиматорной линзы производится по двум координатам при помощи механических подвижек в пло-

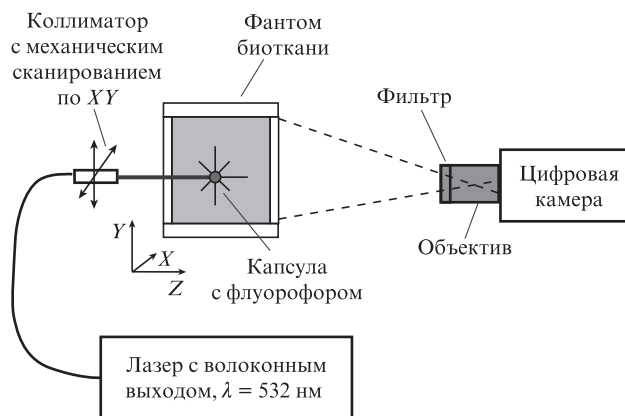


Рис.1. Схема установки для ДФТ с плоской геометрией сканирования «на просвет», разработанной в ИПФ РАН.

скости  $XU$  перпендикулярно направлению распространения зондирующего луча  $Z$ . Система сканирования источником излучения аналогична той, что применялась в разработанной нами ранее ДФТ-установке [39]. Регистрация флуоресцентных изображений проводится при каждом положении коллиматорной линзы в просветной конфигурации с помощью высокочувствительной охлаждаемой цифровой камеры ORCA II BT 512 (Hamamatsu Co., Япония), оптического фильтра S617/73m (Chroma Technology Co., США) и объектива. Сканирование и запись флуоресцентных изображений автоматизированы. Шаг сканирования и число точек сканирования по координатам  $XU$  задаются с помощью разработанной нами программы автоматизации.

#### 2.4. Фантом биоткани

Фантом биоткани, на котором проводился модельный эксперимент, представляет собой кварцевую кювету с размерами по осям  $XYZ$   $36 \times 18 \times 18$  мм, содержащую раствор интралипида и туши и капсулу с флуорофором DsRed2 (ИНБИ РАН). Показатель поглощения  $\mu_a$  и транспортный показатель рассеяния  $\mu_{sc}'$  для данного раствора на длине волны возбуждения  $\lambda_{ex} = 532$  нм составляют 0.2 и  $2.7 \text{ см}^{-1}$  соответственно, на центральной длине волны флуоресценции  $\lambda_{em} = 620$  нм они равны 0.05 и  $1.8 \text{ см}^{-1}$ .

В кювету помещена стеклянная капсула сферической формы с внутренним диаметром 2 мм, содержащая раствор флуоресцентного белка DsRed2 в буферной среде для выравнивания показателей рассеяния и поглощения окружающей среды и флуоресцирующего объекта.

Как следует из приведенных выше значений, транспортная длина свободного пробега фотона в фантоме биоткани  $1/\mu_{sc}'$  составляет 4 – 6 мм, что гораздо меньше толщины кюветы (18 мм) и глубины расположения капсулы по оси  $Z$ , находящейся вблизи центра кюветы. Это означает, что распространение света в фантоме биоткани носит диффузный характер, за исключением небольшой (менее 4 мм) области вблизи стенки кюветы в месте падения зондирующего пучка. Таким образом, для описания оптического поля вблизи капсулы ослабленной компонентой зондирующего пучка можно пренебречь.

#### 2.5. Сравнение эффективностей ТРНК и других алгоритмов реконструкции

Для сравнения эффективностей предложенного алгоритма ТРНК и стандартных методов ART, SMART, NNLS, TP и OM в среде Matlab были написаны итерационные процедуры, реализующие данные методы.

Результаты измерений интенсивности флуоресценции, полученные в ходе сканирования фантома биоткани, являются данными для вектора  $p$  в системе линейных уравнений (2). Матрица  $A$  рассчитывается с использованием гибридного приближения УПИ [22] с показателями рассеяния и поглощения фантома биоткани, приведенными в п.2.4, и координатами источников и детекторов, заданными в алгоритме сканирования.

Отметим, что все перечисленные выше методы, за исключением OM, применимы к системам с неквадратными матрицами, и для реконструкции метод OM применяется к системе  $A^T A v = A^T p$ , которая является системой с квадратной матрицей.

Итерационная процедура каждого алгоритма останавливается, когда средняя относительная разность соседних итераций вектора решения становится меньше  $10^{-3}$ . Уменьшение данного порога приводит к значительному увеличению времени итерационной процедуры.

Эффективность работы алгоритма оценивается по степени близости восстановленного распределения флуорофора к исходному с точностью до постоянного множителя. Еще одним критерием эффективности алгоритма реконструкции является его устойчивость, которая оценивается на основании решений системы линейных уравнений с возмущенной правой частью

$$Av = p + \Delta p, \quad (5)$$

где  $\Delta p$  – вектор возмущения правой части, компоненты которого подчинены распределению Рэлея. Результаты решения уравнения (5) сравниваются с исходным распределением флуорофора при различных относительных возмущениях  $\delta p = \|\Delta p\|_2 / \|p\|_2$ , принимающих значения  $\delta p = 0.15, 0.25, 0.35$  и  $0.75$ . Операция  $\|\dots\|_2$  обозначает взятие квадратичной нормы вектора.

### 3. Результаты и их обсуждение

#### 3.1. Результаты сканирования фантома биоткани

На ДФТ-установке было получено 21 флуоресцентное изображение фантома биоткани при  $3 \times 7$  различных положениях источника излучения на осях  $X$  и  $Y$  с шагом 6 и 2 мм соответственно. Два изображения были убраны из исходных данных из-за низкого общего уровня сигнала. Таким образом, для реконструкции распределения флуорофора было отобрано 19 изображений, полученных при различных положениях источника (рис.2,жс). На исходных флуоресцентных изображениях, полученных с помощью цифровой камеры, была обрезана неинформативная часть – области за пределами фантома биоткани, а информативная часть изображения сжата до размеров  $46 \times 22$  пикселям (в результате усреднения по соседним пикселям).

Как видно из рис.2, размер флуоресцентного отклика в несколько раз превышает исходные размеры флуоресцирующей капсулы (2 мм) из-за эффектов рассеяния. Кроме того, из рис.2 следует, что форма флуоресцентного отклика при перемещении источника излучения не меняется, однако меняется общий уровень флуоресцентного сигнала, что также связано с диффузным характером распространения света в мутных средах.

#### 3.2. Реконструкция распределения флуорофора

Число столбцов матрицы  $A$  в уравнении (2)  $M = 19 \times 46 \times 22$ , что соответствует числу независимых измерений при 19 различных положениях источника излучения и  $46 \times 22$  положениях детектирующих элементов. Восстанавливаемый объем разбивается на  $N = 36 \times 18 \times 18$  вокселей с шагом 1 мм. Таким образом, система линейных уравнений (2) для описанного выше модельного эксперимента является переопределенной и имеет следующую размерность:  $N = 11664$ ,  $M = 19228$ .

Максимальное ( $S_{max}$ ) и минимальное ( $S_{min}$ ) собственные числа полученной матрицы  $A$  таковы:  $S_{max}(A) \approx 1.4$  и



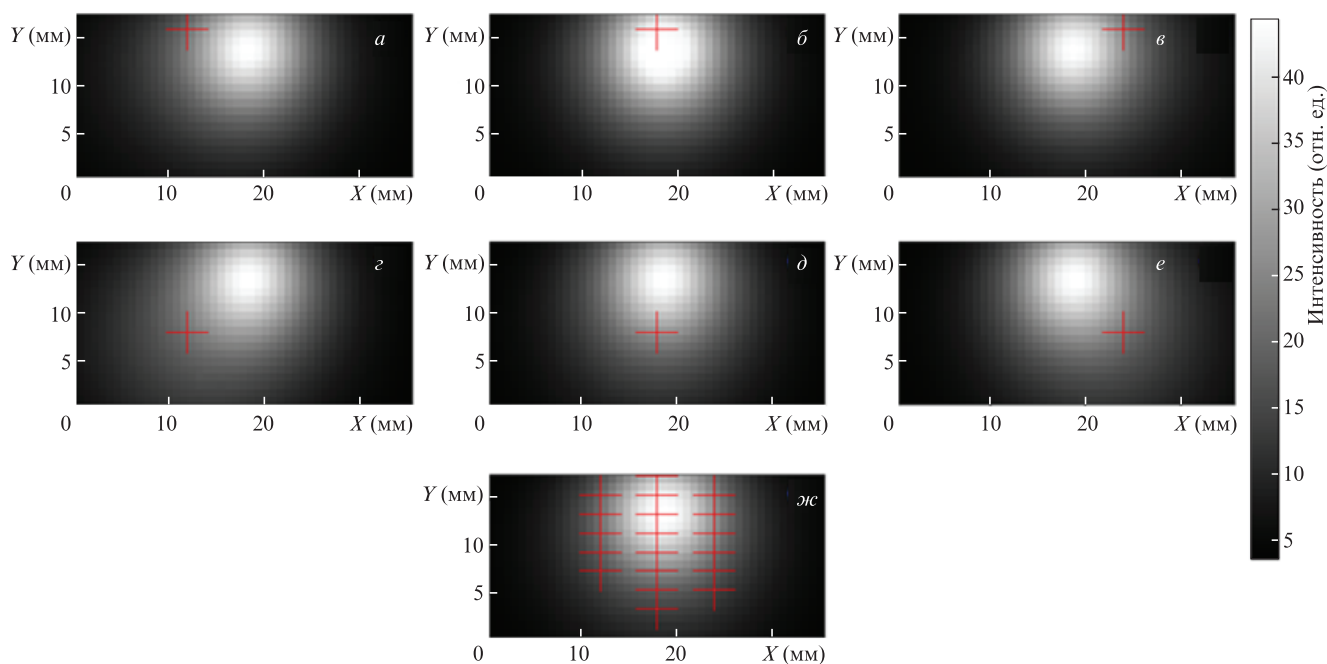


Рис.2. Примеры флуоресцентных изображений (а–е), полученных на ДФТ-установке, при различных положениях источника излучения, обозначенных знаком «+». Изображение жс является усредненным по 19 исходным флуоресцентным изображениям.

$S_{\min}(A) < 10^{-21}$ , что соответствует числу обусловленности системы  $S_{\max}(A)/S_{\min}(A) \sim 10^{21}$ . Известно, что при таком значении числа обусловленности стандартные методы решения системы линейных уравнений, в которых нет процедур регуляризации, не позволяют получить адекватное решение системы.

На рис.3 приведены результаты реконструкции пространственного распределения флуорофора в плоскостях  $XY$  и  $XZ$ . Штриховыми окружностями обозначены истинные границы флуоресцентных включений. В табл.1 представлены числовые характеристики результатов реконструкции – размытие флуоресцирующего включения в двух плоскостях относительно исходного размера и время реконструкции.

Как видно из рис.3 и табл.1, метод ОМ не позволяет корректно реконструировать распределение флуорофора из-за отсутствия регуляризационных процедур. Методы ART и TP, использующие регуляризацию, восстанавливают распределение флуорофора корректно, однако существенно, в 2–4 раза, размывают его исходное распределение, что, по-видимому, связано с особенностями учета условий неотрицательности – искусственным занулением отрицательных компонент вектора решения на каж-

Табл.1. Размеры восстановленного распределения флуорофора в сравнении с исходным распределением, а также время реконструкции для каждого алгоритма.

Метод реконструкции	Размер в плоскости $XY$ (мм)	Размер в плоскости $XZ$ (мм)	Время реконструкции (с)
TP	4.0	9.0	300
OM	–	–	250
ART	4.0	6.7	2500
SMART	2.0	3.5	240
NNLS	1.0	1.0	500
ТРНК	2.0	2.0	320

Примечание. Исходное распределение в плоскостях  $XY$  и  $XZ$  составляет 2.0 мм.

дой итерации. Метод SMART позволил получить распределение близкое к исходному, однако из-за медленной сходимости итерационной процедуры увеличение числа итераций не обеспечивает повышения качества восстановления.

Методом NNLS было точно реконструировано только положение центра объекта, но не его размер, что связано с некорректным учетом условий неотрицательности – искусственным обращением в нуль отрицательных компонент вектора решения и удалением соответствующего столбца матрицы системы на каждой итерации.

Разработанный метод ТРНК продемонстрировал наилучший результат реконструкции в определении локализации флуоресцентного включения, так и его размера. Этот метод является итерационным, но каждая итерация основана на результатах, полученных прямым методом – ОМ. Таким образом, высокая точность ТРНК обеспечивается тихоновской регуляризацией, а условие неотрицательности – итерационной процедурой, что приводит к меньшему количеству ошибок при реконструкции по сравнению с другими методами.

Отметим, что восстановленное распределение концентрации флуорофора, как и исходное распределение, имеет сферическую форму. При форме объекта, отличной от сферической, восстанавливаться будет его истинная форма при наличии достаточно большого числа проекций. Результаты соответствующих численных экспериментов с исходным распределением типа «полки» описаны в работе [28].

### 3.3. Исследование устойчивости алгоритмов реконструкции

На рис.4, 5 приведены результаты реконструкции фантома биоткани с использованием различных алгоритмов при возмущенной правой части уравнения (5).

Как видно из рис.4, с помощью алгоритма ТРНК форма флуоресцентного включения восстанавливается кор-

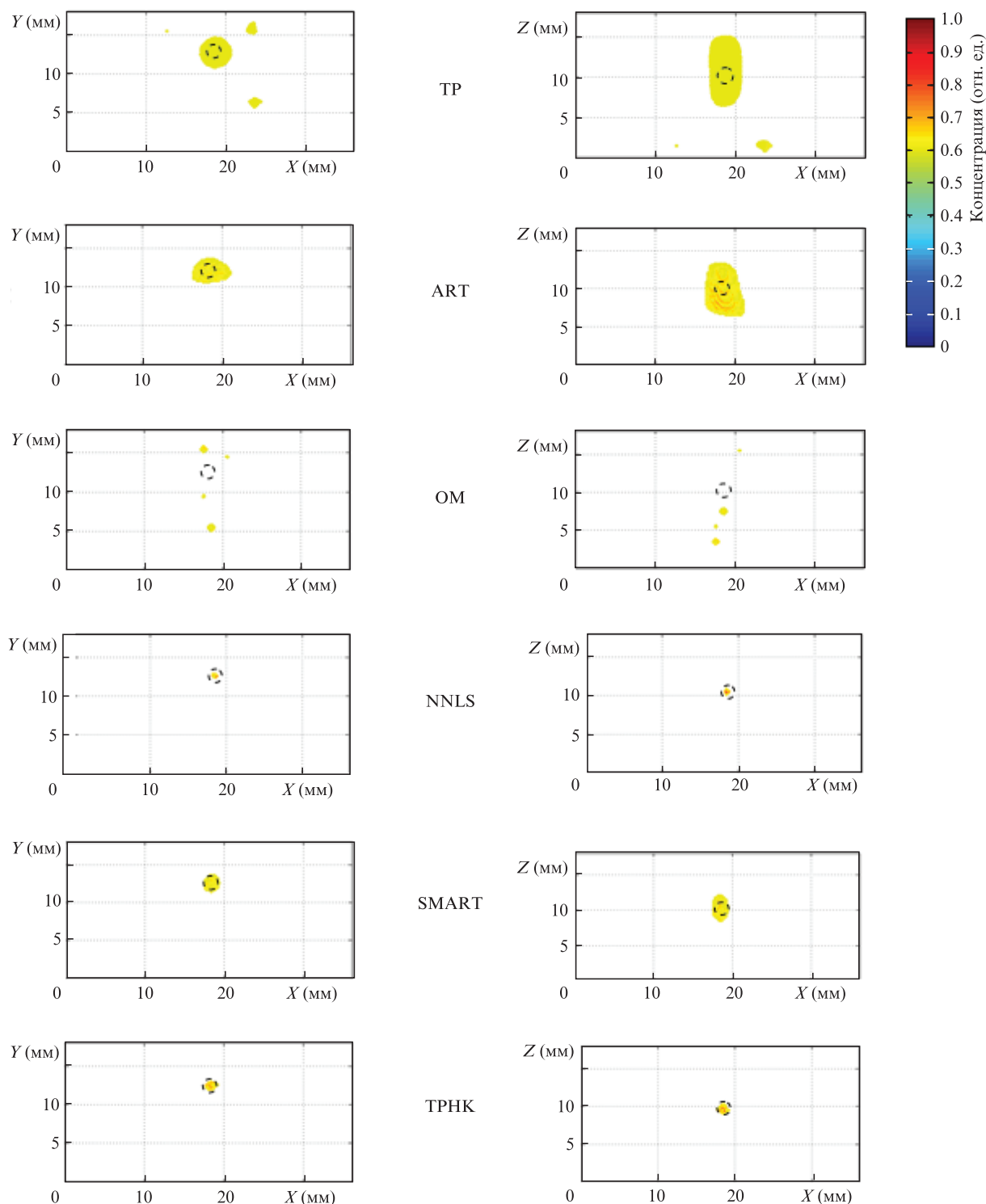


Рис.3. Результаты трехмерной реконструкции сферического флуоресцирующего объекта в фантоме биоткани в плоскостях  $XY$  и  $XZ$  различными методами. Штриховыми окружностями обозначены истинные границы флуоресцирующего включения, распределение концентрации флуорофора, нормированной на максимум, представлено шкалой цветности. Цветные варианты рис.3–5 помещены на сайте нашего журнала <http://www.quantum-electron.ru>.

ректно даже при больших относительных возмущениях, однако центр объекта значительно смещается уже при возмущениях  $\delta p > 0.25$ . Данное явление можно объяснить тем, что положение объекта по глубине восстанавливается, прежде всего, благодаря проекциям, получаемым при нахождении зондирующего источника вдали от флуоресцирующего объекта. Однако величина флуоресцентного сигнала в таких проекциях мала, а значит, добавленный

шум будет влиять на него намного сильнее, чем на сигнал, полученный при расположении источника излучения вблизи флуоресцирующего объекта.

Как видно из рис.5, из всех методов реконструкции только алгоритм NNLS позволил корректно восстановить исходное распределение флуорофора при  $\delta p = 0.15$ . Это связано с тем, что в NNLS на каждой итерации, как и в алгоритме ТРНК, формируется система и определяется

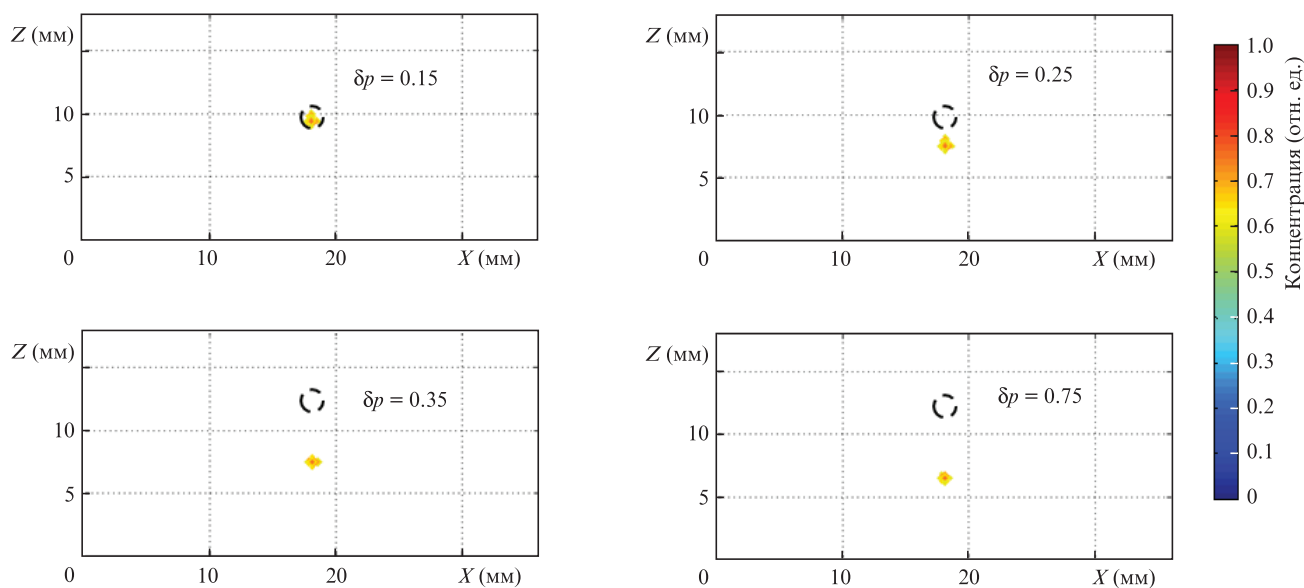


Рис.4. Результаты трехмерной реконструкции сферического флуоресцирующего объекта в фантоме биоткани в плоскости  $XZ$  методом ТРНК при различных относительных возмущениях  $\delta p$ . Штриховыми окружностями обозначены истинные границы флуоресцирующего включения, распределение концентрации флуорофора, нормированной на максимум, представлено шкалой цветности.

ее точное решение. Итерационные методы ART и SMART не позволили получить корректные решения при наличии даже небольших возмущений в правой части уравнения (5), что связано с низкой скоростью сходимости данных методов. Как было отмечено в п. 2.5, итерационная процедура алгоритмов останавливается, когда средняя относительная разность соседних итераций вектора решения становится меньше  $10^{-3}$ . Понижение данного порога в алгоритмах ART и SMART приводило к неоправданно большому увеличению времени восстановления, и добиться более точного решения за разумное время данными методами не представлялось возможным. Метод TP также не позволил корректно восстановить исходное распределение флуорофора при малых возмущениях, что связано с отсутствием учета условия неотрицательности в данном подходе.

Отметим, что в настоящей статье приведены результаты реконструкции довольно простого модельного объекта, представляющего собой сферическое включение в однородно рассеивающей и поглощающей мутной среде в форме прямоугольного параллелепипеда. Реальные биоткани являются существенно неоднородными, а их поверхности имеют гораздо более сложную форму. Тем не менее ошибки в вариациях оптических параметров биоткани можно интерпретировать как вариации правой части уравнения (5), а поскольку метод ТРНК показал наилучшую устойчивость к возмущениям в правой части уравнения, в экспериментах с реальными биотканями предложенный алгоритм, вероятно, также будет вести себя более устойчиво. Однако данное утверждение требует проверки на результатах сканирования реальных биотканей.

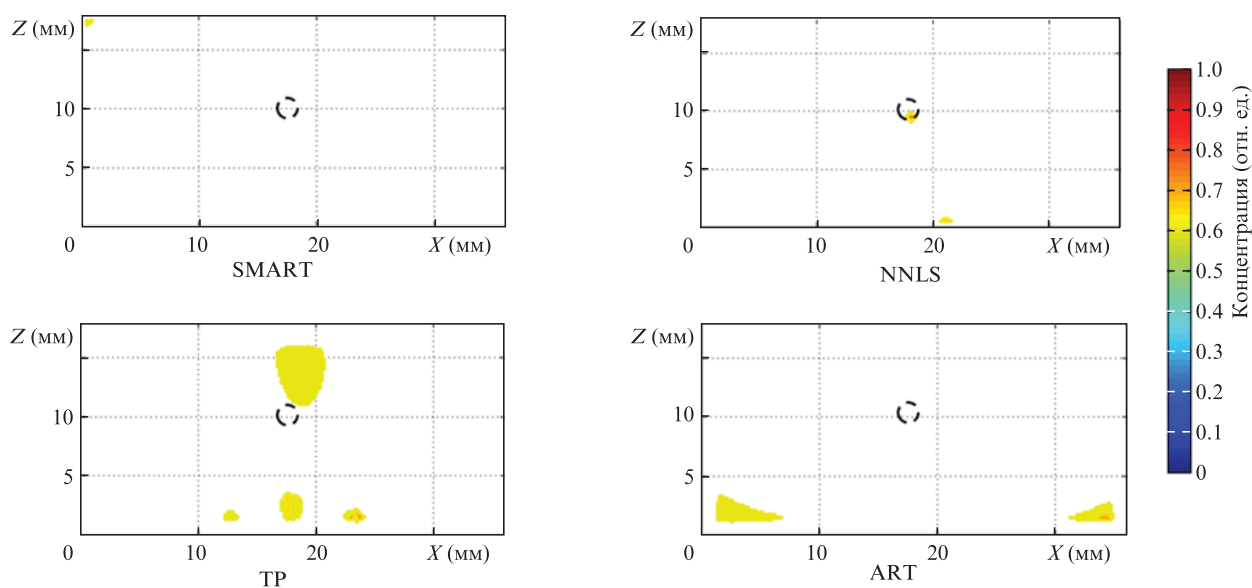


Рис.5. Результаты трехмерной реконструкции сферического флуоресцирующего объекта в фантоме биоткани в плоскости  $XZ$  методами SMART, NNLS, TP и ART при относительных возмущениях  $\delta p = 0.15$ . Штриховыми окружностями обозначены истинные границы флуоресцирующего включения, распределение концентрации флуорофора, нормированной на максимум, представлено шкалой цветности.

## 4. Заключение

Таким образом, в настоящей работе предложен алгоритм реконструкции для ДФТ, основанный на ТР с условием неотрицательности компонент вектора решения. На модельном эксперименте продемонстрированы более точное восстановление распределения флуоресцентного включения и более высокая устойчивость данного алгоритма по отношению к возмущениям в правой части уравнения в сравнении со стандартными методами ART, SMART, NNLS, применяемыми в ДФТ, а также в сравнении с традиционным подходом к решению некорректных задач – ТР.

Работа профинансирована Министерством науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ИПФ РАН, проект № 0030-2021-0014. Авторы благодарны В.А.Воробьеву за создание электронных частей ДФТ-установки, В.И.Плеханову за создание оптической части ДФТ-установки и помощь при проведении модельных экспериментов, М.Б.Прудникову за создание механических и корпусных элементов ДФТ-установки.

1. Турчин И.В. *УФН*, **186**, 550 (2016) [*Phys. Usp.*, **59**, 487 (2016)].
2. König K.J. *Biophoton.*, **1**, 13 (2008).
3. Sigal Y.M., Zhou R., Zhuang X. *Science*, **361**, 880 (2018).
4. Nagaya T. et al. *Frontiers Oncol.*, **7**, 314 (2017).
5. Горяйнов С.А. и др. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н.Бурденко*, **78**, 22 (2014) [*N.N.Burdenko J. Neurosurgery*, **2** (2014)].
6. Mieog J.S.D. et al. *Annals Surg. Oncol.*, **18**, 2483 (2011).
7. Shirmanova M.V. et al. *Imaging from Cells to Animals In Vivo* (Boca Raton: CRC Press, 2020, p. 325).
8. Hoffman R.M. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 041202 (2005).
9. Zherdeva V.V. et al. *J. Biomed. Opt.*, **23**, 035002 (2018).
10. Shirmanova M.V. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, **1850**, 1905 (2015).
11. Pogue B.W. et al. *Technol. Cancer Res. Treat.*, **3**, 15 (2004).
12. Leblond F. et al. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **98**, 77 (2010).
13. Shirmanova M.V. et al. *J. Biomed. Opt.*, **15**, 048004 (2010).
14. Kleshnin M. et al. *Photon. Lasers Medic.*, **4**, 85 (2015).
15. Ntziachristos V. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **8**, 1 (2006).
16. Zhang Y. et al. *J. Biophoton.*, **11**, e201800041 (2018).
17. Angelo J.P. et al. *J. Biomed. Opt.*, **24**, 071602 (2018).
18. Исимару А. *Распространение и рассеяние волн в случайно-неоднородных средах* (М.: Мир, 1981).
19. Tuchin V.V. *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics* (Washington: Spie Press, 2002).
20. Tikhonov A.N., Arsenin V.I. *Solutions of Ill-posed Problems* (Winston: Halsted Press, 1977).
21. Gorshkov A.V., Kirillin M.Y. *J. Biomed. Opt.*, **20** (8), 085002 (2015).
22. Фикс И. и др. *Изв. вузов. Радиофизика*, **54**, 219 (2011) [*Radiophys. Quantum Electron.*, **54**, 197 (2011)].
23. Mohajerani P., Ntziachristos V. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **35**, 381 (2015).
24. Stuker F., Ripoll J., Rudin M. *Pharmaceutics*, **3**, 229 (2011).
25. Davis S.C. et al. *Proc. Nation. Acad. Sci.*, **110**, 9025 (2013).
26. Zacharakis G. et al. *Biomed. Opt. Express*, **2**, 431 (2011).
27. Kleshnin M., Turchin I. *Laser Phys. Lett.*, **10**, 075601 (2013).
28. Fiks I. *Intern. J. Comput. Meth.*, **11**, 1350071 (2014).
29. Ntziachristos V., Weissleder R. *Opt. Lett.*, **26**, 893 (2001).
30. Patwardhan S.V. et al. *Opt. Express*, **13**, 2564 (2005).
31. Okawa S. et al. *Proc. SPIE*, **8088** (2011).
32. Byrne C.L. *IEEE Trans. Image Process.*, **14**, 321 (2005).
33. Lawson C.L., Hanson R.J. *Solving Least Squares Problems* (N.J.: Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1974).
34. Hama H. et al. *Nature Neurosci.*, **14**, 1481 (2011).
35. Kong L. et al. *IEEE Transact. Med. Imag.*, **67**, 2518 (2020).
36. Baikejiang R. et al. *J. Biomed. Opt.*, **22**, 055001 (2017).
37. Zhang S. et al. *IEEE Transact. Med. Imag.*, **37**, 2176 (2018).
38. Meng H. et al. *IEEE Transact. Med. Imag.*, **39**, 3019 (2020).
39. Turchin I.V. et al. *J. Biomed. Opt.*, **13**, 041310 (2008).