

УДК 535.36+535.361+681.784.8+681.785.472+681.785.542

## РЕКОНСТРУКЦИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ОБЪЕКТОВ ДЛЯ ДИФфуЗИОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ НА ОСНОВЕ ГИБРИДНЫХ МОДЕЛЕЙ РАССЕЙЯНИЯ СВЕТА В БИОТКАНЯХ

*И. И. Фикс, М. Ю. Кириллин, Е. А. Сергеева, И. В. Турчин*

Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород, Россия

Предложен новый метод восстановления пространственного распределения флуорофора в сильно рассеивающем объекте по его изображениям, полученным методом диффузионной флуоресцентной томографии. Данный метод предназначен для диагностики опухолей, меченных флуорофором. Он основан на принципе алгебраической реконструкции, сопряжённой с новой теоретической моделью и моделированием методом Монте-Карло распространения света в случайно рассеивающих средах, таких как биологические ткани. В модельных экспериментах показано, что для объектов с толщиной 18 мм разработанный метод обеспечивает определение положения геометрического центра флуоресцирующей неоднородности и величин её поперечных размеров с точностью до 0,5 мм, а продольных размеров — с точностью до 1,5 мм.

### ВВЕДЕНИЕ

Диффузионная флуоресцентная томография — относительно новый метод визуализации структуры сильно рассеивающих объектов, используемый в основном в биомедицинских приложениях [1]. Он основан на облучении рассеивающего объекта с распределённым внутри него флуоресцирующим веществом узкополосным оптическим излучением, спектр которого имеет максимум при длине волны  $\lambda_{ex}$ , находящейся в области максимума поглощения флуорофора, и регистрации сигнала флуоресценции в спектральной полосе вблизи пиковой длины волны излучения флуорофора  $\lambda_{em}$  одновременно с рассеянным излучением на длине волны  $\lambda_{ex}$  с помощью одного или нескольких фотодетекторов. В некоторых системах для получения дополнительной информации осуществлялось облучение среды электромагнитным полем с длиной волны  $\lambda_{em}$  и регистрация рассеянного света на этой же длине волны. Информация, полученная с фотодетекторов при регистрации сигналов флуоресценции и рассеяния, использовалась для восстановления пространственного распределения флуорофора внутри исследуемого объекта. Поскольку в рассеивающем объекте траектории оптических фотонов являются случайными, а не прямолинейными (как в случае рентгеновской томографии), задача восстановления положения флуоресцирующих объектов, т. е. распределения флуорофора, является достаточно сложной и требует разработки специализированного алгоритма, учитывающего особенности распространения света в исследуемой среде [2–4].

Наиболее успешно метод диффузионной флуоресцентной томографии используется в задачах экспериментальной онкологии для неинвазивного мониторинга развития и дегенерации опухолей, меченных флуорофором, в частности цветными флуоресцирующими белками, у мелких лабораторных животных, например мышей. При подкожной локализации опухоли её размер можно измерить непосредственно. Для глубоко расположенных опухолей, имплантированных ортотопически, определение их размеров напрямую, т. е. без хирургического вмешательства, невозможно. В таких случаях используют различные томографические методы, в частности диффузионную флуоресцентную томографию. Минимальным требованием, предъявляемым к потенциально подходящей для клинических исследований системе формирования и обработки получаемых

в результате её применения изображений, является возможность определения местоположения глубинных опухолей. Для эффективного автоматизированного мониторинга динамики развития опухоли необходимо с заданной точностью устанавливать её локализацию независимо от глубины её расположения, а также дополнительно определять её размер и форму. Согласно стандартам исследований эффективности противоопухолевых препаратов *in vivo*, при изучении кинетики роста привитых опухолей минимальный линейный размер новообразования, визуализируемого методом диффузионной флуоресцентной томографии, должен равняться примерно 3 мм [2, 3], а погрешность определения его размера не должна превышать 20 %. Последнее требование обусловлено значением минимального показателя торможения роста опухоли при оценке ингибирующего эффекта противоопухолевых препаратов [4].

Качество восстановления местоположения и размеров флуоресцирующего включения существенно зависит от способа решения прямой задачи, используемой в алгоритме обработки. Большинство алгоритмов основано на расчёте распространения лазерного излучения в объекте в рамках диффузионного приближения уравнения переноса [5–7]. Данное приближение применимо в мутных средах, характеризующихся сильным рассеянием и слабым поглощением, на расстояниях от источника излучения, существенно превышающих характерный масштаб диффузии света, т. е. транспортную длину  $l_t$ . Последняя определяет расстояние, на котором направленный зондирующий пучок начинает размываться из-за многократного рассеяния, а на глубинах  $(3 \div 5) l_t$  происходит полная трансформация направленного излучения в диффузное [5]. Для мягких биологических тканей транспортная длина в видимом диапазоне длин волн равна примерно 1 мм [7, 8]. Таким образом, для лабораторного животного, полная толщина которого не превышает 20 мм, диффузионное приближение не будет адекватно описывать распределение светового поля во всём визуализируемом объёме, что приведёт к погрешности при обработке получаемых с помощью метода диффузионной флуоресцентной томографии изображений. В настоящей работе описан алгоритм решения обратной задачи для данного метода, основанный на модифицированных подходах к расчёту поля излучения в сильно рассеивающей и слабо поглощающей средах, по своим оптическим свойствам близким к биологическим тканям. Продемонстрировано, что с помощью уточнённых моделей решения прямой задачи удаётся улучшить качество восстановления распределения флуорофора в модельных объектах по их изображениям, полученным в плоской геометрии.

## 1. ФОРМИРОВАНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ РАССЕВАЮЩИХ ОБЪЕКТОВ МЕТОДОМ ДИФFUЗИОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПЛОСКОЙ ГЕОМЕТРИИ

В настоящей работе рассматривается установка диффузионной флуоресцентной томографии, реализованная с помощью схемы зондирования «на просвет» в плоской геометрии (рис. 1). Такая схема обычно используется для исследования образцов с плоскопараллельными границами и толщиной, малой по сравнению с остальными размерами образца, и состоит из лазерного источника непрерывного излучения в видимом или инфракрасном (ИК) диапазоне, расположенного в плоскости одной из границ, и детектора излучения, размещённого с противоположной стороны просвечиваемого слоя. В качестве детектора в описываемой установке применяется использующая технологию приборов с зарядовой связью (ПЗС) матрица цифровой фотокамеры, расположенная параллельно плоскости задней границы, со светофильтром, который отсекает рассеянный сигнал на длине волны  $\lambda_{ex}$  и пропускает сигнал флуоресценции на длине волны  $\lambda_{em}$ . Использование ПЗС-матрицы позволяет регистрировать изображение одновременно со всей задней плоскости слоя, что ускоряет процесс формирования изображения. Исследуемый объ-

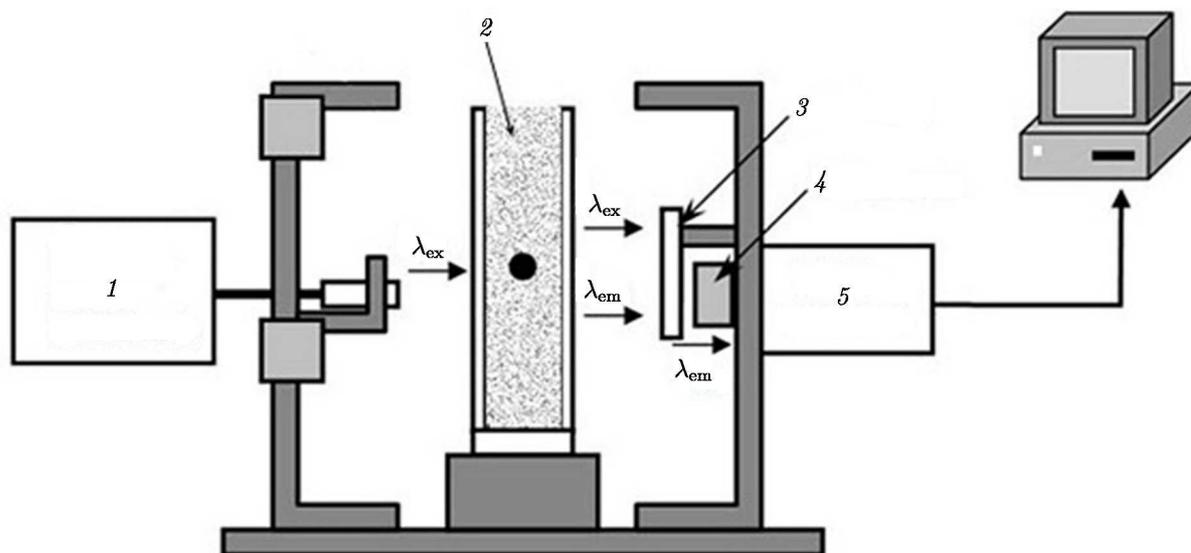


Рис. 1. Схема установки диффузионной флуоресцентной томографии с плоско-параллельной геометрией. 1 — Nd:Yag-лазер, вторая гармоника частоты которого (соответствующая длине волны 532 нм) используется в данном эксперименте, 2 — флуоресцентный объект, 3 — фильтр, 4 — объектив, 5 — ПЗС-матрица

ект помещается между двумя плоскопараллельными стеклянными пластинами [9–11], расстояние между которыми варьируется в пределах  $10 \div 20$  мм, а его изображение формируется путём автоматизированного перемещения источника в плоскости ближней границы.

Изображением в схеме диффузионной флуоресцентной томографии с плоской геометрией принято называть зарегистрированное системой детектирования распределение мощности флуоресцентного сигнала  $P_f(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$  для различных положений источника  $\mathbf{r}_s$  и детектора  $\mathbf{r}_d$  (рис. 2) [5]. Когда изображение регистрируется ПЗС-матрицей с  $512 \times 512$  элементами, под  $\mathbf{r}_d$  мы понимаем центральное положение каждого элемента изображения в плоскости задней границы наблюдаемого слоя. Согласно выбранной системе координат, источник находится в плоскости  $z = 0$ , а приёмник — в плоскости  $z = d$ , где  $d$  — толщина слоя среды.

Важную роль при формировании изображения играет распределение излучения от источника в объекте. Основными оптическими параметрами, обуславливающими характер распространения излучения в сильно рассеивающих средах, являются коэффициент рассеяния  $\mu_s$ , коэффициент поглощения  $\mu_a$  и фактор анизотропии рассеяния  $g$ , определяющий средний косинус угла однократного рассеяния [5–8]. Известно, что эти характеристики зависят от длины электромагнитной волны, и поэтому для решения задачи реконструкции изображения необходимо располагать информацией о значениях этих параметров на длине волны возбуждения, т. е.  $\mu_s(\lambda_{ex})$ ,  $\mu_a(\lambda_{ex})$  и  $g(\lambda_{ex})$ , и на длине волны флуоресценции, т. е.  $\mu_s(\lambda_{em})$ ,  $\mu_a(\lambda_{em})$  и  $g(\lambda_{em})$ . Для биологических тканей лабораторных животных в спектральном диапазоне  $500 \div 800$  нм значения  $\mu_s$  находятся в

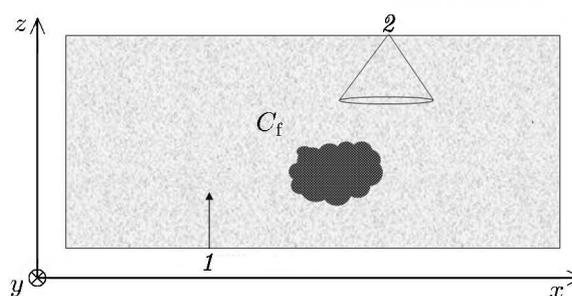


Рис. 2. 1 — источник излучения с радиус-вектором  $\mathbf{r}_s$  и длиной волны излучения  $\lambda_{ex}$ , 2 — приёмник с радиус-вектором  $\mathbf{r}_d$  и настроенный на длину волны  $\lambda_{em}$

интервале  $5 \div 30 \text{ мм}^{-1}$ , а  $\mu_a$  — в интервале  $0,01 \div 0,1 \text{ мм}^{-1}$  [8]. В настоящее время не существует подробных справочных данных об оптических спектрах поглощения и рассеяния для разных типов биотканей. Однако конкретные значения требуемых параметров могут быть оценены на основе численного анализа просветных изображений  $P(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d, \lambda_e)$  или  $P(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d, \lambda_{em})$  при подсветке рассеивающего объекта на одной из двух длин волн  $\lambda_{ex}$  или  $\lambda_{em}$  и детектировании прошедшего света на той же длине волны.

Характеристикой объёмного распределения излучения от непрерывного направленного источника в среде является пространственная облучённость  $E(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{ex})$ , зависящая от взаимного расположения точки наблюдения  $\mathbf{r}_0$  и источника  $\mathbf{r}_s$ , а также от мощности излучения  $P_0$  и оптических характеристик среды на длине волны излучения  $\lambda_{ex}$ . Мощность флуоресценции точечного флуорофора, расположенного в точке  $\mathbf{r}_0$ , определяется произведением облучённости в этой точке и эффективного сечения  $C(\lambda_{ex}, \lambda_{em})$ , характеризующего способность флуорофора поглощать излучение на длине волны  $\lambda_{ex}$  и излучать на длине волны  $\lambda_{em}$ . Если флуоресцентный отклик регистрируется узконаправленным приёмником, расположенным в точке  $\mathbf{r}_d$ , то, согласно оптической теореме взаимности [12], мощность сигнала флуоресценции от точечного флуорофора вычисляется следующим образом:

$$P_{f0}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) = P_0 \Sigma_d \Omega_d C E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{ex}) E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{em}). \quad (1)$$

Здесь  $E_0$  — облучённость от направленного источника единичной мощности,  $\Sigma_d$  — апертура детектора, а  $\Omega_d$  — его угловая диаграмма. Последнюю формулу удобно переписать, введя функцию размытия точки

$$F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) = P_0 \Sigma_d \Omega_d E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{ex}) E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{em}), \quad (2)$$

которая определяется характеристиками заданной системы диффузионной флуоресцентной томографии и оптическими параметрами среды. В результате сигнал флуоресценции от точечного флуорофора может быть рассчитан по формуле

$$P_{f0}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) = C F_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d).$$

В случае, если в объекте имеется пространственное распределение флуорофора, задаваемое функцией  $C_f(\mathbf{r}_0)$ , то для мощности флуоресцентного сигнала на детекторе справедлива формула

$$P_f(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) = \int C_f(\mathbf{r}_0) F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) d^3 \mathbf{r}_0. \quad (3)$$

Необходимо отметить, что в общем случае, функция  $C_f(\mathbf{r}_0)$  является разрывной и имеет точки разрыва 1-го рода [13]. Обратная задача диффузионной флуоресцентной томографии сводится к восстановлению функции  $C_f(\mathbf{r}_0)$  по набору данных  $P_f(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$  для различных положений источника и приёмников. Для нахождения решения интегрального уравнения (3) необходима информация о его ядре, т. е. функции размытия точки  $F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d)$ , которая определяется из аналитического решения прямой задачи диффузионной флуоресцентной томографии. Согласно (2), функция  $F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d)$  зависит главным образом от распределения облучённости от направленного источника в исследуемом объекте, которая, в свою очередь, определяется заданной геометрией и оптическими параметрами. Ниже будут рассмотрены методы расчёта функции  $E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda)$  — аналитическая модель светорассеяния и численное моделирование распределения рассеянного света методом Монте-Карло.

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ В РАССЕЙВАЮЩИХ СРЕДАХ

### 2.1. Уравнение переноса излучения

В рамках теории переноса излучения распространение света от стационарного источника в рассеивающей и поглощающей среде описывается уравнением переноса излучения [6]:

$$[\mathbf{n}\nabla + (\mu_s + \mu_a)] L(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \mathbf{n}') p(\theta) d\Omega_{\mathbf{n}'} + Q(\mathbf{r}, \mathbf{n}), \quad (4)$$

где  $L(\mathbf{r}, \mathbf{n}')$  — яркость (пространственно-угловое распределение мощности светового поля) в точке  $\mathbf{r}$  в направлении  $\mathbf{n}$ ,  $p(\theta)$  — фазовая функция (индикатриса) рассеяния светового поля, имеющая смысл вероятности единичного рассеяния на определённый угол  $\theta = \arccos(\mathbf{n}\mathbf{n}')$ ,  $Q(\mathbf{r}, \mathbf{n})$  — плотность мощности внешних источников, интегрирование проводится по всем направлениям  $\mathbf{n}'$ . Обычно решение (4) ищется для полупространства, ограниченного плоской границей, на которой расположен источник. В этом случае на границе задаётся яркость входящего излучения с учётом эффектов френелевского отражения и пропускания [6]. В некоторых задачах существуют процедуры обобщения решения, полученного для полупространства, на случай плоского слоя.

Индикатриса рассеяния  $p(\theta)$  биотканей является анизотропной функцией: она имеет острый пик в области малых углов рассеяния, а фактор анизотропии  $g$ , соответствующий среднему косинусу угла рассеяния  $\theta$ , обычно лежит в интервале  $0,8 \div 0,95$  [14]. В качестве функции  $p(\theta)$ , описывающей рассеяние в биотканях, часто используют функцию Хеньи—Гринштейна [8]:

$$p(\theta) = \frac{1 - g^2}{4\pi (1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}.$$

В общем случае, уравнение (4) не может быть решено аналитически. Поэтому в задачах реконструкции обычно применяются различные аппроксимации данного уравнения, позволяющие найти аналитические решения, справедливые для определённого интервала значений оптических параметров среды.

Наиболее распространённой аналитической аппроксимацией уравнения переноса излучения является диффузионное приближение, хорошо описывающее световое поле в условиях сильного рассеяния и слабого поглощения. В нём  $L^{(\text{diff})}$  выражается через облучённость  $E^{(\text{diff})}(\mathbf{r}) = \int L^{(\text{diff})}(\mathbf{r}, \mathbf{n}) d\Omega_{\mathbf{n}}$  в виде

$$L^{(\text{diff})}(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \frac{1}{4\pi} (1 - l_t \mathbf{n}\nabla) E^{(\text{diff})}(\mathbf{r}),$$

а для  $E^{(\text{diff})}$  из (4) получается уравнение

$$(\Delta - \alpha^2) E^{(\text{diff})} = -12\pi \mu'_t Q^{(\text{diff})}, \quad (5)$$

где  $\mu'_s = \mu_s (1 - g)$  — транспортный коэффициент рассеяния,  $\mu'_t = \mu'_s + \mu_a$  — транспортный коэффициент ослабления,  $l_t = 1/\mu'_t$  — транспортная длина,  $\alpha = \sqrt{3\mu_a \mu'_t}$  — коэффициент ослабления диффузно рассеянного света. В большинстве известных алгоритмов восстановления изображения используется именно это приближение [1, 11, 15–17]. Однако при его использовании существует ряд ограничений. Диффузионное приближение применяется для анализа характеристик светового поля на больших расстояниях по сравнению с транспортной длиной  $l_t$  (которая для биологических тканей равняется примерно 1 мм) от источника или освещаемой извне границы среды. В то

же время, при реализации алгоритма реконструкции распределения флуорофора необходимо рассчитывать световое поле во всём исследуемом образце, в том числе и вблизи источника. Известно, что на глубинах порядка и меньше величины  $l_t$  световое поле от точечного мононаправленного источника наряду с диффузной содержит направленную компоненту, т. е. прямой свет источника и свет, рассеянный под малыми углами. Для описания структуры рассеянного лазерного пучка на глубинах, не превосходящих транспортную длину, широко используется малоугловое приближение уравнения переноса излучения [12].

Ранее нами была разработана «гибридная» модель распространения излучения в сильно рассеивающей среде на основе диффузионного и малоуглового диффузионного приближения [18], адекватно описывающая распространение света как вблизи источника, так и вдали от него. Данная модель строится путём разбиения полной облучённости на «направленную» и «диффузную» компоненты. Облучённость направленным светом, рассчитываемая в рамках малоуглового приближения уравнения переноса излучения [6], быстро спадает при  $|\mathbf{r}| \gg l_t$ . Вторая составляющая рассчитывается в диффузионном приближении с распределённым источником, плотность которого определяется направленной компонентой. Решение для диффузной компоненты представляется в виде двойного интеграла, для аппроксимации которого подбирается простая аналитическая функция, обеспечивающая высокую скорость расчётов и поэтому удобная для алгоритмов численной обработки. В результате найденная в рамках гибридной модели полная облучённость  $E_0(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \lambda)$  на длине волны  $\lambda$  в точке  $\mathbf{r}_2$  от направленного источника с мощностью  $P_0$  и линейным размером апертуры  $a_0$ , расположенного в точке  $\mathbf{r}_1$  неограниченного пространства, представляется следующим образом:

$$E_0^{\text{ГМ}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \lambda) = \frac{1}{\pi [0,33\mu_s(\lambda)z^3 + a_0^2]} \exp\left(-\mu'_t(\lambda)z - \frac{|\mathbf{r}_\perp|^2}{0,33\mu'_s(\lambda)z^3 + a_0^2}\right) + \frac{3[\mu'_t(\lambda)]^2}{4\pi} \left[ f_1(\rho) + \frac{1}{f_2(\rho) - f_3(\rho)\cos\varphi} \right] \exp\left[-\beta \sqrt{\rho^2 + \left(\frac{\rho + 0,05}{\rho + 1}\right)^2} - 2\rho \left(\frac{\rho + 0,05}{\rho + 1}\right) \cos\varphi\right],$$

где

$$\begin{aligned} \rho &= |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2| \mu'_t, & f_1(\rho) &= 1/\sqrt{1,6^2\rho^2 + 5}, \\ f_2(\rho) &= \sqrt{2,67^2\rho^2 + 1}, & f_3(\rho) &= 2,67^2 [1 - \exp(-\sqrt{0,12\rho^2 + 0,02})], \\ \beta &= \sqrt{3\mu_a(\lambda)/\mu'_t(\lambda)}, & \cos\varphi &= |\mathbf{r}_{1z} - \mathbf{r}_{2z}|/|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|, \end{aligned}$$

$\mathbf{r}_\perp$  — проекция вектора  $\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2$  на плоскость  $xy$ .

Для нахождения распределения облучённости в ограниченном слое рассеивающей и поглощающей среды нами был использован стандартный метод отражения реального источника в плоскости экстраполированных границ [19].

## 2.2. Метод Монте-Карло

Другим подходом для решения задачи распространения света в рассеивающих средах является метод статистического моделирования Монте-Карло [20]. Применительно к задаче распространения излучения в рассеивающей среде он заключается в многократном повторении расчёта случайной траектории движения фотона в среде при заданных её параметрах [21, 22]. Метод Монте-Карло удобен при моделировании многократного рассеяния света в среде, в то время как применение теоретического подхода в этом случае существенно ограничено. Основным его недостатком являются большие затраты машинного времени. Так, при проведении моделирования

для реализации метода диффузионной флуоресцентной томографии требуется расчёт не менее  $10^8$  траекторий. Однако, принимая во внимание современные темпы развития вычислительной техники, эта проблема становится сейчас разрешимой.

Нами использовалась программная реализация метода Монте-Карло, развитая ранее в наших работах [23]. Численный расчёт функции размытия точки  $F^{\text{ММК}}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) = P_0 \Sigma_d \Omega_d \times E_0^{\text{ММК}}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{\text{ex}}) E_0^{\text{ММК}}(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_0, \lambda_{\text{em}})$  с его помощью является трудоёмкой задачей из-за высоких затрат машинного времени. Основным недостатком такого расчёта является то, что, например, при «больших» значениях  $|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|$  функция  $E_0^{\text{ММК}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \lambda)$  теряет свойство «гладкости» из-за недостаточного количества используемых при анализе фотонных траекторий. Однако, с появлением современных компьютерных технологий, например CUDA, позволяющих осуществлять высокопроизводительные вычисления на обычных персональных компьютерах, проблема долгого времени расчёта методом Монте-Карло отошла на второй план [24].

### 3. ОБРАТНАЯ ЗАДАЧА

Пространственное распределение флуорофора  $C_f(\mathbf{r}_0)$  может быть найдено как решение интегрального уравнения Фредгольма 1-го рода:

$$P_f^{\text{exp}}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) = \int_V C_f(\mathbf{r}_0) F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) d^3 \mathbf{r}_0, \quad (6)$$

где  $V$  — объём, в пределах которого восстанавливается концентрация флуорофора. Отметим, что речь идёт о восстановлении относительных, а не абсолютных значений концентрации  $C_f$  в объёме  $V$  в силу большого количества мультипликативных параметров, входящих в функцию размытия точки  $F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d)$ . Измерения дают конечный набор  $M$  значений функции  $P_f^{\text{exp}}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$ , соответствующих  $M$  различным положениям пары источник—детектор.

Для численного решения интегрального уравнения (6) разобьём исходный объём  $V$  на  $N$  попарно непересекающихся множеств  $V_j$ :

$$V = \bigcup_{j=1}^N V_j, \quad V_i \cap V_j = \emptyset,$$

где  $i \neq j$ .

Одним из способов такого разбиения является равномерное разбиение исходного объекта по осям  $x, y, z$ , соответственно на  $N_x, N_y, N_z$  частей (так что  $N = N_x \times N_y \times N_z$ ) с соответствующими длинами  $dx, dy, dz$ . Такой «элементарный» объём назовём вокселем восстановления с размерностью  $dx \times dy \times dz$ . Далее оговоримся, что решение (6), т. е. распределение концентрации флуорофора  $C_f(\mathbf{r}_0)$ , мы будем искать в классе кусочно-постоянных функций, предполагая, что внутри каждого вокселя концентрация флуорофора постоянна:

$$\forall \mathbf{r}_0 \in V_j: C_f(\mathbf{r}_0) = \nu_j = \text{const.}$$

Также для простоты дальнейших расчетов мы предположим, что

$$\forall \mathbf{r}_0 \in V_j: F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) = F(\mathbf{r}_s, \tilde{\mathbf{r}}_0, \mathbf{r}_d),$$

где  $\tilde{\mathbf{r}}_0$  — некоторая фиксированная точка, принадлежащая  $V_j$ . В наших расчётах за  $\tilde{\mathbf{r}}_0$  будем принимать геометрический центр  $V_j$ . Таким образом, исходное интегральное уравнение (6) сведено к системе линейных уравнений размерности  $M \times N$ :

$$\mathbf{A} \boldsymbol{\nu} = \mathbf{p}, \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &\in R^{MN}, \quad \boldsymbol{\nu} \in R^N, \quad \mathbf{p} \in R^M; \\ \mathbf{A} &= \{a_{ij} > 0, i = 1, \dots, M, j = 1, \dots, N\}; \\ \mathbf{p} &= \{p_i > 0, i = 1, \dots, M\}; \\ \boldsymbol{\nu} &= \{\nu_j \geq 0, j = 1, \dots, N\}. \end{aligned}$$

Введём следующее обозначение: запись  $\boldsymbol{\nu} \geq 0$  будет означать, что  $\boldsymbol{\nu} = \{\nu_j \geq 0, j = 1, \dots, N\}$ . Соответствие непрерывных координат дискретным величинам таково:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_0 &\rightarrow j, & (\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) &\rightarrow i, \\ C_f(\mathbf{r}_0) &\rightarrow \nu_j, & P_f^{\text{exp}}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) &\rightarrow p_i, \\ E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{\text{ex}})E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{\text{em}}) &\rightarrow A_{ij}. \end{aligned}$$

С формальной точки зрения система (7) может быть несовместна, поэтому она может не иметь решения. На данном этапе мы не определяем, что будет являться решением  $\boldsymbol{\nu}^*$  системы (7). Однако предполагается, что  $\boldsymbol{\nu}^*$  будет минимизировать некий функционал  $d(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}, \mathbf{p})$ :

$$\min_{\boldsymbol{\nu}} d(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}, \mathbf{p}) = d(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}^*, \mathbf{p}).$$

Функционал  $d(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}, \mathbf{p})$  показывает степень близости вектора  $\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}$  к вектору  $\mathbf{p}$ . Часто в качестве такого функционала рассматривают норму невязки:

$$d(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}, \mathbf{p}) = \|\mathbf{A}\boldsymbol{\nu} - \mathbf{p}\|_2.$$

Отметим основные особенности системы (7) для типичного случая восстановления изображения:

1) Большая размерность системы. В реальных экспериментах количество зондирований  $M$  зачастую находится в пределах от 5000 до 50000. Количество вокселей  $N$  в зависимости от размера объекта обычно лежит в интервале от 4000 до 20000. Таким образом, общее количество элементов матрицы системы оказывается порядка  $10^8$ . Для хранения матрицы такого размера может потребоваться порядка 1 Гб оперативной памяти.

2) Априори неизвестен тип системы. Система может быть как переопределённой, так и недоопределённой. Каждый случай требует кардинально разных подходов к её решению. Однако мы предполагаем, что все зондирования проводились при различных положениях пар «источник—детектор», и поэтому матрица  $\mathbf{A}$  является матрицей полного ранга:  $\text{rank}(\mathbf{A}) = \min\{M, N\}$ .

3) Большое число обусловленности матрицы системы. Для типичных задач число обусловленности матрицы  $\mathbf{A}$ , основанное на спектральной матричной норме [13], значительно превышает  $10^{17}$ .

4) Требование неотрицательности решения. Фактически, это ключевое свойство рассматриваемой системы. Использование алгоритмов, которые работают в классе неотрицательных векторов, позволяет существенно уменьшить обусловленность задачи, т. е. повысить точность реконструкции.

Последний пункт требует детального объяснения. В классической теории чувствительности квадратных систем к возмущениям их правой части выводится следующее неравенство [13]:

$$\frac{\|\Delta\boldsymbol{\nu}\|}{\|\boldsymbol{\nu}\|} \leq \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{A}^{-1}\| \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|}{\|\mathbf{p}\|}, \quad (8)$$

где  $\Delta\mathbf{p}$ ,  $\Delta\boldsymbol{\nu}$  — соответственно возмущения правой части системы и соответствующее ему возмущение решения системы.

Это неравенство показывает, что число обусловленности  $\text{cond}(\mathbf{A}) = \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{A}^{-1}\|$  выполняет роль коэффициента увеличения относительной ошибки. Изменения правой части могут повлечь за собой изменения в решении, большие, чем первые в  $\text{cond}(\mathbf{A})$  раз. Фактически, подавляющее большинство методов регуляризации основаны на решении системы с меньшим числом обусловленности.

Рассмотрим переопределённую систему полного ранга

$$\mathbf{A}\boldsymbol{\nu} = \mathbf{p}.$$

Возмущённая система запишется следующим образом:

$$\mathbf{A}(\boldsymbol{\nu} + \Delta\boldsymbol{\nu}) = \mathbf{p} + \Delta\mathbf{p}, \quad \mathbf{A} \Delta\boldsymbol{\nu} = \Delta\mathbf{p}.$$

Обозначим

$$\min_{\|\boldsymbol{\nu}\|=1, \boldsymbol{\nu} \geq 0} \|\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}\| = m_{\mathbf{A}}, \quad \max_{\|\boldsymbol{\nu}\|=1, \boldsymbol{\nu} \geq 0} \|\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}\| = M_{\mathbf{A}}.$$

Очевидно, что

$$M_{\mathbf{A}} = \max_{\|\boldsymbol{\nu}\|=1, \boldsymbol{\nu} \geq 0} \|\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}\| = \max_{\|\boldsymbol{\nu}\|=1} \|\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}\| = \|\mathbf{A}\|.$$

С другой стороны,

$$m_{\mathbf{A}} \leq \frac{\|\mathbf{A} \Delta\boldsymbol{\nu}\|}{\|\Delta\boldsymbol{\nu}\|} = \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|}{\|\Delta\boldsymbol{\nu}\|}. \quad (9)$$

Принимая во внимание мультипликативное свойство нормы [13], получаем

$$\|\mathbf{p}\| \leq \|\mathbf{A}\| \|\boldsymbol{\nu}\|. \quad (10)$$

Перемножая неравенства (9) и (10), имеем

$$\frac{\|\Delta\boldsymbol{\nu}\|}{\|\boldsymbol{\nu}\|} \leq \frac{\|\mathbf{A}\|}{m_{\mathbf{A}}} \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|}{\|\mathbf{p}\|}.$$

В более общем виде эта запись примет следующий вид:

$$\frac{\|\Delta\boldsymbol{\nu}\|}{\|\boldsymbol{\nu}\|} \leq \frac{\|\mathbf{A}\|}{m_{\mathbf{A}}} \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|}{\|\mathbf{p}\|} \leq \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{A}^{-1}\| \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|}{\|\mathbf{p}\|}. \quad (11)$$

В случае, если рассматривается 2-норма (спектральная) матриц и векторов [13], неравенство (11) переписывается в следующем виде:

$$\frac{\|\Delta\boldsymbol{\nu}\|_2}{\|\boldsymbol{\nu}\|_2} \leq \frac{S_{\mathbf{A}}}{m_{\mathbf{A}}} \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|_2}{\|\mathbf{p}\|_2} \leq \frac{S_{\mathbf{A}}}{s_{\mathbf{A}}} \frac{\|\Delta\mathbf{p}\|_2}{\|\mathbf{p}\|_2},$$

где  $S_{\mathbf{A}}$  и  $s_{\mathbf{A}}$  — максимальное и минимальное сингулярные числа матрицы  $\mathbf{A}$  соответственно. Фактически, если не использовать условие  $\boldsymbol{\nu} \geq 0$  при решении системы (7), то относительная ошибка решения пропорциональна  $S_{\mathbf{A}}/s_{\mathbf{A}}$ , а если учитывать это условие, то она становится равной  $S_{\mathbf{A}}/m_{\mathbf{A}}$ , где  $m_{\mathbf{A}} \gg s_{\mathbf{A}}$ . Так, для типичной матрицы  $\mathbf{A}$  справедливы соотношения  $s_{\mathbf{A}} \sim 10^{-20}$ ,  $m_{\mathbf{A}} \sim 10^{-2}$ . Однако нахождение  $m_{\mathbf{A}}$  для произвольной матрицы  $\mathbf{A}$  является трудоёмкой задачей. Фактически, это означает, что если было возможно свести систему уравнений  $\mathbf{A}\boldsymbol{\nu} = \mathbf{p}$  с ограничением в виде неравенства  $\boldsymbol{\nu} \geq 0$  к системе линейных уравнений  $\mathbf{T}\boldsymbol{\nu} = \mathbf{q}$  без ограничений, то  $\text{cond}(\mathbf{T}) \ll \text{cond}(\mathbf{A})$ .

Среди множества алгоритмов для решения систем уравнений, с нашей точки зрения, наиболее подходящим является итерационный метод SMART (Simultaneous Multiplicative Algebraic Reconstruction Technique) [25]. Он записывается следующим образом:

$$\nu_j^{(k+1)} = \nu_j^{(k)} \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^M a_{ij} \ln \frac{p_i}{\sum_{q=1}^N a_{iq} \nu_q^{(k)}}}{\sum_{i=1}^M a_{ij}} \right),$$

где  $j = 1, \dots, N$ ,  $\nu_j^{(k)}$  —  $j$ -я компонента вектора  $\boldsymbol{\nu}$  на  $k$ -й итерации. Выгодность применения этого метода обусловлена его исключительной универсальностью по отношению к типу системы: он применим как на переопределённых системах, так и на недоопределённых. Он обладает также хорошей устойчивостью по отношению как к ошибкам в матрице, так и к ошибкам в правой части системы, и при положительных начальных значениях  $\nu_j^{(0)}$  все последующие компоненты  $\nu_j^{(k)} > 0$  для всех  $j$  и  $k$ . Метод SMART сходится к вектору  $\boldsymbol{\nu}^*$ , минимизирующему расстояние Кульбака—Лейблера [25]:

$$\min_{\boldsymbol{\nu}} KL(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}, \mathbf{p}) = KL(\mathbf{A}\boldsymbol{\nu}^*, \mathbf{p}),$$

где  $KL(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \sum_{i=1}^M [a_i \ln(a_i/b_i) + b_i - a_i]$  при любых начальных  $\nu_j^{(0)} > 0$ ,  $j = 1, \dots, N$ .

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В дальнейших расчётах мы используем следующие модели для решения уравнения переноса излучения: диффузионное приближение, гибридная модель (3) и гибридная модель с использованием метода Монте-Карло (5).

Для оценки качества восстановления изображения при известном положении флуоресцирующих объектов введём коэффициент «качества восстановления»  $Q$  по уровню  $L$ :

$$Q = 1 - \frac{\sum_{j=1}^N (b_j^{\text{orig}} - b_j^{\text{rec}})^2}{\sum_{b_j^{\text{orig}} > 0} b_j^{\text{orig}} + \sum_{b_j^{\text{rec}} > 0} b_j^{\text{rec}}},$$

$$b_j^{\text{orig}} = \begin{cases} 1, & C_f^{\text{orig}}(V_j) \geq L \max(C_f^{\text{orig}}); \\ 0, & C_f^{\text{orig}}(V_j) < L \max(C_f^{\text{orig}}), \end{cases} \quad b_j^{\text{rec}} = \begin{cases} 1, & \nu_j \geq L \max(\nu); \\ 0, & \nu_j < L \max(\nu). \end{cases}$$

Этот коэффициент показывает, насколько точно восстановилось положение флуоресцирующих объектов. Уровень  $L$  определяет порог, ниже которого считается, что флуорофор отсутствует, а выше — присутствует. Значение  $Q = 0$  показывает, что положение восстановилось абсолютно неправильно, т. е. ни в одном вокселе нет восстановления, а  $Q = 1$  — что положение восстановилось абсолютно правильно. Повторимся ещё раз, что коэффициент  $Q$  показывает только, насколько качественно восстановилось положение флуоресцирующих объектов, при этом значение концентрации в каждом вокселе восстановления не принимается во внимание. Естественно, что этот коэффициент зависит от значения  $L$ . Эмпирически было установлено, что оптимальным является значение  $L = 0,6$ .

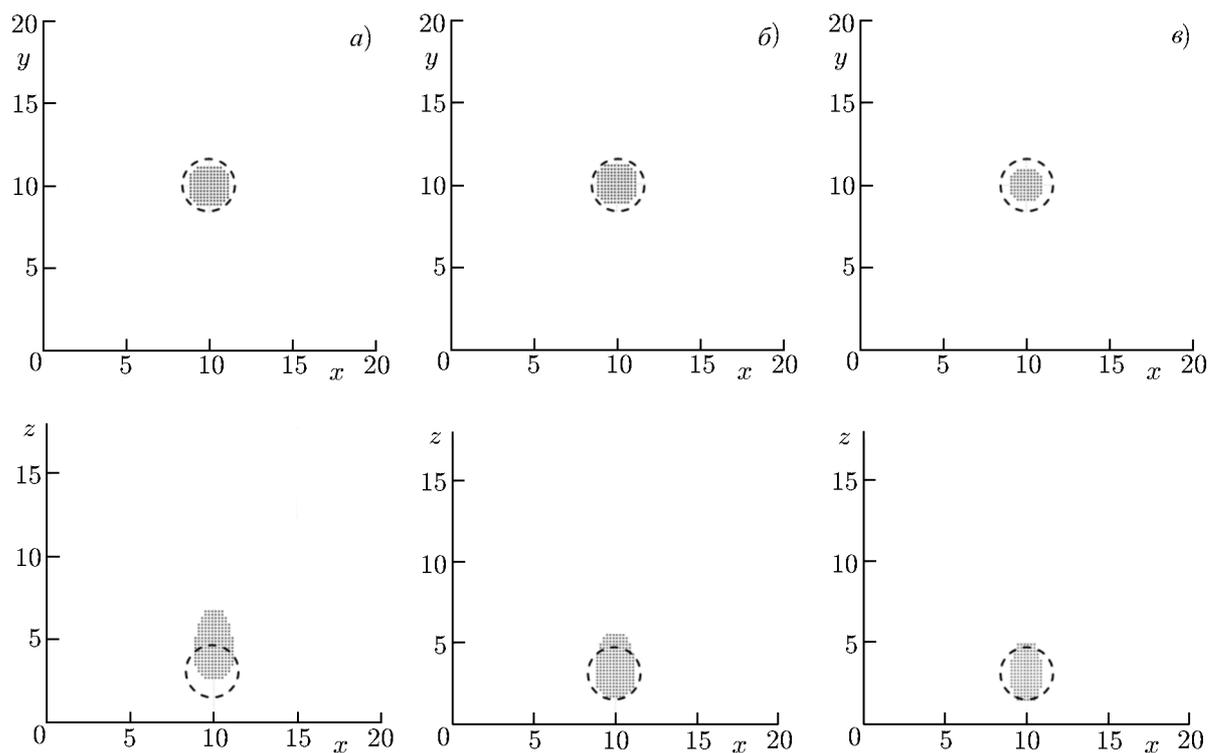


Рис. 3. Реконструкция изображения сферического флуоресцирующего объекта с радиусом 1,5 мм и с центром, расположенным на глубине 3,0 мм, в проекциях на плоскости  $xy$  и  $xz$  ( $\lambda_{\text{ex}} = 540$  нм:  $\mu_s = 15$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,1$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0,9$ ;  $\lambda_{\text{em}} = 620$  нм:  $\mu_s = 10$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,05$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0,9$ ) с использованием: (а) — диффузионного приближения ( $Q = 0,41$ ), (б) — «гибридной» модели ( $Q = 0,78$ ), (в) — метода Монте-Карло ( $Q = 0,71$ ). Пунктиром обозначено истинное положение объекта. Расстояния по осям отложены в миллиметрах

#### 4.1. Реконструкция изображения

Для апробации алгоритма реконструкции изображения было проведено три численных эксперимента с тремя различными положениями флуорофора. При этом использовались следующие значения параметров: размеры объекта ( $\text{Ш} \times \text{В} \times \text{Г}$ ) были равны  $20 \times 20 \times 18$  мм, оптические характеристики среды на длине волны накачки (532 нм) равнялись  $\mu_s = 15$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,1$  мм $^{-1}$  и  $g = 0,9$ ; а на длине волны эмиссии (610 нм) —  $\mu_s = 10$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,05$  мм $^{-1}$  и  $g = 0,9$ . Флуоресцентный объект представлял собой шар с радиусом 1,5 мм. Координаты его центра для каждого эксперимента были равны (в миллиметрах) соответственно  $(10, 10, 3)$ ,  $(10, 10, 9)$  и  $(10, 10, 15)$ . Результаты были получены с помощью метода Монте-Карло.

На рис. 3, 4 и 5 представлены восстановленные изображения. Из них видно, что по сравнению с классическим диффузионным приближением за счёт усовершенствования метода расчёта пространственной облучённости удалось улучшить качество реконструкции вблизи границ объекта и обеспечить определение положения центра неоднородности и её поперечных размеров с точностью не хуже 1 мм, а её размеров по глубине — с точностью не хуже 1,5 мм. Однако, использование метода Монте-Карло не привело к значительному улучшению качества реконструкции изображения. Это связано с достаточной точностью аналитических приближений для плоской конфигурации. Мы предполагаем, что применение метода Монте-Карло приведёт к существенному повышению точности восстановления в случае более сложной геометрической конфигурации

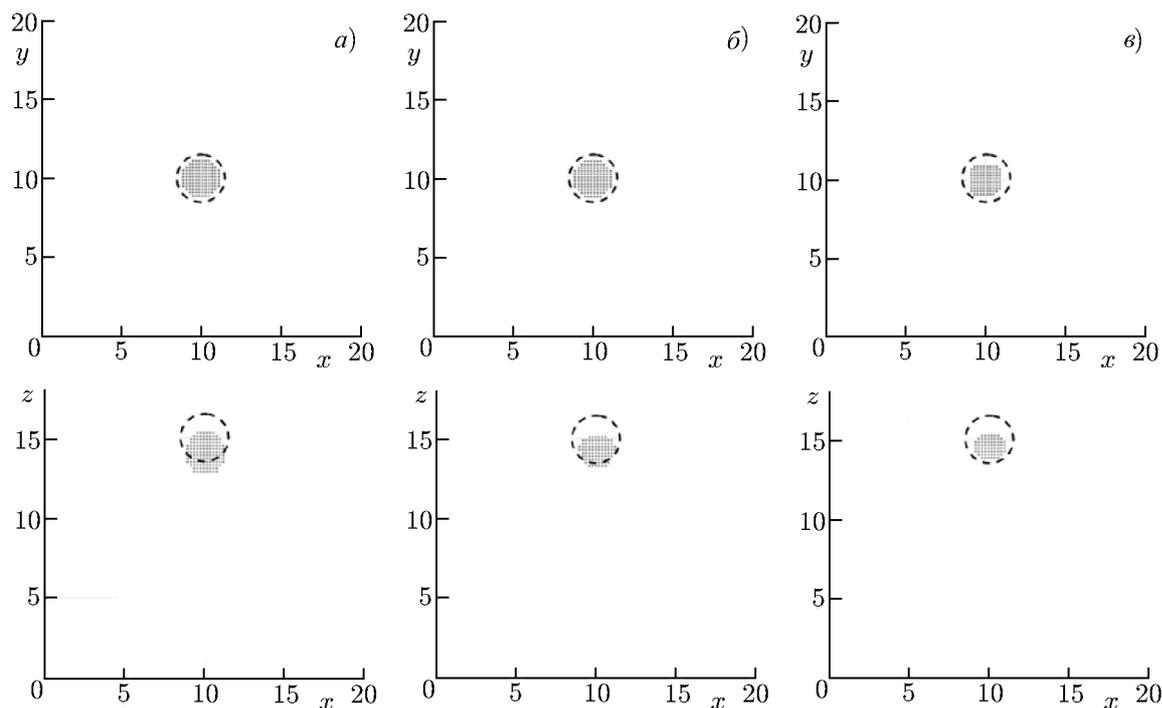


Рис. 4. Реконструкция изображения сферического флуоресцирующего объекта с радиусом 1,5 мм и с центром, расположенным на глубине 15,0 мм, в проекциях на плоскости  $xy$  и  $xz$  ( $\lambda_{\text{ex}} = 540$  нм:  $\mu_s = 15$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,1$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0,9$ ;  $\lambda_{\text{em}} = 620$  нм:  $\mu_s = 10$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,05$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0,9$ ) с использованием: (а) — диффузионного приближения ( $Q = 0,51$ ), (б) — «гибридной» модели ( $Q = 0,53$ ), (в) — метода Монте-Карло ( $Q = 0,51$ ). Пунктиром обозначено истинное положение объекта. Расстояния по осям отложены в миллиметрах

изучаемого объекта, например цилиндрической.

На рис. 6 представлены результаты восстановления изображения неоднородности, полученные в результате модельного эксперимента с флуоресцирующей сферической неоднородностью, помещённой внутрь кюветы с раствором липофундина и туши при концентрациях, обеспечивающих характеристики поглощения и рассеяния среды, близкие к таковым для биоткани лабораторной мыши.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе был разработан алгоритм реконструкции изображения, основанный на «гибридной» модели и методе Монте-Карло решения прямой задачи. Благодаря использованию «гибридной» модели за счёт усовершенствования метода расчёта пространственной облучённости удалось улучшить качество реконструкции вблизи границ объекта по сравнению с классическим диффузионным приближением и обеспечить определение положения центра неоднородности и её поперечных размеров с точностью не хуже 0,5 мм, а её размеров по глубине — с точностью не хуже 1,5 мм. При этом точность восстановления изображения практически не зависела от размера неоднородности. Фактически, приведённые величины являются предельными значениями разрешающей способности метода диффузионной флуоресцентной томографии с плоской конфигурацией, которые определяются свойствами матрицы системы (7). Более чёткое определение предельной разрешающей способности вышеизложенного метода является самостоятельной задачей и выходит за рамки данной статьи. Необходимо отметить, что улучшение качества определе-

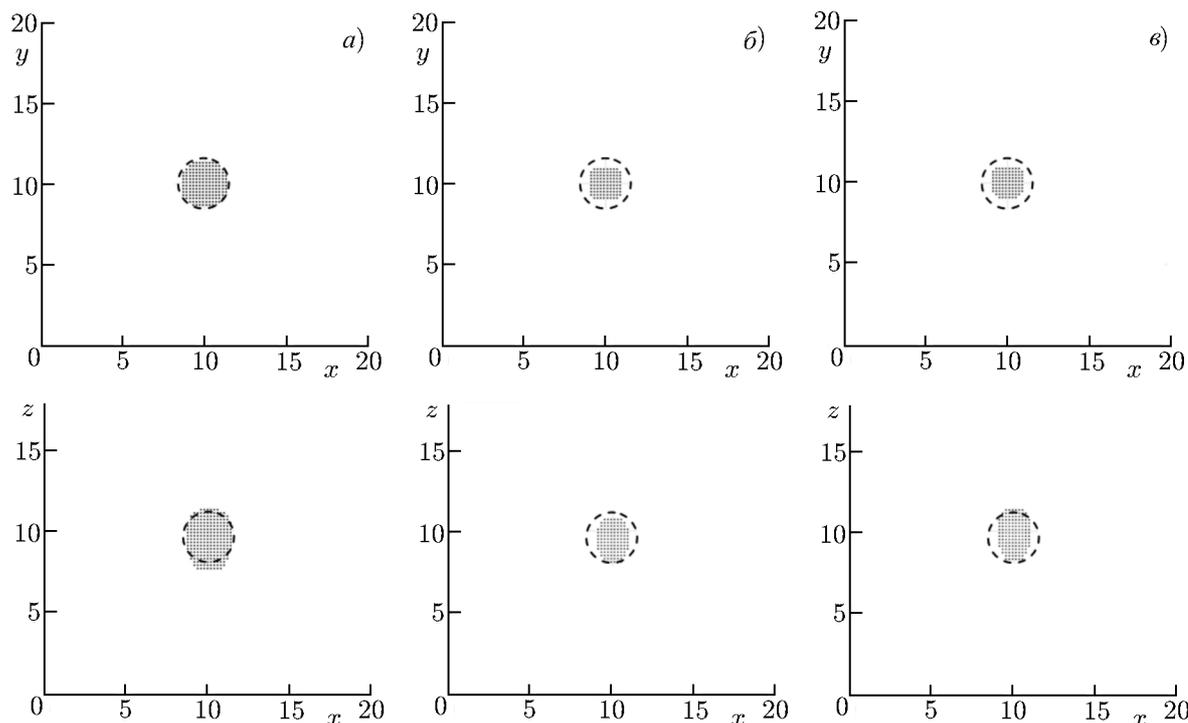


Рис. 5. Реконструкция изображения сферического флуоресцирующего объекта с радиусом 1,5 мм и с центром, расположенным на глубине 9,0 мм, в проекциях на плоскости  $xy$  и  $xz$  ( $\lambda_{ex} = 540$  нм:  $\mu_s = 15$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,1$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0,9$ ;  $\lambda_{em} = 620$  нм:  $\mu_s = 10$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,05$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0,9$ ) с использованием: (а) — диффузионного приближения ( $Q = 0,76$ ), (б) — «гибридной» модели ( $Q = 0,69$ ), (в) — метода Монте-Карло ( $Q = 0,68$ ). Пунктиром обозначено истинное положение объекта. Расстояния по осям отложены в миллиметрах

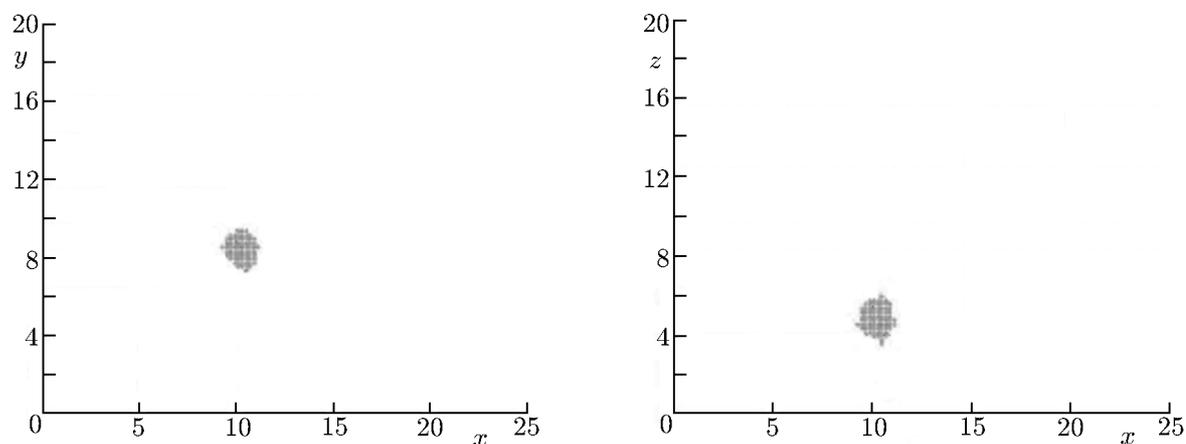


Рис. 6. Реконструкция изображения сферического флуоресцирующего объекта с радиусом 1,0 мм с использованием «гибридной» модели в проекциях на плоскости  $xy$  и  $xz$

ния параметров неоднородности, т. е. её положения и размеров, требует кардинальных изменений в эксперименте, например введения дополнительных плоскостей, в которых может перемещаться источник при сканировании.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 10-02-01109, 08-02-01293, 10-02-00744 и 11-02-01129), Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракты 16.512.11.2140, 14.740.11.0253, 02.740.11.0839 и 02.740.11.0086), а также в рамках выполнения грантов Президента Российской Федерации для поддержки молодых учёных (гранты МК-1127.2010.2 и 16.120.11.1909-МК) и программы Президиума РАН «Основы фундаментальных исследований нанотехнологий и наноматериалов».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ntziachristos V., Tung C. H., Bremer C., Weissleder R. // *Nat. Med.* 2002. V. 8, No. 7. P. 757.
2. Busse M., Vaupel P. W. // *Acta Oncologica.* 1995. V. 34, No. 3. P. 405.
3. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005.
4. Кириллин М. Ю., Турчин И. В., Фикс И. И., Клешнин М. С. Методика определения пространственного разрешения при визуализации внутренней структуры рассеивающих объектов методом диффузионной флуоресцентной томографии, 2009. Методика ГСССД МЭ 159-2009.
5. Гуров И. П., Воробьёва Е. А. // *Проблемы когерентной и нелинейной оптики.* СПб.: СПбГУ ИТМО, 2006. С. 82.
6. Исимару А. Распространение и рассеяние волн в случайно-неоднородных средах. М.: Мир, 1981.
7. Тучин В. В. Оптическая биомедицинская диагностика. Т. 1. М.: Физматлит, 2007.
8. Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1998.
9. Шутов И. В. Диффузионная оптическая томография сильно рассеивающих объектов на основе быстрого алгоритма проекционного восстановления внутренней структуры. М.: МГУ, 2002.
10. Soubret A., Ntziachristos V. // *Phys. Med. Biol.* 2006. V. 51, No. 16. P. 3983.
11. Gao M., Lewis G., Turner G. M., et al. // *Appl. Opt.* 2005. V. 44, No. 26. P. 5468.
12. Долин Л. С., Сергеева Е. А. // *Изв. вузов. Радиофизика.* 2001. Т. 44, № 11. С. 931.
13. Корн Г. А., Корн Т. М. Справочник по математике для научных работников и инженеров. СПб.: Лань, 2003.
14. Cheong W. F., Prael S. A., Welch A. J. // *IEEE J. Quantum Electron.* 1990. V. 26. P. 2166.
15. Kumar A. T., Raymond S. B., Boverman G., et al. // *Opt. Express.* 2006. V. 14, No. 25. P. 12255.
16. Lam S., Lesage F., Intes X. // *Opt. Express.* 2005. V. 13, No. 7. P. 2263.
17. Ntziachristos V., Weissleder R. // *Opt. Lett.* 2001. V. 26, No. 12. P. 893.
18. Sergeeva E. A., Kirillin M. Y. // *Proc. SPIE.* 2009. V. 7369. P. 73690H-6.
19. Зеге Э. П., Иванов А. П., Кацев И. Л. Перенос изображения в рассеивающей среде. Минск: Наука и техника, 1985.
20. Соболев И. М. Численные методы Монте-Карло. М.: Наука, 1973.
21. Wang L., Jacques S. L., Zheng L. // *Comp. Meth. Programs Biomed.* 1995. V. 47, No. 2. P. 131.
22. Wang L., Jacques S. L., Zheng L. // *Comp. Meth. Programs Biomed.* 1997. V. 54, No. 3. P. 141.
23. Быков А. В., Кириллин М. Ю., Приезжев А. В. // *Оптика и спектроскопия.* 2006. Т. 101. С. 37.
24. Фикс И. И., Кириллин М. Ю. // *Вычисления с использованием графических процессоров в молекулярной биологии и биоинформатике.* М.: МГУ, 2010.
25. Byrne C. // *IEEE Trans. Image Process.* 2005. V. 14, No. 3. P. 321.

Поступила в редакцию 26 января 2010 г.; принята в печать 13 февраля 2011 г.

**RECONSTRUCTION OF LOCATION OF OBJECTS FOR DIFFUSION  
FLUORESCENT TOMOGRAPHY ON THE BASIS OF HYBRID MODELS OF  
LIGHT SCATTERING IN BIOLOGICAL TISSUES**

*I. I. Fiks, M. Yu. Kirillin, E. A. Sergeeva, and I. V. Turchin*

We propose a new method for reconstructing the spatial distribution of fluorophore in a highly scattering object from its images obtained by the method of diffusive fluorescent tomography. This method is designed for diagnostics of the fluorophore-marked tumors and is based on the algebraic-reconstruction principle combined with a new theoretical model and simulation of light propagation in randomly scattering media, such as biological tissues, by the Monte Carlo method. The model experiments show that for the 18 mm-thick objects, the developed method allows one to determine location of the geometrical center of a fluorescent inhomogeneity and its transverse and longitudinal dimensions with accuracies of 0.5 and 1.5 mm, respectively.