

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Симакова Надежда Алексеевна

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СОВМЕЩЕНИЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ
МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ**

Специальность 1.2.2 — Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва, 2023

Работа выполнена на кафедре математической физики факультета вычислительной математики и кибернетики Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Научный руководитель: **Сорокин Дмитрий Васильевич**
кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Турлапов Вадим Евгеньевич**
доктор технических наук, доцент, профессор
кафедры высокопроизводительных вычислений и системного программирования института информационных технологий, математики и механики национального исследовательского Нижегородского государственного университета имени Н. И. Лобачевского

Фомичев Василий Владимирович
доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой нелинейных динамических систем и процессов управления факультета вычислительной математики и кибернетики МГУ имени М. В. Ломоносова

Фролов Владимир Александрович
кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории компьютерной графики и мультимедиа кафедры интеллектуальных информационных технологий факультета вычислительной математики и кибернетики МГУ имени М. В. Ломоносова

Защита состоится «25» декабря 2023 г. в 15:30 часов на заседании диссертационного совета МГУ.012.1 Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 52, факультет ВМК, ауд. 685.

Email: ilgova@cs.msu.su

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале <https://dissovet.msu.ru/dissertation/012.1/2795>.

Автореферат разослан «__» ноября 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.012.1
доктор физико-математических наук,
член-корреспондент РАН

А. В. Ильин

Общая характеристика работы

Актуальность работы. В настоящее время анализ биомедицинских изображений играет большую роль в развитии биологии и медицины. Информация, извлеченная с помощью компьютерных методов анализа изображений, может быть использована, например, для постановки диагноза пациенту, или для построения трехмерной модели рассматриваемой частицы, что очень важно в исследованиях структурной биологии. Неотъемлемой частью анализа и обработки данных является использование методов совмещения изображений, которые широко применяются для различного спектра задач. Смысл совмещения пары изображений заключается в нахождении такого преобразования для одного из изображений, применение которого приводит к максимально возможному совпадению положения и формы объектов интереса на обоих изображениях. При этом, искомое преобразование находится исходя из выбранной модели движения, учитывающей особенности решаемой прикладной задачи. Таким образом, выполнив совмещение изображений, можно анализировать изображения совместно, т.к. объекты на них будут находиться в единой системе координат. Например, совмещая двумерные проекции в криоэлектронной микроскопии одиночных частиц можно вычислить среднее выровненных изображений и, таким образом, уменьшить уровень шума и уточнить детали строения частиц. Если рассматривать последовательность флуоресцентной микроскопии изображений клеточных структур, то здесь методы совмещения выполняют задачу компенсации глобального движения клеток, что позволяет анализировать особенности локального движения внутриклеточных субструктур и играет важную роль в фундаментальных исследованиях клеточной биологии.

Существуют различные алгоритмы совмещения, основанные как на классических математических моделях, так и на машинном или глубоком обучении, которые могут быть адаптированы для изображений различной природы. Современные методы все чаще используют нейронные сети. Для решения задачи совмещения в основном используют подход обучения без учителя, т.е. обучают нейронную сеть без наличия экспертной разметки. Обучение с учителем является более эффективным, однако имеет существенный недостаток. Для обучения нейросетевых методов требуется большой объем предварительно размеченных данных, получение которых является затруднительным для задач совмещения изображений, в особенности в случае нежесткого совмещения, где преобразование между изображениями определяется полем деформации, заданным в каждой точке изображения.

Основной сложностью совмещения биомедицинских микроскопических данных является низкое отношение сигнала к шуму. Например, для криоэлектронной микроскопии объект на изображении, полученном

в результате взаимодействия образца с пучком электронов, обычно трудно отличить от фона человеческим глазом. Изображения оптической флуоресцентной микроскопии также обладают высоким уровнем шума и низким разрешением. Поэтому методы совмещения, используемые в других областях, например, в задаче поиска оптического потока по видео, часто не работают на биомедицинских данных. Помимо этого, часто методы совмещения применяются не к парам биомедицинских микроскопических изображений, а к последовательностям изображений живых клеток, изменяющих свою форму и положение в кадре с течением времени.

Данная работа посвящена математическим методам совмещения биомедицинских микроскопических изображений. Описанные подходы были разработаны с учетом особенностей, возникающих в прикладных задачах биомедицины, и адаптированы для соответствующих типов данных. В криоэлектронной микроскопии одиночных частиц процедура выравнивания двумерных проекций частиц с помощью методов совмещения является одной из основных операций в общем алгоритме восстановления трехмерной модели частицы. Поэтому усовершенствование данной операции и ее ускорение существенно влияет на качество восстановленных трехмерных моделей биологических структур. Вследствие этого создание новых более точных и быстрых методов совмещения является очень важной и безусловно актуальной задачей сегодня. Для последовательностей изображений клеточных структур также активно используют методы совмещения. В задачах клеточной биологии анализ движения субклеточных и клеточных структур крайне важен для понимания фундаментальных биологических механизмов, таких как репликация и восстановление ДНК, устройство ядрышек, или защита от вирусов. Для анализа движения субклеточных структур необходимо скомпенсировать движение клеток, для чего используется совмещение изображений. В случае анализа движения клеточных структур важно анализировать форму и особенности движения отдельных клеток, что делает задачу качественной сегментации отдельных клеток крайне актуальной. В данной работе также предложен метод сегментации клеток в последовательностях изображений флуоресцентной микроскопии, в котором улучшение качества сегментации достигается за счет использования информации с соседних кадров при помощи совмещения изображений.

Основное внимание в диссертации уделено методам совмещения изображений, применяющихся для следующих биомедицинских микроскопических данных:

- изображения криоэлектронной микроскопии (Рис. 1), отличающиеся очень высоким уровнем шума и, соответственно, низким отношением сигнала к шуму (англ. *SNR*);

- последовательности изображений клеточных структур, полученные с помощью оптической флуоресцентной микроскопии, где рассматриваемый объект изменяет свое положение и форму с течением времени (Рис. 2);
- последовательности изображений флуоресцентной микроскопии, содержащие много движущихся клеток или ядер (Рис. 3(a));

Помимо этого, в работе представлен метод сегментации со слабой разметкой, разработанный для выделения отдельных клеток на последовательностях изображений флуоресцентной микроскопии. Предложенный метод основан на обучении нейросетевой модели. В описанном подходе разметка дополняется с помощью информации с соседних изображений последовательности, используя совмещение изображений. Применение такого подхода является крайне актуальным ввиду того, что получение экспертной разметки для микроскопических данных является очень трудным и ресурсоемким процессом.

Цели и задачи работы. Целью диссертационной работы является разработка математических методов совмещения биомедицинских микроскопических изображений, их алгоритмическая и программная реализация для решения задач совмещения изображений криоэлектронной микроскопии, последовательностей изображений флуоресцентной микроскопии, а также применения методов совмещения в задаче сегментации клеток.

Научная новизна. В данной работе были разработаны:

1. Корреляционный метод совмещения изображений криоэлектронной микроскопии.
2. Быстрый метод совмещения изображений криоэлектронной микроскопии на основе вычисления преобразования Фурье-Бесселя с помощью проекционного метода с использованием функций Лагерра и быстрого алгоритма расчета проекционных коэффициентов.
3. Метод синтеза реалистичных данных криоэлектронной микроскопии одиночных частиц и криоэлектронной томографии.
4. Нейросетевой метод совмещения последовательностей флуоресцентной микроскопии.
5. Метод сегментации клеток на изображениях с использованием слабой разметки на основе совмещения изображений.

Теоретическая и практическая ценность. Разработанные в диссертационной работе методы совмещения биомедицинских микроскопических изображений могут применяться для различного спектра задач, таких

как классификация и усреднение большого количества проекций частиц в задаче трехмерной реконструкции частицы, анализ внутриклеточных субструктур и анализ движения живых клеток. Для каждого описанного в работе метода создана его программная реализация, которая может применяться как независимо для решения прикладных задач анализа биомедицинских микроскопических изображений, так и в качестве составных частей комплексных алгоритмов анализа биомедицинских данных.

Методология и методы исследования. Основой методологии исследования является математическое моделирование в обработке и анализе биомедицинских микроскопических изображений. Для проведения исследования были реализованы различные вычислительные эксперименты, которые основываются на принципах машинного обучения и классических математических методах.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов обусловлена наличием воспроизводимых вычислительных экспериментов на синтезированных и реальных биомедицинских микроскопических данных. Большинство данных, используемых для тестирования методов или обучения нейросетевых моделей, находятся в открытом доступе. Помимо этого, присутствует сравнение разработанных методов с другими подходами на общедоступных данных.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на:

1. 27-ой международной конференции по компьютерной графике и зрению «ГрафиКон'2017» (Пермь, Россия, 2017);
2. 7-ой международной конференции по теории обработки изображений, методам и применениям ИРТА (Монреаль, Канада, 2017);
3. Всероссийской конференции «Ломоносовские чтения - 2022», (Москва, 2022);
4. 11-ой международной конференции по теории обработки изображений, методам и применениям ИРТА (Зальцбург, Австрия, 2022);
5. Международной конференции «Photogrammetric and computer vision techniques for video Surveillance, Biometrics and Biomedicine (PSBB)», (Москва, 2023);
6. 33-ей международной конференции по компьютерной графике и зрению «ГрафиКон'2023» (Москва, Россия, 2023);

Публикации. По теме исследования опубликовано 7 работ, из них 2 журнальные статьи, 4 работы, опубликованные в сборниках трудов, и 1

работа, представленная в виде тезисов в сборнике трудов конференции. Из всего списка публикаций 3 работы индексируются в базе данных Web of Science, 1 работа индексируется в базе данных Scopus. Список опубликованных работ приведён в конце автореферата.

Личный вклад. Все результаты работы получены автором лично под научным руководством к.ф.-м.н., с.н.с. Д.В. Сорокина. В работах, написанных в соавторстве, вклад автора диссертации является определяющим и состоит в следующем: предложены методы совмещения биомедицинских микроскопических изображений, основанные на вычислении корреляционной функции [1,7], а также метод нежесткого совмещения изображений [4], метод синтеза изображений [2,5] и метод сегментации [3,6]; проведены численные эксперименты и сравнение с существующими подходами; предложенные методы реализованы в виде программного комплекса. В работах [1,3,4,6,7] соавторы участвовали в интерпретации результатов и редактировании текста. В работах [2, 5] соавторы участвовали в визуализации результатов синтеза и редактировании текста.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Быстрые численные методы совмещения изображений криоэлектронной микроскопии одиночных частиц на основе анализа корреляционной функции с использованием математической модели движения, представленной композицией поворотов.
2. Численный метод нежесткого совмещения последовательностей изображений флуоресцентной микроскопии на основе разработанной двухэтапной нейросетевой модели.
3. Метод сегментации клеток на изображениях с использованием слабой разметки на основе совмещения изображений.
4. Программный комплекс для совмещения изображений крио-ЭМ одиночных частиц, а также совмещения изображений и сегментации клеток на изображениях флуоресцентной микроскопии.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка литературы и списка публикаций автора. Общий объем диссертационной работы составляет 104 страницы, включая 43 рисунка, 5 таблиц и список литературы из 80 наименований.

Содержание работы

Первая глава диссертационной работы посвящена методам жесткого совмещения изображений криоэлектронной микроскопии. Здесь рассматривается задача выравнивания двумерных проекций с помощью методов

совмещения для построения трехмерной модели частицы исследуемого образца. Особенностью изображений крио-ЭМ является низкое отношение сигнала к шуму. Применение методов совмещения нужно для того, чтобы выровнять большое количество случайно ориентированных в плоскости одинаковых проекций частиц (Рис. 1) и получить усредненную по всем выровненным картинкам проекцию. Такая процедура позволяет увеличить отношение сигнала к шуму и, как следствие, улучшить качество изображения проекции. Данный шаг очень важен в задаче трехмерной реконструкции частицы по ее двумерным проекциям, поскольку качество полученной модели напрямую зависит от качества используемых в реконструкции проекций. В задаче выравнивания проекций в основном принято использовать аналитические методы, основанные на использовании математического аппарата для совмещения изображений. Использование нейронных сетей в этой задаче пока не является практичным, потому что для каждой частицы требуется обрабатывать разные проекции, и метод должен быть гибким для работы с новыми изображениями проекций. Кроме того, обработка больших объемов данных за разумное время представляет трудности, особенно когда имеющееся оборудование не обладает графическими ускорителями. Для совмещения двумерных проекций используют следующую

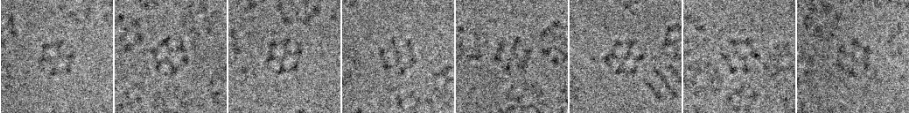


Рис. 1: Пример изображений проекций частиц, которые необходимо выровнять, вырезанных из изображения криоэлектронной микроскопии.

постановку задачи. Дана пара изображений g (называемое *подвижным*) и f (называемое *фиксированным*) такие, что $g(x) : \mathbb{R}^2 \mapsto \mathbb{R}$ и $f(x) : \mathbb{R}^2 \mapsto \mathbb{R}$. Нужно найти такое аффинное преобразование $M_{\theta,x,y}$, которое преобразует изображение g таким образом, что пиксели, относящиеся к объекту интереса на изображении g пространственно соответствуют пикселям объекта интереса на изображении f :

$$g \circ M_{\theta,x,y} \approx f. \quad (1)$$

Здесь $g \circ M_{\theta,x,y}$ обозначает результат преобразования изображения g . В крио-ЭМ одиночных частиц предполагается, что все проекции имеют одинаковый масштаб, поэтому искомое преобразование представлено в виде композиции поворота на угол θ и смещения на вектор (x, y) :

$$M_{\theta,x,y} = T_{x,y} \circ R_{\theta}. \quad (2)$$

Такие методы совмещения называются жесткими, поскольку объект интереса не изменяет свою форму, только положение и ориентацию.

В данной главе представлены двумерный корреляционный метод совмещения изображений и быстрый численный метод совмещения изображений на основе вычисления преобразования Фурье-Бесселя с помощью проекционного метода, а также применения быстрого алгоритма расчета проекционных коэффициентов. Первый из предложенных методов основан на вычислении корреляционной функции в пространстве Фурье, использующейся как для оценки сдвига, так и поворота. Для того, чтобы метод работал на изображениях крио-ЭМ, для которых характерен высокий уровень шума, было предложено несколько дополнений. Перед тем, как вычислять функцию кросс-корреляции, было предложено выделить объект интереса с помощью маски, предварительно размытой фильтром Гаусса для сглаживания краев на границе. Далее, было предложено применить полосовой фильтр в частотной области для подавления тех частот, которые соответствуют шуму. Для вычисления вектора смещения был использован двухступенчатый корреляционный подход, позволяющий достичь субпиксельной точности. Предложенный метод был протестирован на реальных и синтетических изображениях проекций частиц крио-ЭМ и показал ускорение по сравнению с существующими подходами при схожем уровне качества совмещения.

Другой предложенный быстрый метод выравнивания частиц основан на применении преобразования Фурье-Бесселя. Здесь также происходит вычисление функции корреляции пары изображений для поиска искомого параметра совмещения. Особенностью данного метода является то, что искомое преобразование отличается от определенного в стандартной постановке задачи (1), (2). Преобразование $M_{\theta,x,y}$ можно представить через два вращения и смещение вдоль фиксированной оси:

$$M_{\theta,x,y} = \hat{M}_{\varphi,\rho,\psi} = R_{\varphi} \circ T_{\rho,0} \circ R_{\psi} = T_{\rho \cos \varphi, \rho \sin \varphi} \circ R_{\varphi+\psi} = M_{\varphi+\psi, \rho \cos \varphi, \rho \sin \varphi}.$$

Далее, перейдем к композиции двух преобразований $\hat{M} = \hat{M}_1 \circ \hat{M}_2$, где $\hat{M}_{\varphi_i, \rho_i, \psi_i}$, $i = 1, 2$ и зафиксируем величину смещения $\rho_1 = \rho_2 = b$ (b выбирается как половина максимально возможного смещения). Тогда с помощью следующей замены переменных:

$$\varphi_1 = \xi, \quad \psi_1 = 0, \quad \varphi_2 = \eta + \varepsilon, \quad \psi_2 = \omega,$$

движение объекта моделируется в виде композиции 3 поворотов, задающих искомое преобразование. Величина ε является константой и прибавляется к углу η для того, чтобы избежать повторяющихся значений в заданной сетке значений.

Таким образом, для вычисления жесткого преобразования между двумя изображениями f и g достаточно задать параметр b и найти тройку (ξ, η, ω) .

Пусть функция f задана в полярных координатах $f = f(r, \lambda)$, тогда преобразованием Фурье-Бесселя функции f называется:

$$F_m(x) = \int_0^\infty \hat{f}_m(u) J_m(ux) u du = H_m \left[\hat{f}_m(u) \right], \forall x \geq 0, \quad (3)$$

где $\hat{f}_m(u)$ – преобразование Фурье функции f вдоль угловой оси полярных координат для фиксированного радиуса u . Предложенный метод использует разложение изображений, заданных в полярных координатах, через обратное преобразование Фурье-Бесселя для вычисления корреляции:

$$f(r, \lambda) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} \hat{f}_m(r) e^{im\lambda} = \sum_{m=-\infty}^{\infty} e^{im\lambda} \int_0^\infty F_m(x) J_m(rx) x dx,$$

где $F_m(x)$ - преобразование Фурье-Бесселя (3) для изображения $f(r, \lambda)$, $J_m(x)$ - функция Бесселя первого рода порядка m .

Функция корреляции определяется следующим образом:

$$c(M) = 2\pi \sum_{m, h, m'} e^{i(m\xi + h(\eta + \varepsilon) + m'\omega)} \times \int_0^\infty J_{m-h}(bx) J_{h-m'}(bx) F_m(x) \overline{G_{m'}(x)} x dx. \quad (4)$$

Вычисление функции корреляции (4) возможно ускорить, перенеся расчеты в частотное пространство и затем применив обратное преобразование Фурье. Присутствующие в формуле преобразования Фурье-Бесселя и функции Бесселя могут быть вычислены один раз и затем переиспользоваться. Поиск всех параметров движения происходит одновременно путем однократного вычисления функции корреляции (4) и нахождения ее максимального значения. Ключевой особенностью предложенного метода является способ вычисления преобразований Фурье-Бесселя, используемых в (4). Предложенный подход использует проекционный метод вычисления преобразования Фурье-Бесселя с использованием функций Лагерра (являются собственными функциями преобразования), что позволяет ускорить вычисления, в отличие от стандартного дискретного способа вычисления преобразований. Нормированные функции Лагерра определены следующим образом:

$$\psi_n^\alpha(x) = \frac{1}{\sqrt{n! \Gamma(n + \alpha + 1)}} x^{\alpha/2} e^{-x/2} L_n^\alpha(x), \quad (5)$$

$$L_n^\alpha(x) = (-1)^n x^{-\alpha} e^x \frac{d}{dx^n} (x^{n+\alpha} e^{-x}),$$

где $L_n^\alpha(x)$ – полином Лагерра, $n = 0, 1, \dots$. Так, используя разложение по функциям (5), можно вычислить преобразование Фурье-Бесселя так:

$$F_m(x) = \frac{1}{\sqrt{x}} \sum_{n=0}^{N-1} (-1)^n c_n \hat{\psi}_n^m(x). \quad (6)$$

Также, для обеспечения дополнительного ускорения предлагается использовать быстрый алгоритм расчета проекционных коэффициентов, основанный на применении квадратуры Гаусса-Лагерра. Коэффициенты c_n из формулы (6) могут быть эффективно вычислены с помощью следующей формулы:

$$c_n \approx \frac{1}{\sqrt{2}M(M+m)} \sum_{k=1}^M \hat{f}(\sqrt{t_k}) \mu_{M+1}^n(t_k), \quad \text{где } \mu_M^n(t_k) = \frac{t_k^{\frac{3}{2}} \psi_n^m(t_k)}{(\psi_M^m(t_k))^2}.$$

Здесь t_k обозначают нули полинома Лагерра L_N^m , M – нужное количество нулей полинома. Значения $\hat{f}(\sqrt{t_k})$ могут быть вычислены с помощью линейной интерполяции для достаточно гладкой функции \hat{f} , поскольку узлы сетки t_k расположены достаточно разреженно.

Результаты исследований на наборах данных с различным соотношением сигнал-шум (SNR) показали, что такой метод устойчив к шуму и позволяет получать точные результаты даже при низких показателях SNR . Применение проекционного метода для вычисления преобразования Фурье-Бесселя существенно ускоряет метод, при этом не понижает качество совмещения. Предложенный метод был протестирован на синтетических и реальных наборах данных. Помимо этого, проведено сравнение предложенных в данной главе подходов.

Помимо методов совмещения, в данной главе рассматривается процедура создания наборов двумерных и трехмерных синтетических изображений криоэлектронной микроскопии и томографии. Синтетические данные нужны для того, чтобы оценить качество работы методов совмещения изображений крио-ЭМ при отсутствии реальных данных с известными истинными значениями параметров аффинного преобразования между изображениями. Для схожести с реальными изображениями предложенный подход генерирует трехмерную модель объекта, подобную реальным молекулярным комплексам, изучаемым с помощью методов криоэлектронной микроскопии и томографии. Далее, для синтезированных изображений происходит моделирование процессов, происходящих при получении данных в электронном микроскопе, а именно: моделирование шума и функции переноса контраста, а также построение двумерных проекций в случае криоэлектронной микроскопии одиночных частиц и моделирование эффекта потерянного клина для криоэлектронной томографии. Разработанный метод генерации синтетических данных был использован при тестировании разработанных методов совмещения изображений крио-ЭМ.

Во **второй** главе описаны методы нежесткого совмещения изображений клеточных структур. Необходимость в применении таких методов возникает в задаче анализа поведения живых клеток, посвященной оценке движения клеточных и субклеточных структур. Биомедицинские данные представлены в данной задаче в виде последовательностей изображений флуоресцентной микроскопии. Здесь движение разделяют на локальное движение внутриклеточных структур и глобальное движение клетки. Для компенсации глобального движения клетки обычно используются нежесткие методы совмещения изображений. Задача нежесткого совмещения поставлена следующим образом: для двух изображений $f : \mathbb{R}^2 \mapsto \mathbb{R}$ и $g : \mathbb{R}^2 \mapsto \mathbb{R}$ нужно найти такое преобразование, представленное в виде поля деформации $\varphi : \mathbb{R}^2 \mapsto \mathbb{R}^2$, что:

$$g \circ \varphi \approx f. \quad (7)$$

Здесь $g \circ \varphi$ обозначает результат применения векторного поля деформации φ к подвижному изображению g .

Так, с помощью методов совмещения все изображения последовательности выравниваются с точкой отсчета, которой обычно является первое изображение последовательности. Примеры изображений последовательностей флуоресцентной микроскопии представлены на Рис. 2. Таким образом, компенсировав глобальное движение клетки, можно проанализировать локальное движение субклеточных структур, что обычно является объектом исследования у биологов.

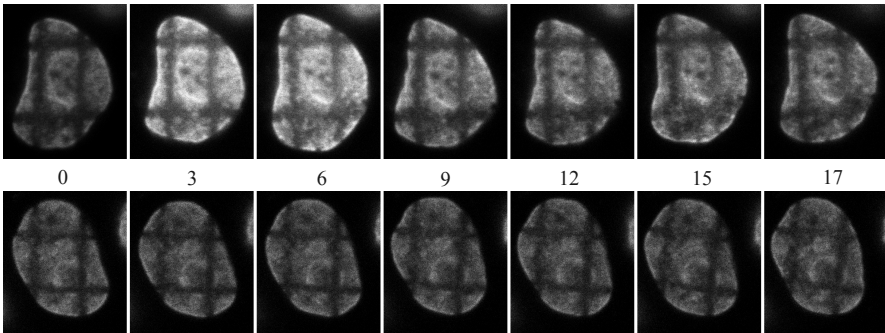


Рис. 2: Пример изображений последовательностей флуоресцентной микроскопии живых клеток. Числа соответствуют отметкам по времени.

В этой главе предложен нейросетевой метод совмещения последовательностей изображений флуоресцентной микроскопии, который позволяет совмещать последовательности, где объект помимо своего положения

изменяет свою форму с течением времени. Разработанный метод не требует экспертной разметки. Предложенный подход использует двухэтапную модель нейронной сети, которая предсказывает сначала матрицу аффинного преобразования, а затем поле деформации. Таким образом, разработанный метод решает совместно задачу жесткого (1) и нежесткого совмещения (7) и представляет модель движения живых клеток в виде комбинации аффинного преобразования и поля деформации. Предсказание искомым преобразований происходит внутри одной модели полного цикла. Для снижения уровня шума к паре входных изображений предварительно применен сглаживающий фильтр. Предложенный подход был сравнен с другими методами, используемыми для решения задачи компенсации глобального движения, на открытом наборе данных с эталонной разметкой ключевых точек. Такая разметка ключевых точек, расположенных внутри и на границе исследуемого объекта, позволяет протестировать методы совмещения и сравнить их результаты между собой. По результатам тестирования описанный подход превзошел по качеству другие методы, с точки зрения ошибки смещения ключевых точек, особенно в комбинации с методом совмещения, основанном на информации о контурах клетки.

Также в данной главе представлен нейросетевой метод сегментации клеток на изображениях с использованием слабой разметки на основе совмещения изображений для задачи трекинга клеток. Алгоритм трекинга клеток состоит из следующих шагов: сначала нужно сегментировать все частицы на каждом кадре последовательности (Рис. 3(а)) и затем соединить выделенные клетки в цепочки между кадрами. Каждая цепочка (называемая треком) состоит из одной и той же клетки, выделенной на каждом кадре последовательности (Рис. 3(в)). Для обозначения положения клетки в текущем кадре в разметке треков ставят маркер, представленный в виде круга небольшого радиуса или маски сегментации в случае ее наличия. Термин слабая разметка описывает следующее: исходная разметка, имеющаяся для сегментации клеток на последовательностях изображений флуоресцентной микроскопии в задаче трекинга клеток, часто очень неполная (Рис. 3(б)), т.е. маски сегментации представлены не для каждой частицы на изображении и вообще имеются не для всех кадров последовательности. Предложенный подход предлагает использовать методы нежесткого совмещения и с их помощью генерировать недостающие маски за счет использования имеющейся разметки маркеров треков клеток. Таким образом, термин слабая разметка означает дополнение исходной разметки данных масками клеток, сгенерированными с помощью методов совмещения изображений. Разработанный метод сегментации основан на обучении нейронной сети с использованием слабой разметки. Результаты проведенных экспериментов показали, что, используя слабую разметку на основе совмещения изображений при обучении нейронной сети, можно улучшить общие результаты сегментации. Используя предложенный в

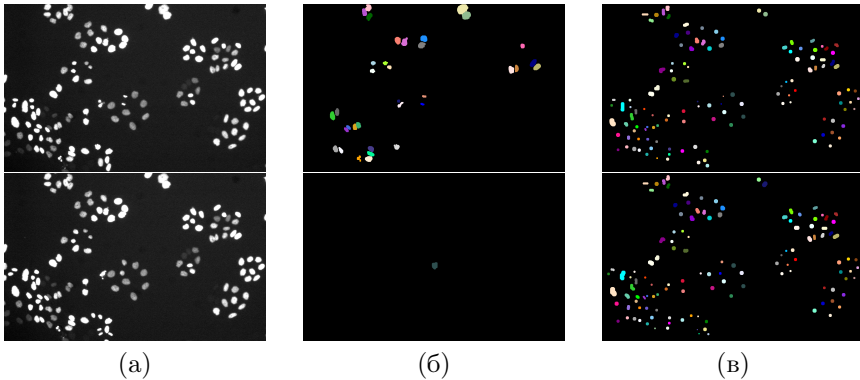


Рис. 3: Пример последовательных кадров из набора данных HeLa cells stably expressing H2b-GFP с разметкой для сегментации и трекинга. (а) Отконтрастированные исходные изображения. (б) Экспертная разметка масок сегментации для некоторых клеток на изображениях. (в) Разметка треков для клеток на изображениях. Каждый ряд соответствует разметке каждого кадра.

данной главе нейросетевой метод совмещения, можно получить разметку для объектов в последовательности изображений в режиме реального времени, которые изначально не были размечены. Преимущество такого подхода заключается в том, что это не увеличивает время предсказания результатов или сложность модели и применимо к любой нейросетевой модели сегментации. Разработанный метод был протестирован на реальных данных и вошел в число призеров по результатам сегментации одного из наборов данных в международном конкурсе по сегментации клеток в задаче трекинга (англ. *Cell Tracking Challenge*) (<http://celltrackingchallenge.net/>).

В **третьей** главе описан программный комплекс методов анализа изображений на основе совмещения, а именно представлены ключевые моменты реализации основных алгоритмов, изложенных в предыдущих главах. Для методов глубокого обучения приведены графики обучения моделей и описан цикл обучения, а также функции, выполняющие совмещение входных данных на основе предсказаний нейронной сети. Реализации методов, описанных в данной главе, могут использоваться как для основной задачи, для которой изначально алгоритм был разработан, так и независимо, например, для решения смежных задач. Разработанные методы были реализованы на языках *Python*, *Matlab*.

В **заключении** диссертационной работы формулируются основные результаты.

Публикации автора по теме диссертации

Научные статьи, опубликованные в журналах **WoS**, **Scopus**, **RSCI**, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ имени М.В. Ломоносова по специальности **1.2.2**:

1. Anoshina N.A., Krylov A.S., Sorokin D.V. Correlation-based 2D registration method for single particle cryo-EM images // 2017 Seventh International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA) / IEEE. — 2017. — Pp. 1–6. **WoS, Scopus**
2. Anoshina N.A., Sagindykov T.B., Sorokin D.V. A Method for Generation of Synthetic 2D and 3D Cryo-EM Images // Programming and Computer Software. — 2018. — Vol. 44, no. 4. — Pp. 240–247. **WoS, Scopus, импакт-фактор SJR: 0.232**
3. Anoshina N.A., Sorokin D.V. Weak supervision using cell tracking annotation and image registration improves cell segmentation // 2022 Eleventh International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA) / IEEE. — 2022. — Pp. 1–5. **WoS, Scopus**
4. Anoshina N.A., Sorokin D.V. Cnn-Based Unsupervised Registration of Time-Lapse Microscopy Image Sequences // The International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences. — 2023. — Vol. 48. — Pp. 9–14. **Scopus, импакт-фактор SJR: 0.274**

Иные публикации:

5. Аношина Н.А., Сагиндыков Т.Б., Сорокин Д.В. Метод синтеза реалистичных данных крио-электронной микроскопии одной частицы и крио-электронной томографии // GraphiCon2017: труды 27-й Междунар. конф. по компьютерной графике и машинному зрению. — Перм. гос. нац. исслед. ун-т, г. Пермь, 2017. — С. 243–247.
6. Аношина Н.А., Сорокин Д.В. Метод дополнения разметки с помощью совмещения изображений в задаче сегментации // Научная конференция Ломоносовские чтения. Тезисы докладов. 14-22 апреля 2022 г. - секция Вычислительной математики и кибернетики, Факультет вычислительной математики и кибернетики - Москва, 2022. — С. 133–135.
7. Аношина Н.А., Сорокин Д.В. Метод совмещения изображений крио-ЭМ одиночных частиц на основе преобразования Фурье-Бесселя и быстрого проекционного метода с использованием функций Лагерра. // Прикладная Математика и информатика. — Т.73 из Труды факультета ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова. — МАКС Пресс Москва Москва: 2023. — С. 4-22.

Симакова Надежда Алексеевна

Математические методы совмещения биомедицинских микроскопических изображений

Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. физ.-мат. наук

Подписано в печать _____. _____. _____. Заказ № _____

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.

Типография _____