

УДК: 519.8

Обесшумливание данных динамической флуоресцентной микроскопии при помощи двухэтапного HOSVD-разложения

В. И. Муравлев, А. Р. Браже^а

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, мкр. Ленинские горы, д. 1, стр. 12

E-mail: ^а brazhe@biophys.msu.ru

Получено 27.11.2024.

Принято к публикации 03.12.2024.

Как правило, данные конфокальной и многофотонной лазерной сканирующей микроскопии страдают от низкого уровня полезного сигнала и высокого вклада дробового шума, связанного со стохастическим характером испускания фотонов флуорофором. Это осложняет задачу подавления шума и выделения полезного сигнала в таких данных. В настоящее время популярны нейросетевые алгоритмы улучшения изображений, однако они часто представляют собой «черный ящик» и требуют длительного обучения на конкретных наборах данных. В работе предлагается алгоритм подавления шума для данных динамической флуоресцентной микроскопии, опирающийся на наличие пространственно-временных локальных корреляций в полезном сигнале и на отсутствие пространственных корреляций в шумовой компоненте. Сингулярное разложение матриц (SVD), производящее спектральное разложение матрицы ковариации, — распространенный способ низкоранговой аппроксимации двумерных массивов, концентрирующий скоррелированный сигнал в нескольких первых компонентах разложения. Однако данные динамической микроскопии представляют собой трехмерные массивы или тензоры большей размерности, поэтому использование тензорных разложений потенциально может улучшить результат подавления шума по сравнению с обычным SVD. В основе алгоритма — двухэтапное применение усеченного сингулярного разложения высшего порядка (HOSVD) с введением порога для коэффициентов и последующим обратным преобразованием, сначала для локальных трехмерных окон в пространстве ТХУ (3D-HOSVD), а затем для пространственно объединенных групп трехмерных окон (4D-HOSVD). Для валидации алгоритма используются синтетические данные кальциевой сигнализации в астроцитах, в которых концентрация кальция транслируется в сигнал флуоресценции, значения которого в каждом кадре и каждом пикселе затем служат математическим ожиданием и дисперсией для сэмплирования случайной величины из непрерывного аналога пуассоновского распределения. Проведен анализ чувствительности алгоритма от параметров понижения ранга вдоль размерности временных компонент и группового ранга, длины локального окна и порога коэффициентов разложения. Несмотря на наличие мультипликативного шума, предлагаемый алгоритм демонстрирует значительное улучшение анализируемого сигнала, увеличивая соотношение «сигнал/шум» (PSNR) более чем на 20 дБ. Данный метод не опирается на предположения относительно разреженности или гладкости сигнала и может быть использован в качестве одного из этапов обработки данных динамической флуоресцентной микроскопии для самых различных типов данных.

Ключевые слова: флуоресцентная микроскопия, шумоподавление, HOSVD, понижение размерности

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-14-00033.

UDC: 519.8

Denoising fluorescent imaging data with two-step truncated HOSVD

V.I. Muravlev, A.R. Brazhe^a

Lomonosov Moscow State University,
1/12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia

E-mail: ^a brazhe@biophys.msu.ru

Received 27.11.2024.

Accepted for publication 03.12.2024.

Fluorescent imaging data are currently widely used in neuroscience and other fields. Genetically encoded sensors, based on fluorescent proteins, provide a wide inventory enabling scientists to image virtually any process in a living cell and extracellular environment. However, especially due to the need for fast scanning, miniaturization, etc, the imaging data can be severely corrupted with multiplicative heteroscedastic noise, reflecting stochastic nature of photon emission and photomultiplier detectors. Deep learning architectures demonstrate outstanding performance in image segmentation and denoising, however they can require large clean datasets for training, and the actual data transformation is not evident from the network architecture and weight composition. On the other hand, some classical data transforms can provide for similar performance in combination with more clear insight in why and how it works. Here we propose an algorithm for denoising fluorescent dynamical imaging data, which is based on multilinear higher-order singular value decomposition (HOSVD) with optional truncation in rank along each axis and thresholding of the tensor of decomposition coefficients. In parallel, we propose a convenient paradigm for validation of the algorithm performance, based on simulated fluorescent data, resulting from biophysical modeling of calcium dynamics in spatially resolved realistic 3D astrocyte templates. This paradigm is convenient in that it allows to vary noise level and its resemblance of the Gaussian noise and that it provides ground truth fluorescent signal that can be used to validate denoising algorithms. The proposed denoising method employs truncated HOSVD twice: first, narrow 3D patches, spanning the whole recording, are processed (local 3D-HOSVD stage), second, 4D groups of 3D patches are collaboratively processed (non-local, 4D-HOSVD stage). The effect of the first pass is twofold: first, a significant part of noise is removed at this stage, second, noise distribution is transformed to be more Gaussian-like due to linear combination of multiple samples in the singular vectors. The effect of the second stage is to further improve SNR. We perform parameter tuning of the second stage to find optimal parameter combination for denoising.

Keywords: fluorescent imaging, denoising, HOSVD, dimensionality reduction

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2025, vol. 17, no. 4, pp. 529–542 (Russian).

This work was supported by RSF grant 22-14-00033.

Введение

В последнее время наблюдается расцвет разработки и использования флуоресцентных белковых сенсоров [Kostyuk et al., 2019; Brazhe et al., 2023]. Существуют и применяются флуоресцентные белки, позволяющие визуализировать изменения концентрации кальция в цитоплазме клеток, мембранный потенциал, активные формы кислорода, молекулы нейромедиаторов в экстраклеточной среде [Smolyarova et al., 2022; Lin, Schnitzer, 2016]. Параллельно установки регистрации динамических флуоресцентных изображений, в том числе миниатюризированные, становятся все более распространенным инструментом исследований и получения первичных экспериментальных данных. Часто, однако, соотношение «сигнал/шум» в таких данных может быть невысоким в силу сочетания таких факторов, как недостаточная экспрессия белка или малая интенсивность возбуждения флуоресценции, необходимость быстрого сканирования и т. п., регистрируемый сигнал зависит от счетного числа фотонов и стохастической природы их испускания. В этой связи особенно актуальны методы улучшения анализируемого сигнала за счет подавления шума.

За последнее время довольно много внимания уделялось задаче подавления аддитивного гауссовского шума и можно считать, что в целом существующие классические алгоритмы достигли максимальной эффективности [Dabov et al., 2007; Romano et al., 2017]. В основе большинства алгоритмов лежат следующие предположения: (i) значения интенсивностей соседних пикселей полезного изображения коррелируют, а шума — нет; (ii) во многих изображениях есть повторяющиеся текстуры и участки, что позволяет реконструировать один участок изображения, используя консенсусную информацию из других участков. По этой причине во многих алгоритмах подавления шума используется разбиение изображений на небольшие перекрывающиеся окна — патчи, поиск похожих патчей и их совместная фильтрация [Alkinani, El-Sakka, 2017]. В последнее время, однако, становятся все более популярными алгоритмы улучшения микроскопических изображений на основе нейросетевых алгоритмов и глубокого обучения [Von Chamier et al., 2021; Chaudhary et al., 2022; Krull et al., 2019; Li et al., 2023; Nazir et al., 2024], которые также исходят из наличия статистически значимых корреляций в полезном сигнале и их отсутствия в шуме. В целом нейросетевые самоконтролируемые методы становятся широко доступны для использования в виде программных модулей, специализированных для различных типов флуоресцентного имиджинга, например потенциала [Wang et al., 2024] и кальция [Kamran et al., 2024]. Несмотря на впечатляющие результаты, нейросетевые алгоритмы нуждаются в обучении, в некоторых случаях на «чистых» данных без шума, которые могут быть недоступны, необходимы адаптация и дообучение нейронных сетей под конкретные задачи; кроме того, эти архитектуры можно считать в некотором смысле «черным ящиком», в котором невозможно точно знать, какие операции делаются над входными данными, чтобы получить их улучшенный вариант. В этой связи так называемые zero-shot-архитектуры, не требующие обучающих выборок, и классические методы, основанные на известных преобразованиях данных, например факторизации и низкоранговом представлении матриц, могут быть более приемлемым решением.

При представлении данных как матриц одним из таких методов может быть усеченное сингулярное разложение (SVD): оно концентрирует корреляции полезного сигнала в нескольких компонентах, позволяя отбросить часть размерности входящих данных без значимой потери качества аппроксимации, но при этом шумовые составляющие также будут подавлены. Это свойство SVD-разложения достаточно давно и широко используется для сжатия данных и подавления шума [Andrews, Patterson, 1976; Hou, 2003; Wongsawat et al., 2005]. При этом SVD может применяться как к изображению целиком, так и к локальным патчам, чтобы сохранить локальные детали, которые могут не вносить большого вклада в глобальный уровень дисперсии сигнала [Deledalle et al., 2011]. Группы локальных патчей, однако, можно представить как трехмерный тензор и применить обобщение SVD на тензоры, так называемое мультилинейное

SVD, разложение Такера или SVD высокого порядка [Rajwade et al., 2013; Wang et al., 2025; Hamlomo et al., 2025]. Один из основных подходов применения низкоранговых представлений для реконструкции зашумленных изображений заключается в группировании похожих между собой патчей с последующей их совместной фильтрацией методом отбрасывания незначительных коэффициентов преобразования, при этом важной задачей является выбор пороговых значений для определения компонент, содержащих полезный сигнал [Hasegawa, Okada, 2025; Christensen et al., 2023]. В ряде новых работ осуществляются также попытки объединить методы факторизации матриц и нейросетевые подходы, например, используя глубокое обучение только для классификации похожих патчей [Mitchell et al., 2025] при совместной фильтрации или для предварительной трансформации данных перед применением самоконтролируемых алгоритмов подавления шума [Seydoux et al., 2025].

Подходы с использованием локальных патчей и HOSVD послужили отправной точкой для данной работы. В настоящей работе предлагается алгоритм улучшения зашумленных данных динамической флуоресцентной микроскопии, представляющих собой серии изображений, отражающих изменение сигнала во времени. Рассматривается также подход к генерации синтетических данных, имитирующих по статистическим свойствам реальные экспериментальные данные сканирующей флуоресцентной микроскопии и использование таких данных для валидации предлагаемого алгоритма. Предложенный алгоритм позволяет существенно повысить соотношение «сигнал/шум» в исходных данных, при этом не снижая четкость пространственной детализации и не сглаживая фронты нарастания временных сигналов. Предлагаемый алгоритм адаптируется к особенностям исходных данных за счет применения HOSVD, но не требует предварительного обучения, т. е. является zero-shot-методом. Не являясь нейросетевым методом, предлагаемый алгоритм тем не менее дает лучший результат, чем современный метод, основанный на архитектуре трансформеров, требуя меньше расчетного времени на обработку одного массива данных (с учетом обучения).

Статья организована следующим образом: вначале дается детальное описание предлагаемого алгоритма подавления шума, затем описывается подход к генерации синтетических данных и вводится оценка качества работы алгоритма. Далее приводятся результаты применения алгоритма и оптимизации его параметров и общее заключение.

Методы

Предлагаемый алгоритм подавления шума

Анализируемые данные отражают динамику изменения сигнала флуоресценции в поле зрения во времени и могут быть представлены в виде трехмерных (3D) тензоров размерности $(N_f \times N_x \times N_y)$, где N_f — число кадров в записи, N_x и N_y — число пикселей в каждом кадре по оси X и Y соответственно. Задача подавления шума и оценки реального уровня сигнала флуоресценции существенно усложняется негауссовским характером шума: количество фотонов, зарегистрированных за время экспозиции каждого пикселя определяется пуассоновским распределением, которое затем трансформируется детектором — фотоумножителем, который размывает дискретность распределения, добавляет постоянную константу и, за счет коэффициента усиления, увеличивает крутизну зависимости дисперсии от среднего значения выборки.

На этапе предварительной подготовки данных они приводятся к стандартному виду, в котором эмпирическая дисперсия значений равна среднему значению по выборке. Результирующие преобразованные значения сигнала могут быть описаны непрерывным аналогом пуассоновского распределения [Iliencko, 2013], после чего применяется преобразование Анскомба [Makitalo, Foi, 2011] для стабилизации дисперсии. Дальнейшие операции выполняются на преобразованных

данных, после чего выполняется несмещенное обратное преобразование Анскомба для получения финального приближения входного сигнала.

Алгоритм собственно подавления шума основывается на том, что изменения полезного сигнала флуоресценции в соседних пикселях, как правило, скоррелированы, тогда как шумовая компонента представляет собой пространственно-независимые флуктуации сигнала. Таким образом, можно ожидать, что низкоранговые приближения исходных данных должны выделять скоррелированную динамику и отбрасывать нескоррелированные флуктуации. Одним из наиболее базовых алгоритмов понижения размерности данных и низкоранговых представлений в линейной алгебре является сингулярное разложение, SVD, оптимизирующее квадратичную ошибку аппроксимации произвольной матрицы другой матрицей более низким рангом. SVD представляет произвольную матрицу X в виде произведения $X = U\Sigma V^*$, где U и V — унитарные матрицы, содержащие правые и левые сингулярные векторы соответственно, $*$ — комплексное сопряжение, а Σ — диагональная матрица отсортированных по убыванию так называемых сингулярных значений. При этом аппроксимация матрицы X при использовании первых r столбцов U , элементов Σ и строк V^* , то есть $X \approx \tilde{U}_r \tilde{\Sigma}_r \tilde{V}_r^*$, будет иметь минимальную среднеквадратичную ошибку среди всех матриц с рангом не более r . Это свойство SVD-разложения (под названием «метод главных компонент») широко используется для понижения размерности и визуализации данных, а также может быть использовано для подавления шума в изображениях [Wongsawat et al., 2005; Deledalle et al., 2011], детекции нарушений в режиме работы механизмов [Wang et al., 2021] и т. д.

Одним из потенциальных недостатков применения усеченного сингулярного разложения является то, что его компоненты ранжируются по вкладу в общую дисперсию сигнала. При этом может подавляться и полезный сигнал, содержащийся только в ограниченных участках изображения или видео: локально такие участки могут иметь низкоранговую структуру, но при глобальном разложении они не будут учитываться. Одним из возможных решений этой проблемы является применение разложений в небольших окошках данных, так называемых патчах, исходя из предположения, что низкоранговую структуру имеет не обязательно весь набор данных как целое, но его ограниченные локальные подмножества [Hamlomo et al., 2025].

SVD, однако, рассматривает двумерные матрицы, а данные флуоресцентного имиджинга с временным разрешением — трехмерные. Одним из способов обойти это ограничение может быть развертка трехмерных данных вдоль одной из осей; например, после развертки i -я строка результирующей матрицы может содержать значения интенсивности флуоресценции в каждом пикселе i -го кадра, развернутые в вектор-строку. Мультилинейное SVD-преобразование (известное также как преобразование Такера и SVD-преобразование высокого порядка higher-order SVD, HOSVD) позволяет объединить результаты всех возможных разверток исходного тензора (рис. 1).

Пусть $\mathcal{A} \in \mathbb{R}^{N_1 \times N_2 \times \dots \times N_M}$ — M -мерный массив (тензор), содержащий экспериментальные данные, а $\mathcal{A}_{[m]} \in \mathbb{R}^{N_m \times \prod_{i \neq m} N_i}$ — его развертка вдоль оси m . Обозначим через $U_m \in \mathbb{R}^{N_m \times N_m}$ унитарную матрицу левых сингулярных векторов развертки $\mathcal{A}_{[m]}$. Тогда мультилинейным разложением HOSVD для тензора $\mathcal{A}$ является

$$\mathcal{A} = S \times (U_1, U_2, \dots, U_M), \quad (1)$$

где S — так называемый структурный тензор, аналог диагональной матрицы Σ для SVD. Хотя S и не является диагональным, большинство элементов S имеет абсолютные значения, близкие к нулю, а отличные от нуля величины сконцентрированы в одном из углов тензора. Аппроксимация $\mathcal{A}$ при помощи HOSVD возможна как за счет выбора рангов $\{r_1, \dots, r_M\}$ для сингулярных векторов $\{U_i\}$, так и за счет введения порога для элементов структурного тензора S и обнуления подпороговых элементов. Этот подход, в частности, использовался в алгоритме подавления шума в статичных 2D-изображениях, где похожие небольшие участки изображения

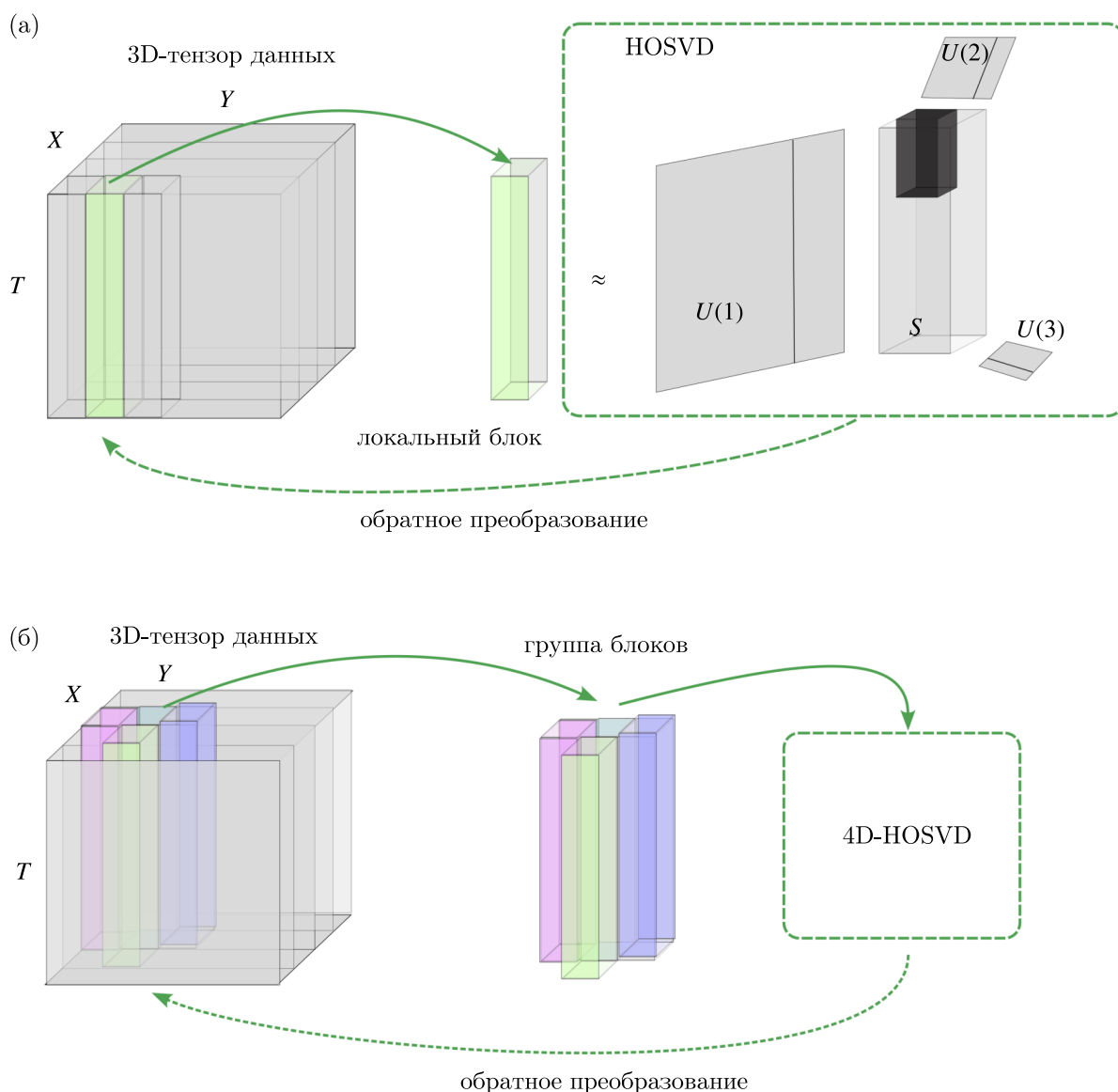


Рис. 1. Схема работы предлагаемого алгоритма. (а) Первая стадия алгоритма: выделение локальных блоков, аппроксимация блока усеченным HOSVD-разложением и обратным преобразованием, перекрывающиеся блоки усредняются при формировании обесшумленного сигнала. (б) Вторая стадия алгоритма: выделение групп блоков, их аппроксимация коллаборативным усеченным 4D-HOSVD и возвращение в исходный объем для формирования обесшумленного сигнала

(патчи) собирались в 3D-стопки и преобразовывались HOSVD с последующим обнулением подпороговых элементов S [Rajwade et al., 2013].

Предлагаемый в настоящей работе алгоритм состоит из двух этапов. Первый этап заключается в использовании HOSVD в небольших перекрывающихся 3D-окнах ($N_f \times K_{px} \times K_{px}$) с последующим обратным преобразованием после обнуления низкоамплитудных коэффициентов. На первом этапе использовались блоки размером 8×8 пикселей, т. е. $K_{px} = 8$. Пространственный размер локального блока — один из параметров модели, выбор стороны локального блока в 8 пикселей, довольно часто встречается в качестве значения по умолчанию в алгоритмах обработки изображений с использованием патчей, поскольку, с одной стороны, позволяет поддерживать достаточный уровень детализации, а с другой — содержит достаточную выборку временных сиг-

налов (64 сигнала), чтобы имело смысл использовать понижение размерности. В тестовом наборе данных 8 пикселей соответствует примерно 2 мкм, тогда шаг между соседними окошками составляет 1 мкм, что достаточно для детализации кальциевой активности в пространственном домене астроцита. Увеличение размеров окна при сохранении шага сдвига окошек потребовало бы больше вычислительных ресурсов для выполнения алгоритма. При этом нужно отметить, что корреляции между сигналами на расстояниях больше размера окна будут учитываться на втором этапе преобразования. Длина блока была равна общему количеству кадров в записи. Первый этап 3D-HOSVD также понижал ранг данных относительно количества временных сигналов (левые сингулярные вектора развертки $\mathcal{A}_1$, т.е. $U_1 \in \mathbb{R}^{(N_f, r_f)}$). Ранг r_f при этом выбирался для каждого блока отдельно по оптимальному порогу сингулярных значений [Gavish, Donoho, 2014]. Понижение ранга пространственных компонент могло приводить к артефактам при обратном преобразовании и поэтому не применялось.

В качестве порога амплитуды коэффициентов структурного тензора использовалось медианное значение (т.е. значение, при котором 50 % коэффициентов окажутся ниже порога). В большинстве случаев амплитуды коэффициентов структурного тензора распределены очень неравномерно, поэтому использование медианной амплитуды коэффициентов в качестве порога является весьма консервативным, максимально сохраняя полезную информацию в анализируемом сигнале, в том числе за счет неполного подавления шума. Однако положительным эффектом можно считать приближение шума к гауссовскому за счет линейной комбинации сигналов в соседних областях при обратном преобразовании. Использование именно медианной амплитуды в данном случае не принципиально, основным результатом на данном этапе является сохранение полезного сигнала и приближение распределения шума к гауссовскому.

Второй этап заключается в группировании локальных окон (блоков) в 4D-группы ($K_b \times K_f \times K_{px} \times K_{py}$), где K_b — число блоков в группе, K_f — длина блока в кадрах, с последующим разложением 4D-HOSVD, понижением ранга в первых двух размерностях и введением порога для структурного тензора S разложения при отбрасывании соответствующего перцентиля абсолютных значений S . Смысл второго этапа фактически заключается в отборе блоков с похожей динамикой и их совместной обработке. Обратное преобразование дает аппроксимацию данных в каждом блоке. Значения в перекрывающихся областях усредняются. По умолчанию наборы блоков, входящие в 4D-группы, определяются пространственным окном в 100 пикселей, однако этот параметр можно подбирать под конкретные данные. В тестовых данных квадрат размером 100×100 пикселей охватывает около четверти территории, занимаемой одним астроцитом (его пространственного домена), что соответствует предполагаемым размерам областей с относительно независимой динамикой, например при развитии распространяющейся кальциевой волны в пределах клетки.

Таким образом, второй этап алгоритма зависит от следующих параметров: максимальное количество компонент (ранг группы) вдоль размерности группы блоков, максимальное количество временных компонент (ранг временных сигналов), длина блока в кадрах и отбрасываемая перцентиль абсолютных значений тензора S (аналог порога сингулярных значений при SVD-разложении). Ниже мы показываем, как качество приближения к чистому сигналу зависит от этих параметров.

Алгоритм реализован в качестве библиотеки на языке Python и доступен для скачивания по ссылке: https://github.com/abrazhe/uCats/blob/master/ucats/denoising/W4D_HOSVD.py

Генерация синтетических данных

Для количественной оценки качества подавления шума требуется наличие пар чистого и зашумленного сигналов, тогда результат обработки зашумленного сигнала может напрямую

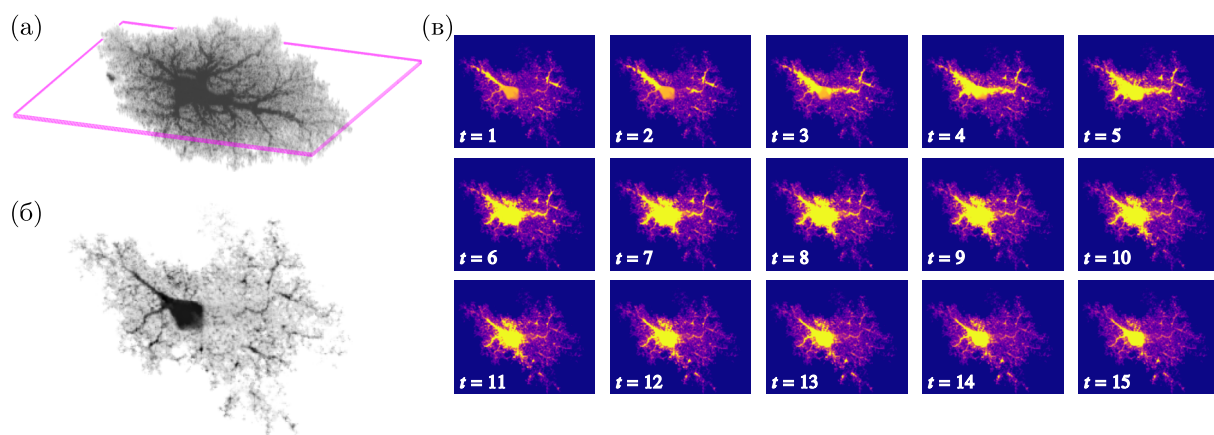


Рис. 2. Создание синтетических данных флуоресцентного имиджинга: (а) трехмерное конфокальное изображение астроцита, используемое как пространственный шаблон для распределенного моделирования кальциевой сигнализации; (б) изображение отдельной Z -плоскости, выделенной на панели (а), кальциевый сигнал в этой плоскости трансформировался в синтетический сигнал флуоресценции; (в) пример возникновения и распространения спонтанной кальциевой волны, преобразованной в сигнал флуоресценции в плоскости, показанной на (б)

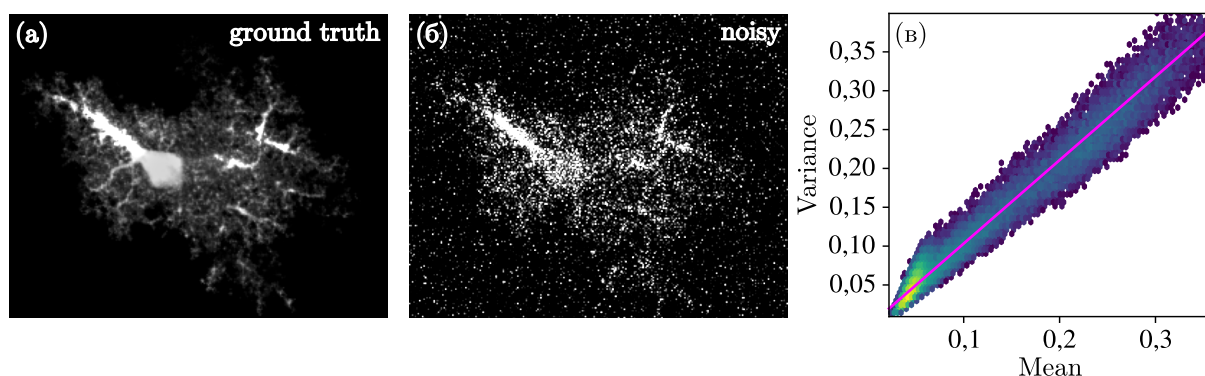


Рис. 3. Пример синтетических данных флуоресцентного имиджинга: (а) идеальный сигнал флуоресценции, кадр отражает начало распространения кальциевого сигнала по отростку астроцита; (б) соответствующий ему зашумленный сигнал, отражающий в каждом пикселе случайную величину, среднее и дисперсия которой определяются значением идеального сигнала; (в) зависимость дисперсии от среднего значения для случайно выбранных небольших 3D-блоков из зашумленных данных, цвет отражает плотность точек на диаграмме разброса, фиолетовая прямая соответствует $f(x) = x$

сравниваться с ground truth, т.е. с данными без шума. В данной работе мы используем распределенную математическую модель кальциевой динамики в астроцитах для генерации идеализированного сигнала флуоресценции (рис. 2) и зашумленного сигнала, в котором статистические свойства шума соответствуют стохастическому испусканию фотонов и их детекцию фотоумножителем (рис. 3).

Более подробно для генерации синтетических данных использовалась ранее разработанная распределенная модель кальциевой динамики в астроцитах [Verisokin et al., 2021], работающая в режиме спонтанной генерации кальциевых всплесков за счет стохастического возбуждения. Кальциевая динамика рассчитывалась на трехмерном пространственном шаблоне, построенном по конфокальному изображению астроцитов гиппокампа крысы. Динамически меняющийся уровень концентрации кальция, предсказываемый моделью, в одной из Z -плоскостей трансформировался в идеализированный сигнал флуоресценции как авторегрессионный процесс $AR(1)$, за-

висящий в каждой точке пространства от концентрации кальция:

$$F(t+1) = \alpha F(t) + F_0(1-\alpha) + w(t), \quad (2)$$

где F_0 — средний уровень флуоресценции, зависящий от яркости реального изображения астронита, $\alpha \in (0,5; 1)$ — параметр авторегрессии и $w(t)$ — величина, пропорциональная концентрации Ca^{2+} в выбранной точке в каждый момент времени.

Наконец, идеализированный сигнал флуоресценции в каждой точке пространства и в каждый момент времени рассматривался как математическое ожидание от количества испускаемых фотонов, а зашумленный сигнал был результатом сэмпирования из распределения, имитирующего непрерывный аналог пуассоновского распределения [Iliencko, 2013], с соответствующим параметром λ , задающим математическое ожидание и дисперсию случайной величины. В результате зашумленный сигнал максимально соответствовал по характеристикам шума реальным флуоресцентным данным, получаемым на конфокальном или двухфотонном лазерном сканирующем микроскопе (рис. 3). Перед применением алгоритма подавления шума применялось преобразование Ансcombe для стабилизации дисперсии, перед сравнением с идеальным сигналом выполнялось обратное преобразование. В работе использованы данные, полученные при моделировании кальциевой динамики в трех различных пространственных шаблонах. Таким образом, алгоритму подавления шума доступны серии зашумленных кадров, а на выходе обесшумленные кадры сравниваются с идеальным сигналом флуоресценции.

Оценка работоспособности алгоритма

Естественной оценкой качества подавления шума можно считать величину среднеквадратичной ошибки (RMSE), то есть корень из математического ожидания квадрата разности между эталонным набором данных до добавления шума и данными на выходе алгоритма подавления шума $\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{N_{px}} \sum_i (X_i - \hat{X}_i)^2}$, где N_{px} — число элементов данных (пикселей), X — «чистые» данные, а $\hat{X}$ — результат подавления шума. Однако, учитывая, что разные наборы данных могут иметь различный масштаб, более уместной оценкой качества реконструкции может служить так называемое пиковое соотношение «сигнал/шум»: $\text{PSNR} = 10 \lg \left(\frac{\max X^2}{\text{RMSE}^2} \right)$, поскольку в этом случае среднеквадратичное отклонение нормируется максимальным диапазоном «чистых» данных. PSNR является распространенным способом представления качества реконструкции данных из зашумленных образцов. Поскольку в настоящей работе анализировались серии изображений, рассчитывались показатели среднеквадратичной ошибки между всеми соответствующими парами кадров «чистых» и реконструированных данных и оценивались средние значения качества реконструкции их разброс.

При оптимизации параметров (рис. 5) использовалось усреднение показателевой RMSE по всем кадрам анализируемого сигнала, такая метрика была удобной для отслеживания изменений в средней ошибке реконструкции сигнала. Для сравнения между различными этапами подавления шума (рис. 4, в) использовались показателевые разности между PSNR для зашумленных данных и PSNR для реконструированных данных, таким образом, визуализируя, насколько, в показателевом выражении, алгоритм подавления шума улучшает PSNR по сравнению с зашумленными данными.

Результаты

Применение уже первого этапа HOSVD в отдельных блоках позволяет избавиться от значительной доли шума в данных (рис. 4). Применение второго этапа дает возможность дополнительной регуляризации получаемых данных, дополнительно снижая флуктуации сигнала и показателе-

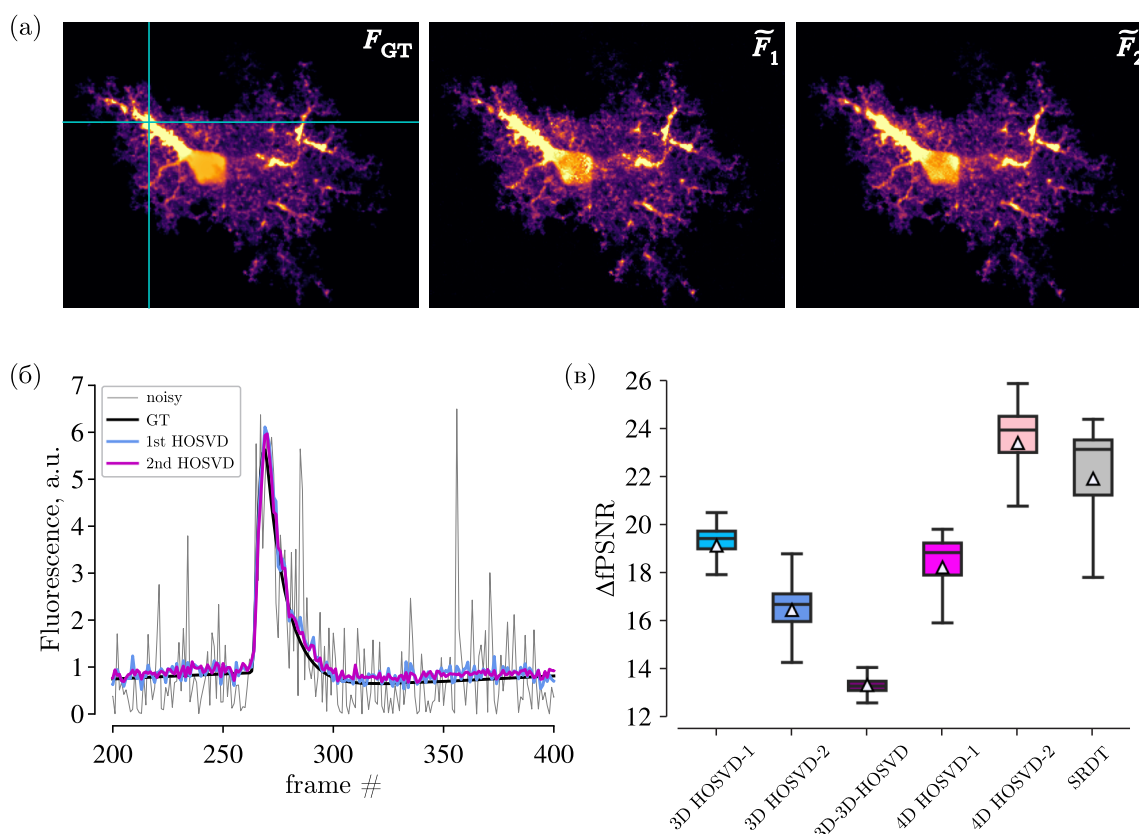


Рис. 4. Результат применения алгоритма подавления шума. (а) Слева: кадр из «чистых» данных флуоресценции; в центре: соответствующий кадр после первого этапа обесшумливания; справа: соответствующий кадр после второго этапа обесшумливания, можно заметить меньшую зернистость изображения по сравнению с первым этапом. (б) Фрагмент динамики в одиночном пикселе, обозначенном перекрестием в (а), серая кривая — входящие, зашумленные данные, черная кривая — «чистые» данные без шума, голубая кривая — после первого этапа обесшумливания, фиолетовая кривая — после второго этапа, можно видеть меньшую амплитуду флуктуаций после второго этапа. (в) Коробчатая диаграмма, отражающая распределения разностной значения PSNR между обесшумленными данными и входящими зашумленными данными в каждом кадре; обозначения: 3D-HOSVD1 — после первого этапа предлагаемого алгоритма; 3D-HOSVD2 — использование одного этапа 3D-HOSVD, но с параметрами временного ранга и размера временного окна, подобранными в качестве оптимальных для второго этапа алгоритма 5; 3D-3D-HOSVD — подавление шума в 2 этапа, но второй этап также трехмерный, без группировки патчей; 4D-HOSVD-1 — подавление шума в 1 этап, но этот этап сразу четырехмерный, с группировкой патчей; 4D-HOSVD-2 — второй этап как в предложенном алгоритме, SRDT, подавление шума с помощью нейросетевого алгоритма [Li et al., 2023]; треугольниками обозначены средние значения, горизонтальная черта — медиана, границы бокса — интерквартильный размах, «усы» — 1,5 интерквартильного размаха

вую среднеквадратичную ошибку. Можно отметить, что предлагаемый алгоритм подавления шума сходится к ожидаемому уровню сигнала, несмотря на существенно скошенное распределение значений. Использование только первого этапа (3D-HOSVD) с различными сочетаниями параметров, два этапа 3D-HOSVD либо один этап 4D-HOSVD давали меньший выигрыш в PSNR, чем предложенный алгоритм, т. е. сначала 3D-HOSVD, потом 4D-HOSVD с группировкой патчей (рис. 4, в). Для сравнения со state of the art мы также применили нейросетевой самоконтролируемый алгоритм, основанный на архитектуре трансформеров [Li et al., 2023]. Этот алгоритм давал меньший выигрыш в PSNR (среднее: 21,9; медиана: 23,1), чем предложенный алгоритм (среднее: 23,4; медиана: 23,9), подтверждая успешность последнего (рис. 4, в). Следует отметить, что

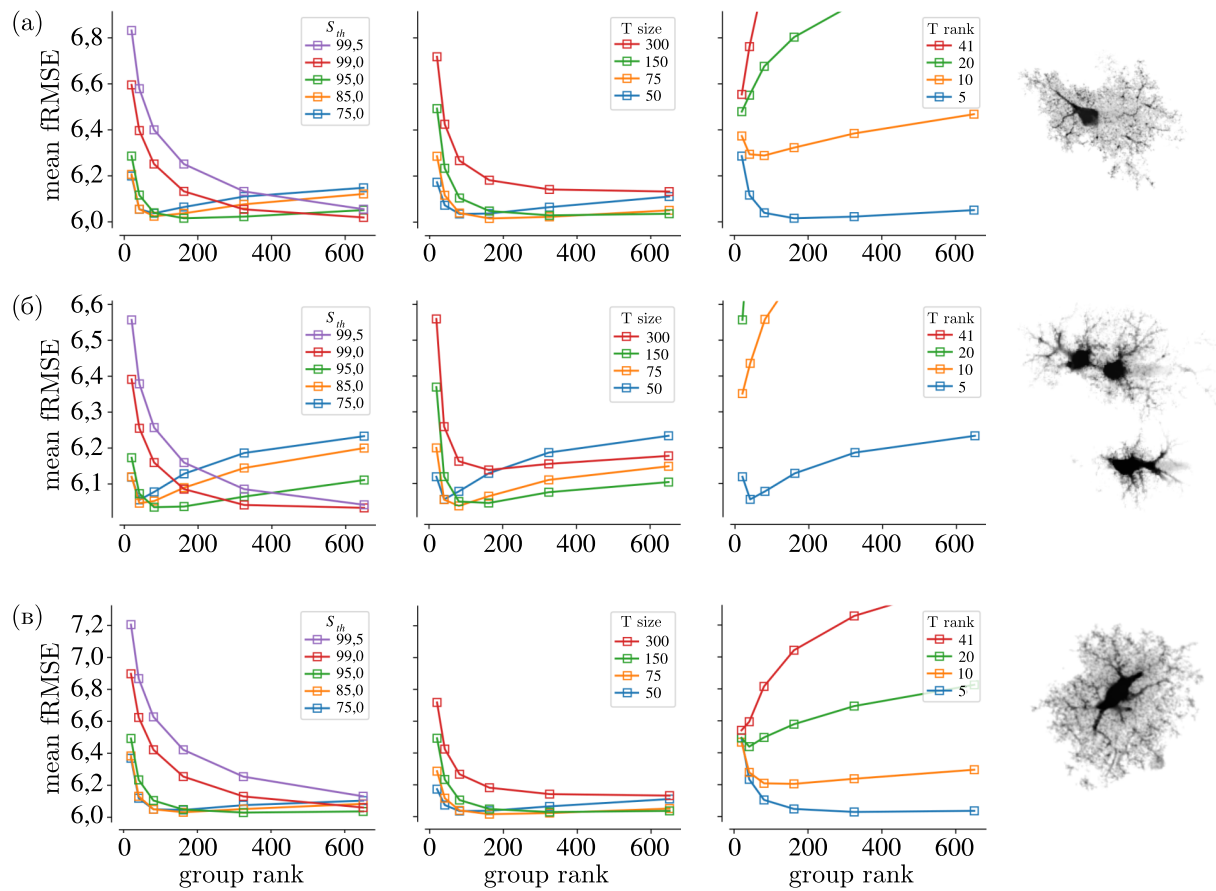


Рис. 5. Результаты оптимизации второго этапа шумоподавления для трех наборов данных, полученных на различных пространственных шаблонах (а–в, шаблоны показаны справа); в каждой из панелей показана зависимость среднего по всем кадрам значения RMSE от группового ранга, два параметра зафиксированы на своих оптимальных значениях, четвертый параметр варьируется и обозначен цветом кривых. Крайняя точка группового ранга соответствует полному групповому рангу, т.е. использованию всех блоков (в квадрате 100×100 пикселей — 625 блоков размером 8×8 с шагом в 4 пикселя)

при этом нейросетевой алгоритм более чувствителен к формату данных и может применяться только к данным в формате 16-битных беззнаковых целых, тогда как предлагаемый алгоритм может работать с данными и в других форматах. Обучение нейросетевого алгоритма на тестовых данных заняло около 2 часов на GPU NVIDIA RTX 4080 (после чего подавление шума в однотипных данных, конечно, производится быстро), тогда как для работы предлагаемого алгоритма не требуются расчеты на GPU и обработка той же тестовой записи производится в течение 5 минут на CPU Intel Ultra 9 285H. Недостатком в последнем случае является, что HOSVD-метод не может быть ускорен предобучением на похожих данных.

Далее мы варьировали параметры второго этапа, 4D-HOSVD, с целью минимизировать среднеквадратичную ошибку. Всего варьировалось 4 параметра: (i) групповой ранг, т.е., условно, сколько ортогональных опорных 3D-блоков необходимо использовать для того, чтобы представить, в виде линейной их комбинации, произвольный блок динамики, заданной в 100-пиксельной окрестности; (ii) порог абсолютных значений структурного тензора S , то есть процент значений тензора S , которые требуется оставить ненулевыми для качественной аппроксимации целевых данных; (iii) временной размер блоков на втором этапе, то есть число кадров, содержащихся в каждом блоке (все блоки перекрывались на $\frac{1}{2}$ их размера); (iv) временной ранг, т.е., условно,

но, сколько отдельных ортогональных опорных временных сигналов (компонент) необходимо использовать, чтобы представить динамику во всей группе блоков. К трем наборам данных, соответствующим трем различным пространственным шаблонам, применен предлагаемый алгоритм подавления шума для различных сочетаний 4 оптимизируемых параметров. Результаты представлены на рис. 5 для трех пространственных шаблонов в виде зависимости средней покадровой RMSE от группового ранга при варьировании одного из трех других параметров, тогда как остальные два зафиксированы на своих оптимальных значениях.

В большинстве случаев результат подавления шума наиболее критическим образом зависит от временного и группового рангов, при этом близкие к оптимальным значения RMSE наблюдаются при временном ранге, равном 5, что отражает высокую пространственную скоррелированность наблюдаемой динамики в этих данных. Увеличение группового ранга вначале существенно снижало ошибку, однако после это снижение замедлялось или проходило через минимум при дальнейшем увеличении группового ранга. Влияние временного размера блока было менее выраженным, чем варьирование порога абсолютных значений структурного тензора. Оптимальные сочетания параметров приведены в табл. 1. Во всех случаях удавалось достичь низких значений RMSE, что отражает потенциальную пользу предлагаемого алгоритма для преобработки данных флуоресцентного имиджинга.

Таблица 1. Значения параметров, соответствующие минимальной средней покадровой RMSE

шаблон №	ранг группы	ранг времени	длина блока	порог $ S $ (перцентиль)
1	162	5	75	95 %
2	162	5	50	75 %
3	162	5	150	95 %

Заключение

В настоящей работе предложены алгоритм подавления мультипликативного негауссовского шума для данных флуоресцентного имиджинга, а также подход для валидации алгоритма на синтетических данных, имитирующих свойства шума, характерные для сканирующих флуоресцентных микроскопов. Алгоритм подавления использует концепцию локально-линейного понижения размерности данных и введения порога для коэффициентов обратного преобразования, а также включает второй, нелокальный, этап, позволяющий осуществить более широкий поиск областей с похожей динамикой. При этом оба этапа используют тензорный вариант сингулярного разложения — HOSVD — на первом этапе в 3D для небольших блоков исходных данных, на втором, для групп блоков, в 4D. HOSVD для каждого блока может выполняться независимо, давая возможность параллельной обработки данных.

При наличии активности с большой пространственной длиной корреляции, например с распространяющимися волнами кальциевой активности, будет оптимальным понижать временной ранг аппроксимаций, тогда как оптимальный временной размер блоков на втором этапе может определяться характерным временным масштабом исследуемых сигналов, в нашем случае — кальциевых транзиентов. Оптимальные значения группового ранга зависят от остального объема доступной информации: например, при низком пороге значений структурного тензора увеличение группового ранга может приводить к увеличению ошибки, поскольку в выход алгоритма начинает попадать больше компонент, связанных с шумом, однако при высоких порогах значений S , например, когда отбрасывается 99,5 % всех значений, необходимо сохранять полный ранг разложения, чтобы не потерять полезную информацию. Можно предположить, что минимальной ошибки можно было бы добиться, используя полноранговое разложение, но с достаточно высоким порогом для структурного тензора, тем не менее минимальные значения ошибки

достигались при сочетании умеренно высокого порога для значений структурного тензора и понижению размерности относительно группы в 2–3 раза.

Мы считаем, что предлагаемый алгоритм может быть полезным этапом в конвейере обработки данных флуоресцентного имиджинга, например в качестве предобработки, и позволяет эффективно улучшать соотношение «сигнал/шум» в анализируемых данных без дополнительных предположений о природе данных, кроме отсутствия локальных корреляций в шумовой компоненте и их наличия в анализируемом сигнале.

Список литературы (References)

- Alkinani M. H., El-Sakka M. R.* Patch-based models and algorithms for image denoising: A comparative review between patch-based images denoising methods for additive noise reduction // *EURASIP Journal on Image and Video Processing*. — 2017. — Vol. 2017, No. 1. — P. 58.
- Andrews H., Patterson C.* Singular value decompositions and digital image processing // *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*. — 1976. — Vol. 24, No. 1. — P. 26–53.
- Brazhe A., Verisokin A., Verveiko D., Postnov D.* Astrocytes: New evidence, new models, new roles // *Biophysical Reviews*. — 2023. — Vol. 15, No. 5. — P. 1303–1333.
- Chaudhary S., Moon S., Lu H.* Fast, efficient, and accurate neuro-imaging denoising via supervised deep learning // *Nature Communications*. — 2022. — Vol. 13, No. 1. — P. 5165.
- Christensen N. V., Vaeggemose M., Bøgh N., Hansen E. S. S., Olesen J. L., Kim Y., Vigneron D. B., Gordon J. W., Jespersen S. N., Laustsen C.* A user independent denoising method for x-nuclei MRI and MRS // *Magnetic Resonance in Medicine*. — 2023. — Vol. 90, No. 6. — P. 2539–2556.
- Dabov K., Foi A., Katkovnik V., Egiazarian K.* Image denoising by sparse 3-D transform-domain collaborative filtering // *IEEE Transactions on Image Processing*. — 2007. — Vol. 16, No. 8. — P. 2080–2095.
- Deledalle C.-A., Salmon J., Dalalyan A.* Image denoising with patch based PCA: Local versus global // *Proceedings of the British Machine Vision Conference 2011*. — 2011. — P. 25.1–25.10.
- Gavish M., Donoho D. L.* The optimal hard threshold for singular values is $\frac{4}{\sqrt{3}}$ // *IEEE Transactions on Information Theory*. — 2014. — Vol. 60, No. 8. — P. 5040–5053.
- Hamlomo S., Atemkeng M., Brima Y., Nunhokee C., Baxter J.* A systematic review of low-rank and local low-rank matrix approximation in big data medical imaging // *Neural Computing and Applications*. — 2025. — Vol. 37, No. 16. — P. 9481–9536.
- Hasegawa H., Okada Y.* Auto tensor singular value thresholding: a non-iterative and rank-free framework for tensor denoising // *arXiv preprint*. — 2025. — arXiv: 2505.06203
- Hou Z.* Adaptive singular value decomposition in wavelet domain for image denoising // *Pattern Recognition*. — 2003. — Vol. 36, No. 8. — P. 1747–1763.
- Ilien A.* Continuous counterparts of Poisson and binomial distributions and their properties // *Annales Univ. Sci. Budapest., Sect. Comp.* — 2013. — Vol. 39. — P. 137–147.
- Kamran S. A., Moghnieh H., Hossain K. F., Bartlett A., Tavakkoli A., Drumm B. T., Sanders K. M., Baker S. A.* Automated denoising software for calcium imaging signals using deep learning // *Heliyon*. — 2024. — Vol. 10, No. 21. — P. e39574.
- Kostyuk A. I., Demidovich A. D., Kotova D. A., Belousov V. V., Bilan D. S.* Circularly permuted fluorescent protein-based indicators: history, principles, and classification // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — Vol. 20, No. 17. — P. 4200.
- Krull A., Buchholz T.-O., Jug F.* Noise2Void — learning denoising from single noisy images. — 2019.
- Li X., Hu X., Chen X., Fan J., Zhao Z., Wu J., Wang H., Dai Q., Hu X., Chen X., Fan J., Zhao Z., Wu J., Wang H., Dai Q.* Spatial redundancy transformer for self-supervised fluorescence image denoising // *Nature Computational Science*. — 2023. — Vol. 3, No. 12. — P. 1067–1080.

- Lin M. Z., Schnitzer M. J.* Genetically encoded indicators of neuronal activity // *Nature Neuroscience*. — 2016. — Vol. 19, No. 9. — P. 1142–1153.
- Makitalo M., Foi A.* Optimal inversion of the Anscombe transformation in low-count Poisson image denoising // *IEEE Transactions on Image Processing*. — 2011. — Vol. 20, No. 1. — P. 99–109.
- Mitchell M. A. J., Sanvito S., Jones L.* Rapid eigenpatch utility classifier for image denoising // *Scientific Reports*. — 2025. — Vol. 15, No. 1. — P. 16626.
- Nazir N., Sarwar A., Saini B. S.* Recent developments in denoising medical images using deep learning: An overview of models, techniques, and challenges // *Micron*. — 2024. — Vol. 180. — P. 103615.
- Rajwade A., Rangarajan A., Banerjee A.* Image denoising using the higher order singular value decomposition // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. — 2013. — Vol. 35, No. 4. — P. 849–862.
- Romano Y., Elad M., Milanfar P.* The little engine that could: regularization by denoising (RED) // *SIAM Journal on Imaging Sciences*. — 2017. — Vol. 10, No. 4. — P. 1804–1844.
- Seydoux C., Bryan M., Barnes J.-P., Jouneau P.-H.* Efficient denoising of shot-noise in mass spectrometry images by PCA-assisted self-supervised deep learning // *Analytical Chemistry*. — 2025. — Vol. 97, No. 25. — P. 12925–12930. — DOI: 10.1021/acs.analchem.5c00825
- Smolyarova D. D., Podgorny O. V., Bilan D. S., Belousov V. V.* A guide to genetically encoded tools for the study of H_2O_2 // *The FEBS Journal*. — 2022. — Vol. 289, No. 18. — P. 5382–5395.
- Verisokin A. Y., Verveiko D. V., Postnov D. E., Brazhe A. R.* Modeling of astrocyte networks: toward realistic topology and dynamics // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2021. — Vol. 15. — P. 645068.
- Von Chamier L., Laine R. F., Jukkala J., Spahn C., Krentzel D., Nehme E., Lerche M., Hernández-Pérez S., Mattila P. K., Karinou E., Holden S., Solak A. C., Krull A., Buchholz T.-O., Jones M. L., Royer L. A., Leterrier C., Shechtman Y., Jug F., Heilemann M., Jacquemet G., Henriques R.* Democratising deep learning for microscopy with ZeroCostDL4Mic // *Nature Communications*. — 2021. — Vol. 12, No. 1. — P. 2276.
- Wang B., Ma T., Chen T., Nguyen T., Crouse E., Fleming S. J., Walker A. S., Valakh V., Nehme R., Miller E. W., Farhi S. L., Babadi M.* Robust self-supervised denoising of voltage imaging data using CellMincer // *npj Imaging*. — 2024. — Vol. 2, No. 1. — P. 51.
- Wang L., Zhao Y., Zhao L., Jiang B., Xia Q.* 3D magnetic resonance image denoising using nonlocal and nonconvex tensor train regularization // *Medical & Biological Engineering & Computing*. — 2025. — DOI: 10.1007/s11517-025-03399-7
- Wang Q., Wang L., Yu H., Wang D., Nandi A. K.* Utilizing SVD and VMD for denoising non-stationary signals of roller bearings // *Sensors*. — 2021. — Vol. 22, No. 1. — P. 195.
- Wongsawat Y., Rao K., Orintara S.* Multichannel SVD-based image denoising // *2005 IEEE International Symposium on Circuits and Systems*. — 2005. — P. 5990–5993.