

УДК: 51-76

Определение поправочных коэффициентов при количественной оценке костных патологических очагов методом гамма-эмиссионной томографии

А. В. Нестерова^{1,a}, Н. В. Денисова^{2,b}, С. М. Минин^{3,c},
Ж. Ж. Анашбаев^{3,d}, В. Ю. Усов^{3,e}

¹Институт математики СО РАН им. С. Л. Соболева,
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Коптюга, д. 4

²Институт теоретической и прикладной механики им. С. А. Христиановича СО РАН,
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 4/1

³НМИЦ им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России,
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

E-mail: ^a a.nesterova@alumni.nsu.ru, ^b nvdenisova2011@mail.ru, ^c mininsm.78@gmail.com,
^d zhanatizm@gmail.com, ^e ussov1962@yandex.ru

Получено 02.04.2025, после доработки — 21.06.2025.

Принято к публикации 21.07.2025.

При обследовании методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) пациентам с заболеваниями костной системы вводится радиофармпрепарат (РФП), который специфическим образом накапливается в патологических очагах. Количественные оценки накопления РФП в очагах важны для определения стадии заболевания, прогнозирования его течения и разработки персонализированных терапевтических стратегий. Исследования точности количественных оценок обычно проводятся на основе клинических испытаний *in vitro* с использованием стандартизированного вещественного фантома NEMA IEC с шестью сферами, имитирующими патологические очаги разных размеров. Однако возможности проведения таких многопараметрических экспериментальных измерений ограничены из-за высокой стоимости и лучевой нагрузки на исследователей. В данной работе развит альтернативный подход на основе имитационного компьютерного моделирования *in silico* с использованием цифрового двойника фантома NEMA IEC. Компьютерные эксперименты могут проводиться без ограничений с разными сценариями. По аналогии с клиническими испытаниями в численном моделировании оценивался коэффициент восстановления ($RC_{\max}$), равный отношению максимального значения полученного решения в очаге к его точной величине. Условия моделирования были ориентированы на параметры клинических обследований методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc пациентов с заболеваниями и поражениями костной системы. Впервые выполнены исследования зависимости $RC_{\max}$ от величины отношения «очаг/фон» и влияния постфильтрации решения. В численных экспериментах были получены краевые артефакты на изображениях очагов, аналогичные тем, которые наблюдались при измерениях на реальном фантоме NEMA IEC и в клинической практике при обследовании пациентов. Краевые артефакты приводят к нестабильности поведения решения в итерационном процессе и к ошибкам в оценке накопления РФП в очагах. Показано, что постфильтрация снижает влияние этих артефактов, обеспечивая стабильное решение. Однако при этом существенно занижаются оценки решения в небольших очагах, поэтому предложено учитывать полученные в данной работе поправочные коэффициенты при количественной оценке активности в очагах диаметром менее 20 мм.

Ключевые слова: количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, математическое имитационное моделирование, коэффициент восстановления, краевые артефакты

Работа выполнена в рамках государственного задания Института математики им. С. Л. Соболева СО РАН, проект FWNF-2024-0002 «Обратные некорректные задачи и машинное обучение в биологических, социально-экономических и экологических процессах».

© 2025 Ангелина Витальевна Нестерова, Наталья Васильевна Денисова, Станислав Михайлович Минин, Жанат Жуманалиевич Анашбаев, Владимир Юрьевич Усов

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/> или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 51-76

Determination of post-reconstruction correction factors for quantitative assessment of pathological bone lesions using gamma emission tomography

A. V. Nesterova^{1,a}, N. V. Denisova^{2,b}, S. M. Minin^{3,c}, Zh. Zh. Anashbaev^{3,d},
V. Yu. Usov^{3,e}

¹Sobolev Institute of Mathematics, SB RAS,
4 Koptyug ave., Novosibirsk, 630090, Russia

²Khrstianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics SB RAS,
4/1 Institutskaya st., Novosibirsk, 630090, Russia

³Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
15 Rechkunovskaya st., Novosibirsk, 630055, Russia

E-mail: ^a a.nesterova@alumni.nsu.ru, ^b nvdenisova2011@mail.ru, ^c mininsm.78@gmail.com,
^d zhanatizm@gmail.com, ^e usov1962@yandex.ru

Received 02.04.2025, after completion — 21.06.2025.

Accepted for publication 21.07.2025.

In single-photon emission computed tomography (SPECT), patients with bone disorders receive a radiopharmaceutical (RP) that accumulates selectively in pathological lesions. Accurate quantification of RP uptake plays a critical role in disease staging, prognosis, and the development of personalized treatment strategies. Traditionally, the accuracy of quantitative assessment is evaluated through *in vitro* clinical trials using the standardized physical NEMA IEC phantom, which contains six spheres simulating lesions of various sizes. However, such experiments are limited by high costs and radiation exposure to researchers. This study proposes an alternative *in silico* approach based on numerical simulation using a digital twin of the NEMA IEC phantom. The computational framework allows for extensive testing under varying conditions without physical constraints. Analogous to clinical protocols, we calculated the recovery coefficient ($RC_{\max}$), defined as the ratio of the maximum activity in a lesion to its known true value. The simulation settings were tailored to clinical SPECT/CT protocols involving ^{99m}Tc for patients with bone-related diseases. For the first time, we systematically analyzed the impact of lesion-to-background ratios and post-reconstruction filtering on $RC_{\max}$ values. Numerical experiments revealed the presence of edge artifacts in reconstructed lesion images, consistent with those observed in both real NEMA IEC phantom studies and patient scans. These artifacts introduce instability into the iterative reconstruction process and lead to errors in activity quantification. Our results demonstrate that post-filtering helps suppress edge artifacts and stabilizes the solution. However, it also significantly underestimates activity in small lesions. To address this issue, we introduce post-reconstruction correction factors derived from our simulations to improve the accuracy of quantification in lesions smaller than 20 mm in diameter.

Keywords: quantitative single-photon emission computed tomography, mathematical simulation modeling, recovery coefficient, edge artifacts

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2025, vol. 17, no. 4, pp. 677–696 (Russian).

The work was performed according to the Government research assignment for Sobolev Institute of Mathematics SB RAS, project FWNF-2024-0002.

1. Введение

Ядерная медицина представляет собой быстро развивающееся направление клинической медицины, основанное на использовании радиофармацевтических препаратов (РФП), содержащих радионуклиды. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) является сегодня основным диагностическим методом ядерной медицины. При обследовании методом ОФЭКТ пациентам вводится гамма-излучающий РФП, который, в соответствии с биохимическими свойствами и тропностью к определенным органам или патологическим процессам, специфическим образом накапливается (или не накапливается) в патологических очагах. Излучение обычно регистрируется двумя (реже тремя) детекторами гамма-излучения с высоким пространственным и энергетическим разрешением источника излучения, вращающимися вокруг тела пациента. Затем измеренные проекционные данные обрабатываются с помощью математических методов реконструкции для получения трехмерного изображения распределения РФП в органах и тканях пациента. Это позволяет выявлять и оценивать различные патологии, включая онкологические заболевания.

На первом этапе развития метода ОФЭКТ (середина 1990-х – 2010 годы) основной целью являлась интерпретационная визуализация, направленная на обнаружение и относительную оценку накопления РФП, например в правой и левой почке, в соответствующих зонах правого и левого легкого или полушариях головного мозга. Относительный подход сглаживал ошибки, связанные с недостатками алгоритмов реконструкции изображений, которые использовались на ОФЭКТ-системах того времени. Разработка гибридных систем ОФЭКТ/КТ (аппаратное совмещение двух модальностей — ОФЭКТ и рентгеновской компьютерной томографии) и развитие статистических итерационных алгоритмов реконструкции, получивших название Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM) с учетом процессов ослабления и рассеяния гамма-излучения, существенно повысили точность получаемых изображений. Эти успехи позволили говорить о переходе к количественной визуализации в методе ОФЭКТ/КТ [Bailey, Willowson, 2013], основная цель которой заключается в получении достоверных количественных характеристик распределения РФП в организме пациента, т. е. с определением локального накопления радиофармпрепарата в абсолютных единицах — как кБк/мл. Количественные оценки позволяют отслеживать метаболическую активность опухолей на разных этапах лечения на основе биофизических и фармакокинетических моделей, определять стадию заболевания, прогнозировать его течение и разрабатывать персонализированные терапевтические стратегии. В последние 5 лет успехи радионуклидной терапии и тераностики, совмещающей лечение и диагностику, привели к острой необходимости внедрения количественной ОФЭКТ для точного расчета терапевтических доз РФП и оценки эффективности лечения.

Точность количественных оценок определяется подходом к решению задачи реконструкции изображения из измеренных данных. В настоящее время на большинстве функционирующих в мире ОФЭКТ и ПЭТ (позитронная эмиссионная томография) систем задача реконструкции решается с помощью алгоритма OSEM, основанного на методе максимального правдоподобия. В медицинской литературе встречается мнение, что точный учет в алгоритме OSEM всех физических эффектов, влияющих на распространение гамма-излучения от точки испускания до детектора, позволит получать точное решение задачи реконструкции. Однако на практике наблюдается противоречивая ситуация. Первая проблема связана с тем, что при включении в алгоритм реконструкции учета пространственного разрешения (Resolution Recovery) на изображениях очагов появляются краевые артефакты [Piwowarska-Bilska et al., 2022], искажающие количественную оценку. Вторая проблема связана с использованием постфильтрации изображения. С одной стороны, исследования показывают, что фильтрация занижает количественную оценку накопленной активности РФП в очагах [Нестерова, Денисова, 2022; Nuyts, 2014], и это отмечено в руководстве Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) [Dickson et al., 2023]. С другой

стороны, применение фильтрации рекомендуется производителями оборудования для снижения уровня шума в изображении. Наконец, третья проблема, вносящая неопределенность, состоит в том, что количественные результаты реконструкции существенно зависят от числа итераций алгоритма OSEM, а это число не определено. С математической точки зрения задача реконструкции ОФЭКТ-изображений относится к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными и, следовательно, требует применения методов статистической регуляризации [Bertero et al., 2018]. Алгоритм OSEM работает по принципу итерационной регуляризации, при которой итерационный процесс останавливается на итерации, соответствующей наилучшему решению, то есть наиболее приближенному к точному. Однако номер итерации, на котором достигается это решение, заранее неизвестен и, как правило, определяется на основе рекомендаций производителя или практического опыта конкретного медицинского центра.

Таким образом, в настоящее время остается ряд нерешенных вопросов, затрудняющих разработку единого протокола количественной ОФЭКТ. Для их разрешения необходимы дальнейшие исследования. В ядерной медицине проведение клинических испытаний на людях *in vivo* ограничены из-за лучевой нагрузки, поэтому применяются методы исследований *in vitro* с использованием вещественных фантомов, заменяющих человека. Для исследования проблемы точности ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений применяется стандартизированный фантом NEMA IEC (National Electrical Manufacturers Association International Electrotechnical Commission), который соответствует размерам тела пациента и включает 6 сфер, моделирующих очаги поражений разного размера. В работах [Bailey, Willowson, 2013; Gnesin et al., 2016; Kupitz et al., 2021; Alqahtani et al., 2022; Piwowska-Bilska et al., 2022; Dickson et al., 2023] этот фантом использовался для оценки точности ОФЭКТ-изображений в сферах. Точность реконструированных изображений оценивалась с помощью коэффициента восстановления (Recovery Coefficient, RC), равного отношению реконструированной активности в каждой сфере к ее известному точному значению. Этот коэффициент фактически является эмпирической поправкой полученного решения. В литературе использование поправочных коэффициентов RC обычно связывают с влиянием эффекта частичного объема (Partial Volume Effect) [Dickson et al., 2023]. Для оценки точности реконструкции в большинстве работ использовался коэффициент $RC_{\max}$ — отношение максимального значения реконструированной активности в сфере к ее точно известной величине. Рассчитывалось значение $RC_{\max}$ для каждой сферы в зависимости от номера итерации алгоритма реконструкции OSEM. При этом считалось, что достижение значения $RC_{\max}$, приближенного к 1, на определенной итерации означает, что количественная оценка активности в очаге близка к точной. Все измерения в данных работах были выполнены с использованием РФП, меченых радионуклидом ^{99m}Tc , сбор данных осуществлялся при записи 120 планарных проекций (ракурсов) на 360° оборота детекторов. Однако при реконструкции алгоритмом OSEM использовались разные значения его параметра — числа подмножеств (subsets). Для обобщения представленных данных в табл. 1 приведены условия проведения измерений в вышеуказанных работах: тип системы ОФЭКТ/КТ, отношения активности РФП в сфере к фону и параметры алгоритма OSEM (число подмножеств, число итераций).

Как видно из табл. 1, большинство работ ограничились значением отношения «опухоль/фон», близким к 8:1, при этом параметры алгоритма реконструкции различались, что затрудняет интерпретацию и сопоставление результатов. Следует отметить, что при использовании вещественных фантомов проведение широких испытаний *in vitro* с варьированием концентраций РФП ограничено из-за высокой стоимости РФП и лучевой нагрузки на исследователей. Современной альтернативой таким испытаниям является применение метода математического моделирования и компьютерных исследований *in silico*. Развитие такого подхода в области диагностической ядерной медицины является достаточно сложной проблемой и объединяет несколько задач, включая моделирование распределения РФП в фантоме, моделирование процедуры скани-

Таблица 1. Основные параметры экспериментальных исследований [Bailey, Willowson, 2013; Gnesin et al., 2016; Kupitz et al., 2021; Alqahtani et al., 2022; Piwowska-Bilska et al., 2022; Dickson et al., 2023]

Исследование	Условия эксперимента	Параметры реконструкции
[Gnesin et al., 2016]	Отношение активности 8,5 : 1, Siemens Symbia Intevo	4 подмножества, 4–48 итераций, постфильтрация
[Piwowska-Bilska et al., 2022]	Отношение активности 8 : 1, GE Healthcare: Discovery NM/CT 670 и NM/CT 850	4 подмножества, 4–48 итераций, постфильтрация
[Alqahtani et al., 2022]	Отношение активности 8,5 : 1, Symbia Intevo.6	8 подмножеств, 4–24 итерации, постфильтрация
[Kupitz et al., 2021]	Отношение активности 8 : 1, Discovery NM/CT 670, GE Healthcare	10 подмножеств, 2, 4, 24 итерации
[Bailey, Willowson, 2013]	Модифицированный фантом NEMA IEC, отношения активности 8 : 1, 4 : 1, 2 : 1, GE Discovery 670 SPECT/CT и Philips Bright-view SPECT/CT	15 и 16 подмножеств, 5 итераций
[Dickson et al., 2023]	Отношение активности 10 : 1	6 подмножеств, 3 и 20 итераций

рования и решение обратной задачи реконструкции изображения. Метод исследований *in silico* в медицине в англоязычной литературе известен как Virtual Clinical Trials и в настоящее время активно развивается [Abadi et al., 2020].

Целью данной работы является определение поправочных коэффициентов при количественной оценке костных патологических очагов методом ОФЭКТ/КТ. Многопараметрические исследования выполнены методом математического моделирования *in silico* с использованием цифрового двойника фантома NEMA IEC. Впервые выполнены исследования зависимости поправочных коэффициентов $RC_{\max}$ от величины отношения «очаг/фон» и влияния постфильтрации решения. В настоящее время примерно в 80 % процедур ОФЭКТ/КТ используется радионуклид ^{99m}Tc [Zhang et al., 2025], при этом ведущим клиническим применением количественного метода ОФЭКТ/КТ является исследование костной системы опорно-двигательного аппарата [Van den Wyngaert et al., 2016]. Поэтому компьютерное моделирование в данной работе ориентировано на параметры клинических исследований методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc пациентов с заболеваниями и поражениями костной системы.

2. Методы

2.1. Клинические исследования

В качестве ориентации для выбора параметров моделирования были проанализированы клинические случаи обследований костной системы, выполненных методом ОФЭКТ/КТ в ФГБУ НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина Минздрава России. В качестве примера здесь представлен клинический случай пациента с диагнозом «рак предстательной железы», который прошел обследование методом ОФЭКТ/КТ с использованием РФП ^{99m}Tc -пирфотех для выявления наличия или отсутствия метастатических поражений костной системы. Исследования проводилось на аппарате Discovery NM/CT 670 DR производства General Electric Healthcare (США) с установленными параметрами сканирования: матрица 128×128 пикселей, 15 секунд на кадр, угол между проекциями — 3 градуса, оборот каждого детектора — 180 градусов. Были получены «сырые» данные со 120 проекций, общее число зарегистрированных импульсов составляло 4 958 993. Реконструкция осуществлялась с использованием алгоритма OSEM с установленными параметрами 10 подгрупп и 2 итераций. Результаты исследования представлены на рис. 1. На полученных ОФЭКТ

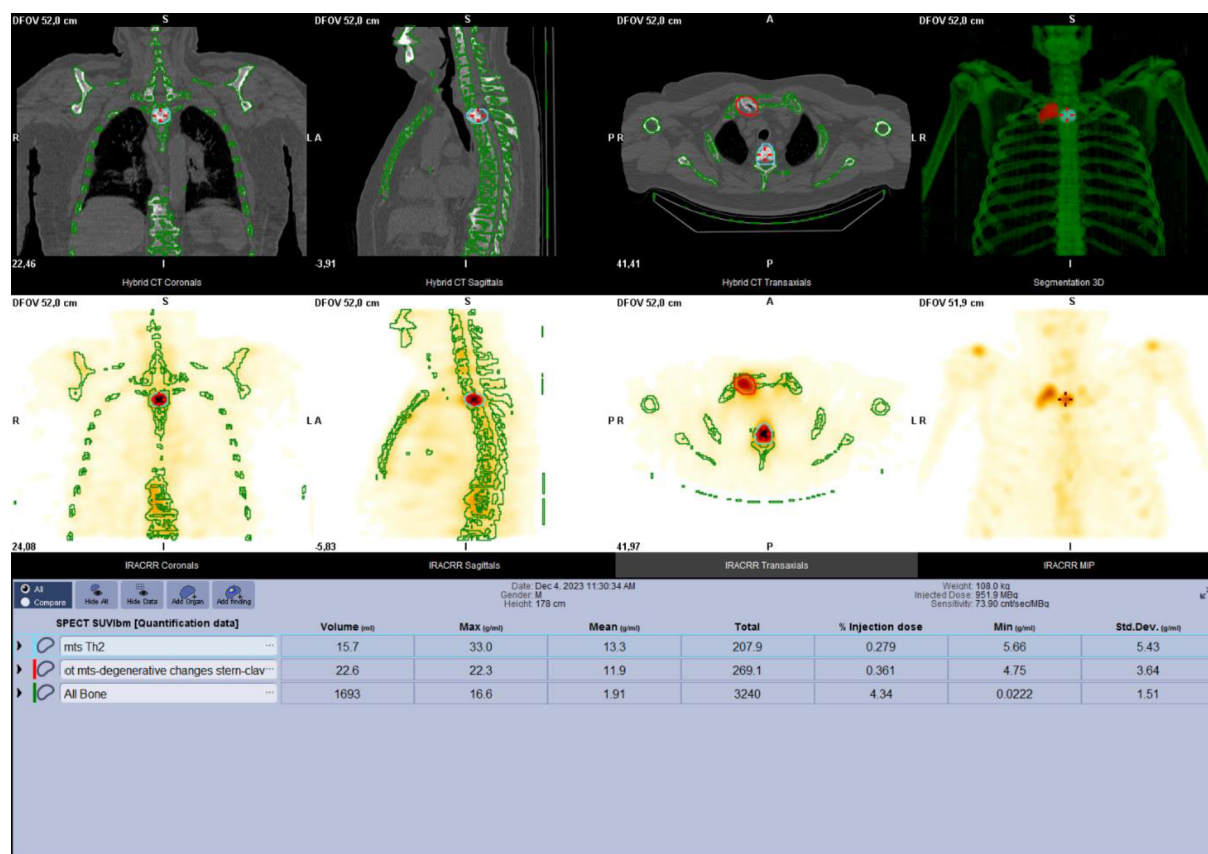


Рис. 1. Клинические изображения пациента, полученные методом ОФЭКТ, после введения 951 МБк РФП ^{99m}Tc -пирфотех. Исследования выполнены в отделении радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина Минздрава России

изображениях были обнаружены два очага накопления во втором грудном позвонке и в области грудинно-ключичного сочленения. Очаги имеют эллипсоидальную форму. Указанные объемы позволяют оценить максимальный диаметр приблизительно в 25 мм.

Для количественного анализа накопления РФП в очагах использовался программный комплекс HELERIS, с помощью которого были рассчитаны значения стандартизированного показателя поглощения (SUV). SUV рассчитывался по формуле

$$\text{SUV} = \frac{C_{ROI}}{\frac{A_{\text{введ.}}}{m_{\text{пац.}}}},$$

где C_{ROI} — измеренная удельная активность в области интереса (в Бк/мл), $A_{\text{введ.}}$ — введенная активность РФП (в Бк), $m_{\text{пац.}}$ — масса пациента (в кг). В данном случае, поскольку анализировалось накопление РФП в костной ткани, вместо общей массы пациента использовалась масса его скелета.

Рассчитанные значения SUV_{max} по максимальным значениям активности в очагах и усредненные значения SUV_{mean} составили 33 г/мл и 13,3 г/мл во втором грудном позвонке и 22,3 г/мл и 11,9 г/мл в области грудино-ключичного сочленения соответственно.

2.2. Математическое моделирование

Математическое моделирование осуществлялось в дискретной постановке задачи с использованием развитого ранее исследовательского программного комплекса (ПК) «Виртуальная

платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ» [Денисова и др., 2023а; Денисова и др., 2023b; Денисова, Терехов, 2015]. ПК был модифицирован под данную задачу и состоял из следующих модулей.

1. Создание «цифрового двойника» стандартизированного фантома NEMA IEC. В области ядерной медицины цифровой двойник определяется 3D-картой активности и 3D-картой ослабления. Карта активности задает распределение РФП внутри фантома, карта ослабления описывает распределение коэффициентов ослабления гамма-излучения, испускаемого радионуклидом.
2. Моделирование сбора проекционных данных с виртуального фантома NEMA методом ОФЭКТ («виртуальный томограф»). Учитывались эффекты ослабления гамма-излучения в фантоме, эффекты, связанные с прохождением излучения через коллиматор и детектор, а также пуассоновская природа радиоактивного распада.
3. Решение обратной задачи реконструкции изображений распределения РФП в цифровом фантоме с использованием стандартного итерационного алгоритма OSEM.
4. Количественная оценка точности полученных изображений путем сравнения реконструированных изображений с эталоном — цифровым фантомом. В данной работе количественная оценка выражается путем расчета коэффициента восстановления $RC_{\max}$, равного отношению максимального значения реконструированной активности к точно заданной в выделенной области изображения.

2.2.1. Цифровой близнец стандартизированного фантома NEMA IEC

Распределение РФП моделировалось с использованием математического фантома NEMA IEC — цифрового двойника стандартизированного фантома тела, широко применяемого в ядерной медицине. Реальный фантом представлен на рис. 2, а. Его высота составляет 211 мм, а полный объем — 9,7 л. Он включает шесть сфер с различным диаметром (37, 28, 22, 17, 13 и 10 мм), имитирующих патологические очаги накопленной активности и легочную вставку в центре диаметром 51 мм. В экспериментальных измерениях каждая сфера заполняется раствором РФП с заданной активностью, а остальной общий объем наполняется раствором с пониженной активностью для имитации клинической ситуации с определенным значением отношения «очаг/фон».

В данной работе использовался цифровой двойник фантома NEMA IEC, геометрические параметры которого были получены с помощью КТ-сканирования реального фантома. Цифровой фантом задавался в декартовой системе координат $\{x, y, z\}$ в нормированной области, разделенной на $128 \times 128 \times 92$ воксела. Трехмерная модель цифрового двойника фантома NEMA IEC представлена на рис. 2, б. Трехмерная матрица чисел задает распределение ^{99m}Tc в вокселах этого фантома, это распределение называется картой активности. Поперечное сечение карты активности, проходящее через центр всех сфер, показано на рис. 2, в. Для учета ослабления гамма-излучения при его прохождении через материалы фантома создана карта ослабления, которая представляет собой трехмерную матрицу коэффициентов ослабления гамма-квантов с энергией 140 кэВ, испускаемых ^{99m}Tc . Поперечное сечение карты ослабления показано на рис. 2, г.

В данной работе для исследования различных клинических сценариев отношение активности «очаг/фон» варьировалось в пределах: 5 : 1, 10 : 1, 20 : 1, 30 : 1. Сначала распределение активности задавалось в относительных единицах: фон — 10, легочная вставка в центре — 0, очаг — 50, 100, 200 или 300. Для этих значений активности моделировались проекционные данные и рассчитывалось число квантов на всех проекциях. Затем вычислялся коэффициент, равный отношению общего числа зарегистрированных импульсов при реальном клиническом исследовании пациента к рассчитанному числу квантов на всех проекциях. Все активности в фантоме

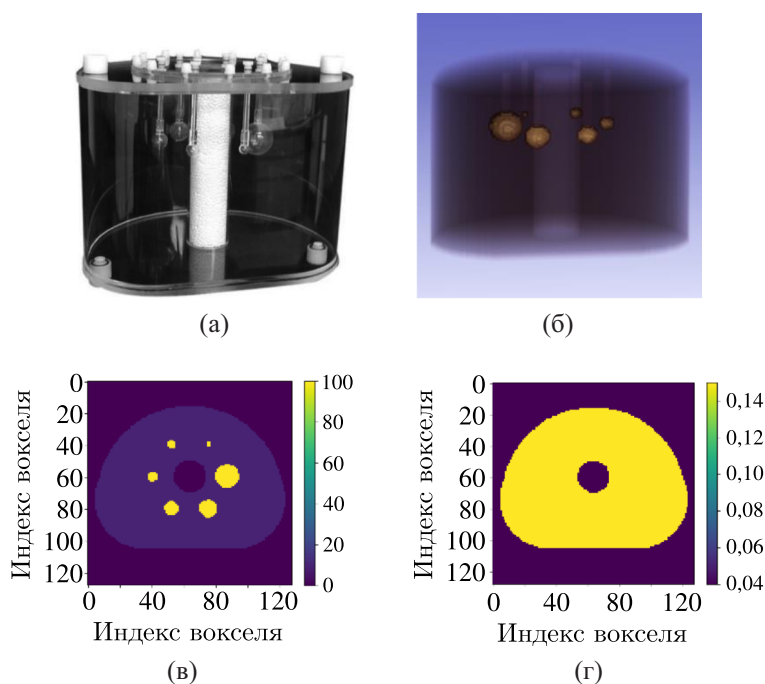


Рис. 2. Сравнение физических и цифровых моделей фантома NEMA IEC: а) фотография физического фантома; б) визуализация цифрового двойника фантома, использованного в моделировании; в) поперечное сечение цифрового фантома, проходящее через центр всех сфер; г) карта коэффициентов ослабления гамма-излучения в материалах фантома

умножались на этот коэффициент, что позволяло получить распределение РФП в единицах «импульс/воксель». Именно в таких единицах получают реконструированные изображения в клинических исследованиях. Затем с помощью заранее измеренного калибровочного коэффициента они могут быть пересчитаны в единицы активности «кБк/мл». В данной работе изображения представлены в единицах «импульс/воксель».

2.2.2. Моделирование сбора проекционных данных

В программном модуле «Виртуальный томограф» моделируется прохождение гамма-квантов через материалы, составляющие фантом NEMA IEC, систему «коллиматор – детектор» и рассчитываются проекционные данные, собираемые по окружности в 360 градусов. Проекционные данные генерировались для 120 углов (проекций) с шагом в 3 градуса. В клинических исследованиях на каждом угле поворота камера работает в режиме сбора данных в течение 10–30 секунд, а затем поворачивается на следующий угол.

В литературе существует два подхода к моделированию сбора проекционных данных. Первый подход заключается в первоначальном расчете точных проекционных данных на основе решения уравнения переноса гамма-излучения в дискретном приближении. Затем, с использованием метода Неймана и генератора случайных чисел, эти данные преобразуются в распределение Пуассона [Денисова, Терехов, 2015]. Второй подход основан на статистическом методе Монте-Карло [Гурко, Денисова, 2022]. Метод Неймана требует значительно меньше вычислительных ресурсов по сравнению с методом Монте-Карло, что делает его более предпочтительным при большом объеме расчетов. В данной работе использовался метод Неймана, который позволяет достоверно моделировать проекционные данные без учета вклада рассеянных гамма-квантов. Такой подход оправдан при моделировании ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc , поскольку вклад рассеянных фо-

тонов в проекционные данные компенсируется технологически за счет использования двойного энергетического окна.

Эффект ослабления гамма-излучения (Attenuation correction) при прохождении через раствор РФП и легочную вставку учитывался с помощью карты ослабления, заданной коэффициентами ослабления для фотонов с энергией 140 кэВ в воде и воздухе. Прохождение гамма-квантов через коллиматор с учетом эффекта разрешения (Resolution Recovery) рассчитывалось в геометрическом приближении. Для различных соотношений активности «очаг/фон» (5 : 1, 10 : 1, 20 : 1, 30 : 1) были рассчитаны «сырые» данные для 120 проекций. Общее число зарегистрированных импульсов во всех случаях составляло 5 000 000, поскольку объем всего фантома в тысячи раз превышает объем сфер.

На рис. 3, а представлен пример проекционных данных для боковой проекции фантома NEMA IEC, смоделированных методом Неймана. На рис. 3, б показана статистика фотонов вдоль линии, обозначенной пунктирной линией на рис. 3, а.

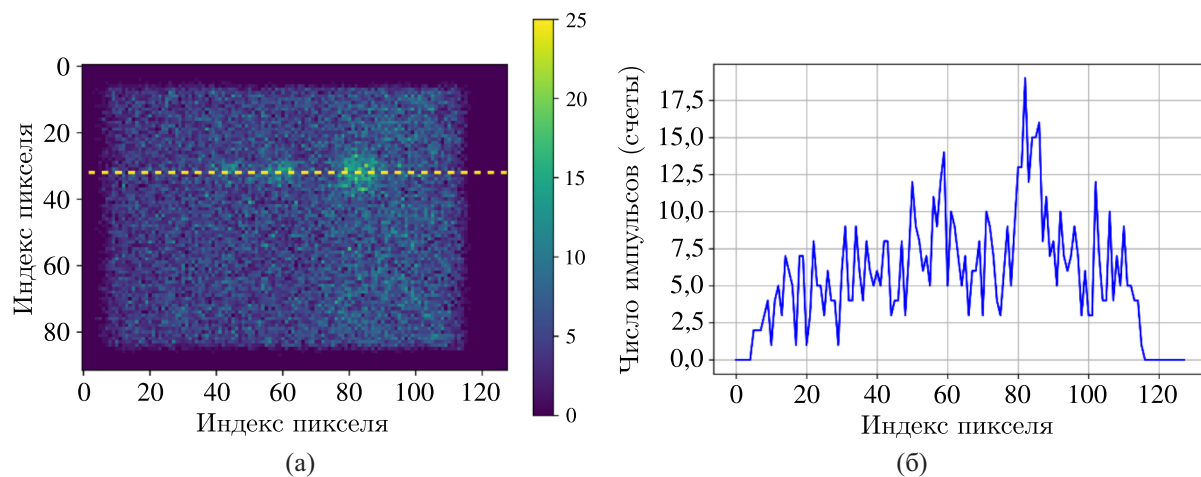


Рис. 3. (а) Проекционные данные (синограмма) боковой проекции цифровой модели фантома NEMA IEC, рассчитанные методом моделирования. (б) Гистограмма распределения зарегистрированных импульсов вдоль линии, обозначенной пунктиром на изображении (а), иллюстрирующая пространственное распределение счетов

2.2.3. Реконструкция изображений

По смоделированным проекционным данным решалась обратная задача реконструкции трехмерного распределения активности РФП. 3D-пространство исследуемого объекта определяется с помощью набора вокселей j , а двумерное пространство измеренных проекционных данных задается соответствующим набором пикселей детектора и ракурсов (проекционных углов) сбора данных i .

Обратная задача реконструкции изображений с пуассоновскими данными на современных коммерческих системах ОФЭКТ/КТ решается с помощью стандартного итерационного алгоритма Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM). Этот алгоритм является ускоренной версией алгоритма Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM) [Lange, Carson, 1984; Shepp, Vardi, 1983] и описывается следующим выражением:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}.$$

Здесь $\bar{f}_j^{(n)}$ — оценка средней величины f_j в j -м вокселе на n -й итерации; f_j — пуассоновская случайная величина, описывающая число гамма-квантов, испущенных из j -го вокселя тела ($j = 1, \dots, J$); g_i — число гамма-квантов, зарегистрированных i -м пикселем детектора ($i = 1, \dots, I$); $\bar{a}_{ij}$ — элемент системной матрицы, определяющий вероятность того, что гамма-квант, испущенный из j -го вокселя, будет зарегистрирован i -м пикселем; a_{ij} — случайный оператор системы, описывающий вклад j -го вокселя в сигнал i -го пикселя; S_b — подмножество множества ракурсов съема проекционных данных ($b = 1, \dots, B$), где B — количество подмножеств, на которые сгруппированы ракурсы.

Как уже отмечалось во введении, алгоритм OSEM работает по принципу итерационной регуляризации, то есть предполагает прерывание итерационного процесса на некоторой выбранной итерации по критериям получения наилучшего изображения.

На начальном шаге ($n = 0$) распределение $\bar{f}_j^{(n)}$ задается однородным. Элементы системной матрицы $\bar{a}_{ij}$ определяются следующим образом:

$$\bar{a}_{ij} = P_{ik}^{\text{att}} \cdot P_{kj}^{\text{col-det}},$$

где P_{ik}^{att} описывает поправки на ослабление потока гамма-квантов в «теле» — растворе РФП в фантоме; $P_{kj}^{\text{col-det}}$ учитывает поправки, которые принято называть «отклик коллиматора-детектора», связанные с прохождением гамма-излучения через коллиматор и кристалл детектора.

Следует заметить, что программные коды по расчету поправок на ослабление и отклик коллиматора-детектора в открытой печати не представлены, так как это коммерческий продукт. Все эти эффекты были ранее нами исследованы, рассчитаны и включены в системную матрицу алгоритма реконструкции OSEM нашего программного комплекса [Денисова, 2023]. Таким образом, все основные поправки, представленные в нашем программном комплексе, соответствуют передовым существующим методам коррекции.

Во многих клинических статьях проходит идея, что количественная ОФЭКТ является достижимой целью, необходимо только точно учесть все физические эффекты, связанные с переносом гамма-излучения в биологических тканях и в системе «коллиматор – детектор». Однако учет ослабления и отклика коллиматора-детектора в алгоритмах реконструкции OSEM не привел к точным оценкам значений активности в очагах. В литературе появились объяснения этой проблемы влиянием эффекта частичного объема [Marquis et al., 2023] и было предложено ввести дополнительные поправки в виде коэффициентов восстановления RC . В руководстве EANM [Dickson et al., 2023] отмечается, что «поправки на частичный объем, как правило, недоступны с коммерческим программным обеспечением сканера и, следовательно, не доступны в клинической практике». Исследование и определение этих поправок являются целью данной работы.

2.2.4. Оценка качества реконструкции

Для анализа качества реконструированных изображений рассчитывался коэффициент восстановления (Recovery Coefficient, RC) шести сфер, полученных для различных методов реконструкции:

$$RC_{\max} = \frac{A_{\text{reconstr}(\max)}}{A_{\text{true}}},$$

где $A_{\text{reconstr}(\max)}$ — максимум измеренной активности в области интереса на реконструированном изображении, A_{true} — истинное значение активности в известной области. Этот показатель широко применяется в задачах визуализации, таких как ПЭТ, для оценки реконструкции изображений опухолевых очагов и контроля качества алгоритмов. $RC_{\max}$, равный 1, свидетельствует о том, что

максимальное значение активности на реконструированном изображении соответствует точному значению активности [Boellaard et al., 2015].

Как указывалось выше, в клинической практике количественная оценка накопленной активности в очагах часто оценивается с помощью параметра SUV_{max} . Так как SUV_{max} рассчитывается на основе реконструированных изображений, его точность напрямую зависит от точности RC_{max} . Если $RC_{max} < 1$, значит, измеренная активность занижена, и SUV_{max} также будет недооценен. Если $RC_{max} > 1$, активность завышена, что приведет к переоценке SUV_{max} .

3. Компьютерные исследования

3.1. Сравнение результатов моделирования с экспериментальными данными *in vitro*, представленными в литературе

Для цифрового двойника фантома NEMA IEC было выполнено компьютерное моделирование, максимально приближенное к экспериментальным измерениям физического фантома NEMA IEC в работах [Gnesin et al., 2016; Piwowska-Bilska et al., 2022]. Моделирование выполнялось с аналогичными параметрами обследования: препарат, меченый ^{99m}Tc , отношение активности сфер к фону 8,5 : 1, сбор данных со 120 ракурсов, реконструкция алгоритмом OSEM, 4 подгруппы и постобработка с применением сглаживающего фильтра, диапазон числа итераций — от 1 до 24. На каждой итерации рассчитывались значения RC_{max} для всех сфер.

На рис. 4 показаны графики зависимости значений от размера сферы при разном числе итераций алгоритма OSEM: а) экспериментальные данные [Gnesin et al., 2016]; б) результаты, полученные методом математического моделирования в данной работе. В работе [Piwowska-Bilska et al., 2022] отмечено согласование результатов с данными работы [Gnesin et al., 2016] при тех же условиях обследования и параметрах реконструкции.

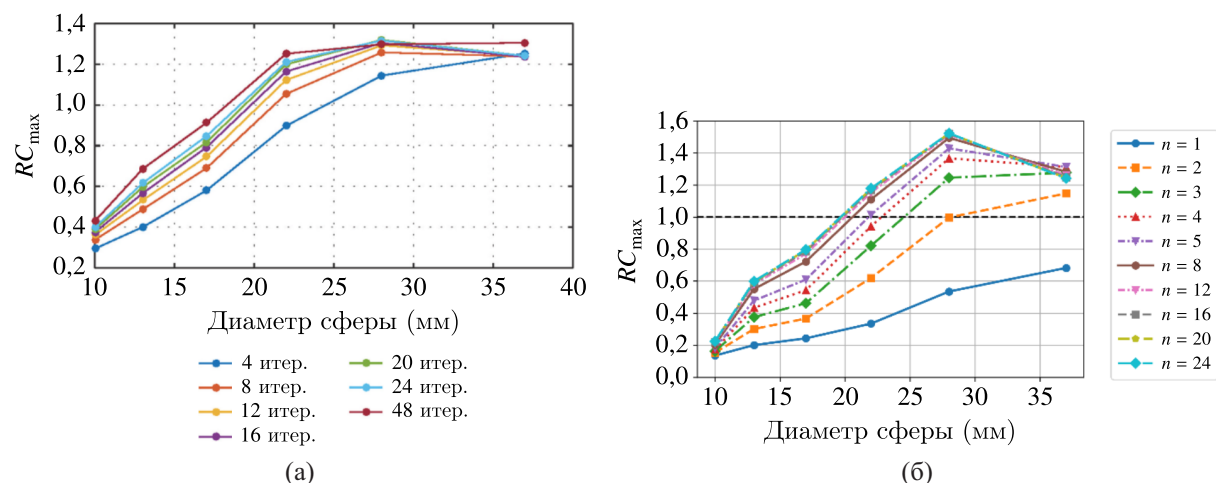


Рис. 4. Кривые зависимости коэффициента восстановления активности (RC_{max}) от диаметра сфер в фантоме NEMA IEC при разном числе итераций n алгоритма OSEM: а) экспериментальные данные по результатам физических измерений [Gnesin et al., 2016]; б) результаты численного моделирования, выполненного в рамках настоящей работы

В целом поведение кривых, полученных в экспериментальных измерениях и в имитационном моделировании, согласуются друг с другом: для сфер с диаметром меньше 20 мм значения RC_{max} лежат ниже значения 1, а для сфер с диаметром больше 20 мм RC_{max} выше значения 1. Абсолютного совпадения экспериментальных измерений и результатов моделирования не следует ожидать, так как измерения и расчеты проводились для систем ОФЭКТ/КТ разных производителей.

3.2. Компьютерные эксперименты *in silico*

Ведущей клинической областью применения количественного метода ОФЭКТ/КТ являются исследования заболеваний костной системы, поэтому в данной работе компьютерное моделирование проводилось в условиях, приближенных к клинической практике обследования костной системы методом ОФЭКТ/КТ с технетрилом на системе Discovery NM/CT 670 DR. Сбор «сырых» данных моделировался для 120 ракурсов, а общее число зарегистрированных импульсов составляло 5 000 000, реконструкция изображений выполнялась с использованием алгоритма OSEM с 10 подмножествами, что соответствует клиническим исследованиям, описанным выше.

Как указывалось во введении, при использовании вещественных фантомов большинство работ ограничилось измерениями для значений отношения «опухоль/фон», близкими к 8 : 1, поэтому необходимо исследовать влияние этого фактора на величину $RC_{\max}$. В компьютерном моделировании данной работы анализировалась зависимость $RC_{\max}$ при различных значениях отношения активности «сфера/фон». Были проведены вычисления для соотношений 5 : 1, 10 : 1, 20 : 1 и 30 : 1.

Также неясной остается роль постфильтрации при количественной ОФЭКТ. В руководстве EANM по количественной ОФЭКТ/КТ [Dickson et al., 2023] отмечается, что фильтрация снижает точность оценки накопленной активности РФП в очагах. Однако в клинической практике использование фильтрации рекомендуется производителями оборудования для подавления шумовой составляющей изображения. Поэтому в данной работе исследовалось влияние фильтрации на точность реконструкции очагов. Значения $RC_{\max}$ были рассчитаны для каждой сферы как без фильтрации, так и с постфильтрацией Баттерворта (частота среза — 0,48 циклов/см, порядок — 10).

Первая серия компьютерных экспериментов проводилась без применения фильтрации. На рис. 5 представлены зависимости коэффициента восстановления $RC_{\max}$ от диаметра сферы (размера патологического очага) при различных значениях отношения активности «сфера/фон»: 5 : 1, 10 : 1, 20 : 1 и 30 : 1. Кривые показаны для разного количества итераций, на которых было остановлено решение алгоритма OSEM.

На рис. 6 представлены соответствующие двумерные изображения и профили, проходящие через центр верхних (10 и 13 мм), средних (17 и 37 мм) и нижних (22 и 28 мм) сфер. Решения получены без использования фильтрации.

Следующая серия компьютерных экспериментов была выполнена с использованием фильтрации. На рис. 7 представлены зависимости коэффициента восстановления $RC_{\max}$ от диаметра сферы (размера патологического очага) при различных значениях отношения активности «сфера/фон»: 5 : 1, 10 : 1, 20 : 1 и 30 : 1. Показаны кривые, соответствующие решениям, полученным на разных итерационных шагах алгоритма OSEM. На рис. 8 представлены соответствующие двумерные изображения и профили, проходящие через центры сфер.

Третья серия исследований была направлена на анализ зависимости $RC_{\max}$ от числа подмножеств (subsets) в алгоритме OSEM. Поскольку при использовании одного и того же алгоритма OSEM итоговое решение должно совпадать при одинаковом общем числе обновлений, равном произведению числа подмножеств на число итераций, в анализе были выбраны два значения параметра: 5 и 10 подмножеств. Число ракурсов составляло 120, общее число зарегистрированных импульсов — 5 миллионов, а отношение активности в сфере к фону было 10 : 1. Реконструкция выполнялась с применением фильтра Баттерворта. Соответствующие кривые $RC_{\max}$, полученные на различных итерациях, а также двумерные изображения и профили активности, проходящие через центры сфер, представлены на рис. 9.

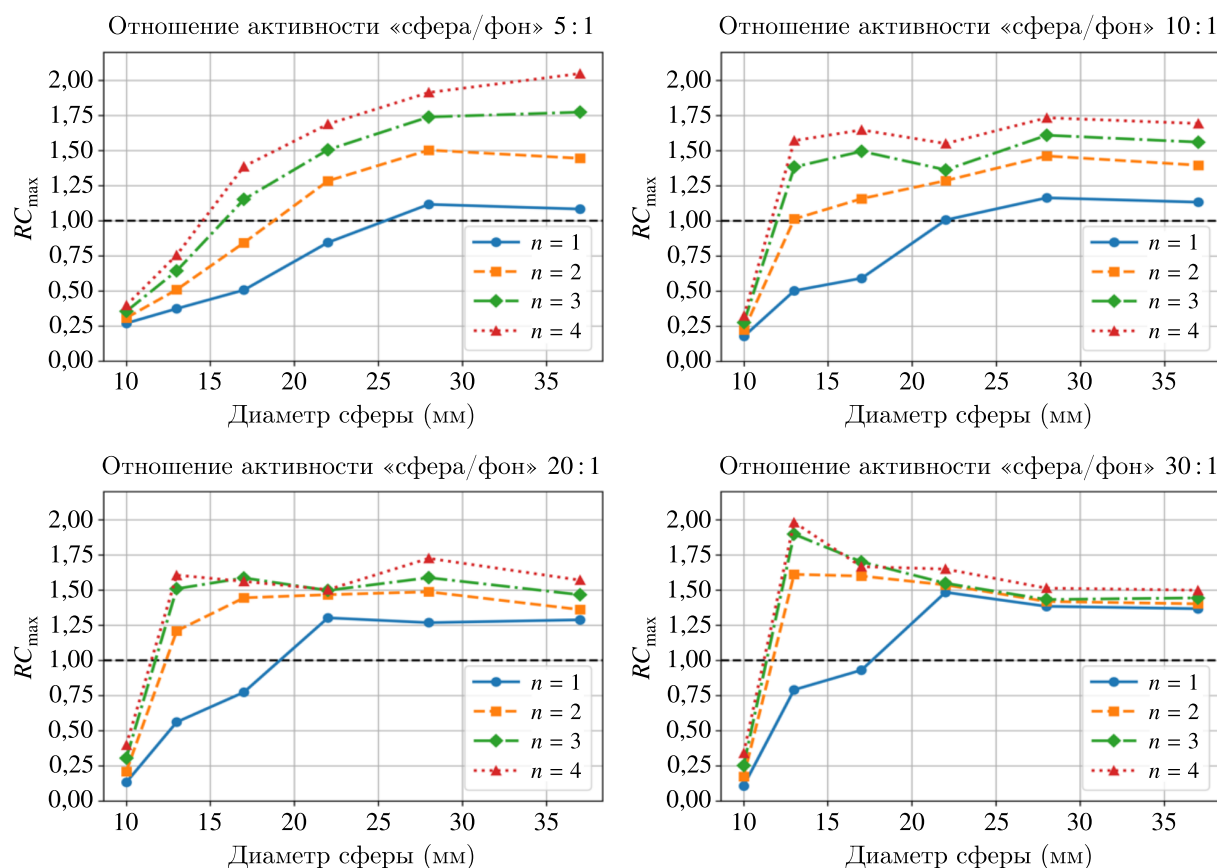


Рис. 5. Значения коэффициента восстановления (RC_{max}) активности в реконструированных изображениях без применения фильтрации в зависимости от диаметра сфер. Показаны результаты для разных номеров итерации алгоритма ($n = 1-4$) и для четырех вариантов отношения активности «сфера/фон»: 5:1, 10:1, 20:1 и 30:1

4. Обсуждение результатов исследований

При исследовании пациентов с использованием количественного метода ОФЭКТ/КТ изображения, реконструированные в единицах «импульс/мл» (или «импульс/воксель»), умножаются на измеренный калибровочный коэффициент, который переводит полученное изображение в абсолютные единицы распределения активности «кБк/мл». Однако здесь следует иметь в виду, что точность количественного изображения в кБк/мл зависит от первоначальной точности реконструкции в импульс/мл, т. е. от точности решения обратной некорректной задачи реконструкции изображений по измеренным пуассоновским данным. Теоретически решение задач этого класса должно осуществляться на основе метода статистической регуляризации [Bertero et al., 2018]. На большинстве современных систем ОФЭКТ/КТ используются итерационный статистический алгоритм OSEM и его модификации. Регуляризация в этом алгоритме осуществляется за счет останова счета на подходящей итерации. Поскольку математически обоснованный критерий останова в настоящее время отсутствует, дополнительным регуляризирующим фактором служит постфильтрация (сглаживание) полученного решения. Как видно из рис. 5 и 6, реконструкция без фильтрации приводит к изображениям с высоким уровнем шума. При этом решение демонстрирует неустойчивое поведение в итерационном процессе, сопровождающееся появлением краевых артефактов, связанных с введением функции рассеяния точки (Resolution Recovery) в алгоритме OSEM. В очагах с большим диаметром (22, 28, 37 мм) краевые артефакты прояв-

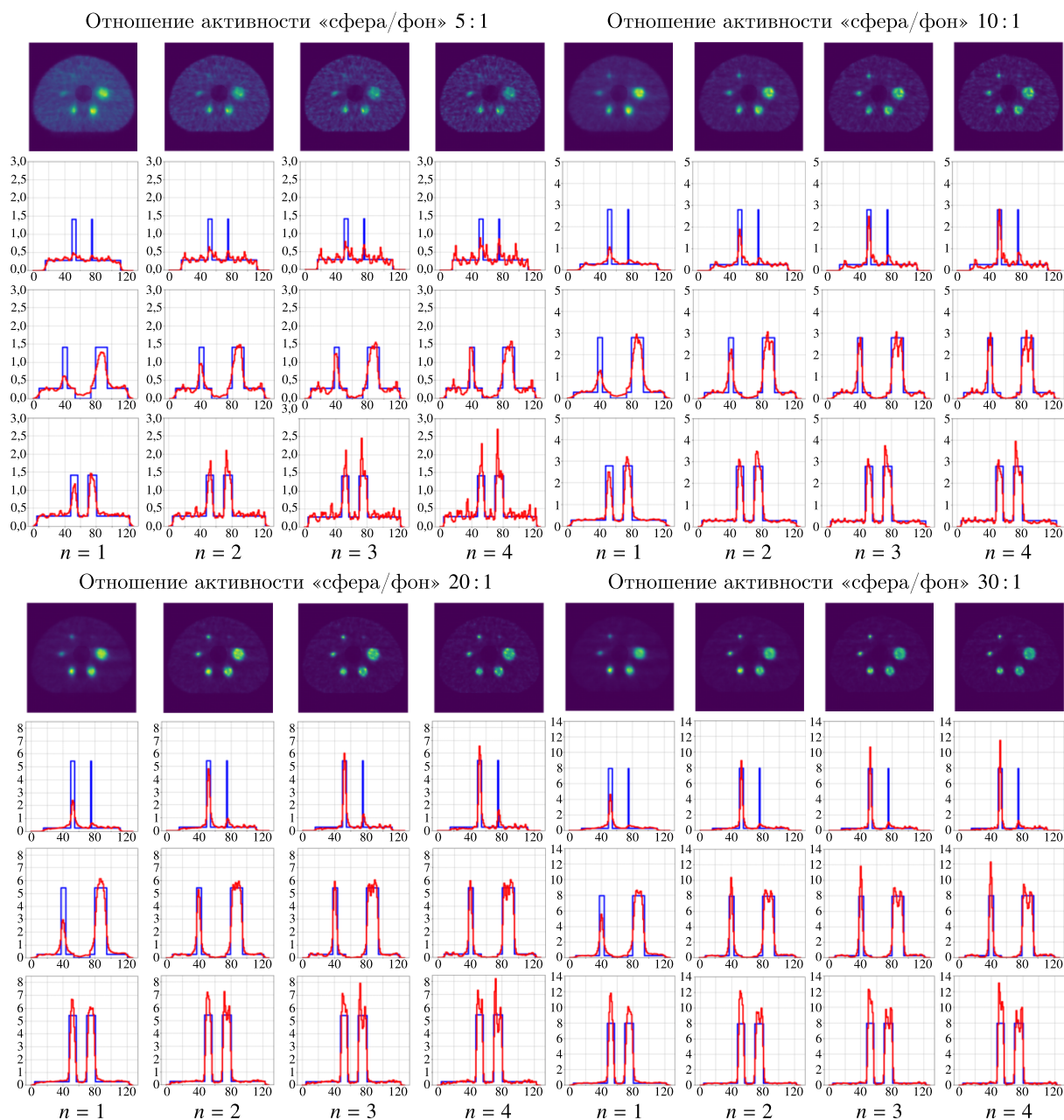


Рис. 6. Реконструированные поперечные сечения (верхний ряд) и соответствующие горизонтальные профили активности (нижние ряды) без фильтрации. Сравнение выполнено для различных итераций ($n = 1-4$) и четырех вариантов отношения активности «сфера/фон» (5:1, 10:1, 20:1 и 30:1). Красная кривая — профиль, полученный после реконструкции, синяя — исходный профиль из цифровой модели. Профили построены по линиям, проходящим через центр верхних (10 и 13 мм), средних (17 и 37 мм) и нижних (22 и 28 мм) сфер. По осям графиков профилей: горизонтальная ось — индекс вокселя, вертикальная ось — значение активности в условных единицах. Масштабы вертикальной оси различаются между графиками для каждого случая отношения активностей

ляются в виде понижения интенсивности в центре и повышения на краях, а в очагах с малым размером (13, 17 мм) — в виде сильного завышения активности (резкий пик). Краевые артефакты усиливаются при высоком отношении активности опухоли к фону. Аналогичные выводы были получены в работе [Kidera et al., 2016] в экспериментальных исследованиях фантома NEMA IES

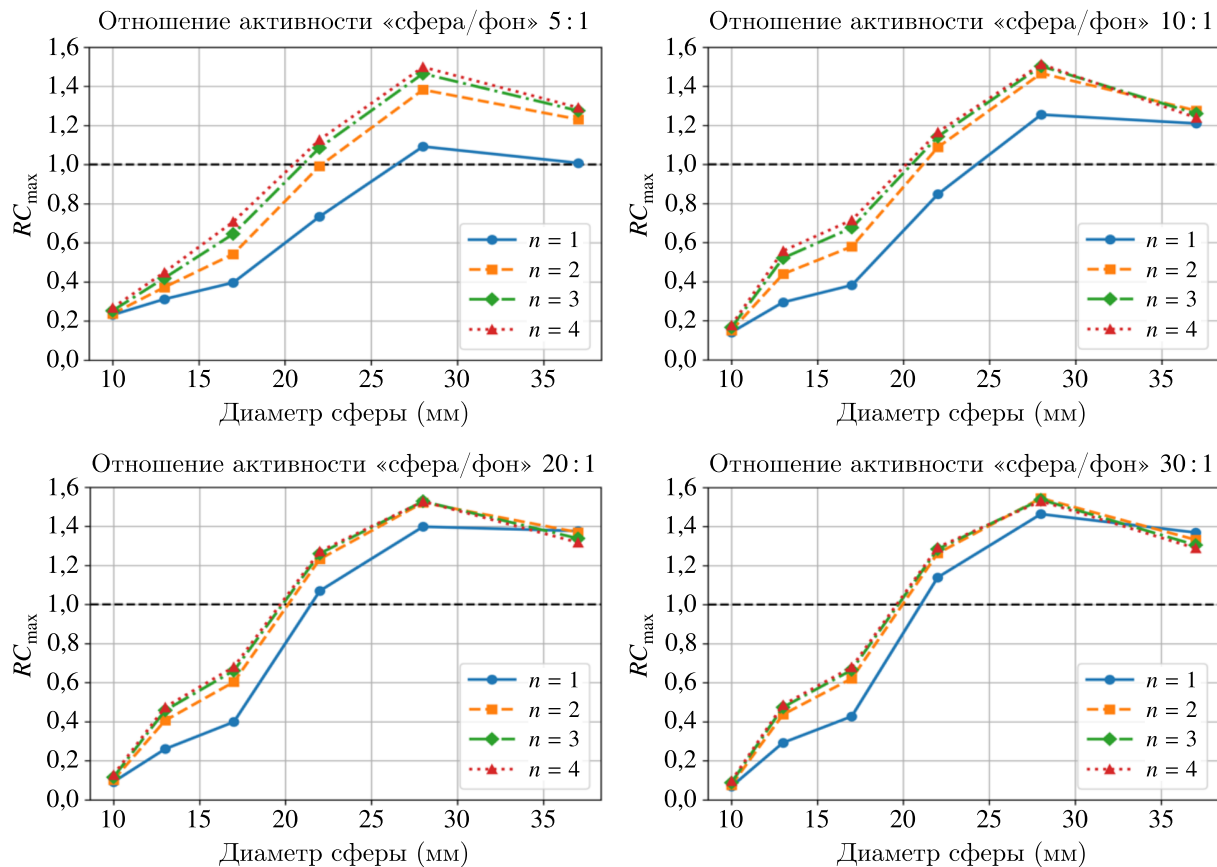


Рис. 7. Значения коэффициента восстановления ($RC_{\max}$) активности при применении постфильтрации в зависимости от диаметра сфер. Показаны данные для итераций $n = 1-4$ и различных значений отношения активности «сфера/фон» (5 : 1, 10 : 1, 20 : 1, 30 : 1)

в приложении к позитронной эмиссионной томографии. Эти артефакты существенно искажают количественные оценки $RC_{\max}$ и SUV.

Применение фильтрации является регуляризирующим фактором при решении обратной некорректной задачи реконструкции изображений, что приводит к устойчивости решения и уменьшает краевые артефакты. Из графиков $RC_{\max}$ на рис. 7 видно, что с увеличением числа итераций наблюдается конвергенция решения (практически нет роста шумовой компоненты), что важно для клинической практики. Этот эффект также прослеживается на изображениях реконструированных профилей (рис. 8). Однако, как видно из сравнения рис. 6 и рис. 8, для сфер диаметром 13 и 17 мм фильтрация приводит к существенному занижению решения в очагах с малым размером. В работе [Nuyts, 2014] отмечается, что фильтрация может свести на нет положительный эффект введения учета разрешения (Resolution Recovery) в алгоритм OSEM и привести к занижению количественных оценок активности в очагах. При этом важно отметить еще следующий момент, который вводит в заблуждение в отношении точности количественных оценок при решении с фильтрацией или без нее. Сравнивая профили при высоких отношениях активности в очагах 20 : 1 и 30 : 1, можно видеть, что без фильтрации (рис. 6) на изображении проявляются очаги маленького размера (13 и 17 мм), которые сглажены фильтрацией и практически не видны (рис. 8). Значение $RC_{\max}$ в этих очагах без фильтрации может достигать 1. Если задача состоит просто в обнаружении очагов малых размеров, то решение без фильтрации может иметь преимущество, если же речь идет о количественной оценке, то опираться на решение без фильтрации нельзя, потому что значение $RC_{\max}$, близкое к 1, является результатом ошибки, а именно результатом влияния краевых артефактов.

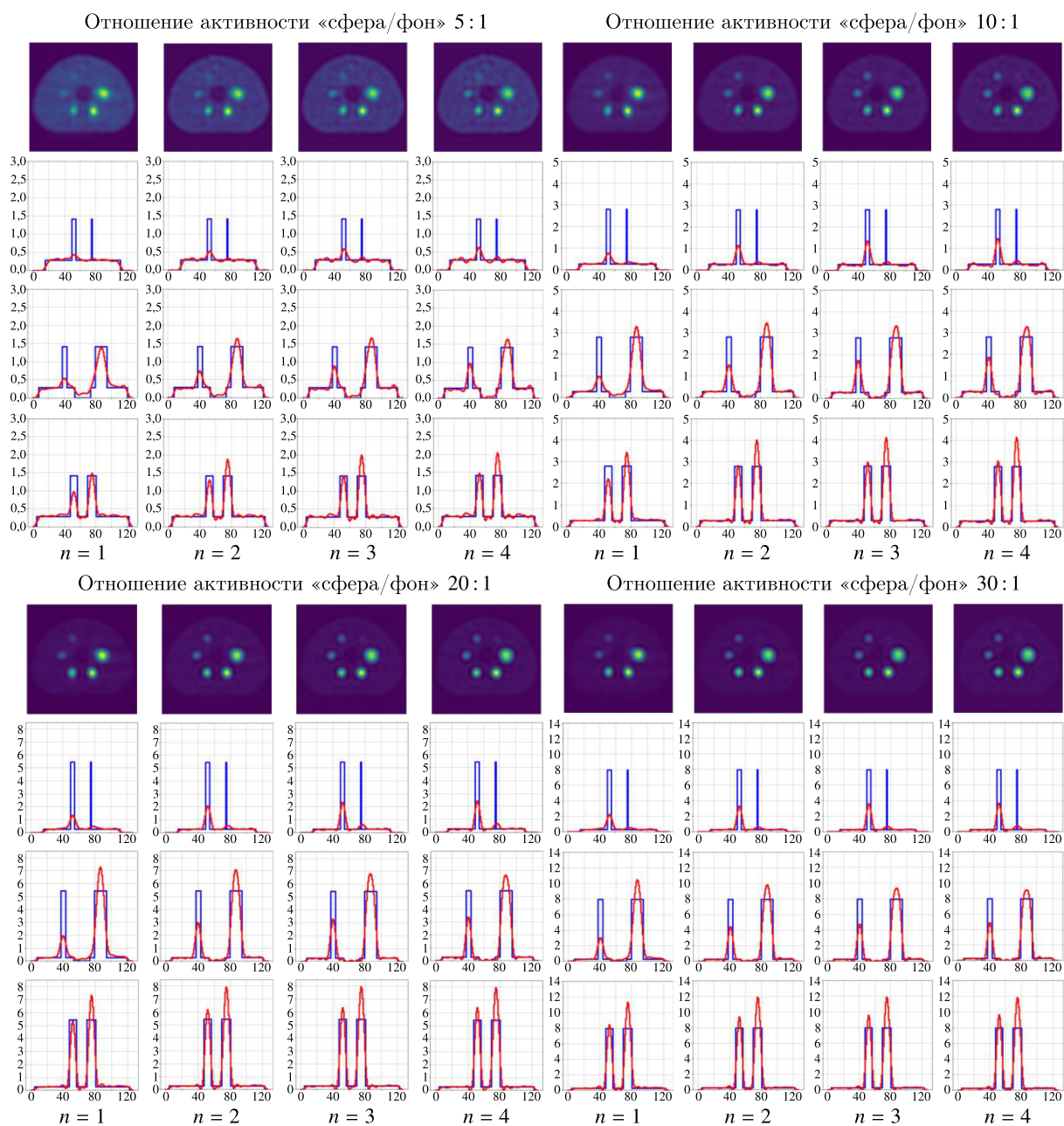


Рис. 8. Сравнение поперечных сечений (верхний ряд) и горизонтальных профилей активности (нижние ряды) в реконструированных изображениях с постфильтрацией. Представлены результаты для различных итераций ($n = 1-4$) и значений отношения активности «сфера/фон» (5:1, 10:1, 20:1, 30:1). Красная кривая — профиль, полученный после реконструкции, синяя — исходный профиль из цифровой модели. Профили построены по линиям, проходящим через центр верхних (10 и 13 мм), средних (17 и 37 мм) и нижних (22 и 28 мм) сфер. По осям графиков профилей: горизонтальная ось — индекс вокселя, вертикальная ось — значение активности в условных единицах. Масштабы вертикальной оси различаются между графиками для каждого случая отношения активностей

Данные исследования показали, что при использовании фильтрации оценки $RC_{\max}$ достаточно слабо зависели от отношения «очаг/фон». Этот факт имеет важное значение для клинической практики, поскольку заранее это отношение обычно неизвестно.

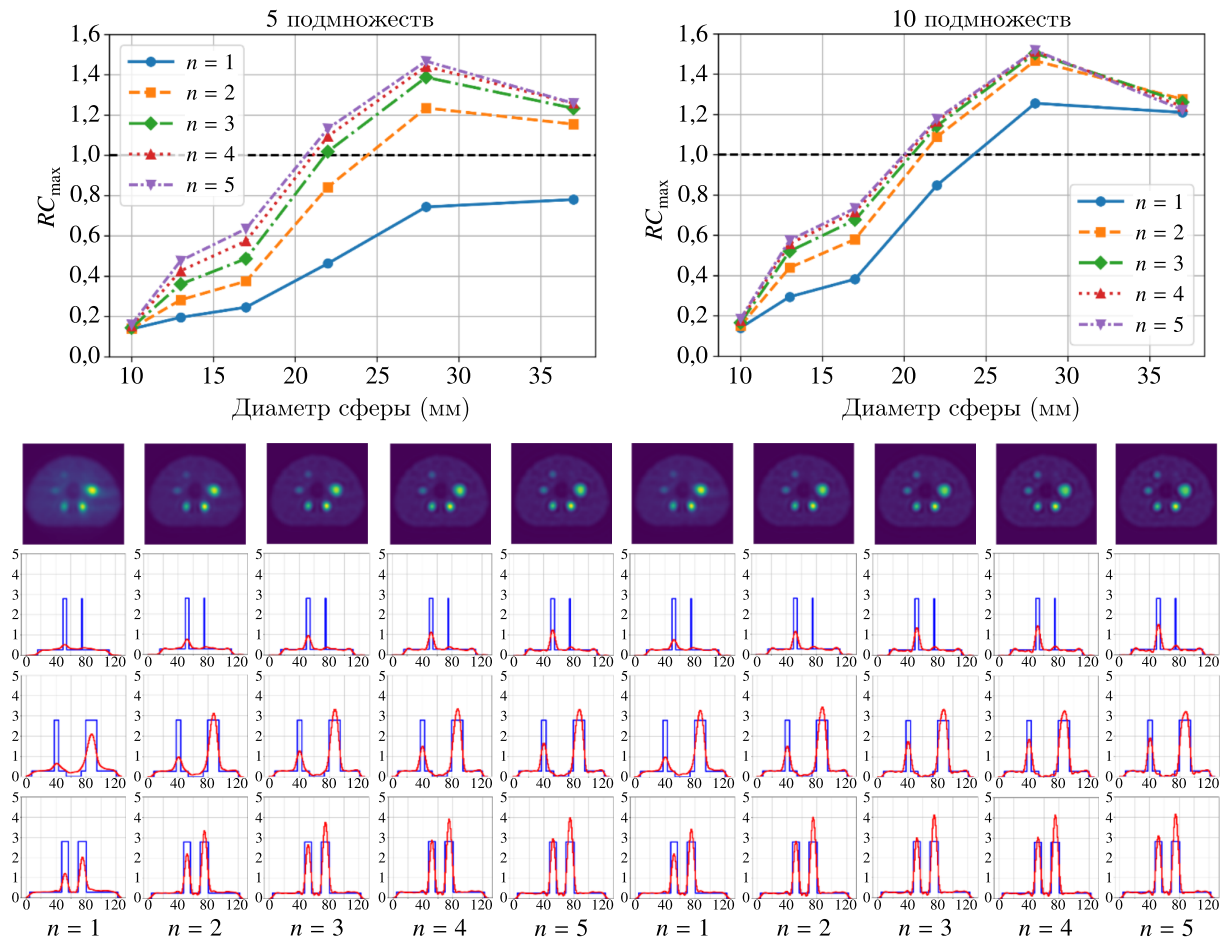


Рис. 9. Сравнение реконструкций, выполненных с различным числом подмножеств в алгоритме OSEM. Верхний ряд: значения коэффициента восстановления активности в зависимости от диаметра сфер при итерациях $n = 1-5$. Нижний ряд: поперечные сечения и горизонтальные профили активности, проходящие через центр верхних (10 и 13 мм), средних (17 и 37 мм) и нижних (22 и 28 мм) сфер. Левая колонка — реконструкция с использованием пяти подмножеств, правая — с десятью подмножествами. Красная кривая соответствует реконструированному изображению, синяя — истинному профилю. По осям графиков профилей: горизонтальная ось — индекс вокселя, вертикальная ось — значение активности в условных единицах

Варьируемыми параметрами алгоритма реконструкции OSEM являются число подгрупп (subsets) и число итераций. В руководстве EANM [Dickson et al., 2023] используется понятие «число обновлений» (number of updates), равное произведению числа подгрупп и числа итераций. Это число рекомендуется выбирать на основе фантомных измерений. Как видно из рис. 9, при одинаковом числе обновлений получают близкие решения.

По результатам данной работы получены значения коэффициентов RC_{max} в зависимости от диаметра сферического очага (табл. 2).

Эти результаты были применены к клиническому случаю ОФЭКТ/КТ исследования пациента в НМИЦ имени академика Мешалкина. В клиническом случае, представленном на рис. 1, максимальные размеры очагов составляли около 25 мм. Математическая обработка измеренных «сырых» данных выполнялась алгоритмом OSEM (10 подгрупп, 2 итерации), использовалась фильтрация Баттерворта. На основе результатов компьютерных исследований настоящей работы можно сделать вывод, что полученные количественные оценки SUV_{max} достаточно близки

Таблица 2. Поправочные коэффициенты при количественной оценке костных патологических очагов методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -пирфотехом в зависимости от диаметра очагов. Результаты получены в имитационном моделировании в соответствии со стандартным клиническим протоколом обследования: 120 проекций, алгоритм OSEM (10 подмножеств), фильтр Баттерворта 10-го порядка с частотой среза 0,48 циклов/см

Диаметр сферы, мм	10	13	17	22	28	37
Значение коэффициента $RC_{\max}$	0,1–0,2	0,4–0,5	0,6	1,1–1,2	1,4–1,5	1,3–1,4

к правильным значениям. Однако, если в аналогичных клинических исследованиях размеры поражений будут меньше 20 мм, необходимо делать поправку на соответствующее значение $RC_{\max}$ иначе оценка $SUV_{\max}$ может оказаться заниженной.

Следует отметить, что метод исследований с вещественным фантомом NEMA IEC, так же как и с его цифровым двойником, имеет ряд ограничений. Во-первых, используется упрощенная модель «тела». Пациенты отличаются по анатомическому строению и весу. Во-вторых, коэффициенты восстановления получают для очагов сферической формы. Как следует из недавней работы [Marquis et al., 2025], применимость этого метода имеет ограничения для несферических объемов. В-третьих, как указано в работе [Dickson et al., 2023], коэффициенты восстановления могут зависеть от места локализации очагов.

5. Заключение

При диагностических исследованиях методом ОФЭКТ/КТ предполагается, что уровень накопления РФП пропорционален активности исследуемых метаболических процессов в очагах. Целью количественной ОФЭКТ является установление числовых диапазонов, дифференцирующих здоровые и патологические состояния органов и тканей, например здоровые ткани костной системы, дегенеративно-дистрофические поражения и метастатические очаги. В настоящее время такими числовыми маркерами являются значения $SUV_{\max}$. И хотя основные поставщики оборудования для ОФЭКТ GE Healthcare, Siemens Healthineers, Hermes Medical Solution предлагают коммерческие программные пакеты для количественных оценок $SUV_{\max}$ в методе ОФЭКТ, существуют нерешенные математические проблемы, которые приносят неуверенность в точность этих оценок.

Рассматривая текущее состояние количественной ОФЭКТ, отметим, что поправки на частичный объем в виде коэффициентов восстановления RC , как правило, не присутствуют в коммерческом программном обеспечении сканеров. По результатам данной работы можно указать следующие рекомендации для получения количественных оценок при исследовании костных поражений методом ОФЭКТ/КТ с РФП ^{99m}Tc -пирфотех.

1. Предпочтительнее использовать постфильтрацию, которая стабилизирует решение и исключает краевые артефакты и зависимость от числа итераций, при этом достаточно 20 обновлений для достижения устойчивого решения.
2. Для получения количественной оценки накопленной активности в очагах, близких к сферической форме, необходимо полученные значения активности разделить на соответствующие коэффициенты $RC_{\max}$ в зависимости от размера очага. Значения коэффициентов представлены в табл. 2.

В целом результаты данных исследований показывают ограниченность алгоритмов OSEM, которые в настоящее время установлены на абсолютном большинстве функционирующих в мире

систем ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ. Необходимы теоретические разработки, направленные на развитие нового класса алгоритмов на основе байесовского подхода Maximum a Posteriori с использованием метода статистической регуляризации [Bertero et al., 2018]. Такие разработки ведутся, но они еще не доведены до практического использования.

Список литературы (References)

- Гурко М. А., Денисова Н. В. Моделирование сбора сырых проекционных данных в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии // Журнал технической физики. — 2022. — Т. 92, № 5. — С. 747–757.
- Gurko M. A., Denisova N. V. Modelirovanie sbora syrykh proektsionnykh dannykh v odnofotonnoi emissionnoi kompyuternoi tomografii [Modeling of the collection of “raw” projection data in single-photon emission computed tomography] // Journal of Technical Physics. — 2022. — Vol. 92, No. 5. — P. 747–757 (in Russian).
- Денисова Н. В. Математическое имитационное моделирование в ядерной медицине для оптимизации диагностической точности метода ОФЭКТ/КТ // Медицинская физика. — 2023. — № 3. — С. 45–62.
- Denisova N. V. Matematicheskoe imitatsionnoe modelirovanie v yadernoi meditsine dlya optimizatsii diagnosticheskoi tochnosti metoda OFEKT/KT [Mathematical simulation modeling in nuclear medicine for optimizing the diagnostic accuracy of SPECT/CT] // Medical Physics. — 2023. — No. 3. — P. 45–62 (in Russian).
- Денисова Н. В., Гурко М. А., Колинко И. П., Анишлес А. А., Сергиенко В. Б. Виртуальная платформа для имитационного компьютерного моделирования радионуклидной визуализации в ядерной кардиологии. Сравнение с клиническими данными // Digital Diagnostics. — 2023a. — Т. 4, № 3. — С. 492–508.
- Denisova N. V., Gurko M. A., Kolinko I. P., Ansheles A. A., Sergienko V. B. Virtualnaya platforma dlya imitatsionnogo kompyuternogo modelirovaniya radionuklidnoi vizualizatsii v yadernoi kardiologii. Svravnenie s klinicheskimi dannymi [Virtual platform for simulation-based computer modeling of radionuclide imaging in nuclear cardiology. Comparison with clinical data] // Digital Diagnostics. — 2023a. — Vol. 4, No. 3. — P. 492–508 (in Russian).
- Денисова Н. В., Нестерова А. В., Минин С. М., Анашбаев Ж. Ж., Красильников С. Э., Усов В. Ю. Разработка программных средств математического имитационного моделирования на основе клинических данных и фантомных исследований для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc ГМПАО // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2023b. — Т. 68, № 6. — С. 106–117.
- Denisova N. V., Nesterova A. V., Minin S. M., Anashbaev Zh. Zh., Krasilnikov S. E., Usov V. Yu. Razrabotka programmnukh sredstv matematicheskogo imitatsionnogo modelirovaniya na osnove klinicheskikh dannykh i fantomnykh issledovaniy dlya otsenki perfuzii golovnoho mozga i povysheniya kachestva izobrazhenii pri OFEKT/KT s ^{99m}Tc GMPAO [Development of software tools for mathematical simulation modeling based on clinical data and phantom studies for assessing brain perfusion and improving image quality in SPECT/CT with ^{99m}Tc -HMPAO] // Medical Radiology and Radiation Safety. — 2023b. — Vol. 68, No. 6. — P. 106–117 (in Russian).
- Денисова Н. В., Терехов И. Н. Математическое моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии: расчет планарных изображений // Медицинская физика. — 2015. — № 3. — С. 32–39.
- Denisova N. V., Terekhov I. N. Matematicheskoe modelirovanie protsedury obsledovaniya patsientov metodom OFEKT v kardiologii: raschet planarnykh izobrazhenii [Mathematical modeling of the patient examination procedure using SPECT in cardiology: calculation of planar images] // Medical Physics. — 2015. — No. 3. — P. 32–39 (in Russian).
- Нестерова А. В., Денисова Н. В. Подводные камни на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине // Журнал технической физики. — 2022. — Т. 92, № 7. — С. 1018–1027.
- Nesterova A. V., Denisova N. V. Podvodnye kamni na puti kolichestvennoi otsenki tyazhesti onkologicheskikh porazhenii v diagnosticheskoi yadernoi meditsine [Pitfalls in the quantitative assessment of oncological lesions severity in diagnostic nuclear medicine] // Journal of Technical Physics. — 2022. — Vol. 92, No. 7. — P. 1018–1027 (in Russian).
- Abadi E., Segars W. P., Tsui B. M. W., Kinahan P. E., Bottenus N., Frangi A. F., Maidment A., Lo J., Samei E. Virtual clinical trials in medical imaging: a review // J. Med. Imaging (Bellingham). — 2020. — Vol. 7, No. 4. — Art. 042805.
- Alqahtani M. M., Willowson K. P., Constable C., Fulton R., Kench P. L. Optimization of ^{99m}Tc whole-body SPECT/CT image quality: A phantom study // J. Appl. Clin. Med. Phys. — 2022. — Vol. 23, No. 4. — Art. e13528.

- Bailey D. L., Willowson K. P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications // J. Nucl. Med. — 2013. — Vol. 54, No. 1. — P. 83–89.
- Bertero M., Boccacci P., Ruggiero V. Inverse imaging with Poisson data: from cells to galaxies. — IOP Publishing Ltd, 2018.
- Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W. J., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W., Verzijlbergen F. J., Barrington S. F., Pike L. C., Weber W. A., Stroobants S., Delbeke D., Donohoe K. J., Holbrook S., Graham M. M., Testanera G., Hoekstra O. S., Zijlstra J., Visser E., Hoekstra C. J., Pruim J., Willemsen A., Arends B., Kotzerke J., Bockisch A., Beyer T., Chiti A., Krause B. J. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2015. — Vol. 42, No. 2. — P. 328–354.
- Dickson J. C., Armstrong I. S., Gabiña P. M., Denis-Bacelar A. M., Krizsan A. K., Gear J. M., Van den Wyngaert T., de Geus-Oei L. F., Herrmann K. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2023. — Vol. 50. — P. 980–995.
- Gnesin S., Leite Ferreira P., Malterre J., Laub P., Prior J. O., Verdun F. R. Phantom validation of Tc-99m absolute quantification in a SPECT/CT commercial device // Comput. Math. Methods Med. — 2016. — Art. 4360371.
- Kidera D., Kihara K., Akamatsu G., Mikasa S., Taniguchi T., Tsutsui Y., Takeshita T., Maebatake A., Miwa K., Sasaki M. The edge artifact in the point-spread function-based PET reconstruction at different sphere-to-background ratios of radioactivity // Ann. Nucl. Med. — 2016. — Vol. 30, No. 2. — P. 97–103.
- Kupitz D., Wissel H., Wuestemann J., Bluemel S., Pech M., Amthauer H., Kreissl M. C., Grosser O. S. Optimization of SPECT/CT imaging protocols for quantitative and qualitative 99mTc SPECT // EJNMMI Phys. — 2021. — Vol. 8, No. 1. — Art. 57.
- Lange K., Carson R. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography // Journal of Computer Assisted Tomography. — 1984. — Vol. 8, No. 2. — P. 306–316.
- Marquis H., Schmidlein C. R., de Nijs R., Mínguez Gabiña P., Gustafsson J., Kayal G., Ocampo Ramos J. C., Carter L. M., Bailey D. L., Kesner A. L. MIRD Pamphlet No. 32: A MIRD recovery coefficient model for resolution characterization and shape-specific partial-volume correction // Journal of Nuclear Medicine. — 2025. — Vol. 66, No. 3. — P. 457–465.
- Marquis H., Willowson K. P., Bailey D. L. Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates // Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol. — 2023. — Vol. 11, No. 1. — P. 44–54.
- Nuyts J. Unconstrained image reconstruction with resolution modelling does not have a unique solution // EJNMMI Physics. — 2014. — Vol. 1. — Art. 98.
- Piowarska-Bilska H., Supińska A., Birkenfeld B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging? // EJNMMI Phys. — 2022. — Vol. 9, No. 1. — Art. 8.
- Shepp L. A., Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography // IEEE Transactions on Medical Imaging. — 1983. — Vol. 1. — P. 113–122.
- Van den Wyngaert T., Strobel K., Kampen W. U., Kuwert T., van der Bruggen W., Mohan H. K., Gnanasegaran G., Delgado-Bolton R., Weber W. A., Beheshti M., Langsteger W., Giammarile F., Mottaghy F. M., Paycha F. EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy // EJNMMI. — 2016. — Vol. 43, No. 9. — P. 1723–1738.
- Zhang S., Wang X., Gao X., Chen X., Li L., Li G., Liu C., Miao Y., Wang R., Hu K. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine // Sig. Transduct. Target Ther. — 2025. — Vol. 10. — Art. 1.