КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2026 Т. 18 № 5 С. 1365–1377
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1365-1377

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 519.8

Реконструкция морфологии астроцитов методом быстрого марша с новым профилем скорости

Л. Н. Гославский[1,2,a], А. Р. Браже[1,2,b]

[1]Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
[2]Отдел редокс-биологии, ГНЦ «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН»,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

E-mail: [a] goslavskiyln@my.msu.ru, [b] brazhe@biophys.msu.ru

Получено 11.11.2025.
Принято к публикации 09.12.2025.

Астроциты, ключевой тип клеток глии центральной нервной системы, характеризуются сложной трехмерной морфологией, которая тесно связана с их многочисленными функциями и меняется при развитии, адаптационной пластичности и патологии. Автоматизированная реконструкция этой морфологии из конфокальных микроскопических изображений остается методической проблемой из-за высокого пространственного разнообразия отростков, зашумленности данных и отсутствия специализированных открытых инструментов. Представлен новый алгоритм для автоматической реконструкции морфологии астроцитов, основанный на комбинации многомасштабного анализа анизотропности и метода быстрого марша. Основное нововведение заключается в построении профиля скорости для уравнения эйконала через нормировку отклика фильтра Сато на величину проекции градиента яркости на направление, перпендикулярное центральной линии отростков, позволяя эффективно выделять осевые линии отростков разного калибра. Для параметризации получаемых деревьев использовались топологические морфологические дескрипторы и анализ степенного распределения узлов графа. Алгоритм был валидирован на открытом наборе данных изображений астроцитов разных стадиях созревания морфологии в ходе развития. Показано, что распределение весов узлов реконструкции подчиняется степенному закону, показатель которого монотонно уменьшается с возрастом, отражая увеличение иерархической упорядоченности морфологии. Низкоразмерное UMAP-представление портретов персистентности, построенных на основе реконструкций, выявило четкую «ось созревания», вдоль которой кластеризуются клетки в соответствии с возрастом животного. Предложенный метод предоставляет эффективный инструмент для количественного анализа трехмерной архитектуры астроцитов, что может найти применение в исследованиях роли астроцитов в работе центральной нервной системы.

Ключевые слова: астроциты, морфология, метод быстрого марша

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-44-00103.

© 2026 Лев Николаевич Гославский, Алексей Рудольфович Браже
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.

COMPUTER RESEARCH AND MODELING
2026 VOL. 18 NO. 5 P. 1365–1377
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1365-1377

Ки&М

ANALYSIS AND MODELING OF COMPLEX LIVING SYSTEMS

UDC: 519.8

Reconstruction of astrocyte morphology based on the fast marching method with a new speed profile

L. N. Goslavskiy[1,2,a], A. R. Brazhe[1,2,b]

[1]Lomonosov Moscow State University,
1/12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia
[2]Department of redox biology, Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
16/10 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117997, Russia

E-mail: [a] goslavskiyln@my.msu.ru, [b] brazhe@biophys.msu.ru

Received 11.11.2025.
Accepted for publication 09.12.2025.

Astrocytes, a key type of macroglial cell in the central nervous system, are characterized by a complex three-dimensional morphology that is closely linked to their function and undergoes changes during development, plasticity, and pathology. Automated quantitative reconstruction of this morphology from confocal microscopy images remains a methodological challenge due to the high spatial diversity of processes, data noise, and the lack of specialized open-source tools. This paper presents a novel algorithm for the automatic reconstruction of astrocyte morphology, based on a combination of multi-scale anisotropy analysis and the fast marching method. The core innovation lies in constructing a speed profile for the eikonal equation by normalizing the response of the Sato filter with the magnitude of the brightness gradient projection onto the direction perpendicular to the branch centerline. This approach effectively highlights the medial axes of processes of varying calibers. The reconstruction is achieved by building a graph from the trajectories of gradient descent on a time-of-arrival map initiated from the cell soma. For parameterizing the resulting trees, topological morphological descriptors and an analysis of the power-law distribution of the leaf count of the graph nodes were used. The algorithm was validated on an open dataset of hippocampal astrocyte images from rats at different postnatal developmental stages. It is shown that the distribution of node weights in the reconstructions follows a power law, whose exponent monotonically decreases with age, reflecting an increase in the hierarchical order of the morphology. A low-dimensional UMAP representation of persistence images, constructed from the reconstructions, revealed a clear “maturation axis” along which cells cluster according to the animal’s age. The proposed method provides a reliable open-source tool for the objective quantitative analysis of complex three-dimensional astrocyte architecture, which is essential for research in developmental neurobiology, astroglial physiology.

Keywords: astrocytes, morphology, fast marching method

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 5, pp. 1365–1377 (Russian).
This work was supported by RSF grant 23-44-00103.

© 2026 Lev N. Goslavskit, Alexey R. Brazhe
This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Введение

Астроциты — наиболее многочисленные глиальные клетки центральной нервной системы млекопитающих. Они участвуют в метаболической поддержке нервной ткани, поддержании гомеостаза внеклеточной среды, захвате нейромедиаторов, регуляции синаптической передачи и формировании гематоэнцефалического барьера. Для астроцитов серого вещества характерна морфология, включающая тело клетки (сому), от которой отходят несколько крупных ветвей первого порядка, которые затем обильно ветвятся, проникая мельчайшими отростками во все межклеточные пространства нервной ткани, размером больше синаптической щели [Kay et al., 2025; Baldwin et al., 2024]. В ходе первых дней постнатального развития будущие астроциты серого вещества активно мигрируют и пролиферируют в центральной нервной системе, колонизируя доступное пространство среди нейронов и кровеносных сосудов, при этом, по-видимому, внешние факторы межклеточного взаимодействия и экстрасинаптические нейротрансмиттеры, такие как гамма-аминомасляная кислота, запускают формирование характерной разветвленной морфологии [Clavreul et al., 2019; Cheng et al., 2023]. Установление контактов с конкретным нейрональным окружением формирует специфический морфологический ландшафт астроцитов, характерный, например, для различных функциональных зон гиппокампа [Viana et al., 2023]. Разветвленное строение позволяет астроцитам устанавливать контакты со множеством синапсов и кровеносными сосудами, что составляет структурную основу их функциональной роли в нервной ткани. Морфологические перестройки астроцитов тесно связаны с патологическими состояниями: атрофия, уменьшение размера и ретракция отростков наблюдаются при стрессе, депрессии и нейродегенеративных заболеваниях [Lee et al., 2022; Li et al., 2024; Blanco-Suárez et al., 2017; Zhou et al., 2019a; Zhou et al., 2019b]. Таким образом, для понимания роли астроцитов в норме и патологии требуется способ количественного описания структурных характеристик, отражающих особенности ветвления их отростков. Эта задача решается с помощью морфологической реконструкции — создания трехмерных моделей клеток на основе данных микроскопии. Популярным инструментом для решения этой задачи является коммерческое программное обеспечение Imaris (Bitplane), однако описание алгоритмов и детали их реализации недоступны для пользователей. Реже используются свободно распространяемые программные инструменты, разработанные преимущественно для анализа нейронов. Однако морфология астроцитов существенно отличается от нейронной. Их отростки характеризуются значительно большим разбросом пространственных масштабов: от крупных ветвей, диаметр которых измеряется в микрометрах, до тончайших листочков, размер которых находится за дифракционным пределом разрешающей способности световой микроскопии, так как их диаметр составляет десятки нанометров. В ряде случаев отростки астроцитов имеют также более сложный характер ветвления. Перечисленные особенности морфологии астроцитов препятствуют прямому применению алгоритмов, разработанных для анализа относительно гомогенных морфологий нейронов. Таким образом, очевидна актуальность создания новых методов с открытым исходным кодом, адаптированных к особенностям морфологии астроцитов.

Результатом реконструкции морфологии является направленный граф, отражающий ветвление отростков от сомы к их концевым участкам. Полученное дерево отростков уже поддается как анализу с позиций параметров, непосредственно связанных с геометрией клетки, таких как анализ по Шоллю (зависимость количества отростков, пересекаемых окружностью определенного радиуса с центром в соме от радиуса), так и, как математический объект, анализу с точки зрения теории графов и прикладной топологии [Lewis, Marshall, 2023; Kanari et al., 2018]. В последнем случае используется топологический дескриптор морфологии, включающий бар-коды топологической персистентности и персистентные изображения. Последние, после применения методов понижения размерности, могут быть использованы для прямого сравнения морфологий

между собой, что позволяет объективно оценивать морфологические изменения, упомянутые ранее, такие как атрофия и ретракция отростков.

В настоящей работе предлагается новый алгоритм для автоматической реконструкции морфологии астроцитов. В его основе лежит популярная схема с методом быстрого марша [Sethian, 1996]: определяется точка или множество точек, которые будут формировать один или несколько корней строящегося дерева. Полученное множество используется для инициализации метода быстрого марша, который моделирует распространение фронта волны согласно уравнению эйконала в скалярном поле скоростей, и каждой точке пространства сопоставляется время задержки прихода фронта волны. Кривые градиентного спуска по поверхности времени задержки соответствуют кратчайшим геодезическим путям в заданном пространстве. Варианты данного алгоритма довольно широко используются для построения оптимальных траекторий беспилотных устройств на суше и на море [Garrido et al., 2017; Garrido et al., 2020; Zhang et al., 2023], сегментации изображений [Forcadel et al., 2008], моделирования роста опухолей [Konukoglu et al., 2007]. Фактически алгоритм реконструкции основывается на том предположении, что если профиль скорости отражает реальную морфологию отростков клетки в пространстве, то большинство путей градиентного спуска будут проходить по реальным отросткам. Это возможно при условии, что скорость распространения в отростках максимальна, а вне клетки — минимальна. Таким образом, задача разработки алгоритма реконструкции сводится к поиску оптимального отображения из исходного изображения как трехмерного тензора яркости вокселей к тензору амплитуд скоростей распространения волны для метода быстрого марша. При этом желательно, чтобы максимумы профиля скорости соответствовали центральным линиям отростков, так как в этом случае будет формироваться эффективный скелет реконструируемой морфологии, поскольку большинство путей градиентного спуска будут тяготеть именно к этим областям, отражая максимальную скорость распространения и, следовательно, минимальную задержку прихода фронта. Метод быстрого марша нередко используется для сегментации протяженных структур со сложной формой, для сегментации и отслеживания движущихся морских беспозвоночных [Inoue et al., 2022], кровеносных сосудов [Liao et al., 2013; Jia, Zhuang, 2019] и отдельных отростков нейронов [Yang et al., 2019; Zhang et al., 2010].

Интерпретация яркости вокселей напрямую как скорости распространения, как правило, не приводит к удовлетворительным результатам из-за присутствия шума и невысокого контраста тонких отростков относительно фона. Популярным подходом является увеличение контраста вытянутых структур за счет анизотропной фильтрации так называемыми фильтрами сосудистости (vesselness filters), которые изначально использовались для улучшения изображений сосудов в глазном дне [Sato et al., 1998; Frangi et al., 1998; Jerman et al., 2015]. Данные фильтры основаны на соотношениях собственных значений локальных матриц Гессе для яркости — в трехмерном изображении каждому вокселю можно сопоставить матрицу 3×3, содержащую вторые частные производные яркости по координатам:

$$H(I) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 I}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 I}{\partial z^2} \end{pmatrix}. \quad (1)$$

Собственные векторы $\{w_i\}$ и значения $\{\lambda_i\}$ такой матрицы отражают локальную ориентацию объектов на изображении. Для трехмерных изображений $\{\lambda_i\}$ обычно сортируют таким образом, что $|\lambda_3| > |\lambda_2| > |\lambda_1|$. При анализе ярких структур на темном фоне собственному значению с максимальным абсолютным значением и отрицательным λ_3 соответствует вектор, ориентированный вдоль максимального градиента яркости, то есть поперек длинной оси вытянутой структуры, а наименьшему по модулю значению λ_1 соответствует вектор, направленный вдоль

минимального изменения яркости, то есть вдоль вытянутой структуры. Абсолютное значение отношения $\left|\frac{\lambda_3}{\lambda_1}\right|$ определяет локальную степень анизотропии пространства. Фильтры сосудистости основаны на таких соотношениях собственных значений: для линейной (трубчатой) структуры выполняется условие $|\lambda_1| \approx 0$, $\lambda_2 \approx \lambda_3 \ll 0$, тогда как для сферического объекта выполняется условие $|\lambda_3| \approx |\lambda_2| \approx |\lambda_3|$.

Производные яркости, как правило, рассчитываются за счет свертки исходного изображения с производной фильтра Гаусса:

$$H(I, \sigma) = \begin{pmatrix} I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial x^2} & I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial x \partial y} & I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial x \partial z} \\ I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial y \partial x} & I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial y^2} & I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial y \partial z} \\ I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial z \partial x} & I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial z \partial y} & I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial z^2} \end{pmatrix}, \quad (2)$$

причем стандартное отклонение фильтра σ_j задает пространственный масштаб структур, к которым будет чувствителен фильтр. Стандартным подходом объединения информации о разных масштабах является выбор в каждой точке максимального значения фильтра.

Для реконструкции морфологии важно отследить скелетные части всех отростков (срединные линии) и точки их ветвления, что может быть осложнено неоднородной яркостью отростков на различных масштабах и различными уровнями контраста, особенно в условиях шума. При этом классические алгоритмы исходят из близости локальных структур к идеализированным изотропным волокнам, что может не всегда отражать реальную морфологию с переменным диаметром и степенью осевой симметрии отростка, к тому же отклики классических фильтров сосудистости имеют низкие значения в точках ветвления отростков.

Одним из подходов решению этих проблем является использование машинного обучения и обобщенных моделей отростков. В частности, Сантамария-Панг и соавторы [Santamaría-Pang et al., 2015] используют классификацию вокселей в пространстве признаков на основе собственных значений локальных матриц Гессе: в этой работе применяется метод опорных векторов, использующий данные ручной разметки на отдельных участках анализируемого изображения для прямого предсказания принадлежности вокселя к скелету и точкам ветвления. Это позволяет повысить устойчивость к шуму и неоднородностям реальной морфологии дендритов. На следующем этапе топологическая репрезентация дендритного дерева в данной работе строится на основе метода быстрого марша [Sethian, 1996], где в качестве поля скорости используется функция расстояния от границ сегментированного на предыдущем этапе объема, обеспечивающая более быстрое распространение фронта вдоль центральной линии и, соответственно, привязывающая линии градиентного спуска к осевым линиям дендритов. Поскольку данный алгоритм ориентирован на реконструкцию нейрональных дендритов, диаметры которых различаются не столь сильно, как отростки астроцитов, в нем не производится явное применение многомасштабных фильтров, но точки, принадлежащие дендритам разной толщины, должны использоваться в обучающей выборке.

Альтернативный подход к реконструкции нейрональной морфологии с использованием многочастичной фильтрации был предложен в работе [Radojević, Meijering, 2019]. В этой работе в качестве затравочных точек выбирались воксели, в которых значение фильтра Франги (в каждой точке выбирался пространственный масштаб, который давал наибольший отклик фильтра) было максимальным в его локальном цилиндрическом окружении (радиус цилиндра — $3\sigma_j$, длина — $1\sigma_j$), ориентация совпадала с ориентацией собственного вектора v_{1j}, соответствующего минимальному по модулю собственному значению матрицы Гессе (λ_{1j}, где σ_j — локальный пространственный масштаб). Далее рассматривались треки, стартующие в затравочных точках

и следующие вдоль локальных ориентаций v_{1j}. Финальная реконструкция строилась за счет объединения «пучков» треков, проходящих через элементарные объемы, и расчета минимальных путей вдоль объединенных треков. Благодаря ансамблевому подходу такой подход устойчив к шуму и эффективен для отслеживания слабых и извилистых отростков, однако этап многочастичной фильтрации требователен к вычислительным ресурсам.

Ранее мы предложили метод моделирования морфологии разветвленных структур на основе метода быстрого марша в стохастическом профиле скорости [Kriuchechnikova et al., 2025]. В этой работе мы рассматриваем альтернативное применение аналогичного алгоритма: реконструкцию морфологии астроцитов. Предлагаемый в настоящей работе алгоритм в определенном смысле объединяет оба описанных подхода: как и в [Santamaría-Pang et al., 2015], для реконструкции топологии используется метод быстрого марша с последующим поиском путей градиентного спуска, однако профиль скорости в предлагаемом методе не зависит от сегментации изображения на отростки и фон; в то же время многократное использование одного и того же пути градиентного спуска для большого числа начальных точек может интерпретироваться как вариант ансамблевого подхода.

Методы

Описание алгоритма

Основным нововведением предлагаемого алгоритма является улучшенный способ задания профиля скорости для уравнения эйконала и, соответственно, метода быстрого марша, обеспечивающий преимущественное распространение фронта вдоль осевых линий отростков (рис. 1). Проекции локальных градиентов яркости изображения $\|V_g(\sigma_j)\|$ на собственный вектор матрицы Гессе v_3, соответствующий максимальному по модулю собственному значению λ_3, перпендикулярны центральной линии протяженной яркой структуры и указывают на нее, меняя знак при переходе (рис. 1, *в*). Таким образом, магнитуды проекций градиента яркости на v_3 минимальны вдоль центральных линий отростков. Тогда отношение отклика анизотропного фильтра, например Сато [Sato et al., 1998], к магнитуде проекций градиентов яркости $\frac{S(\sigma_j)}{\|V_g(\sigma_j)\|+\epsilon}$ будет эффективно выделять области, где на заданном пространственном масштабе одновременно находится анизотропная структура (высокий отклик анизотропного фильтра), и эта область лежит около центральной линии данной структуры (низкое значение $\|V_g(\sigma_j)\|$). Здесь ϵ — небольшая константа, регулирующая поведение выражения при стремящихся к нулю значениях градиента, в работе использовалось значение $\epsilon = 0{,}05$. Это наблюдение проиллюстрировано для трех различных пространственных масштабов на (рис. 1, *б*, *г*). Исходя из того, что, в отличие от шума, реальные структуры обычно имеют близко расположенные локальные максимумы в нескольких соседних пространственных масштабах, многомасштабное представление реализовано через простое сложение профилей скорости для всех пространственных масштабов:

$$V = \sum_j \frac{S(\sigma_j)}{\|V_g(\sigma_j)\| + \epsilon}.$$

Схема последовательных шагов предлагаемого алгоритма показана на рис. 2: исходному изображению (а) сопоставляется профиль скорости (б), определяется множество точек, соответствующих соме астроцита, поверхность сомы служит источником распространяющейся волны в методе быстрого марша, создавая пространственную карту задержек (в). Сома автоматически сегментировалась следующим образом: находился центр клетки как взвешенное яркостью вокселей среднее значение координат точек, принадлежащих астроциту, после чего выбиралась область, прилежащая к центру, с близкой яркостью вокселей. На следующем этапе сходящиеся

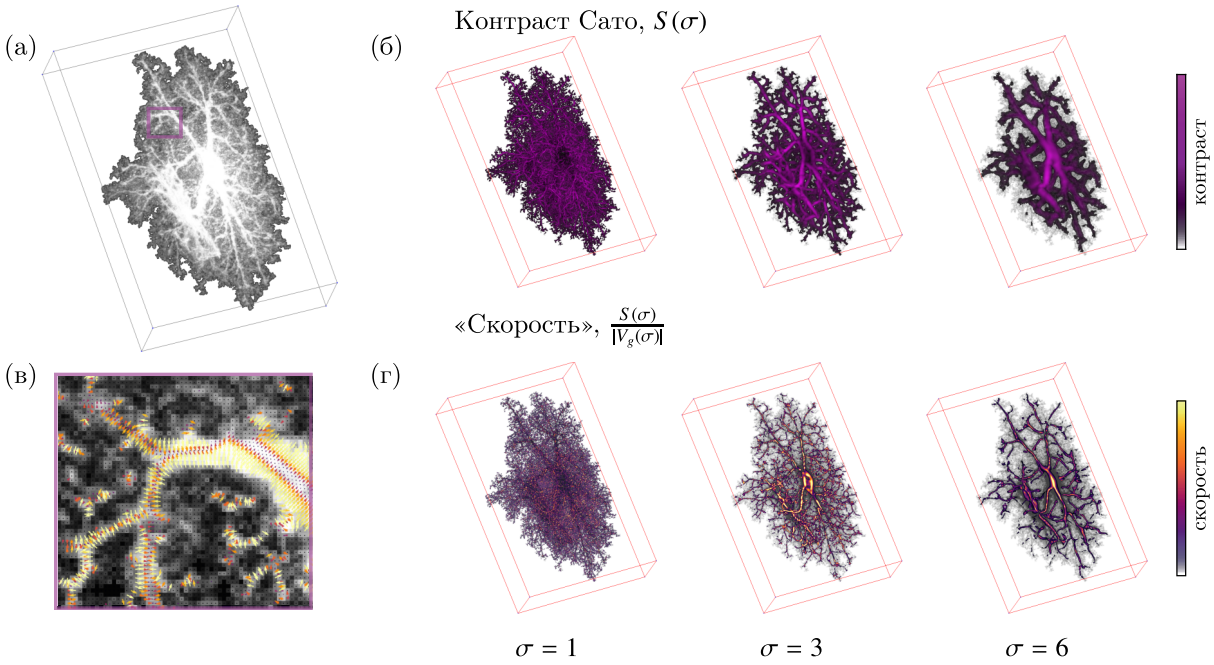


Рис. 1. Контраст анизотропности и проекции градиента яркости на собственные векторы матрицы Гессе. (а) Исходное 3D-изображение астроцита. Рамкой выделена выбранная для визуализации область интереса для панели (в). (б) Карты контраста фильтра Сато $S(\sigma)$, рассчитанные для трех различных пространственных масштабов: $\sigma = 1$, выделяющий тонкие отростки; $\sigma = 3$, выделяющий основные ветви; $\sigma = 6$, выделяющий крупные сегменты и сому. Яркость пикселя соответствует степени подобия локальной окрестности трубчатой структуре заданного диаметра. (в) Для области интереса, выбранной на панели (а), представлено поле проекций градиента яркости на собственные векторы локальных матриц Гессе $V_g(\sigma)$, соответствующие минимальному собственному значению. Длина вектора и цветовая шкала отражают отклик фильтра сосудистости в каждой точке. (г) Карты скалярного поля скорости $F(\sigma) = \frac{S(\sigma)}{|V_g(\sigma)|}$ для трех различных пространственных масштабов. Светлые области соответствуют высокой скорости распространения (центры отростков), а темные — низкой (фон)

пути градиентного спуска из точек исходного объекта, как правило, проходят через центральные области отростков. Направленный граф, составленный из таких путей, и является искомой реконструкцией морфологии. Таким образом, корни такого графа, представляющего собой «лес» деревьев, располагаются на поверхности сомы, а листья, то есть узлы графа, не имеющие дочерних узлов, — на периферии. Удобной мерой, характеризующей полученные деревья, является число листьев, достижимых из данного узла, если двигаться только от родительских узлов к дочерним, определим это как вес узла. По построению дерева эта величина отражает, насколько часто заданный узел был частью путей градиентного спуска. При наличии шума в исходном изображении узлы с низким числом достижимых листьев могут отражать слабо разрешенные участки морфологии, тогда как тяжелые узлы, то есть узлы с большим числом достижимых листьев, скорее всего, соответствуют более крупным, хорошо разрешимым отросткам, отражающим консенсус в схождении путей градиентного спуска (рис. 2, *д*). Далее анализировались именно остовные деревья, то есть содержащие только узлы с весом не менее заданного порога.

Пример реализации предлагаемого подхода доступен в виде электронной рабочей тетради, доступной по ссылке https://gist.github.com/abrazhe/5a75dbd66c4947122e23f0080439a27c. В рабочей тетради содержится ссылка для быстрого запуска кода на платформе Google Colab, не требуя установки на компьютер пользователя. Как и в других подходах, основанных на анизотропных фильтрах, наибольшая вычислительная нагрузка алгоритма заключается в вычислении собственных векторов и значений локальных матриц Гессе. Алгоритм использует несколько простран-

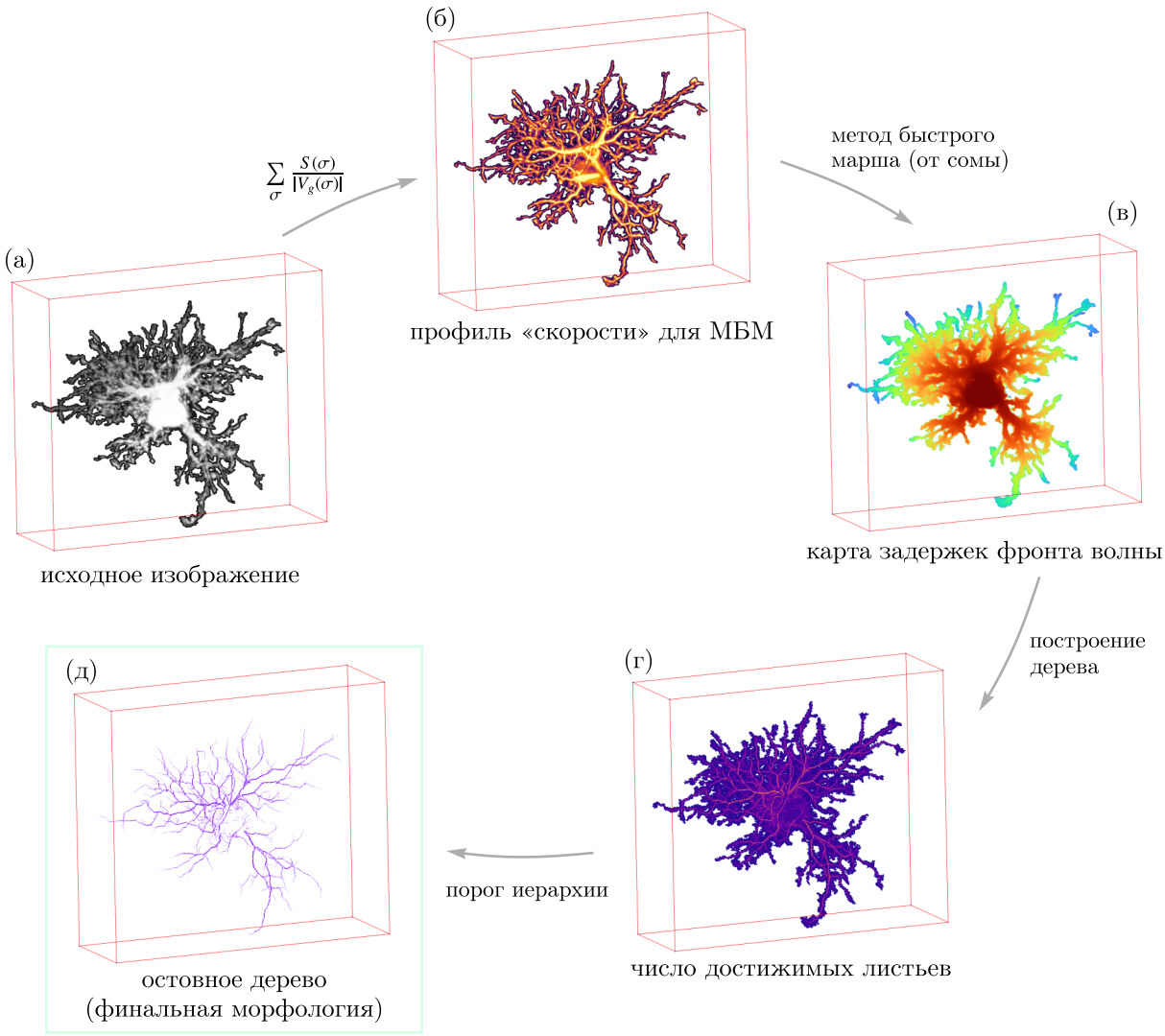


Рис. 2. Схема алгоритма реконструкции морфологии на примере одной клетки. (а) Исходное 3D-изображение астроцита. (б) Пространственный профиль скорости $F(x)$ для уравнения эйконала, рассчитанный по предлагаемому методу, обеспечивая преимущественное распространение фронта вдоль отростков. (в) Карта времени прихода волны от сомы, полученная с помощью МБМ; цветовая шкала отражает время распространения фронта от сомы (красный) к периферии (синий). (г) Визуализация веса всех узлов, т. е. количества достижимых листьев, полученного дерева; яркость каждого вокселя соответствует количеству путей градиентного спуска, проходящих через него от периферии к соме, что также отражает количество терминальных сегментов (листьев), поддерживаемых данной ветвью. (д) Остовное дерево, то есть подграф полного дерева, который содержит только узлы с весом (числом поддерживаемых листьев) не менее заданного порога; остовное дерево берется как итоговое графовое представление морфологии

ственных масштабов, но в каждый момент времени в оперативной памяти хранятся только сам трехмерный массив исходного изображения, текущий профиль скорости, а также тензоры для собственных значений и векторов на текущем пространственном масштабе. Для типичного изображения размером $80 \times 500 \times 500$ вокселей в стандартной среде выполнения (runtime) платформы Google Colab расчет массива скоростей для быстрого марша занимает 10–12 минут, однако использование вычислений на графическом ускорителе (среда выполнения T4 GPU) с применением библиотеки `cupy` (https://cupy.dev/) уменьшает время расчета в 2 раза — до 5 минут. Расчет массива скоростей на стандартном ноутбуке без выделенной видеокарты (32 Гб оперативной памяти,

процессор Intel®Core™ Ultra 9 285H, 2 ГГц) также занимает около 10 минут. Расчет самого дерева в среде Colab занимает около 5 минут, на ноутбуке — около 1,5 минут из-за более быстрого доступа к оперативной памяти. Следует отметить, что на данном этапе специальных усилий по оптимизации скорости выполнения не предпринималось, за исключением использования библиотеки `cupy`.

Параметризация реконструированных морфологий

Степень иерархичности получаемых реконструкций оценивали по степенному распределению веса узлов в остовных деревьях. Паттерны ветвления астроцитов количественно описывали при помощи топологических морфологических дескрипторов [Kanari et al., 2018; Kanari et al., 2019].

Использованные наборы данных

В работе использовался открытый набор данных (https://www.cellimagelibrary.org/project/P1230) по морфологии астроцитов, собранный в рамках работы о формировании зрелой морфологии астроцитов в ходе постнатального развития [Bushong et al., 2004]. Этот набор данных представляет собой конфокальные флуоресцентные 3D-изображения с высоким разрешением астроцитов гиппокампа крыс, заполненных флуоресцентным красителем через патч-пипетку. Фиксировались астроциты на разных стадиях постнатального развития животных. Данный набор данных удобен для валидации алгоритма, поскольку содержит изображения с хорошим качеством, собранные в максимально стандартизированных условиях и отражающие явно видимые изменения морфологии в хоте онтогенеза.

Результаты

Для демонстрации возможностей предложенного алгоритма была выполнена реконструкция морфологий астроцитов из общедоступного набора данных изображений гиппокампа крыс на разных стадиях постнатального развития. Основной задачей было оценить способность алгоритма воспроизводить как сложную ветвистую структуру клеток со сформированной морфологией, так и структуру развивающихся клеток, отличающихся от зрелых по форме и числу отростков. Визуальное наложение получаемых в результате остовных деревьев на исходные изображения наглядно показывает применимость алгоритма для астроцитов всех возрастов (рис. 3, *а*). Далее остовные деревья конвертировались в так называемые штрих-коды [Kanari et al., 2018], отражающие радиальное расстояние до корня от точки начала (концевые участки) и до окончания (точка присоединения к более крупному поддереву или корню) каждого сегмента морфологии. Наглядно видны увеличение общего числа концевых участков и их удаленность от сомы с возрастом животного (рис. 3, *б*). Для возможности сравнения между собой морфологий штрих-коды переводились в формат диаграмм персистентности и далее в так называемые портреты персистентности, как гауссовская модель плотности точек [Kanari et al., 2019]. В диаграмме персистентности началу каждого сегмента соответствует координата y, а точке слияния с общим деревом — координата x. Получаемые портреты персистентности разбивают плотность расположения точек на фиксированное число бинов, поэтому их, после нормализации, можно использовать как эмбеддинг, т. е. численный вектор, описывающий характер ветвления конкретного астроцита.

Для всех возрастов распределение веса узлов получаемых реконструкций подчинялось степенному закону (рис. 4, *а*), отражая механизм предпочтительного присоединения путей градиентного спуска к уже существующим и в целом иерархичность ветвящейся морфологии астроцитов: чем ниже значение показателя степени, тем тяжелее хвост распределения и тем больше в анализируемой структуре узлов с очень высоким весом. Оказалось, что показатель степени

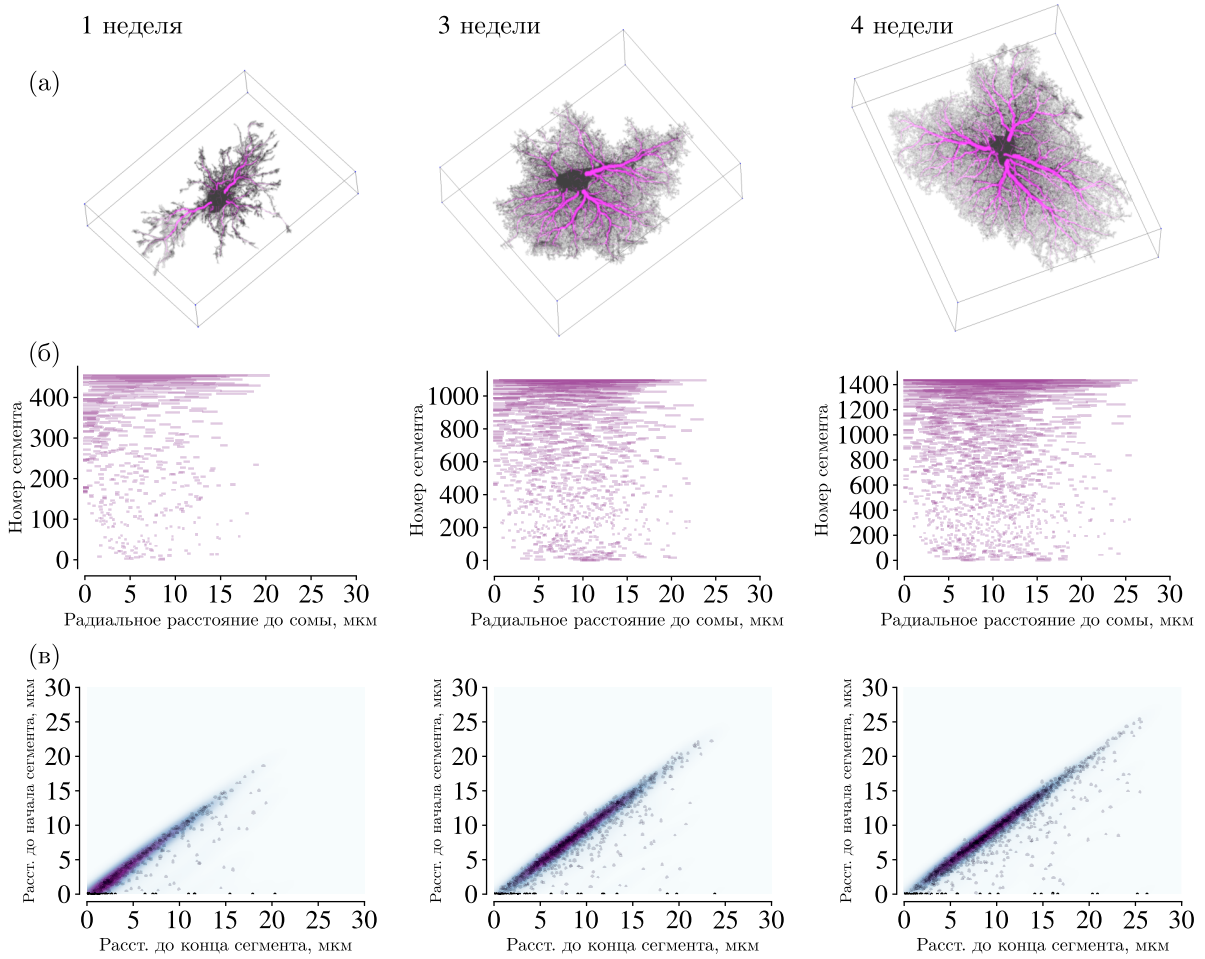


Рис. 3. Сравнение характеристик реконструированных астроцитов, полученных от животных разного возраста: 1, 3 и 4 недели. (а) Исходные 3D-изображения репрезентативных астроцитов. (б) Бар-коды персистентности для данных астроцитов. Каждая горизонтальная линия (бар) соответствует отдельной ветви отростка астроцита. Увеличение плотности и количества баров на диаграммах 3- и 4-недельных астроцитов, по сравнению с 1-недельными, отражает усложнение морфологии и усиление ветвления в процессе созревания астроцита. (в) Персистентные изображения, построенные на основе бар-кодов персистентности: точки соответствуют отдельным сегментам дерева, насыщенность цвета кодирует плотность точек в данной области. Для выделения значимой топологической структуры (остова) использовались только узлы с весом $\geqslant 64$ для астроцитов животных возрастом 3 и 4 недели и с весом $\geqslant 32$ для астроцитов недельных животных, учитывая общее меньшее количество терминальных ветвей для этой возрастной группы. Значения 64 и 32 были подобраны эмпирически таким образом, чтобы остовное дерево покрывало не менее 90 % различимых глазом отростков астроцитов данного возраста

монотонно уменьшается с возрастом животного, отражая более выраженную иерархичность графа отростков у более взрослых животных (рис. 4, *б*). Визуализация портретов персистентности при помощи помощи нелинейного алгоритма понижения размерности UMAP [McInnes et al., 2020] на плоскости наглядно выявляет «ось созревания» морфологии астроцитов, демонстрируя распределение точек вдоль выраженной линии. Эти результаты хорошо согласуются с представлением о постепенном усложнении морфологии астроцитов в ходе онтогенеза [Bushong et al., 2004; Clavreul et al., 2022], а также открывают возможности для более точной и комплексной оценки пластических изменений в морфологии астроцитов, происходящих, например, на фоне регулярных физических упражнений, хронического стресса или нейропатологии [Lundquist et al., 2019; Lin et al., 2025; Zhou et al., 2019b].

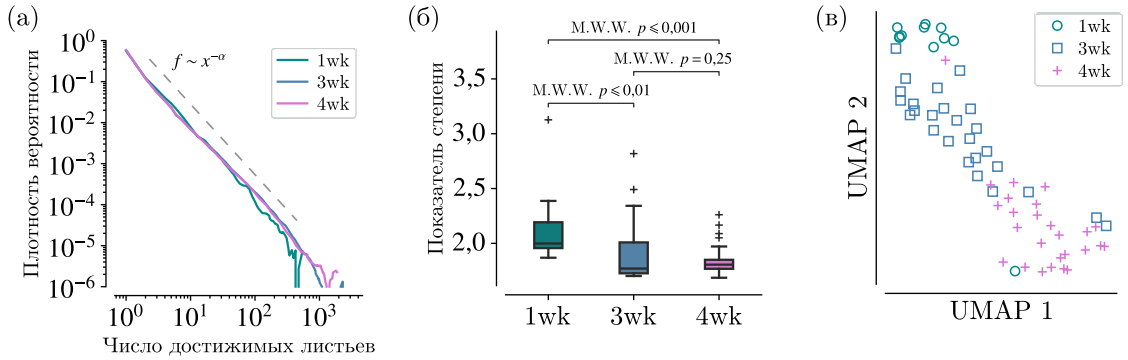


Рис. 4. Динамика созревания морфологии астроцитов с возрастом животного. (а) Распределение числа достижимых листьев для астроцитов животных разных возрастов. (б) Сравнение показателя степени α для распределений из (а) в зависимости от возраста животного. (в) UMAP-проекция персистентных изображений реконструированных астроцитов. Каждая точка соответствует отдельной клетке. Цветом обозначен возраст животных: 1 неделя, 3 недели и 4 недели. Пространственное распределение демонстрирует формирование кластеров в зависимости от возраста, что отражает изменения в топологической структуре морфологии астроцитов в процессе созревания

Заключение

Представленная работа демонстрирует новый алгоритм для автоматической реконструкции сложной морфологии астроцитов, основанный на усовершенствованном методе определения пространственного профиля скорости для формирования карт задержек методом быстрого марша и последующего построения направленного графа из сливающихся путей градиентных спусков по поверхности задержек. Ключевое нововведение заключается в комбинации многомасштабного фильтра анизотропности (фильтр Сато) с проекциями градиента яркости на собственные векторы матриц Гессе, соответствующих минимальному по модулю отрицательному собственному значению, что позволяет надежно выделять центральные линии отростков различного диаметра.

Алгоритм успешно протестирован на общедоступном наборе данных изображений астроцитов гиппокампа крыс в процессе постнатального развития. Визуальная оценка и количественный анализ подтвердили его способность корректно воспроизводить сложную структуру ветвления как зрелых, так и развивающихся клеток. Применение топологических морфологических дескрипторов (ТМД) и методов снижения размерности (UMAP) к реконструированным морфологиям позволило объективно выявить и количественно описать возрастные изменения астроцитов гиппокампа. Веса узлов получаемых деревьев имели степенное распределение, причем показатель степени коррелировал с возрастом животного, отражая изменения в иерархичности и общее усложнение морфологии астроцитов. Показана четкая визуализация оси созревания на UMAP-плоскости, где клетки группируются в соответствии с возрастом животного на основе исключительно топологических особенностей их ветвления.

Таким образом, предложенный метод представляет собой эффективный открытый инструмент для количественного анализа трехмерной морфологии астроцитов. Его применение позволяет не только проводить качественные реконструкции морфологии, но и выявлять тонкие структурные изменения, связанные с развитием, функциональным состоянием или патологией, что открывает новые возможности в исследовании глиобиологии и нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы (References)

Baldwin K. T., Murai K. K., Khakh B. S. Astrocyte morphology // Trends in Cell Biology. — 2024. — Vol. 34, No. 7. — P. 547–565.

Blanco-Suárez E., Caldwell A. L. M., Allen N. J. Role of astrocyte – synapse interactions in CNS disorders // The Journal of Physiology. — 2017. — Vol. 595, No. 6. — P. 1903–1916.

Bushong E. A., Martone M. E., Ellisman M. H. Maturation of astrocyte morphology and the establishment of astrocyte domains during postnatal hippocampal development // International Journal of Developmental Neuroscience. — 2004. — Vol. 22, No. 2. — P. 73–86.

Cheng Y.-T., Luna-Figueroa E., Woo J., Chen H.-C., Lee Z.-F., Harmanci A. S., Deneen B. Inhibitory input directs astrocyte morphogenesis through glial GABABR // Nature. — 2023. — Vol. 617, No. 7960. — P. 369–376.

Clavreul S., Abdeladim L., Hernández-Garzón E., Niculescu D., Durand J., Ieng S.-H., Barry R., Bonvento G., Beaurepaire E., Livet J., Loulier K. Cortical astrocytes develop in a plastic manner at both clonal and cellular levels // Nature Communications. — 2019. — Vol. 10, No. 1. — P. 4884.

Clavreul S., Dumas L., Loulier K. Astrocyte development in the cerebral cortex: Complexity of their origin, genesis, and maturation // Frontiers in Neuroscience. — 2022. — Vol. 16. — P. 916055.

Forcadel N., Le Guyader C., Gout C. Generalized fast marching method: Applications to image segmentation // Numerical Algorithms. — 2008. — Vol. 48, No. 1–3. — P. 189–211.

Frangi A. F., Niessen W. J., Vincken K. L., Viergever M. A. Multiscale vessel enhancement filtering // Medical image computing and computer-assisted intervention / W. M. Wells, A. Colchester, S. Delp (eds.). — Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1998. — Vol. 1496. — P. 130–137.

Garrido S., Alvarez D., Moreno L. E. Marine applications of the fast marching method // Frontiers in Robotics and AI. — 2020. — Vol. 7. — P. 2.

Garrido S., Moreno L., Martín F., Álvarez D. Fast marching subjected to a vector field – path planning method for Mars rovers // Expert Systems with Applications. — 2017. — Vol. 78. — P. 334–346.

Inoue K., Kuniyoshi Y., Kagaya K., Nakajima K. Skeletonizing the dynamics of soft continuum body from video // Soft Robotics. — 2022. — Vol. 9, No. 2. — P. 201–211.

Jerman T., Pernuš F., Likar B., Špiclin Ž. Beyond Frangi: An improved multiscale vesselness filter // SPIE medical imaging / S. Ourselin, M. A. Styner (eds.). — Orlando, Florida, United States, 2015. — P. 94132A.

Jia D., Zhuang X. Directional fast-marching and multi-model strategy to extract coronary artery centerlines // Computers in Biology and Medicine. — 2019. — Vol. 108. — P. 67–77.

Kanari L., Dlotko P., Scolamiero M., Levi R., Shillcock J., Hess K., Markram H. A topological representation of branching neuronal morphologies // Neuroinformatics. — 2018. — Vol. 16, No. 1. — P. 3–13.

Kanari L., Ramaswamy S., Shi Y., Morand S., Meystre J., Perin R., Abdellah M., Wang Y., Hess K., Markram H. Objective morphological classification of neocortical pyramidal cells // Cerebral Cortex. — 2019. — Vol. 29, No. 4. — P. 1719–1735.

Kay J. N., Valdez-Lopez J. C., Dembla E. M., Miltner A. M. Development of retinal astroglia // Annual Review of Vision Science. — 2025. — Vol. 11, No. 1. — P. 73–98.

Konukoglu E., Sermesant M., Clatz O., Peyrat J.-M., Delingette H., Ayache N. A recursive anisotropic fast marching approach to reaction diffusion equation: application to tumor growth modeling // Information processing in medical imaging / N. Karssemeijer, B. Lelieveldt (eds.). — Springer Berlin Heidelberg, 2007. — Vol. 4584. — P. 687–699.

Kriuchechnikova A., Tiaglik A., Levdik T., Brazhe A. Fast marching to branching morphologies // Chaos, Solitons & Fractals. — 2025. — Vol. 201. — P. 117388.

Lee H.-G., Wheeler M. A., Quintana F. J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases // Nature Reviews Drug Discovery. — 2022. — Vol. 21, No. 5. — P. 339–358.

Lewis G. R., Marshall W. F. Mitochondrial networks through the lens of mathematics // Physical Biology. — 2023. — Vol. 20, No. 5. — P. 051001.

Li Y., Luo Y., Zhu P., Liang X., Li J., Dou X., Liu L., Qin L., Zhou M., Deng Y., Jiang L., Wang S., Yang W., Tang J., Tang Y. Running exercise improves astrocyte loss, morphological complexity and astrocyte-contacted synapses in the hippocampus of CUS-induced depression model mice // Pharmacology Biochemistry and Behavior. — 2024. — Vol. 239. — P. 173750.

Liao W., Rohr K., Woerz S. Globally optimal curvature-regularized fast marching for vessel segmentation // Advanced information systems engineering / C. Salinesi, M. C. Norrie, O. Pastor (eds.). — Springer Berlin Heidelberg, 2013. — Vol. 7908. — P. 550–557.

Lin S.-S., Zhou B., Liu S.-L., Ren X.-Y., Guo J., Tong J.-L., Chen B.-J., Jiang R.-T., Semyanov A., Yi C., Niu J., Illes P., Li B., Tang Y., Verkhratsky A. Astrocyte ezrin defines resilience to stress-induced depressive behaviours in mice // National Science Review. — 2025. — Vol. 13, No. 2. — P. nwaf480.

Lundquist A. J., Parizher J., Petzinger G. M., Jakowec M. W. Exercise induces region-specific remodeling of astrocyte morphology and reactive astrocyte gene expression patterns in male mice // Journal of Neuroscience Research. — 2019. — Vol. 97, No. 9. — P. 1081–1094.

McInnes L., Healy J., Melville J. UMAP: uniform manifold approximation and projection for dimension reduction // arXiv preprint. — 2020. — arXiv:1802.03426

Radojević M., Meijering E. Automated neuron reconstruction from 3D fluorescence microscopy images using sequential Monte Carlo estimation // Neuroinformatics. — 2019. — Vol. 17, No. 3. — P. 423–442.

Santamaría-Pang A., Hernandez-Herrera P., Papadakis M., Saggau P., Kakadiaris I. A. Automatic morphological reconstruction of neurons from multiphoton and confocal microscopy images using 3D tubular models // Neuroinformatics. — 2015. — Vol. 13, No. 3. — P. 297–320.

Sato Y., Nakajima S., Shiraga N., Atsumi H., Yoshida S., Koller T., Gerig G., Kikinis R. Three-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images // Medical Image Analysis. — 1998. — Vol. 2, No. 2. — P. 143–168.

Sethian J. A. A fast marching level set method for monotonically advancing fronts // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1996. — Vol. 93, No. 4. — P. 1591–1595.

Viana J. F., Machado J. L., Abreu D. S., Veiga A., Barsanti S., Tavares G., Martins M., Sardinha V. M., Guerra-Gomes S., Domingos C., Pauletti A., Wahis J., Liu C., Calì C., Henneberger C., Holt M. G., Oliveira J. F. Astrocyte structural heterogeneity in the mouse hippocampus // Glia. — 2023. — Vol. 71, No. 7. — P. 1667–1682.

Yang J., Hao M., Liu X., Wan Z., Zhong N., Peng H. FMST: An automatic neuron tracing method based on fast marching and minimum spanning tree // Neuroinformatics. — 2019. — Vol. 17, No. 2. — P. 185–196.

Zhang Y., Chen K., Baron M., Teylan M. A., Kim Y., Song Z., Greengard P., Wong S. T. A neurocomputational method for fully automated 3D dendritic spine detection and segmentation of medium-sized spiny neurons // NeuroImage. — 2010. — Vol. 50, No. 4. — P. 1472–1484.

Zhang Y., Chen P., Chen L., Mou J. A path planning method for the autonomous ship in restricted bridge area based on anisotropic fast marching algorithm // Ocean Engineering. — 2023. — Vol. 269. — P. 113546.

Zhou B., Chen L., Liao P., Huang L., Chen Z., Liao D., Yang L., Wang J., Yu G., Wang L., Zhang J., Zuo Y., Liu J., Jiang R. Astroglial dysfunctions drive aberrant synaptogenesis and social behavioral deficits in mice with neonatal exposure to lengthy general anesthesia // PLOS Biology. — 2019a. — Vol. 17, No. 8. — P. e3000086.

Zhou B., Zuo Y., Jiang R. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases // CNS Neuroscience & Therapeutics. — 2019b. — Vol. 25, No. 6. — P. 665–673.