14

# Имитационное моделирование обследования пациента с использованием гамма-эмиссионной компьютерной томографии

© Н.В. Денисова,[1,2] М.А. Гурко,[2] А.В. Нестерова,[1] П.С. Рузанкин,[1] С.М. Минин,[3] Ж.Ж. Анашбаев,[3] В.Ю. Усов[3]

[1] Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН,
Новосибирск, Россия
[2] Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН,
Новосибирск, Россия
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России,
Новосибирск, Россия
e-mail: denisova@itam.nsc.ru

*Поступило в Редакцию 17 апреля 2026 г.*
*В окончательной редакции 12 июля 2026 г.*
*Принято к публикации 17 августа 2026 г.*

Разработан программный комплекс для имитационного моделирования процедуры обследования методом эмиссионной компьютерной томографии пациентов с заболеваниями костной системы. Выполнена верификация комплекса путем сравнения с клиническими данными. В рамках поставленной задачи разработан метод создания „виртуальных пациентов“ — цифровых моделей распределения радиофармпрепарата в органах и тканях с учетом характеристик радиоактивного распада. Создан программный модуль моделирования процедуры сканирования „виртуального пациента“ на основе метода Монте-Карло. Разработан алгоритм реконструкции с поправкой на физические эффекты, возникающие при сборе „сырых“ данных. Проведено имитационное моделирование реального клинического случая обследования пациента на аппарате Discovery NM/CT 670 DR с радиофармпрепаратом $^{99m}$Tc-пирфотех. Выполнено исследование точности количественной оценки патологических очагов. Получено хорошее согласие между клиническими „сырыми“ данными, записанными с реального пациента, и проекционными данными, рассчитанными методом Монте-Карло с его цифрового двойника.

**Ключевые слова:** однофотонная эмиссионная компьютерная томография костной системы, имитационное математическое моделирование, цифровые двойники пациентов и сканеров, количественные оценки патологических очагов.

DOI: 10.61011/JTF.2027.01.64197.12-26

## Введение

Костное метастазирование возникает примерно у 70 % больных раком молочной, щитовидной и предстательной желез и примерно у 35 % больных раком легких [1], поэтому развитие методов диагностики и терапии костных метастазов является актуальной проблемой. Метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) широко используется при диагностике заболеваний костной системы. Суть метода состоит в том, что пациенту вводится препарат, состоящий из целевой молекулы и присоединенного к ней радионуклида. Целевая молекула подбирается таким образом, чтобы она включалась в метаболические процессы, связанные с исследуемым заболеванием. Радионуклид испускает гамма-кванты, которые регистрируются, что позволяет обнаружить очаги накопления целевых молекул. Метод ОФЭКТ обладает довольно высокой чувствительностью при диагностике поражений скелета и является частью стандартного диагностического исследования распространенности и прогрессирования метастатических поражений костей при раке простаты и молочной железы. Для ОФЭКТ-исследований костей наиболее часто используются фосфатные препараты, меченые радионуклидом Tc-99m, при распаде которого испускаются гамма-кванты с энергией 140 keV. В настоящее время в мировой радиологической практике для сцинтиграфии костей используются дифосфонатные комплексы, в России для проведения остеосцинтиграфии используются наборы для получения РФП: $^{99m}$Tc-пирфотех ($^{99m}$Tc-пирофосфат) и $^{99m}$Tc-технефор ($^{99m}$Tc-оксабифор) [2]. Все они позволяют получить высокое соотношение „костная ткань/фон“ при выполнении ОФЭКТ-исследования. Препараты вводятся путем внутривенной инъекции. В патологических очагах наблюдается усиление васкуляризации (увеличение сети капилляров) и локального ремоделирования (обновления кости), поэтому накопление фосфатных препаратов в очагах происходит пропорционально местному кровотоку и активности процесса ремоделирования кости. На первом этапе развития метода ОФЭКТ (середина 90-х–2010-е годы) основной целью исследований являлось обнаружение патологических очагов. Переход на гибридные системы ОФЭКТ/КТ, которые объединили ОФЭКТ и низкодозную компьютерную томографию (КТ), а также замена старых детерминистических алгоритмов рекон-

струкции изображений на новые статистические подходы привели к существенному улучшению диагностической точности. Начиная с 2010-х годов появились исследовательские работы, направленные на развитие количественной ОФЭКТ. Вдохновляющая аргументация этих усилий представлена в обзоре [3].

Для количественной оценки патологических очагов костной системы применяется величина, равная отношению концентрации активности на полученном ОФЭКТ-изображении очага (kBq/ml) к полной введенной активности на единицу массы (объема) костной системы пациента (kBq/g или kBq/ml). Эту величину обозначают как стандартизированный уровень накопления активности (Standardized Uptake Value — SUV). При исследовании костной системы параметр SUV оценивает величину накопленной активности РФП в очагах по сравнению с равномерным распределением по всей костной массе. Отметим, что при использовании одинаковых единиц kBq/ml SUV является безразмерной величиной, при использовании kBq/g SUV измеряется в g/ml. В клинических исследованиях настоящей работы использовались единицы g/ml.

В патологических очагах обычно наблюдается повышенное накопление препарата, что ведет к увеличению локальных значений SUV. Если будут определены числовые пороги и интервалы значений SUV, дифференцирующие норму и различные виды патологий, то это позволит ввести числовые маркеры, что существенно повысит диагностическую ценность метода ОФЭКТ. Реконструированные значения активности очагов обычно неоднородны, поэтому в клинических исследованиях наиболее часто используется оценка $SUV_{max}$, определяемая по полученному значению в вокселе с максимальным значением активности в очаге.

Поскольку при использовании клинических методов отсутствует возможность для сравнения реконструированных изображений очагов с точным эталоном, клинические исследования направлены на ретроспективный поиск корреляций между рассчитанными значениями $SUV_{max}$ и видом патологии для пациентов с установленным диагнозом. Результаты исследований, выполненных в работах [4–7], показали, что значения $SUV_{max}$ для активных метастазов в костях были значительно выше, чем для дегенеративных поражений. Также были проведены исследования, направленные на определение пограничного количественного значения параметра $SUV_{max}$, который мог бы использоваться в качестве предсказательного биомаркера в дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений костей. Например, в работе [8] было получено пороговое значение $SUV_{max} = 18.07$, а в работе [9] получено пороговое значение $SUV_{max} = 19.5$. Однако, как указано в обзоре [10], на величину оценки $SUV_{max}$ существенно влияют параметры сбора данных и алгоритма реконструкции, которые отличаются в разных работах. Никакой систематизации по этим параметрам не проводилось.

Таким образом, с одной стороны, клинические исследования демонстрируют наличие корреляций между цифровыми значениями активности для „нормы“ и дифференциации заболеваний, с другой стороны, достоверность количественных оценок остается неопределенной. Кроме того, клинические методы ограничены из-за невозможности сравнения полученных количественных оценок изображений очагов с их истинным значением. Альтернативой клиническим методам исследований является подход на основе имитационного компьютерного моделирования с использованием цифровых двойников пациентов и сканеров, поскольку такой подход максимально приближен к клинической практике, но при этом реализуется возможность для сравнения реконструированных изображений очагов с заданным эталоном. Подобный подход активно развивается в последние годы в области КТ визуализации и в западной литературе получил название „Virtual Clinical Trials“ — „Виртуальные клинические испытания“ [11]. Целью настоящей работы является развитие физико-математической модели ОФЭКТ, создание программного комплекса (ПК) для имитационного моделирования ОФЭКТ-визуализации пациентов с заболеваниями костной системы и его верификация путем сравнения с клиническими данными.

## 1. Методы

### 1.1. Физико-математическая модель ОФЭКТ/КТ-исследования пациентов с заболеваниями костной системы

#### *1.1.1. Общая постановка задачи*

При исследовании костной системы методом ОФЭКТ/КТ пациенту инъекционно вводится препарат на основе фосфатного соединения, меченого радионуклидом Tc-99m, при распаде которого испускаются гамма-кванты с энергией 140 keV. Фосфатный препарат распределяется по всей костной системе, а его повышенное накопление происходит в патологических очагах. Гамма-излучение регистрируется детекторами вращающейся вокруг пациента гамма-камеры с разных углов — эта процедура называется „сканированием“ или „сбором „сырых“ проекционных данных“. Время экспозиции на каждом угле обычно одинаковое и может составлять 15–20 s. Поскольку период полураспада Tc-99m ($\sim 6$ h) много больше полного времени сканирования пациента (20–30 min), можно считать, что за время сбора „сырых“ данных распределение активности в теле пациента остается постоянным. Испущенные гамма-кванты вначале проходят через биологические ткани разной плотности (кости, легкие, мягкие ткани) и при этом частично рассеиваются за счет эффекта Комптона. Затем излучение проходит через свинцовый коллиматор, который представляет собой решетку с гексагональными отверстиями и пропускает только кванты определенного направления.

Далее гамма-кванты попадают в кристалл NaI(Tl), где передают свою энергию посредством поглощения и рассеяния, вызывая сцинтилляции. Сцинтилляционные вспышки регистрируются ФЭУ и преобразуются в импульсы тока, пропорциональные поглощенной энергии.

Физико-математическая модель ОФЭКТ-визуализации описывается в дискретном представлении следующим образом. Вектор $f = \{f_j : j = 1, \ldots, J\}$ будет задавать эмиссию гамма-фотонов в области исследования, где $f_j$ обозначает количество гамма-фотонов, испущенных в $j$-м вокселе. Здесь подразумевается, что воксели, образующие трехмерный массив, проиндексированы одномерным индексом $j$. Таким образом, $J$ обозначает общее количество вокселей в этом трехмерном массиве. Например, если по каждой оси координат область исследования разбита на 128 слоев, общее количество вокселей будет $J = 128 \times 128 \times 128$. Вне пациента, а вернее, вне трехмерной „карты активности“ пациента, полагаем $f_j = 0$. Далее индекс $j$ будет использоваться для нумерации вокселей.

Вектор $g = \{g_i,\ i = 1, \ldots, I\}$ будет задавать „сырые“ зарегистрированные данные, где $g_i$ обозначает количество зарегистрированных за время экспозиции импульсов в $i$-м пикселе детектора. Здесь мы предполагаем, что пиксели детектора проиндексированы одномерным индексом $i$ таким образом, что этот индекс задает координаты пикселя в плоскости детектора и угол сбора данных — положение детектора при регистрации этих импульсов. Таким образом, размерность $I$ вектора $g$ есть количество „физических“ пикселей детектора, умноженное на количество углов экспозиции. Например, если матрица детектора состоит из $128 \times 128$ ячеек-пикселей и при сборе данных использовались 120 углов поворота гамма-камеры, то $I = 128 \times 128 \times 120$. Далее индекс $i$ будет использоваться для нумерации пикселей детектора.

Поскольку трехмерная „карта активности“ $f_j$ задается на основе клинических ОФЭКТ изображений реальных пациентов, для нее используются обычные единицы для реконструированных изображений „импульс/воксель“ за время экспозиции. Физико-математическая модель процедуры ОФЭКТ может быть описана системой линейных алгебраических уравнений:

$$\Sigma_j a_{ij} f_j = g_i, \tag{1}$$

где $a_{ij}$ — случайный оператор, который описывает, какая часть гамма-квантов, испускаемых из $j$-го вокселя, регистрируется $i$-м пикселем детектора.

Вследствие закона радиоактивного распада $f_j$ — это пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями $\bar{f}_j$, а $g_i$ — регистрируемые пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями $\bar{g}_i$. Средние значения $\bar{f}_j$ и $\bar{g}_i$ связаны системой линейных уравнений

$$\Sigma_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j = \bar{g}_i, \tag{2}$$

где $\bar{a}_{ij}$ — вероятность того, что гамма-квант, испущенный $j$-м вокселем, будет зарегистрирован $i$-м пикселем детектора. Вероятности $\bar{a}_{ij}$ образуют системную матрицу, которая считается известной и учитывает физические эффекты, связанные с переносом гамма-излучения из воксела испускания $j$ до пиксела детектирования $i$. Следует отметить, что расчет матрицы $\bar{a}_{ij}$ представляет собой достаточно трудоемкую самостоятельную задачу при моделировании ОФЭКТ, поскольку соответствующие программы являются коммерческой собственностью фирм-разработчиков и закрыты для пользователей.

Задача реконструкции изображения состоит в нахождении $\bar{f}_j$ по заданным $\bar{a}_{ij}$ и $g_i$. За внешней простотой уравнений (1), (2) скрывается сложная математическая проблема, принадлежащая к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными, точное решение которой в современной математике не получено. Для ее решения применяется приближенный метод, основанный на оценке максимального правдоподобия. Практически на всех современных системах ОФЭКТ используется статистический итерационный алгоритм Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), который представляет собой ускоренную версию метода максимального правдоподобия за счет разделения проекционных данных на подмножества (subsets) [12]:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\Sigma_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \Sigma_{i \in S_b} \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{\Sigma_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}. \tag{3}$$

Здесь $\bar{f}_j^{(n)}$ — решение, полученное на $n$-м итерационном шаге, $S_b$ — подмножество проекционных данных $(b = 1, \ldots, B)$, где $B$ — общее количество подмножеств, на которые сгруппированы ракурсы (углы) сбора данных. На начальном шаге распределение $\bar{f}_j^{(0)}$ задается однородным. Поведение решения характеризуется неустойчивостью: на первых итерациях изображение „проявляется“, а затем начинает быстро „зашумляться“. Поэтому алгоритм OSEM работает по принципу итерационной регуляризации, т.е. предполагает прерывание итерационного процесса на некоторой выбранной $n$-й итерации. Однако критерия „оптимальной“ итерации нет, поэтому останов алгоритма OSEM осуществляется на основе рекомендаций производителей оборудования или накопленного опыта в конкретном медицинском учреждении.

### 1.1.2. Учет физических явлений, связанных с переносом гамма-излучения от точки испускания до детектора в веществе разной плотности

Физические явления, связанные с переносом гамма-излучения от точки испускания до детектора, учитываются в системной матрице $\bar{a}_{ij}$ в вероятностном представлении. Модель переноса излучения состоит из двух модулей, описывающих прохождение гамма-квантов в теле пациента и в гамма-камере. Модель переноса в теле пациента учитывает ослабление гамма-излучения

в биологических тканях разной плотности вследствие комптоновского рассеяния. Модель гамма-камеры описывает физические эффекты, связанные с прохождением гамма-квантов через коллиматор и кристалл детектора. Для удобства математических расчетов дискретная модель гамма-камеры предполагает одинаковое разбиение на пиксели внешней и внутренней поверхностей коллиматора и всех сечений кристалла, параллельных внутренней поверхности коллиматора.

Отметим, что матрица $\bar{a}_{ij}$ не учитывает вклад гамма-квантов, рассеянных в теле пациента. Учет рассеянных гамма-квантов осуществляется отдельно с помощью введения дополнительных энергетических окон и описан ниже. Таким образом, элементы системной матрицы $\bar{a}_{ij}$ записывались следующим образом [13]:

$$\bar{a}_{ij} = P_{jk}^{att} \cdot P_{ki}^{col-\det}, \tag{4}$$

где $P_{jk}^{att}$ описывает ослабление потока гамма-квантов в органах и тканях пациента за счет комптоновского рассеяния и определяет вероятность того, что фотон, испущенный в $j$-м вокселе, попадет на $k$-й пиксель поверхности коллиматора. Этот эффект рассчитывается на основе закона Бугерта–Ламбера–Бера

$$P_{jk}^{att} = e^{-\int_{x_j}^{x_k} \mu(x)dx}, \tag{5}$$

где $\mu(x)$ — локальный коэффициент линейного ослабления гамма-излучения вдоль линии, соединяющей $j$-й воксел испускания гамма-кванта $x_j$ и $k$-й пиксель поверхности системы коллиматордетектор $x_k$. Уравнение (5) рассчитывалось в дискретном представлении. Соответствующие коэффициенты ослабления для гамма-излучения с заданной энергией 140 keV („карта ослабления“) задавались на основе значений плотности тканей, которые определялись с помощью сегментации КТ изображений.

$P_{ki}^{col-\det}$ учитывает поправки, связанные с прохождением гамма-излучения через коллиматор и кристалл детектора, которые принято называть „функцией отклика коллиматор–детектор“ (Collimator–Detector Response Function — CDRF). CDRF описывает эффект „расплывания“ изображения точечного источника и в общем случае можно выделить четыре основные компоненты:

1) геометрический отклик (Geometric Response Function, GRF); определяется геометрической формой коллиматора, его толщиной, диаметром и формой каналов, а также расстоянием от поверхности коллиматора до источника. Геометрический отклик обусловлен явлением ослабления излучения в септе коллиматора и формируется гамма-квантами, которые прошли через отверстия коллиматора;

2) септальное проникновение (Septal Penetration Response Function, SPRF), описывающее прошедшие через септу коллиматора гамма-кванты;

3) септальное рассеяние (Septal Scatter Response Function, SSRF), описывающее рассеяние в коллиматоре;

4) внутренний отклик кристалла детектора (Intrinsic Response, IRF), описывающий рассеяние и фотопоглощение в самом кристалле. IRF-кристалла описывается гауссовой функцией с определенной величиной FWHM. Эта величина считается экспериментально измеренной для всех известных пар коллиматор–детектор.

Вклад вышеперечисленных эффектов в $P_{ki}^{col-\det}$ описывается с помощью функции рассеяния точечного источника (ФРТ). При использовании препаратов, меченых радионуклидом Tc-99m, применяются низкоэнергетические коллиматоры. Паспортные характеристики низкоэнергетических коллиматоров с Tc-99m указывают, что септальное проникновение и рассеяние составляют лишь несколько процентов, поэтому их вкладом можно пренебречь. В этом случае ФРТ описывается как свертка геометрического и внутреннего откликов. Расчеты ФРТ в таком приближении были выполнены для низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения (LEHR — Low Energy High Resolution) в работе [14] и используются в настоящей работе.

Отметим, что в кристалле происходит явление фотопоглощения гамма-кванта, и часть поглощенной энергии переходит в энергию светового излучения (сцинтилляции), которое на выходе из кристалла с помощью фотоэлектронных умножителей (ФЭУ) преобразуется в импульс тока. На основе значений фототока в нескольких соседних ФЭУ рассчитывается координата пикселя, в котором произошло фотопоглощение. Число импульсов тока в пикселе детектора предполагается пропорциональным числу актов фотопоглощения гамма-квантов в соответствующем пикселе кристалла. В рамках нашей физико-математической модели расчет был ограничен взаимодействием гамма-квантов с кристаллом детектора. Расчет ФЭУ и электроники слишком сложен и может внести существенные ошибки, поэтому отклик детектора рассчитывался с помощью упрощенной модели. Акты взаимодействия гамма-квантов суммировались в течении времени высвечивания кристалла, формируя акты регистрации гамма-квантов (импульсы тока). Местоположение акта регистрации определяется как среднее взвешенное актов взаимодействия с энергией в качестве веса. К точному местоположению акта регистрации добавляется случайное отклонение, подчиняющееся нормальному распределению со стандартным отклонением, соответствующим паспортному внутреннему разрешению кристалла (4 mm в случае с NaI). Полученная точка регистрации проецировалась на условную поверхность регистрации, разделенную на пиксели. Затем осуществлялась нормировка по общему числу зарегистрированных импульсов (total counts) и определялся нормировочный множитель. Данные total counts приводятся в клинических исследованиях, поэтому полученные расчетные данные были статистически приближены к клиническим данным. Как показали наши исследования, такой подход позволяет рассчитывать „сырые“ данные, приближенные к клиническим.

Как уже отмечалось выше, матрица $\bar{a}_{ij}$ включает учет потерь гамма-квантов, рассеянных в теле пациента за счет эффекта Комптона, только в качестве ослабления потока излучения $P_{jk}^{att}$. Явление комптоновского рассеяния в биологических тканях приводит не только к ослаблению потока излучения. Как известно, при комптоновском рассеянии происходит уменьшение энергии гамма-квантов в зависимости от угла рассеяния. При этом у части рассеянных фотонов энергия остается в пределах энергетического окна фотопика и регистрируется наравне с „правильными“ первичными фотонами. Чтобы исключить рассеянные фотоны, в методе ОФЭКТ применяется технология энергетических окон. При исследовании костной системы методом ОФЭКТ с Tc-99m используется окно фотопика $(140\,\%10\,\%)\,\mathrm{keV}$ $(126-154\,\mathrm{keV})$. 20 % ширина окна связана со статистическим разбросом значений регистрируемого фототока. По формуле комптоновского рассеяния можно оценить предельный угол рассеяния $\theta$, при котором рассеянные фотоны будут еще регистрироваться в основном энергетическом окне:

$$E^{sc} = \frac{E^0}{\big(1+\beta^2(1-\cos)\big)}. \tag{6}$$

Здесь $E^0$ и $E^{sc}$ — энергии фотона до и после рассеяния, параметр $\beta = \frac{E^0}{m_e c^2}$. Подставляя $E^{sc} = 126\,\mathrm{keV}$, получаем оценку $\theta \approx 50^\circ$, такое большое значение допустимого угла рассеяния может приводить ко вкладу до 25 % „неправильных“ рассеянных фотонов в окно фотопика, что может приводить к ошибкам в реконструкции изображений, так как системная матрица этот вклад не учитывает. В стандартной клинической практике при использовании радионуклида Tc-99m применяется коррекция рассеяния с помощью двойных энергетических окон — dual energy windows (DEW) [15]. Дополнительное второе окно центрировано на значение энергии $(120\,\%\pm5\,\%)\,\mathrm{keV}$ $(115-125\,\mathrm{keV})$ и фиксирует рассеянные гамма-кванты. Измеряя число импульсов в дополнительном окне, путем экстраполяции оценивают вклад рассеянных фотонов $g_i^{sc}$ в основное окно фотопика. Поскольку эффект рассеяния не учитывается в системной матрице $\bar{a}_{ij}$, поправка на рассеяние вводится в алгоритм реконструкции OSEM путем вычитания из данных $g_i$:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\Sigma_{i\in S_b}\bar{a}_{ij}}\Sigma_{i\in S_b}\frac{(g_i - g_i^{sc})\bar{a}_{ij}}{\Sigma_k \bar{a}_{ik}\bar{f}_k^{(n)}}. \tag{7}$$

Отметим, что клинические данные $g_i$ выражены в числах импульс/пиксель, поэтому реконструированное изображение $\bar{f}_j$ также получают в числе импульс/воксель. С помощью калибровочного коэффициента, измеренного для конкретной установки ОФЭКТ, число импульсов можно перевести в единицы kBq.

В коммерческих программах учет ослабления излучения в теле пациента обозначается как Attenuation Correction — AC, учет вклада рассеянных фотонов Scatter Correction — SC и учет эффекта прохождения через коллиматор и кристалл детектора Resolution Recovery — RR. В настоящей работе для проведения имитационных исследований был развит алгоритм OSEM–AC–SC–RR с учетом этих эффектов.

Следует отметить, что в нашем подходе применяется метод коррекции рассеяния на основе двойного энергетического окна. Данные, собранные в дополнительном энергетическом окне $(115-126\,\mathrm{keV})$, вычитаются из основной проекции с нормировочным коэффициентом 0.5. Данный коэффициент был определен как оптимальный в ходе анализа сырых данных Монте-Карло. Он является отношением числа рассеянных гамма-квантов в основном энергетическом окне к числу зарегистрированных в дополнительном. Полученный коэффициент соответствует литературным данным.

### 1.1.3. Количественная оценка накопленной активности в очагах поражений

При клинических исследованиях пациентов невозможно оценить точность полученных значений активности в очагах поражений путем сравнения с их истинными величинами, поэтому в качестве количественной оценки реконструированных изображений очаговых поражений костной системы рассчитывается значение стандартизированного показателя поглощения (SUV) по формуле

$$\mathrm{SUV} = \frac{C_{ROI}}{A/m}, \tag{8}$$

где $C_{ROI}$ — удельная активность в области интереса — очага в [Bq/ml], $A$ — полная введенная активность РФП в [Bq], $m$ — объем костной массы пациента в [g] или [ml].

В исследованиях с вещественными фантомами *in vitro* и имитационном моделировании *in silico* существует возможность для оценки точности реконструкции активности в очагах на основе сравнения реконструированной активности и ее известного точного значения. Для оценки обычно используется коэффициент восстановления (Recovery Coefficient $\mathrm{RC_{max}}$), равный отношению максимального значения полученного решения в очаге к его точной величине:

$$RC_{\max} = \frac{A_{reconstr(\max)}}{A_{true(\max)}}, \tag{9}$$

где $A_{reconstr(\max)}$ — максимум реконструированной активности в области очага, $A_{true(\max)}$ — истинное значение активности. Величина $\mathrm{RC_{max}}$, близкая к единице, свидетельствует о том, что максимальное значение активности на реконструированном изображении соответствует точному значению активности. Связь между $\mathrm{SUV_{max}}$ и $\mathrm{RC_{max}}$ очевидна: если $\mathrm{RC_{max}} < 1$, значит, реконструированная активность занижена, и $\mathrm{SUV_{max}}$ также будет недооценен, если $\mathrm{RC_{max}} > 1$, активность завышена, что приведет к переоценке $\mathrm{SUV_{max}}$.

### 1.2. Нерешенные задачи в рамках проблемы получения точной количественной оценки очагов поражений в методе ОФЭКТ/КТ

Несмотря на то что уже несколько лет на ОФЭКТ/КТ-установках используются коммерческие программы по расчету SUV, эти оценки могут быть недостоверны из-за ошибок в реконструкции очаговых поражений. Точность реконструкции очагов поражений и соответствующих оценок SUV зависит от двух факторов: технического протокола ОФЭКТ-визуализации и алгоритма реконструкции изображений. Первый фактор определяется техническими характеристиками процедуры сбора „сырых" проекционных данных, а именно числом углов (ракурсов) сбора данных и временем экспозиции на каждом ракурсе, выбором типа коллиматора и параметрами энергетических окон. Число углов и время экспозиции определяют необходимое число зарегистрированных гамма-квантов, испущенных из очагов, для статистически корректного количественного решения задачи получения изображений этих очагов. Выбор коллиматора связан с ограничением числа гамма-квантов, прошедших сквозь септу коллиматора, которые не учитываются в алгоритме реконструкции и могут приводить к ошибкам. Выбор энергетических окон, как указывалось выше, обусловлен необходимостью учитывать при решении обратной задачи вклад гамма-квантов, рассеянных в биологических тканях пациента. Для многих радионуклидов оптимальные технологические параметры сбора данных не определены и требуют проведения исследований.

Второй фактор связан с недостатками алгоритма реконструкции изображений OSEM, установленного на большинстве функционирующих в мире ОФЭКТ-систем. В медицинской литературе встречается ошибочное мнение, что точный учет в системной матрице $\bar{a}_{ij}$ алгоритма OSEM (3) основных физических эффектов, влияющих на распространение гамма-излучения от точки испускания до точки детектирования, позволит получать точное решение задачи реконструкции изображений. За последние годы было предпринято множество исследований, направленных на введение в алгоритм OSEM коррекции ослабления (AC), вклада рассеянных фотонов (SC) и эффектов, связанных с переносом гамма-излучения через коллиматор и кристалл детектора (RR). Однако учет физических эффектов является необходимым, но не достаточным условием получения точного решения. С математической точки зрения задача реконструкции ОФЭКТ-изображений относится к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными, и для ее решения должен применяться метод статистической регуляризации [16]. Алгоритм OSEM не является регуляризированным, поэтому с ростом числа итераций его решение стремится удовлетворить пуассоновским данным и становится сильно „зашумленным". Чтобы преодолеть эту проблему, применяют прерывание („останов") итерационного процесса при достижении некоторого „оптимального" решения и фильтрацию (сглаживание) решения. Однако критерий останова не разработан, поэтому такой подход не может гарантировать точную количественную оценку для патологических очагов разных размеров и интенсивности и вносит большую неопределенность в сравнительный анализ результатов разных авторов, поскольку используется различное число итераций. Еще одной нерешенной задачей являются краевые артефакты на изображениях очагов, которые смещают количественную оценку [17,18]. Чтобы снизить влияние шума и краевых артефактов применяют пост-фильтрацию полученных изображений. Фактически фильтрация служит регуляризирующим фактором и, как было показано в работе [19], приводит к установлению решения, т. е. начиная с некоторого номера итерации решение практически не изменяется. Однако применение фильтрации занижает количественную оценку накопленной активности в очагах менее 20 mm [19,20]. Перечисленные проблемы показывают, что количественные оценки патологических очагов пока недостоверны, поэтому необходимы исследования данной проблемы. Подобные исследования могут быть выполнены только на основе интеграции клинических методов и метода имитационного моделирования.

### 1.3. Клинические ОФЭКТ/КТ-исследования

В настоящей работе рассматривался клинический случай обследования пациента с диагнозом „рак предстательной железы" в отделении ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Пациент прошел ОФЭКТ/КТ-обследование по поводу наличия/отсутствия метастатических поражений костной системы с использованием 951 МБк $^{99m}$Tc-пирфотеха на аппарате Discovery NM/CT 670 DR производства General Electric Healthcare (США) с двумя гамма-камерами. Были установлены следующие параметры сбора „сырых" данных (сканирования): матрица $128 \times 128$ пикселей, время экспозиции 15 секунд на кадр, угол между проекциями — $3\,^\circ$, оборот каждого детектора — $180\,^\circ$. Общее число углов сбора данных составляло 120, общее число зарегистрированных импульсов 4 958 993. Реконструкция осуществлялась с использованием алгоритма OSEM с установленными параметрами 10 подгрупп и 2 итерации. В алгоритм были включены коррекция ослабления (AC) и восстановление разрешения (RR), а также учет рассеяния (SC) с помощью двойного энергетического окна (Double Energy Window-DEW). Результаты исследования представлены на рис. 1.

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 интервале 25–35 mm. Для количественного анализа накопления РФП в очагах использовался программный комплекс HELERIS, с помощью

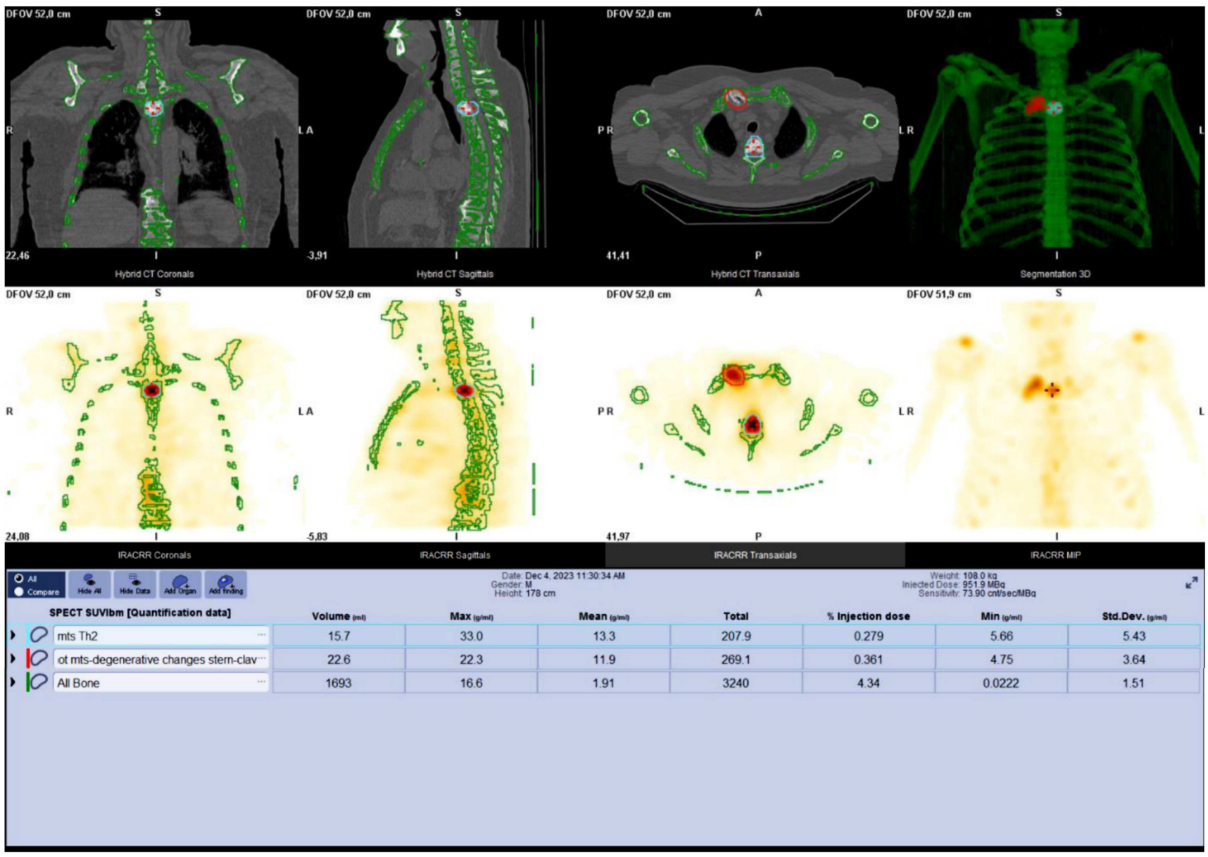



**Рис. 1.** Клинические изображения пациента, полученные методом ОФЭКТ/КТ после введения 951 МБк РФП $^{99m}$Tc-пирфотех. Исследования выполнены в отделении радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России.

которого были рассчитаны значения стандартизированного показателя поглощения (SUV) в единицах g/ml. Рассчитанные значения $SUV_{max}$ по максимальным значениям активности в очагах составили 33 g/ml во втором грудном позвонке и 22.3 g/ml в области грудино-ключичного сочленения соответственно. Использование параметра $SUV_{max}$ в сочетании с низкодозовой КТ для данного пациента была полезна в рамках первичной диагностики природы очагов и мониторинга терапии. Более высокое значение $SUV_{max}$ в очаге второго грудного позвонка свидетельствует в пользу злокачественной природы изменений. Очаг в области грудинно-ключичного сочленения был определен как дегенеративный, очаг в области второго грудного позвонка — как метастатический. В дальнейшем в ходе терапии уменьшение или увеличение значения будет свидетельствовать о положительной или отрицательной динамике соответственно.

## 1.4. Программный комплекс для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ в приложении к исследованию заболеваний костной системы

На основе вышеописанной физико-математической модели был разработан программный комплекс (ПК) „Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ с 99mTc в приложении к исследованию пациентов с заболеваниями костной системы“. Соответствующие модули программного комплекса представлены в данном параграфе: 1) „виртуальный пациент“; 2) „виртуальный томограф“; 3) „алгоритм реконструкции“; 4) „количественные оценки очагов поражений“.

### 1.4.1. *„Виртуальный пациент“*

Для имитационного компьютерного моделирования процедуры ОФЭКТ/КТ необходимо создать модель виртуального пациента. Для создания цифрового двойника реального пациента был развит подход на основе программного пакета 3*D* Slicer с открытым исходным кодом [21]. Использовались клинические ОФЭКТ и КТ изображения реального пациента, представленные в формате DICOM. К этим изображениям применялись инструменты сегментации с помощью порогового выделения анатомических структур с разной плотностью тканей (КТ), а также областей накопления препарата (ОФЭКТ-изображения). В результате были получены два трехмерных цифровых массива размерностью $128 \times 128 \times 128$, описывающих выделенную часть тела виртуального пациента. Первый массив создан путем




**Рис. 2.** „Цифровой двойник“ пациента (фантом), представленного на рис. 1. Показан внешний вид фантома ($a$), коронарный срез его „карты ослабления“ ($b$), а также его трехмерная „карта активности“ ($c$), описывающая распределение препарата пирфотех $^{99m}$Tc.

пересчета чисел Хаунсфильда на плотность тканей и описывает цифровые значения коэффициентов ослабления в 1/cm для гамма-квантов с энергией 140 keV. Этот массив называется „картой ослабления“. Второй цифровой массив создан на основе ОФЭКТ-изображений и описывает распределение активности РФП в единицах импульс/воксел и называется „картой активности“.

На рис. 2 представлен „виртуальный пациент“ — цифровой двойник реального пациента, соответствующий клиническому случаю, представленному на рис. 1. Показаны внешний вид цифрового фантома (рис. 2, $a$) и один коронарный срез его карты ослабления (рис. 2, $b$), полученный на основе низкодозных КТ-изображений реального пациента, а также 3$D$-карта активности (рис. 2, $c$), построенная с помощью ОФЭКТ-изображения. Фантом задан на сетке $128 \times 128 \times 128$ в декартовой системе координат. Размер стороны вокселя в плоскости поперечного сечения составлял 4.2 mm.

Как видно из рис. 2, $c$, препарат Пирфотех накапливается исключительно в костных структурах. Яркие очаги соответствуют зонам повышенного накопления препарата и являются областями выделенного интереса в данном обследовании. Очаги в плечевой области были приняты как дегенеративные повреждения.

При создании „карты ослабления“ рассматривалось пять типов сред, отличающихся по плотности: воздух, легкие, кости, мягкие и жировые ткани. Значения коэффициентов ослабления в этих средах для гамма-квантов с энергией 140 keV, испускаемых радионуклидом $^{99m}$Tc, рассчитывались путем интерполяции данных, представленных в NIST XCOM [22]. Сравнение КТ-изображений реального пациента и карты ослабления его цифрового двойника представлено на рис. 3. Для сравнения выбрано по одному срезу в аксиальном, коронарном и сагиттальном сечениях. Как видно из рисунка, в цифровом двойнике костные структуры однородны, поскольку коэффициент ослабления для костей задавался с помощью одного значения. Для целей имитационного моделирования в области диагностики нет необходимости выделять внутренние костные структуры.

„Карта активности“ представляет собой трехмерную матрицу, элементы которой соответствуют накопленной активности в каждом вокселе. Сравнение ОФЭКТ-изображений реального пациента и карты активности его цифрового двойника представлено на рис. 4. Сечения изображений выбирались таким образом, чтобы на них присутствовали очаги накопления РФП.

Как видно, на клинических изображениях выделяются два очага с локализацией в области второго грудного позвонка (метастатический очаг) и грудинно-ключичного соединения (очаг дегенеративного повреждения). В соответствии с клиническими результатами (рис. 1), максимальные значения активности в этих очагах определены как

$$\frac{\mathrm{SUV}_{\max}^{\mathrm{met}}}{\mathrm{SUV}_{\max}^{\mathrm{deg}}} = \frac{A_{\max}^{\mathrm{met}}}{A_{\max}^{\mathrm{deg}}} \cong 1.5, \qquad (10)$$

где $A_{\max}^{\mathrm{met}}$ и $A_{\max}^{\mathrm{deg}}$ представляют максимальные значения активности в метастатическом и дегенеративном очагах. При моделировании очагов в карте активности „виртуального пациента“ было взято такое же отношение активностей в очагах.

### *1.4.2. „Виртуальный томограф“ — моделирование сбора проекционных данных*

Моделирование сбора „сырых“ проекционных данных осуществлялось методом Монте-Карло с использованием разработанного ранее программного пакета NMSimToolkit, который описан в работе [23]. Моделировалась установка ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro с низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения (LEHR) и кристаллом детектора 3/8″.

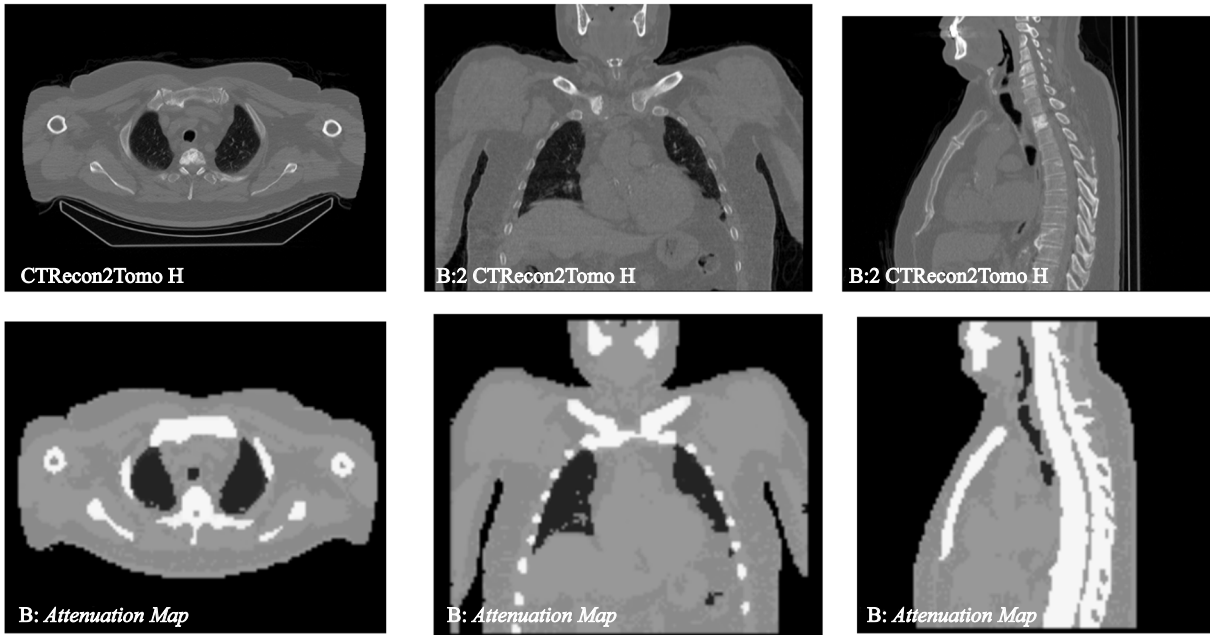



**Рис. 3.** Сравнение клинических КТ-изображений реального пациента (верхний ряд) и „карты ослабления“ его цифрового двойника (нижний ряд) в выделенных аксиальном, коронарном и саггитальном сечениях.

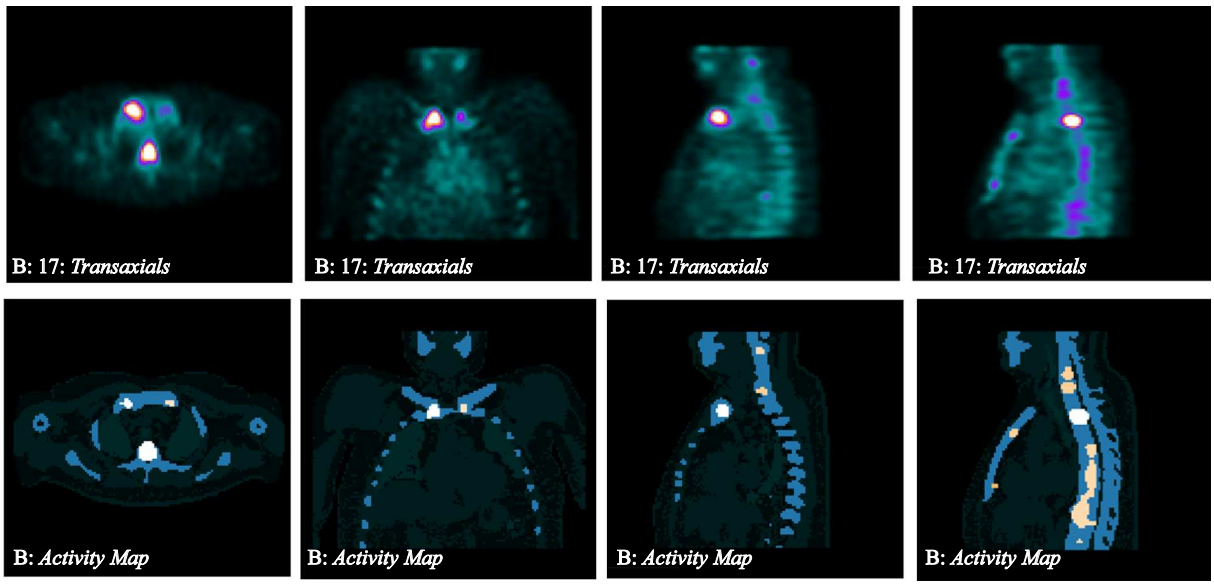



**Рис. 4.** Клинические ОФЭКТ-изображения реального пациента в выделенных сечениях (верхний ряд) и построенная по ним „карта активности“ виртуального пациента в тех же самых сечениях (нижний ряд).

Клиническая процедура сбора данных включала круговую орбиту с пошаговым сканированием по дуге 360° с шагом 3°. Аналогично клиническим исследованиям, в численном моделировании имитировалась процедура записи данных с одинаковым временем сканирования на каждом из 120 углов. Общее набранное число импульсов при моделировании за время записи со всех ракурсов составило 5 000 000, что соответствует клиническому случаю 4 958 993. Именно эти цифры — набранное число импульсов за время записи со всех ракурсов — определяют нормировку для приближения имитационного моделирования к реальным клиническим исследованиям.

Моделирование сбора данных осуществлялось в режиме двойного энергетического окна (Double Energy Window-DEW): основное окно ориентировано на фотопик (140 %±10 %) keV (126−154 keV), дополнительное окно рассеяния с более низкой энергией (120 %±5 %) keV (115−125 keV). Чтобы исключить вклад рассеянных фотонов (Scatter Correction), число зарегистрированных импульсов в каждом пикселе допол-

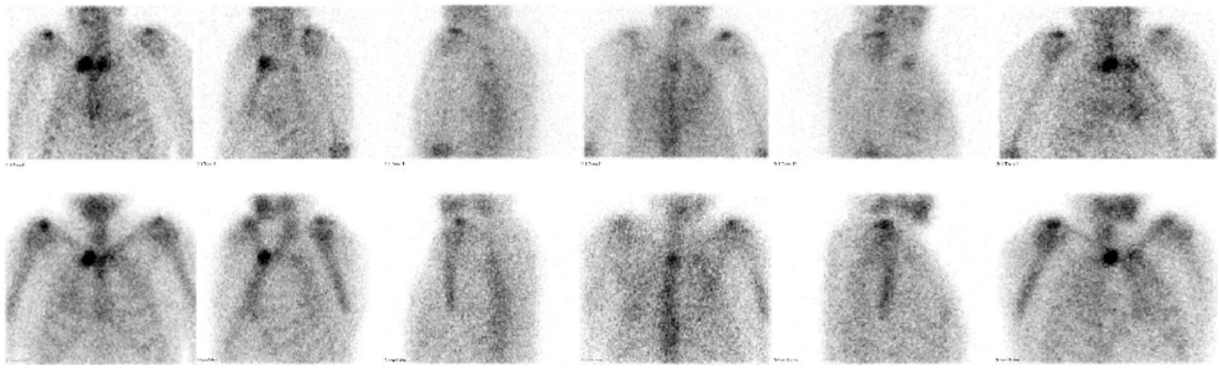


**Рис. 5.** Клинические „сырые“ данные реального пациента (верхний ряд) и смоделированные методом Монте-Карло данные его цифрового двойника (нижний ряд).

нительного окна умножали на коэффициент 0.5 и вычитали из числа импульсов в соответствующих пикселах основного окна [15,24]. Полученные данные для 120 углов представлены в матрицах $128 \times 128$ с размером пикселя 4.42 mm. Сравнение клинических „сырых“ данных и данных, рассчитанных методом Монте-Карло для цифрового двойника пациента, представлено на рис. 5. Показаны данные для 6 углов.

Если говорить о сравнении предлагаемого подхода для решения прямой задачи на основе метода Монте-Карло, то следует отметить следующее. В первую очередь, поскольку пакет NMSimToolkit написан на языке Python, он предоставляет высокую гибкость, расширяемость и простоту в использовании. Во-вторых, поскольку вся сложная математика и вычисления написаны на связке математической библиотеки Numpy, JIT компилятора Numba и SoA подхода к организации памяти, NMSimToolkit обеспечивает высокое быстродействие, сравнимое с C/C++. В прямом сравнении NMSimToolkit показывает быстродействие, превосходящее Gate в несколько раз.

#### *1.4.3. Реконструкция изображений*

Реконструкция распределения активности в теле „виртуального пациента“ из сырых данных, насчитанных методом Монте-Карло, была выполнена с использованием стандартного алгоритма реконструкции OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) [12]. В данной работе алгоритм OSEM применялся в соответствии с клинической процедурой в режиме 10 подгрупп (subsets) и 2 итерации с учетом Attenuation Correction (AC), Scatter Correction (SC) и Resolution Recovery (RR). На рис. 6 представлено сравнение реконструированных клинических изображений реального пациента и реконструированных изображений, полученных в имитационном моделировании с использованием его „цифрового двойника“. Изображения были нормированы по максимальному значению.

При анализе изображений в клинической практике используются гибридные изображения, полученные наложением ОФЭКТ-изображений на КТ-изображения. При моделировании аналогичные гибридные изображения получаются путем наложения реконструированной „карты активности“ на „карту ослабления“ виртуального пациента. На рис. 7 представлено сравнение гибридного ОФЭКТ/КТ-изображения реального пациента и аналогичного изображения его цифрового двойника, полученного в имитационном моделировании.

#### *1.4.4. Количественные оценки очагов поражений в имитационном моделировании клинического случая*

Согласно (10), отношение значений активностей в метастатическом и дегенеративном очагах на клиническом изображении реального пациента и в его цифровом двойнике есть

$$\frac{A^{\mathrm{met}}_{\max}(patient)}{A^{\mathrm{deg}}_{\max}(patient)} = \frac{A^{\mathrm{met}}_{\max}(digital\ twin)}{A^{\mathrm{deg}}_{\max}(digital\ twin)} \cong 1.5. \qquad (11)$$

На рис. 8 в верхнем ряду представлены клинические изображения реального пациента, в нижнем ряду — реконструированные изображения, полученные в имитационном моделировании с использованием цифрового двойника данного пациента.

На рис. 9 представлены реконструированные профили активности в очагах цифрового двойника вдоль штриховых линий *1* и *2*, указанных на рис. 8. Оценка отношения максимальных активностей на реконструированном изображении цифрового двойника, полученная в имитационных испытаниях, равна

$$\frac{A^{\mathrm{met}}_{\max}(digital\ twin, reconstructed)}{A^{\mathrm{deg}}_{\max}(digital\ twin, reconstructed)} \cong 1.6. \qquad (12)$$

## 2. Обсуждение

Как видно из рис. 9 и оценки (12), полученные в имитационных испытаниях количественные значения

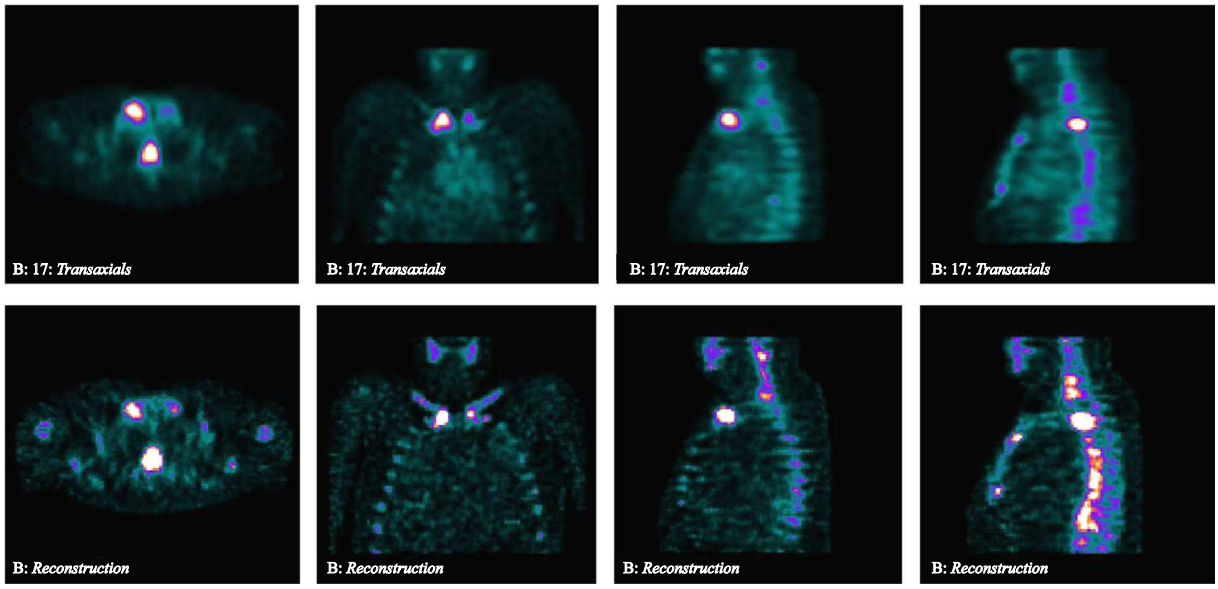



**Рис. 6.** Реконструированные изображения в тех же сечениях, что и на рис. 4. Верхний ряд — клинические изображения реального пациента, нижний ряд — изображения, полученные в имитационном моделировании с „виртуальным пациентом“.

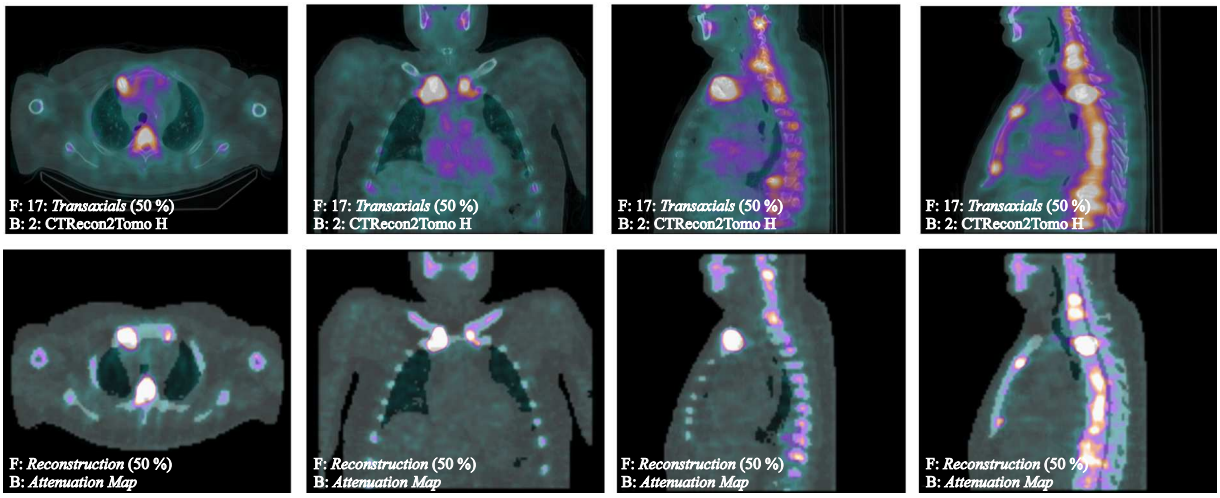



**Рис. 7.** Гибридные ОФЭКТ/КТ-изображения в тех же сечениях, что и на рис. 4. Верхний ряд — клинические изображения реального пациента, нижний ряд — реконструированные изображения „виртуального пациента“, полученные в имитационном моделировании с использованием цифрового двойника реального пациента.

патологических очагов достаточно хорошо согласуются с точными значениями, заданными в „виртуальном пациенте“, которые соответствуют клиническому случаю. При этом для обоих очагов при реконструкции получены немного завышенные значения активности. В качестве количественной оценки точности реконструкции при имитационном моделировании использовался коэффициент восстановления $RC_{max}$ (9). Получены следующие значения:

$$RC_{\max}^{\text{met}}(1) = 1.3, \tag{13}$$

$$RC_{\max}^{\text{deg}}(2) = 1.1. \tag{14}$$

В руководстве Европейской Ассоциации по Ядерной Медицине (EANM) для получения точных количественных оценок в очагах поражений в клинических ОФЭКТ/КТ-исследованиях пациентов рекомендуется выполнить предварительные измерения с использованием вещественного стандартизированного фантома NEMA IEC, включающего 6 сфер разного диаметра, имитирующих очаги [25]. В этих измерениях определяются поправочные коэффициенты — зависимость коэффициента восстановления $RC_{max}$ от размера сферы (очага). Полученные при обследовании пациентов максимальные значения активности в очагах должны быть разделены на эти значения $RC_{max}$ в соответствии с размером очага. Однако такие измерения дорогостоящи и трудоемки, поскольку необходимо выполнить измерения при разных значениях отношения „опухоль/фон“. В недавно опубликованной работе авторов были выполнены имитаци-

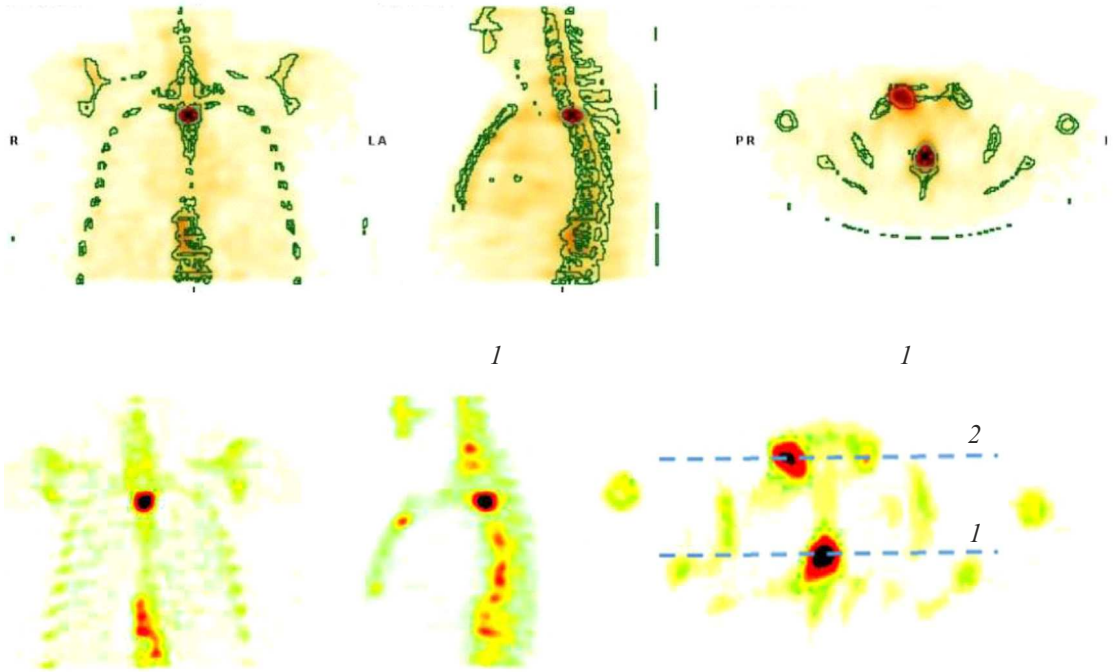



**Рис. 8.** Изображения патологических очагов с повышенным накоплением радиофармпрепарата. Клинические изображения реального пациента (верхний ряд), реконструкция, полученная в имитационном моделировании с использованием цифрового близнеца пациента (нижний ряд).

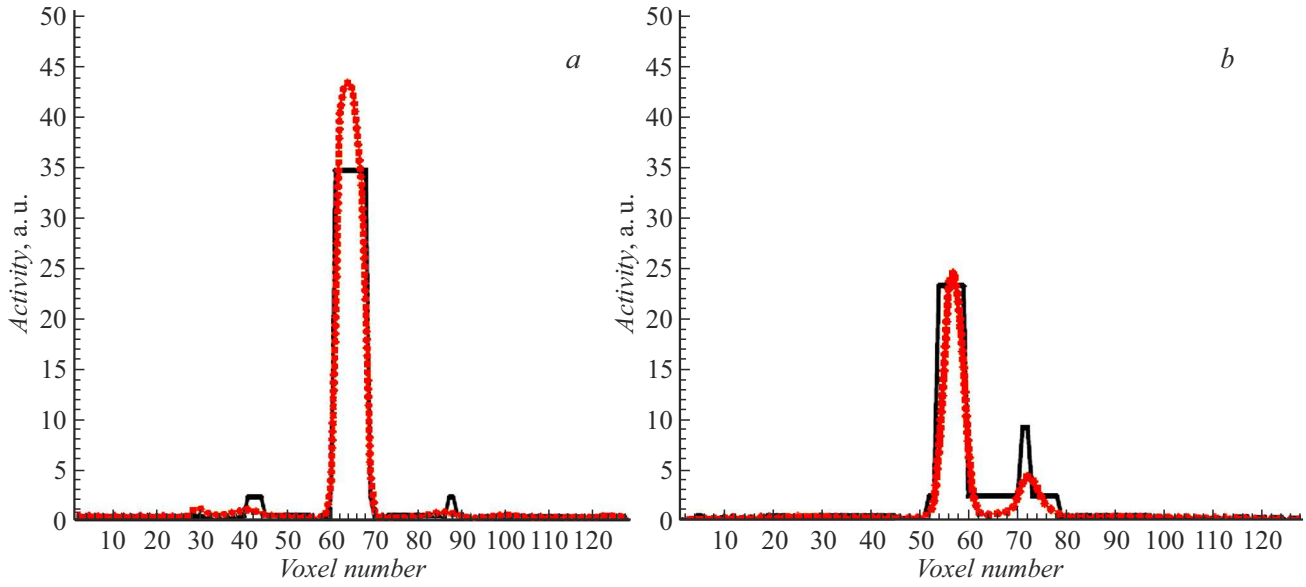



**Рис. 9.** Профили активности в очагах 1 (*a*) и 2 (*b*) цифрового двойника, полученные при имитационном моделировании (точечная линия). Сплошная линия показывает истинные профили очагов цифрового двойника, которые представляют собой ступеньку, поскольку активность была задана постоянной по объему каждого из очагов.

онные исследования с цифровым двойником фантома NEMA IEC и получены кривые $RC_{max}$ в зависимости от диаметра очагов [19]. Исследования были выполнены для ОФЭКТ/КТ с $^{99m}$Tc. Было показано, что кривые $RC_{max}$ остаются практически одинаковыми для разных значений отношения активности „сфера/фон“. На рис. 10 представлены полученные в [19] зависимости коэффициента восстановления $RC_{max}$ от диаметра сферы (размера патологического очага) при значениях отношения активности сфера/фон 30:1. Показаны кривые, соответствующие решениям, полученным на разных итерационных шагах алгоритма OSEM.

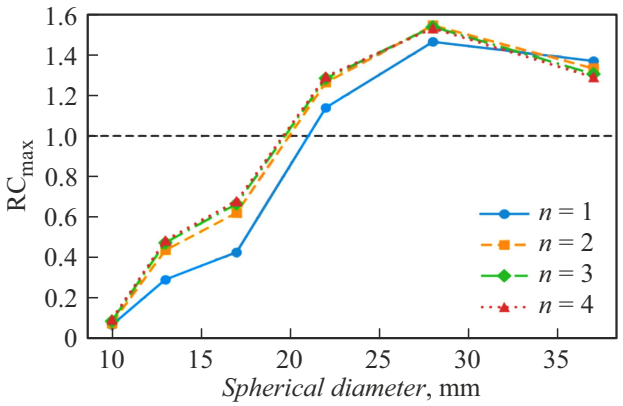



**Рис. 10.** Значения $RC_{max}$ в зависимости от диаметра сферы для различных итераций $n$ (1–4) и отношения активности сфера/фон 30:1 [19].

Диаметры очагов у реального и виртуального пациентов оцениваются в интервале 25–35 mm, которым в соответствии с рис. 10 соответствует $RC_{max} = 1.3 - 1.5$. Таким образом, полученные в имитационных испытаниях количественные оценки патологических очагов $RC_{max}^{met} = 1.3$ и $RC_{max}^{deg} = 1.1$ с поправкой на их несферическую форму достаточно хорошо согласуются со значениями $RC_{max}$, полученными для сфер фантома NEMA IEC.

## Заключение

Развита новая методология исследований в области ядерной медицины на основе имитационных испытаний. Созданный программный комплекс продемонстрировал большой потенциал для имитационных виртуальных испытаний, приближенных к клинической практике. Сравнение клинического ОФЭКТ-изображения пациента и его виртуального цифрового двойника показало хорошее совпадение. Также получено хорошее согласие между клиническими „сырыми“ данными, записанными с реального пациента, и проекционными данными, рассчитанными методом Монте-Карло с его виртуального цифрового двойника. Полученные в имитационных испытаниях количественные оценки патологических очагов согласуются с точными значениями, заданными в „виртуальном пациенте“, а также с клиническими результатами реального пациента, что позволяет сделать вывод об успешной верификации ПК. Это открывает перспективы для последующих исследований условий оптимизации количественной ОФЭКТ/КТ для различных радиофармпрепаратов и типов сканеров, а также зависимости точности количественной оценки от размера очагов, их локализации и уровня накопления РФП, поскольку подобные исследования невозможно выполнить клиническими методами.

## Ограничения исследования

Настоящая работа представляет собой пилотное исследование, основанное на одном клиническом случае. Валидация разработанного программного комплекса выполнена только для одного пациента с двумя патологическими очагами в костной системе. Необходимы дальнейшие систематические исследования с использованием разработанной виртуальной платформы, охватывающие пациентов с различными анатомическими особенностями и локализацией патологических очагов.

### Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Математического Центра в Академгородке, соглашение с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2025-348.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

[1] Н.М. Бычкова, Е.В. Хмелевский. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, **8** (4), 295 (2019).
[2] Е.А. Литвиненко, И.В. Бурова. Вестник рентгенологии и радиологии, **104** (1), 67 (2023). DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-1-67-75
[3] D.L. Bailey, K.P. Willowson. J. Nuclear Medicine, **54** (1), 83 (2013). DOI: 10.2967/jnumed.112.111476
[4] Y. Zhang, B. Li, H. Yu, J. Song, Y. Zhou, H. Shi. Nuclear Medicine Commun., **42** (1), 63 (2021). DOI: 10.1097/MNM.0000000000001311
[5] I. Kuji, T. Yamane, A. Seto, Y. Yasumizu, S. Shirotake, M. Oyama. Europ. J. Hybrid Imaging, **1** (1), 2 (2017). DOI: 10.1186/s41824-017-0006-y
[6] J. Guo, C. Chen, L. Xiong, L. Xiao, Y. Wei, C. Sun. Hellenic J. Nucl. Medicine, **27** (3), 198 (2024). DOI: 10.1967/s002449912754
[7] M. Cachovan, A.H. Vija, J. Hornegger, T. Kuwert. EJNMMI Research, **3** (1), 45 (2013). DOI: 10.1186/2191-219X-3-45
[8] F. Du, X. Wumener, Y. Zhang, M. Liu, T. Li, S. Huang, M. Zhang, R. Wu, Y. Liang. Frontiers in Oncology, **13**, 1205379 (2023). DOI: 10.3389/fonc.2023.1205379
[9] K. Kitajima, T. Tsuchitani, Y. Takahashi, T. Minami, T. Yokoi, A. Nakamura, M. Hashimoto, K. Kuribayashi, T. Kijima, S. Hasegawa, K. Yamakado. Case Reports in Oncology, **14** (1), 391 (2021). DOI: 10.1159/000513907
[10] M.D. Mutuleanu, D.L. Paun, A.M. Lazar, C. Petroiu, O.G. Trifanescu, R.M. Anghel, M. Gherghe. Diagnostics, **13** (18), 2971 (2023). DOI: 10.3390/diagnostics13182971
[11] E. Abadi, B. Barufaldi, M. Lago, A. Badal, C. Mello-Thoms, N. Bottenus, K.A. Wangerin, M. Goldburgh, L. Tarbox, E. Beaucage-Gauvreau, A.F. Frangi, A. Maidment, P.E. Kinahan, H. Bosmans, E. Samei. *Medical Physics* (2024), DOI: 10.1002/mp.17442
[12] H.M. Hudson, R.S. Larkin. IEEE Transactions on Medical Imaging, **13** (4), 601 (1994). DOI: 10.1109/42.363108

[13] Н.В. Денисова. Медицинская физика, **99** (3), 45 (2023). DOI: 10.52775/1810-200X-2023-99-3-45-62
[14] A.R. Formiconi. Phys. Med. Biol., **43**, 3359 (1998). DOI: 10.1088/0031-9155/43/11/013
[15] A. Kojima, A. Tsuji, Y. Takaki, S. Tomiguchi, M. Hara, M. Matsumoto, M. Takahashi. Annals of Nuclear Medicine, **6** (3), 153 (1992). DOI: 10.1007/BF03178307
[16] M. Bertero, P. Boccacci, V. Ruggiero. *Inverse Imaging with Poisson Data: From Cells to Galaxies* (IOP Publishing, Bristol, 2018), DOI: 10.1088/978-0-7503-1437-4
[17] А.В. Нестерова, Н.В. Денисова. ЖТФ, **92** (7), 1018 (2022). DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52762.21-21 [A.V. Nesterova, N.V. Denisova. Tech. Phys., **67** (7), 1018 (2022). DOI: 10.1134/S1063784222070206]
[18] A.V. Nesterova, N.V. Denisova, P.S. Ruzankin. J. Inverse and Ill-Posed Problems, **33** (4), 547 (2025). DOI: 10.1515/jiip-2024-0070
[19] А.В. Нестерова, Н.В. Денисова, С.М. Минин, Ж.Ж. Анашбаев, В.Ю. Усов. Компьютерные исследования и моделирование, **17** (4), 677 (2025).
[20] J. Nuyts. EJNMMI Phys., **1**, 98 (2014). DOI: 10.1186/s40658-014-0098-7
[21] М.А. Гурко, Н.В. Денисова. ЖТФ, **95** (4), 818 (2025).
[22] M.J. Berger, J.H. Hubbell, S.M. Seltzer, J. Chang, J.S. Coursey, R. Sukumar, D.S. Zucker, K. Olsen. *XCOM: Photon Cross Sections Database* (NIST, Gaithersburg, 2010), DOI: 10.18434/T48G6X
[23] М.А. Гурко, Н.В. Денисова. ЖТФ, **92** (5), 747 (2022). DOI: 10.21883/JTF.2022.05.53682.264-21 [M.A. Gurko, N.V. Denisova. Tech. Phys., **67** (5), 634 (2022). DOI: 10.1134/S1063784222050189]
[24] K. Miwa, R. Nemoto, H. Masuko, T. Yamao, R. Kobayashi, N. Miyaji, K. Inoue, H. Onodera. PLoS One, **17** (6), e0269542 (2022). DOI: 10.1371/journal.pone.0269542
[25] J.C. Dickson, I.S. Armstrong, P.M. Gabiña, A.M. Denis-Bacelar, A.K. Krizsan, J.M. Gear, T. Van den Wyngaert, L.F. de Geus-Oei, K. Herrmann. Europ. J. Nucl. Medicine Molecular Imaging, **50** (4), 980 (2023). DOI: 10.1007/s00259-022-06028-9