

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Имени М.В. Ломоносова

Физический факультет

На правах рукописи

Бузмаков Алексей Владимирович

**Рентгеновская микротомография с использованием
увеличивающих рентгенооптических элементов**

Специальности 01.04.07 – «Физика конденсированного состояния»
01.04.01 – «Приборы и методы экспериментальной физики»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук.

Научные руководители
Профессор, д.ф.-м.н.
А.В. Андреев

Д.ф.-м.н.
В.Е. Асадчиков

Москва 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1. Диапазоны рентгеновского излучения.....	9
1.2. Детекторы рентгеновского излучения.	10
1.3. Используемые рентгенооптические схемы.....	12
1.3.1. Контактная микротомография.	12
1.3.2. Проекционная микротомография.....	13
1.3.3. Зонная пластинка Френеля.....	13
1.3.4. Микротомография с использованием преломляющей оптики. 13	
1.3.5. Микротомография при помощи асимметричных кристаллов.	14
1.3.6. Ламинография.....	14
1.4. Математические методы решения задач компьютерной томографии	15
1.4.1. Интегральные Фурье методы. Метод свёртки и обратного проецирования.	15
1.4.2. Семейства алгебраических методов.....	18
1.4.3. Морфологические методы. Оценка формы включений.....	21
Выводы главы 1	24
ГЛАВА 2. РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И РАСЧЁТА ПАРАМЕТРОВ РЕНТГЕНООПТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ	25
2.1. Компьютерная томография.	25
2.1.1. Физическая модель томографического эксперимента	25
2.1.2. Выбор диапазона длин волн рентгеновского излучения.	27

2.2 Сравнение методов реконструкции томографических данных.	35
2.2.1. Метод свёртки и обратного проецирования.....	36
2.2.2. Семейства алгебраических методов.....	40
2.2.3. Влияние количества шумов и количества экспериментальных проекций на качество реконструкции.....	45
2.3 Комплекс программного обеспечения для реконструкции томографических данных.....	51
2.4. Расчёт параметров многоэлементной преломляющей линзы. .	53
2.4.1. Фокусное расстояние и эффективность пропускания линзы. .	55
2.4.2. Оценка глубины резкости и поля зрения.....	56
2.5. Расчёт параметров асимметрично срезанного кристалла.....	59
2.5.1 Численные оценки пространственного разрешения при асимметричной дифракции.	59
Выводы главы 2	61
ГЛАВА 3. МИКРОТОМОГРАФИЯ С УВЕЛИЧИВАЮЩИМИ РЕНТГЕНООПТИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ	62
3.1 Обзор созданных микротомографов.....	62
3.2. Рентгеновский микротомограф на базе дифрактометра ДРШ. 62	
3.3. Лабораторный микротомограф с использованием ПЗС матрицы.	68
3.4. Эксперименты по томографии.	72
3.5. Создание лабораторного микротомографа с использованием преломляющей оптики.	91
3.5.1. Анализ точности реконструкции и чувствительности прибора. .	
.....	93

3.5.2. Медико-биологическое применение томографа.	96
3.6. Создание лабораторного микротомографа с использованием асимметричных отражающих кристаллов.	99
3.6.1. Анализ точности реконструкции и чувствительности прибора.	99
3.6.2. Томографические эксперименты с микронным разрешением.	105
Выводы главы 3	109
ВЫВОДЫ ДИССЕРТАЦИИ	110
БЛАГОДАРНОСТИ	112
ПУБЛИКАЦИИ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ.....	113
ЛИТЕРАТУРА.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Человек всегда хотел заглянуть внутрь непрозрачных в видимом диапазоне электромагнитного излучения объектов. На протяжении долгого времени это можно было сделать, только разрезав исследуемый предмет на множество кусочков и изучив каждый кусочек в отдельности. Так было до тех пор, пока на рубеже XIX-XX веков не были открыты рентгеновские лучи. Открытие рентгеновского излучения приписывается Вильгельму Конраду Рентгену. Он был первым, кто опубликовал статью о рентгеновских лучах, которые он назвал X-лучами. Статья Рентгена под названием «О новом типе лучей» [1] была опубликована 28-го декабря 1895 года в журнале Вюрцбургского физико-медицинского общества.

Полученные Рентгеном результаты подтолкнули учёных к идее о том, что по нескольким рентгеновским изображениям можно построить трёхмерную модель изучаемого объекта. Это были первые мысли о томографическом исследовании объекта.

Слово «томография» происходит от греческих слов $\tau\omicron\mu\eta$ - сечение и $\gamma\rho\alpha\phi\omega$ - пишу, т.е. «пишу по сечениям». Математические основы рентгеновской томографии были заложены задолго до появления первых томографов. Еще в 1917 году математик И. Радон предложил метод решения обратной задачи интегральной геометрии [2], состоящий в восстановлении (реконструкции) многомерных функций по их интегральным характеристикам. Однако этот метод не находил практического применения до тех пор, пока не появились рентгеновские установки, позволяющие получать большое число высококачественных снимков, необходимых для восстановления внутренней структуры реальных объектов, и быстродействующие ЭВМ, способные эти снимки обрабатывать. В 1963 году американский физик А. Кормак повторно (но отличным от Радона способом) решил задачу томографического восстановления [3], а в 1969 году английский инженер-физик Г. Хаунсфилд из фирмы EMI Ltd. сконструировал «ЭМИ-сканер» (EMI-scanner) — первый компьютерный рентгеновский томограф, чьи клинические испытания прошли в 1972 году [4], [5]. В 1979 году Кормак и Хаунсфилд «за разработку

компьютерной томографии» были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

К сегодняшнему дню существуют и успешно применяются томографы самых различных типов. Можно производить измерение не только рентгеновского поглощения, но также магнитного отклика атомов водорода – ЯМР-томография, фотонов аннигиляции при эмиссии позитронов из красящего вещества – позитрон–эмиссионная томография (ПЭТ). Проводятся также измерения оптического рассеяния – оптическая томография, или измерение коэффициента преломления ультразвуковых волн – УЗИ-томография.

Данная работа посвящена рентгеновской микротомографии. Для реконструкции внутренней структуры объекта в рентгеновской томографии используется набор его теневых проекций, полученных путем освещения объекта рентгеновскими лучами с различных направлений.

В последние 10 лет по всему миру появилось много групп занимающихся рентгеновской микротомографией [6], [7], [8], [9]. Увеличение интереса к этой методике интроскопии связано с несколькими факторами. Во-первых, наряду с появлением новых мощных источников рентгеновского излучения с вращающимся анодом [10], у учёных появилась возможность проводить микротомографические исследования на синхротронных источниках. Во-вторых, появление достаточно мощных ЭВМ и новых алгоритмов сделало время обработки эксперимента и построения трёхмерной модели исследуемого объекта сравнимым со временем проведения эксперимента [9], [11], [12]. Теперь для математической реконструкции и визуализации одного объекта требуются десятки минут, а не десятки часов. В-третьих, появление быстродействующих детекторов на базе CCD-матриц сделало проведение экспериментов более удобным и решило проблему оцифровки получаемых в эксперименте изображений. Ещё одним стимулирующим фактором стало появление качественных увеличивающих рентгенооптических элементов, что позволяет улучшить разрешение рентгеновских микротомографов [13].

В данной работе была поставлена цель: разработать методику и создать приборы, позволяющие проводить микротомографические исследования на лабораторных рентгеновских источниках. При этом мы ориентировались на исследование органических и более всего биологических субстанций. По этой причине работа ещё на этапе обсуждения заинтересовала биологов из Института морфологии человека РАМН. Они предоставили нам для исследования различные биологические образцы размером от 1 мм до 20 мм. Ориентируясь на потребность исследования образцов именно таких линейных размеров, нами были разработаны конструкции четырёх микротомографов.

1. Микротомограф на базе дифрактометра ДРШ с полем зрения до 100 мм при разрешении порядка 150 мкм [14]. В конструкции этого прибора используется линейный позиционно чувствительный детектор. Микротомограф реализует послойную схему сканирования.
2. Микротомограф на базе дифрактометра АМУР-1 с полем зрения до 10 мм при разрешении порядка 10 мкм [15]. В конструкции этого прибора используется двумерный CCD-детектор. Использование этого детектора позволило отказаться от послойной схемы сканирования и тем самым уменьшить время проведения исследований с нескольких дней до полутора часов.
3. Внесение в конструкцию описанного выше микротомографа увеличивающего рентгенооптического элемента – многоэлементной преломляющей линзы, позволило улучшить разрешение до ~6 мкм при поле зрения ~2 мм [16].
4. Для исследования объектов с разрешением ~1 мкм при поле зрения ~1 мм, нами был создан микротомограф с использованием увеличивающей оптики на базе асимметрично-срезанных кристаллов монохроматоров [17].

Для обработки экспериментальных данных был создан комплекс программного обеспечения, реализующий как классический метод свёртки и обратных проекций, так и модифицированный автором алгебраический метод

RegART [18]. Реализованная автором возможность распараллеливания этих алгоритмов на несколько вычислительных узлов позволяет эффективно использовать разработанные программы на современных многопроцессорных компьютерах.

На созданных установках были исследованы пространственные структуры различных биологических объектов: эпифизов головного мозга человека в норме и патологии [19]; зубов и костного аппарата геккона *Rachydactylus bibronii* [20]; изменения в зёрнах ячменя в процессе солодоращения [21] и др.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Диапазоны рентгеновского излучения.

Метод рентгеновской компьютерной (вычислительной) томографии к настоящему времени стал одним из основных неинвазивных диагностических методов в медицинских исследованиях. В современных медицинских томографах используется полихроматическое жесткое тормозное рентгеновское излучение (максимум интенсивности на длине волны ~ 0.02 нм) с широким спектральным распределением [22], [23]. Особенность данного метода состоит в том, что используемое излучение слабо взаимодействует с биологическим объектом и потому относительно безопасно. С другой стороны, по этой же причине контраст между различными типами биологических тканей мал. Кроме того, при выбранных таким образом условиях эксперимента и само значение коэффициента линейного ослабления (μ) для этих тканей не удаётся восстановить, поскольку разные длины волн полихроматического спектра зондирующего излучения ослабляются по-разному. Этот метод исследования гораздо ближе к классической медицинской томографии, не позволяющей провести точное восстановление значения исследуемой физической величины, а дающей всего лишь сфокусированное изображение выделенной области в объекте [24], [25]. В этом диапазоне длин волн рентгенооптические элементы редко применяются [13], а разрешение приборов определяется параметрами рентгеновского источника и детектора. В настоящее время коммерчески доступны микрофокусные источники с размером фокуса меньше 1 мкм [10], [26], [27].

Укажем, что применение полихроматического излучения, безусловно, оправдано в дефектоскопии неорганических материалов. Та же идеология применяется и при создании лабораторных рентгеновских микротомографов [28]. Эти приборы изначально были ориентированы на определение микродефектов (включений и пор) в различных минералах. Однако, в тех

случаях, когда размеры исследуемых объектов из неорганических материалов не превышают 2 мм, либо когда исследуются органические, и в частности биологические объекты больших размеров, использование жесткого рентгеновского излучения с широким энергетическим спектром, является, на наш взгляд, в большинстве случаев, недостаточно информативным. В Главе 2 будет показано, что при исследовании биологических объектов размером 1-100 мм оптимальным представляется использование более мягкого монохроматического излучения в диапазоне длин волн 0.05-0.25 нм. В этом диапазоне длин волн используются следующие увеличивающие рентгенооптические элементы: зонные пластинки Френеля, асимметричные кристаллы, преломляющая оптика.

К настоящему времени уже создан рентгеновский микротомограф для контроля пространственной структуры изделий микроэлектроники, где применяется именно этот диапазон длин волн [29].

В рентгеновской микро- и нано- томографии используется так же и диапазон «водяного окна» - 2.2-4.4 нм [30]. Диапазон «водяного окна» назван так потому, что он соответствует области между *K*-краям поглощения кислорода и углерода, и, вследствие этого, в данной области поглощение в воде на порядок меньше, чем в углероде. Это приводит к значительному контрасту биологических тканей на фоне воды. Однако, поглощение здесь весьма существенно, и обычно используются тонкие (максимум порядка 10 мкм толщиной) образцы. Именно в этом диапазоне (2.4 нм) была сделана томография клетки с разрешением порядка 60 нм [31]. В этом диапазоне длин волн основным оптическим элементом является зонная пластинка Френеля.

Из представленных выше данных видно, что в рентгеновской томографии используются широчайший диапазон рентгеновского излучения от 0.01 нм до 4 нм.

1.2. Детекторы рентгеновского излучения.

Детектор, являющийся устройством для количественной регистрации ионизирующего излучения является одним из важнейших элементов любого рентгеновского микротомографа.

Из всего разнообразия существующих рентгеновских детекторов перечислим только те, которые широко распространены в рентгеновской томографии:

- Ионизационные камеры, заполненные газовой смесью под высоким давлением [32], [33]. Хотя эти детекторы и имеют высокую точность регистрации интенсивности излучения, но их пространственного разрешения порядка 100-200 мкм недостаточно для их применения в микротомографии;
- Сцинтилляционные детекторы в виде кристаллов солей или керамических материалов [34]. Эти детекторы нашли широчайшее применение в медицинских томографах Siemens SOMATOM и разработках Toshiba medical systems. В настоящее время лучшие экземпляры этих детекторов позволяют получать картинку 912 на 256 пикселей с разрешением до 0.5 мм;
- Image plate детекторы. Эти детекторы можно назвать потомками рентгеновской плёнки. Они основаны на технологии восстанавливаемого в ультрафиолете фоторезиста. Это позволяет им обладать чрезвычайно низкими шумами считывания при огромном (до 17 бит) динамическом диапазоне чувствительности [35]. В настоящее время пластины Image plate детекторов достигают размера 400×400 мм. Изображение с такой пластины может быть считано за 50 секунд с пространственным разрешением 100 мкм [36].
- Детекторы на базе CCD-матриц [37], [38], [39]. Этот класс рентгеновских детекторов в настоящее время занимает лидирующие позиции в производстве рентгеновских микротомографов. CCD-матрица представляет собой сформированную в полупроводнике двумерную структуру потенциальных ям или ячеек. Эта структура накапливает в себе электроны, образующиеся в результате поглощения рентгеновского фотона веществом. Коммерчески доступные детекторы [40], [41] позволяют достичь разрешения 9 мкм при поле зрения до 20 на 20 мм. Основным минусом этих детекторов является то, что рентгеновский

фотон напрямую взаимодействует с полупроводниковой структурой, что приводит к её разрушению и скорой деградации матрицы. Для устранения этого эффекта используется преобразование рентгеновского кванта в видимые кванты при помощи сцинтиллятора. Коммерчески доступные сцинтилляторы имеют разрешение порядка 60-80 мкм. Одним из лучших детекторов, построенных по этому принципу, является детектор на станции ID-22 ESRF. В качестве сцинтиллятора выбран $\text{Lu}_3\text{Al}_{4.4}\text{Sc}_{0.6}\text{O}_{12}$ (LAG), допированный тербием или европием и выращенный на подложке $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ (YAG) [42]. Использование этих параметров, а также высококачественной оптической системы позволило достичь разрешения 2 мкм при поле зрения 4 на 4 мм. Другими преимуществами CCD детекторов являются высокая скорость считывания сигнала (от 0.3 до 3 сек на кадр) и отсутствие необходимости оцифровки сигнала. Мы использовали в своей работе CCD детектор прямого счёта “Тильт” производства ФИАН [17], позволяющий достичь разрешения 13 мкм при поле зрения 25 на 25 мм.

Приведённый выше обзор показывает, что современные детекторы позволяют проводить микротомографические исследования с разрешением до нескольких микрон без использования увеличивающих рентгенооптических элементов.

1.3. Используемые рентгенооптические схемы.

Рассмотрим теперь подробнее оптические схемы и рентгенооптические элементы, используемые в микротомографии.

1.3.1. Контактная микротомография.

В данной схеме исследуемый образец помещается прямо перед детектором. Увеличения не происходит, а достигаемое разрешение определяется разрешением детектора и расходимостью источника. Примером приборов использующих этот принцип являются томографы фирмы SkyScan [28].

1.3.2. Проекционная микротомография.

Объект исследования помещают близко к источнику небольшого размера, но с большой расходимостью, а детектор располагается на некотором расстоянии от объекта [43]. Увеличение в этом случае определяется соотношением расстояний источник-объект и объект-детектор. Эта, так называемая, веерная схема сканирования применяется почти во всех медицинских рентгеновских томографах [23], [44]. Разрешение этой схемы определяется размером источника и размером ячейки детектора. Использование микрофокусных трубок позволяет получать разрешение до долей микрона (0.3 мкм) [45].

1.3.3. Зонная пластинка Френеля.

Зонные пластинки Френеля могут использоваться для фокусировки рентгеновского излучения и получения увеличенных изображений [46]. К настоящему времени разрешение зонных пластинок достигло 30 нм. Применение этих пластинок [47] в совокупности с рентгеновскими источниками с вращающимся анодом позволило создать рентгеновский микротомограф с разрешением 30 нм при поле зрения 5 мкм [48].

Томография с использованием зонных пластинок выполняется и на синхротронных источниках [49]. Например, сделана трёхмерная реконструкция клетки с разрешением порядка 30 нм [31]. Высокое разрешение зонных пластинок делает их очень перспективными для микро- и нанотомографии, но их огромная стоимость и сложность производства не позволяет использовать их в массовых исследованиях.

1.3.4. Микротомография с использованием преломляющей оптики.

В настоящее время преломляющая оптика широко используется для получения увеличенных рентгеновских изображений. Это как параболические составные линзы [51], [52], [53], так и многоэлементные пузырьковые линзы [54], [55]. Как было показано в [56] на лабораторном источнике с помощью многоэлементных пузырьковых линз можно получить увеличение 13 крат, а

оптимальным для томографии представляется оптическая схема с увеличением 2 – 4 раза.

О создания микротомографов с использованием преломляющей оптики автору не известно.

1.3.5. Микротомография при помощи асимметричных кристаллов.

Идею использования дифракции синхротронного излучения на асимметрично срезанном кристалле впервые высказал Vøttinger в 1982 г [58]. Он показал возможность получить таким способом 20-70 - кратное увеличение. Подобные эксперименты с получением 5-кратного увеличения проводились на ускорителе Spring-8 в 1999 году [59].

Данный метод получения увеличенных изображений актуален и по сей день, это показывает теоретическая статья [60], посвященная достижению субмикронного разрешения при использовании асимметричной дифракции, а также экспериментальная работа [61], в которой на синхротроне Swiss Light Source получено увеличение равное 100.

Однако для названных целей в лабораторных рентгеновских установках они применяются мало [17], [62] ввиду того, что при больших увеличениях происходит уменьшение потока рентгеновских квантов пропорционально квадрату коэффициента увеличения.

1.3.6 Ламинография.

Ламинография происходит от латинского слова “lamina” - пластинка, тонкий слой, и греческого “grapho”-писать, изображать. Эта техника применяется для построения трёхмерной структуры объектов протяжённых в двух направлениях (например, свитков, полотен картин, печатных плат и т.д.). Отличие этой техники от томографии в том, что вращается не только объект, но также источник и детектор [63], [64].

Первые эксперименты по компьютерной рентгеновской ламинографии с субмиллиметровым разрешением были проведены в 2005 г на станциях ID19 и ID15 ESRF [65], [66].

1.4. Математические методы решения задач компьютерной томографии

Математически задача компьютерной томографии сводится к восстановлению функции нескольких переменных по известным интегралам от неё вдоль некоторых траекторий (чаще всего прямых).

Для реконструкции внутренней структуры объекта в рентгеновской томографии используется набор его теневых проекций, полученных путем освещения объекта рентгеновскими лучами с различных направлений.

Математические основы КТ были заложены задолго до появления первых томографов. Еще в 1917 году математик И. Радон предложил метод решения обратной задачи интегральной геометрии [2], состоящий в восстановлении (реконструкции) многомерных функций по их интегральным характеристикам. Однако этот метод не нашел практического применения до тех пор, пока не появились рентгеновские установки, позволяющие получать большое число высококачественных снимков, необходимых для восстановления внутренней структуры реальных объектов, и быстродействующие ЭВМ, способные эти снимки обрабатывать. Основы метода рентгеновской (компьютерной) томографии были предложены Хаунсфелдом. Он же осуществил первую практическую реализацию этого метода в 1972 году [4].

Методы реконструкции, применяемые в томографии, можно разделить на интегральные и алгебраические [23]. В интегральных методах всё рассмотрение происходит в непрерывной форме, а дискретизация выполняется на конечном этапе непосредственной реализации алгоритма реконструкции. Ниже приводится обзор наиболее популярных методов реконструкции.

1.4.1. Интегральные Фурье методы. Метод свёртки и обратного проецирования.

Реконструкция изображения по набору зарегистрированных проекций может быть проведена с использованием обратного преобразования Радона [11], [12]. Метод свёртки и обратной проекции, как ранее указывалось, на сегодняшний день является наиболее часто реализуемым в медицинских

томографах [11]. В основе метода лежит проекционная теорема (Fourier Slice Theorem [67]), согласно которой одномерное преобразование Фурье проекционных данных по координате ξ :

$$P(\phi, \omega) = \int d\xi p(\phi, \xi) e^{-i\omega\xi} = \iint dx dy f(x, y) e^{-i(\omega x \cos\phi + \omega y \sin\phi)} \quad (1.1),$$

(где $f(x,y)$ – функция объекта, $p(\phi, \xi)$ – набор проекционных данных) эквивалентно двумерному преобразованию Фурье функции объекта, выраженной через полярные координаты:

$$F(\omega_x, \omega_y) = \iint dx dy f(x, y) e^{-i(\omega_x x + \omega_y y)}, \quad (1.2)$$

или

$$P(\phi, \omega) = F(\omega_x, \omega_y). \quad (1.3)$$

Т.е. для реконструкции изображения (функции объекта) $f(x, y)$ достаточно применить обратное преобразование Фурье к $P(\phi, \omega)$:

$$f(x, y) = \int d\phi \int d\omega \Phi(\omega) P(\phi, \omega) e^{i\omega\xi}. \quad (1.4),$$

где $\Phi(\omega)$ – частотный фильтр.

Вид функции $\Phi(\omega)$ определяется геометрией эксперимента. Например [7] определяет $\Phi(\omega)$ для случая параллельной схемы эксперимента, как

$$\Phi(\omega) = \begin{cases} \omega_{\max} - \varepsilon |\omega|, & |\omega| \leq \omega_{\max} \\ 0, & |\omega| > \omega_{\max} \end{cases} \quad (1.5)$$

где параметр $\varepsilon \in [0,1]$, а $\omega_{\max} = \frac{1}{2T_g}$ – максимальная частота выборки,

ограниченная теоремой Котельникова, T_g – линейный размер канала детектора.

В то же время, другие авторы, например [12], предлагают

$$\Phi(\omega) = \begin{cases} |\omega|, & |\omega| \leq \omega_{\max} \\ 0, & |\omega| > \omega_{\max} \end{cases} \quad (1.6)$$

Такая форма фильтра диктуется якобианом перехода от декартовой системы координат к полярной.

На практике для решения (1.4) применяется, так называемый, метод свёртки и обратной проекции.

Пусть $\Phi(\omega)$ представлен в форме (1.6), $K(\xi)$ - Фурье-образ этой функции. Тогда произведение $\Phi(\omega)$ на Фурье-образ проекции можно рассматривать как Фурье-образ свёртки проекции с функцией $K(\xi)$:

$$f(x, y) = \int d\varphi \int d\xi K(\xi - \xi_0) p(\varphi, \xi), \quad (1.7)$$

где $\xi_0 = x \cos \varphi + y \sin \varphi$ и

$$K(\xi) = \int d\omega |\omega| e^{i\omega\xi} = \frac{1}{2T_g} \frac{\sin(2\pi\xi / 2T_g)}{2\pi\xi / 2T_g} - \frac{1}{4T_g^2} \left(\frac{\sin(\pi\xi / 2T_g)}{\pi\xi / 2T_g} \right)^2 \quad (1.8)$$

Отсутствие быстродействующих ЭВМ в 1970-ых годах, когда появились первые медицинские томографы, сделало метод свёртки и обратных проекций стандартом де-факто для реконструкции томографических данных. Удобство метода состоит в том, что процесс обработки данных может идти практически параллельно с измерением, вычисление обратной проекции после фильтрации может производиться во время регистрации следующей проекции, а затем результат расчета суммируется в соответствующих ячейках памяти. И в настоящее время этот метод применяется в большинстве серийных томографов [23], [28] и реализован в популярных математических пакетах [68], [69].

Другим интегральным методом, базирующимся на использовании обратного преобразования Радона для реконструкции изображения, является метод с применением преобразования Хартли.

Связь между проекциями и восстанавливаемым изображением, согласно обобщенной проекционной теореме [70], может быть представлена в виде:

$$\int d\xi p(\phi, \xi) \Omega(\xi) = \iint dx dy f(x, y) \Omega(x \cos \phi + y \sin \phi), \quad (1.9)$$

где $\Omega(\xi)$ - некоторая гладкая функция. В данной работе в качестве связующего ядра применялось ядро преобразования Хартли:

$$\text{cas}(\varphi) = \sin(\varphi) + \cos(\varphi),$$

свойства которого [71], в силу вещественности массивов проекций и изображения, имеют решающее значение для систем обработки проекционных данных в реальном времени. Алгоритм реконструкции, согласно выражению:

$$\int d\xi p(\varphi, \xi) \cos(2\pi\omega\varphi) = \iint dx dy f(\varphi, \xi) \cos(x\omega_1 + y\omega_2), \quad (1.10)$$

подробно изложен в работе [15]. Здесь $\omega_1 = \omega \cos \varphi$, $\omega_2 = \omega \sin \varphi$.

Введя обозначения $R(\omega, \varphi)$ для преобразования Хартли радоновского образа $p(\varphi, \xi)$ и $H(\omega_1, \omega_2)$, перепишем выражение (1.10) в следующем виде:

$$R(\omega, \varphi) = H(\omega_1, \omega_2). \quad (1.11)$$

Число значений $R(\varphi, \omega)$ равно числу значений $H(\omega_1, \omega_2)$, которое определяется числом элементов изображения. Это свидетельствует об отсутствии у преобразования Хартли характерного для преобразования Фурье свойства «информационной избыточности», возникающего вследствие применения комплексных величин. Этот алгоритм с восстанавливающим ядром Хартли обладает высокой чувствительностью к наличию шума в измеряемых проекциях [72].

Другим интересным методом реконструкции является обращение преобразования Радона с помощью преобразования Абеля [23]. Эта методика для радиально симметричной функции $f(x, y) = f(\sqrt{x^2 + y^2}) = f(r)$ (см. (1.4)) позволяет проводить восстановление даже в случае, когда исходные данные являются неполными.

Одним из актуальных направлений в исследовании интегральных алгоритмов реконструкции является исследование возможности построения восстанавливающего вещественного ядра на основе полученных в ходе измерений частотно-временных характеристик шума в регистрируемых проекциях.

1.4.2. Семейства алгебраических методов.

Алгебраический метод восстановления (ART – Algebraic Reconstruction Technique) был впервые предложен Гордоном, Бендером и Херманом в [73] как метод для восстановления трёхмерной структуры объекта из снимков

электронной микроскопии и рентгеновских фотографий. Этот метод был создан в противовес фурье-методам, широко распространенным в те дни и позволявшим восстанавливать только очень ограниченный класс объектов.

В то время как фурье-методы ставят перед собой задачу восстановления объекта в обратном пространстве, алгебраические методы действуют всегда в прямом пространстве. Критерием правильности реконструкции объекта в алгебраических методах является совпадение полученных в эксперименте рентгеновских проекций, с проекциями, полученными от восстановленного объекта.

ART рассматривает задачу томографии как систему линейных уравнений

$$WV = P \quad (1.12),$$

Где V – неизвестный столбец размерности $N \times 1$ содержащий значения всех $N=n^3$ значений рентгенооптической плотности элементов объёма (вокселей) в $n \times n \times n$ сетке реконструкции. P – вектор состоящий из $R \times 1$ элементов и содержащий данные всех проекций. $R=M \times R_m$. Где M – Число проекций, R_m – Число элементов в одной проекции. W – матрица размером $(R \times N)$ содержащая весовые коэффициенты w_{ij} , каждый из которых представляет меру влияния элемента объёма v_j на луч r_i , проходящий через пиксель r_i . Т.о. (1.12) переписывается как

$$\begin{aligned} w_{11}v_1 + w_{12}v_2 + w_{13}v_3 + \dots + w_{1N}v_N &= p_1 \\ w_{21}v_1 + w_{22}v_2 + w_{23}v_3 + \dots + w_{2N}v_N &= p_2 \\ &\dots \\ w_{M1}v_1 + w_{M2}v_2 + w_{M3}v_3 + \dots + w_{MN}v_N &= p_M \end{aligned} \quad (1.13)$$

Схема, интерпретирующая это уравнение, показана на Рис. 1.1 (взято из [9])

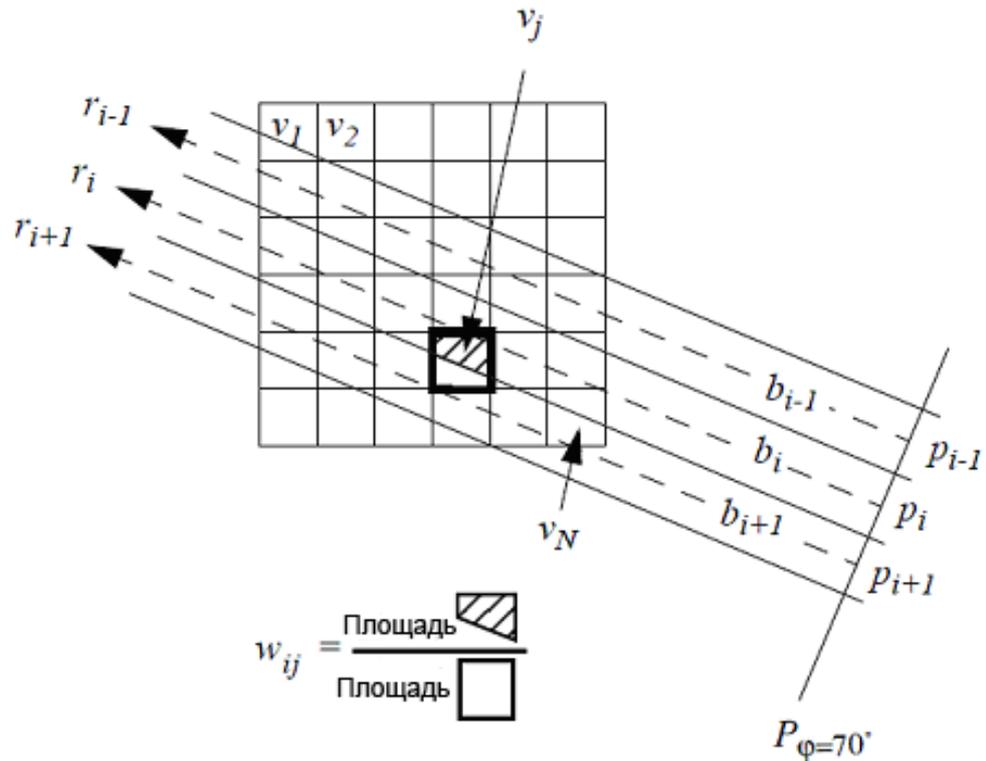


Рис. 1.1 Пучок b_i , распространяющийся вдоль луча g_i , проходящий через пиксель p_i проекции P_ϕ , взаимодействует с вокселем v_j .

Оценим размер получаемой матрицы. При размере восстанавливаемого объёма в 1000 точек, и 180 экспериментальных проекциях размер P – 180 000 элементов, Размер W – $180\,000 \times 1\,000\,000 = 1.8 \times 10^{11}$ элементов.

W – прямоугольная матрица огромных размеров и найти решение напрямую

$$V = W^{-1}P \quad (1.14)$$

не представляется возможным.

Для решения этих систем используется метод Кацмарца [74], предложенный в 1937 г. В этой работе описана итерационная процедура вычисления искомых значений V . На k -ом шаге итерации решение выглядит следующим образом

$$v_j^{(k+1)} = v_j^{(k)} + \lambda \frac{p_i - \sum_{n=1}^N w_{in} v_n^{(k)}}{\sum_{n=1}^N (w_{in})^2} \quad (1.15),$$

Где λ - релаксационный фактор, обычно выбираемый из интервала $(0.0, 1.0]$. В работе [9] показано, что задача сходится за меньшее число итераций при $\lambda=0.3$ и $k=4$. В той же работе показано, что для реконструкции этим методом необходимо примерно в 2.3 раза проекций меньше, чем для метода свёртки и обратного проецирования.

На практике вместо (1.15) часто применяют

$$v_j^{(k+1)} = v_j^{(k)} + \lambda \frac{\sum_{p_i \in P\varphi} \left[\frac{p_i - \sum_{n=1}^N w_{in} v_n^{(k)}}{\sum_{n=1}^N w_{in}} \right] w_{ij}}{\sum_{p_i \in P\varphi} w_{ij}} \quad (1.16)$$

Этот метод называют Simultaneous ART (SART), и он гораздо лучше подходит для реализации метода на компьютере. В последнее время появились программные реализации метода, использующие для расчётов вычислительные мощности видеокарт и технологию CUDA [75]. Например программа FASTRA [76], разработанная в университете Антверпена (Бельгия) и применяемая в томографах SkyScan позволяет в 40 раз ускорить процесс обработки томографических данных.

Другие модификации алгоритма ART позволяют изменять получаемые данные на каждой итерации, чтобы они удовлетворяли некоторым инвариантам. Например, метод RegART [18] производит медианную фильтрацию на каждом шаге алгоритма, что позволяет избавиться от одиночных всплесков рентгенооптической плотности и тем самым получить более достоверное решение.

1.4.3 Морфологические методы. Оценка формы включений.

Традиционно под задачей томографии подразумевается реконструкция распределения линейного коэффициента ослабления внутри исследуемого объекта. Однако в некоторых особых случаях важнее восстановить лишь параметры включений в объеме объекта, такие, например, как геометрические размеры, положение центра включения и т.п., но требуется оценить эти

параметры с контролируемой точностью. Морфологический анализ изображения [77], [78] является тем математическим инструментом, который позволяет решать задачу в описанной выше постановке. В морфологических методах вводится понятие формы изображения, как множества всех изображений, полученных от объекта при всевозможных условиях наблюдения. На практике в качестве формы, как правило, используются выпуклые замкнутые множества гильбертова пространства всех изображений [79]. Для них однозначно определена проекция любого изображения на это множество, как решение задачи наилучшего приближения заданного изображения изображениями из формы. В рассматриваемом случае множество всевозможных «идеальных» изображений объекта, состоящего для простоты из двух вложенных окружностей (модель обсуждаемого в следующих главах объекта), зададим как линейное подпространство

$$U = \left\{ f \in L_{\mu}^2 : f = \sum_{i=1}^3 c_i \chi_i, c_i \in (-\infty, \infty), i = 1, \dots, N \right\}, \quad (1.17)$$

где $\chi_i, i = 1, 2, 3$ - индикаторы множеств, изображающих внутреннюю окружность, кольцо и внешнюю область объекта, c_i , - значение коэффициента линейного поглощения в соответствующей области, $i = 1, 2, 3$. Пусть $A \in (L_{\mu}^2 \rightarrow R^n)$ - линейный оператор, ставящий в соответствие изображению $f \in U$ проекционные данные $p(\varphi_p, \xi_s)$, $p = 1, \dots, P$, $s = 1, \dots, S$, которые будем рассматривать как вектор $Af \in R^n$ размерности $n = P \cdot S$. Множество

$$V = \left\{ g \in R^n : g = \sum_{i=1}^3 c_i A \chi_i, c_i \in (-\infty, \infty), i = 1, \dots, N \right\}. \quad (1.18)$$

назовем формой изображения; оно является трехмерным подпространством R^n .

Схему наблюдения изображения запишем в виде $\xi = Af + \nu$. Будем интерпретировать ξ как искаженный аддитивным шумом ν результат измерения томографических проекций, где $\nu \in R^n$ имеет нормальное распределение $N(0, \sigma^2 I)$ с нулевым математическим ожиданием $E\nu = 0$ и

корреляционным оператором $\sigma^2 I$. Здесь $I \in (R^n \rightarrow R^n)$ - единичный оператор и дисперсия шума неизвестна. Форма $V = V_{\lambda_0}$ изображения сцены задана с точностью до параметра $\lambda_0 \in \Lambda$, определяющего радиусы поверхностей пробирки и координаты их общего центра. По изображению $\xi \in R^n$ требуется оценить параметр сцены $\lambda_0 \in \Lambda$.

Для каждого фиксированного значения параметра $\lambda \in \Lambda$ рассмотрим гипотезу, согласно которой ξ распределен согласно $N(g_\lambda, \sigma^2 I)$, где $g_\lambda \in V_\lambda$ и $g_\lambda \neq const$ при альтернативе, что математическое ожидание ξ равно константе. Как показано в [78], [81] множество, оценивающее значение параметра $\lambda_0 \in \Lambda$ с вероятностью p , выглядит следующим образом:

$$\Psi_p(\eta) = \{\lambda \in \Lambda, j_\lambda(\eta) \leq c\}, \quad (1.19)$$

где $j_\lambda(\eta) = \frac{\|\eta - T_\lambda \eta\|^2}{\|T_\lambda \eta - T_0 \eta\|^2}$. Здесь T_λ - оператор ортогонального

проецирования в R^n на V_λ , а T_0 - проектор в R^n на множество $V_0 = \{g_0 = (g_{0,1}, \dots, g_{0,n}), g_{0,k} = const, k = 1, \dots, n\}$.

Значение $j_\lambda(\xi)$ можно считать мерой близости изображения ξ к форме изображения сцены, описывающейся значением λ параметра λ_0 , и точечную оценку параметра λ_0 выбрать из решения вариационной задачи

$$j_{\lambda^*(\xi)}(\xi) = \inf \{j_\lambda(\xi) | \lambda \in \Lambda\}. \quad (1.20)$$

Выводы главы 1

Итак, рассмотрев существующие на сегодняшний день рентгенооптические схемы, применяемые в рентгеновской микротомографии, можно сделать вывод, что наиболее удобными в использовании и перспективными для достижения микронного разрешения в диапазоне длин волн 0.5-3.0 Å являются многоэлементные линзы и асимметрично отражающие кристаллы.

Большинство рентгеновских микротомографов используют детекторы на базе двумерных CCD-матриц с размером пикселя 10-80 мкм.

Для реконструкции томографических данных наиболее распространёнными методами являются метод свёртки и обратного проецирования и алгебраический метод SART.

ГЛАВА 2. РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И РАСЧЁТА ПАРАМЕТРОВ РЕНТГЕНООПТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ

2.1. Компьютерная томография.

2.1.1. Физическая модель томографического эксперимента

Рассмотрим простую физическую модель, показывающую суть проведения томографического эксперимента.

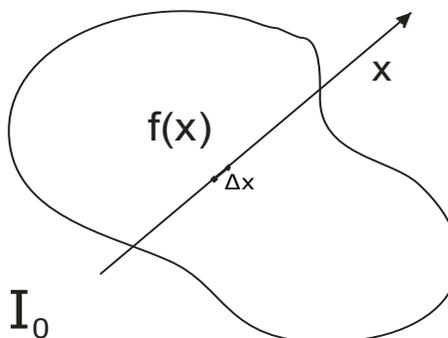


Рис. 2.1 Математическая модель.

Пусть $f(x)$ – коэффициент поглощения рентгеновских лучей объектом в точке x , т.е.

$$\Delta I / I = f(x)\Delta x \quad (2.1)$$

Обозначим через I_0 начальную интенсивность прямолинейного луча L , а через I_1 – его интенсивность после прохождения через тело. В силу (2.1) и закона Бугера-Ламберта-Бэра имеем

$$I_1 / I_0 = \exp \left\{ - \int_L f(x) dx \right\} \quad (2.2)$$

т.е. в результате сканирования получают линейные интегралы функции f по каждой из прямых L . Экспериментальными данными являются I_1 и I_0 . Т.о. в соответствии с (2.2) необходимо решить обратную задачу, т.е. восстановить функцию f .

Отображение функции, заданной на плоскости действительных чисел \mathbb{R}^2 , во множество ее линейных интегралов называется преобразованием Радона (см. Рис. 2.2).

$$P_{\theta}(t) = \int_{(\theta, t) \text{ line}} f(x, y) ds \quad (2.3),$$

Таким образом, задача восстановления сводится к обратному преобразованию Радона [11].

На практике значения интегралов можно вычислить только для конечного числа прямых L . Расположение этих прямых (далее - схема сканирования) определяется конструкцией прибора, на котором производятся измерения. При построении нашей модели мы использовали параллельную схему сканирования. Это предположение имеет силу при расходимости пучка менее 20° [9]. Эта модель представляет систему равноудаленных друг от друга параллельных прямых, вдоль которых распространяется излучение. Система задана для нескольких направлений, разделённых друг от друга равными угловыми интервалами (Рис. 2.2).

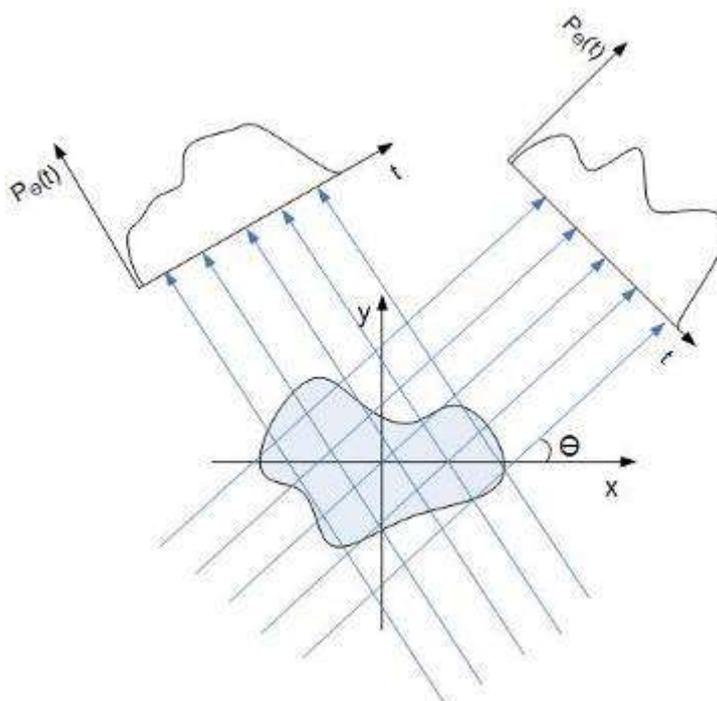


Рис. 2.2 Параллельная схема сканирования.

Для параллельной схемы сканирования объекта преобразование Радона (2.3) можно записать в форме

$$P_{\theta}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - t) dx dy \quad (2.4)$$

Отметим, что в большинстве томографов используется немонахроматическое излучение. Поэтому формулу (2.2) следовало бы заменить формулой

$$I_1 / I_0 = \int T(E) \exp \left\{ - \int_L f(x, E) dx \right\} dE, \quad (2.5)$$

где через $T(E)$ обозначен спектр энергии рентгеновского излучения. Использование (2.2) вместо (2.5) приводит к появлению в восстановленном изображении артефактов (объектов которых на самом деле нет в исследуемой структуре). Несмотря на это, именно данный подход используется в серийных томографах, т.к. позволяет увеличить поток рентгеновских квантов и соответственно сократить время проведения исследований [28]. В нашем случае проблема широкого спектра излучения устраняется, поскольку при проведении экспериментов используется кристалл-монохроматор.

2.1.2. Выбор диапазона длин волн рентгеновского излучения.

Для проведения томографических исследований необходимо правильно выбрать характеристики применяемого в экспериментах излучения. Они должны быть таковы, что с одной стороны, объект с размерами 0.001-10 мм не стал бы для нас совершенно непрозрачным, а с другой стороны, поглощение в образце было бы все же существенно даже для таких мягких биологических тканей, как эпителиальные покровы. Например, показатель поглощения белка для фотонов с энергией $E=8$ кэВ ($\lambda=1.5$ Å) — порядка 1 мм^{-1} , что хорошо подходит для исследования биообъектов размером несколько миллиметров.

Анализ поглощения рентгеновского излучения в веществе проводился в предположении, что биологические объекты состоят в основном из воды, жиров, белков и целлюлозы (в случае исследования образцов растительного происхождения).

На Рис. 2.3 приведена зависимость расстояния, на котором интенсивность излучения уменьшается в e раз, от длины волны излучения в различных веществах - вода (H_2O), жир ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$), воздух (N_2O), целлюлоза ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$), белок ($\text{H}_{65}\text{C}_{44}\text{O}_{14.5}\text{N}_{11.5}\text{S}_{0.5}$). Для исследования объектов, линейные размеры которых составляют 0.01-10 мм, разумно выбирать такой диапазон

излучения, чтобы длина ослабления соответствовала по порядку величины линейным размерам исследуемого объекта. При этом излучение достаточно сильно ослабляется в объекте, чтоб он был заметен. С другой стороны, при этих параметрах через объект проходит заметное число квантов, что делает возможным набрать достаточную статистику прошедших квантов и максимально уменьшить шумы измерений. С учётом динамического диапазона современных детекторов надёжно зарегистрировать прошедшее через исследуемый объект излучение можно, если суммарное поглощение в нем не превышает 10^3 .

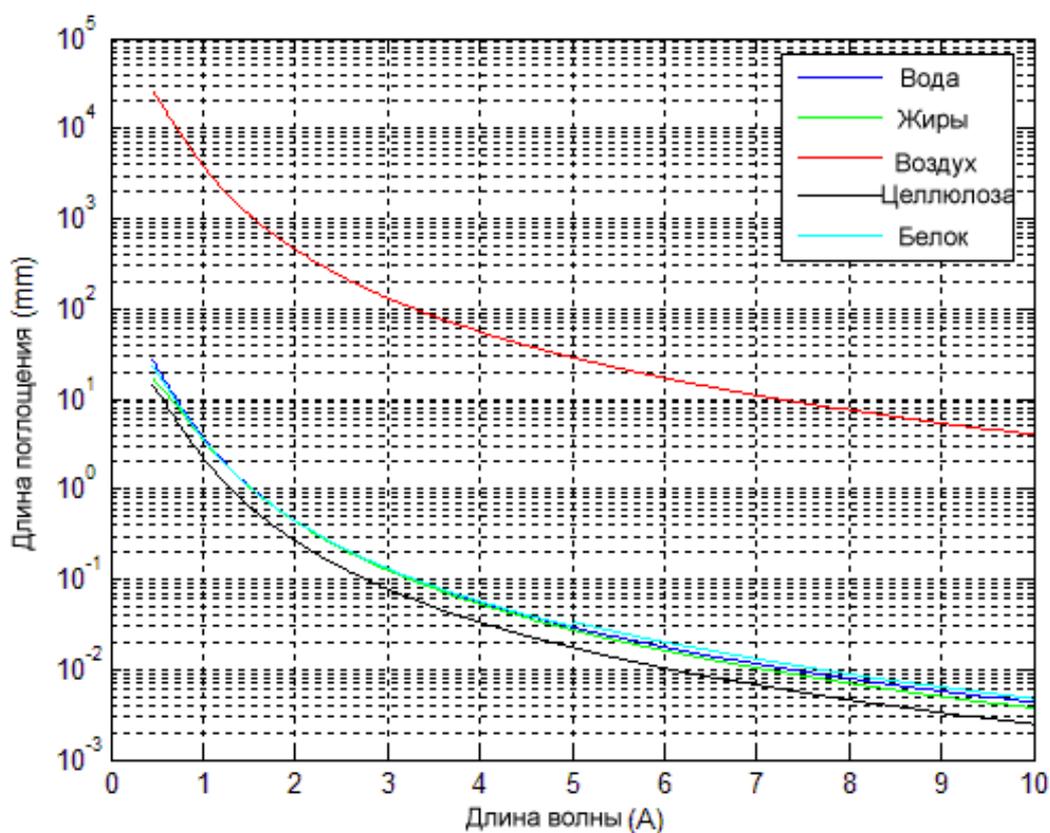


Рис. 2.3 Зависимость длины ослабления рентгеновского излучения в различных веществах: вода, жир, воздух, целлюлоза, белок.

Рис. 2.3 показывает, что для выполнения поставленных нами условий нужно выбрать рабочий диапазон длин волн $0.5-3 \text{ \AA}$.

Другим критерием выбора рабочего диапазона может служить возможность дифференциации различных объектов, состоящих из жиров, белков, целлюлозы, внутри окружающей их внутренней жидкой среды биологического объекта. Были построены зависимости отношения

коэффициента пропускания $k=I/I_0$ (прошедшего пучка к первичному пучку) объекта размером $l=1$ мм, по отношению к коэффициенту пропускания аналогичного объёма воды $k_{\text{воды}}$.

$$k = \frac{I}{I_0} = \exp\{-\mu * l\} \quad (2.6)$$

На Рис. 2.4 показаны графики зависимости $\frac{k(\text{lipids})}{k(\text{water})}$ и $\frac{k(\text{cellulosa})}{k(\text{water})}$ в зависимости от длины волны падающего излучения (для белков кривая не приведена, так как почти совпадает с графиком для жиров). Оптимальной можно считать область, где контраст, определяемый как соотношение поглощения рентгеновского излучения внутренними объектами и поглощения окружающей среды (воды), равен 0.2-0.8, что соответствует длине волны 1.5-4.0 Å.

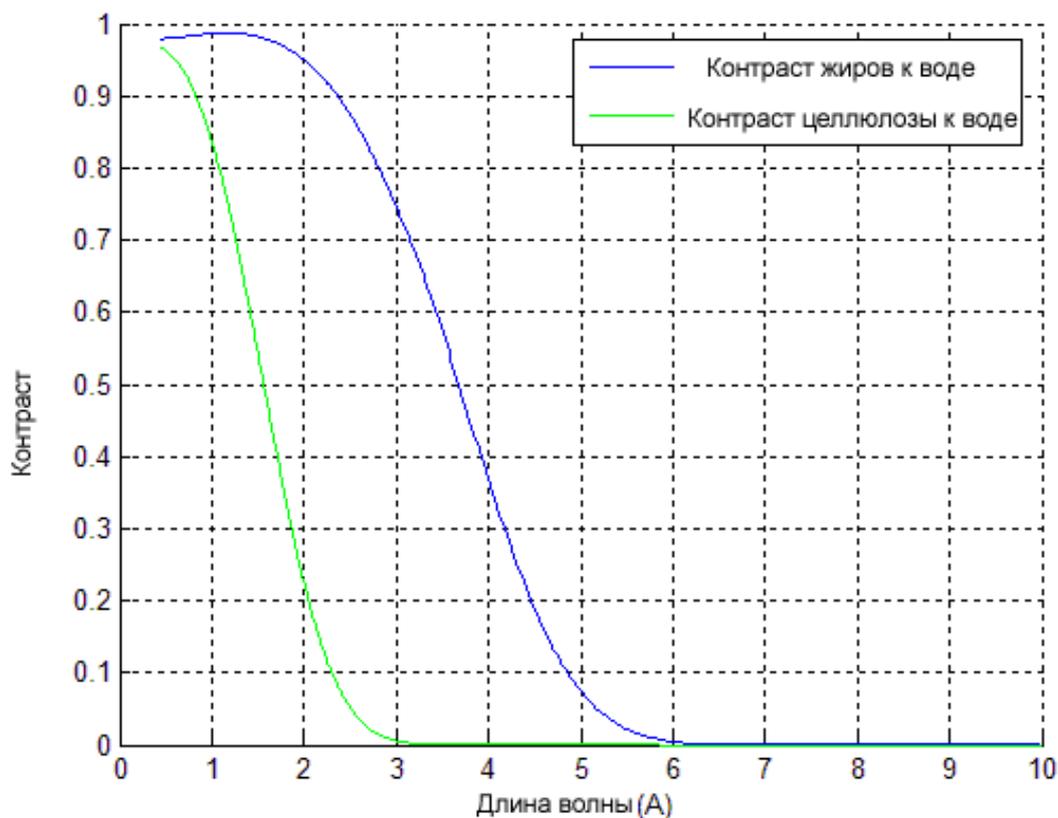


Рис. 2.4 Зависимость отношения коэффициента пропускания I/I_0 (прошедшего пучка к первичному пучку) после прохождения через объект (жир, целлюлоза) размером $l=1$ мм, по отношению к коэффициенту пропускания аналогичного объёма воды.

Совокупность этих факторов позволяет использовать данный диапазон длин волн для томографических исследований углеродосодержащих и биологических объектов. При этом размер области исследования составляет несколько миллиметров, а разрешение (размер разрешаемой детали) на получающихся томограммах может достигать 0.01 мм. При этом разумным представляется использование максимально длинноволнового излучения, для которого, однако, объект ещё является прозрачным.

Заметим так же, что лабораторные рентгеновские источники позволяют исследовать не только биообъекты, но и, например, объекты микроэлектроники. На Рис. 2.5 представлена номограмма, позволяющая выбрать длину волны рентгеновского излучения для исследования объектов из кремния или воды размером от 0.1 до 100 мм. Этот график построен в предположении, что объект ослабляет рентгеновское излучение в 1000 раз и изображение может быть зафиксировано ПЗС детектором.

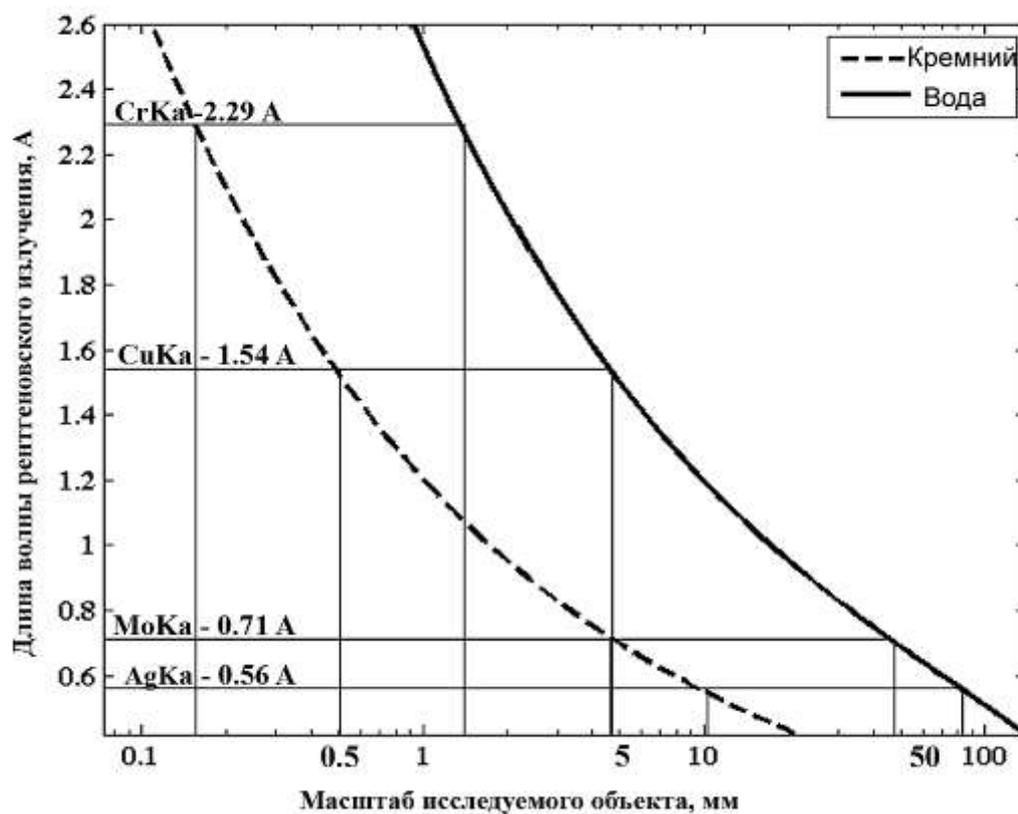


Рис. 2.5 К выбору оптимальной длины волны рентгеновского излучения в зависимости от материала и размера исследуемого объекта.

В лабораторных условиях наиболее подходящими источниками для исследования биологических объектов являются рентгеновские трубки с анодом из меди ($\text{Cu}_{K\alpha}=1.54 \text{ \AA}$) или хрома ($\text{Cr}_{K\alpha}=2.29 \text{ \AA}$). Ясно, что для исследования биообъектов объектов, размер которых составляет несколько сантиметров, а так же объектов из кремния и других, сильно поглощающих материалов, необходимо выбирать более коротковолновые источники, например трубку с молибденовым ($\text{Mo}_{K\alpha}=0.71 \text{ \AA}$) или серебряным анодом ($\text{Ag}_{K\alpha}=0.56 \text{ \AA}$).

Оценим теперь выбор оптимальной длины волны излучения для уменьшения радиационной нагрузки на образец. Примем, как критерий толщины объекта, такое его значение, при котором излучение ослабляется в 1000 раз.

Выбор именно такой величины поглощения обусловлен желаемой точностью определения плотности, с одной стороны, а также стремлением уменьшить лучевую нагрузку, с другой.

События регистрации каждого из фотонов, попавших в детектор, никак не связаны между собой. Поэтому вероятность регистрации фотонов подчиняется распределению Пуассона, и, следовательно, ошибка для N зарегистрированных фотонов может быть оценена как \sqrt{N} . То есть для желаемой точности не хуже 10% мы должны зафиксировать не менее 100 фотонов. При условии ослабления падающего излучения в 10^3 раз вышеуказанное обстоятельство приводит к интенсивности в падающем пучке, соответствующей 10^5 фотонов в ячейку. Динамический диапазон современных детекторов близок к данной величине, и, таким образом, весьма затруднительно получить результат с существенно более высокой точностью.

Объединяя упомянутые выше ограничения, мы приходим к выводу, что для получения максимальной контрастности при проведении томографических экспериментов на биологических объектах, следует выбирать такую энергию излучения, чтобы поглощение его исследуемым образцом приближалось к 1000.

Приведём соображения, позволяющие оценить поглощаемую образцом дозу. Определим количество фотонов, которое должно поглотиться в слое вещества для определения его показателя поглощения с точностью не ниже заданной. Пусть I_0 - число фотонов, зарегистрированное детектором при отсутствии образца, а I_1 - при наличии образца. Из эксперимента линейный показатель поглощения может быть рассчитан по формуле:

$$\mu = \frac{1}{L} * \ln \left(\frac{I_0}{I_1} \right) \quad (2.7),$$

где L - толщина объекта (см. (2.2)).

Найдём ошибку по формуле косвенных измерений:

$$\Delta \mu = \frac{1}{L} \sqrt{\left(\frac{\Delta I_1}{I_1} \right)^2 + \left(\frac{\Delta I_0}{I_0} \right)^2} \quad (2.8)$$

и если $\Delta I_i = \sqrt{I_i}$, то

$$\Delta \mu = \frac{1}{L} \sqrt{\frac{1}{I_1} + \frac{1}{I_0}} \quad (2.9)$$

Если мы ищем μ с относительной ошибкой a (т.е. $\Delta \mu = a \mu$), то необходимая интенсивность зондирующего излучения

$$N_0 = \frac{1}{a^2 L^2 \mu^2} (1 + e^{\mu L}) \quad (2.10)$$

Зависимость числа фотонов поглощенных однородным образцом (вода) от размеров объекта и энергии зондирующего излучения представлена на Рис. 2.6.

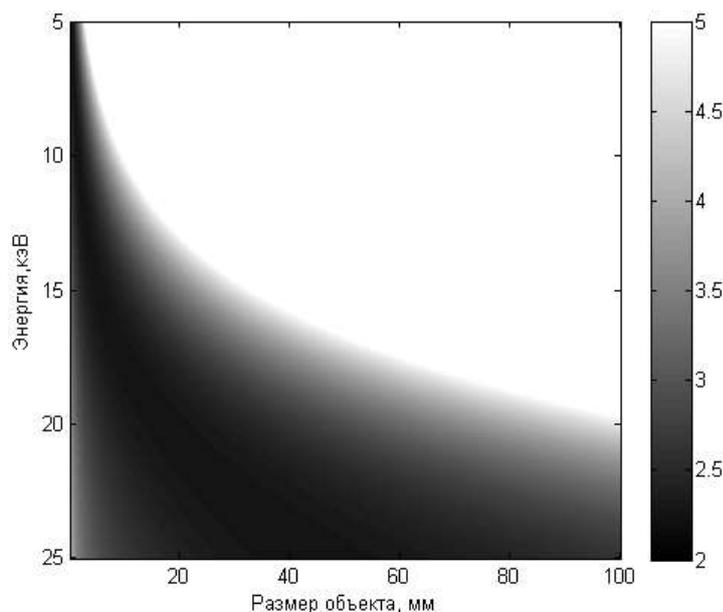


Рис. 2.6 Логарифм числа поглощенных фотонов в зависимости от размера исследуемого объекта и энергии квантов зондирующего излучения.

Оценим дозу, получаемую биологическим объектом при определении его рентгенооптической плотности с заданной точностью. Поглощенная доза (D) равна отношению средней энергии dE , переданной ионизирующим излучением веществу в элементарном объеме, к массе dm вещества в этом объеме:

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{N_0 \times E}{M} \quad (2.11)$$

Поглощенная энергия - число поглощенных в образце фотонов умноженное на энергию одного фотона. Для расчётов заменим биологический образец кубом воды со стороной $L=1$ см. В рентгеновской оптике хорошим отношением поле зрения к разрешению является значение 1000 [50]. Пусть мы хотим составить карту плотности объекта с разрешением 1000 на 1000 элементов и точностью не хуже 10%. Тогда доза, получаемая этим объектом, будет равна 1 Грэй при длине волны зондирующего излучения $\lambda=1 \text{ \AA}$. На практике эта величина несколько больше, поскольку зависит также и от эффективности детектора (~70%).

Разные диапазоны рентгеновского излучения по-разному взаимодействуют с веществом. Длинноволновое излучение является слишком мягким для того, чтобы в заметном количестве пройти сквозь объект

исследования, и, поэтому, лишь увеличивает поглощенную дозу, не принося никакой информации. Коротковолновое излучение наоборот слабо взаимодействует с объектом и поэтому необходимо большое число фотонов для достижения нужного контраста.

Построим зависимость поглощенной дозы, получаемой объектом размером 10 мм, от длины волны зондирующего излучения. Из Рис. 2.7 видно, что приведенные выше качественные соображения отлично подтверждаются численными оценками и существует минимум поглощенной дозы для биологического объекта размером около 10 мм, и этот минимум достигается при длине волны 1 Å.

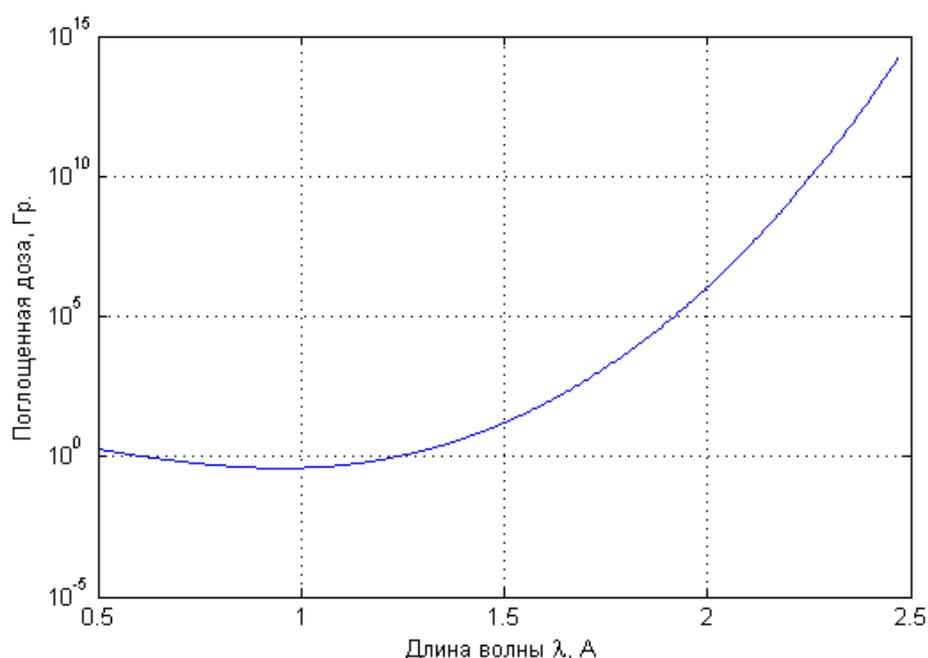


Рис. 2.7 Зависимость поглощённой дозы от длины волны зондирующего излучения при размере исследуемого объекта 10 мм.

Другим интересным фактом является то, что для фиксированной длины волны существует оптимальный размер объекта для исследования. Приведённая ниже (Рис. 2.8) зависимость показывает, что для длины волны 1 Å, оптимальными для исследования являются биологические объекты размером 10-30 мм. Т.о. мы видим, что (1) и (2) связывают между собой поглощённую дозу, размер объекта и длину волны излучения.

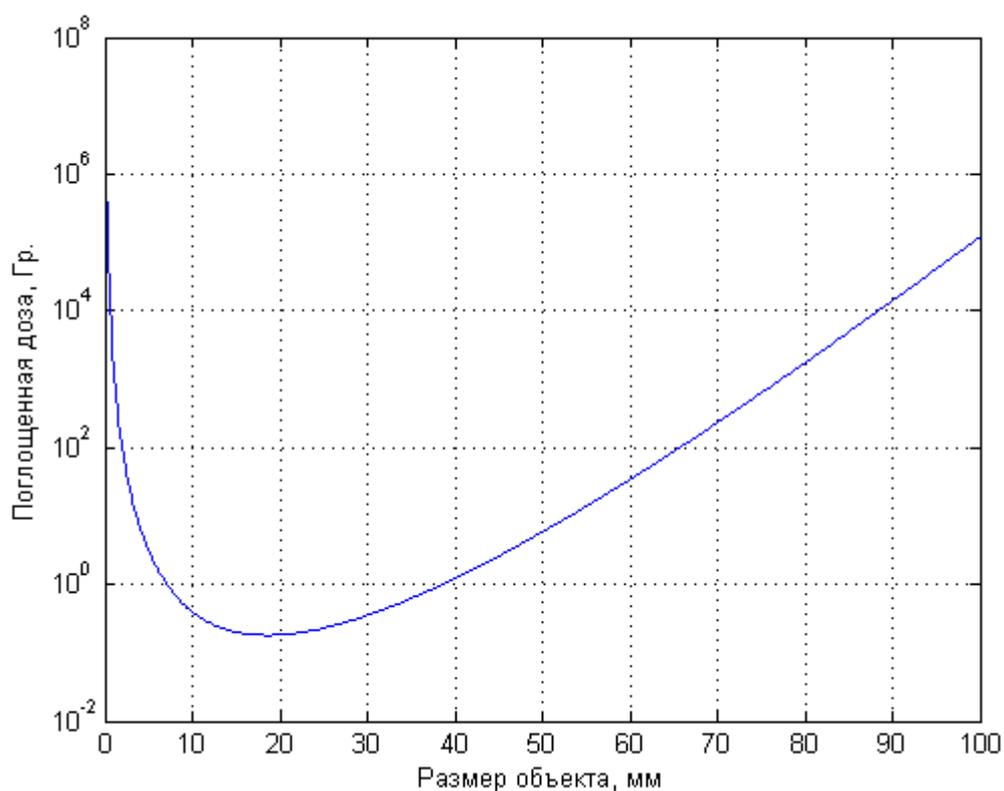


Рис. 2.8 Зависимость поглощённой дозы от размера исследуемого объекта на длине волны 1 Å.

Т.о. можно сделать вывод о том, что при данной точности измерений минимальная доза облучения наблюдается именно в диапазоне длин волн 0.5-1.5 Å, который наиболее часто используется в лабораторных структурных исследованиях. Этот вывод, исходя из совершенно иных соображений, был также независимо получен в [80].

2.2 Сравнение методов реконструкции томографических данных.

Рассмотрим алгоритмы, которые применяются для обработки томографических данных. Как отмечалось в главе 1 существует несколько семейств таких алгоритмов:

- Фурье алгоритмы и методы обратного проецирования [12].
- Алгебраические методы реконструкции (ART) [9]
- Обучающиеся алгоритмы с использованием нейронных сетей, генетические алгоритмы и т.д.

У всех этих алгоритмов есть свои преимущества и недостатки.

2.2.1. Метод свёртки и обратного проецирования.

Этот метод широко применяется в томографии по ряду причин:

- простота реализации и большая скорость работы
- относительно простая переработка программного обеспечения для перехода от параллельной схемы сканирования к веерной (фактически необходима только предварительная обработка исходных данных, без изменения ядра программы)
- слабое место метода - чувствительность к равномерности поворота объекта, преодолевается путём жёсткого фиксирования исследуемого объекта относительно оси его вращения и высокой точности датчиков поворота исследуемого образца ($\sim 1''$).

Как уже отмечалось в главе 1 Фурье метод базируется на теореме Фурье о слое (Fourier Slice Theorem). Опишем особенности этого алгоритма, важные для его непосредственной численной компьютерной реализации.

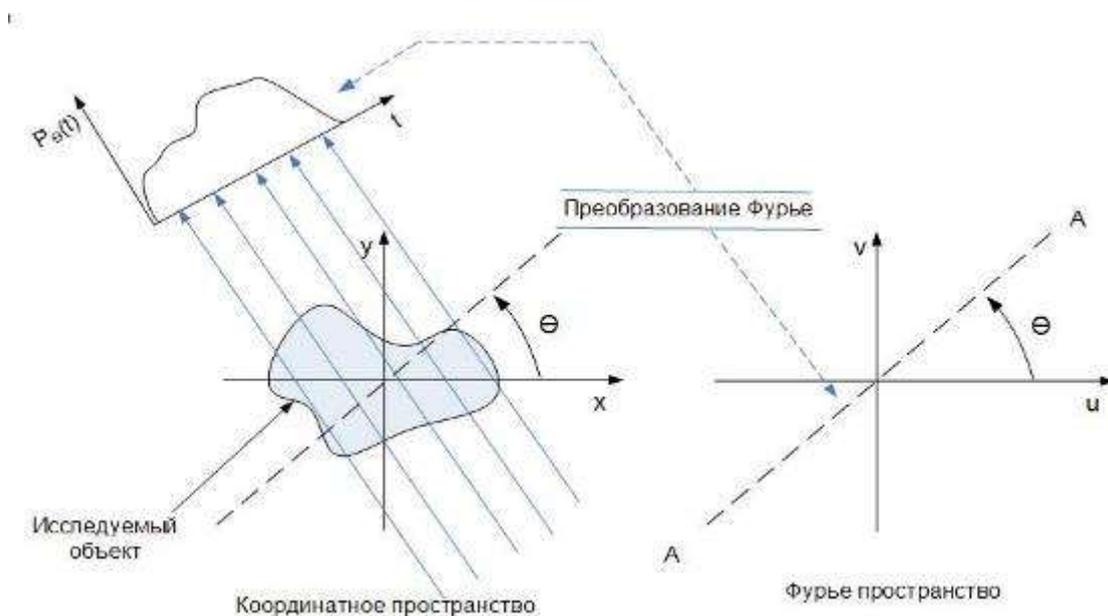


Рис. 2.9 Теорема Фурье о слое определяет связь между Фурье-образом проекции объекта и его пространственным Фурье-преобразованием.

Теорема Фурье о слое говорит, что Фурье-образ проекции, полученной под углом θ к оси x (при параллельной схеме сканирования), для объекта, имеющего распределение некоторого параметра $f(x,y)$, представляет собой слой в частотном пространстве $F(u,v)$, лежащий под углом θ к оси u . Другими

словами, Фурье-образ преобразования Радона $P_\theta(t)$ даёт значение $F(u,v)$ вдоль прямой AA (см. Рис. 2.9)

Если ввести

$$S_\theta(w) = \int_{-\infty}^{\infty} P_\theta(t) \times e^{-i*2\pi wt} dt \quad (2.12),$$

где $t = x \times \cos(\theta) + y \times \sin(\theta)$, то

$$f(x, y) = \int_0^\pi \left[\int_{-\infty}^{\infty} S_\theta(w) \times |w| \times e^{i*2\pi wt} dw \right] d\theta \quad (2.13),$$

Множитель $|w| = \sqrt{v^2 + u^2}$, где $u = w * \cos(\theta)$, $v = w * \sin(\theta)$, возникает, как якобиан перехода из декартовых координат в цилиндрические. Доказательство этой теоремы подробно описано в [12]. Таким образом, алгоритм восстановления выглядит так:

- Для каждой из N проекций, снятых под углами от 0^0 до 180^0 рассчитывается $S_\theta(w)$ – Фурье-образ $P_\theta(t)$
- Полученные значения умножаются на $2\pi|w|/N$
- Эти значения подставляются, как слои, в пространственный Фурье-образ исследуемого объекта
- Производится обратное Фурье преобразование, в результате которого получается искомое нами распределение исследуемой функции.

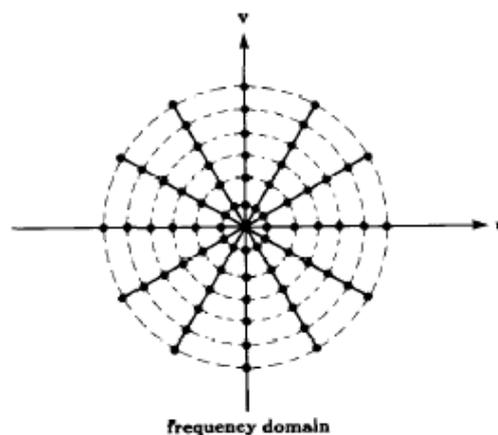


Рис. 2.10 Пример заполнения Фурье-пространства объекта, при наличии 6 проекций.

Ввиду конечности числа получаемых проекций, Фурье-пространство нашего объекта заполнено не полностью, а дискретно (см. Рис. 2.10). Это

может приводить к появлению на восстановленном объекте характерных радиальных артефактов (см. Рис. 2.11)

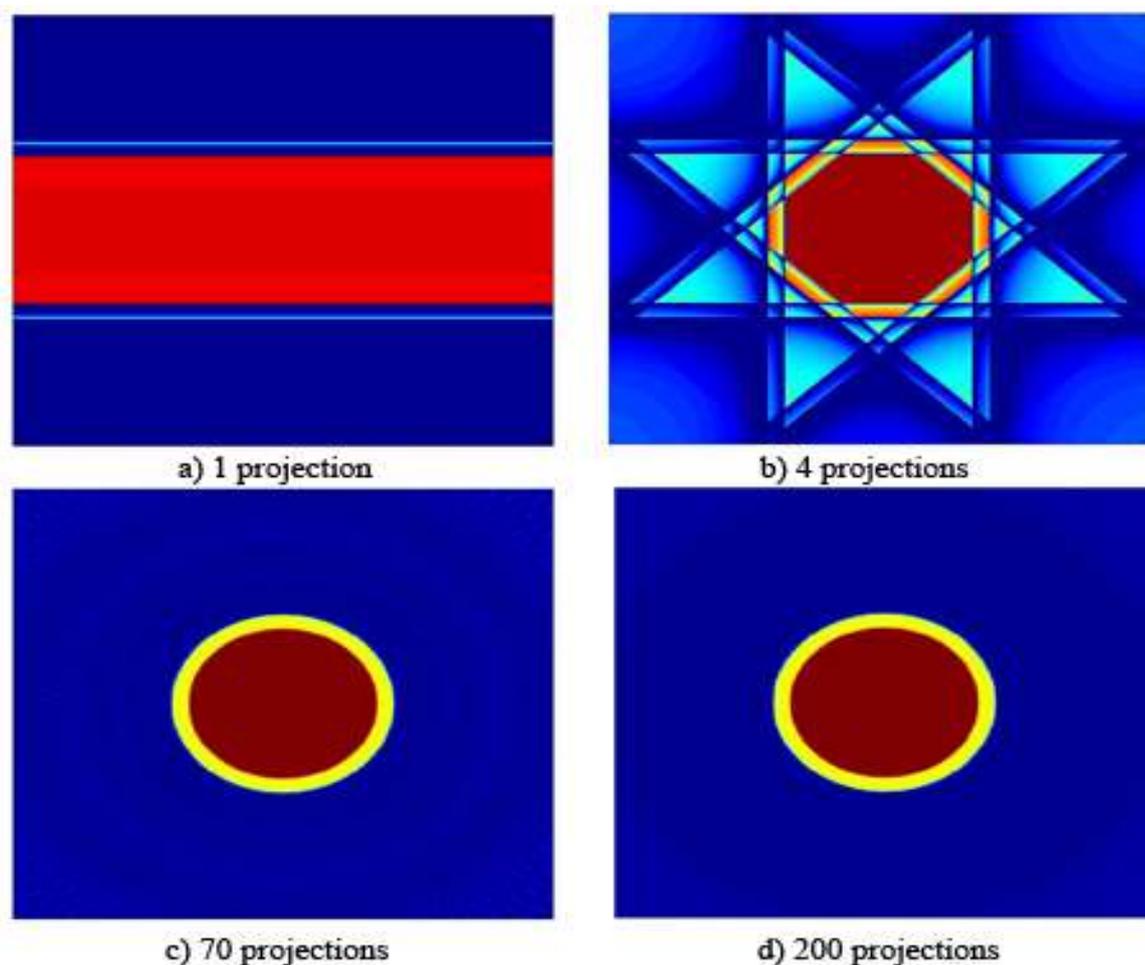


Рис. 2.11 Появление артефактов, при недостаточном числе проекций, при реконструкции Фурье-методом (показан результат восстановления при использовании а) 1 проекции, б) 4 проекций, в) 70 проекций, д) 200 проекций).

Т.о. для экспериментального применения данного метода необходимо найти оптимальное число углов поворота объекта – q , при фиксированном числе каналов детектора – p . Для этого необходимо оценить погрешность восстановления. По утверждению теоремы (см. [1]) минимальное значение q (число углов поворота), при котором не возникает больших отклонений по норме, следует выбирать из условия

$$q = p / \pi \quad (2.14)$$

Рис. 2.12 демонстрирует величину ошибки восстановления при отклонении q от оптимального значения $q = p / \pi = 120 / \pi \approx 38$. Из графика

видно, что ошибка быстро убывает с возрастанием q от 20 до 38 и очень медленно уменьшается при $q > 38$.

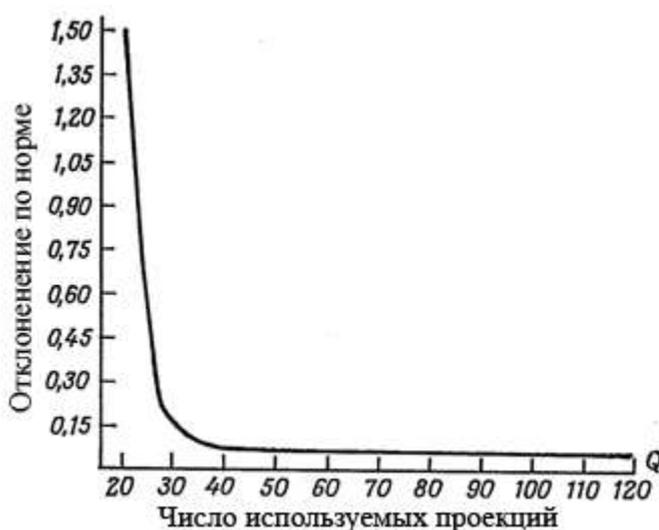


Рис. 2.12 Зависимость ошибки восстановления по норме от числа теневых проекций q для параллельной схемы, при числе каналов детектора $p=120$.

Следовательно, увеличение q сверх оптимального значения $q = p / \pi$ не имеет практического смысла. Подробный анализ ошибок связанных с возникновением артефактов при процедуре восстановления приведен в [82], [83]. Для оценки погрешности метода восстановления мы использовали модель Шеппа-Логана [1], [12], описанную ниже. При восстановлении применялся Фурье-метод или метод свёртки и обратной проекции, который является реализацией Фурье-метода, в прямом пространстве.

Мы получали 72 проекции, при использовании 250 информативных каналов детектора. Это позволило значительно уменьшить погрешность, вносимую артефактами восстановления.

Для реализации описанных выше алгоритмов восстановления был написан пакет программ на языке программирования C++. Тестирование алгоритмов происходило, как было отмечено выше, на широко применяемой модели – “фантоме Шеппа-Логана”. Это виртуальный объект размером 250×250 элементов. В этой области функция f изменяется в диапазоне от 0 до 1 (см Рис. 2.13а). Данный фантом является моделью черепа человека. Исторически он был использован для тестирования методов медицинской томографии. Модель Шеппа-Логана является чрезвычайно трудным объектом

для восстановления, т.к. содержит множество пересекающихся областей, находящихся внутри замкнутой оболочки.

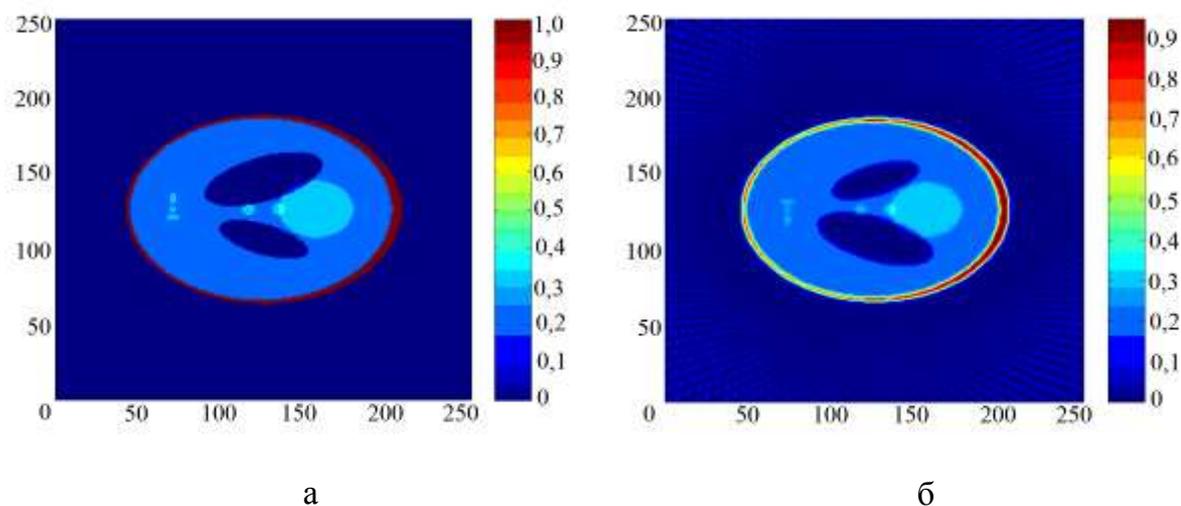


Рис. 2.13 Фантом Шеппа-Логана: а - исходная модель; б - восстановление фантома Фурье-методом.

Для моделирования томографического эксперимента к данному тестовому объекту было применено преобразование Радона по 72 проекциям, затем для восстановления исходного фантома к результату преобразования Радона применялся Фурье-метод (метод свёртки и обратной проекции) (см Рис. 2.13б).

Восстановление этого объекта показывает, что метод свёртки и обратной проекции применим для реконструкции сложных объектов. Этим методом мы и пользовались в дальнейшем для обработки данных, полученных в ходе томографических экспериментов. Наличие радиальных артефактов при восстановлении обусловлено конечным числом проекций. Ведь, по сути, это означает, что обратная задача решается по неполным данным. Ниже будет более подробно проведена оценка величины соответствующих артефактов.

2.2.2. Семейства алгебраических методов.

Алгебраические методы реконструкции в последнее время всё чаще применяются для восстановления трёхмерной структуры в рентгеновских томографических экспериментах. Как уже отмечалось в главе 1, это связано с повышением мощности вычислительных машин и возможностью использовать априорные данные об объекте для улучшения качества реконструкции. Другое

достоинство этих методов состоит в том, что они позволяют проводить реконструкцию по набору проекций примерно в 2-2.5 раз меньше чем метод свёртки и обратных проекций [9].

Автором был реализован классический алгоритм SART, а также проведена модификация RegART для ускорения его работы на многопроцессорных системах.

SART работает по следующему алгоритму

1. Инициализация сетки и выбор нулевого приближения для итераций
2. Цикл итераций
 - a. Выбор пикселя p_i из одной из проекций P_φ
 - b. Проецирование: расчёт линейных интегралов проходящих через p_i
 - c. Проведение коррекции: вычитание рассчитанных линейных интегралов из p_i
 - d. Обратное проецирование: распределение корректирующей функции на сетку.

Реализованный автором модифицированный метод RegART использует следующий алгоритм.

1. Инициализация сетки. Нулевым приближением для итераций служит решение, которое даёт метод SART при количестве итераций равном 3 и $\lambda = 0.3$ (1.16). Эти параметры выбраны в соответствии с [9]
2. Цикл итераций
 - a. Выбор пикселей p_i из одной из проекций P_φ . Проекция P_φ выбиралась псевдослучайным образом. Это позволяет уменьшить число итераций алгоритма.
 - b. Проецирование: расчёт линейных интегралов проходящих через p_i .
 - c. Проведение коррекции: вычитание рассчитанных линейных интегралов из p_i

- d. Обратное проецирование: распределение корректирующей функции на сетку.
- e. Фильтрация промежуточного результата: применение фильтрующей функции к промежуточному результату.

Следует отметить несколько проведённых автором модификаций алгоритма, которые позволили улучшить качество реконструкции. В (1.16) релаксационный коэффициент λ был переменным во время различных итераций и менялся от 0.8 на первом шаге, до 0.3 на последнем. Это позволило на первых шагах алгоритма быстрее уточнить начальное приближение, а на последних шагах чётче выделить резкие детали восстанавливаемого объекта.

На этапе фильтрации применялся медианный фильтр с размером анализируемой области 3 на 3 пикселя. Причём влияние этого фильтра уменьшалось по мере увеличения номера итерации. Это позволило на начальных шагах работы алгоритма отсеять резкие шумовые пики, а в конце выявить тонкие детали изображения. В общем случае, для произвольной модели изображения, выбор оптимального фильтра может быть выполнен с привлечением методов морфологического анализа [11].

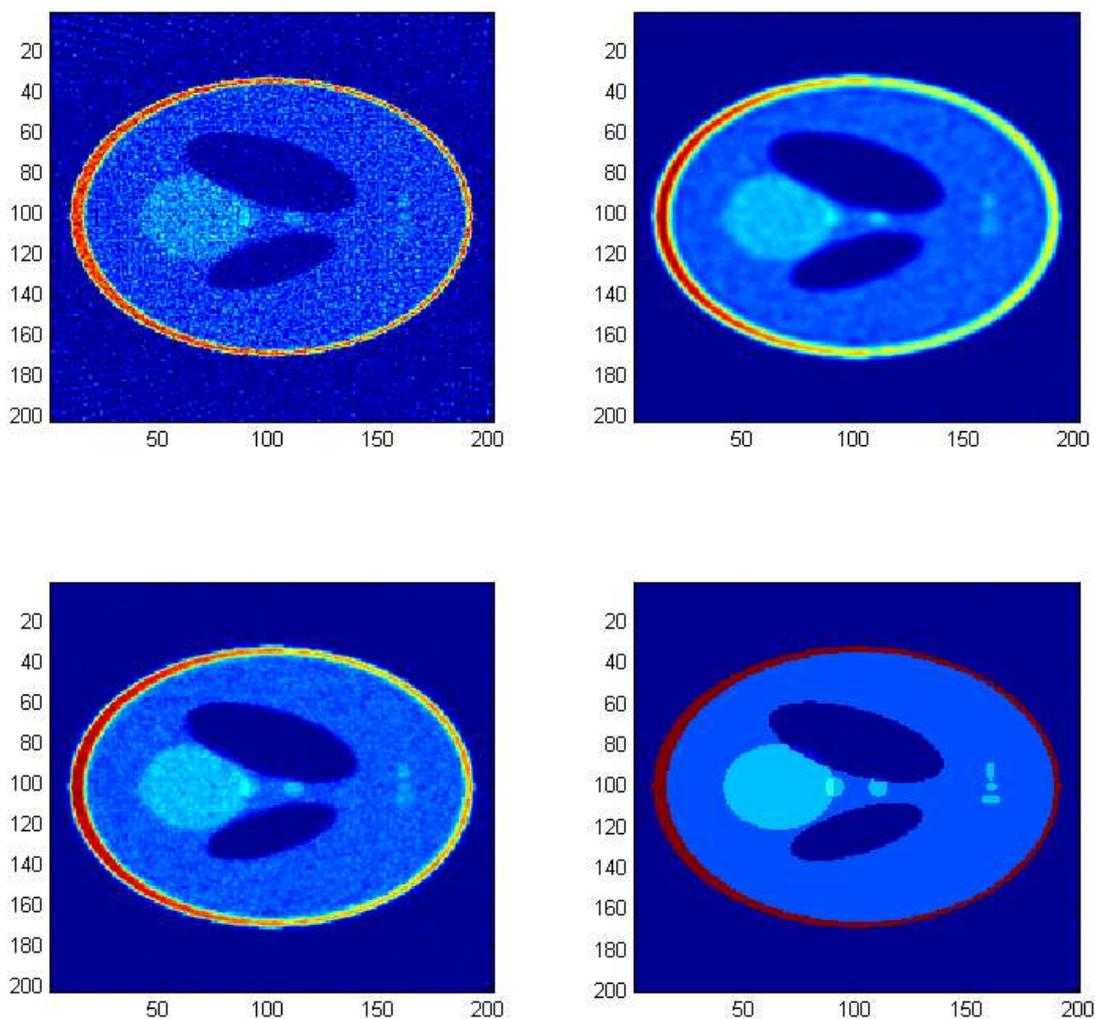


Рис. 2.14 Фантом Шеппа-Логана: а - восстановление фантома методом свёртки и обратного проецирования б - восстановление методом SART, в- восстановление модифицированным методом RegART, г - исходная модель.

На Рис. 2.14 приведено восстановление фантома Шеппа-Логана размером 200 пикселей с внесённым в проекции 1% аддитивным шумом. Видно, что метод свёртки и обратного проецирования даёт изображение, искажённое высокочастотным шумом, метод SART даёт размытое изображение, а модифицированный метод RegART даёт изображение с самыми резкими краями. Следует также отметить, что алгебраический метод почти лишён радиальных артефактов, которые неизбежно возникают при использовании метода свёртки и обратного проецирования.

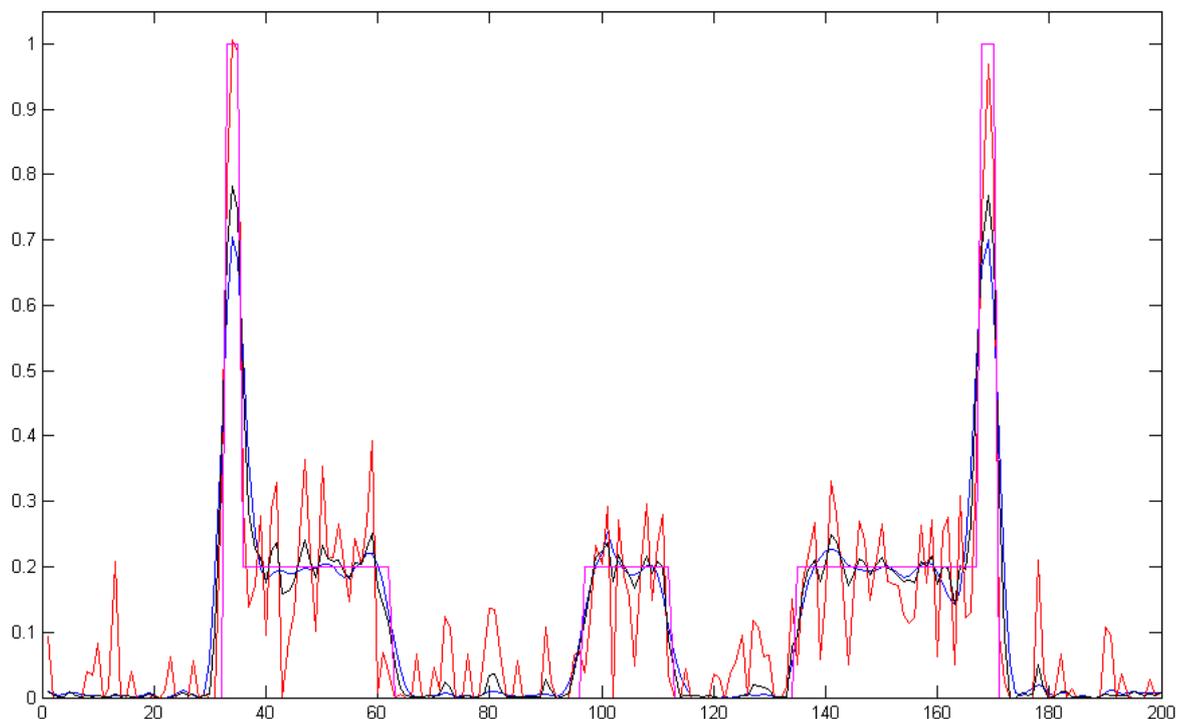


Рис. 2.15 Поперечное сечение фантома Шеппа-Логана: красная линия - восстановление фантома методом свёртки и обратного проецирования; синяя линия - восстановление методом SART, чёрная линия - восстановление модифицированным методом RegART, фиолетовая линия - исходная модель.

Рис. 2.15 и Рис. 2.16 демонстрируют продольное и поперечное сечение реконструкции модели Шеппа-Логана, проведённое различными методами. Хорошо видны высокочастотные осцилляции, возникающие при восстановлении методом свёртки и обратных проекций. Хотя алгебраический и модифицированный алгебраический методы и дают картинку более близкую к начальному объекту, следует заметить, что в районе границ фантома, где поглощение должно быть равным 1.0 эти методы дают значение порядка 0.7-0.8, а метод обратного проецирования 0.95-1.0.

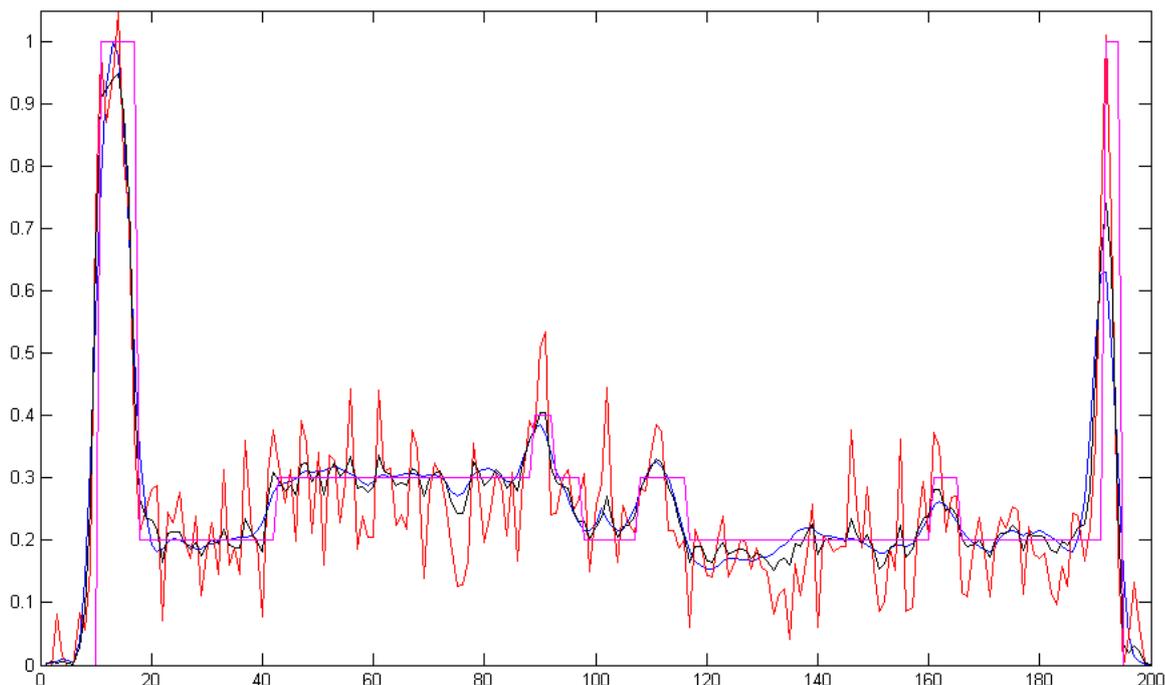


Рис. 2.16 Продольное сечение фантома Шеппа-Логана: красная линия - восстановление фантома методом свёртки и обратного проецирования; синяя линия- восстановление методом SART, чёрная линия- восстановление модифицированным методом RegART, фиолетовая линия - исходная модель.

При реализации алгебраического метода был использован метод быстрого проецирования и обратного проецирования. Он базируется на свободной библиотеке обработки изображений *Framework* [85]. Использование оптимизированных функций поворота изображений позволило ускорить работу алгоритма с 80 секунд в реализации на MATLAB до 2 секунд в реализации автора на C++ и C#. Т.о. модифицированный RegART позволяет получать результаты с лучшим качеством и отсутствием радиальных артефактов. Но с другой стороны этот метод работает примерно в 5-10 раз медленнее метода свёртки и обратного проецирования и требует больше вычислительных ресурсов.

2.2.3. Влияние количества шумов и количества экспериментальных проекций на качество реконструкции.

Для оценки уровня шумов в реконструкции было проведено томографическое исследование полипропиленовой пробирки с водой. Результат реконструкции приведен на Рис. 2.17. Понятно, что структура

жидкости, в масштабах сравнимых с разрешением прибора, однородна и постоянна по плотности, и, следовательно, разброс значений в определении плотности жидкости, а также среднее значение полученной в эксперименте плотности может характеризовать точность как метода измерения, так и реконструкции.

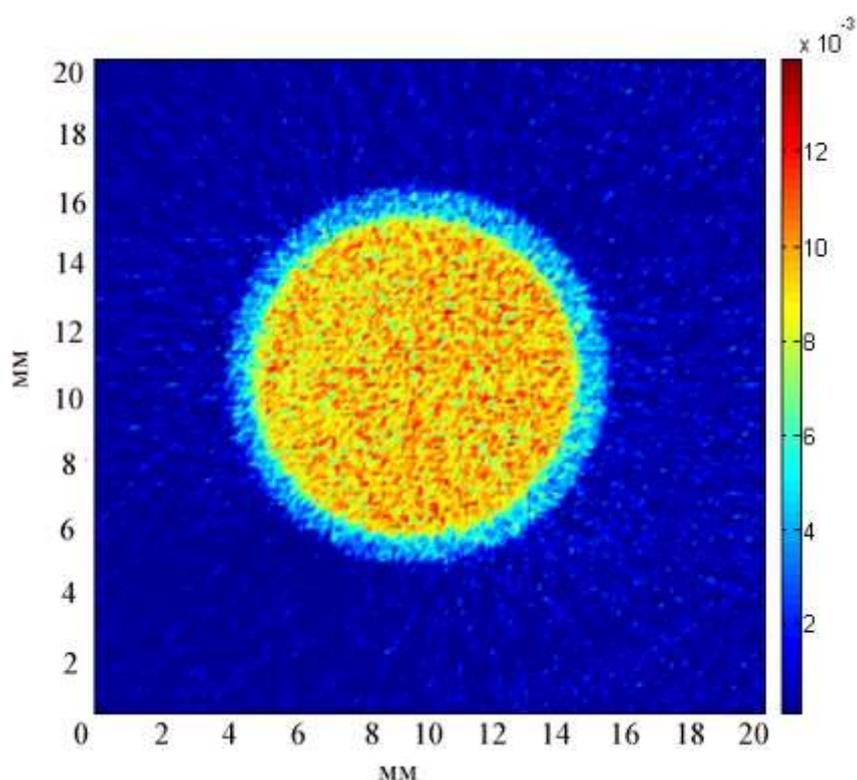


Рис. 2.17 Сечение полипропиленовой пробирки с водой. Среднее значение показателя поглощения (Линия MoK_{α})- вода: $\mu = 0,094 \text{ мм}^{-1}$, $\sigma^2 = 1,5 \cdot 10^{-4}$; полипропилен: $\mu = 0,056 \text{ мм}^{-1}$, $\sigma^2 = 0,6 \cdot 10^{-4}$.

Распределение коэффициента поглощения по пикселям реконструированного изображения при реконструкции воды приведено на Рис. 2.18. Полученная плотность $\mu = 0,094 \text{ мм}^{-1}$, $\sigma = 1,2 \cdot 10^{-2} \text{ мм}^{-1}$ (σ - стандартное отклонение). Значение $\mu = 0,099 \text{ мм}^{-1}$, рассчитанное по таблицам Хенке [84], хорошо соотносится с полученным результатом.

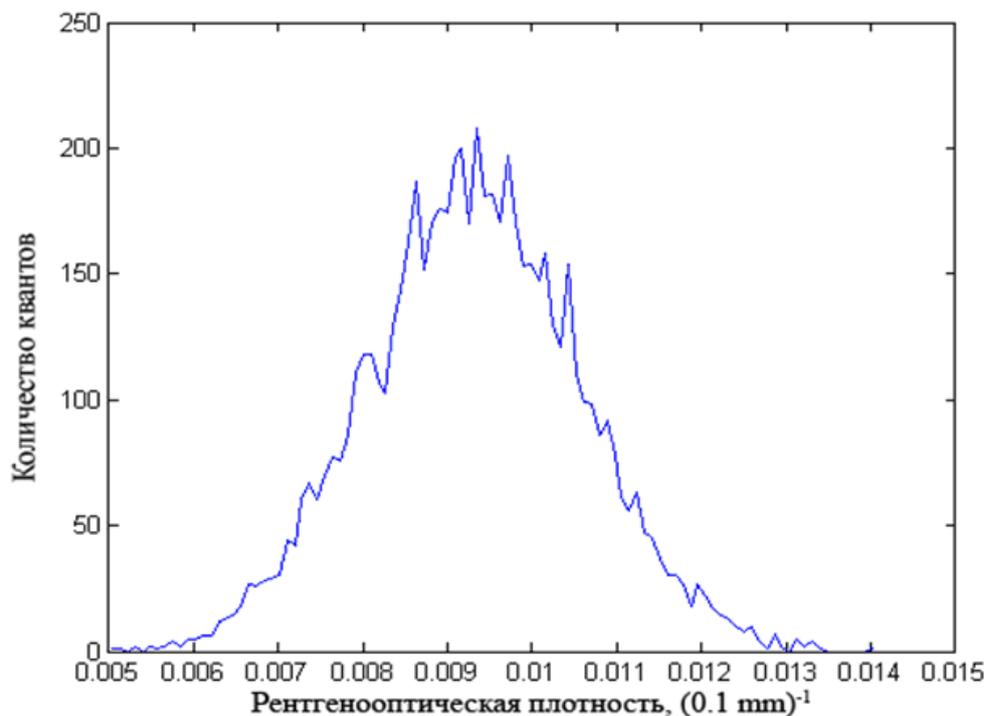


Рис. 2.18 Распределение коэффициента ослабления по пикселям реконструированного изображения при реконструкции воды. По горизонтали – рентгенооптическая плотность в $(0.1 \text{ мм})^{-1}$, по вертикали – число ячеек с данной плотностью.

Этот относительно простой эксперимент показал, что оценку погрешности используемого нами метода, нужно дополнить исследованием зависимости погрешности метода реконструкции от уровня шума исходного рентгеновского сигнала. Для этого был смоделирован фантом: объект, соответствующий описанной выше полипропиленовой пробирке с водой. Параметры моделируемого эксперимента таковы:

- размер поля реконструкции: 250×250 px (1 px соответствует 0.1 мм в реальном эксперименте)
- пробирка моделируется кольцом, внешний диаметр которого - 104 px, внутренний диаметр - 88 px.
- поглощение в стенке пробирки - 0.006 px^{-1} , поглощение воды находящейся в пробирке 0.01 px^{-1} , что соответствует табличным данным для воды и полипропилена.

Моделируемые теневые проекции искажались шумом различной интенсивности. В результате были исследованы зависимости абсолютного значения поглощения и его дисперсии в полипропилене, воде и за пределами

объекта в зависимости от уровня шума исходного сигнала и количества теневых проекций используемых при реконструкции.

Таблица 2.1 Среднее по объекту значение рентгенооптической плотности в зависимости от числа проекций используемых для реконструкции (при различной зашумлённости исходного сигнала) в разных частях исследуемого фантома: а - за пределами пробирки, б - вода внутри пробирки, в - полипропиленовые стенки пробирки.

Количество проекций	Уровень шума, %	Коэффициент поглощения, мм ⁻¹		
		за пределами пробирки	вода внутри пробирки	полипропиленовые стенки пробирки
10	0	0.0041	0.0948	0.0560
10	20	0.0053	0.0950	0.0557
10	50	0.0107	0.0952	0.0558
100	0	0.0007	0.0947	0.0560
100	20	0.0013	0.0948	0.0560
100	50	0.0031	0.0948	0.0567
200	0	0.0004	0.0947	0.0560
200	20	0.0009	0.0947	0.0560
200	50	0.0022	0.0949	0.0560

Таблица 2.1 демонстрирует, как быстро и к какому значению сходится применяемый нами метод при увеличении числа используемых для реконструкции проекции и при различных уровнях зашумлённости исходного сигнала. Мы видим, что при уровне шума менее 30% и числе проекции более 70 (эти условия соответствуют реальному эксперименту) интенсивность артефактов не превышает 0.002 мм⁻¹, что составляет 2% от рентгенооптической плотности исследуемого объекта. Отметим, что внутри стенок пробирки и в воде метод восстановления достаточно быстро сходится даже при уровне шума более 50%. Полученные зависимости показывают, что использование 72 проекций достаточно для получения правильного значения рентгенооптической плотности с точностью порядка 5%. Заниженное значение поглощения, получаемое в результате моделирования, объясняется тем, что в методе реконструкции используется частотная фильтрация. В результате этого часть энергии сигнала рассеивается.

Важным параметром метода реконструкции является значение дисперсии рентгенооптической плотности внутри однородных объектов.

Значение дисперсии для различных однородных областей фантома в зависимости от уровня шума и используемого числа проекций представлено в Таблица 2.2

Таблица 2.2 Стандартное отклонение среднего значения рентгенооптической плотности в зависимости от числа проекций, используемых для реконструкции (при различном уровне зашумлённости исходного сигнала) в разных частях исследуемого фантома: а - за пределами пробирки, б - вода внутри пробирки, в - полипропиленовые стенки пробирки.

Количество проекций	Уровень шума, %	Стандартное отклонение среднего значения рентгенооптической плотности, мм ⁻¹		
		за пределами пробирки	вода внутри пробирки	полипропиленовые стенки пробирки
10	0	0.0081	0.0054	0.0268
10	20	0.0150	0.0211	0.0355
10	50	0.0346	0.0595	0.0613
100	0	0.0019	0.0054	0.0148
100	20	0.0038	0.0092	0.0157
100	50	0.0097	0.0217	0.0214
200	0	0.0012	0.0054	0.0148
200	20	0.0026	0.0086	0.0156
200	50	0.0068	0.0204	0.0209

Из приведённой таблицы хорошо видно, что за пределами объекта дисперсия тем больше, чем выше уровень шума в исходном сигнале, и дисперсия монотонно убывает с ростом числа проекций. Интересным является поведение дисперсии величины коэффициента поглощения внутри объекта: с ростом числа проекций она асимптотически приближается к некоторой постоянной величине, которая тем больше, чем выше уровень шума в исходном сигнале. Моделирование показало, что при уровне шума 90% нельзя уменьшить дисперсию в воде меньше чем до 0.04 мм⁻¹, что составляет 40% от среднего уровня величины коэффициента, при этом само среднее значение совпадает с точностью 5%.

Т.о. нами показано, что метод свёртки и обратного проецирования имеет следующие достоинства. Он прост в реализации и устойчив к наличию шума в сигнале. Следует указать, при чрезмерном увеличении числа “теневых” проекций, увеличения качества восстановленного изображения не наблюдается. Отметим также, что выбранные нами условия эксперимента

позволяют достигать 5% точности среднего по объекту значения ослабления, при дисперсии около 13%.

В нашей статье [72] было проведено моделирование восстановления алгебраическим методом этого тестового объекта. Результат реконструкции представлен на Рис. 2.19.

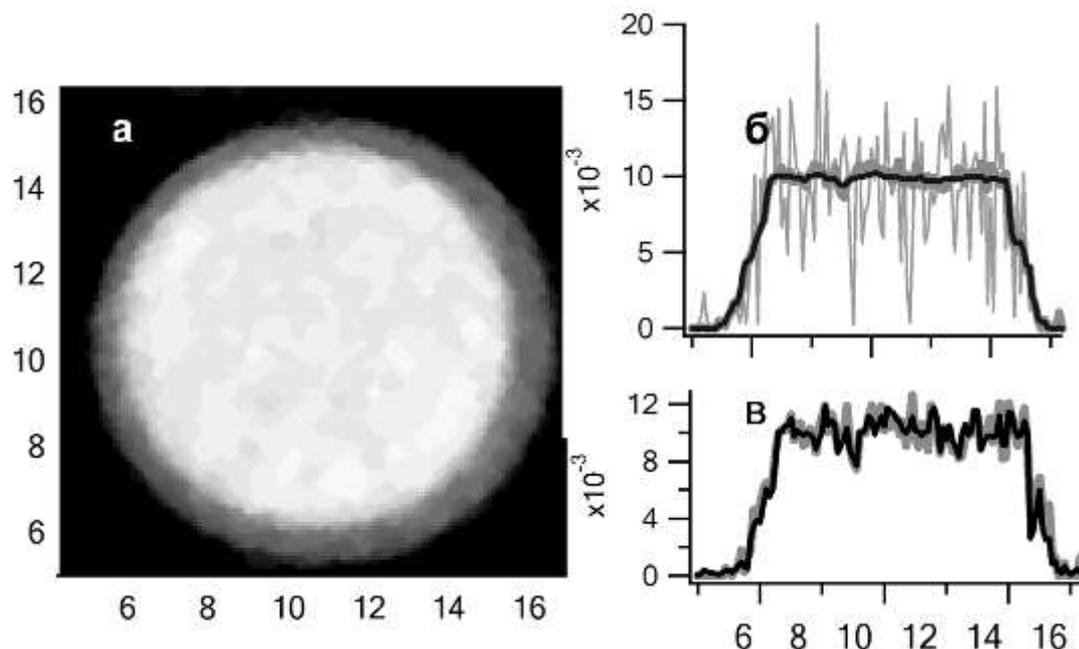


Рис. 2.19 а) Результат реконструкции модифицированным алгебраическим методом. Использованные значения параметров: параметр релаксации $\gamma = 0.01$, размер маски для медианной фильтрации - 3×3 пикселя. б) Сечение восстановленного объекта. Светло-серая линия – без использования этапа медианной фильтрации при нулевом значении параметра релаксации; темно-серая линия - $\gamma = 0.01$ без использования этапа медианной фильтрации; черная линия - $\gamma = 0.005$. в) Сечение восстановленного объекта. Темно-серая линия – размер маски для медианной фильтрации - 3×3 пикселя при нулевом значении параметра релаксации, черная линия - $\gamma = 0.03$ без использования этапа медианной фильтрации.

Для реконструкции изображения тестового объекта были использованы численные реализации следующих методов реконструкции: метод свёртки и обратной проекции и алгебраический метод RegART. Полученные оценки средних значений коэффициентов линейного ослабления сред демонстрируют, что результаты хорошо согласуются с требованиями, предъявляемыми к современным промышленным, медицинским и лабораторным томографам. При использовании комбинации нескольких математических методов, можно

получить дополнительную информацию об исследуемом объекте, например, оценить точность реконструкции геометрических размеров включений.

2.3 Комплекс программного обеспечения для реконструкции томографических данных.

Для обработки данных томографического эксперимента был написан комплекс программного обеспечения состоящий из нескольких блоков

1. Блок считывания данных. Написан на языке C#. Позволяет считывать данные эксперимента в формате txt, FITS [86] и ESRF data format (.edf) [87] и TIFF [88]. Благодаря универсальности этого блока автору удалось работать как с томографами на базе детектора «Тильт», так и с данными полученными на томографе SkyScan 1172 и ESRF ID-22.
2. Блок предварительной обработки данных. На этом этапе происходит процедура удаления темнового тока детектора и нормировка данных на пучок в отсутствии объекта. Этот же модуль позволяет проверить уровень стабильности пучка на разных проекциях и по желанию пользователя провести нормировку по тем областям кадра, на которых нет изображения объекта. Это позволяет в предположении о неизменности формы рентгеновского пучка привести его к одной интенсивности и уменьшить так называемые кольцевые артефакты в томографии [9], [89]. Здесь же происходит проверка инварианта поглощения объекта. Дело в том (см. (2.2)), что

$$\int \ln(I / I_0) dt = \iint \mu(x, y) ds dt = \iint \mu(x, y) dx dy = M \quad (2.15)$$

т.е. сумма по всем каналам логорифмированной проекций не должна зависеть от номера проекции. Нарушение этого инварианта говорит о нарушении стабильности зондирующего пучка или о появлении эффектов отличных от поглощения – например, рассеяния или отражения.

3. Модуль поиска угла наклона оси вращения объекта относительно столбцов детектора. Алгоритм, реализованный в этом модуле, построен на предположении, что при повороте объекта на 180° вокруг своей оси его рентгеновское изображение становится зеркально отображённым. Исходя из этого, происходит оптимизированный поиск максимума двумерной корреляционной функции двух изображений относительно их взаимного поворота. В различных экспериментах угол поворота может составлять до 3 градусов, что приводит к потере разрешения по краям объекта до 25 пикселей при размере детектора 1000 на 1000 пикселей. Разработка этого алгоритма позволила существенно улучшить качество реконструкции и полностью автоматизировать процесс обработки.
4. Модуль томографической реконструкции. Включает в себя описанные выше алгоритмы: метод свёртки и обратного проецирования, SART и модифицированный RegART. Этот модуль использует открытую библиотеку FrameWave [85] и оптимизированный алгоритм быстрого преобразования Фурье. Программа написана с использованием Microsoft Parallel Extensions [90]. Это позволило эффективно распараллелить алгоритм обработки для реконструкции каждого слоя объекта в отдельном потоке. Т.о. программа эффективно распараллеливается до 500-2000 вычислительных потоков, в зависимости от объёма исходных данных.
5. Модуль записи результатов. Этот модуль позволяет сохранять обработанные данные в форматах bin (для загрузки в другие математические программы), DICOM [91] (для анализа в коммерческих программах визуализации томографических данных) или TIFF.

Благодаря своей модульности пакет программного обеспечения позволяет добавлять различные алгоритмы, фильтры и форматы входных данных.

2.4. Расчёт параметров многоэлементной преломляющей линзы.

Современные коммерчески доступные рентгеновские микротомографы позволяют достичь разрешения 5-20 мкм при поле зрения 5-20 мм. Разрешение этих приборов ограничивается различными факторами: разрешение детектора, точность позиционирования образца, стабильность рентгеновского пучка и т.д. Но основным фактором, ограничивающим пространственное разрешение, является детектор.

Для преодоления этих ограничений можно воспользоваться увеличивающими оптическими элементами. Для фокусировки рентгеновского излучения и получения увеличенных изображений в качестве оптического элемента можно использовать зонные пластинки. В главе 1 описан томограф с их использованием - разработка nanoXCT фирмы Xradia. Он построен на базе рентгеновского источника с вращающимся анодом. Образец освещается рентгеновским излучением через монохроматизирующую диафрагму и конденсорную зонную пластинку. Расположенная далее зонная пластинка формирует действительное увеличенное изображение объекта (с приблизительно 1000-кратным увеличением). Увеличенное изображение затем записывается на CCD-камеру. Рабочая длина волны данного микроскопа обычно 2.29 Å. Наилучшее полученное на нем разрешение – 25 нм на тестовых структурах.

В диапазоне длин волн, который используется в данной работе, также возможно применение зонных пластинок. Однако в этом случае процесс их создания представляет сложную технологическую задачу, и теоретически доступное разрешение (на уровне размера последней зоны) к настоящему моменту не достигнуто. Альтернативой зонным пластинкам могут служить преломляющие параболические или сферические линзы. Составные параболические линзы, впервые предложенные Снегирёвым [51], с успехом применяются на синхротронных станциях [52].

Альтернативой параболическим составным линзам, создание которых сопряжено со значительными техническими сложностями, могут быть сферические линзы. При этом естественным "помощником" при формировании сферических полостей может служить поверхностное натяжение. Так называемые пузырьковые линзы были изготовлены двумя путями: созданием воздушных пузырьков в клее [92] или размещением полых пластиковых шариков в воде [93], [94]. Диаметр получившихся пузырьков был около 2 мм, внутренний диаметр пластиковых шариков - 1.7 мм.

В [55] была предложена иная технология изготовления многоэлементных линз с использованием эффекта поверхностного натяжения. Это позволило значительно уменьшить радиус кривизны линзы, что, в свою очередь привело к уменьшению фокусного расстояния линзы и позволило достичь большего увеличения. Для оценки параметров таких линз были произведены расчёты дифракционной эффективности и распределения интенсивности в фокальной плоскости [95], [96].

Предоставленная нам линза, оптимизированная для работы с излучением $\text{Cr}_{K\alpha}$ ($\lambda=2.29 \text{ \AA}$) и $\text{Cu}_{K\alpha}$ ($\lambda=1.54 \text{ \AA}$), обладает следующими параметрами:

- Радиус канала капилляра 100 мкм
- Химическая формула полимера $\text{C}_{100}\text{H}_{200}\text{O}_2\text{N}_3$
- Плотность полимера 1.08 г/см³
- Средняя толщина перешейка d 10 мкм
- Коэффициент поглощения μ
 - для фотонов с энергией 5.4 кЭв ($\text{Cr}_{K\alpha}$) 1.53 мм⁻¹
 - для фотонов с энергией 8.0 кЭв ($\text{Cu}_{K\alpha}$) 0.44 мм⁻¹
- Показатель преломления $n=1-\delta$
 - для фотонов с энергией 5.4 кЭв ($\text{Cr}_{K\alpha}$) $\delta=8.3 \cdot 10^{-6}$
 - для фотонов с энергией 8.0 кЭв ($\text{Cu}_{K\alpha}$) $\delta=3.6 \cdot 10^{-6}$
- Число линз N 67

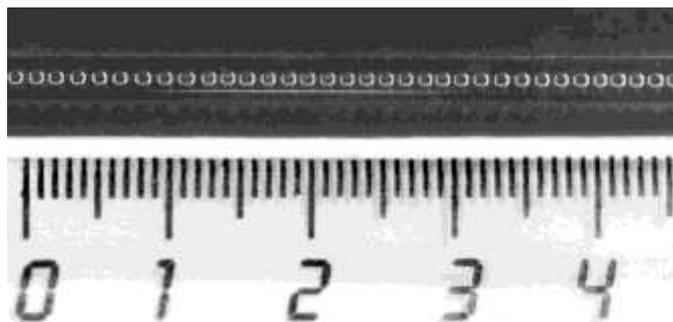


Рис. 2.20 Фотография многоэлементной микрокапиллярной линзы сделанная с помощью оптического микроскопа.

Именно для этой линзы ниже проводятся оценки оптических параметров.

2.4.1. Фокусное расстояние и эффективность пропускания линзы.

Нами были проведены расчёты зависимости коэффициента пропускания рентгеновского излучения описанной выше линзой от расстояния до оптической оси для двух энергий излучения $\text{Cr}_{K\alpha}$ и $\text{Cu}_{K\alpha}$. Интегральное пропускание линзы на излучении $\text{Cr}_{K\alpha}$ составило 6%, а на излучении $\text{Cu}_{K\alpha}$ 36%

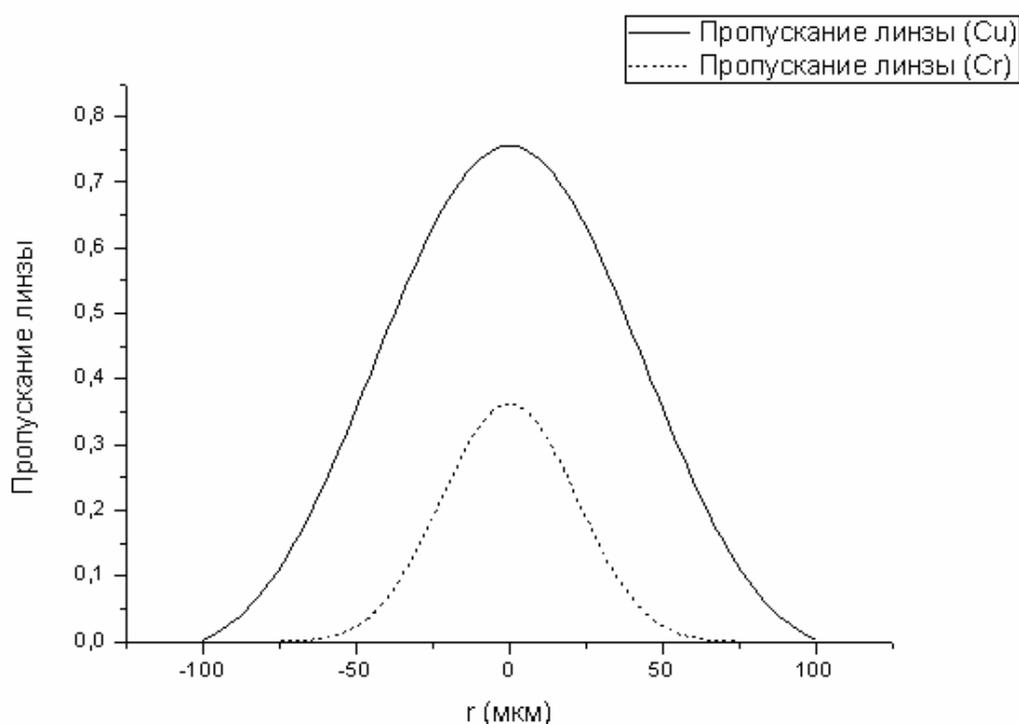


Рис. 2.21 Пропускание рентгеновского излучения многоэлементной пузырьковой линзой.

Полученные зависимости показывают, что эффективная рабочая апертура линзы, где пропускание излучения составляет $>10\%$, равна примерно

150 мкм, на излучении $Cu_{K\alpha}$ и 70 мкм на излучении $Cr_{K\alpha}$. Эти оценки также показали, что ввиду значительного ослабления лучей проходящих вдали от оптической оси линзы в формируемом ею изображении существенно уменьшаются асферические aberrации.

Методом трассировки лучей были рассчитаны фокусные расстояния линзы на энергиях излучения $Cr_{K\alpha}$ и $Cu_{K\alpha}$. Фокусное расстояние для $Cr_{K\alpha}$ составило 95 мм, а для линии $Cu_{K\alpha}$ 180 мм. Эти вычисления использовались далее для расчёта параметров оптических схем в томографических экспериментах.

Проделанные в [95] расчёты показали, что данная линза позволяет получить разрешение на уровне 0.6 мкм. Для теоретической проверки качества получаемого линзой изображения методом трассировки лучей была промоделирована оптическая схема с увеличением 1 [96]. Т.о. хорошее качество полученного моделируемого изображения позволило приступить к экспериментам по получению увеличенных рентгеновских изображений.

2.4.2. Оценка глубины резкости и поля зрения.

Для оценки асферических aberrаций линзы согласно [97] методом трассировки лучей была посчитана глубина резкости для данной линзы. Для излучения $Cr_{K\alpha}$ глубина резкости составила 3.5 мм, а для излучения $Cu_{K\alpha}$ 7 мм.

Учитывая, что размер поля зрения составляет ~ 2 мм, а размер разрешаемой детали при этом равен 1 мкм, можно сделать вывод о применимости рентгеновской преломляющей линзы в качестве оптического элемента для микротомографии.

Для оценки поля зрения линзы была смоделирована схема, когда набор точечных источников располагается на двойном фокусном расстоянии от линзы. Рис. 2.22 и Рис. 2.23 показывают распределение интенсивности и количества лучей (пренебрегаем поглощением линзы) прошедших через линзу на двойном фокусном расстоянии. Из этих рисунков видно, что на энергии $Cr_{K\alpha}$ поле зрения составляет 2.5 мм, а на энергии $Cu_{K\alpha}$ - 4 мм.

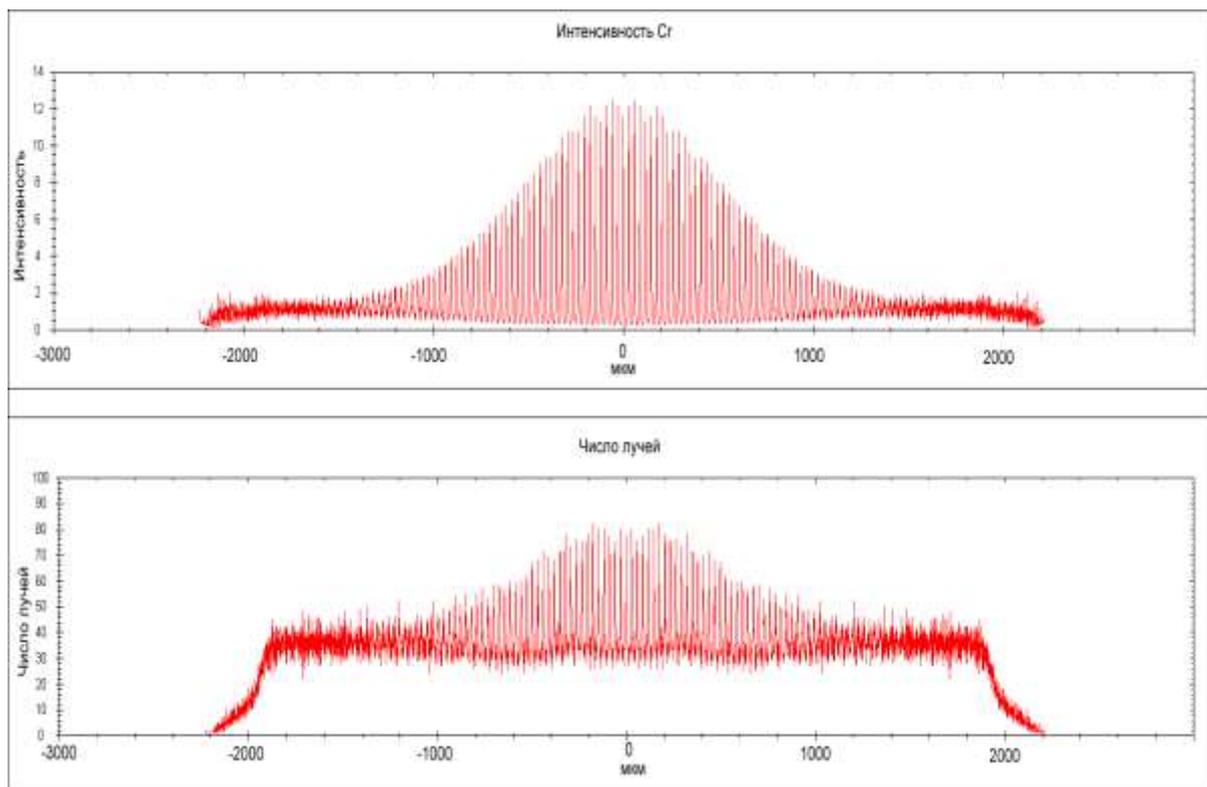


Рис. 2.22 Распределение интенсивности и количества лучей (пренебрегаем поглощением линзы) прошедших через линзу на двойном фокусном расстоянии на излучении CrK α .

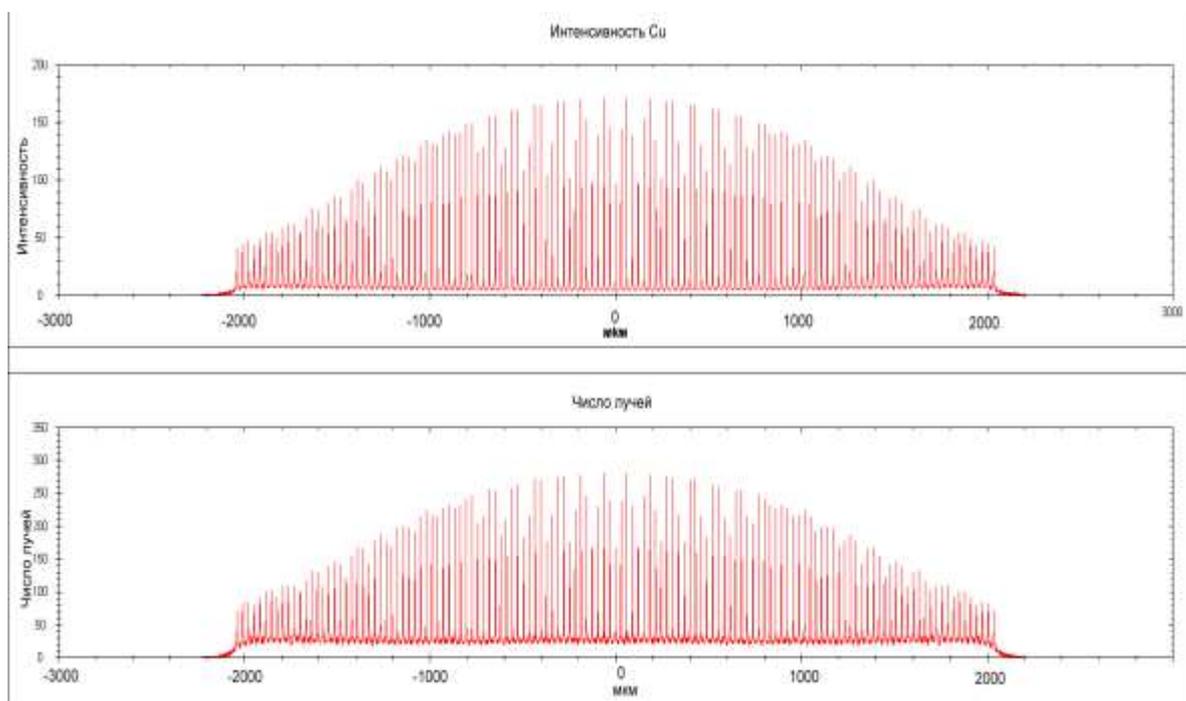


Рис. 2.23 Распределение интенсивности и количества лучей (пренебрегаем поглощением линзы) прошедших через линзу на двойном фокусном расстоянии на излучении CuK α .

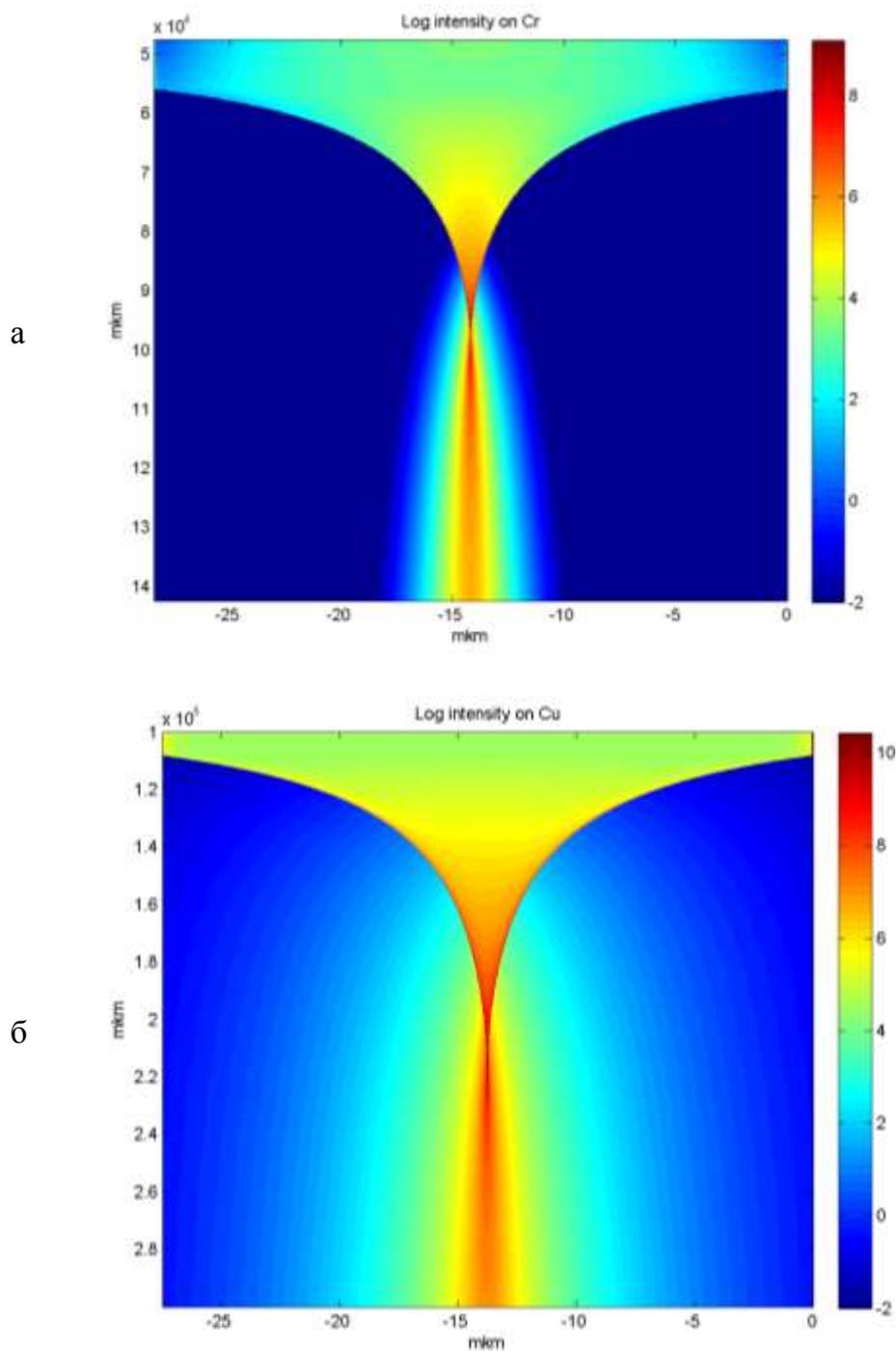


Рис. 2.24 Логарифм распределения интенсивности за линзой на энергиях а) $\text{Cr}_{K\alpha}$ и б) $\text{Cu}_{K\alpha}$.

Рис. 2.24 показывает смоделированное распределение интенсивности параллельного пучка после прохождения линзы. Эта зависимость демонстрирует большую глубину резкости данной линзы и малый поперечный размер пятна фокусировки.

2.5. Расчёт параметров асимметрично срезанного кристалла.

2.5.1 Численные оценки пространственного разрешения при асимметричной дифракции.

Другой класс увеличивающих рентгенооптических элементов использует дифракцию рентгеновского излучения на атомных плоскостях кристаллов. Наиболее известны для данного круга задач асимметрично отражающие кристаллы, которые часто используются на синхротронных источниках [58], [59], [60], [61]. Однако для названных целей в лабораторных рентгеновских установках они применяются мало [62]. Причины сдержанного к ним отношения экспериментаторов таковы.

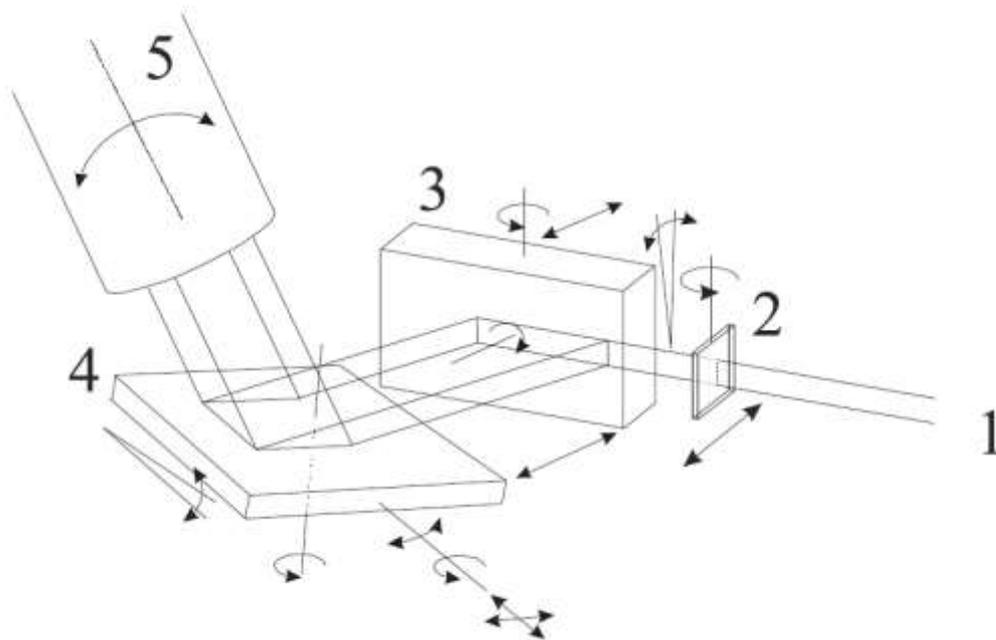


Рис. 2.25 1 Схема рентгеновского микроскопа, осуществляющего двумерное увеличение. 1 – падающий пучок, 2 – образец, 3 – первый кристалл 4 – второй кристалл, 5 – CCD-детектор.

Для получения увеличенного в двух направлениях изображения используются 2 кристалла, увеличивающие в перпендикулярных направлениях. При коэффициенте отражения от одного кристалла порядка 80%, отражение после двух кристаллов составит лишь ~60%. При этом плотность потока рентгеновских квантов при двух отражениях уменьшится пропорционально произведению коэффициентов увеличения от каждого кристалла. При асимметрии кристалла $\beta=20$, поток уменьшится в 400 раз. При эффективности детектора (ПЗС-матрицы) порядка 50% и интенсивности

потока рентгеновского излучения генерируемого рентгеновской трубкой порядка 5×10^6 квантов/(мм²×сек) в каждом канале детектора (площадью порядка 100 мкм²) будет регистрироваться ежесекундно не более 0.3 событий.

Следует указать, что важным фактором, ограничивающим разрешение, является дифракция излучения на объекте, и, следовательно, замытие изображения волн во время распространения от объекта до кристалла. Излучение, проходящее через находящиеся на различном расстоянии от поверхности кристалла части исследуемого объекта, вследствие скользящей геометрии, проходит существенно различный путь. Следовательно, части лежащие ближе к поверхности кристалла, замываются дифракцией не очень сильно, и для таких деталей можно получить субмикронное разрешение, а части находящиеся на значительном расстоянии, замываются весьма существенно. Оценки, сделанные в [62] и [98] показывают, что расходимость плоской волны с $\lambda=1 \text{ \AA}$ после прохождения отверстия диаметром $d=1 \text{ мкм}$ будет $\Delta\theta \approx 10^{-4}$. Это означает, что на расстоянии $l=10 \text{ см}$ отверстия, отстоящие друг от друга на $\Delta x=10 \text{ мкм}$, сольются. В результате, разрешение в получаемом при использовании асимметричной дифракции изображении будет значительно меняться по полю зрения.

Кроме того, хотя оптическая схема и является дисперсионной, она не полностью монохроматизирует падающее излучение, т.е., например, при использовании трубки с медным анодом, в прошедшем пучке присутствуют $\text{Cu}_{K\alpha 1}$ и $\text{Cu}_{K\alpha 2}$, но при этом они разделены в пространстве.

Однако представленные выше соображения, ограничивающие, казалось бы, возможность использования асимметричных отражающих кристаллов в лабораторных экспериментах, носят лишь оценочный характер, и могут быть подтверждены либо опровергнуты в результате конкретных экспериментов.

Выводы главы 2

1. Сделаны теоретические оценки, показывающие, что диапазон длин волн 0.5-3 Å оптимально подходит для исследования биологических объектов с линейными размерами 1-100 мкм. В этом диапазоне длин волн наблюдается наилучший контраст между мягкими тканями и окружающей средой (водой) и радиационная нагрузка на исследуемый объект является минимальной.
2. Создан комплекс программного обеспечения для обработки данных томографических экспериментов реализующий метод свёртки и обратного проецирования и модифицированный автором метод RegART. Проведён детальный анализ точности методов реконструкции. Выполнен анализ влияния шумов эксперимента на результаты томографических исследований.
3. Поле зрения, разрешение, глубина фокуса многоэлементной рентгеновской линзы были рассчитаны в приближении геометрической оптики методом трассировки лучей.
4. Показано, что асимметрично отражающий кристалл может обеспечить субмикронное разрешение при увеличении 20 раз на длине волны $\lambda=0.15$ нм (линия $\text{Cu}_{K\alpha}$). Главным фактором, ограничивающим разрешение, является дифракция от объекта до детектора.

ГЛАВА 3. МИКРОТОМОГРАФИЯ С УВЕЛИЧИВАЮЩИМИ РЕНТГЕНООПТИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ

3.1 Обзор созданных микротомографов.

Для проведения томографических исследований нами было создано несколько рентгеновских микротомографов. В их конструкции используются как линейные позиционно-чувствительные детекторы, так и детекторы на базе CCD-матриц. Применение различных увеличивающих рентгенооптических элементов позволило получать разрешение от 100 мкм до 1 мкм при поле зрения от 100 мм до 1 мм. Краткие характеристики созданных приборов приведены в Таблица 3.1.

Таблица 3.1 Краткие характеристики созданных микротомографов.

Номер микротомографа	Поле зрения	Разрешение	Тип используемого детектора	Используемые рентгенооптические элементы
1	0.1×100 мм	150 мкм	Линейный позиционно чувствительный детектор с линией задержки	-
2	10×10 мм	13 мкм	CCD-матрица 1024×1152 пикселя	-
3	1×1 мм	6 мкм	CCD-матрица 2048×2048 пикселя	Многоэлементная пузырьковая линза
4	0.6×0.6 мм	1-2 мкм	CCD-матрица 2048×2048 пикселя	Асимметрично срезанные совершенные кристаллы монохроматоры

3.2 Рентгеновский микротомограф на базе дифрактометра ДРШ.

Рентгеновский микротомограф на базе дифрактометра ДРШ [14] представляет собой конструкцию на базе линейного позиционно-чувствительного детектора и в нём реализована послойная схема сканирования

объекта. Принцип действия детектора представлен в [32], а его конструктивные особенности и регистрирующая электроника подробно описана в [99]. В этом приборе использовался монохроматор из монокристалла кремния – отражающая плоскость (220). Данный дифрактометр – с горизонтальным расположением образца, и ось вращения монохроматора лежит в горизонтальной плоскости. Образец размещался на гониометре, ось которого вертикальна. Прибор оборудован одномерным газоразрядным позиционно-чувствительным детектором. Длина чувствительной области детектора составляет 100 мм, а разрешение ~ 0.15 мм.

При помощи монохроматора и системы щелей был сформирован практически не расходящийся в вертикальной плоскости монохроматический пучок. При этом размер источника в горизонтальной плоскости был также ограничен щелями до 1 мм. Такая система щелей позволяет сформировать пучок, очень тонкий (порядка 100 мкм) в вертикальной плоскости, и сильно расходящийся в горизонтальной. Образец помещался в пучок, производилась съёмка набора проекций, затем образец перемещался в вертикальном направлении на те же 100 мкм, и производилась съёмка следующего слоя. Такая схема проведения эксперимента в большой степени аналогична применяемой в медицинских томографах второго поколения [22].

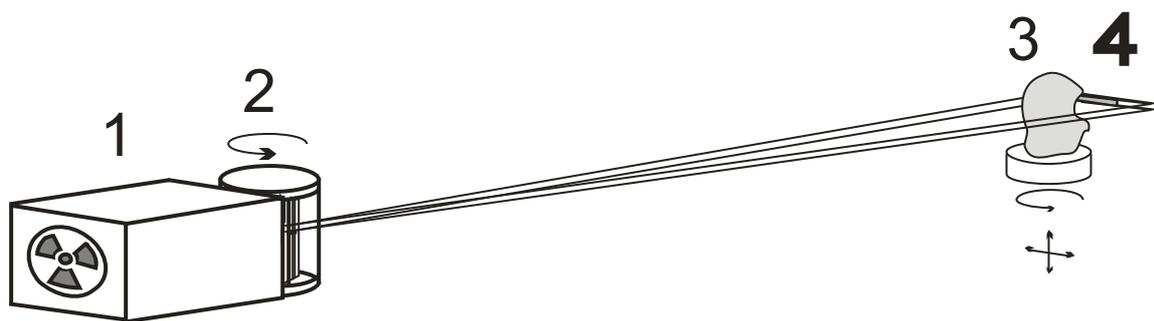


Рис. 3.1 Схема микротомографа на базе дифрактометра ДРШ. 1-рентгеновская трубка, 2-блок кристалла – монохроматора, 3- исследуемый объект на гониометрической столике, 4- линейный позиционно-чувствительный детектор.

В работе [56] проведён подробный анализ конструкции прибора. Показано что этот прибор позволяет исследовать биологические объекты размером до 100 мм с разрешением ~ 150 мкм. Проведённые оценки

чувствительности прибора показывают, что точность определения рентгенооптической плотности - порядка 10%, а диапазон измеряемых поглощений – от $5 \cdot 10^{-4} \text{ мм}^{-1}$ до $\sim 20 \text{ мм}^{-1}$.

С учётом изложенных выше соображений о размерах исследуемых образцов, становится понятно, что описываемый томограф разумно применять для исследования биологических объектов с размерами порядка нескольких сантиметров. Ясно, что длина волны рентгеновского излучения в этом случае должна соответствовать $K\alpha$ линиям молибдена или серебра. Причем использование длины волны 0.7 \AA ($MoK\alpha$) предпочтительнее, поскольку эффективность газоразрядных детекторов падает с уменьшением длины волны излучения.

Для оценки чувствительности метода была получена томограмма бумажного уголка (см. Рис. 3.2). Независимо был измерен коэффициент линейного поглощения листа бумаги. Двадцать слоев бумаги были помещены перед детектором и измерен коэффициент ослабления для такой структуры. Измерения показали, что для излучения $MoK\alpha$ ослабление в такой структуре составляет величину 15%. ($I/I_0=0.8363$, $\sigma=0.02$). Соответственно, ослабление одним слоем бумаги происходит всего на 0.9% ($\mu=0.08 \text{ мм}^{-1}$). Эксперименты, однако, показали, что нам удастся реконструировать даже такой тонкий и слабо поглощающий объект.

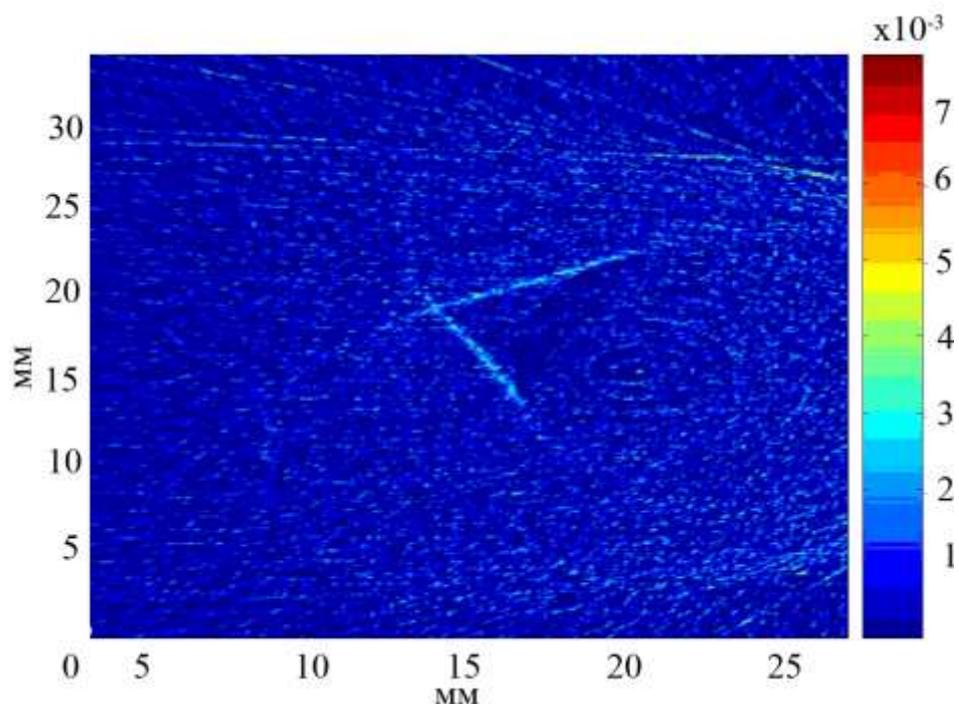


Рис. 3.2 Реконструкция плотности бумажного уголка.

Ниже будет приведена реконструкция трёхмерной структуры этого объекта, выполненная на другом приборе.

Приведём описание одного из биологических объектов исследования. Это необходимо сделать для того, чтобы ниже сравнить между собой результаты реконструкции одного и того же объекта на различных микротомографах. Нами было исследовано внутреннее строение тритона *Salamandrella keyserlingii* (Сибирский углозуб). Объект – однолетний самец сибирского углозуба – был зафиксирован в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере и лиофилизирован через критическую точку. Дополнительное контрастирование не применялось. Линейные размеры образца составляли несколько сантиметров (см. Рис. 3.3).

Зоологам хорошо известно, что у этого вида животных обнаружено внутреннее оплодотворение и двухгодичные циклы созревания яйцеклеток и сперматозоидов. При этом разрыв между появлением сперматитов первого порядка у самцов и откладка икры самками составляет 3 неполных года. Это объясняется тем, что данный вид тритонов обладает самым северным ареалом обитания. Трёхлетний цикл размножения является адаптацией этого вида амфибий к короткому сибирскому лету [57].

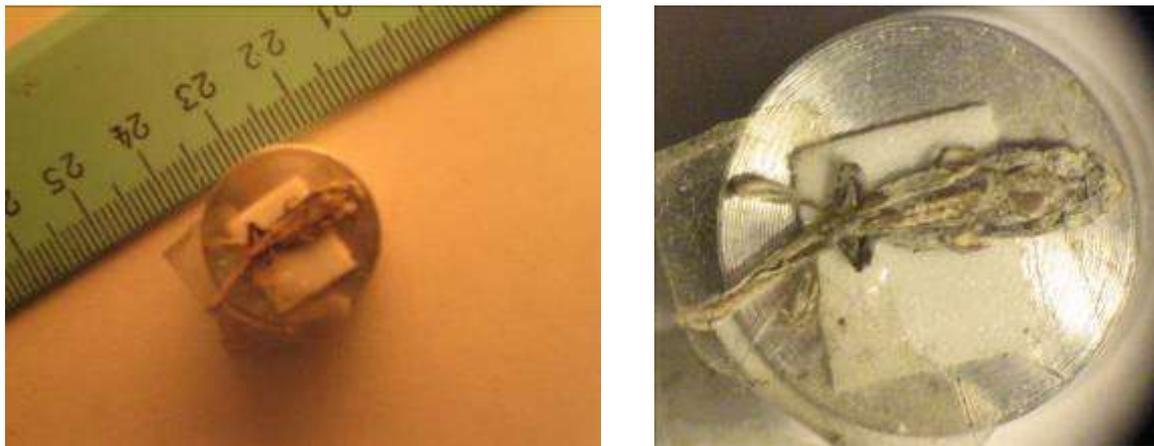


Рис. 3.3 Однолетний самец сибирского углозуба (*Salamandrella keyserlingii*).

Условия проведения томографических экспериментов были таковы:

- Число положений гониометра с образцом – 72 (в диапазоне от 0 до 180°)
- Число информационных каналов детектора – 250
- Время экспозиции одной теневой проекции – 30 сек.
- Толщина одного исследуемого слоя - 100 мкм
- Источник – рентгеновская трубка с медным анодом и точечным фокусом (8 кэВ ($\text{Cu}_{K\alpha}$))

Объект был исследован с шагом по вертикали 125 мкм, т.е. было получены реконструкции 15 плоских слоев углозуба. Поглощение исследуемого образца меняется вдоль его длины почти на два порядка при сохранении линейности счета детектора. Значительный динамический диапазон регистрируемых коэффициентов поглощения в сочетании с высокой точностью угловых перемещений обеспечивает достаточно высокое качество реконструкции. Примеры некоторых реконструкций приведены на Рис. 3.4.

На Рис. 3.4а хорошо видны ребра углозуба, его позвоночник и тазовый пояс, что говорит о высоком разрешении. А на Рис. 3.4б виден двухсторонний скотч (большой светлый прямоугольник), на котором образец крепился к предметному столику. Результаты реконструкции позволяют выявить слабо и сильно поглощающие детали исследуемого объекта, что подтверждает наши оценки о большом диапазоне измерения коэффициентов поглощения.

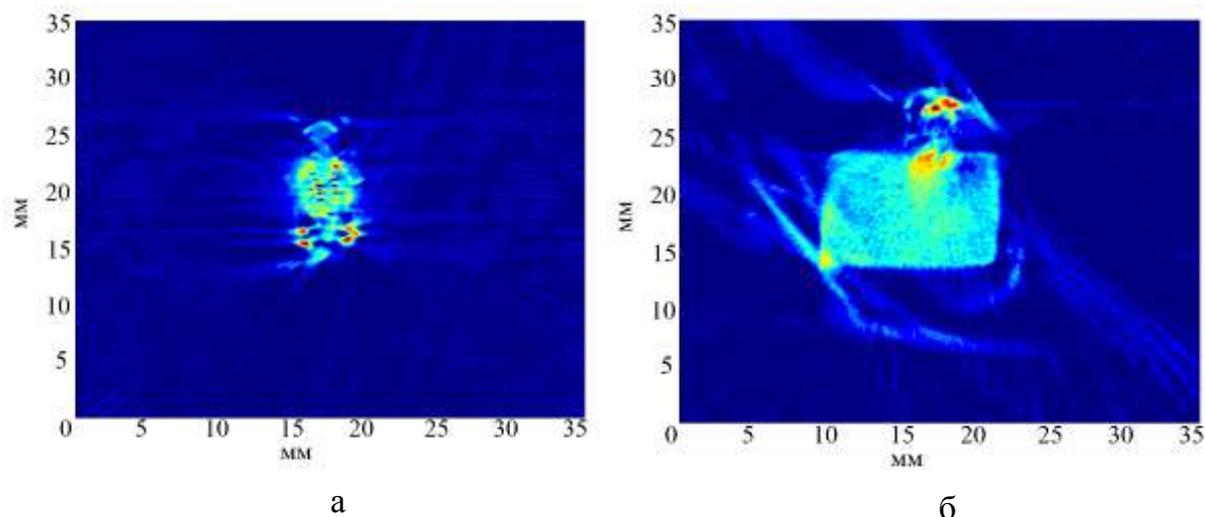


Рис. 3.4 Реконструкция некоторых слоев углозуба (35 x 35 мм²).

Все полученные проекции были собраны в один объемный объект (см. Рис. 3.5).

На этой трёхмерной реконструкции хорошо выявляется внутреннее строение головы тритона с хорошо выделяющимися глазами, челюстью и вестибулярным аппаратом углозуба, в состав которого входят атолитовые мембраны, содержащие оксалат кальция – сильно поглощающее соединение. Тот факт, что мы их видим на реконструкции, подтверждает, что нами достигнуто разрешение не менее 150 мкм. Восстановленная картина также даёт нам информацию о структуре скелета исследуемого объекта, в частности хорошо видны ребра, позвонки, таз углозуба, а также его хвост и грудная клетка. Кожа и другие, более мягкие, ткани также восстановились хорошо (на картинке они намеренно не показаны, так как в противном случае они закроют собой всю структуру объекта). К сожалению плохо видны внутренние органы углозуба, что отчасти вызвано тем, что их структура была сильно нарушена на стадии подготовки объекта к эксперименту.

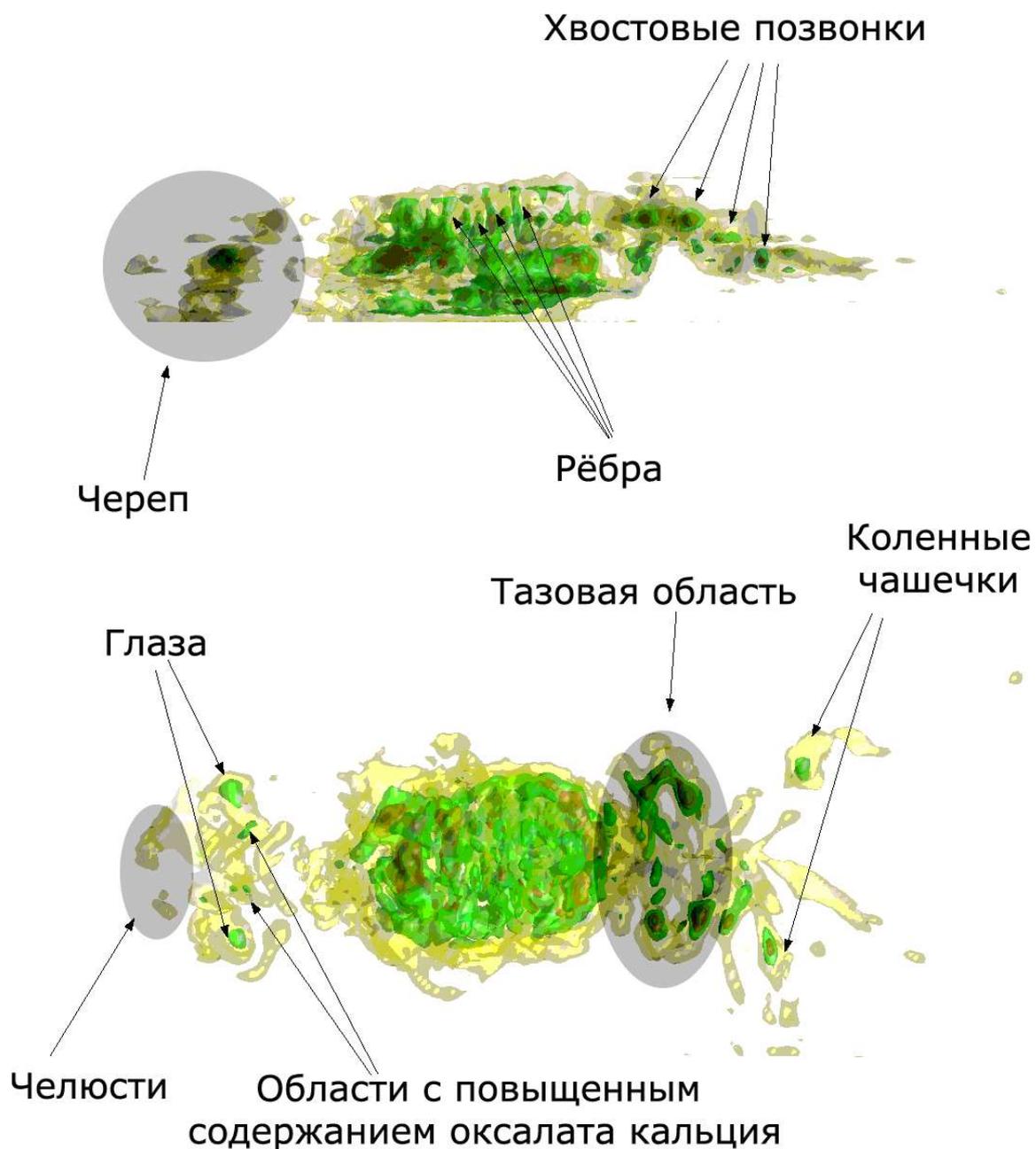


Рис. 3.5 Объёмная реконструкция сибирского углозуба вид сбоку (вверху) и сверху (внизу).

3.3. Лабораторный микротомограф с использованием ПЗС матрицы.

После апробации метода рентгеновской микротомографии на томографе на базе дифрактометра ДРШ мы разработали новый прибор. На базе малоуглового дифрактометра Амур-1 [100] был дооснащён двумерным детектором – ПЗС-матрицей. Излучение монохроматизировалось пиролитическим графитом.

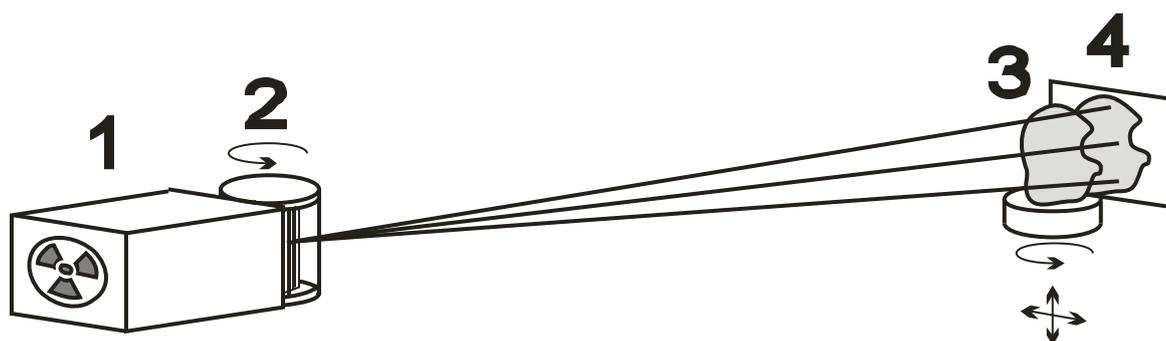


Рис. 3.6 Схема микромографа на базе дифрактометра ДРШ. 1-рентгеновская трубка, 2-блок кристалла–монохроматора, 3- исследуемый объект на гониометрическом столике, 4- линейный позиционно-чувствительный детектор.

Использование кристалла пирографита, в силу несовершенства его структуры, позволяет получить расходящийся пучок, и выбрать такое расстояние, на котором вся область исследования будет освещена. При этом каждая точка объекта будет несколько размываться на детекторе.

Влияние размытия уменьшается по мере увеличения отношения расстояний рентгеновская трубка – образец и образец – детектор. В случае, когда это соотношение больше 100 (в случае, когда размер источника 1x1 мм, а чувствительного элемента детектора порядка 10x10 мкм), им можно пренебречь. Однако в собранной экспериментальной схеме эта величина не превышала 20. Эта величина ограничивается линейными размерами используемого гониометра. В данных условиях размытие изображения за счёт проекционного увеличения на участке от образца до детектора не превышает 5%, что при линейном размере пикселя 13 мкм соответствует величине 0.3 мкм. Эта оценка подтверждается экспериментом. Нами были получены изображения медной сетки с периодом 165 мкм, диаметр отверстия 130 мкм, толщина сетки 5 мкм. Мы видим, что линейные искажения, получаемые при выбранных в конструкции томографа расстояниях, не превышают 5%.

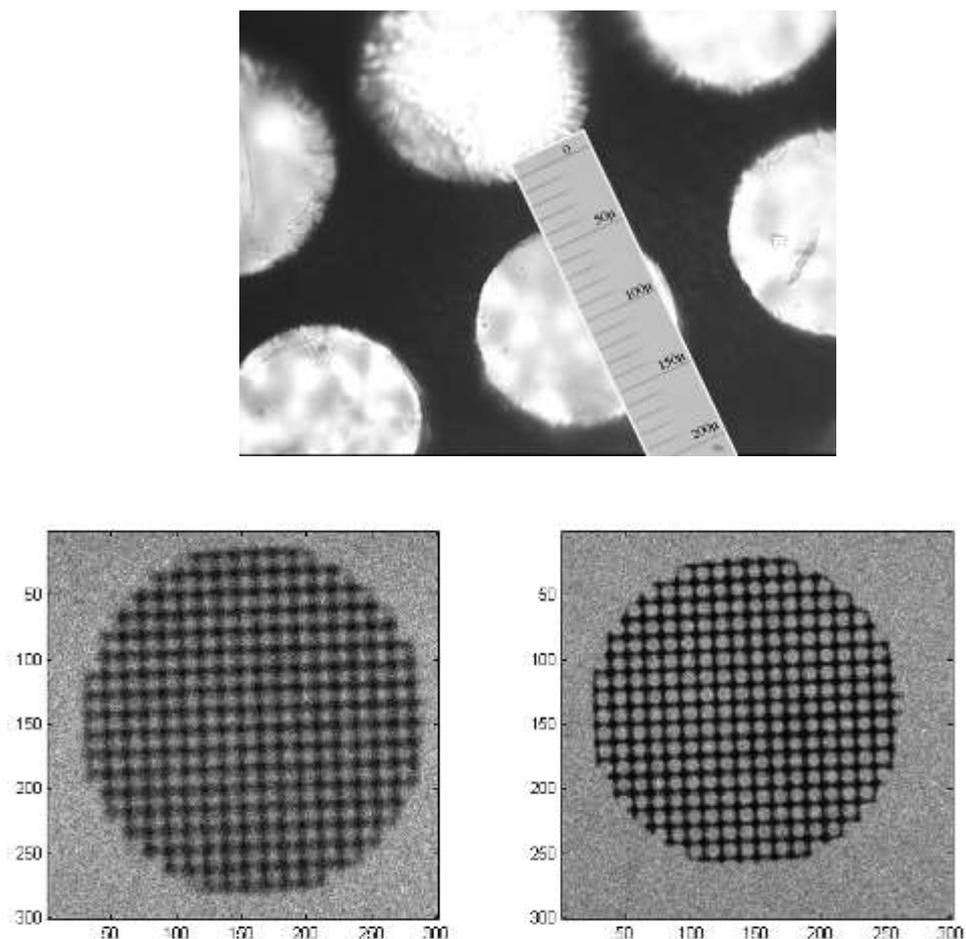


Рис. 3.7 Изображения медной сетки использованной в качестве тест-объекта. Сверху - в оптическом микроскопе, внизу-слева – рентгеновское изображение при соотношении расстояний рентгеновская трубка – образец и образец – детектор равном 20, внизу-справа – рентгеновское изображение при соотношении расстояний рентгеновская трубка – образец и образец – детектор равном 200. Масштаб изображений представлен в каналах детектора. 1 канал соответствует 13 мкм.

Оценить влияние расходимости можно также по результатам восстановления внутренней структуры образца с калиброванными деталями.

В качестве регистрирующей системы в эксперименте был использован детектор для регистрации рентгеновского изображения на базе ПЗС-матрицы «Тильт» с фронтальной регистрацией (производства НПО «Электрон» Санкт-Петербург). Матрица «Тильт» является крупноформатным (1024x1152 ячеек с размером 9x9 либо 13x13 мкм) фазовым прибором с переносом заряда с объемным каналом n-типа. Матрица имеет один выходной регистр и двухкаскадный выходной узел с «плавающей» диффузией. Матрица охлаждается двухкаскадным холодильником Пельтье, обеспечивающим

перепад температур около 50 °К, что позволяет уменьшить тепловые шумы матрицы более чем в 100 раз. Для уменьшения шумов ещё на порядок использована система жидкостного охлаждения.

Выбор матрицы определялся с одной стороны необходимостью высокой эффективности регистрации с учётом малой плотности потока рентгеновского излучения в эксперименте, и, с другой стороны, малым размером элемента регистрации. С учетом этих факторов была выбрана именно матрица «Кельт», обеспечивающая с одной стороны, 9-ти микронный элемент разрешения, и с другой, разумное время экспозиции, около 10 минут. Для блокировки оптического излучения в качестве входного окна ПЗС-матрицы установлен многослойный фильтр из лавсановой плёнки, запылённой с двух сторон алюминием. Это позволяет проводить эксперимент в нормальных лабораторных условиях без дополнительного затемнения установки.

Детектор на основе этой матрицы имеет 12-ти битное АЦП. Чувствительность детектора составляет 5-10 уровней АЦП на один рентгеновский фотон для линии $\text{Cu}_{K\alpha}=0.154$ нм.

Управление детектором осуществляется с помощью специального программного обеспечения, позволяющего управлять режимом работы детектора и записывать полученные изображения в компьютер. Для обработки данных используется программное обеспечение, написанное на языке высокого уровня IDL.

Именно детектор с такими параметрами:

- размер ячейки матрицы 9x9 либо 13x13 мкм,
- формат 1024x1152,
- низкий тепловой шум ~80 электронов/сек.
- 12-битный АЦП,

обеспечил проведение описанных экспериментов за разумное время (~10 мин.).

3.4. Эксперименты по томографии.

Для оценки разрешения и чувствительности нашего прибора мы исследовали внутреннюю структуру бумажного уголка с нанесённым на него надписью карандашом. Реконструкция этого объекта на томографе на базе дифрактометра ДРШ представлена на Рис. 3.2. Проведение исследования с помощью двумерного детектора позволило не только улучшить разрешение до 13 мкм, но и существенно сократить время проведения экспериментов. Дело в том, что при использовании линейного детектора приходилось исследовать объект послойно, а двумерный детектор позволил проводить исследования всех слоёв объекта одновременно. На Рис. 3.8 и Рис. 3.9 показана восстановленная структура бумажного уголка. На реконструкции хорошо видна продавленная карандашом окружность. Это говорит о хорошей пространственной чувствительности метода.



Рис. 3.8 Трёхмерная реконструкция бумажного уголка.

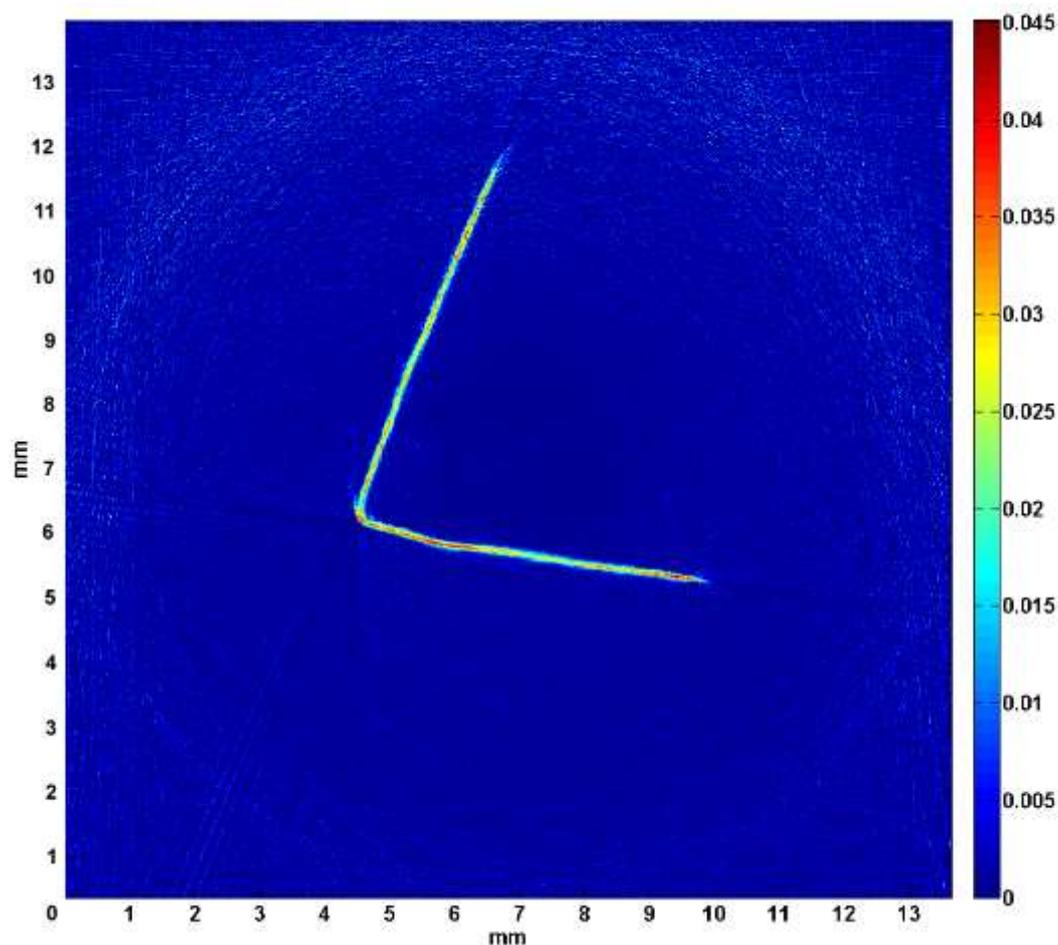


Рис. 3.9 Одно из поперечных сечений реконструированного бумажного уголка.

Для сравнения результатов реконструкции этого и описанного выше томографов был повторно исследован описанный выше сибирский углозуб. Использование двумерного детектора позволило сократить время исследования с двух недель, до полутора часов при улучшении разрешения в 10 раз.

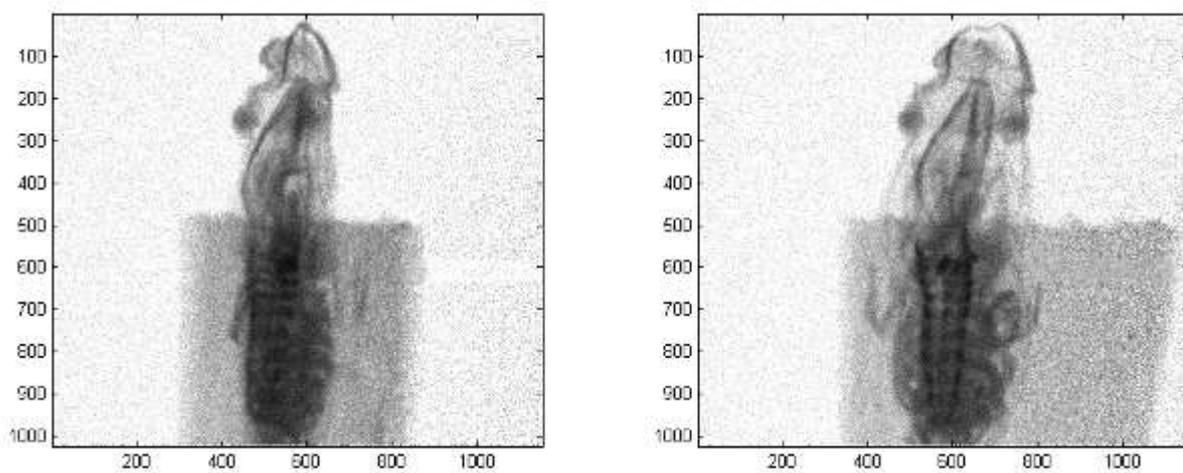


Рис. 3.10 Рентгеновские проекции сибирского углозуба полученные в ортогональных направлениях. Масштаб изображений представлен в каналах детектора. 1 канал соответствует 13 мкм.

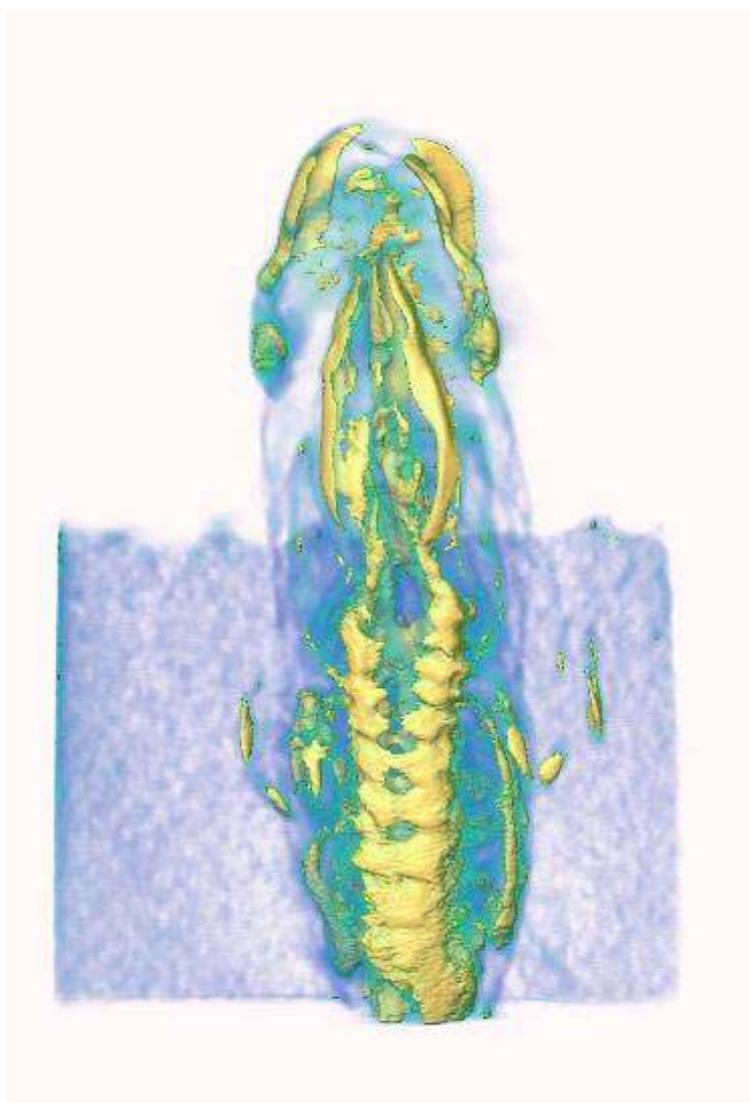


Рис. 3.11 Трёхмерная реконструкция сибирского углозуба.

Рис. 3.10 демонстрирует 2 проекции тритона полученные в перпендикулярных направлениях. По набору из 180 таких проекций была построена трёхмерная реконструкция тритона (Рис. 3.11). Из приведённых рисунков видно, что качество реконструкции заметно выше, а обработка всего объекта сразу, а не по слоям, позволяет избежать сдвига между слоями. Малая расходимость рентгеновского пучка ($<20^\circ$ [9]) позволяет применять математические методы в приближении параллельного пучка, но в то же время расходимости 1° достаточно, чтобы на расстоянии 1 метр от источника ширина пучка составляла 1.5 см, что позволяет обеспечить засветку всего детектора.

Томограф на базе дифрактометра АМУР-1 применялся также для исследования эпифизов мозга человека. Эпифиз – это железа внутренней секреции, расположенная в головном мозге. Данная железа вырабатывает гормоны бодрствования и сна – серотонин и мелатонин. Расположение эпифиза в мозге человека показано на Рис. 3.12.



Рис. 3.12. Расположение эпифиза в мозге человека.

Морфогенез внеклеточных структур эпифиза или шишковидной железы (*epiphis cerebri*, *glandula pinealis*, *corporus pineale*) человека связан как с патологической, так и с нормальной инволюцией этого отдела промежуточного мозга. Известно, что так называемый мозговой песок (*corpora arenacea*, *acervulus*) уже присутствует в эпифизах новорожденных. Он формируется на месте деградировавших пинеалцитов. Эпифиз наиболее развит у детей, но

после полового созревания морфогенетическая гибель пинеалоцитов ускоряется, а количество внеклеточных образований резко увеличивается. К 35-40 годам эпифиз подвергается значительному перерождению и уменьшается в объёме. Несмотря на инволюционные изменения, эпифиз сохраняет свои функции до преклонного возраста. Существует распространенная точка зрения о том, что в эпифизе количество мозгового песка увеличивается с возрастом, а также при некоторых заболеваниях нервной системы.



Рис. 3.13 Эпифиз человека – общий вид.

Мозговой песок эпифиза представляет собой неоднородную смесь конкрементов. Их в эпифизе человека так много, что топология этого эндокринного органа определяется при рентгенологических исследованиях именно по их наличию. Сами конкременты представляют собой набор описанных сравнительно недавно известковых зерен различных типов. Эти образования бывают в диаметре от 2-3 мкм до нескольких миллиметров. При этом масса самого эпифиза у взрослых людей обоих полов колеблется от 35 мг до 210 мг.

Нами были исследованы эпифизы в норме и при наличии патологии – болезни Альцгеймера и шизофрении [19]. Препараты эпифизов были предоставлены НИИ морфологии человека РАМН.

В соответствии с проведёнными оценками, эксперименты проводились на излучении MoK_α . Рентгенооптическая плотность жиров весьма близка к плотности воды, а также формалина и глицерина, которые использовались в качестве консервантов образцов. По этой причине трудно было ожидать, что нам удастся выявить мягкие ткани эпифиза на фоне консерванта.

Анализ значений поглощения помог установить химический состав самых плотных конкрементов. Наши измерения показали, что для самых плотных областей $\mu=1.23 \text{ мм}^{-1}$. Ранее биологи предлагали несколько вариантов возможных веществ, из которых могут состоять конкременты, они отображены в Таблица 3.2

Таблица 3.2 Рентгеновское поглощение некоторых веществ, которые могут входить в состав исследуемых конкрементов.

Вещество	CaF_2	CaC_2O_4	$\text{CaH}_{20}\text{O}_{11}$
$\mu, \text{мм}^{-1}$	3.4	1.03	0.6

Из этой таблицы видно, что самое близкое по поглощению вещество - CaC_2O_4 (оксалат кальция). Несколько заниженное значение полученного в эксперименте коэффициента поглощения объясняется тем, что это вещество находится в связанном состоянии с молекулами воды, поэтому его плотность, а следовательно и коэффициент поглощения меньше, чем табличные значения. С достаточной степенью уверенности можно утверждать, что кальцификаты состава $\text{CaH}_{20}\text{O}_{11}$ в конкрементах практически не содержатся.

Нами было исследовано порядка 35 образцов различных эпифизов в норме и при различных патологиях [19], [101], [102], [103]. Картина разнообразия распределения мозгового песка внутри некоторых из этих объектов представлена на Рис. 3.14 - Рис. 3.18 (вертикальный размер образцов примерно 5-7 мм).

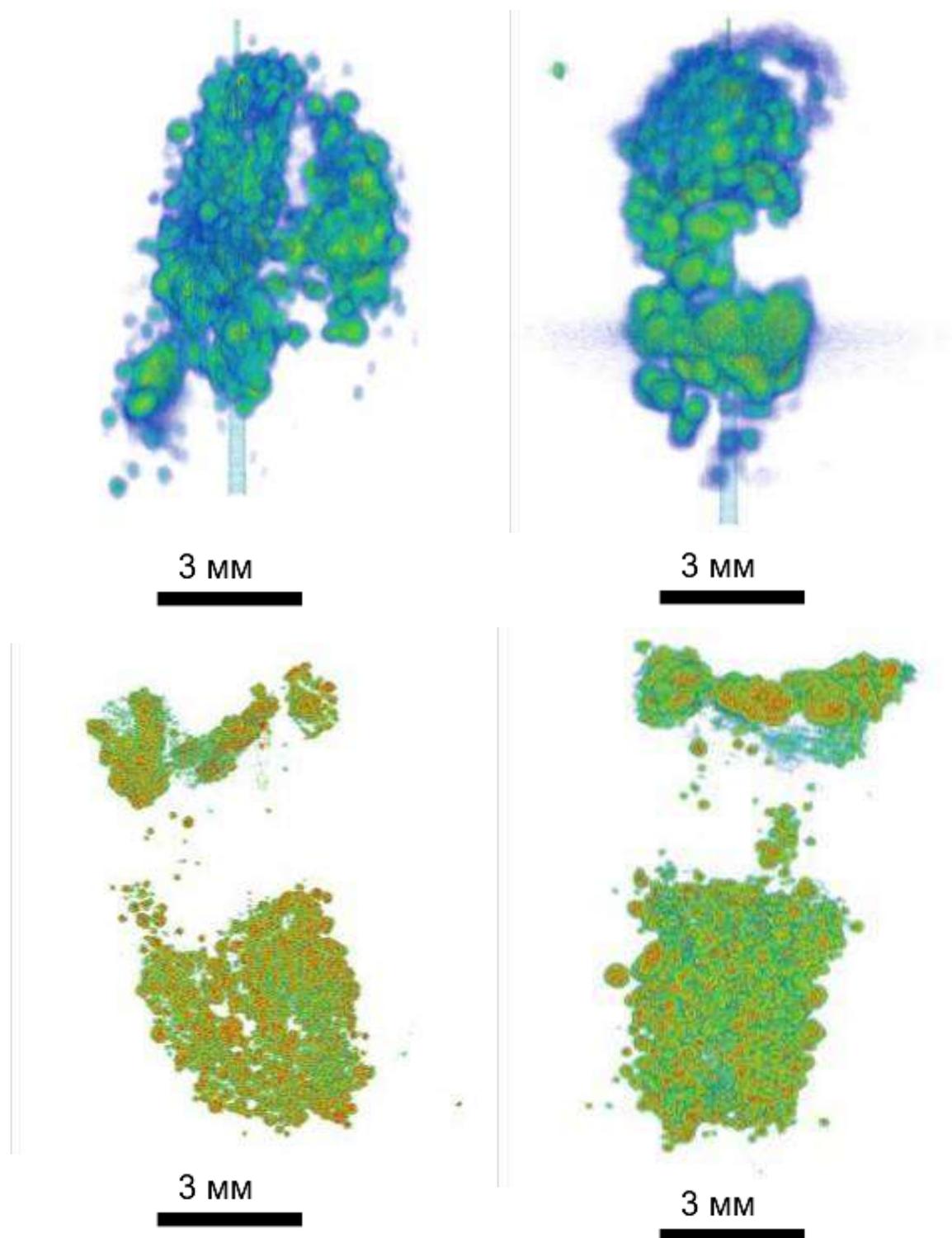
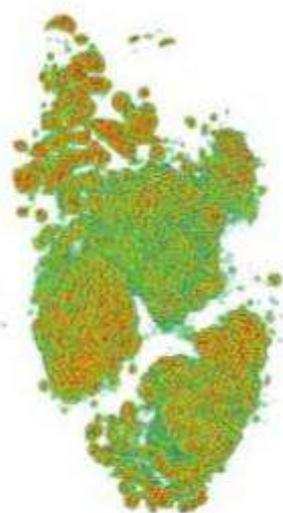
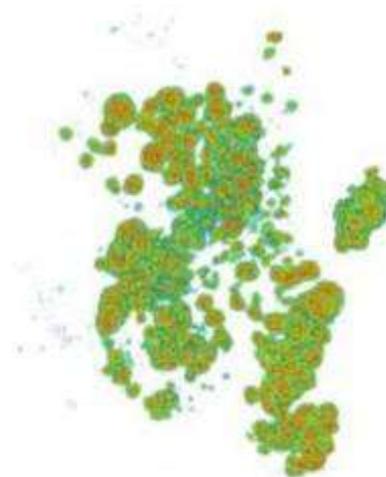


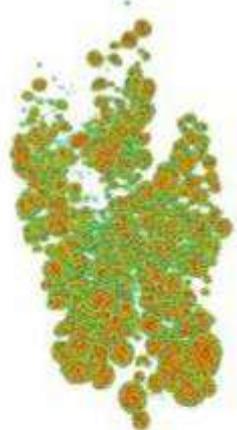
Рис. 3.14 Реконструкции эпифизов головного мозга человека.



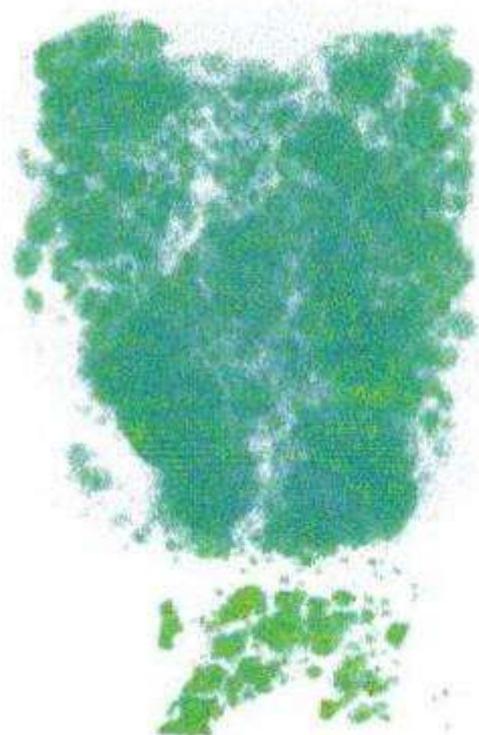
3 мм



3 мм



3 мм



3 мм

Рис. 3.15. Реконструкции эпифизов головного мозга человека.

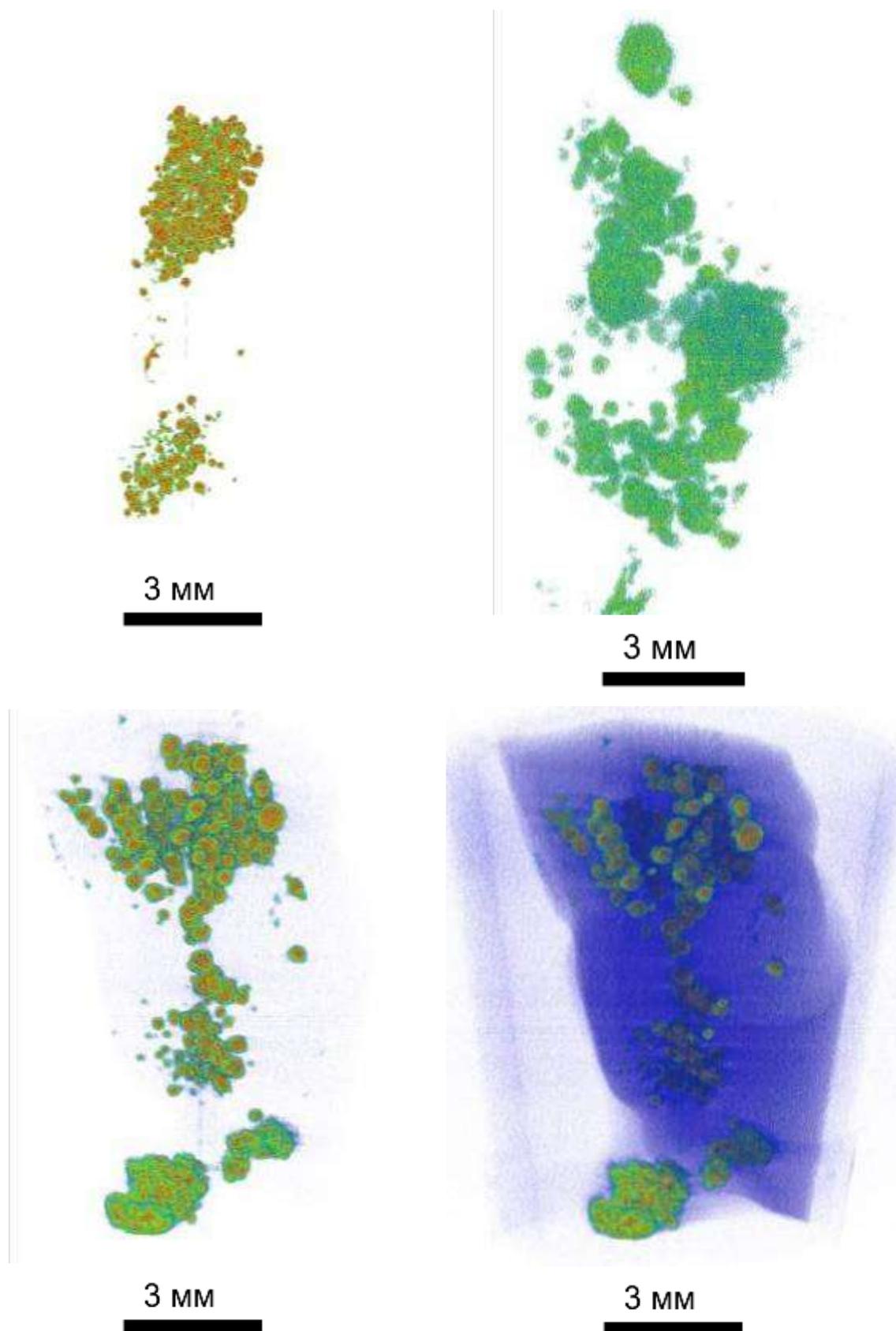


Рис. 3.16 Реконструкции эпифизов головного мозга человека.

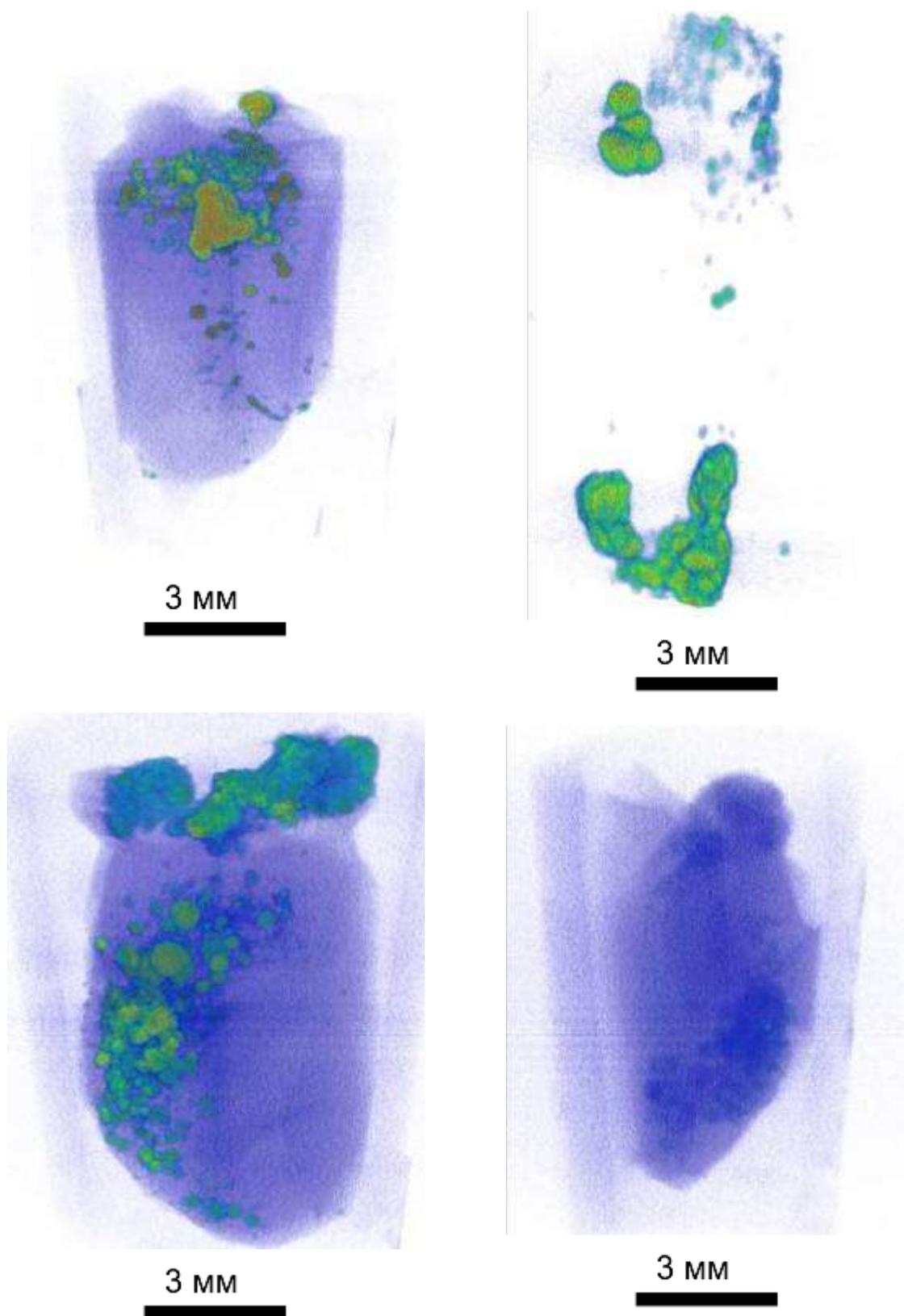


Рис. 3.17. Реконструкции эпифизов головного мозга человека.

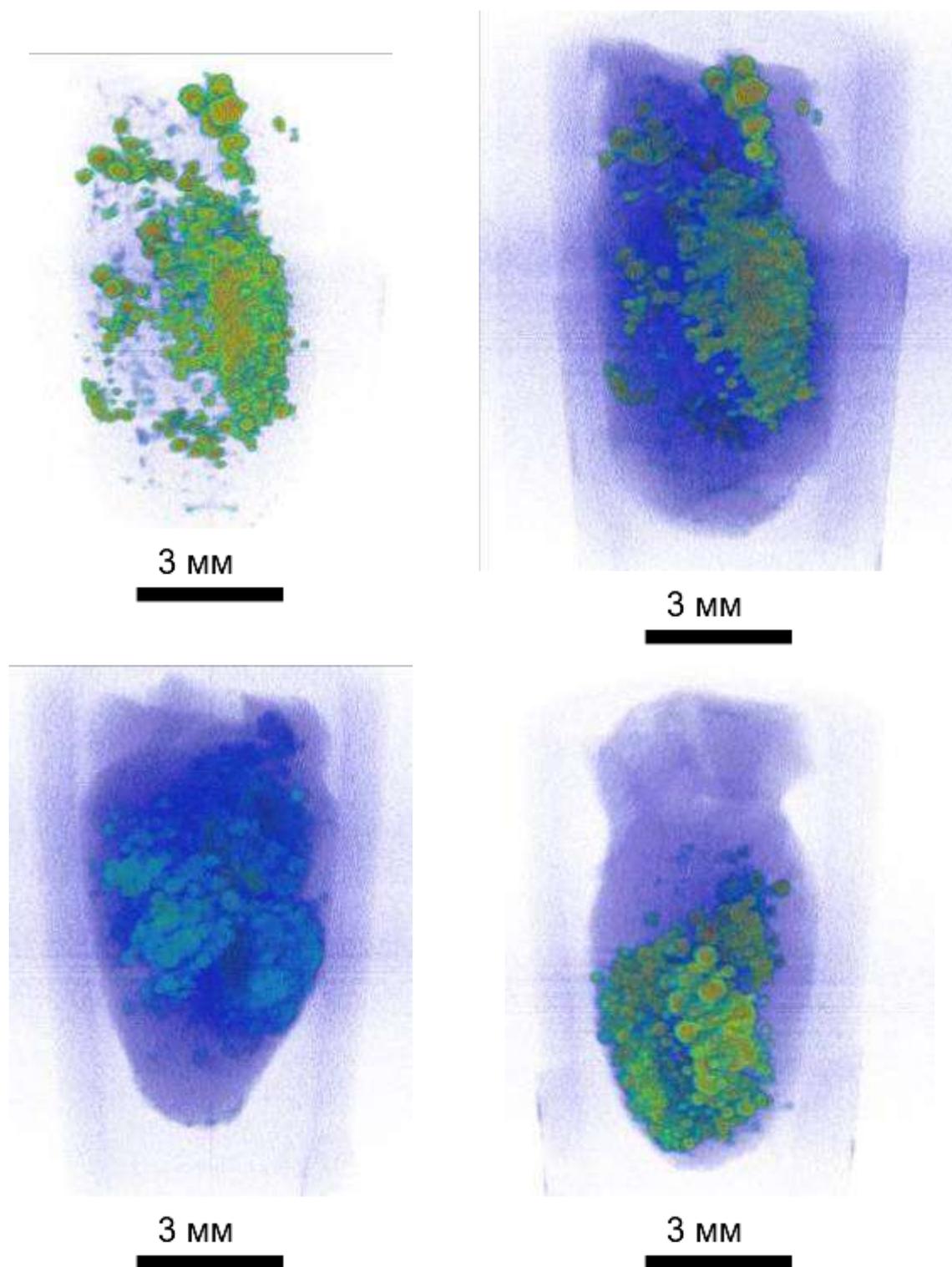


Рис. 3.18 Реконструкции эпифизов головного мозга человека.

Разрешение на уровне ~ 10 мкм позволило увидеть структуру кальциевых конкрементов.

В работе [104] на основе полученных нами данных показано, что концентрация конкрементов эпифиза всех этих групп существенно различается. Установлено, что при шизофрении по сравнению с группой сравнения уменьшено количество и относительная плотность мозгового песка. В то же время сравнительный анализ нескольких случаев шизофрении показывает, что происходит очень большой разброс в концентрации конкрементов. Их может быть в десятки раз меньше, чем среднее количество конкреций в группе сравнения, а в некоторых случаях, наоборот, в несколько раз больше. Шизофрения характеризуется большим разбросом показателей конкрементообразования. В среднем из 120 человек, страдавших шизофренией, плотность и количество конкреций в эпифизе оказалась выше, чем в группе сравнения.

Как показывают данные исследования, в группе сравнения общее количество конкрементов постоянно возрастает. При шизофрении эти изменения являются динамичными, то есть существует механизм разрушения конкрементов. По-видимому, метаболические активные соединения, которые через плазму крови проникают в эпифиз, приводят к разрушению сформировавшихся конкрементов или, наоборот, к ускорению их образования.

Таким образом, шизофрения с точки зрения формирования конкрементов характеризуется огромной вариабельностью, которая намного превышает ситуацию при болезни Альцгеймера и в группе сравнения. Это подтверждается проведёнными нами исследованиями на качественном уровне. При шизофрении в цитоплазме пинеалоцитов обнаружены конкременты нового типа – неправильные полые сферы размерами от 0.1 до 1.5 мкм. Такое качественное изменение образования конкрементов указывает на содержащие флюорит конкреции, что соответствует их размерной группе и плотности. Вполне возможно, что как кальциевый, так и флюоритный состав конкрементов при шизофрении не постоянен. При сохранении органической стромы композитные гидроксипатит и флюорит могут растворяться, начиная

от центра конкремента. Механизм растворения пока неизвестен, но наблюдаемое снижение количества типичного мозгового песка при шизофрении может быть объяснено только динамической резорбцией. Вполне возможно, что исследование биохимических показателей при шизофрении позволит выявить те соединения, которые приводят к деминерализации эпифиза, т.е. исчезновению межклеточных конкрементов.

В результате компьютерного моделирования, построенного на вычитания плотностей после томографического сканирования эпифиза, было показано, что в группе сравнения конкременты образуются из одной точки. При понижении уровня концентрации кальция, который регистрируется с помощью рентгеновской микротомографии, выяснилось, что все конкременты объединены в общем поле, в котором концентрация гидроксиапатита кальция и флюорита была выше, чем в окружающих тканях.

Следовательно, все конкременты в эпифизе объединены в общем поле более высокой концентрации минералов, входящих в состав конкрементов, то есть они интегрированы. Повышенная концентрация растворённого гидроксиапатита и флюорита, которые не видны в качестве конкрементов, объединяет все внеклеточные структуры. Это надклеточный уровень организации эпифиза, который задаёт пространственное распределение уже непосредственного отложения конкрементов, видимых в электронный микроскоп или при световой микроскопии.

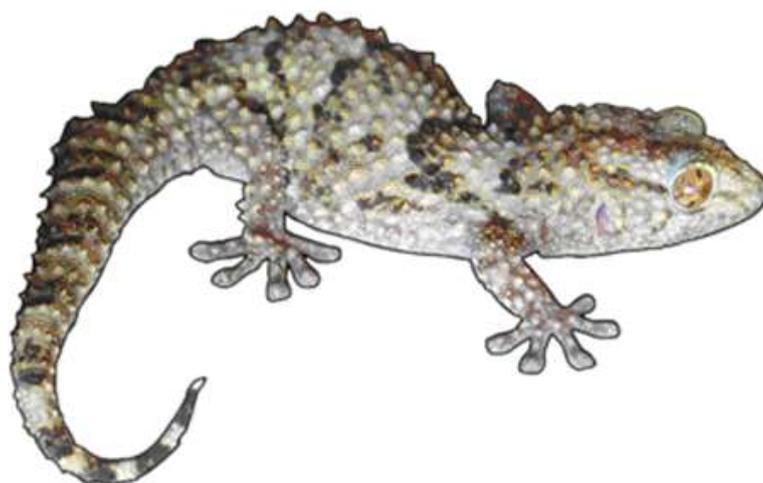
Таким образом, в группе сравнения было показано, что конкременты, которые в дальнейшем не резорбируются, имеют общий первичный единый источник образования. Поле формирования конкрементов, которое захватывает весь эпифиз или его часть, как правило, едино и связано не только с расположением конкрементов, но и высокой концентрацией в определённом объёме элементов из которых они образуются.

При шизофрении удалось установить, что зоны расположения гидроксиапатитов и флюоритов, не связанных в конкременты, разрываются. Это означает, что они не едины и происходят из различных источников. Метод вычитания показал, что при шизофрении могут быть выявлены два и более

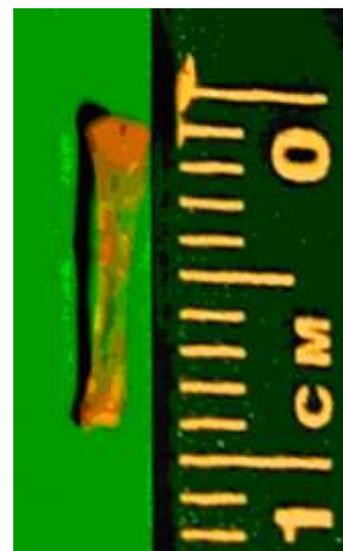
центров конкрементообразования. Это свидетельствует о том, что при шизофрении конкременты могут растворяться, а потом вторично образовываться в новых зонах эпифиза [104].

Микротомография эпифиза показала несколько важных результатов. Во-первых, динамика изменчивости эпифиза при шизофрении намного превосходит таковую в группе сравнения. Во-вторых, при шизофрении наблюдается инволюция конкрементов, чего в группе сравнения не происходит. В-третьих, если в группе сравнения поле представляет собой единое целое образование и конкременты всегда локализируются внутри более высокой концентрации гидроксиапатитов и флюорита, которые находятся как в клетках, так и в межклеточном пространстве, то при шизофрении эта закономерность нарушается. За счёт динамического изменения концентраций этих элементов центры конкрементообразований могут быть разнесены по эпифизу. Именно поэтому при шизофрении не наблюдается конкрементов ни в теле, ни на задней поверхности эпифиза, поскольку этот динамический процесс никогда не захватывает орган в целом.

В качестве другого объекта исследования были выбраны большие берцовые кости (tibia) (Рис. 3.19б) двух гекконов *Pachydactylus bibroni* (см. Рис. 3.19а), причём один из них побывал в невесомости на биоспутнике Фотон-2М. Толщина стенки диафизарной части этой кости не превышает нескольких десятков микрометров (что приближается к разрешению детектора).



а



б

Рис. 3.19 Геккон *Pachydactylus bibroni*: а - Внешний вид; б - фотография большой берцовой кости.

Отметим здесь, что в живых организмах кости представляют орган, аналогичный остальным, а не мертвую структуру (кальциевый матрикс). Кость состоит из костных клеток – остеоцитов, которые обеспечивают ее рост, и постоянное замещение атомов кальция.

В рентгеновских томографических экспериментах использовалась трубка с серебряным анодом. Излучение ($\text{AgK}_\alpha=0.56\text{\AA}$) монохроматизировалось кристаллом пиролитического графита.

В результате реконструкции, проведенной по рентгеновским изображениям, выявлены все характерные особенности строения челюстей (Рис. 3.20) и позвоночника этого животного (Рис. 3.21 и Рис. 3.22).

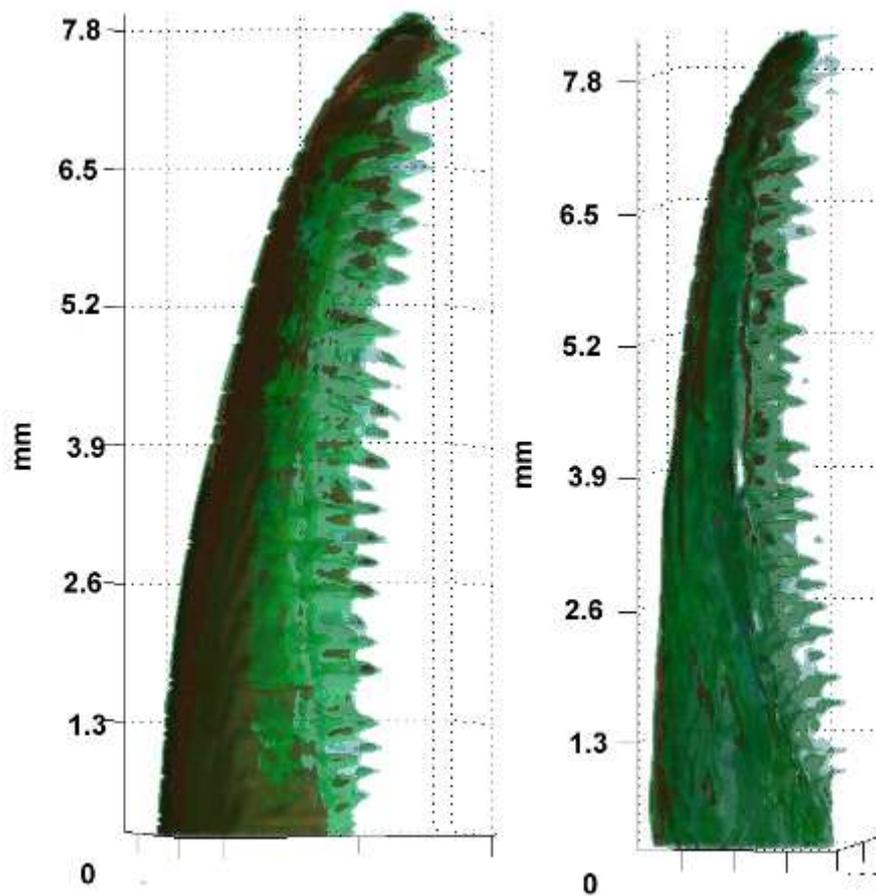


Рис. 3.20 Реконструкция челюстей геккона *Pachydactylus bibroni*.

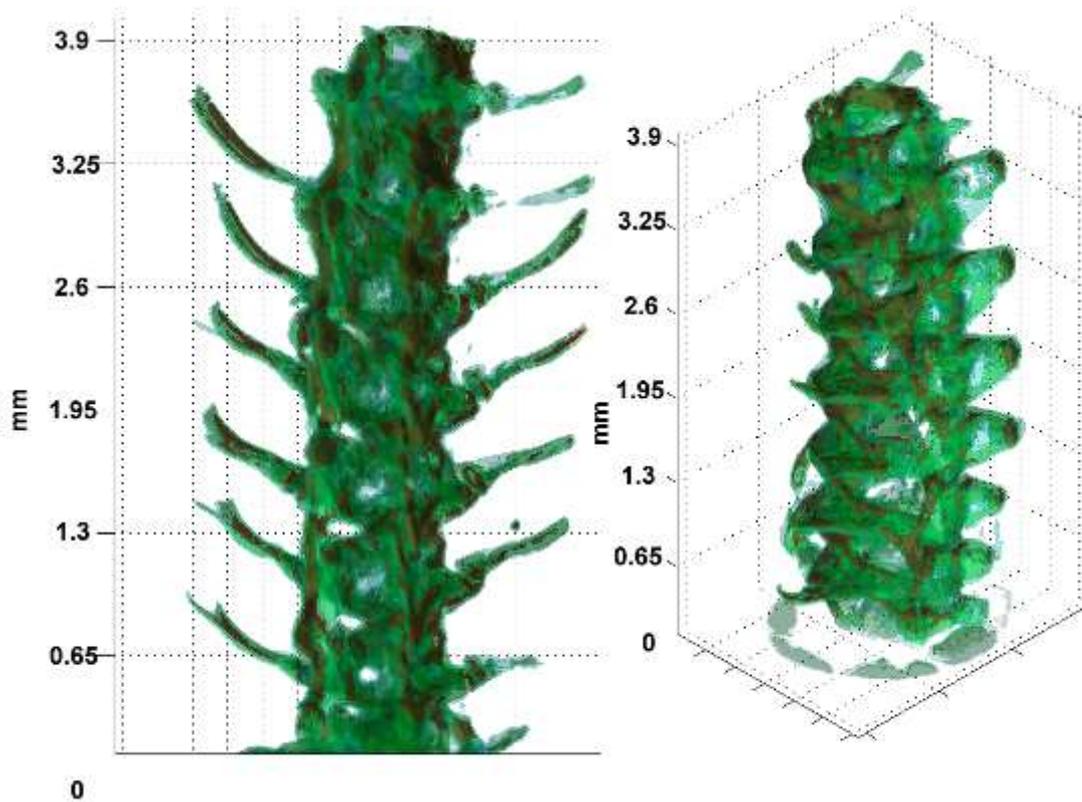


Рис. 3.21 Реконструкция части позвоночника геккона *Pachydactylus bibroni*.

Ранее, в многолетних исследованиях, проведённых на различных организмах, было показано [105], что в условиях невесомости происходит стабильная деминерализация скелета. В последние годы стала активно разрабатываться проблема существования реакции опоры. Предполагается, что если существует нагрузка на опорный аппарат, то деминерализация не наступает, или наступает в значительно меньшей степени. Однако до последнего времени проверка этого тезиса на лабораторных животных была невозможна.

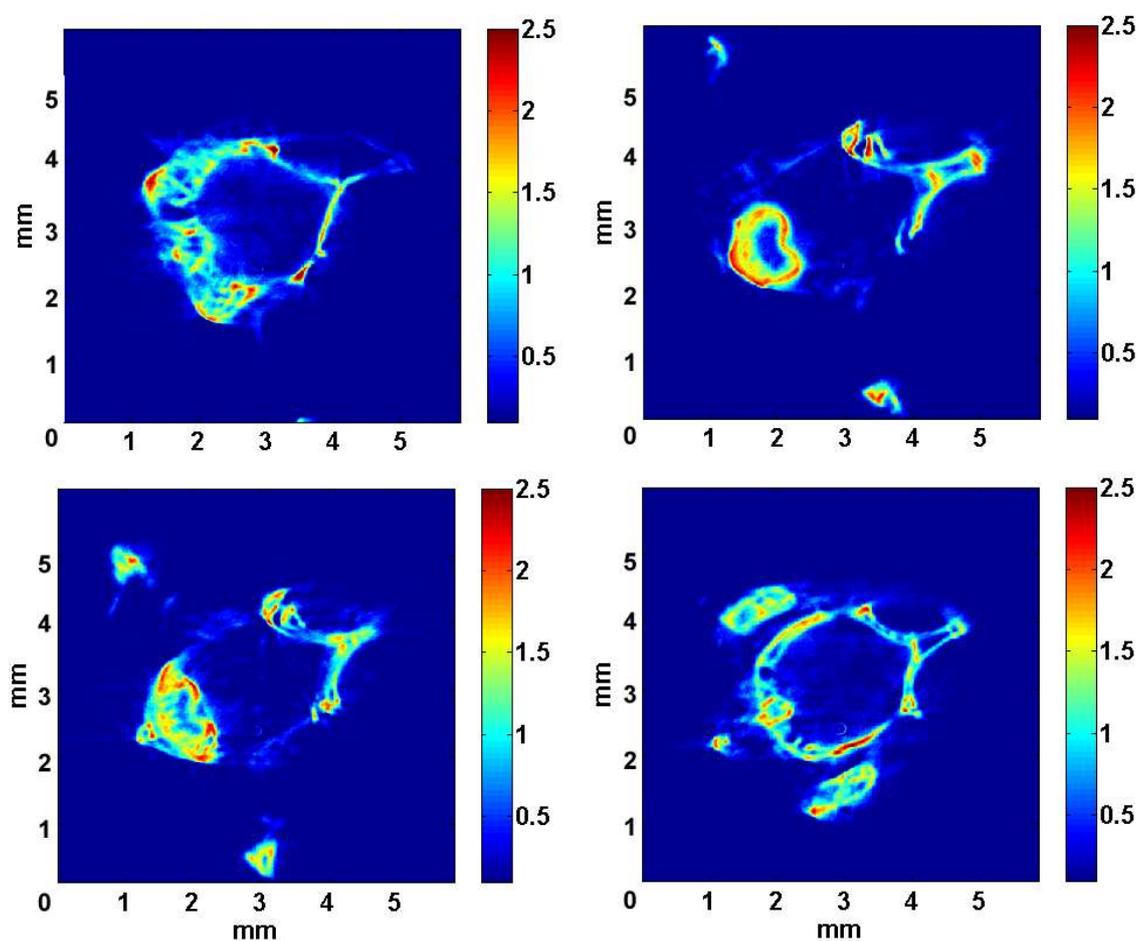


Рис. 3.22 Поперечные сечения позвоночника геккона *Pachydactylus bibroni*.

Единственной группой лабораторных животных, которые в состоянии фиксироваться на любой поверхности, и, тем самым, обеспечивать реакцию опоры, являются гекконы. Это семейство ящериц обладает уникальной способностью закрепляться на любой поверхности при помощи огромного числа микроскопических крючков, которыми покрыты подушечки их лап. Цепкость этих животных так велика, что они могут бегать по гладкому стеклу,

и даже по стеклянному потолку. Это обстоятельство позволяет гекконам фиксироваться в космическом боксе, и даже в невесомости испытывать реакцию опоры.

Изложенные выше соображения и определили необходимость исследования влияния невесомости на деминерализацию скелета этих животных.

Используя результаты реконструкции, для каждого образца берцовой кости (tibia) геккона были получены средние значения рентгенооптической плотности (проанализировано около 200 тыс. точек). Для образца, побывавшего в невесомости средний по кости линейный показатель поглощения составляет величину $0,24 \text{ мм}^{-1}$, а для контрольного образца – $0,23 \text{ мм}^{-1}$. Отдельно были рассчитаны значения показателя поглощения эпифизов костей. Получены значения линейного коэффициента поглощения этого участка кости, имеющего губчатую структуру, соответственно $0,15$ и $0,14 \text{ мм}^{-1}$.

Результаты рентгеномографических и гистологических исследований не позволяют сделать заключение о декальцификации данных костей этих рептилий при пребывании в невесомости, что, возможно, отличает их от других исследованных ранее животных [20], [106], [107].

Кроме того, образцы, описанные выше, были исследованы на станции ID-22 синхротрона ESRF. Томографическое оборудование на этой станции позволяет достичь разрешения 2 мкм .

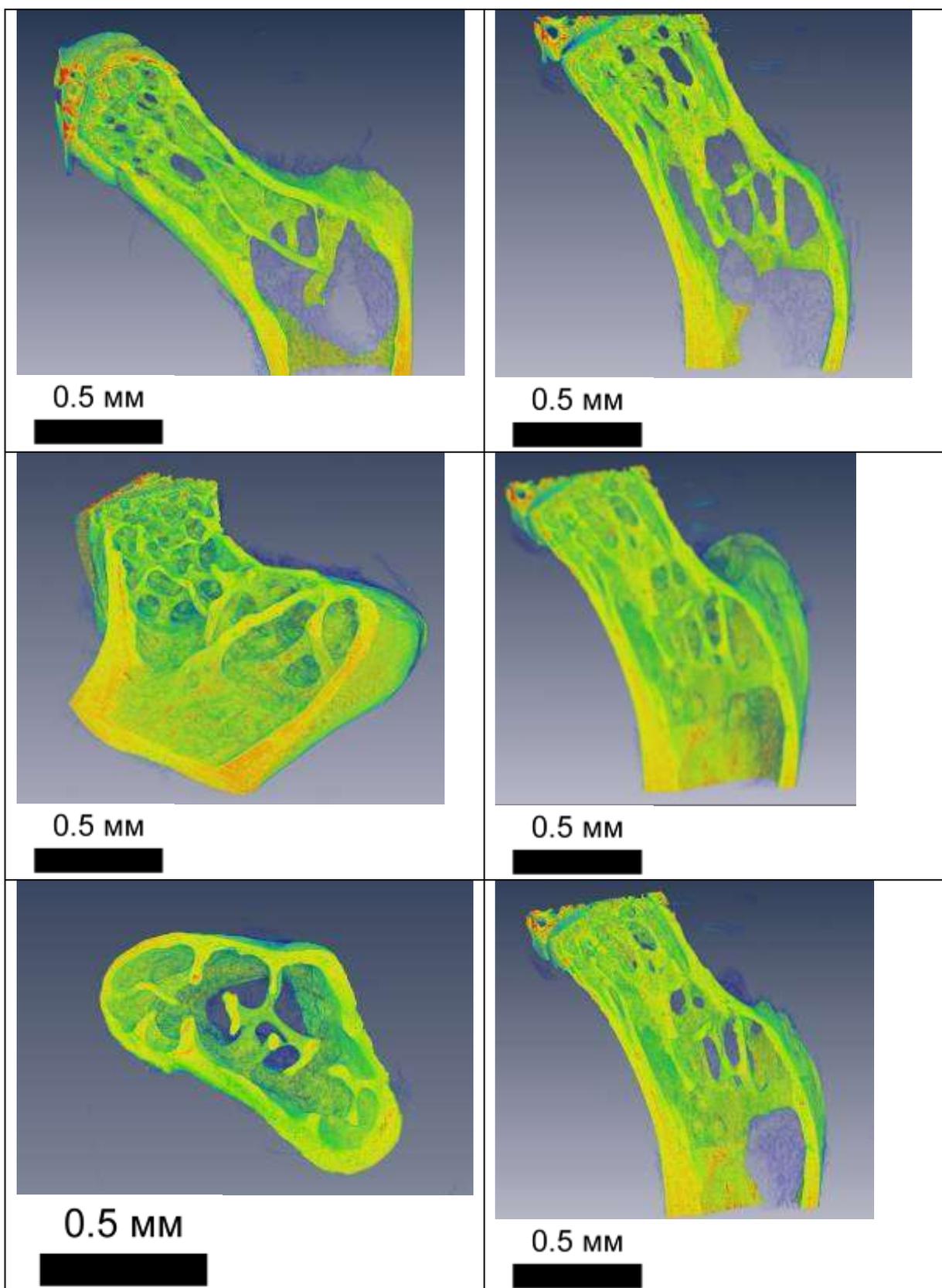


Рис. 3.23 Результаты реконструкции томографических исследований проведённых на ESRF образцов берцовой кости (tibia) геккона *Rachydactylus bibroni* из группы полёта (левый столбец) и контрольной группы (правый столбец).

Результаты этих экспериментов (представлены на Рис. 3.23) были обработаны комплексом программного обеспечения, разработанным автором. Специально для обработки этих данных автором был написан модуль для работы с данными в формате ESRF. Одной из проблем при обработке стал огромный размер файлов с экспериментальными данными – данные одного эксперимента занимают 9 гигабайт. Оптимизация алгоритмов работы с памятью и высокая степень распараллеливания алгоритмов позволило обрабатывать даже данные таких объемов.

Полученные в этом разделе результаты подтверждают справедливость высказанного предположения о целесообразности использования излучения с длиной волны 0.7-2.29 Å для исследования пространственной структуры углеродсодержащих и биологических объектов с линейными размерами до нескольких сантиметров, что открывает новые экспериментальные возможности, превышающие таковые для известных коммерческих микротомографов.

3.5. Создание лабораторного микротомографа с использованием преломляющей оптики.

В работе [56] описана конструкция рентгеновского микроскопа на базе описанного выше рентгеновского микротомографа на базе дифрактометра АМУР-1. Для повышения разрешения до уровня единиц и долей микрона в конструкцию микротомографа внесён рентгенооптический элемент - рентгеновская преломляющая линза. Автором совместно с Сениным Р.А. [56] был спроектирован макет лабораторного микротомографа с использованием преломляющей линзы на базе дифрактометра Амур-1. Линза была закреплена на держателе, изготовленном в СКБ ИК РАН и позволявшем осуществлять все необходимые перемещения и поворачивать линзу относительно двух взаимно перпендикулярных осей (см. Рис. 3.24).

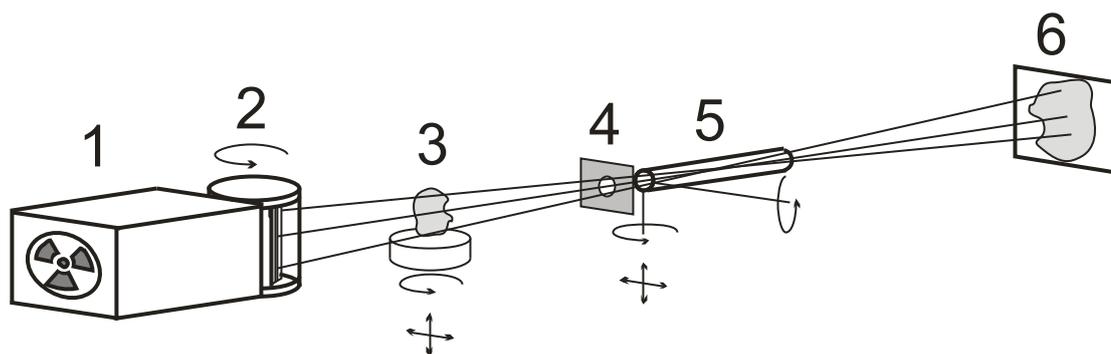


Рис. 3.24 Схема экспериментальной установки. 1 - источник, 2 - блок монохроматора 3 - исследуемый объект на гониометрическом столике 4 - диафрагма, 5 - многоэлементная линза, 6 - двумерный детектор на базе CCD-матрицы.

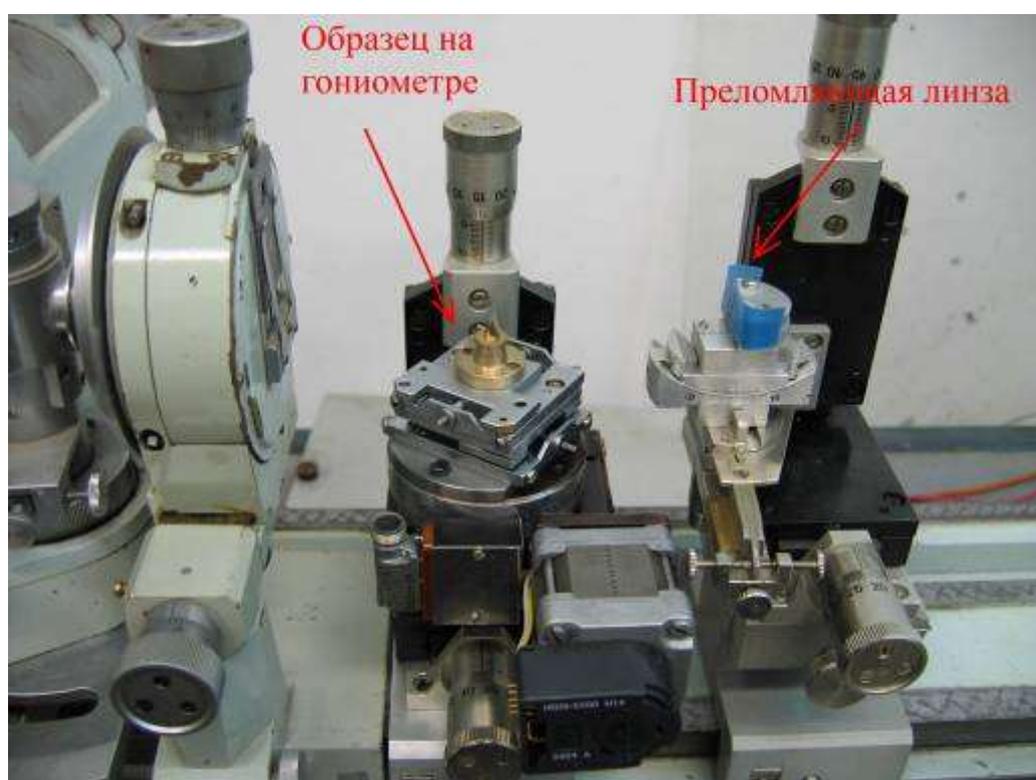


Рис. 3.25 Держатель образца и держатель преломляющей линзы, установленные на скамье дифрактометра Амур-1 [56].

Наличие возможности устанавливать вакуумные пути на скамью этого микротомографа позволили уменьшить поглощение рентгеновского излучения на воздухе в 10 раз (при использовании излучения $\text{Cr}_{K\alpha}$).

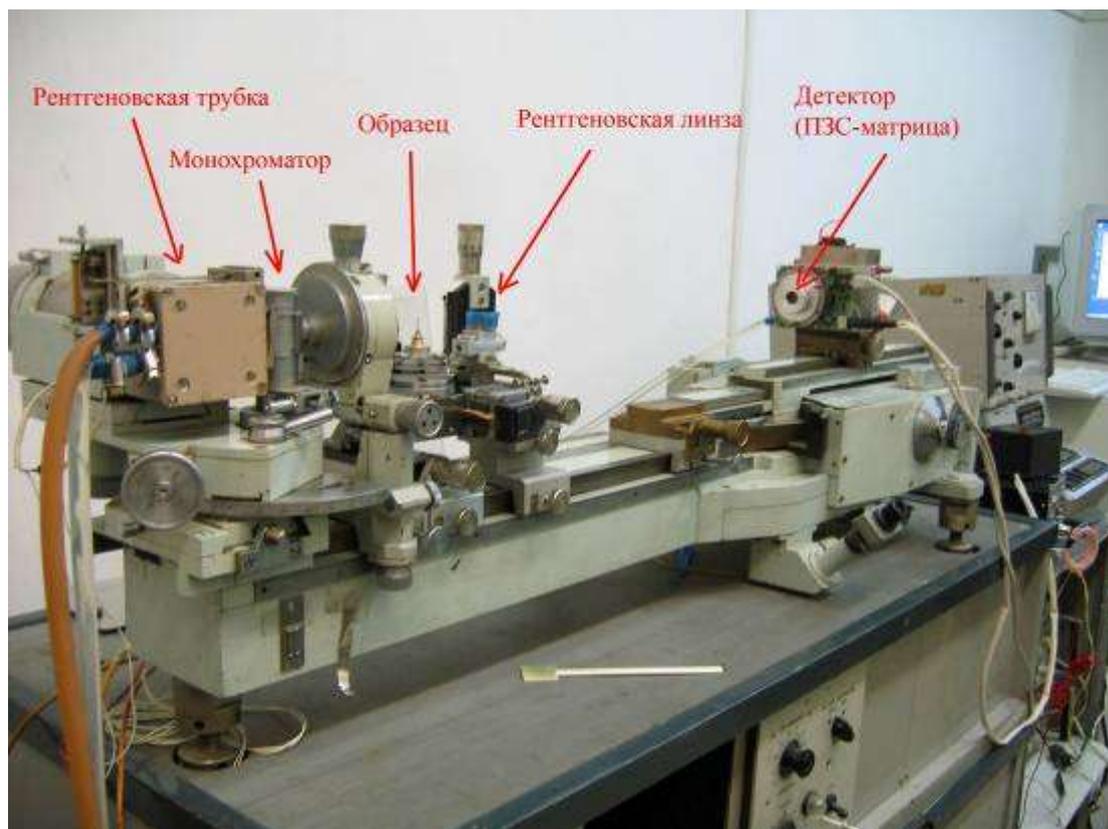


Рис. 3.26 Макет рентгеновского микротомографа с использованием преломляющей рентгеновской линзы. (При фотографировании с установки снято защитное стекло) [56].

3.5.1. Анализ точности реконструкции и чувствительности прибора.

Фокусное расстояние линзы сильно зависит от длины волны используемого излучения. Поэтому необходимо оценить диапазон доступных увеличений при наших размерах установки. Отметим, что продольный размер линзы составляет 13.5 мм, а фокусные расстояния 95 мм и 180 мм для излучения $\text{Cr}_{K\alpha}$ и $\text{Cu}_{K\alpha}$ соответственно. Стало быть, рассматриваемую нами линзу можно считать тонкой, и справедливы следующие соотношения:

$$U = f * \left(\frac{N + 1}{N} \right) \quad (2.16)$$

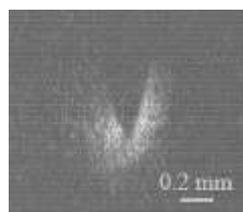
$$V = f * (N + 1) \quad (2.17)$$

$$L = U + V = f \frac{(N + 1)^2}{N} \quad (2.18)$$

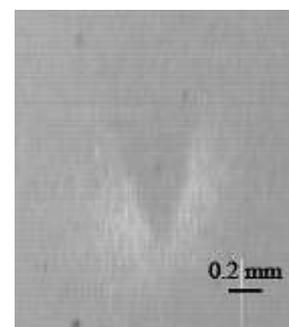
где U - расстояние от линзы до предмета; V - расстояние от линзы до изображения; f - главное фокусное расстояние линзы, N - коэффициент

увеличения. С учётом максимальной длины нашей установки $L=1400$ мм, получаем максимальное увеличение $\times 13$ и $\times 4$ для излучения $Cr_{K\alpha}$ и $Cu_{K\alpha}$ соответственно.

Нами были получены изображения щелей, находившихся на двойном фокусном расстоянии от линзы. При таком расположении объекта на расстоянии $2f$ изображение также формируется, и его увеличение равно единице. Размеры изображения на снимке, измеренные при помощи микроскопа, соответствуют действительным размерам щелей [108], [109]. В качестве более сложного тест объекта была выбрана сетка с периодом $T=60$ мкм. Изображение такой сетки было получено с увеличением 1 и ~ 3 [56].



а)

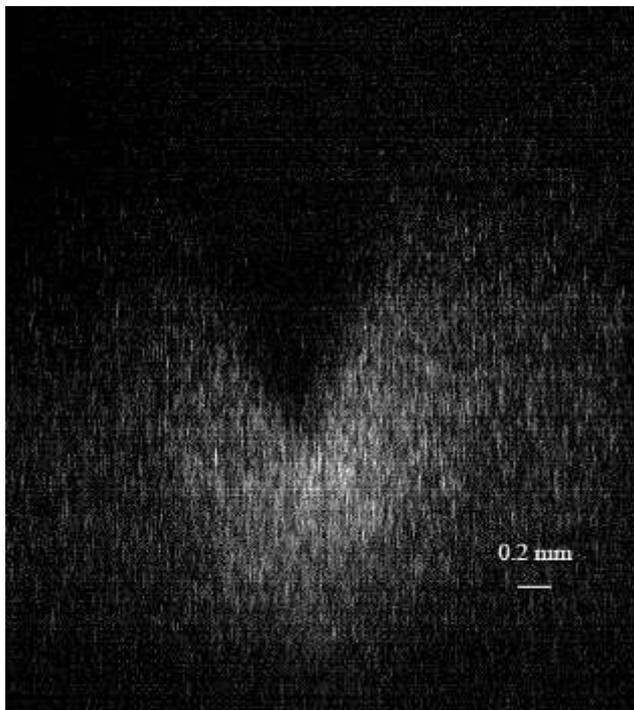


б)

Рис. 3.27 Изображения иголки с увеличениями а) единица б) двойка.

Для проверки предельно достижимого увеличения пузырьковых линз мы воспользовались двумерным рентгеновским координатным детектором на базе ПЗС-матрицы с размером пиксела 9 на 9 мкм [17]. С помощью этого детектора и рентгеновской линзы на длине волны 2.29 \AA ($Cr_{K\alpha}$, монохроматизация пиролитическим графитом) нами совместно с Сениным Р.А. [56] были получены увеличенные изображения различных тест-объектов – стальной иголки и никелевой сетки с периодом $L=60$ мкм (см Рис. 3.27, Рис. 3.28 и Рис. 3.28).

a)



б)

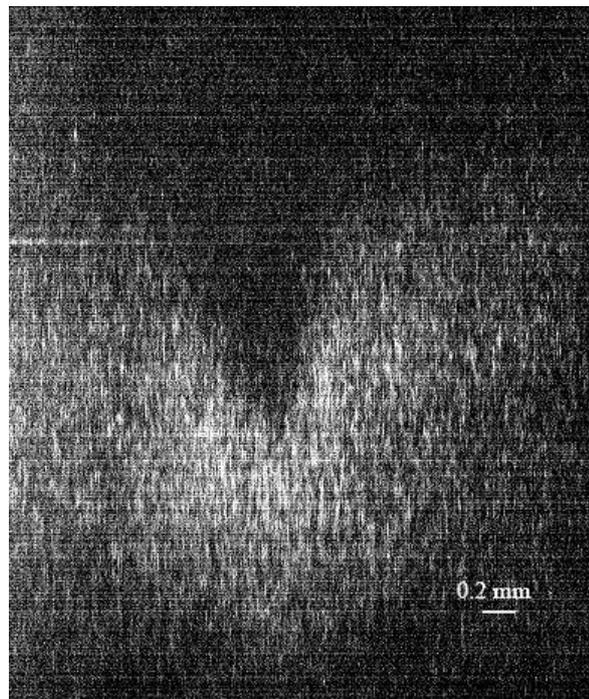
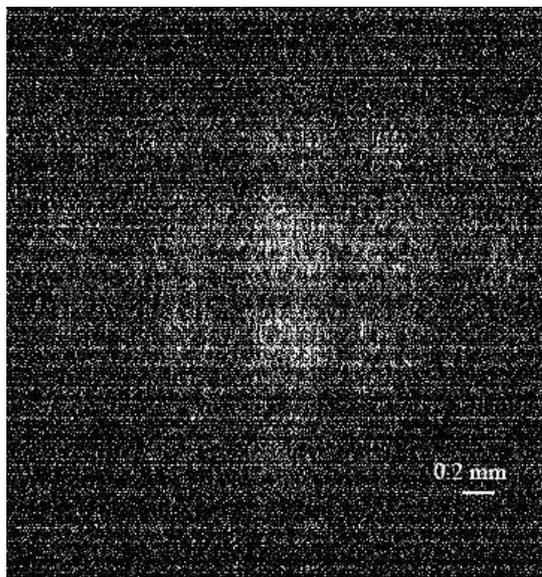


Рис. 3.28 Изображения иглки с увеличением 9 и 13 раз.

a)



б)

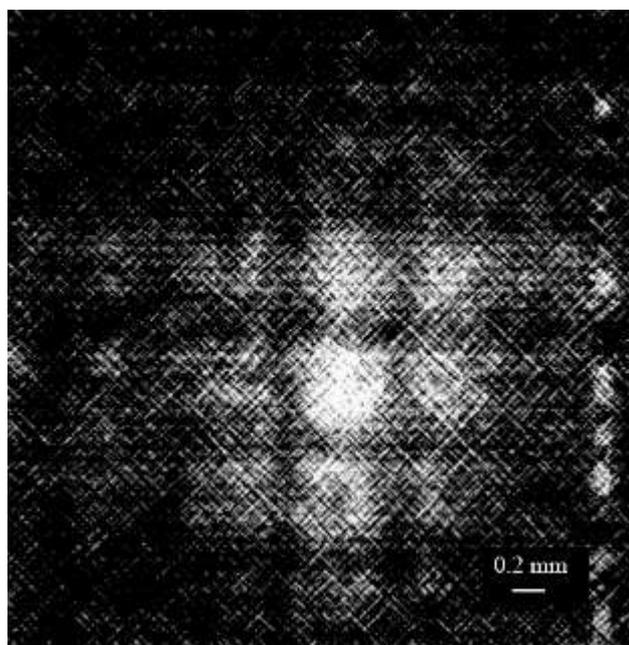


Рис. 3.29 Изображения никелевой сетки с увеличением 9 и 13 раз.

Таким образом, мы показали принципиальную возможность получения значительного увеличения (~ 13) на лабораторном рентгеновском источнике при использовании многоэлементной преломляющей линзы.

3.5.2. Медико-биологическое применение томографа.

Как было указано выше, при томографических исследованиях биологических объектов на созданных нами приборах было достигнуто разрешение 13 мкм. Одним из объектов комплексного исследования было определение различий концентрации кальция в скелетах животных, побывавших в космосе и находившихся на земле. Это исследование направлено на разработку методики увеличения прочности опорно-двигательного аппарата космонавтов в течение долгого времени находящихся на орбите. Одним из объектов для исследования нам были предложены зубы геккона *Pachydactylus bibronii*. Но ввиду малого размера зубов (~ 150 мкм) достигнутого нами 13 мкм разрешения оказалось недостаточно для восстановления внутренней структуры этих объектов. Зуб оказался подходящим объектом для исследования при помощи рентгеновской линзы: с одной стороны в нём есть характерные включения размером 5-7 мкм, а с другой стороны он имеет линейные размеры, подходящие для поля зрения линзы.

Оценим длину волны зондирующего излучения для рассматриваемых томографических экспериментов. Контраст микроскопических кальциевых включений размером порядка 5-6 мкм (по отношению к воздуху) должен быть значительным ($>10\%$): расчёты показали, что на излучении $\text{Sr}_{\text{K}\alpha}$ контраст составляет 40 %, а на $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ 20 %. Другим важнейшим условием для получения качественных изображений является заметное пропускание излучения объектом. Если считать, что анализируемый образец в основном состоит из кальция, то суммарное поглощение излучения $\text{Sr}_{\text{K}\alpha}$ объектом с характерным размером 150 мкм составит 1.0×10^5 , что для лабораторных рентгеновских источников эквивалентно непрозрачному образцу. При использовании $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ суммарное поглощение зуба составляет ~ 75 , что при динамическом диапазоне CCD детектора ~ 2000 позволяет получить заметный контраст при небольшом

времени проведения измерений. Одно из рентгеновских изображений зуба без увеличения и с двукратным увеличением представлено на Рис. 3.30.

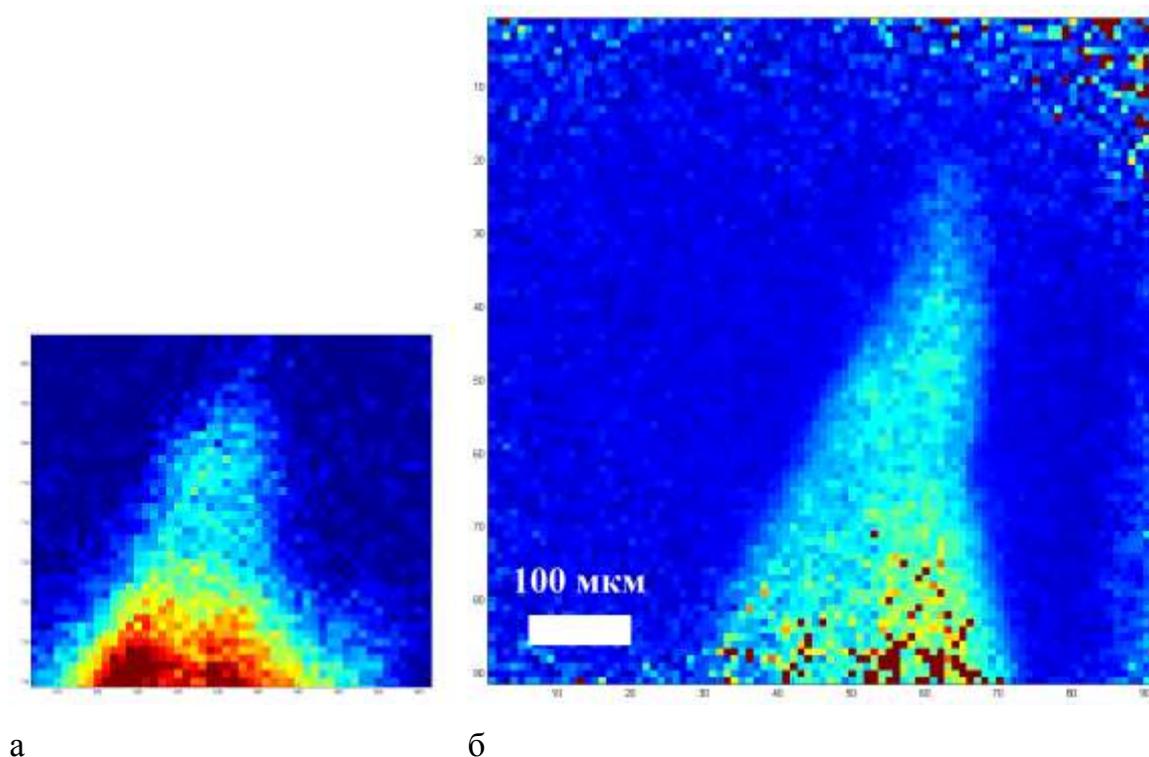


Рис. 3.30 Изображение зуба геккона приведённые в одном масштабе а) при контактном снимке (без увеличении) и б) с увеличением 2.

Получение качественных увеличенных изображений позволило произвести томографическое исследование зуба с увеличением 2. В ходе томографического эксперимента было получено 36 проекций, экспозиция каждой из которых составляла 60 сек. Томографическая реконструкция представлена на Рис. 3.31.

Из сравнения реконструкции челюсти геккона без увеличения (Рис. 3.20) и зуба с увеличением 2 (Рис. 3.31) видна заметно увеличившаяся детализация внутреннего строения зуба. На Рис. 3.32 показаны продольное и поперечное сечения зуба. На продольном сечении хорошо видно, что образец состоит из двух сросшихся зубов. Оба они имеют полость внутри, а один из них к тому же наполовину разрушен. На поперечном сечении хорошо видна полость внутри зуба, где располагается канал нерва.

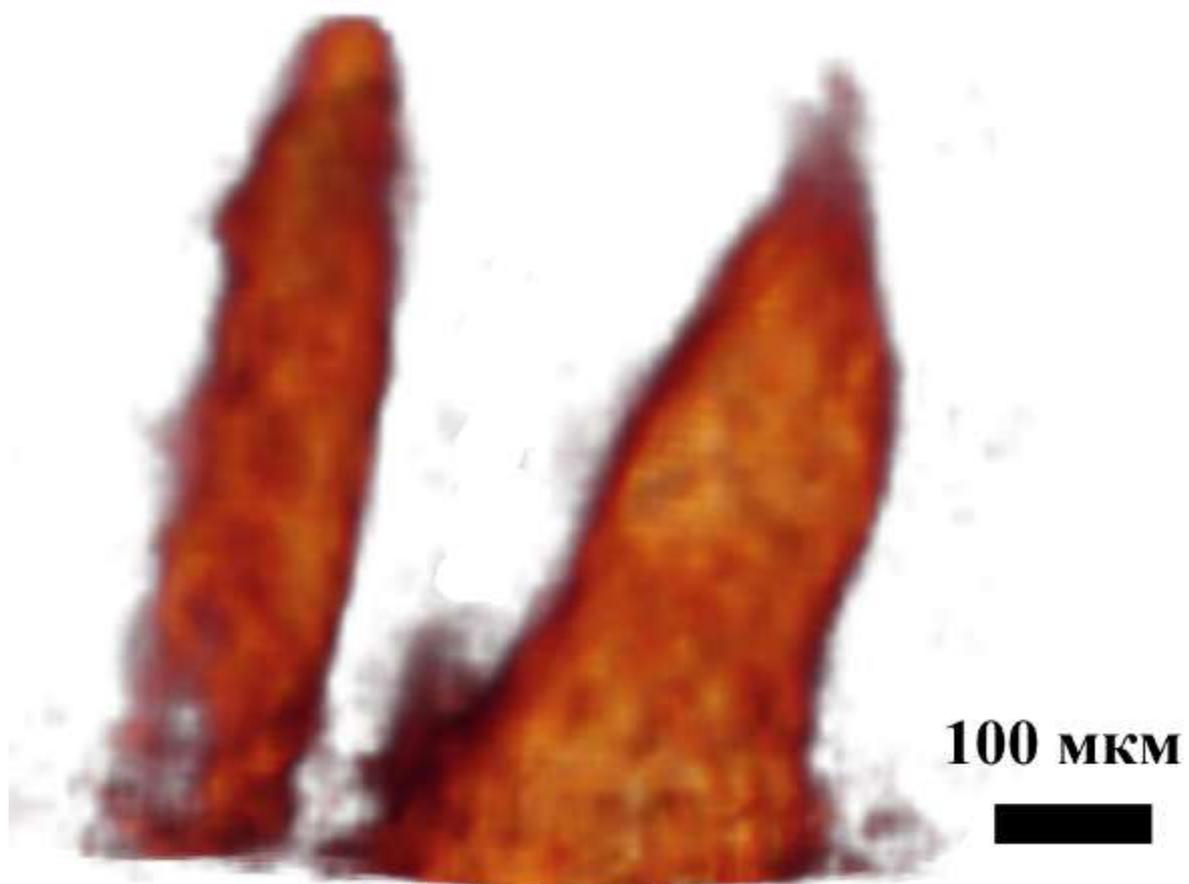


Рис. 3.31 Томографическая реконструкция зуба геккона с увеличением 2.

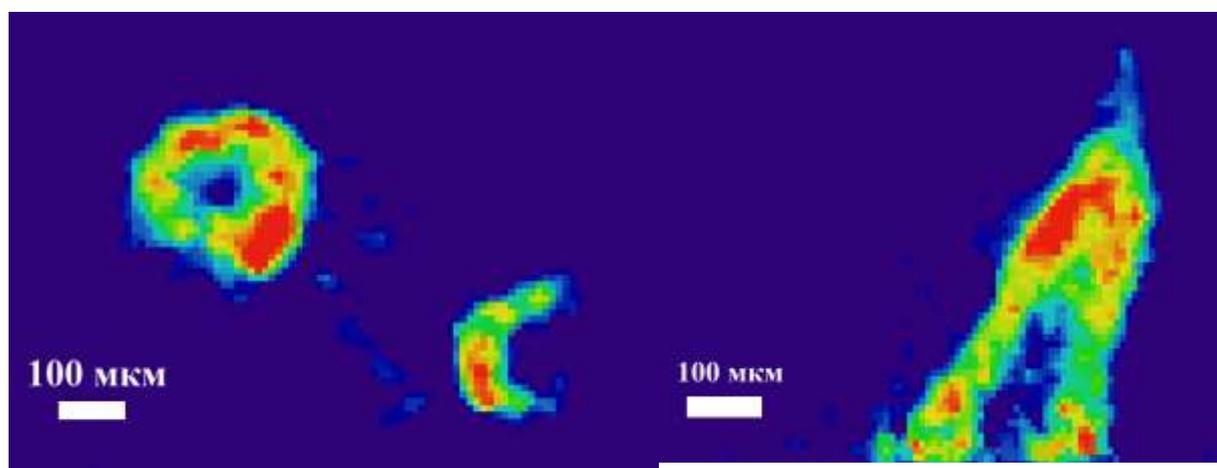


Рис. 3.32 Продольное и поперечное сечение реконструкции зуба с увеличением 2.

3.6. Создание лабораторного микротомографа с использованием асимметричных отражающих кристаллов.

3.6.1. Анализ точности реконструкции и чувствительности прибора.

Выше и в работах [56] и [98] было показано, что дифракция на асимметрично срезанном кристалле монохроматоре может обеспечить увеличение до 50 раз при разрешении до 0.5 мкм. Поэтому нами был создан микротомограф, использующий 2 асимметричных кристалла и позволяющий получить увеличение 20 раз на излучении $\text{Cu}_{K\alpha}$.

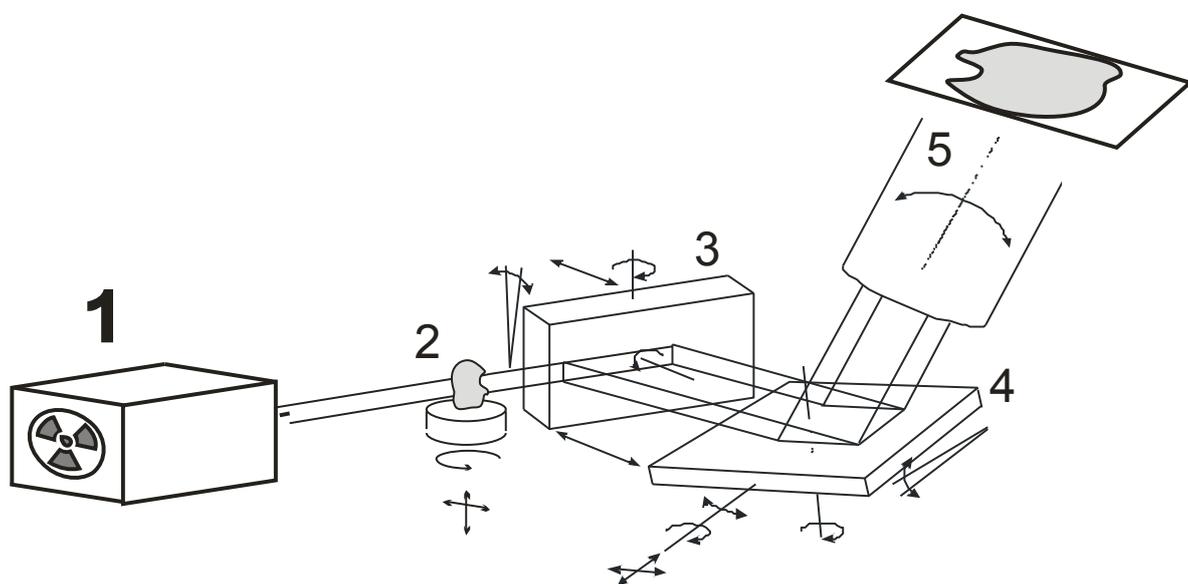


Рис. 3.33 Схема экспериментальной установки. 1 - источник, 2 - исследуемый объект на гониометрическом столике 3, 4 - асимметрично срезанные кристаллы монохроматоры, 5 - двумерный детектор на базе CCD-матрицы.

Схема собранной нами экспериментальной установки представлена на Рис. 3.33. В качестве источника использовалась рентгеновская трубка $\text{Cu}_{K\alpha}$ (размер фокуса около 0.5×0.5 мм). Источник излучения располагался в 60 см от первого отражающего кристалла, исследуемый объект находился в 10 см от кристалла. Как было показано в [98], при повышении степени асимметрии кристаллов амплитуда коэффициента отражения уменьшается, а площадь поперечного сечения отражённого пучка увеличивается, что приводит к падению потока интенсивности регистрируемого излучения. Для того чтобы получить качественное увеличенное изображение при разумном времени эксперимента, нами был выбран коэффициент асимметрии $\beta=20$. В качестве

увеличивающих элементов использовались ассиметрично отражающие монокристаллы кристаллы Si(220). Угол среза кристалла относительно кристаллографических плоскостей составил $21^{\circ}38'$. Угол падения излучения на поверхность кристалла соответствующий максимуму брегговского отражения равен $2^{\circ}2'$, а угол выхода отраженного излучения $45^{\circ}17'$.



Рис. 3.34 Общий вид увеличивающей части рентгеновского микротомографа.



Рис. 3.35 Фотография блока увеличивающих кристаллов, коллиматора и гониометрической головки.



Рис. 3.36 Фотография блока увеличивающих кристаллов, коллиматора и гониометрической головки.

Юстировка увеличивающей оптической схемы осуществляется в несколько этапов. Сначала устанавливается первый кристалл, и производится его настройка на максимум интенсивности отраженного пучка. Т.о. мы получаем пучок, увеличенный в β раз в одном направлении. Далее производится настройка второго кристалла таким образом, чтобы интенсивность отражённого излучения была максимальна. Заметим что эту юстировку, ввиду очень малого потока рентгеновских квантов (~ 3000 квантов/(сек \times мм²)) можно проводить лишь посредством сцинтилляционного детектора. Регистрация увеличенного изображения производилась посредством ПЗС-матрицы с размером пикселя 9×9 мкм. Время экспозиции составляло 600 сек, при этом в каждом пикселе матрицы фиксировалось до 200 событий. Сложность юстировки так же заключается в том, что необходимо так выбрать взаимное положение кристаллов, чтобы они производили увеличение во взаимно перпендикулярных направлениях, что можно проконтролировать только по полученному увеличенному изображению эталонных объектов.

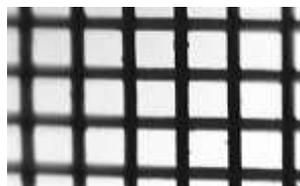


Рис. 3.37 Изображение исследуемой сетки полученное на оптическом микроскопе. Период повторяемости решётки составляет ~ 60 мкм, а сторона квадратного отверстия ~ 48 мкм.

В качестве объекта нами была выбрана медная решётка с квадратными отверстиями (Рис. 3.37). Период повторяемости решётки составляет ~ 60 мкм, а сторона квадратного отверстия ~ 48 мкм. На Рис. 3.38 представлено изображение сетки, полученное с применением в схеме с одним асимметричным кристаллом. На полученном изображении хорошо видны широкие вертикальные периодические линии. Можно так же заметить, что на рисунке присутствуют 2 периодические картинка, сдвинутые друг относительно друга. Это изображения сетки, сформированные линиями $Cu_{K\alpha 1}$ и $Cu_{K\alpha 2}$. Узкие горизонтальные полосы, это тоже линии решётки, но не увеличенные, а полученные, фактически проекционным методом.

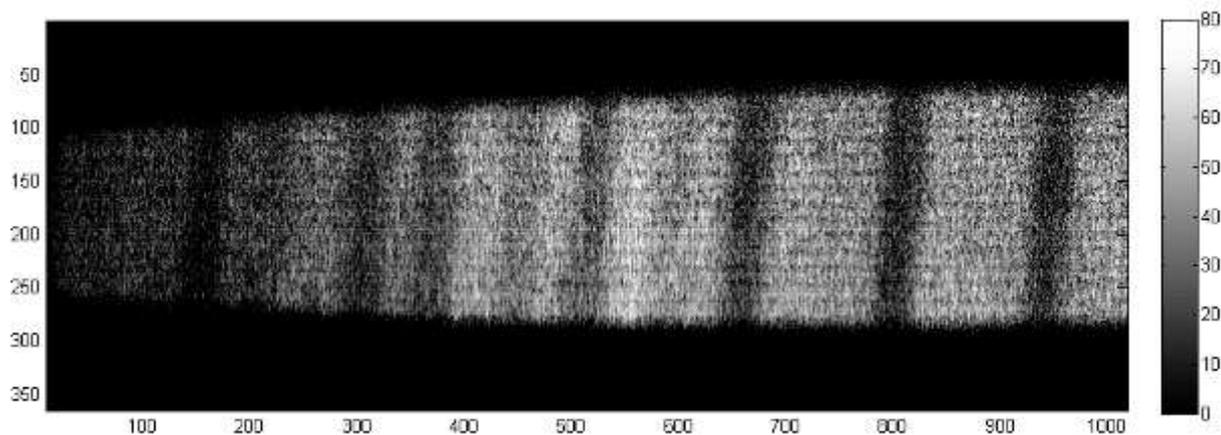


Рис. 3.38 Изображение сетки увеличенной в одном направлении. Масштаб изображений представлен в каналах детектора. 1 канал соответствует 13 мкм.

Увеличенное в двух направлениях изображение сетки представлено на Рис. 3.39. Регистрация увеличенного изображения производилась на ПЗС-матрицу.

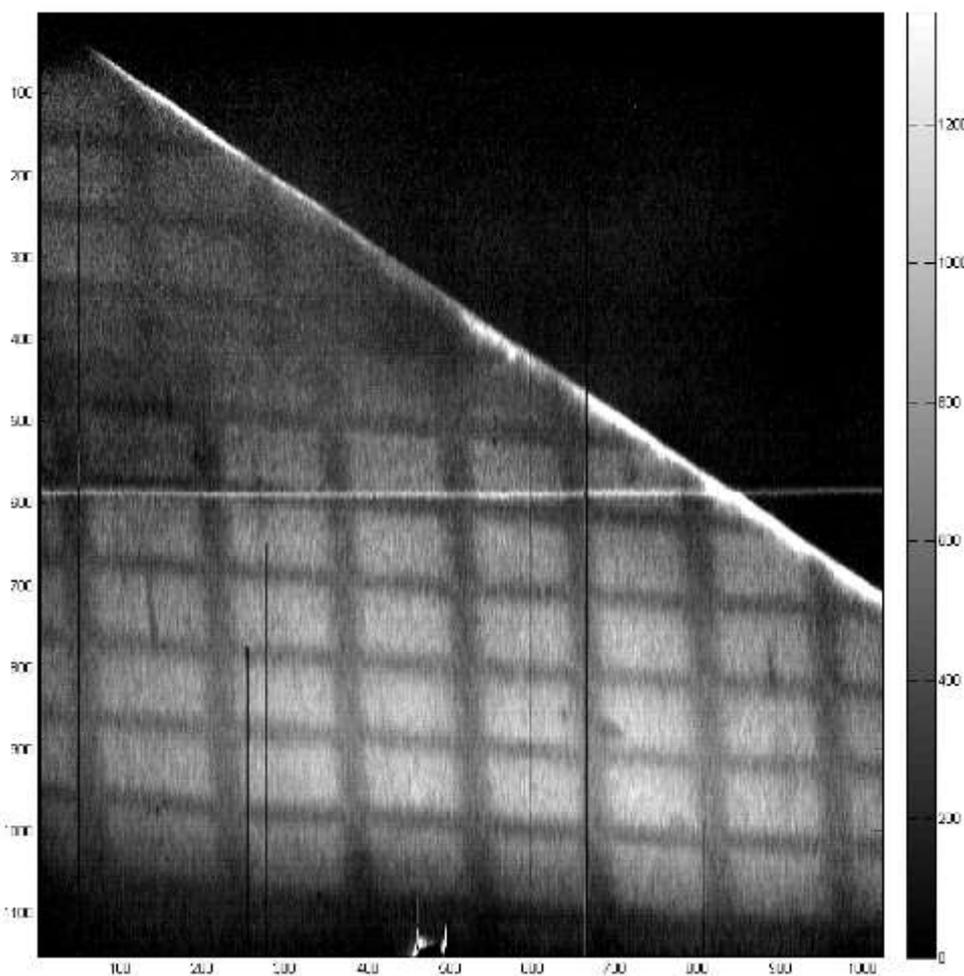


Рис. 3.39 Увеличенное в двух направлениях изображение сетки. Масштаб изображений представлен в каналах детектора. 1 канал соответствует 13 мкм.

Время экспозиции составило 600 сек. Т.о. согласно приведённым выше оценкам, нами регистрировалось порядка 200 событий за время экспозиции, что соответствует относительной погрешности $\sim 7\%$. На полученном изображении хорошо видно 2 изображения сетки (в центре и в левом верхнем углу), смещённых друг относительно друга. Этот эффект вызван тем, что двухкристальная схема является дисперсионной и позволяет разносить в пространстве изображения формируемые линиями $Cu_{K\alpha 1}$ (λ_1) и $Cu_{K\alpha 2}$ (λ_2). Рассмотрим изображения одной точки объекта, создаваемые двумя длинами волн.

Для λ_1 и λ_2 при дифракции на кристалле Si(220) углы Брэгга составят соответственно $\theta_1=23.6552^\circ$ и $\theta_2=23.7178^\circ$. Пусть источник находится на расстоянии 40 см, а объект – на расстоянии 5 см от первого кристалла. Пусть также расстояние между центрами кристаллов – 1 см, а расстояние между вторым кристаллом и ПЗС-матрицей – 30 см. Если угол разориентации равен $\psi=12.9164^\circ$ ($\beta \approx 20$), то изображения одной точки объекта, создаваемые рентгеновским излучением с λ_1 и λ_2 , уже на поверхности первого кристалла будут разнесены на $\delta x \approx 1348$ мкм.

Как показывают расчёты, на поверхности ПЗС-матрицы расстояние между изображениями точки объекта в предложенной схеме эксперимента составит 681 мкм.

Очевидно, что можно выбрать такое положение детектора, что на него будет попадать только 1 изображение. Также на изображении видна яркая диагональная линия, соответствующая отражению от края второго кристалла.

Таким образом, нами обоснована возможность получения увеличенных в 20 раз изображений объектов с использованием двух асимметрично отражающих кристаллов на лабораторном рентгеновском источнике.

3.6.2. Томографические эксперименты с микронным разрешением.

Для оценки разрешения нами были получены изображения медных сеток.

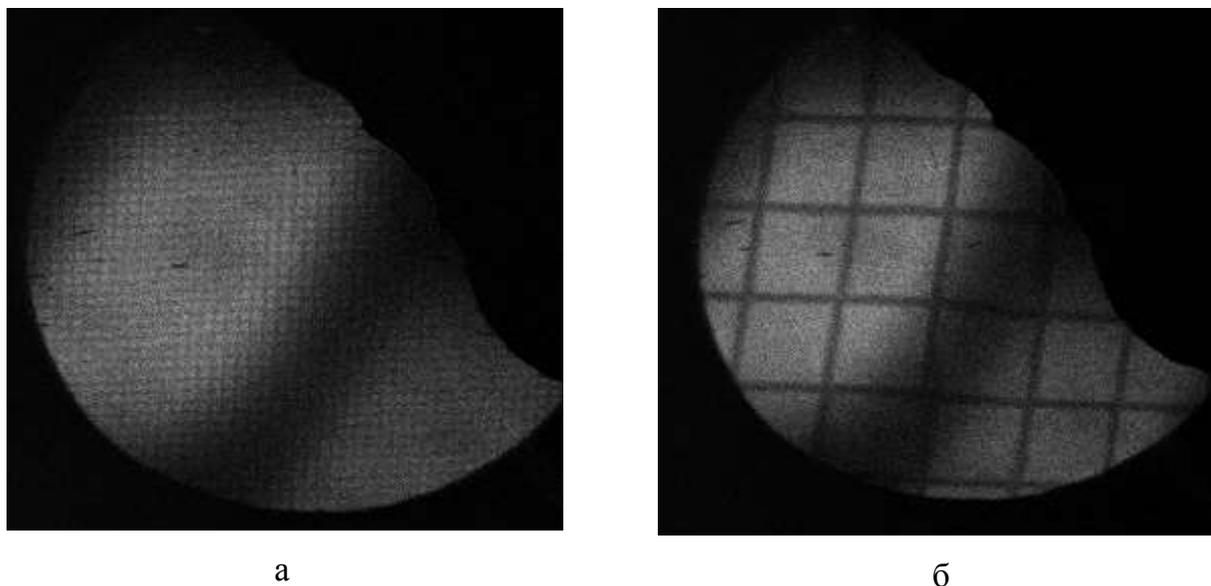


Рис. 3.40 Увеличенные в 20 раз рентгеновские изображения медных сеток. а- период решётки 30 мкм, толщина стенки 7 мкм. б- период решётки 240 мкм, толщина стенки 30 мкм.

Убедившись, что разрешение составляет порядка 1-2 мкм, было решено провести томографическое исследование описанного выше зуба геккона.

Как отмечалось выше, экспозиция одного кадра занимала 600 секунд. Нами было получено 36 кадров с углом поворота в 5 градусов между ними. Таким образом, эксперимент длился порядка 6 часов.

Из сравнения реконструкции челюсти геккона без увеличения (Рис. 3.20) и зуба с увеличением 2 (Рис. 3.31) и зуба с увеличением 20 (Рис. 3.43) хорошо видна заметно увеличившаяся детализация внутреннего строения зуба. Видна область пониженной плотности в центре зуба и заметно уплотнение в районе режущего острого конца зуба. Т.о. применение асимметричных отражающих кристаллов позволило заметно повысить разрешение лабораторной рентгеновской микротомографии до уровня 1-2 мкм.

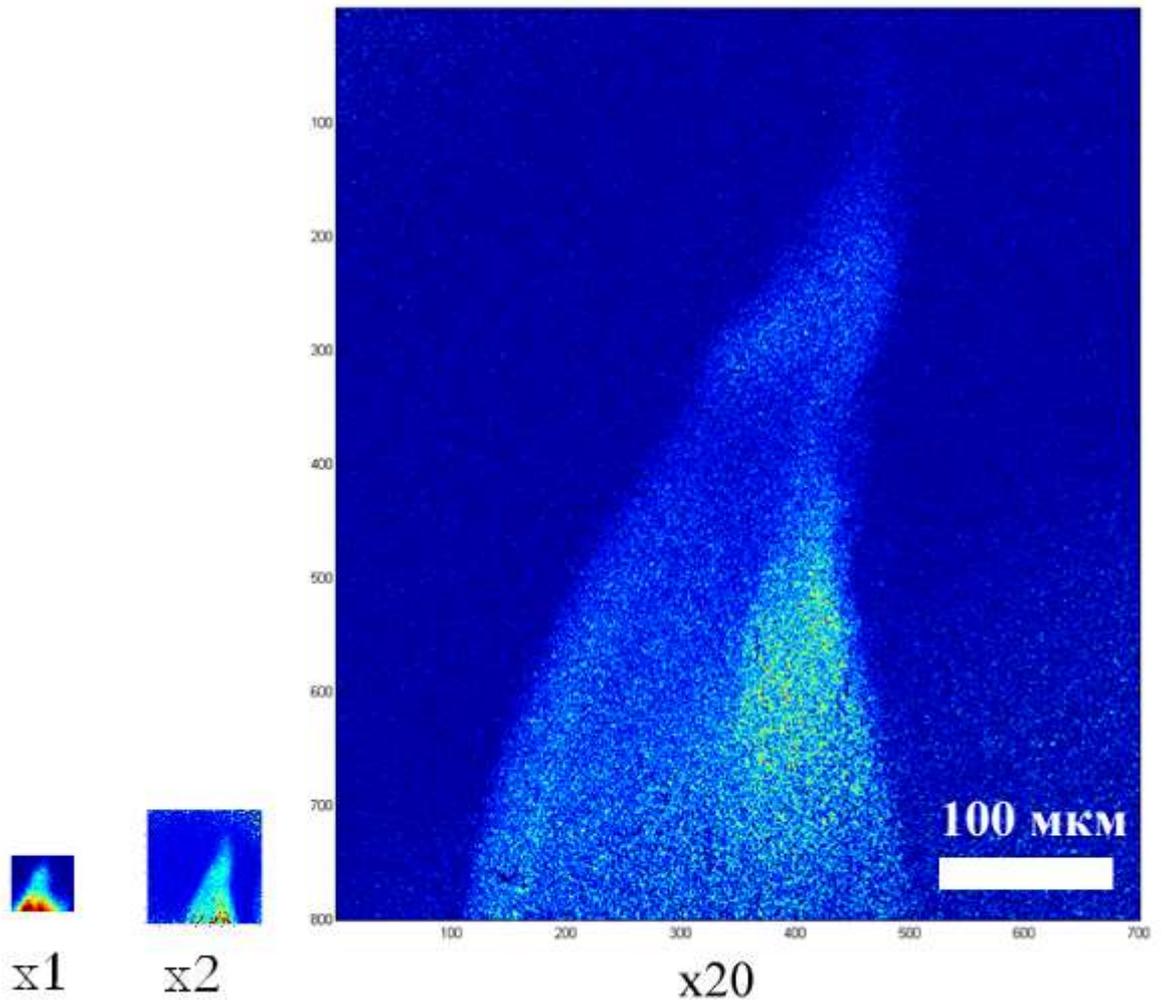


Рис. 3.41 Изображение зуба геккона а-при контактном снимке (без увеличении), б-с увеличением 2, с-увеличение 20.



Рис. 3.42 Томографическая реконструкция зуба геккона с увеличением 20.

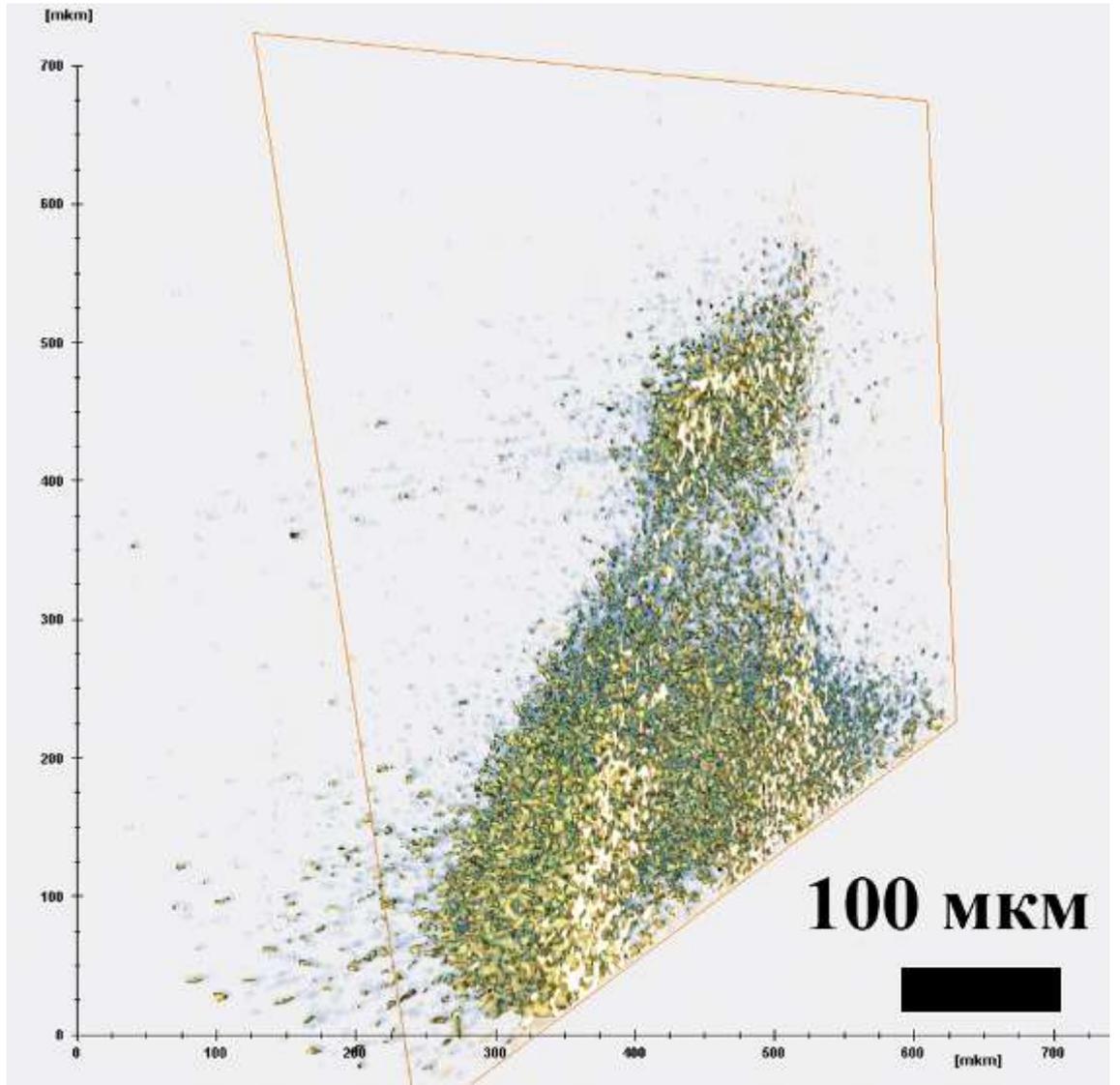


Рис. 3.43 Поперечное сечение зуба геккона с увеличением 20

Выводы главы 3

1. Описаны конструкции разработанных рентгеновских микротомографов и их применения для исследования ряда медико-биологических объектов.

2. При помощи рентгеновской линзы собрана рентгенооптическая система позволяющая проводить томографические эксперименты с увеличением $\times 2$ на длине волны $\lambda = 0.15$ нм (линия $\text{Cu}_{K\alpha}$).

3. Для исследования объектов с разрешением ~ 1 мкм при поле зрения ~ 1 мм, создан микротомограф с использованием увеличивающей оптики на базе асимметрично-срезанных отражающих кристаллов $\text{Si}(220)$ с коэффициентом асимметрии 20 на длине волны $\lambda = 0.15$ нм (линия $\text{Cu}_{K\alpha}$).

ВЫВОДЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Впервые показано, что излучение в интервале длин волн 0.07-0.23 нм, обычно используемое в рентгеноструктурном анализе и соответствующее длинам волн широко распространённых рентгеновских трубок, наиболее приемлемо для исследования структуры биологических объектов с линейными размерами 1-100 мкм с субмиллиметровым, и даже микронным разрешением. В этом диапазоне длин волн наблюдается наилучший контраст между мягкими тканями и окружающей средой (водой), а радиационная нагрузка на исследуемый объект является минимальной. В частности, для линейных размеров объекта порядка 1 см она составляет ~ 1 Гр, при точности восстановления 10 % на длине волны 0.15 нм.

2. Разработаны конструкции нескольких микротомографов.

- Микротомограф на базе дифрактометра ДРШ с полем зрения до 100 мм при разрешении порядка 150 мкм. В конструкции этого прибора используется линейный позиционно чувствительный детектор. В этом микротомографе реализована послойная схема сканирования.
- Микротомограф на базе дифрактометра АМУР-1 с полем зрения до 10 мм при разрешении порядка 10 мкм. В конструкции этого прибора используется двумерный CCD-детектор. Использование такого детектора позволило отказаться от послойной схемы сканирования и, тем самым, уменьшить время проведения исследований с нескольких дней, до полутора часов.
- Внесение в конструкцию описанного выше микротомографа увеличивающего рентгенооптического элемента – многоэлементной преломляющей линзы, позволило улучшить разрешение до ~ 6 мкм при поле зрения ~ 2 мм
- Для исследования объектов с разрешением ~ 1 мкм при поле зрения ~ 1 мм, создан микротомограф с использованием увеличивающей оптики на базе асимметрично срезанных отражающих кристаллов Si(220) с коэффициентом асимметрии 20.

3. Создан комплекс программного обеспечения для обработки данных томографических экспериментов реализующий метод свёртки и обратного проецирования и модифицированный автором алгебраический метод. Реализованная автором возможность распараллеливания этих алгоритмов на несколько вычислительных узлов позволяет эффективно использовать разработанные программы на современных многопроцессорных компьютерах. Проведён детальный анализ точности методов реконструкции. Выполнен анализ влияния шумов эксперимента на результаты томографических исследований.

4. Исследована структура двух медико-биологических объектов.

- Впервые систематически изучена пространственная организация шишковидной железы (эпифиза) головного мозга человека с разрешением ~ 10 мкм. На основании более 30 независимых реконструкций показано, что конкрементная структура эпифиза в норме существенно отличается, по крайней мере, для двух патологий – шизофрении и болезни Альцгеймера.
- Исследованы особенности строения опорно-двигательного аппарата и других частей скелета геккона *Pachydactylus bibroni* в норме и в условиях микрогравитации. С помощью рентгеновской микротомографии впервые получены достоверные свидетельства того, что минеральный обмен не подвергается изменениям при наличии реакции опоры у этих экспериментальных животных. В частности, для образцов, побывавших в невесомости средний по кости линейный показатель поглощения составляет величину 0.24 мм^{-1} , а для контрольной группы – 0.23 мм^{-1} .

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность людям, без которых выполнение этой работы было бы невозможно:

Своим научным руководителям А.В. Андрееву и В.Е. Асадчикову, за то, что на протяжении 6 лет направляли научную деятельность автора в нужное русло;

Р.А. Сенину, Институт кристаллографии РАН, за помощь в поиске простых решений экспериментальных сложностей;

С.В. Савельеву, Е.И. Фокину, В.Б. Никитину и В.И. Гулимовой, Институт морфологии человека РАМН, за биологические консультации, предоставленные образцы и плодотворное обсуждение результатов;

Ю.В. Пономарёву и А.А. Коновко за помощь в той части работы, которая посвящена асимметричным кристаллам;

И.С. Смирнову и А.С. Геранину, сотрудникам МГИЭМ, за изготовление асимметричных кристаллов;

Ю.И. Дудчику, Белорусский государственный университет, за предоставленные микрокапиллярные линзы;

С.В. Кузину и А.А. Перцову, сотрудникам ФИАН, за предоставленную CCD-камеру и ценные замечания;

Автор хочет поблагодарить сотрудников сектора рентгеновской рефлектометрии и нейтронографии ИК РАН И.В. Кожевникова, М.В. Чукалину, Д.А. Золотова, Б.С. Рощина и В.Н. Шкурко за дружеское отношение, помощь в работе и участие в обсуждении.

Автор хочет выразить особую благодарность В.А. Шишкову, А.С. Арсеньеву а также другим сотрудникам СКБ ИК РАН, без помощи которых была бы невозможна модификация и создание установок, а, следовательно, и выполнение всей экспериментальной части работы.

Отдельную благодарность автор хочет выразить своей жене, оказывавшей моральную поддержку и не позволявшей остановиться на пути выполнения данной работы.

ПУБЛИКАЦИИ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. В.Е.Асадчиков, А.В.Бузмаков, Ю.В.Заневский, В.Н.Зрюев, Р.А.Сенин, Л.П.Смыков, Г.А.Тудоси, Г.А.Черёмухина, Е.А.Черёмухин, С.П.Черненко, А.И.Чуличков “Рентгеновская томография на длинах волн $0.7-2.29\text{Å}$ с использованием лабораторного источника и линейного позиционно-чувствительного детектора.” // Москва 17-22 ноября 2003, РСНЭ-2003 тезисы докладов, стр. 470
2. А.В. Бузмаков, Р.А. Сенин, Г.А. Тудоси, Е.А. Черемухин “Эксперименты по рентгеновской томографии и достижение субмиллиметрового разрешения на длинах волн $0,7-2.29\text{ Å}$.” // Москва 2004. ВНКСФ-10 информационный бюллетень, стр. 151
3. В.Е.Асадчиков, А.В.Бузмаков, Ю.В.Заневский, В.Н.Зрюев, Р.А.Сенин, С.В.Савельев, Л.П.Смыков, Г.А.Тудоси, Г.А.Черёмухина, Е.А.Черёмухин, С.П.Черненко, А.И.Чуличков “Трансмиссионная рентгеновская томография на длинах волн $0.7-1.54\text{Å}$ в лабораторных условиях.” // Нижний Новгород, материалы совещания Рентгеновская оптика – 2004, стр.123 - 130.
4. В.Е.Асадчиков, В.Г.Бабак, А.В.Бузмаков, Ю.П.Дорохин, В.Н.Зрюев, И.В.Кожевников, Ю.С.Кривоносов, В.Ф.Мамич, Л.А.Мосейко, Н.И.Мосейко, Р.А.Сенин, Ю.Н.Шилин, В.А.Шишков “Рентгеновский дифрактометр с подвижной системой излучатель-детектор: конструкция и опыт эксплуатации” // Нижний Новгород, материалы совещания Рентгеновская оптика – 2004, стр. 149-157
5. В.Е. Асадчиков, В.Г. Бабак, А.В. Бузмаков, Ю.П. Дорохин, И.П. Глаголев, Ю.В. Заневский, Н.В. Зрюев, Ю.С. Кривоносов, В.Ф. Мамич, Л.А. Мосейко, Н.И. Мосейко, Б.В. Мчедлишвили, С.В. Савельев, Р.А. Сенин, Л.П. Смыков, Г.А. Тудоси, В.Д. Фатеев, С.П. Черненко, Г.А. Черемухина, Е.А. Черемухин, А.И. Чуличков, Ю.Н. Шилин, В.А. Шишков. “Рентгеновский дифрактометр с

- подвижной системой излучатель-детектор” // Приборы и техника эксперимента, 3, с. 99-107 (2005).
6. А.В. Андреев, В.Е. Асадчиков, И.А.Артюков, А.В.Бузмаков, А.В. Виноградов, Ю.И.Дудчик, В.Н.Зрюев, Ю.С.Касьянов, Н.Н.Кольчевский, Ф.Ф.Комаров, В.В. Кондратенко, Б.В.Мчедлишвили, Ю.В. Пономарев, А.В.Попов, А.А.Постнов, С.В.Савельев, Р.А.Сенин, И.В.Сулоев. “Рентгеномикроскопические методы в исследовании трековых мембран и биологических объектов”// Мембраны №3 (27), 2005. с.17-27.
 7. М. Чукалина, А. Бузмаков, Р. Сенин, В. Асадчиков “Рентгеновская томография: факторы, влияющие на результат реконструкции” //Нижний Новгород 2005. IX Ежегодный Симпозиум "Нанофизика и наноэлектроника", с. 94-295
 8. С.В. Савельев, А.Е. Асадчиков, Е.И. Фокин, С.А. Сенин, А.В. Бузмаков, В.Б. Никитин, Е.А. Ерофеева, Т.В. Быстрова “Пространственная организация конкрементов эпифиза человека при старении” //Москва 2005 “VII всероссийская конференция по патологии клетки” сборник научных трудов стр. 111-114
 9. В. Асадчиков, А. Бузмаков, Д. Николаев, Р. Сенин, М. Чукалина “Компьютерная рентгеновская томография на лабораторном источнике: программная и аппаратная часть” //Труды международных научно-технических конференций AIS’05, CAD-2005, 3-10 сентября 2005, г. Дивноморское, стр. 291-297. изд. Физматлит, Москва 2005.
 10. Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, С.В.Савельев, М.В. Чукалина “Томография органических объектов на лабораторных рентгеновских источниках.” // Москва 14-19 ноября 2005, РСНЭ НАНО-2005 тезисы докладов, стр 290
 11. В.И. Гулимова, В.Б. Никитин, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, И.Л. Окштейн, А.Н. Макаров, С.В. Савельев “Морфология толстопалого геккона (*Pachydactylus bibronii* Smith, 1846) после 16-суточного космического полёта.” // Морфология, 2006, №4, с.41-42.

12. Е.А. Фокин, С.В. Савельев, В.И. Гулимова, В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Морфогенез и пространственная организация конкрементов эпифиза человека при болезни Альцгеймера, шизофрении и алкоголизме.” // Архив патологии, 2006, Т.68, №5, С.20-22.
13. V.I. Gulimova, V.B. Nikitin, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, I.L. Okshtein, Almeida E.A.C., E.A. Ilyin, M.G. Tairbekov, S.V. Saveliev “Effect of 16-day spaceflight on the morphology of thick-toed geckos (*Pachydactylus turnery* Gray, 1846).” // Journal of Gravitational Physiology, 2006, V.13, N.1, P. 197-200.
14. В.И. Гулимова, В.Б. Никитин, А.В. Бузмаков, В.Е. Асадчиков, И.Л. Окштейн, А.Н. Макаров, С.В. Савельев “Исследование толстопалого геккона (*Pachydactylus bibronii* Smith, 1846) после 16-суточного космического полёта на спутнике «Фотон-М2».” // В Сб.: Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии, М.: МДВ, 2006, с.125-127.
15. В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, С.В. Савельев, Р.А. Сенин, М.В. Чукалина “Лабораторная томография с субмиллиметровым разрешением” // Москва 14-16 декабря 2005, труды конференции “Фундаментальные науки - медицине”, Москва. Изд. «Слово» 2006. С. 94 стр. 99
16. V. E. Asadchikov, A. V. Buzmakov, A. V. Popov, R. A. Senin, I. V. Suloev, A. V. Vinogradov “X-ray magnification with the use of the microcapillary lens: simulations and experiments” // Proceedings of SPIE -- Volume 6163, Saratov Fall Meeting 2005: Optical Technologies in Biophysics and Medicine VII, Valery V. Tuchin Editor, 61631G (Jul. 24, 2006)
17. Е.И. Фокин, С.В. Савельев, В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Анализ патогенетических процессов формирования конкрементов в головном мозге человека с помощью рентгеновского микротомографа” // сборник трудов конференции "Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии" стр. 31, Москва-2006.

18. Е.И. Фокин, С.В. Савельев, В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Возрастные изменения сосудистой системы пинеального комплекса человека” // Сборник трудов II-съезда Российского общества патологоанатомов, том 2 стр. 202, Москва-2006.
19. В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Методы микроскопии и микротомографии на длинах волн рентгеновского излучения 0.5-2.5Å” // Сборник трудов Третьего международного научного семинара "Современные методы анализа дифракционных данных", стр. 115, Великий Новгород-2006.
20. V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, R.A. Senin “Microtomography on the wavelengths 0.5 – 2.5 Å” // Digest reports of the XVI international synchrotron radiation conference, p. 121, July 2006, Novosibirsk, Russia.
21. V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, R.A. Senin, S.V. Saveliev, E.I. Fokin “Microtomography of biological objects using laboratory x-ray sources” // Digest reports of the XVI international synchrotron radiation conference, p. 121, July 2006, Novosibirsk, Russia.
22. A.V. Andreev, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, Yu.I. Dudchik, A.A. Konovko, R.A. Senin, Yu.V. Ponomarev “Magnifying optical elements for X-ray microtomography” // Digest reports of the XVI international synchrotron radiation conference, p.132, July 2006, Novosibirsk, Russia
23. А.В. Бузмаков, Р.А. Сенин “Аппаратура и особенности рентгеновской микротомографии при использовании монохроматического излучения”// Материалы Международной научно-технической школы-конференции “Молодые ученые – науке, технологиям и профессиональному образованию в электронике” 5-9 декабря 2006 г. стр. 31 МИРЭА, Москва
24. А.В. Андреев, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, А.А. Коновко, С.В. Кузин, А.А. Перцов, Ю.В. Пономарев, Р.А. Сенин, И.С. Смирнов, С.В. Шестов, В.Н. Шкурко “Двумерное увеличение изображения в

- рентгеновском микроскопе асимметричного отражения.” // Письма в ЖЭТФ, том 85, вып. 1, 2007 г., с. 106-108
25. A.V. Buzmakov, V.E. Asadchikov, R.A. Senin, D.A. Zolotov, E.I. Fokin, V.I. Gulimova, S.V. Saveliev “Microtomography of biological objects using laboratory x-ray sources” // Workshop: X-ray micro and nanoprobes: instruments, methodologies and applications, p.50., 14 - 17 June 2007, Erice, Italy
 26. R.A. Senin, A.V. Andreev, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, Yu. I. Dudchik, A.A. Konovko, I.S. Smirnov “Magnifying optical elements for x-ray laboratory microtomographs” // Workshop: X-ray micro and nanoprobes: instruments, methodologies and applications, p.61., 14 - 17 June 2007, Erice, Italy
 27. V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, R.A. Senin “Microtomography on the wavelengths 0.5–2.5 Å” // Workshop: X-ray micro and nanoprobes: instruments, methodologies and applications, p.22., 14 - 17 June 2007, Erice, Italy
 28. A.V. Andreev, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, A.A. Konovko, S.V. Kuzin, A.A. Pertsov, Yu.V. Ponomaryov, R.A. Senin, I.S. Smornov, S.V. Shestov, V.N. Shkurko "Two-dimensional image magnification in x-ray microscope of asymmetrical reflection." // ICONO/LAT-2007, Conference program I03-11 page 90
 29. V.I. Gulimova, V.B. Nikitin, A.N. Makarov, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, I.L. Okshtein, Almeida E.A.C., E.A. Ilyin, S.V. Saveliev “Comparative analysis of the skeletal changes in tetrapods after brief influence of microgravity.” // 28th Annual International Gravitational Physiology Meeting, Final Program and Abstracts. 8-13 April, 2007, San-Antonio, p.88.
 30. V. Nikitin, V. Gulimova, V. Asadchikov, A. Buzmakov, S. Saveliev. “African reptile *Pachydactylus turneri* Gray, 1864 as a model object for the study of mineral metabolism in microgravity.” // Conference on Mission to

- Mars: African Perspective Subtheme on Brain Neuroplasticity October 22-23, 2007, Owerri, Nigeria.
31. R.A. Senin, A.V. Buzmakov, V.E. Asadchikov, S.V. Savel'ev, V.I. Gulimova, V.B. Nikitin, "Microtomographical study of geckoes." //Saratov fall meeting –SFM'07. September 25-28, Saratov, Russia
 32. V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, R.A. Senin, S.V. Savel'ev, V.B. Nikitin, V.I. Gulimova "Optics for x-ray laboratory microtomography"// Nanobio and related new and perspective biotechnologies – book of abstracts. October 15-18 Pushchino 2007; p 274
 33. Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, М.Г. Каримов, Д.П. Николаев, Г.А. Расулов, М.В. Чукалина, А.И. Чуличков, Я.Л. Шабельникова "Сравнительный анализ численных реализаций некоторых методов реконструкции в рентгеновской томографии с монохроматичным лабораторным источником" //Москва 12-17 ноября 2007, РСНЭ -2007 тезисы докладов, стр. 452
 34. А.В. Бузмаков, Р.А. Сенин, Д.А. Золотов, А.А. Перцов, А.А. Коновко, А.С. Геранин, Ю.И. Дудчик, А.В. Андреев, В.Е. "Асадчиков Использование увеличивающих рентгенооптических элементов для лабораторной рентгеновской микротомографии" //Москва 12-17 ноября 2007, РСНЭ -2007 тезисы докладов, стр. 570
 35. Д.А. Золотов, А.В. Бузмаков, А.А. Ширяев, Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков "Рентгеновская томография природных алмазов на монохроматичном рентгеновском излучении" //Москва 12-17 ноября 2007, РСНЭ -2007 тезисы докладов, стр. 602
 36. А.В. Андреев, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, А.А. Коновко, С.В. Кузин, А.А. Перцов, Ю.В. Пономарёв, Р.А. Сенин, И.С. Смирнов, С.В. Шестов, В.Н. Шкурко "Двумерное увеличение изображения в рентгеновском микроскопе на основе асимметричного отражения от кристаллов" //Труды научных сессий МИФИ, Научная сессия МИФИ-2007. Т.15 Физика твердого тела. Фотоника и инфрмационная оптика, стр. 24-26

37. B.S. Roshchin, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, I.V. Kozhevnikov, R.A. Senin "Diffractometer With a Mobile X-Ray Tube-Detector System" // Alexandroupolis, Greece, July 1-6, 2007, Experimental Analysis of Nano and Engineering Materials and Structures. Proceedings of the 13th International Conference on Experimental Mechanics, pp. 919-926. 2008.
38. М.В. Чукалина, А.В. Бузмаков, Д.П. Николаев, А.И. Чуличков, М.Г. Каримов, Г.А. Расулов, Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков "Рентгеновская микротомография на лабораторном источнике: техника измерений и сравнение алгоритмов реконструкции." // Измерительная техника, №2, 2008 г., стр. 19-24
39. Т. Н. Данильчук. В. Е. Асадчиков, А. В. Бузмаков, Д. А. Золотов. "Рентгеновская томография при исследовании изменений структуры зерновок в процессе солодоращения." // Пиво и напитки: безалкогольные и алкогольные, соки вино. №2, 2008, стр. 20-21
40. R.A. Senin, A.A. Konovko, I.S. Smirnov, A.S. Geranin, A.V. Buzmakov, V.E. Asadchikov "Gain in spatial resolution of x-ray laboratory microtomographs with enlarging x-ray optical elements" // 9th International Conference on X-Ray Microscopy 2008 July 21 - 25, Zürich, Switzerland, Book for abstracts p. 197
41. A. Buzmakov, D. Zolotov, R. Senin, A. Shiriaev, E. Fokin, V. Nikitin, V. Asadchikov. "Microtomography investigation of several organic and nonorganic samples on laboratory setups using monochromatic irradiation." // 9th International Conference on X-Ray Microscopy 2008 July 21 - 25, Zürich, Switzerland, Book for abstracts p. 74
42. V. Asadchikov, A. Buzmakov, D. Zolotov, R. Senin "X-ray microtomography on the laboratory sources using monochromatic irradiation." // 9th International Conference on X-Ray Microscopy 2008, July 21 - 25, Zürich, Switzerland, Book for abstracts p. 60
43. Д.А. Золотов, А.В. Бузмаков, С.Н. Сульянов, А.А. Ширяев, В.Е. Асадчиков "Рентгеновская микротомография природных кристаллов алмаза и анализ содержащихся в них включений." // Вторая

- международная молодёжная научная школа–семинар «Современные методы анализа дифракционных данных (дифракционные методы для нанотехнологии)» Великий Новгород 1–5 сентября 2008 г. тезисы докладов, с. 92.
44. В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, Д.А. Золотов, В.Б. Никитин, Р.А. Сенин, Е.И. Фокин. “Рентгеновская микротомография биологических объектов на лабораторных источниках с использованием монохроматического излучения.” // Вторая международная молодёжная научная школа–семинар «Современные методы анализа дифракционных данных (дифракционные методы для нанотехнологии)» Великий Новгород 1–5 сентября 2008 г., с. 68
45. А.С. Геранин, А.В. Бузмаков, Б.С. Роцин, Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков, И.С. Смирнов “Специфические кристаллы монохроматоры для рентгенодифракционных и томографических экспериментов” // Вторая международная молодёжная научная школа–семинар «Современные методы анализа дифракционных данных (дифракционные методы для нанотехнологии)» Великий Новгород 1–5 сентября 2008 г. тезисы докладов, с. 82.
46. А.В. Бузмаков, Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков, А.А. Коновко “Использование рентгеновской оптики для томографических исследований биологических объектов”// Вторая международная молодёжная научная школа–семинар «Современные методы анализа дифракционных данных (дифракционные методы для нанотехнологии)» Великий Новгород 1–5 сентября 2008 г. тезисы докладов, с. 72.
47. В.В. Аристов, Л.Г. Шабельников, Я.Л. Шабельникова, Т.А. Сагдуллин, В.Я. Панченко, А.В. Евсеев, М.М. Новиков, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков “Рентгеновские преломляющие линзы, имеющие профиль вращения, с масштабным сокращением радиуса кривизны” // Доклады Академии Наук 2009, том 426, №6, с. 750-753

ЛИТЕРАТУРА

- [1] W.C. RONTGEN On a New Kind of Rays (Roentgen) (Preliminary Communication). Eine Neue Art von Strahlen 28 dec 1895
- [2] Radon J. “Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten.” //Berichte Sachsische Akademie der Wissenschaften, Leipzig, Math.-Phys. Kl. -1917. -Vol.69. -P.262-267.
- [3] Cormack AM: Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. I. Appl. Physics 1963; 34: 2722-2727
- [4] G. N. Hounsfield, “A method of and apparatus for examination of a body by radiation such as x-ray or gamma radiation.” //Patent Specification 1283915, The Patent Office, 1972.
- [5] Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). Part I.: Description of system. Br. J. Radiol. 1973; 46: 1016
- [6] A. Sasov, D. Van Dyck, “Desktop X-ray microscopy and microtomography” // Journal of Microscopy, August 1998, vol. 191, no. 2, pp. 151-158
- [7] G.R.Davis, J.C. Elliott “High definition X-ray microtomography using a conventional impact x-ray source” // Journal de Physique IV (Proceedings), Volume 104, Issue 2, March 2003, pp.131-134
- [8] T.Beetz, C.Jacobsen, C.-C.Kao, J.Kirz et al. “Development of a novel apparatus for experiments in soft X-ray diffraction imaging and diffraction tomography.” // Proc. of the 7-th international conference on x-ray microscopy. p.27-30. ESRF, Grenoble, France, July 28 – August 2.,2002.
- [9] Klaus Mueller. “Fast and accurate three-dimensional reconstruction from cone-beam projection data using algebraic methods” //The Ohio State University. Dissertation. 1998
- [10] HAMMAMATSU X-ray microfokuss sources (<http://sales.hamamatsu.com/en/products/electron-tube-division/x-ray-products/microfocus-x-ray-source-mfx/productlist.php?&overview=20271>)

- [11] Ф. Натерпер Математические аспекты компьютерной томографии -М. :Мир 1990г
- [12] A.C.Kak, M. Slaney. Principles of Computerized Tomographic imaging. //IEEE Press, NY 1988
- [13] A.Snigirev, B.Filseth, P.Elleume Th Klocke, V.Kohn, B.Lengeler, I.Snigireva, A.Souvorov, J.Tümmmler. "Refractive lenses for high energy X-ray focusing" // Proc. SPIE, vol. 3151, pp. 164-170, (1998).
- [14] В.Е. Асадчиков, В.Г. Бабак, А.В. Бузмаков, Ю.П. Дорохин, И.П. Глаголев, Ю.В. Заневский, Н.В. Зрюев, Ю.С. Кривонос, В.Ф. Мамич, Л.А. Мосейко, Н.И. Мосейко, Б.В. Мчедлишвили, С.В. Савельев, Р.А. Сенин, Л.П. Смыков, Г.А. Тудоси, В.Д. Фатеев, С.П. Черненко, Г.А. Черемухина, Е.А. Черемухин, А.И. Чуличков, Ю.Н. Шилин, В.А. Шишков. "Рентгеновский дифрактометр с подвижной системой излучатель-детектор" //Приборы и техника эксперимента, 3, с. 99-107 (2005).
- [15] A.V. Buzmakov, V.E. Asadchikov, R.A. Senin, D.A. Zolotov, E.I. Fokin, V.I. Gulimova, S.V. Saveliev Microtomography of biological objects using laboratory x-ray sources //Workshop: X-ray micro and nanoprobe: instruments, methodologies and applications, p.50., 14 - 17 June 2007, Erice, Italy
- [16] R.A. Senin, A.V. Andreev, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, Yu. I. Dudchik, A.A. Konovko, I.S. Smirnov, Magnifying optical elements for x-ray laboratory microtomographs //Workshop: X-ray micro and nanoprobe: instruments, methodologies and applications, p.61., 14 - 17 June 2007, Erice, Italy
- [17] А.В. Андреев, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, А.А. Коновко, С.В. Кузин, А.А. Перцов, Ю.В. Пономарев, Р.А. Сенин, И.С. Смирнов, С.В. Шестов, В.Н. Шкурко "Двумерное увеличение изображения в рентгеновском микроскопе асимметричного отражения." // Письма в ЖЭТФ, том 85, вып. 1, 2007 г., с. 106-108

- [18] Chukalina M., Nikoalev D., Simionovici. “ “ART” in x-ray tomography: image noise reduction” //Proc. of ECMS, Praha, 2007
- [19] Е.А. Фокин, С.В. Савельев, В.И. Гулимова, В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Морфогенез и пространственная организация конкрементов эпифиза человека при болезни Альцгеймера, шизофрении и алкоголизме.” // Архив патологии, 2006, Т.68, №5, С.20-22.
- [20] V.I. Gulimova, V.B. Nikitin, V.E. Asadchikov, A.V. Buzmakov, I.L. Okshtein, Almeida E.A.C., E.A. Ilyin, M.G. Tairbekov, S.V. Saveliev “Effect of 16-day spaceflight on the morphology of thick-toed geckos (*Pachydactylus turnery* Gray, 1846).” // Journal of Gravitational Physiology, 2006, V.13, N.1, P. 197-200.
- [21] Т. Н. Данильчук. В. Е. Асадчиков, А. В. Бузмаков, Д. А. Золотов. “Рентгеновская томография при исследовании изменений структуры зерновок в процессе солодоращения.”// Пиво и напитки: безалкогольные и алкогольные, соки вино. №2, 2008, стр. 20-21
- [22] В. Календер "Компьютерная томография. Основы, техника, качество изображений в области клинического использования." Техносфера, Москва, 2006
- [23] SIEMENS SOMATOM Definition AS/AS+ (<http://www.med.siemens.ru/260/272/452/1423/>)
- [24] С.А. Терещенко Методы вычислительной томографии. М.: Физматлит. 2004.
- [25] Хермен Г. Восстановление изображений по проекциям: основы реконструктивной томографии.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983
- [26] S. C. Mayo, P. R. Miller, S. W. Wilkins, T. J. Davis, D. Gao, T. E. Gureyev, D. Paganin, D. J. Parry, A. Pogany, A. W. Stevenson, “Quantitative X-ray projection microscopy: phase-contrast and multi-spectral imaging” // Journal of Microscopy, vol. 207, Iss. 2 (2002), p. 79

- [27] О.П. Братов, Н.В. Денисов, И.П. Жижин, Н.И. Комяк, В.Г. Лютцау и др., “Рентгеновский теневой микроскоп МИР-1.” //Аппаратура и методы рентгеновского анализа, Вып.4, 1969, с. 3-13.
- [28] SkyScan (<http://www.skyscan.be>)
- [29] Xradia (<http://xradia.com/Products/nanoxct.html>)
- [30] А.А. Постнов. “Развитие методов рентгеновской микроскопии для изучения биологических и полимерных объектов.” Диссертация. на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. Москва (1999). 166 стр
- [31] Carolyn A. Larabell and Mark A. Le Gros “X-ray Tomography Generates 3-D Reconstructions of the Yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, at 60-nm Resolution” // Mol Biol Cell. 2004 March; 15(3): 957–962.
- [32] G. Charpak, R. Bouclier, T. Bressani, J. Favier and S. Zupansis. ,”The use of multiwire proportional counters to select and localize charged particles.” // Nucl. Inst. and Meth., Vol 62, Iss 3, (1968), Pages 262-268
- [33] Заневский Ю.В. и др. «Автоматизированные позиционно-чувствительные детекторы для структурных и радиоизотопных исследований» Препринт ОИЯИ Д13-88-602, Дубна, 1988.
- [34] Fuchs, T.; Kachelriess, M.; Kalender, W.A. “Direct comparison of a xenon and a solid-state CT detector system: measurements under working conditions” // Medical Imaging, IEEE Transactions on Volume 19, Issue 9, Sept. 2000 Page(s):941 – 948
- [35] The mar345 Image Plate Detector (<http://www.marresearch.com/products.mar345.html#item3>)
- [36] Г.В.Фетисов. Синхротронное излучение. Методы исследования структуры веществ. Под редакцией Л.А.Асланова Издательство М.: Физматлит -2007 – 672 с. - ISBN 978-5-9221-0805-8.
- [37] <http://www.mar-usa.com/>
- [38] <http://www.photonic-science.co.uk/>

- [39] U. Wiesemann. The Scanning transmission X-ray microscopy at BESSY-II. Dissertation for the degree of doctor of philosophy in physics. University of Göttingen, 2003.
- [40] <http://www.princetoninstruments.com/products/xraycam/>
- [41] http://www.photonic-science.co.uk/cameras_v2.html
- [42] T. Weitkamp, Imaging and Tomography with High Resolution Using Coherent Hard Synchrotron Radiation, Cuvillier Verlag, Göttingen, 2002, and PhD thesis, Universität Hamburg, 2002.
- [43] V. E. Cosslett and W. C. Nixon, “The X-Ray Shadow Microscope” //Journal of Applied Physics, May 1953, Volume 24, Issue 5, pp. 616-623
- [44] Robb R, Hoffmann F, Sinak U, Harris LD, Ritinan EL: “High-speed three-dimensional x-ray computed tomography: The dynamic spatial reconstructor.” // Proc. IEEE 1983; 71: 308-3 19
- [45] SkyScan 2011 laboratory nano-CT scanner (<http://www.skyscan.be/products/2011.htm>)
- [46] S. Spector, C. Jacobsen and D. Tennant. “Process optimization for production of sub-20 nm soft x-ray zone plates.” // Journal of Vacuum Science and Technology B, Vol. 15, №6 pp.2872-2876. (1997).
- [47] Yan Feng, Michael Feser, Alan Lyon, Steve Rishton, Xianghui Zeng, Sharon Chen, Simone Sassolini and Wenbing Yun “Nanofabrication of high aspect ratio 24nm X-ray zone plates for X-ray imaging applications.”// J. Vac. Sci. Technol. B 25(6), p2004- 2007.
- [48] <http://xradia.com/Products/nanoxcts60.html>
- [49] B. Salbu, T. Krekling, O. C. Lind, D. H. Oughton, M. Drakopoulos, A. Simionovici, I. Snigireva, A. Snigirev, T. Weitkamp, F. Adams, K. Janssens, and V. A. Kashparov “High energy X-ray microscopy for characterisation of fuel particles” // Nucl. Instr. Meth. A 467-468 (2001) 1249-1252.
- [50] Eberhard A. Spiller Soft X-Ray Optics. SPIE Press Book 1994 ISBN: 9780819416544

- [51] A.Snigirev, V.Kohn, I.Snigireva, B.Lengeler. "A compound refractive lens for focusing high-energy X-rays." // Nature, Vol 384 (1996), pp.49-51.
- [52] B.Lengeler,A.Snigirev,C.Shroer et al. "A microscope for hard x-rays based on parabolic compound refractive lenses." // Appl. Phys. Let. vol 74 .№26 pp. 3924-3926 (1999)
- [53] W. Leitenberger, T. Weitkamp, M. Drakopoulos, I. Snigireva, and A. Snigirev, "Microscopic imaging and holography with hard X rays using Fresnel zone plates" // Opt. Comm. 180 (2000) 233-238.
- [54] B.X. Yang. "Fresnel and refractive lenses for X-rays." // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 328, pp. 578-587 (1993)
- [55] Yu.I. Dudchik, N.N. Kolchevsky. "A microcapillary lens for X-rays." Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A vol. 421, pp. 361-364 (1999).
- [56] Сенин Роман Алексеевич "Микротомография биологических объектов с использованием лабораторных рентгеновских источников" // Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. Москва 2005
- [57] С.В. Савельев. Введение в зоопсихологию. -М.:, Ареа 17.(1998) 292 с
- [58] W.J. Bøttinger, R.C.Dobbyn, H.E. Burdette and M.Kuriyama. "Real Time Topography with X-Ray Image Magnification." // Nucl. Inst. and Meth. vol. 195. (1982) pp. 355-361.
- [59] Y.Kagoshima, Y.Tsusaka, J.Matsui et.al., "Real-Time Phase Contrast X-ray Imaging Using Two-Dimensionally Expanded Synchrotron Radiation X-Rays at the BL24XU (HYOGO-BL) of the Spring-8, in X-ray Microscopy." // Proceedings of the Sixth International Conference, Berkley, CA, 2-6 August 1999. Melville, New York, AIP Conference Proceedings 2000.pp.41-44
- [60] R.D. Spal. "Submicrometer resolution hard x-ray holography with the asymmetric Bragg diffraction microscope." // Physical Review Letters; vol 86, №14 pp. 3044-3046 (2001)

- [61] M. Stampanoni, G. Borchert, R. Abela, P. Ruegsegger. "Bragg magnifier: A detector for submicrometer x-ray computer tomography." //Journal Of Applied Physics, vol. 92, № 12 (2002). pp.7630-7635.
- [62] В.Е. Асадчиков, А.В. Андреев, Б.В. Мчедлишвили, Ю.В. Пономарев, А.А. Постнов, Р.А. Сенин, Т.В. Цыганова "Рентгеновская микроскопия с использованием асимметричного отражения от монокристалла." // Письма в ЖЭТФ. т.73, вып.4, сс.205-209 (2001).
- [63] K. Feiste, D. Stegemann, W. Reimche, and R. Hanke, "Three dimensional analysis of growing casting defects" // International Symposium on Computerized Tomography for Industrial Applications, DGZfP Berichtsband 44 (1994) 160
- [64] J. Zhou, M. Maisl, H. Reiter, and W. Arnold "Computed Laminography for Materials Testing" //Applied Physics Letters 68 (1996) 3500
- [65] L. Helfen, T. Baumbach, P. Mikulík, D. Kiel, P. Pernot, P. Cloetens and J. Baruchel, Appl. Phys. Lett. 86, 071915 (2005).
- [66] L. Helfen, A. Myagotin, P. Pernot, M. DiMichiel, P. Mikulík, A. Berthold, T. Baumbach, Nucl. Instr. Meth. A, 563, 163-166 (2006).
- [67] R.N. Bracewell, The Fourier Transform and Its Applications, 2nd ed., McGraw-Hill, Inc., 1986.
- [68] www.mathworks.com/access/helpdesk/help/toolbox/images/iradon.htm
1
- [69] <http://ctsim.org/>
- [70] Троицкий И.Н. Статистическая томография. М., Радио и связь. 1989.
- [71] Каримов М.Г., Батыров Р.М., Халилулаев Г.М. Изв. Ак. Наук сер. физическая. 1999, т.63, №6, с. 1117-1124
- [72] М.В. Чукалина, А.В. Бузмаков, Д.П. Николаев, А.И. Чуличков, М.Г. Каримов, Г.А. Расулов, Р.А. Сенин, В.Е. Асадчиков "Рентгеновская микротомография на лабораторном источнике:

- техника измерений и сравнение алгоритмов реконструкции.” // Измерительная техника, №2, 2008 г., стр. 19-24
- [73] R. Gordon, R. Bender, and G.T. Herman, “Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography,” // *J. Theoretical Biology*, vol. 29, pp. 471-481, 1970.
- [74] S. Kaczmarz, “Angenäherte Auflösung von Systemen linearer Gleichungen,” *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett., A*, vol. 35, pp. 335-357, 1937.
- [75] www.nvidia.com/cuda
- [76] <http://fastra.ua.ac.be/en/benchmarks.html>
- [77] Пытьев Ю.П. Задачи морфологического анализа изображений. М., Наука. 1984.
- [78] Пытьев Ю.П., Чуличков А.И. Сб. докладов. 12-ой Всерос. конференции «Математические методы распознавания образов». М., МАКС Пресс, 2005. с.265-268.
- [79] Lim, Jae S., *Two-Dimensional Signal and Image Processing*, Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1990, pp. 469-476.
- [80] Brian P. Flannery, Harry W. Deckman, Wayne G. Roberge, and Kevin I. D'amico “Three-Dimensional X-ray Microtomography” // *Science* 18 September 1987: Vol. 237. no. 4821, pp. 1439 – 1444
- [81] Чуличков А.И. Матер. IX Междунар. конференции «Интеллектуальные системы и компьютерные науки», 2006, С.310-313.
- [82] Minushi, Rathore, Ram, Karla. “Errors estimates for tomographic inversion.” // *Inverse Problems* 7 (1991) 339-408, Printed in the UK
- [83] A Caponnetto and M Bertero. “Tomography with a finite set of projections: singular valuedecomposition and resolution.” // *Inverse Problems* 13 (1997) 1191–1205. Printed in the UK
- [84] www-cxro.lbl.gov
- [85] <http://framewave.sourceforge.net/>
- [86] <http://fits.gsfc.nasa.gov/>
- [87] <http://www.sci.muni.cz/~mikulik/Soft4Synchro.html#EDF>
- [88] <http://ru.wikipedia.org/wiki/TIFF>

- [89] Wojciech Zbijewski and Freek J Beekman “Characterization and suppression of edge and aliasing artefacts in iterative x-ray CT reconstruction” // *Physics in Medicine and Biology* 7 January 2004 Volume: 49 Start Page: 145
- [90] <http://msdn.microsoft.com/en-us/concurrency/default.aspx>
- [91] <http://medical.nema.org/>
- [92] Y.Kohmura, M.Awaji, Y.Suzuki and T. Ishikava. “X-ray bubble lens and x-ray hollow plastic ball lens.” // *Proc.SPIE* vol 3449, pp. 185-194. (1998)
- [93] M. Takagi, T. Norimatsu, Y. Yamanaka and S. Nakai. “Development of deuterated polystyrene shells for laser fusion by means of a density-matched emulsion method.” // *Journal of Vacuum Science and Technology A* Vol 9, Iss. 4, pp. 2145-2148 (1991).
- [94] M. Takagi, M.Ishihara, T. Norimatsu, Y. Yamanaka, Y.Izawa and S. Nakai. “Development of foam shell with plastic ablator for cryogenic laser fusion target.” // *J. Vac. Sci. Technol. A*, vol. 11, Iss. 5, pp. 2837-2845 (1993).
- [95] A.V.Popov, I.V.Suloev, and A.V.Vinogradov. “Application of the parabolic wave equation to the simulation of refractive X-ray multilenses.” // *Proc. SPIE*, Vol 4765, pp. 33-43 (2002).
- [96] V.E.Asadchikov, Yu.I.Dudchik, N.N.Kolchevsky, F.F.Komarov, R.A.Senin, A.V.Vinogradov "Using a multielement refractive lens for formation of a beam of 5.4 keV photons". *Proceedings of SPIE*. vol.4765 (2002) pp.60-66
- [97] Вычислительная оптика. Справочник./Русинов М.М. и др. Л.: Машиностроение, 1984.
- [98] Коновко А.А. “Рентгеновская микроскопия на основе кристаллов с переменным периодом решётки” // Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. Москва 2006
- [99] С.Е. Васильев, Д.Е. Донец, Ю.В. Заневский и др. ПТЭ. 1995. № 2. С.172.

- [100] Сосфенов Н.И., Фейгин Л.А., Бондаренко К.П., Горюнов Е.С., Манычкин А.Н., Миренский А.В., Терещенко И.П., Аташков Н.К., Садиков А.А. “Автоматический малоугловой рентгенодифрактометр АМУР-1.” // Аппаратура и методы рентгеновского анализа. 1969, вып.5, с.53-72
- [101] С.В. Савельев, А.Е. Асадчиков, Е.И. Фокин, С.А. Сенин, А.В. Бузмаков, В.Б. Никитин, Е.А. Ерофеева, Т.В. Быстрова “Пространственная организация конкрементов эпифиза человека при старении” //Москва 2005 “VII всероссийская конференция по патологии клетки” сборник научных трудов стр. 111-114
- [102] Е.И. Фокин, С.В. Савельев, В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Анализ патогенетических процессов формирования конкрементов в головном мозге человека с помощью рентгеновского микротомографа”// сборник трудов конференции "Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии" стр. 31, Москва-2006.
- [103] Е.И. Фокин, С.В. Савельев, В.Е. Асадчиков, Р.А. Сенин, А.В. Бузмаков “Возрастные изменения сосудистой системы пинеального комплекса человека”// сборник трудов II-съезда Российского общества патологоанатомов, том 2 стр. 202, Москва-2006.
- [104] Фокин Евгений Иванович “Морфология шишковидной железы человека в позднем постнатальном онтогенезе, при болезни Альцгеймера и шизофрении” // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Москва – 2008
- [105] С.В.Савельев, Л.В.Серова, Н.В.Бесова, А.Носовский. “Влияние невесомости на развитие нейроэндокринной системы у крыс.” //Авиакосмическая и экологическая медицина. 1998. Том 32. №2, сс. 36-42.
- [106] В.И. Гулимова, В.Б. Никитин, В.Е. Асадчиков, А.В. Бузмаков, И.Л. Окштейн, А.Н. Макаров, С.В. “Савельев Морфология толстопалого геккона (*Pachydactylus bibronii* Smith, 1846) после 16-суточного космического полёта.” // Морфология, 2006, №4, с.41-42.

- [107] В.И. Гулимова, В.Б. Никитин, В.Е. Асадчиков, И.Л. Окштейн, А.Н. Макаров, С.В. Савельев “Исследование толстопалого геккона (*Pachydactylus bibronii* Smith, 1846) после 16-суточного космического полёта на спутнике «Фотон-М2».” // В Сб.: Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии, М.: МДВ, 2006, с.125-127.
- [108] А.В.Андреев, В.Е.Асадчиков, И.А.Артюков, А.В.Виноградов, В.Н.Зрюев, Ю.С.Касьянов, В.В.Кондратенко, В.Е.Левашов, Б.В.Мчедlishvili, Ю.В.Пономарев, А.В.Попов, А.А.Постнов, С.В.Савельев, Р.А.Сенин, И.И.Струк. “Рентгеновская микроскопия трековых мембран и биологических объектов в мягком и жестком диапазонах длин волн.” //Кристаллография. 2001, т.46, №4, сс.658- 663.
- [109] А.В. Андреев, В.Е. Асадчиков, И.А.Артюков, А.В.Бузмаков, А.В. Виноградов, Ю.И.Дудчик, В.Н.Зрюев, Ю.С.Касьянов, Н.Н.Кольчевский, Ф.Ф.Комаров, В.В. Кондратенко, Б.В.Мчедlishvili, Ю.В. Пономарев, А.В.Попов, А.А.Постнов, С.В.Савельев, Р.А.Сенин, И.В.Сулоев. "Рентгеномикроскопические методы в исследовании трековых мембран и биологических объектов"// Мембраны №3 (27), 2005. сс.17-27.