ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КРИСТАЛЛОГРАФИЯ И ФОТОНИКА» РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

ИНСТИТУТ КРИСТАЛЛОГРАФИИ ИМ. А.В. ШУБНИКОВА РАН

На правах рукописи

Бузмаков Алексей Владимирович

АППАРАТУРНЫЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В РЕНТГЕНОВСКОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ

Специальность 1.3.8 – «Физика конденсированного состояния»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора физико-математических наук

Москва 2023

Работа выполнена в лаборатории рефлектометрии и малоуглового рассеяния Института кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН Федерального государственного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук».

Научный консультант:

Асадчиков Виктор Евгеньевич, доктор физикоматематических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией рефлектометрии и малоуглового рассеяния Института кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

Официальные оппоненты:

Чхало Николай Иванович, доктор физико-математических наук, заведующий отделом Института физики микроструктур РАН Федерального исследовательского центра Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук" (ИФМ РАН).

Бессонов Виктор Борисович, доктор технических наук, декан факультета электроники Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)».

Бушуев Владимир Алексеевич, доктор физикоматематических наук, профессор физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН.

Защита состоится «23» апреля 2024 г. в 14 ч 30 мин. на заседании диссертационного совета 24.1.136.01 (Д 002.100.02) при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт физики твердого тела имени Ю.А. Осипьяна Российской академии наук (ИФТТ РАН), расположенном по адресу: 142432, г. Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИФТТ РАН и на сайте диссертационного совета при ИФТТ РАН по ссылке: http://www.issp.ac.ru/main/discouncil.html

Автореферат разослан «___» ____ 2024 г. Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.136.01 (Д 002.100.02), Доктор физико-математических наук

Гаврилов С. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Рентгеновская (компьютерная) томография сегодня является одним из самых распространённых методов неразрушающего исследования пространственного строения объектов независимо от их природы. В частности, этот метод широко используется в различных областях - от медицины и неразрушающего контроля в промышленности до микро- и нано-томографии в науке. При исследовании пространственной структуры объектов исследователям хочется достигать всё разрешения и контрастности получаемых изображений. способствовало появлению ещё одного направления в рентгеновской томографии микротомографии. Данный метод тесно связан с рентгеновской микроскопией и направлен на получение микронного или субмикронного разрешения, однако при этом область зрения метода не превышает нескольких десятков миллиметров, а иногда и сотни микрон в случае субмикронного разрешения. Но даже такие ограничения делают микротомографию полезной в широком применения. Например, в биологии и медицине микротомография дополняет, а в ряде случаев и заменяет, гистологические методы исследования. В технологии и промышленности микротомография используется для контроля микроструктуры изделий различного применения, от микропроцессоров до пористых мембран.

Рентгеновская томография позволяет рассчитывать трёхмерную структуру объекта по набору двумерных изображений (проекций), полученных при разных ориентациях (углах поворота) объекта относительно рентгеновского пучка и детектора, а потому в большой степени является вычислительным методом.

Микротомография как метод включает в себя несколько обособленных частей или этапов получения экспериментальных результатов:

- аппаратная часть, которая обеспечивает получение двумерных рентгеновских изображений объекта;
- математическая предобработка полученных изображений, необходимость которой описана ниже;
- томографическая реконструкция, в результате которой возникает трёхмерное распределение исследуемой величины;
- интерпретация полученного трёхмерного массива для определения интересующих параметров объекта.

Аппаратная часть рентгеновского микротомографа чаще всего является лабораторным измерительным прибором или синхротронной станцией. Основной задачей такого прибора является сбор рентгеновских изображений объекта при различных углах его наклона или поворота, из которых в дальнейшем будет восстанавливаться трёхмерная структура объекта. До недавнего времени использовались рентгеновские проекции объекта, полученные в результате ослабления (поглощения) излучения веществом. Именно такие изображения (причём желательно с применением монохроматичного излучения) лучше всего подходят для реконструкции с использованием классических математических

методов обращения преобразования Радона (например, с применением метода свёртки и обратных проекций - Filtered BackProjection (FBP)).

Развитие техники фазового контраста позволило исследовать трёхмерную структуру слабоконтрастных объектов, таких как нейроны и кровеносные капилляры в биологических тканях и микротрещины и микродефекты в материаловедении. Кроме традиционной схемы "на просвет" (например, inline фазовый контраст) популярность набирают и другие техники томографических измерений, например, топо-томография. Эта методика позволяет исследовать внутреннюю пространственную структуру дефектов в кристаллической решётке. Интерпретация таких изображений, полученных в нестандартных схемах измерения, требует развития методов томографической реконструкции и обработки рентгеновских изображений.

получения экспериментальных проекций следует стадия предобработки изображений. Это нужно для того, чтобы компенсировать известные систематические дефекты в проекционных данных, такие как уточнение оси вращения образца, учет возможного дрейфа образца, изменение интенсивности зондирующего излучения во время эксперимента и другие. Такого рода дефекты характерным ошибкам (артефактам) приводят на реконструкции. К таким ошибкам, например, относятся – кольцевые артефакты, металлические артефакты, серповидные артефакты, чашевидные артефакты и т.д.

проводится, собственно, томографическая реконструкция Затем получение трёхмерного распределения (восстановление) характеристики объекта по набору его двумерных изображений. Традиционные методы томографической реконструкции, например FBP, обладают высокой производительностью, однако дают высокое качество реконструкции только на хороших данных (достаточное количество проекций с высоким соотношением сигнал шум). Для томографической реконструкции зашумленных данных или данных, полученных в нестандартных измерительных схемах (наклонные схемы, как в топо-томографии, неполный набор проекционных данных или данные не эквидистантные в угловом пространстве) применяют методы реконструкции, позволяющие использовать априорную информацию об исследуемом объекте. К таким методам можно отнести алгебраические и нейросетевые алгоритмы реконструкции.

В результате томографической реконструкции получается трёхмерное распределение некой характеристики объекта, чаще всего это коэффициент поглощения рентгеновского излучения. По полученной трёхмерной структуре требуется определить интересующие исследователя параметры, например, рассчитать пористость структуры, ориентацию волокон, локализовать нейроны и сосуды в биологических тканях, определить содержание химических элементов в образце. Для этого разрабатываются методы сегментации, аннотирования, скелетизации и визуализации томографических измерений.

Все эти этапы проведения исследования нужны для определения параметров изучаемого объекта за конечное время, причём желательно, чтобы объект не изменил своих свойств под воздействием зондирующего рентгеновского

излучения.

Развитие томографических методов продвигается нескольких направлениях. Первое важное направление – уменьшение радиационной нагрузки на исследуемый объект при сохранении качества реконструкции. Это особенно важно в контексте медицинской компьютерной томографии (КТ), которая в условиях пандемии COVID-19 стала самым достоверным способом диагностики степени поражения легких при заболевании коронавирусной инфекцией. Массовое применение КТ, включая повторные исследования тяжелобольных пациентов, сделало особенно актуальной задачу снижения радиационной нагрузки при томографической диагностике. Решать эту задачу можно как оптимизацией протоколов проведения измерений, так и новыми томографическими методами реконструкции, учитывающими, например, априорную информацию о структуре исследуемого объекта. Одной из целей данной работы является создание микротомографа для разработки и тестирования новых автоматического протоколов проведения томографических измерений и методов томографической позволяющих повышать достоверность информации реконструкции, исследуемом объекте и/или уменьшать радиационную нагрузку на исследуемый объект.

Другая важная задача — это исследование объектов, структура которых меняется в процессе томографического исследования. Это всевозможные гидродинамические процессы, быстрые процессы разрушения объектов, не останавливаемые биологические процессы и т.д. При томографической реконструкции традиционными методами изображение объекта получается размытым и отследить динамику изменения объекта трудно или невозможно. В данной работе предлагается новый метод томографической реконструкции, который, при некоторых априорных данных об объекте, позволяет, даже в лабораторных условиях, восстановить динамику изменения структуры объекта, т.е. перейти к томографии с временным разрешением или 4D-томографии.

В последние несколько лет набирает популярность субмикронная или нанотомография. При разрешении в десятки нанометров при поле зрения в десятки микрон этот метод является очень востребованным, например, для исследования надклеточных образований в биологических объектах. Но при таком малом поле зрения приходится вырезать из образца его маленькую часть, положение которой может быть заранее плохо определено. Другая возможность состоит в развитии локальной томографии, т.е. томографического исследования лишь части объекта, когда объект целиком не освещается пучком. В диссертации представлен разработанный автором алгоритм, позволяющий не только исследовать лишь часть объекта, но и в некоторых случаях расширить поле зрения томографии на те области объекта, которые невозможно восстановить традиционными методами.

С учетом изложенного настоящая работа посвящена следующим основным направлениям.

Во-первых, разработан аппаратурно-программный комплекс для проведения томографических исследований:

- Приведено обоснование преимущества использования монохроматичного рентгеновского излучения по сравнению с полихроматичным излучением.
- Обоснована возможность использования кристаллов-монохроматоров для проведения микротомографических исследований с разрешением порядка 10 мкм.
- Описана конструкция созданного автоматизированного рентгеновского микротомографа.
- Показано, что проведение исследований с использованием нескольких энергий излучения может позволить идентифицировать элементный состав изучаемых объектов.
- Проведено комплексное исследование позвонков хрящепалого геккона и образцов костей кистей конечностей эмбриона человека.

Во-вторых, описаны фазоконтрастные исследования биологических объектов:

- Показана возможность проведения фазоконтрастных измерений на разработанном микротомографе "TOMAC".
- Описано разработанное программное обеспечение для моделирования методом распространения волнового фронт фазоконтрастных изображений, получаемых на синхротронном излучении (WavePropaGator WPG).
- Разработаны методы сегментации рентгеновских фазоконтрастных микротомографических изображений методами машинного обучения.
- Описаны фазоконтрастные исследования элементов лимбической системы человека.

В-третьих, описаны новые схемы и алгоритмы реконструкции томографических измерений в условиях неполных данных и нестандартных геометриях:

- томографическая реконструкция в случае, когда часть проекций повреждена, или объект не входит в поле зрения детектора целиком;
 - реконструкция объектов, изменяющихся во времени;
- реконструкция структуры дефектов в кристаллических объектах, когда съёмка происходит в геометрии Лауэ (топо-томография);
- реконструкция дефектов на вогнутой поверхности в скользящей геометрии (шепчущая галерея)

Основной целью диссертационной работы является разработка, реализация и развитие аппаратурных и вычислительных методов повышения информативности и достоверности результатов рентгеновской микротомографии на лабораторных и синхротронных источниках.

Задачи. Для достижения цели диссертационной работы потребовалось решение конкретных **задач** методического и научного характера:

1. Разработка и создание автоматического лабораторного микротомографа с возможностью удалённого доступа для проведения томографических измерений в различных схемах.

- 2. Разработка методов томографической реконструкции с использованием регуляризационных методов, для повышения качества томографической реконструкции.
- 3. Разработка методов подавления артефактов на томографических реконструкциях.
- 4. Оптимизация параметров томографических измерений для уменьшения поглощённой объектом дозы и общего времени проведения измерений.
- 5. Разработка методов интерпретации томографических результатов в условиях зашумлённого сигнала.
- 6. Разработка метода томографического восстановления при ограниченном поле зрения.
- 7. Разработка методов томографической реконструкции в нестандартных томографических схемах: топо-томография и исследование сферических поверхностей.
 - 8. Разработка методов времяразрешающей (4D) томографии.
- 9. Разработка метода сопоставления данных рентгеновской микротомографии и флуоресцентного анализа при изучении структурной организации биологических объектов.
- 10. Получение новых экспериментальных данных об объёмном или поверхностном строении объектов различной природы с использованием разработанных методик.
- 11. Разработка методов расчёта и визуализации распространения волнового фронта для моделирования и интерпретации измерений на источниках синхротронного излучения и XFEL.

Научная новизна результатов работы

1. Теоретически и экспериментально показано, что использование кристаллов-монохроматоров ДЛЯ проведения микротомографических исследований позволяет достигать разрешения порядка 10 мкм, даже при использовании источников с протяжённым фокусным пятном. На основании конструкция проведённого моделирования создана автоматизированного рентгеновского микротомографа "ТОМАС", который был создан и в настоящее время успешно эксплуатируется. Аппаратурные и программные решения, в микротомографе, позволяют проводить томографические измерения в режиме удалённого доступа к прибору. Разработанные методы обработки томографических данных позволяют скорректировать возможные прибора юстировки И повысить качество томографической реконструкции. Численно и экспериментально показано, ЧТО проведение исследований с использованием нескольких энергий излучения может позволить идентифицировать элементный состав изучаемых объектов.

- Разработано программное обеспечение для моделирования методом распространения волнового фронта фазоконтрастных изображений, получаемых на синхротронном излучении (WavePropaGator, WPG). Описана структура и принципы, на основании которых создавалось соответствующее программное обеспечение. WPG позволяет с помощью методов распространения волнового фронта моделировать прохождение импульсов рентгеновского излучения через различные рентгенооптические элементы. Представлено использование WPG для моделирования фазоконтрастных изображений, получаемых на синхротронном излучении. Описано применение WPG для расчёта фокусировки импульсов XFEL. На примере фазоконтрастных исследований объектов сложной формы показано, моделирование, проведённое с помощью WPG, хорошо описывает экспериментальные результаты. Разработанный при непосредственном участии автора пакет для расчёта распространения волновых фронтов WPG находится в https://github.com/samoylv/WPG свободном сайте доступе используется на рентгеновском лазере на свободных электронах XFEL.
- 3. Описаны методы сегментации рентгеновских фазоконтрастных микротомографических изображений методами машинного обучения. На примере сегментации образцов костной ткани предложен ансамблевый сегментации фазоконтрастных рентгеновских микротомографических изображений. На примере исследований элементов лимбической системы человека показано применение разработанных методов обработки томографических изображений.
- 4. Разработаны реконструкции томографических новые методы измерений в условиях неполных данных и нестандартных геометриях. Автором разработан итерационный алгоритм FOVEA (Field Of View Extension Algorithm, алгоритм расширения поля зрения), для реконструкции при ограниченном поле зрения детектора или при наличии дефектных зон на детекторе. На модельных и экспериментальных данных показано, что FOVEA позволяет на порядок сократить ошибку реконструкции ПО сравнению классическими алгоритмами реконструкции.
- 5. Описан разработанный автором итерационный алгоритм реконструкции динамических томографических процессов. На примере исследования движения жидкости показано, что в некоторых случаях возможно провести трёхмерную реконструкцию динамического процесса, имея только по одной рентгеновской проекции в каждый момент времени.
- 6. Описан разработанный автором итерационный алгоритм реконструкции для случая дифракционной томографии (топо-томографии). На примере исследования дислокации в кристалле кремния показана применимость алгоритма для исследования пространственной структуры дефектов в кристаллах.

7. Разработан и реализован алгоритм томографической реконструкции для геометрии "шепчущей галереи". Показано, что с помощью предложенного подхода можно проводить исследование пространственной структуры тонких объектов на вогнутых сферических поверхностях.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. Методически разработан и экспериментально реализован метод лабораторной рентгеновской микротомографии на монохроматичном излучении в абсорбционном и фазовом контрасте для исследования объектов различной природы с разрешением до 10 мкм при поле зрения до 20 мм.
- 2. Созданная методика получения, моделирования и интерпретации фазоконтрастных томографических изображений с использованием разработанного программного обеспечения, где применен формализм распространения волнового фронта рентгеновского излучения (WavePropaGator, WPG).
- 3. Созданный метод сегментации фазоконтрастных томографических реконструкций с помощью методов машинного обучения, повышающий точность интерпретации получаемых результатов.
- 4. Разработанные итерационные методы томографической реконструкции, позволяющие выполнять реконструкцию в условиях неполных данных и нестандартных геометриях: ограниченном поле зрения детектора или при наличии дефектных зон на детекторе, топо-томографии, динамических томографических процессах и в сферической геометрии "шепчущей галереи".
- 5. Результаты микротомографических исследований элементов лимбической системы человека, полученные с использованием разработанных методов и подходов для получения и обработки томографических изображений.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается следующим:

- теоретически обоснованы применяемые экспериментальные методики и анализ полученных данных; результаты, изложенные в диссертации, получены на современном оборудовании исследовательского класса;
- все заявленные результаты опубликованы в ведущих научных журналах и прошли критическую оценку рецензентов;
- часть результатов, представленных в работе подтверждена независимыми научно-исследовательскими группами.

Апробация работы.

Основные результаты исследования неоднократно докладывались международных конференциях, в том числе на конференции по техническому зрению (International Conference on Machine Vision, ICMV, 2015, 2019, 2021, 2022, 2023), международной конференции по рентгеновскому излучению ХТОР (2012, 2014, 2016, 2018), международной конференции "Электронно-лучевые технологии и рентгеновская оптика в микроэлектронике" (КЭЛТ 2021, 2023), всероссийской научно-практической конференции производителей рентгеновской техники, международном конгрессе по микроскопии (Microscience Microscopy Congress 2021), международной конференции по рентгеновской физике (International Conference on Electron, Positron, Neutron and X-ray Scattering under External Influences, 2019, 2020), международной конференции «Радиационная физика твёрдого тела», международной конференции по рентгеновскому излучению (International Conference on Radiation in Various Fields of Research, RAD 2021), международной конференции "Физика конденсированных состояний" (2021), научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (2006), международном научном семинаре и международной молодежной научной школе-семинаре «Современные методы анализа дифракционных данных и актуальные проблемы рентгеновской оптики», международной конференции "Взаимодействие излучения с твердым телом" (2006, 2008, 2011, 2013, 2015, 2016, 2020), международном симпозиуме "Нанофизика и наноэлектроника" (2019), международной конференции по индустриальной (Conference on Industrial Computed Tomography, томографии международной конференции по синхротронному излучению (Synchrotron and Free electron laser Radiation: generation and application, SFR, 2009, 2013, 2018, 2022), международной конференции "Рентгеновская оптика" (2012, 2014, 2016, 2018), на Российском Кристаллографическом Конгрессе (2016),международной конференции по компьютерной томографии "Рентгеноскопия и компьютерная томография" (2015), международной конференции по рентгеновскому излучению РСНЭ, РСНЭ-НБИКС (2007, 2009, 2011), а также получили премии на общем конкурсе научных работ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в 2021, 2022 и 2023 году.

Личный вклад автора

В диссертации представлены результаты исследований по заявленной теме, полученные самим автором или под его непосредственным руководством. Основные результаты и положения, выносимые на защиту, отражают персональный вклад автора в опубликованные работы. Ряд опорных результатов получен совместно с соавторами — независимыми исследователями (М.В. Чукалина, Д.П. Николаев, Д.А. Золотов, Ю.С. Кривоносов, И.В. Якимчук, Л.В. Самойлова, М.В. Григорьев, И.Н. Букреева, В.И. Гулимова) и студентами или аспирантами, работавшими под руководством автора (А.В. Хафизов, А.Ю. Григорьев), каждому из которых автор выражает искреннюю благодарность.

Публикации

Основные результаты по теме диссертации изложены в 65 статьях в отечественных и международных журналах и тезисах 70 докладов.

Структура и объем диссертации Диссертация состоит из введения, четырёх глав и заключения. Полный объём диссертации составляет 302 страниц, включая 139 рисунков и 8 таблиц. Список литературы содержит 286 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность темы работы, определяются цели и задачи исследований, раскрывается научная новизна и практическая значимость, формулируются основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения об апробации результатов работы и публикаций.

В главе 1 рассмотрены современные методы и подходы в рентгеновской микротомографии. В первой части литературного обзора описывается история развития рентгеновской микротомографии от идеи Радона, пионерских работах АКормака и Хайнсфельда, до современных синхротронных станций. Описываются рентгенооптические элементы, позволяющие повышать разрешение в микротомографии в различных диапазонах излучения. Представлены физические модели формирования абсорбционного и фазового контраста в рентгеновской микротомографии. Сделан обзор метода коррекции Паганина, позволяющего численно интерпретировать фазоконтрастные изображения и восстанавливать, в некоторых случаях, значения действительной части показателя преломления, что позволяет корректно проводить томографическую реконструкцию.

На практике, наиболее часто применяемыми методами томографической реконструкции являются интегральные методы семейства свёртки и обратного проецирования и алгебраические методы. Изложены математические аспекты, лежащие в основе этих методов. Кратко описаны методы реконструкции и сегментации томографических изображений с использованием машинного обучения и нейронных сетей.

Проведено описание современных методов реконструкции томографических изображений при ограниченном поле зрения и во времяразрешающей томографии. Описанию разработки и применения этих методов будет посвящена глава 4.

В <u>главе 2</u> представлено описание развитых в ходе выполнения диссертационной работы подходов в лабораторной рентгеновской миротомографии.

В большинстве современных лабораторных микротомографов, а также в медицинских томографах и томографах для дефектоскопии, используется жесткое тормозное рентгеновское излучение с достаточно широким спектральным составом (максимум интенсивности на длине волны $\sim 0.2 \, \text{Å}$). Следует отметить, что в этом случае при томографическом исследовании не удаётся получить истинное значение коэффициента линейного ослабления μ , поскольку разные длины волн зондирующего излучения ослабляются в образце по-разному.

Использование монохроматичного излучения в рентгеновской микротомографии позволяет корректно использовать методы обращения преобразования Радона и восстанавливать значение линейного коэффициента ослабления рентгеновского излучения на используемой длине волны.

рентгеновской микротомографии лабораторной онжом получить "розовое") излучение, относительно монохроматичное (или используя фильтры кристаллы монохроматоры. Применение поглошающие или поглощающих фильтров позволяет уменьшить интенсивность мягкой части спектра, но оставляет жёсткую составляющую тормозного излучения. При разработке методики проведения измерений в работе использовались кристаллы монохроматоры, так как они позволяют вырезать из спектра одну или несколько характеристических линий, убрав мягкую и жёсткие части тормозного спектра, и тем самым значительно повышают монохроматичность рентгеновского излучения $(\Delta \lambda/\lambda = 0.1$ или меньше).

В проводимых в работе томографических исследованиях используется рентгеновское излучение, монохроматизируемое кристаллом пиролитического графита (пирографита) или совершенного кристалла кремния. В этом случае рентгеновский микротомограф состоит из источника, монохроматора, объекта исследования и позиционно-чувствительного рентгеновского детектора (см. рис. 1).

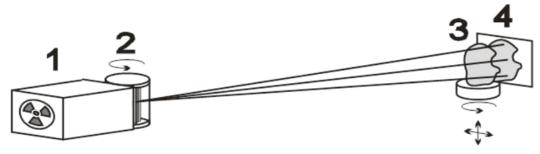


Рисунок 1: Схема проведения томографического измерения с использованием кристалла-монохроматора. 1-рентгеновская трубка, 2-блок кристалла-монохроматора, 3- исследуемый объект на гониометрическом столике, 4-двумерный детектор.

При получении рентгеновских проекционных изображений главными факторами, влияющими на пространственное разрешение, являются размер источника рентгеновского излучения, расходимость излучения, разрешение детектора и расположение исследуемого образца между источником и детектором (геометрия эксперимента). Различие параметров кристаллов-монохроматоров предъявляют специфические требования к расположению исследуемого образца детектором. Например, источником И использование пирографита, в силу несовершенства его структуры, позволяет получить интенсивный расходящийся пучок, и выбрать такое расстояние, на котором вся область исследования будет освещена. При этом каждая точка объекта будет несколько размываться на детекторе (ввиду появления полутеней), а ширина спектра рентгеновского излучения может составить ≈ 2 кэВ для рабочей линии MoK_{α} 17.5 кэВ (при разориентации плоскостей кристалла пирографита 0.4°).

Разрешение рентгеновской микротомографии определяется разрешением рентгенооптической схемы и методами реконструкции. Нами было показано, что схемы с использованием монохроматоров позволяют разрешать детали измеряемых объектов размером 10 мкм с точностью лучше 5%. (рис. 2). Учитывая, что размер пикселя нашего детектора равен 9 мкм, то дальнейшее улучшение рентгенооптического разрешения не целесообразно, так как реальное разрешение ограничено величиной полутора размера пикселя.

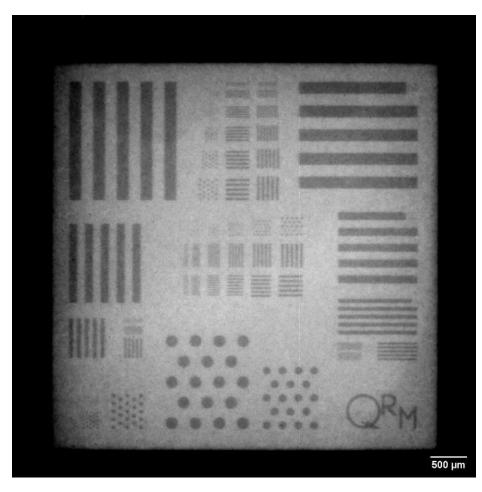


Рисунок 2: Оценка разрешения рентгенооптической системы с использованием кристалла пирографита. Рентгеновское изображение QRM фантома с минимально разрешимыми штрихами - 10 мкм

Сложнее оценить влияние алгоритма реконструкции при использовании в эксперименте источника конечного размера. Традиционные томографические алгоритмы делятся на те, которые поддерживают геометрию с протяжёнными источниками, но параллельным пучком, и те алгоритмы, которые работают с точечными источниками, но расходящимися пучками.

Для выяснения возможности достижения высокого пространственного разрешения было проведено двухэтапное численное моделирование. Сначала был смоделирован томографический эксперимент с протяжённым источником, а потом по полученным проекциям проведена процедура томографической реконструкции в приближении точечного источника.

На рис. 3 видно, что все мелкие детали исследуемого объекта разрешаются,

и их размеры соответствуют значениям, заложенным в модели. Конечно, на реконструкции присутствуют искажения (артефакты), заключающиеся в наличии постоянного фонового сигнала и занижении восстановленного значения поглощения. Но это объясняется тем, что размер разрешаемых деталей на реконструкции равен всего двум пикселям детектора.

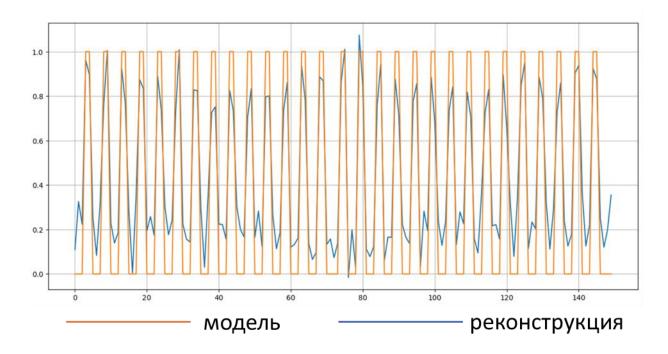


Рисунок 3: Сечение томографической реконструкция модельного объекта в схеме с протяжённым источником. Оранжевая линия - модельный объект, синяя линия - восстановленный объект.

В работе проведена оценка выбора оптимальной энергии рентгеновского излучения. В качестве критерия выбора излучения выступает идея о том, что для получения информативных рентгеновских изображений и микротомограмм необходим оптимальный выбор энергии зондирующего излучения. Оно с одной стороны не должно сильно поглощаться исследуемым объектом, а с другой стороны должно формировать контрастное изображение внутренней структуры исследуемого объекта. Проведённые численные оценки показывают, что для исследования биологических объектов размером 10–20 мм с разрешением 10-15 мкм можно использовать рентгенооптические схемы с применением кристалла монохроматора, а при точности измерений порядка 10 мкм минимальная доза облучения наблюдается именно в диапазоне длин волн 0.5-1.5 Å, который наиболее часто используется в лабораторных структурных исследованиях. При этом оказывается возможным не только визуализировать трёхмерную структуру исследуемого объекта, но и извлекать информацию об истинном значении коэффициента линейного ослабления.

Качество томографической реконструкции определяется не только аппаратным пространственным разрешением микротомографа, но и зашумленностью исходных проекций, количеством проекций и алгоритмом

ограниченных В лабораторных реконструкции. реальных, ПО времени, экспериментах невозможно одновременно обеспечить высокое соотношение сигнал/шум и получить большое число проекционных углов. Это связано с тем, что при фиксированном времени проведения измерений при увеличении числа проекций число рентгеновских квантов, приходящихся на каждую проекцию, будет уменьшаться, а значит будет уменьшаться соотношение сигнал-шум. Стоит отметить, что при высоком уровне шумов, иногда выгодной является стратегия объединения (bining) пикселей детектора, уменьшающая шумы за счёт увеличения площади пикселя. Таким образом, при планировании эксперимента следует искать оптимум между качеством одной проекции и количеством проекций. На этот выбор будут влиять и свойства выбранного математического алгоритма реконструкции, который является важной частью самого томографического эксперимента.

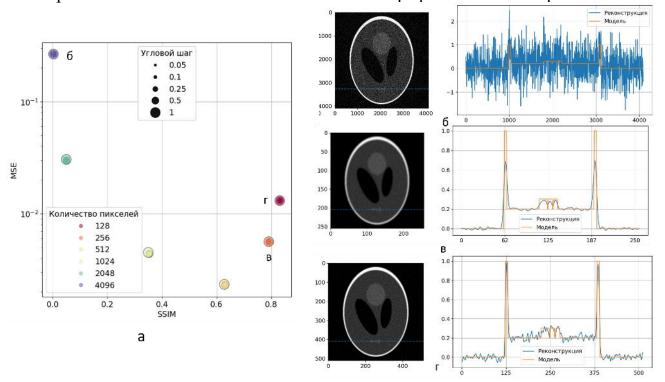


Рисунок 4: (а) Зависимость метрик SSIM и MSE от количества пикселей детектора и углового шага. (б,в,г) при количестве квантов 10^8 . Реконструкции при параметрах отмеченных на (а) буквами б,в,г.

В работе проведено моделирование томографического эксперимента при разных уровнях шума на исходных изображениях. В качестве модельного объекта использовался широко известный фантом Шеппа-Логана. При моделировании лабораторного эксперимента предполагается, что на одно томографическое исследование приходится 10⁸ квантов, а изменение углового шага поворота составляет 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 или 1 градус, так как именно эти значения часто применяются на практике. От количества углов поворота зависит количество квантов, приходящихся на одну проекцию, и качество реконструкции. А количество пикселей в детекторе (при фиксированном линейном размере детектора) варьируется в диапазоне 128, 256, 512, 1024, 2048 или 4096 штук. Чем больше количество пикселей, тем больше теоретическое пространственное

разрешение, но при этом меньше число квантов, приходящихся в каждый пиксель и больше количество шумов, обусловленных стохастической природой появления рентгеновских квантов. Проведя моделирование томографического эксперимента, такое значение параметров, чтобы значения критериев (среднеквадратичное отклонение, mean squared error) и SSIM (структурная similarity) точность изображения, structure были оптимальными. томографического восстановления использовался самый широко распространённый алгоритм реконструкции – метод свёртки и обратного проецирования (FBP).

На рис.4а показано значение коэффициентов MSE и SSIM в зависимости от количества углов и пикселей. Лучшими можно считать параметры, лежащие в правом нижнем угле рисунка (максимум SSIM, минимум MSE). Из проведённого эксперимента с малым числом квантов видно, что качество реконструкции больше зависит от количества пикселей детектора, чем от количества углов (при условии, что их достаточно для реконструкции). При большом количестве пикселей реконструкция является очень шумной (см. рис. 4б) в независимости от числа углов. Оптимальными, по предложенным критериям, можно считать реконструкции в точках "в" (см. рис. 4в) (оптимальный MSE) и "г" (см. рис. 4г) (оптимальный SSIM).

При моделировании томографического эксперимента на синхротронном источнике (до 10^{12} квантов на эксперимент) (см. рис. 5а) мы видим, что значение метрики SSIM приближается к 1 и оптимальными являются разрешения детектора 2048 и 4096 пикселей и угловой шаг 0.05 градуса.

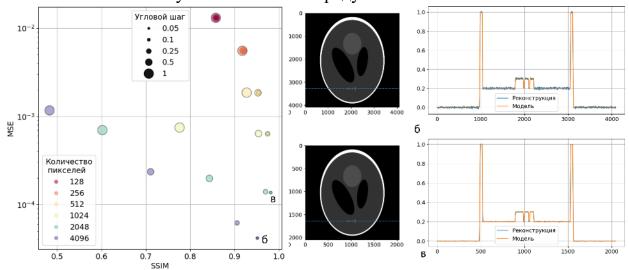


Рисунок 5: (а) Зависимость метрик SSIM и MSE от количества пикселей детектора и углового шага. (б,в) при количестве квантов 10^{12} . Реконструкции при параметрах отмеченных на (а) буквами б,в.

Проведённое моделирование показывает, что не всегда уменьшение пикселя детектора и увеличение числа углов является оптимальной стратегией проведения измерений. Проведение оптимизации параметров эксперимента на основе моделирования может повысить качество томографической реконструкции.

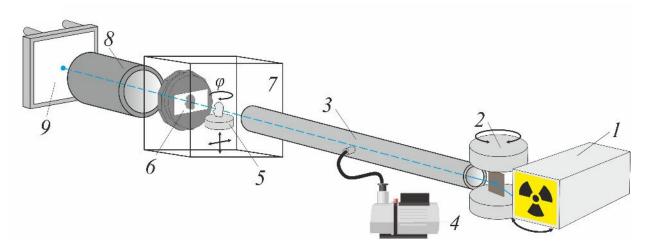


Рисунок 6: Схема рентгеновского микротомографа ТОМАС: 1 — источник рентгеновского излучения (рентгеновская трубка), 2 — блок монохроматора, 3 — вакуумный путь (коллиматор), 4 — вакуумный насос, 5 — изучаемый образец и система позиционирования, 6 — рентгеновский детектор XIMEA xiRAY11, 7 — зона локальной радиационной защиты, 8 — сцинтиллятор и оптическая система формирования изображения, 9 — сенсор рентгеновского излучения с системой считывания и охлаждения.

На основе рассчитанных геометрических схем и выбора оптимальных конструкционных решений был разработан и создан новый автоматизированный томограф для проведения регулярных исследований с возможностью реализовывать в дальнейшем новые схемы измерений. Основной целью при разработке этого прибора было создание "прибора с одной кнопкой". В этом приборе все перемещения исследуемого образца, установка режимов источника рентгеновского излучения, получение рентгеновских проекций, передача данных на сервер обработки и визуализации данных проходят в автоматическом режиме. Микротомограф получил название "ТОМАС" (томограф автоматизированный специальный) (рис.6, 7).

При выборе аппаратных составляющих узлов микротомографа была предусмотрена возможность их автоматизации.

Микротомографический комплекс состоит из следующих аппаратных блоков: источник рентгеновского излучения, блок управления заслонкой, система формирования рентгеновского пучка, блок позиционирования образца, детектор рентгеновского излучения, система радиационной безопасности. Все аппаратные модули автоматизированы через систему Tango и web интерфейс, что обеспечивает удалённый доступ к томографу и результатам измерений. Модуль предварительной обработки данных позволяет выполнять процедуру коррекции рентгеновских проекций: учёт темнового тока детектора и нормировка данных относительно интенсивности падающего излучения в отсутствии объекта. Модуль поиска угла наклона оси вращения объекта относительно столбцов детектора позволяет в автоматическом режиме исправлять некоторые ошибки юстировки микротомографа.



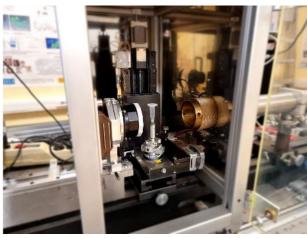


Рисунок 7: Фотография рентгеновского микротомографа ТОМАС. Слева - общий вид, справа - зона размещения образца

При проведении томографической реконструкции для упрощения математических операций предполагается, что ось вращения объекта вертикальна (параллельна столбцам детектора). Однако это не всегда так, и автором был разработан алгоритм поиска оси вращения объекта.

На рис. 8 показаны слои томографической реконструкции биологического объекта до и после предобработки рентгеновских проекций и коррекции наклона оси. Видно, что применённые коррекции позволили существенно улучшить качество томографической реконструкции: удалось избавиться от серповидных артефактов на поглощающих включениях и повысить пространственное разрешение.

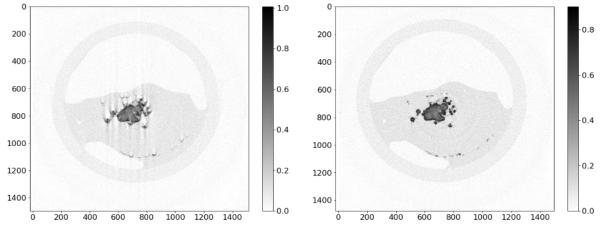


Рисунок 8: Слева - томографическая реконструкция слоя объекта без применения коррекций, справа - томографическая реконструкция того же слоя объекта после применения коррекций.

Исследования на монохроматичном излучении позволяют измерять истинное значение коэффициента поглощения. При этом, проводя томографические исследования на разных длинах волн и вычисляя контраст между различными областями образца, мы можем локализовать области, где химические элементы распределены неравномерно.

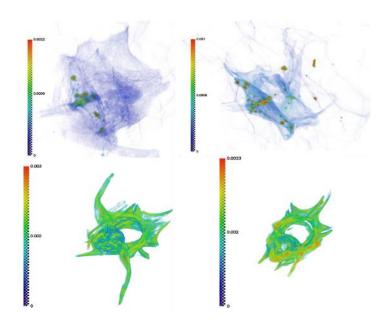


Рисунок 9: Томографическая реконструкция позвонков геккона: (сверху слева) образец F4-M2, (сверху справа) образец S4-M2, (снизу слева) образец F5-M3, (снизу справа) образец F4-M3. (цветовая шкала в mm^{-1}).

Это особенно важно для исследования таких объектов, где величина поглощения образца в среднем не меняется, но локально меняется химический состав. Такими объектами для исследования могут быть, например, образцы костной ткани животных, которые побывали в невесомости. Микротомографические исследования таких образцов могут быть эффективно дополнены локальными исследованиями пространственного распределения химических элементов методами рентгенофлуоресцентного анализа (РФА), растровой электронной микроскопии (РЭМ).

В работе приведено описание цикла проведённых нами исследовательских работ по изучению проксимальных хвостовых позвонков хрящепалого геккона (Chondrodactylus turneri) как гистологическими методами, так и физическими, включая рентгеновскую микротомографию на разных длинах волн (см. рис 9) и элементный анализ. Для проведения исследований методом селективной по химическому составу рентгеновской микротомографии проводились измерения биологических образцов на различных энергиях рентгеновского излучения (5.4, 8.0 и 12.0 кэВ). Проведенные исследования показали, что на периферийных участках исследуемых образцов не содержится элементов с атомным номером более 20 (что соответствует атомам кальция) или их концентрация меньше чувствительности метода. Это хорошо согласуется с данными растровой электронной микроскопии. Кроме того, обнаружено существенное уменьшение (в 3-5 раз) коэффициента поглощения рентгеновского излучения в образцах серии М2 (полёт на космическом аппарате "ФОТОН-М2") по сравнению с образцами серии М3 (полёт на космическом аппарате "ФОТОН-МЗ"). Это может говорить о том, что фиксация образцов после полета в космос проводилась в растворах, по-разному влияющих на структуру образцов. Уменьшение среднего коэффициента поглощения на образцах серии М2 позволило, однако, обнаружить в них области, поглощающие

существенно сильнее остальной костной ткани. Это может говорить о том, что именно в этих областях (расположенных ближе к центральному каналу позвонка) локализованы тяжелые элементы, обнаруженные методом РФА.

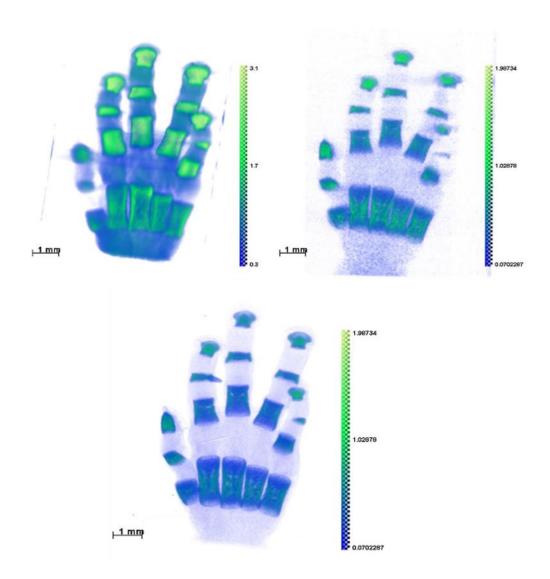


Рисунок 10: Томографические реконструкции кисти конечности с использованием трех различных длин волн рентгеновского излучения: а) $\lambda = 1.54A$, б) $\lambda = 0.71A$, в) $\lambda = 0.5A$.

Методика изучения биологических образцов с использованием монохроматичного излучения на разных энергиях была применена для исследования динамики развития костей кистей конечностей эмбрионов человека на разных стадиях эмбрионального развития (см рис 10).

В результате сравнительных экспериментов на различных источниках рентгеновского излучения было установлено, что для полноценного анализа дифференцирующихся биологических тканей необходимо использовать несколько длин волн, что позволяет изучать детали объектов, различающихся по величине поглощения рентгеновского излучения. Установлено, что для мягких эмбриональных тканей оптимальным является использование трубок с медным анодом, а для анализа оссифицированных элементов скелета с отложениями

гидроксиаппатита - с серебряным или молибденовым анодами. Сравнение полученных различным способом 3D реконструкций показало, что быстрый рост кисти руки происходит за счёт приэпифизарных зон диафизов, самих эпифизов и аналогичных областей дистальных фаланг пальцев. При этом самые дистальные участки пальцев содержат много внеклеточного матрикса и медленно увеличиваются в размерах.

<u>Главе 3</u> посвящена описанию методики моделирования, проведения и обработки фазоконтрастных томографических измерений на разработанном микротомографе "TOMAC" и других микротомографических установках.

В работе показано, что на микротомографе "TOMAC" можно проводить фазоконтрастные исследования биологических объектов в inline схеме фазового контраста. Для моделирования фазоконтрастных изображений использовался созданный в рамках совместной работы с сотрудниками Европейского лазера на свободных электронах (XFEL) программный пакет "WavePropaGator" (WPG), который представляет собой интерактивную программную среду (framework) для моделирования распространения когерентного и частично когерентного рентгеновского волнового фронта.

Разработанный программный пакет позволяет моделировать рентгеновские схемы, включающие оптические оптические следующие элементы: распространение излучения в свободном пространстве, щели, диафрагмы, эллиптические зеркала скользящего падения, тонкие линзы, зеркала с заданным отклонением профиля от идеальной поверхности, решетки с переменным шагом, кристаллические монохроматоры, составные преломляющие линзы (CRL). В качестве одного из применений WPG можно отметить моделирование распределения интенсивности на исследуемом образце на станции SCS на Европейском XFEL. В качестве оптических элементов в данном примере рассматриваются сдвигающее и распределительное зеркала доставки пучка, вертикальные зеркала монохроматора мягкого рентгеновского излучения, щели в вертикальном И горизонтальном промежуточных фокусах, микрофокусирующие зеркала Киркпатрика Баеза вблизи позиции образца.

В работе приведены примеры применения WPG для визуализации волновых фронтов XFEL на разных участках бимлайнов и расчёт фазоконтрастных изображений в реальных синхротронных измерениях. Для демонстрации визуализации, выполненной с применением WPG, проведён расчёт распределения интенсивности и фазы импульса XFEL на выходе ондулятора SASE3 с максимальной длиной активных сегментов 130 м, извлеченного из базы данных XPD и визуализированного пакетом WPG. Данные FEL были смоделированы с помощью кода FAST для энергии фотонов 800 эВ, заряда электронного пучка 250 пКл и энергии электронов 14 ГэВ. Можно заметить, что сдвиг положения центра пятна намного меньше, чем размер пятна, при этом импульс после конического ондулятора короче и более сколлимирован (рис. 11).

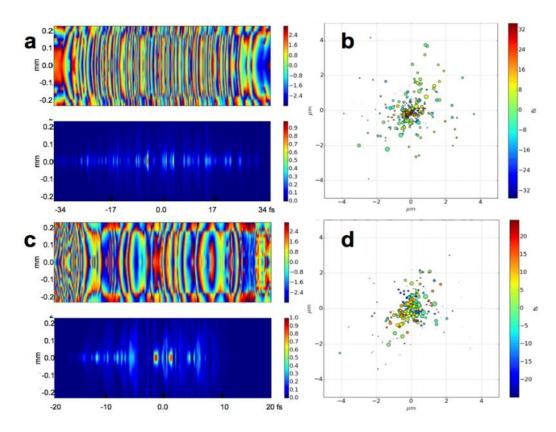


Рисунок 11: Пример визуализации волнового фронта выполненного WPG для ондулятора SASE3 с максимальной длиной активных сегментов 130 м (a, c): Вертикальные сечения фазы и интенсивности импульса; (b, d): смещение центра масс импульса от среза к срезу. Время срезов импульса выделено цветом, а интенсивность представлена размером маркеров.

Разработанная программа, кроме всего прочего, позволяет проводить моделирование изображений в фазоконтрастной томографии в inline схеме. микротомография позволяет Фазоконтрастная повысить контрастность реконструированного изображения за счёт интерференции излучения на объекте. Однако повышение контрастности изображений часто носит визуальный характер, на изображении. выражающийся подсвечивании границ изображение можно назвать "контурной" томографией. Яркие контуры позволяют визуально повысить качество слабоконтрастных изображений, что делает метод схожим с гистологической визуализацией. Однако, автоматическая сегментация таких изображений и извлечение морфологических характеристик объекта затруднительна.

В работе представлены результаты разработки метода автоматической сегментации фазоконтрастных микротомографических изображений с использованием как классических методов, так и методов с применением машинного обучения. Наиболее распространенным случаем классической сегментации изображения является сегментация с помощью пороговых значений. В случае с абсорбционной томографией, для автоматической сегментации необходимо построить гистограмму по численным значениям вокселей для реконструированного изображения исследуемого образца, а после этого рассчитать порог сегментации. Проведение сегментации по фазоконтрастным изображениям

таким способом часто даёт результат с низкой достоверностью, однако применение коррекции Паганина позволяет существенно повысить качество сегментации. Это проиллюстрировано на рис. 12, где показан пример сегментации микротомографического среза позвонка геккона, побывавшего в условиях космического полёта.

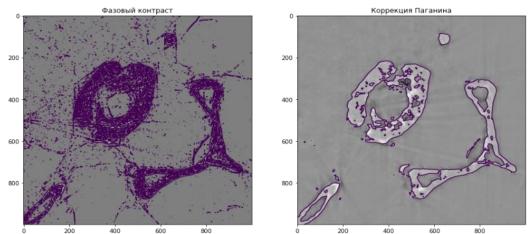


Рисунок 12: Пороговая сегментация фазоконтрастной реконструкции (слева) и после коррекции Паганина (справа).

Применение коррекции Паганина хорошо показывает себя при сегментации незашумлённых изображений. Если же мы посмотрим на сегментацию томографического среза целиком, то увидим, что кроме нужного нам образца выделились и границы парафина, в котором зафиксирован образец, и границы мягких тканей. Это затрудняет практический автоматический расчёт характеристик исследуемых объектов (в нашем случае костной ткани). Для идентификации нужных для исследования структур необходимо найти метод, позволяющий по морфологическим признакам отделить изучаемые объекты от шумов и элементов окружения образца.

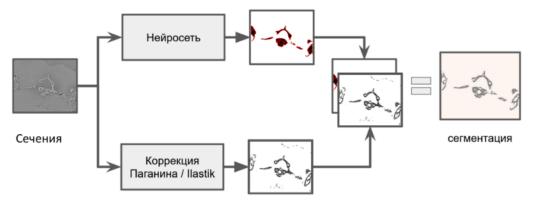


Рисунок 13: Принципиальная схема сегментации изображения комбинированным подходом.

Для решения этой задачи был разработан метод, объединяющий коррекцию Паганина с методами машинного обучения (Ilastik, U-Net), позволяющими отделить изображения интересующего нас образца от паразитных всплесков на изображении (см. рис 13).

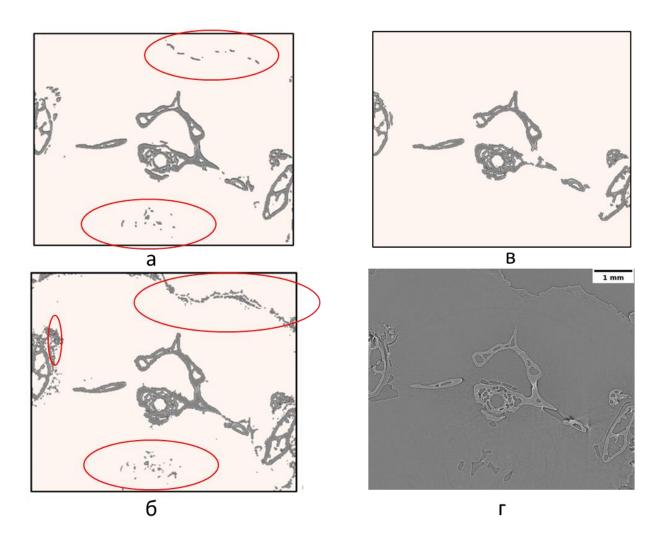


Рисунок 14: Сегментация образца различными методами: а) бинаризация после коррекции Паганина б) Ilastik в) нейросеть + бинаризация после коррекции Паганина. г) исходное изображение. Красными эллипсами показаны зоны, где неправильно детектированы области, содержащие исследуемый объект.

Ha примере обработки реконструированных фазоконтрастных микротомографических изображений образца позвоночной кости геккона, исследованной на синхротроне, показано, что все рассмотренные подходы показывают высокое качество сегментации образцов. Тем не менее при использовании разработанных ансамблевых подходов "Ilastik-нейросеть", "пороговая с коррекцией Паганина-нейросеть", результат сегментации может быть значительно улучшен с точки зрения достоверности и информативности (см рис.14). Более того, показано, что при использовании комбинации Ilastik-нейросеть также может быть упрощен и ускорен процесс исследования в целом.

Описанные выше методы интерпретации результатов рентгеновской фазоконтрастной микротомографии являются практическим инструментом научных исследований для визуализации различных объектов. Данный подход прежде всего актуален для изучения биологических тканей, где различия коэффициентов поглощения между элементами их внутренней структуры незначительны, и использование абсорбционной томографии затруднительно. В

работе описано одно из таких комплексных исследований - изучение элементов лимбической системы мозга человека (рис. 15).



Рисунок 15: (а) Фотография эпифиз головного мозга человека (ЭГМЧ). (b,c) Полученные на миротомографе «ТОМАС» изображение ЭГМЧ. Кальцификация мозга видна как белые пятна. Проекции кальцифицированной области ЭГМЧ в трех взаимно ортогональных направлениях показаны на рисунках (b) и (c) в виде черных точек.

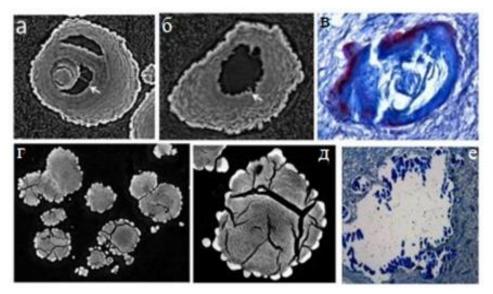


Рисунок 16: (а-в) Группа сосудистой деменции: серошкальное изображение среза фазоконтрастной томографии (а) конкремента с сегрегацией слоев. Стрелка указывает на внутренние связи, оставшиеся после сегрегации; (б) конкремент с полым ядром. Стрелка указывает на характерные неровности на поверхности конкремента; (в) гистологический срез (окрашивание по Маллори) конкремента ЭГМЧ; (г-е) группа болезни Альцгеймера: серошкальное РФКТ-изображение среза (г) конкремента с многочисленными крупными трещинами; (д) увеличение конкремента с глубокими трещинами; (е) гистологический срез (окрашивание по Маллори) образца с разрушенным конкрементом ЭГМЧ. (а-б) Эксперимент SYRMEP ELETTRA, размер вокселя $0.9 \times 0.9 \times 0.9 \times 0.9$ мкм³. (г, д) эксперимент PETRA III, DESY, размер вокселя $0.64 \times 0.64 \times 0.64$ мкм³.

Разрушение кальцифицрованных зон является признаком дегенерации эпифиз головного мозга человека (ЭГМЧ), наблюдаемой в патологических образцах при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Это указывает на то, что, по-видимому, формирование кальцификации ЭГМЧ при нейрогенеративных

заболеваниях является динамическим процессом, характеризующимся развитием и разрушением кальцифицированных зон эпифиза (см. рис 16). В работе указано два пути дегенерации кальцификации ЭГМЧ (разрушение конкрементов и нарушение их морфологической структуры), возможно, коррелирующие с нейродегенеративными заболеваниями.

В <u>Главе 4</u> описаны новые подходы для томографической реконструкции в рентгеновской микротомографии, разработанные автором для нестандартных геометрических конфигураций или условий эксперимента:

- томографическая реконструкция в случае, когда часть проекций повреждена, или объект не входит в поле зрения детектора целиком;
- реконструкция объектов, изменяющихся во времени;
- реконструкция структуры дефектов в кристаллических объектах, когда съёмка происходит в геометрии Лауэ (топо-томография);
- реконструкция дефектов на вогнутой поверхности в скользящей геометрии (шепчущая галерея)

В основе всех этих алгоритмов лежит идея о том, что отклонение проекций, рассчитанных от восстановленного томографического объёма (репроекций), от экспериментальных данных должно быть минимальным.

В классической схеме томографических измерений проекции изучаемого объекта должны полностью помещаться на детектор, иначе восстановление традиционными методами реконструкции не представляется возможным. В этой разработанный описан автором итерационный работы томографической реконструкции по неполным проекционным данным FOVEA (Field Of View Extension Algorithm, алгоритм расширения поля зрения), позволяющий проводить томографическую реконструкцию в случае, когда часть проекций повреждена, или объект не входит в поле зрения детектора целиком. FOVEA использует гипотезу о непротиворечивости цифрового описания объекта в областях с большим доверием в пространстве проекций (пространстве измерений) и в пространстве реконструкции. В этом разработанный алгоритм похож на метод реконструкции, применяемый в рентгеновской птихографии, где происходит восстановление объекта путем итерационного применения преобразования к объекту и его фурье-образу.

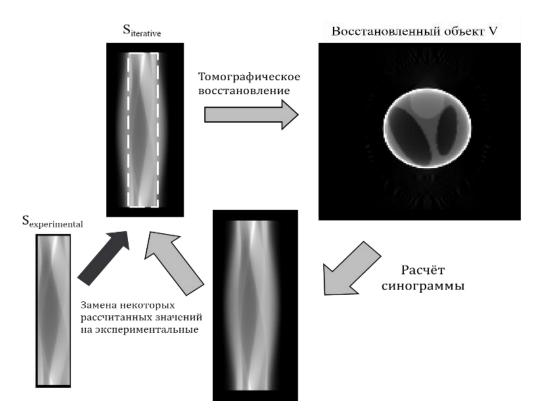


Рисунок 17: Пошаговая визуализация алгоритма итерационной реконструкции FOVEA.

Ниже приведена пошаговое описание разработанного алгоритма FOVEA (см. рис 17):

- **Шаг 0)** Создание нулевого приближения синограммы синограммы $S_{iterative}$, все значения которой равны нулю.
- **Шаг 1)** Замена значений $S_{iterative}$ на значения экспериментальной синограммы $S_{experimental}$, в той области, где известны значения $S_{experimental}$ (т.е. в пикселях P_T)
- **Шаг 2)** Восстановление объекта V из синограммы $S_{iterative}$, используя любой алгоритм томографической реконструкции (обратное преобразование Радона, в данном случае использовался алгоритм FBP).
- Шаг 3) Использование априорных данных об объекте. Если есть какая-либо информация ограничения априорная об объекте ИЛИ на значения восстанавливаемой функции, описывающей объект V (например, отсутствие отрицательных значений, значения вблизи границы области реконструкции должны быть близки к нулю, ограничения на максимальные значения и т.д.), то восстанавливаемой преобразования функции применяем (процедуры фильтрации) для выполнения описанных выше ограничений.
- **Шаг 4)** Выполнение процедуры прямого проецирования (прямое преобразование Радона) с целью вычислить синограмму $S_{iterative}$ от текущего значения реконструкции V.
- **Шаг 5)** Если разница между $S_{iterative}$ и $S_{experimental}$ ниже некоторого порога, тогда V наша искомая функция, иначе переходим к шагу 1.

В работе приводятся множественные примеры работы FOVEA на модельных и реальных объектах.

Для демонстрации работы алгоритма на реальных микротомографических данных приведём исследование структуры биологического объекта — децеллюляризованного бычьего перикарда, объекта, широко используемого в реконструктивной хирургии ввиду его широкой доступности и интересных для исследователей биомеханических характеристик.

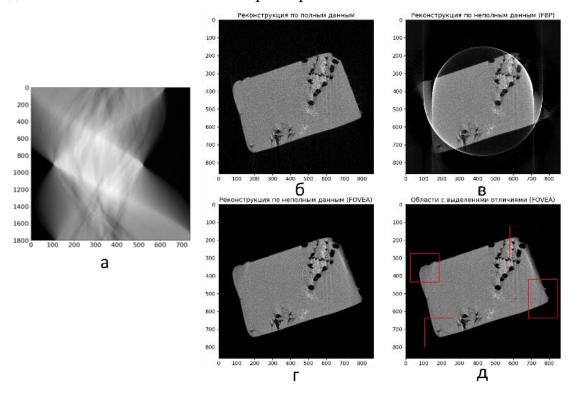


Рисунок 18: Пример восстановления реальных экспериментальных данных (а) Изображение синограммы, (б) восстановление методом FBP по полным данным (в) восстановление методом FBP по неполным данным, (г) восстановление алгоритмом FOVEA, (д) восстановление алгоритмом FOVEA с выделенными регионами, в которых существенно повысилось качество реконструкции.

Экспериментальная синограмма представлена на рис. 18а. Хорошо видно, что верхний левый и нижний правый углы синограммы обрезаны. Это свидетельство того факта, что полное изображение объекта не попало в поле зрения детектора. На рис. 18б показана реконструкция алгоритмом FBP по полным данным и по неполным данным рис. 18в. Хорошо видно, что во втором случае реконструкция выглядит разрушенной (присутствуют яркие полукольца, изображения углов объекта и боковых граней неразличимы). Алгоритм FOVEA позволил существенно улучшить реконструкцию рис. 18г. На рис. 18д красными рамками выделены те участки, где улучшение наиболее заметно.

Применение алгоритма FOVEA не ограничено только случаем, когда объект не помещается в поле зрения детектора, но позволяет проводить реконструкцию, когда повреждённые (недоверенные) пиксели находятся не по краям проекции, а в её центре. Кроме того, метод FOVEA позволяет строить зоны доверия и недоверия

на реконструированных изображениях, что повышает его ценность для реальных применений.

В работе также представлен итеративный метод реконструкции для случая, когда изучаемый объект изменятся во времени и на каждый шаг по времени у нас есть только одно изображение объекта. Этот метод исследования называется времяразрешающей или 4D-томографией и позволяет восстанавливать и визуализировать внутреннюю структуру объектов, в которых происходят динамические процессы. В данном разделе в качестве динамического процесса рассматривается заполнение пористого объекта жидкостью. Однако все рассуждения справедливы и для других процессов. Тут нужно оговориться, что, конечно, точно и достоверно восстановить структуру протекающего во времени процесса по ограниченному числу проекций невозможно, поэтому необходимо внести некоторые ограничения на исследуемый объект.

Предлагаемый алгоритм реконструкции изображений динамических процессов основан на следующих предположениях:

- 1. Мы предполагаем, что в процессе изменения исследуемого объекта количество материи в каждой пространственной точке не уменьшается со временем (процесс является монотонным). При рассмотрении случая заполнения образца жидкостью это означает, что в каждом элементарном объеме (вокселе) объекта количество жидкости не может уменьшаться. Это, например, справедливо при медленном заполнении пористой структуры жидкостью. Если жидкость зашла в пору, то пора уже никогда не будет пустой.
- 2. Мы получаем только одно проекционное изображение объекта в каждый момент времени при регистрации динамического процесса (заполнение объекта жидкостью).
- 3. Нам заранее известна структура той части объекта, которая заведомо не меняется при изучении объекта. Например, при исследовании заполнения объекта жидкостью мы предполагаем, что структура "пустого" объекта (матрикс) нам известна. Узнать эту структуру можно, например, сделав томографию объекта до начала его заполнения жидкостью. В дальнейшем мы предполагаем, что матрикс объекта будет неизменным, а поры изменяемой областью, т. е. областью, в которой будет происходить динамический процесс. Это условие не обязательно, но данные о неизменямой структуре объекта улучшают сходимость алгоритма за счет уменьшения количества обрабатываемых пространственных точек.

В описанном ниже эксперименте и моделировании используется приближение параллельной геометрии томографического измерения, т. е. источник находится достаточно далеко, чтобы считать падающие пучки излучения параллельными друг другу. В этом случае мы можем рассматривать 3D объект как набор горизонтальных 2D срезов, и в процессе работы алгоритма каждое такое пространственное сечение обрабатывается независимо от других. Алгоритм будет работать и в других геометриях измерения, однако это потребует больших вычислительных ресурсов

Последовательность шагов алгоритма:

Шаг 0. Инициализация данных.

Создаём N одинаковых синограмм $S_n \leftarrow S_e (n=1 \dots N)$, соответствующие начальному состоянию объекта (без жидкости). В ходе дальнейших шагов алгоритма синограммы S_n , $(n=1 \dots N)$ будут меняться.

Шаг 1. Использование экспериментальных данных.

Из эксперимента известно, что n-й ряд синограмм S_e соответствует углу проекции a_n , а n-й ряд в каждой синограмме S_n должен быть равен экспериментальным данным, соответствующим углу проекции a_n . Для каждого $n=1\dots N$, мы заменяем n-ю строку в синограмме S_n на n-ю строку в экспериментальной синограмме S_e . Остальные N-1 оставшихся строк остаются неизменными.

Шаг 2а. Реконструкция.

Вычисляем набор реконструкций \hat{R} с помощью алгебраического метода SIRT для каждой обновленной синограммы S_n .

Шаг 2b. Использование начальных условий.

Для каждого \bar{r} неизменяемой области заменяем значение $R_n(\bar{r})$ на $R_0(\bar{r})$, если известна реконструкция начального состояния объекта.

Шаг 3. Использование предварительной (априорной) информации о процессе.

Для каждого n и каждой точки \bar{r} изменяемой области объекта, проверяем условие неубывания количества материала. Если оно не выполняется, скорректируем соответствующие значения для каждого R_n , и сохранитм их в переменной \hat{R}^{iter} , которая содержит R_n^{iter} и будет использоваться на следующем шаге алгоритма:

$$R_n^{\text{iter}}(\bar{r}) = \min(R_n(\bar{r}), R_{n+1}(\bar{r}))$$

Проверка алгоритма была проведена на модельных и экспериментальных объектах. Предложенный алгоритм был протестирован для томографической реконструкции подъема вязкого масла в капилляре под действием силы поверхностного натяжения. Такой достаточно простой объект для исследования был выбран по нескольким причинам. Во-первых, он является прозрачным, поэтому можно визуально наблюдать изменение уровня жидкости в нём. Вовторых, движение жидкости в цилиндрическом капилляре можно рассчитать аналитически и сравнить с результатами 4D томографии. В-третьих, капилляр имеет маленькое сечение, что позволяет проводить расчёты относительно быстро.

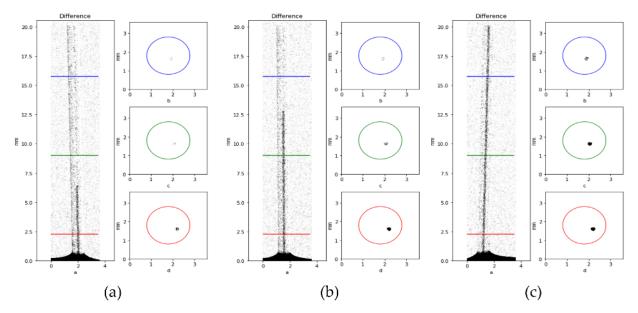


Рисунок 19: Изображения жидкости в капилляре, полученные из проекционных данных и реконструированные алгоритмом срезов объекта на высоте 2,4 мм (красный), 9 мм (зеленый) и 16 мм (синий) для временных точек (а) 380 с, (b) 1120 с и (с) 1500 с. Заполненная область соответствует темным точкам.

После обработки данных с помощью предложенного алгоритма мы получили реконструированные изображения горизонтальных срезов объекта во всех временных точках (рис. 19). Последующее соединение срезов в единый объект позволило получить 4D изображение капиллярного подъёма.

Следующий новый томографический алгоритм, предложенный в работе – алгоритм реконструкции в топо-томографии. В традиционной абсорбционной томографии контраст на изображении обусловлен поглощением рентгеновского излучения веществом. Задача же топо-томографии состоит в том, чтобы локализовать дефекты (дислокации, трещины и др.) в кристаллической структуре объектов. Зачастую эти дефекты несущественно отличаются по коэффициенту поглощения от изучаемого объекта и микротомография не может их выявить. Рентгеновская топография позволяет визуализировать такие дислокации, но интерпретация пространственной формы таких дислокаций и глубины их залегания является сложной, а иногда и неразрешимой задачей.

При проведении топо-томографической реконструкции в наших работах было использовано предположение, что изображение от исследуемого кристалла формируется в геометрии Лауэ, когда угол падения излучения равен углу отражения. На рис. 20 видно, что падающий пучок и прошедший через объект не совпадают по направлению. Это делает запись радоновских интегралов очень громоздкой. Для упрощения описания геометрии измерений был введён виртуальный источник рентгеновского излучения, лучи от которого смещены на двойной угол Брэгга относительно реального источника.

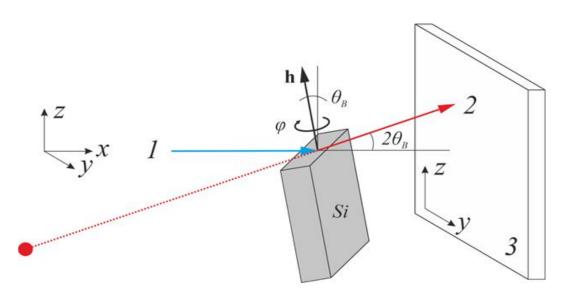


Рисунок 20: Схема топо-томографического эксперимента. 1 - монохроматический луч, - дифрагированный луч, 3 – двумерный детектор, φ - угол поворота образца, θ_B – угол Брэгга, \mathbf{h} - вектор дифракции.

Пусть пучок в плоскости xz падает на объект под углом Брэгга θ_B к оси x, тогда отраженный пучок лежит в плоскости xz. Объект вращается вокруг оси z с угловым шагом φ . Введем следующие обозначения: $P_{\varphi}(y,z)$ - экспериментальное рентгеновское изображение (интенсивность в точке детектора (y,z)), полученное при угле поворота объекта φ ; $X_n(x,y,z)$ - восстанавливаемый объект (трёхмерное распределение отражающей способности объекта) на n-ой итерации; $X_n^{\varphi}(x,y,z)$ - объект $X_n(x,y,z)$, повернутый на φ и θ_B ; $P'_{\varphi}(y,z)$ - рассчитанное изображение объекта X_n^{φ} (интенсивность в точке детектора (y,z)). Задачей топотомографической реконструкции является найти такой объект X_n , чтобы его проекции были максимально похожи на экспериментально измеренные, π . е. необходимо решить оптимизационную задачу для всех углов поворота объекта φ :

$$||P_{\varphi}(y,z) - P'_{\varphi}(y,z)||^2 \xrightarrow{\varphi} \min$$

Эта задача решалась с применением метода сопряжённых градиентов CGLS, реализованного в пакете ASTRA Toolbox.

Одной из сложностей при решении этой задачи является то, что при вращении исследуемого объекта угол между падающим пучком и вектором Бюргерса дислокаций может меняться и при этом будет меняться и яркость дифракционных изображений от проекции к проекции. Поэтому топо-томографическая реконструкция не позволяет сделать численную оценку яркости дефекта, но позволяет локализовать его в исследуемом образце.

В качестве объекта исследования был выбран монокристалл кремния с ориентацией (111) с искусственно введенными одиночными дислокациями. Исследуемый образец монокристалла Si устанавливали на гониометрическую головку. Для того чтобы ось вращения гониометра была параллельна выбранному вектору дифракции h[220], головку крепили на большом гониометре, который позволяет устанавливать горизонтальный угол наклона образца по отношению к падающему пучку (в данном случае, этот угол равен углу Брэгга $\theta_B = 10.66 \circ$).

Результат восстановления 3D-изображения дислокационной полупетли представлен на рис. 21.

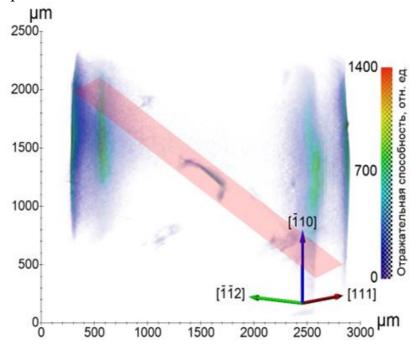


Рисунок 21: Результат восстановления отражательной способности кристалла, содержащего одиночную полупетлю. Показана плоскость скольжения дислокации типа {111}.

Таким образом, разработанный метод реконструкции позволил на лабораторном оборудовании с использованием метода рентгеновской топотомографии определить пространственное распределение одиночных дислокационных полупетель в кристаллах Si.

Кроме того, в этой главе описан разработанный и реализованный алгоритм томографической реконструкции для геометрии многократного отражения рентгеновского излучения от сферической поверхности в режиме полного внешнего отражения ("шепчущая галерея") (см. рис. 22).



Рисунок 22: Схема, иллюстрирующая эффект шепчущей галереи.

В этом режиме излучение распространяется вдоль исследуемой поверхности почти без потерь, если на поверхности нет дефектов или поглощающих объектов. При вращении сферической поверхности с регистрацией отражённых пучков на позиционный детектор возможно реализовать томографическую схему для исследуемой поверхности. Математическая визуализации трудность таких изображений что интерпретации заключается излучение распространяется вдоль поверхности по непрямолинейным траекториям. В работе удалось разработать алгоритм, позволяющий выполнить томографическую реконструкцию в такой геометрии.

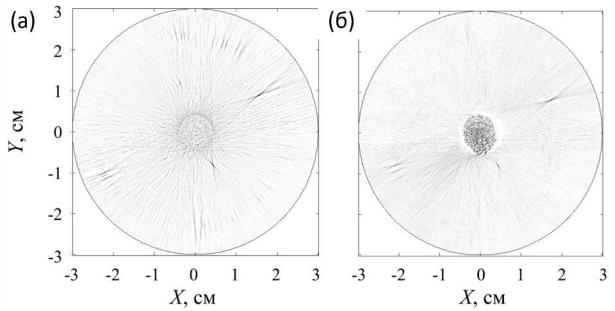


Рисунок 23. (а) реконструкция чистого зеркала; (б) реконструкция зеркала с отпечатком пальца. Степень почернения пропорциональна ослаблению пучка.

Применение разработанного метода к экспериментальным данным (рис. 23) позволило реконструировать изображение отпечатка пальца, нанесённого на поверхность исследуемого зеркала. На реконструкции (рис. 23а), видны дефекты обработки поверхности и артефакты, связанные с тем, что зеркало не полностью засвечивается рентгеновским пучком. Одним из наиболее неожиданных полученных результатов является восстановление отпечатка пальца (см. рис. 236), сделанного в центре зеркала. На реконструкции отчетливо видны папиллярные линии. Расстояния между папиллярными линиями, измеренные по результатам реконструкции, находятся в диапазоне от 0.2 до 0.5 мм, что совпадает с прямыми измерениями. Отметим, что дополнительных контрастирующих веществ при создании отпечатка не использовалось, а изображение, по всей видимости, формировалось тонким слоем жира, который имеет линейный коэффициент поглощения от $0,0002 \text{ мкм}^{-1}$ до $0,003 \text{ мкм}^{-1}$ в использованном диапазоне длин волн (от 1.2А до 3А). Ясно, что увидеть такой слабо поглощающий объект за счёт абсорбционного контраста в классической радиографии практически невозможно.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- 1. Методически разработан и экспериментально реализован метод лабораторной рентгеновской микротомографии на монохроматичном излучении в абсорбционном и фазовом контрасте для исследования объектов различной природы:
 - теоретической основой этого метода является рассмотрение взаимодействия рентгеновского излучения с веществом и математический аппарат, позволяющий осуществлять томографическую реконструкцию при различных геометриях сканирования;
 - проведено численное моделирование лабораторного микротомографа, позволившее оптимизировать параметры проведения томографического эксперимента и подтвердить возможность достижения необходимых параметров томографической реконструкции;
 - для практической реализации данного метода создан автоматизированный рентгеновский микротомограф, позволяющих проводить томографические измерения как на монохроматичном излучении с использованием кристаллов монохроматоров (характеристические линии 5.4, 8.0, 17.5 и 22.1 кэВ), так и на полихроматичном излучении (5–50 кэВ);
 - разработаны методы автоматического определения и коррекции геометрических и аппаратурных несогласованностей реального эксперимента и модели, заложенной в алгоритм томографической реконструкции (положение и наклон оси вращения, колебания интенсивности рентгеновского излучения), что позволило уменьшить количество артефактов и повысить точность восстановления исследуемых объектов;
 - показано, что разработанный микротомограф позволяет исследовать внутреннюю структуру образцов с разрешением до 10 мкм при поле зрения до 20 мм.
- 2. разработанного рамках подхода развита методика проведения фазоконтрастных измерений на лабораторных и синхротронных источниках. Разработан метод моделирования фазоконтрастных изображений объектов сложной формы методом распространения волнового фронта. Предложен ансамблевый метол сегментации фазоконтрастных томографических реконструкций, совмещающий классические подходы и машинное обучение. Это позволяет уменьшить количество артефактов фазоконтрастной рентгеновской томографии и повысить достоверность расчёта морфологических параметров исследуемых объектов.

На примере исследований элементов лимбической системы человека показано применение разработанных методов обработки фазоконтрастных томографических изображений. Проведенные исследования с разрешением до 0.64 мкм показывают, что, по-видимому, формирование кальцификации эпифиза

головного мозга человека является динамическим процессом, характеризующимся развитием и разрушением кальцифицированных зон эпифиза.

- 3. Разработан итерационный подход к томографической реконструкции при использовании экспериментальных рентгеновских данных в условиях, когда часть проекций повреждена, или объект не входит в поле зрения детектора целиком (алгоритм FOVEA). На модельных и экспериментальных данных FOVEA позволяет до 10 раз сократить ошибку реконструкции по сравнению с классическими алгоритмами реконструкции.
- 4. Разработан позволяющий реализован алгоритм, осуществлять реконструкцию объектов, изменяющихся во времени. С помощью разработанного томографической итерационного алгоритма реконструкции динамических процессов показано, что в некоторых случаях возможно провести трёхмерную реконструкцию динамического процесса имея только по одной рентгеновской проекции в каждый момент времени проведения измерения. На лабораторном источнике в модельном эксперименте достигнуто временное разрешение лучше 5 секунд. Совпадение с теоретическим расчетом по расчёту уровня заполнения вокселей не меньше 90%.
- 5. С применением так называемой схемы «виртуального источника излучения» развит подход, позволяющий осуществлять трёхмерную реконструкцию пространственного расположения дефектов в кристаллических объектах, когда съёмка происходит в геометрии Лауэ (топо-томография). На примере исследования дислокаций в кристалле кремния показана применимость алгоритма для исследования пространственной структуры дефектов в кристаллах с разрешением на уровне 10 мкм и показана возможность выявления и определения пространственного расположения единичной дислокации.
- 6. Разработан и реализован алгоритм томографической реконструкции для объектов на вогнутой поверхности в скользящей геометрии "шепчущей галереи". Показано, что с помощью предложенного подхода можно выявлять пространственное расположение дефектов на вогнутых сферических поверхностях, даже весьма слабо поглощающих по сравнению с основным материалом этих поверхностей либо поверхностных дефектов их структуры с латеральным разрешением на уровне 10 микрон и высотой/глубиной на уровне единиц нанометров.
- 7. С помощью предложенных аппаратурных и вычислительных методов проведено исследование ряда биологических объектов. Проведено комплексное исследование позвонков хрящепалого геккона и образцов костей кистей конечностей на монохроматичном рентгеновском излучении на энергиях 5.4, 8.0 и 12.0 кэВ. Показано, что исследования на монохроматичном излучении хорошо согласуются с данными растровой электронной микроскопии и рентгенофлуоресцентного анализа. На примере исследования образцов костей

кистей конечностей продемонстрировано, что предложенная методика измерений методом монохроматичной микротомографии может быть использована для картирования некоторых химических элементов ввиду отличия рентгеновского контраста на разных энергиях излучения.

Публикации по теме диссертации

- 1. Buzmakov A., Chukalina M., Dyachkova I., Ingacheva A., Nikolaev D., Zolotov D., Schelokov I. Enhanced Tomographic Sensing Multimodality with a Crystal Analyzer // Sensors. 2020. T. 20, №. 23. C. 6970.
- Buzmakov A., Krivonosov Y., Grigoriev M., Mogilevskiy E., Chukalina M., Nikolaev D., Asadchikov V. Iterative algorithm for 4d tomography reconstruction using a single projection per time step // IEEE Access. 2022. T. 10. C. 46963–46974.
- 3. Бузмаков А. В., Асадчиков В. Е., Золотов Д. А., Рощин Б. С., Дымшиц Ю. М., Шишков В. А., Чукалина М. В., Ингачева А. С., Ичалова Д. Е., Кривоносов Ю. С., Дьячкова И. Г., Балцер М., Касселе М., Чилингарян С., Копманн А. Лабораторные микротомографы: Конструкция и алгоритмы обработки данных // Кристаллография. 2018. Т. 63, № 6. С. 1007–1011.
- 4. *Бузмаков А. В., Асадчиков В. Е., Золотов Д. А., Чукалина М. В., Ингачева А. С., Кривоносов Ю. С.* Лабораторные рентгеновские микротомографы: Методы предобработки экспериментальных данных // Известия Российской академии наук. Серия физическая. 2019. Т. 83, № 2. С. 194–197.
- 5. Бузмаков А. В., Золотов Д. А., Чукалина М. В., Ингачёва А. С., Шешкус А. В., Асадчиков В. Е. Томографическая реконструкция при ограниченном поле зрения детектора // Сенсорные системы. 2020. Т. 34, № 3. С. 210—216.
- 6. Buzmakov A. V., Dunaev A. G., Krivonosov Y. S., Zolotov D. A., Dyachkova I. G., Krotova L. I., Tkov V. V., Bodey A. J., Asadchikov V. E., Popov V. K. Wide-Ranging Multitool Study of Structure and Porosity of PLGA Scaffolds for Tissue Engineering // Polymers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021. T. 13, №. 7, 7. C. 1021.
- 7. Гулимова В., Никитин В., Асадчиков В., Бузмаков А., и др.. Морфология толстопалого геккона (pachydactylus bibronii smith, 1846) после 16 суточного космического полёта // Морфология. 2006. Т. 4. С. 41.
- 8. Золотов Д. А., Асадчиков В. Е., Бузмаков А. В., Дьячкова И. Г., Суворов Э. В. Необычные X-образные дефекты в монокристалле кремния, возникающие под действием четырёхопорного изгиба // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. 2021. Т. 113, № 3. С. 161–167.
- 9. *Кривоносов Ю.*, *Бузмаков А.*, *Асадчиков В.*, *Федорова А.* "IN-LINE"-метод фазоконтрастной рентгеновской микротомографии с использованием

- широкофокусного лабораторного источника // Кристаллография. 2023. Т. 68, №. 2. С. 189–195.
- 10. Семенов А.А., Волков В.В., Забродин А.В., Горлевский В.В., Шевердяев М.С., Лизунов А.В., Брылёв Д.А., Аникин А.С., Демин А.В., Небера А.Л., Морозов И.А., Лесина И.Г., Козлова Е.В., Клыков С.С., Куприянов И.Б., Жиделёв А.И., Асадчиков В.Е., Бузмаков А.В., Рощин Б.С., Дадинова Л.А. и др. Исследование материалов на основе бериллия и сопоставление их рентгеновской гомогенности по данным малоуглового рассеяния// Кристаллография. 2018. Т. 63. № 6. С. 866-875.
- 11. Семенов А.А., Забродин А.В., Горлевский В.В., Шевердяев М.С., Лизунов А.В., Брылёв Д.А., Аникин А.С., Клыков С.С., Козлова Е.В., Лесина И.Г., Небера А.Л., Морозов И.А., Демин А.В., Бузмаков А.В., Дымииц Ю.М., Волков В.В., Жигалина О.М., Конарев П.В., Хмеленин Д.Н., Серегин А.В. и др. Опыт создания отечественных составных рефракционных линз, изготовленных из бериллия // Кристаллография. 2017. Т. 62. № 1. С. 17-22.
- 12. Кривоносов Ю. С., Бузмаков А. В., Григорьев М. Ю., Русаков А. А., Дымииц Ю. М., Асадчиков В. Е. Лабораторный конусно-лучевой рентгеновский микротомограф // Кристаллография. 2023. Т. 68, № 1. С. 160–165.
- 13. Андреев А. В., Асадчиков В. А., Бузмаков А. В., Коновко А. А., Кузин С. В., Перцов А. А., Пономарев Ю. В., Сенин Р. А., Смирнов И. С., Шестов С. В., Шкурко В. Н. Двумерное увеличение изображения в рентгеновском микроскопе асимметричного отражения // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. 2007. Т. 85, № 1. С. 106–110.
- 14. Анисимов, Н. П., Д. А. Золотов, А. В. Бузмаков, И. Г. Дьячкова, и В. Е. Асадчиков. Исследование ростовых дефектов в кубических монокристаллах синтетического алмаза методом рентгеновской топо-томографи // Кристаллография 2023 Т. 68, N_2 . 4— С. 507-513.
- 15. *Асадчиков В. Е., Бузмаков А. В., Золотов Д. А., Сенин Р. А., Геранин А. С.* Лабораторные рентгеновские микротомографы на монохроматическом излучении // Кристаллография. 2010. Т. 55, № 1. С. 167–176.
- 16. Асадчиков В. Е., Бузмаков А. В., Золотов Д. А., Якимчук И. В. Микротомография взгляд в невидимое // Природа. 2014. №. 2. С. 9—17.
- 17. Асадчиков В. Е., Бабак В. Г., Бузмаков А. В., Дорохин Ю. П., Глаголев И. П., Заневский Ю. В., Зрюев В. Н., Кривоносов Ю. С., Мамич В. Ф., Мосейко Л. А., Мосейко Н. И., Мчедлишвили Б. В., Савельев С. В., Сенин Р. А., Смыков Л. П., Тудоси Г. А., Фатеев В. Д., Черненко С. П., Черёмухина Г. А., Черёмухин Е. А.

- $u \partial p$. Рентгеновский дифрактометр с подвижной системой излучательдетектор // Приборы и техника эксперимента. 2005. №. 3. С. 99.
- 18. Асадчиков В. Е., Сенин Р. А., Благов А. Е., Бузмаков А. В., Гулимова В. И., Золотов Д. А., Орехов А. С., Осадчая А. С., Подурец К. М., Савельев С. В., Серегин А. Ю., Терещенко Е. Ю., Чукалина М. В., Ковальчук М. В. Сопоставление данных рентгеновской микротомографии и флуоресцентного анализа при изучении структурной организации костной ткани // Кристаллография. 2012. Т. 57, № 5. С. 782.
- 19. Асадчиков В. Е., Asadchikov V. Ye., Бузмаков А. В., Видтакоv А. V., Золотов Д. А., Zolotov D. А., Якимчук И. В., Сенин Р. А., Дудчик Ю. И., Смирнов И. С., Коновко А. А., Савельев С. В., Гулимова В. И. Томографические методы исследования микрообъектов и изогнутых поверхностей // Мир измерений. 2012. $\mathfrak{N}\underline{\circ}$. 6. С. 22–31.
- 20. Bukreeva I., Asadchikov V., Buzmakov A., Chukalina M., Ingacheva A., Korolev N. A., Bravin A., Mittone A., Biella G. E. M., Sierra A., Brun F., Massimi L., Fratini M., Cedola A. High resolution 3D visualization of the spinal cord in a post-mortem murine model // Biomedical Optics Express. 2020. T. 11, № 4. C. 2235–2253.
- 21. Bukreeva I., Junemann O., Cedola A., Palermo F., Maugeri L., Provinciali G. B., Pieroni N., Sanna A., Otlyga D. A., Buzmakov A., Krivonosov Y., Zolotov D., Chukalina M., Ivanova A., Saveliev S., Asadchikov V., Fratini M. Investigation of the human pineal gland 3D organization by X-ray phase contrast tomography // Journal of Structural Biology. 2020. T. 212, № 3. C. 107659.
- 22. Bukreeva I., Junemann O., Cedola A., Brun F., Longo E., Tromba G., Wilde F., Chukalina M. V., Krivonosov Y. S., Dyachkova I. G., Buzmakov A. V., Zolotov D. A., Palermo F., Gigli G., Otlyga D. A., Saveliev S. V., Fratini M., Asadchikov V. E. Micromorphology of pineal gland calcification in age-related neurodegenerative diseases // Medical Physics. 2022. C. mC.16080.
- 23. Bukreeva I., Gulimova V. I., Krivonosov Y. S., Buzmakov A. V., Junemann O., Cedola A., Fratini M., Maugeri L., Begani Provinciali G., Palermo F., Sanna A., Pieroni N., Asadchikov V. E., Saveliev S. V. The study of the caudal vertebrae of thick-toed geckos after a prolonged space flight by x-ray phase-contrast micro-CT // Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023. T. 12, № 19, 19. C. 2415.
- 24. Buzmakov A., Chukalina M., Nikolaev D., Gulimova V., Saveliev S., Tereschenko E., Seregin A., Senin R., Zolotov D., Prun V., Shaefer G., Asadchikov V. Monochromatic computed microtomography using laboratory and synchrotron sources and X-ray fluorescence analysis for comprehensive analysis of structural changes in bones // Journal of Applied Crystallography. 2015. T. 48.

- 25. Chukalina M. V., Khafizov A. V., Kokhan V. V., Buzmakov A. V., Senin R. A., Uvarov V. I., Grigoriev M. V. Algorithm for post-processing of tomography images to calculate the dimension-geometric features of porous structures // Computer Optics. 2021. T. 45, № 1. C. 110–121.
- 26. Чукалина М. В., Бузмаков А. В., Ингачева А. С., Шабельникова Я. Л., Асадчиков В. Е., Букреева И. Н., Николаев Д. П. Анализ результатов томографической реконструкции объектов с сильно поглощающими включениями по проекциям, собранным в полихроматических условиях // Информационные технологии и вычислительные системы. 2020. Т. 3. С. 49–61.
- 27. Чукалина М. В., Ингачева А. С., Бузмаков А. В., Кривоносов Ю. С., Асадчиков В. Е., Николаев Д. П. Аппаратно-программный томографический комплекс: Использование регуляризирующих процедур при реконструкции // Известия Российской академии наук. Серия физическая. 2019. Т. 83, №. 2. С. 198–202.
- 28. Faenov A. Y., Pikuz T. A., Mabey P., Albertazzi B., Michel Th., Rigon G., Pikuz S. A., Buzmakov A., Makarov S., Ozaki N., Matsuoka T., Katagiri K., Miyanishi K., Takahashi K., Tanaka K. A., Inubushi Y., Togashi T., Yabuuchi T., Yabashi M., Casner A., Kodama R., Koenig M. Advanced high resolution x-ray diagnostic for HEDP experiments // Scientific Reports 2018. T. 8, № 1. C. 16407.
- 29. Геранин А. С., Бузмаков А. В., Волков Ю. О., Золотов Д. А., Рощин Б. С., Якимчук И. В., Асадчиков В. Е., Смирнов И. С., Шкурко В. Н. Реализация рентгеновских томографических схем с применением различных кристалловмонохроматоров // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2011. Т. 77, №. 10. С. 41–44.
- 30. *Григорьев А.Ю., Бузмаков А.В.* Корректировка изменений прямого пучка при получении рентгеновских томографических изображений с помощью глубоких сверточных нейросетей // Известия РАН. Серия физическая. 2023. Т. 87, № 5. С. 685–691.
- 31. *Grigorev V. A., Konarev P. V., Zolotov D. A., Buzmakov A. V.* Modeling of polygonal half–loops dislocations in silicon single crystal using X–ray diffraction topo–tomography data // J. Phys.: Conf. Ser. 2021. T. 2036, № 1. C. 012015.
- 32. Grigoriev M., Zolotov D., Ingacheva A., Buzmakov A., Dyachkova I., Asadchikov V., Chukalina M. Crystal Analyzer Based Multispectral Microtomography Using CCD-Sensor // Sensors. 2023. T. 23, № 14. C. 6389.
- 33. Григорьев М.В., Кривоносов Ю.С., Бузмаков А.В., Чукалина М.В., Асадчиков В.Е., Уваров В.И. Влияние спектра рентгеновского излучения на результат

- томографической реконструкции пористых керамических мембран. // Кристаллография. 2021—Т. 66(6) —С. 949-58.
- 34. Гулимова В., Кривоносов Ю. С., Бузмаков А., Золотов Д., Букреева И., Солдатов П., Асадчиков В., Савельев С. Влияние 12-дневного космического полета на кости скелета и поведение монгольских песчанок // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020. Т. 56, № 7. С. 762—762.
- 35. Gulimova V., Proshchina A., Kharlamova A., Krivova Y., Barabanov V., Berdiev R., Asadchikov V., Buzmakov A., Zolotov D., Saveliev S. Reptiles in space missions: Results and perspectives // International Journal of Molecular Sciences. 2019. T. 20, № 12. C. 3019.
- 36. 1. Fortmann-Grote C., Buzmakov A., Jurek Z., Loh N.-T.D., Samoylova L., Santra R., Schneidmiller E.A., Tschentscher T., Yakubov S., Yoon C.H., Yurkov M.V., Ziaja-Motyka B., Mancuso A.P. Start-to-end simulation of single-particle imaging using ultra-short pulses at the European X-ray Free-Electron Laser // IUCrJ, 2017, Vol. 4. 560-568.
- 37. *Ингачева А. С., Бузмаков А. В.* Методы предобработки томографических изображений с учётом термической нестабильности рентгеновской трубки // Автометрия. 2019. Т. 55, № 2. С. 42–53.
- 38. *Ivanov D. A., Chukalina M. V., Ingacheva A. S., Buzmakov A. V., Krivonosov Y. S., Shabelnikova Y. L., Nikolaev D. P.* Automatic Object Detection on Tomographic Projections // Journal of Surface Investigation. 2020. T. 14, № 5. C. 978–990.
- 39. *Kaercher V.*, *Roling S.*, *Samoylova L.*, *Buzmakov A.*, *Zastrau U.*, *Appel K.*, *Yurkov M.*, *Schneidmiller E.*, *Siewert F.*, *Zacharias H.* Impact of real mirror profiles inside a split-and-delay unit on the spatial intensity profile in pump/probe experiments at the European XFEL // Journal of Synchrotron Radiation. 2021. T. 28, № 1. C. 350–361.
- 40. Кохан В. В., Григорьев М. В., Бузмаков А. В., Уваров В. И., Ингачёва А. С., Чукалина М. В. Метод коррекции КТ изображений пористых структур для повышения качества бинаризации // Сенсорные системы 2020. Т. 34, № 2. С. 147–155.
- 41. Krivonosov Y.S., Gulimova V.I., Buzmakov A.V., Zolotov D.A., Cedola A., Bukreeva I., Asadchikov V.E., Saveliev S.V. Micro-CT Study of Mongolian Gerbil Humeral Bone After Prolonged Spaceflight Based on a New Algorithm for Delimitation of Long-Bone Regions // Frontiers in Physiology. 2021. T. 12. C. 2161.
- 42. Кривоносов Ю.С., Асадчиков В.Е., Бузмаков А.В. Получение фазоконтрастных изображений в полихроматическом рентгеновском пучке

- на лабораторном источнике // Кристаллография. 2020. Т. 65, № 4. С. 509—514.
- 43. Labis V., Bazikyan E., Zhigalina O., Sizova S., Oleinikov V., Khmelenin D., Dyachkova I., Zolotov D., Buzmakov A., Asadchikov V., Khaidukov S., Kozlov I. Assessment of dental implant surface stability at the nanoscale level // Dental Materials. 2022. №38(6) —C. 924-934
- 44. *Макаров С. С., Пикуз С. А., Пикуз Т. А., Бузмаков А. В.* Выбор геометрии эксперимента при определении волновых свойств излучения рентгеновского лазера дифракционным методом // Вестник Объединенного института высоких температур. 2018. Т. 1, № 1. С. 136–139.
- 45. Makarov S. S., Pikuz T. A., Buzmakov A. V., Chernyaev A. P., Mabey P., Vinci T., Rigon G., Albertazzi B., Casner A., Bouffetier V., Kodama R., Katagiri K., Kamimura N., Umeda Y., Ozaki N., Falize E., Poujade O., Togashi T., Yabashi M., Yabuuchi T., Inubushi Y., Miyanishi K., Sueda K., Manuel M., Gregori G., Koenig M., Pikuz S. A. X-ray radiography based on the phase-contrast imaging with using LiF detector // J. Phys.: Conf. Ser. 2021. T. 1787, № 1. C. 012027.
- 46. *Meshkov A., Khafizov A., Buzmakov A., Bukreeva I., Junemann O., Fratini M., Cedola A., Chukalina M., Yamaev A., Gigli G., Wilde F., Longo E., Asadchikov V., Saveliev S., Nikolaev D.* Deep Learning-Based Segmentation of Post-Mortem Human's Olfactory Bulb Structures in X-ray Phase-Contrast Tomography // Tomography. 2022. T. 8, № 4. C. 1854–1868.
- 47. Nikitin V. B., Gulimova V. I., Ilyin E. A., Asadchikov V. E., Buzmakov A. V., Okshtein I. L., Saveliev S. V. Comparative analysis of the skeletal changes in tetrapods after brief influence of microgravity. // Journal of gravitational physiology. 2007. T. 14, № 1.— C. 103-4.
- 48. Прун В. Е., Бузмаков А. В., Чукалина М. В. Рентгеновская томография в условиях полихроматического зондирования: Использование знаний о мультикомпонентности в методе реконструкции // Кристаллография. 2019. Т. 64, № 1. С. 161–166.
- 49. Roling S., Zacharias H., Samoylova L., Sinn H., Tschentscher T., Chubar O., Buzmakov A., Schneidmiller E., Yurkov M. V., Siewert F., Braun S., Gawlitza P. Time-dependent wave front propagation simulation of a hard x-ray split-and-delay unit: Towards a measurement of the temporal coherence properties of x-ray free electron lasers // Physical Review Special Topics Accelerators and Beams. 2014. T. 17, № 11.
- 50. *Samoylova L., Buzmakov A., Chubar O., Sinn H.* WavePropaGator: Interactive framework for X-ray free-electron laser optics design and simulations // Journal of Applied Crystallography. 2016. T. 49, № 4.

- 51. Савельев С. В., Гулимова В. И., Барабанов В. М., Прощина А. Е., Куртова А. И., Кривова Ю. С., Харламова А. С., Бузмаков А. В., Золотов Д. А., Сенин Р. А., Хлебников А. С., Окштейн И. Л., Асадчиков В. Е. Исследование хрящепалых гекконов и хвостовых позвонков мышей // "Бион-М1" / ред. Иванович Г. А. Москва ИМБП РАН, 2016. С. 298–306.
- 52. Сенин Р. А., Хлебников А. С., Вязовецкова А. Е., Блинов И. А., Голубицкий А. О., Казаков И. В., Воробьев А. А., Бузмаков А. В., Асадчиков В. Е., Шишков В. А., Мухамеджанов Э. Х., Ковальчук М. В. Модернизированная станция "рентгеновская топография и микротомография" на курчатовском источнике синхротронного излучения // Кристаллография. 2013. Т. 58, N = 3. С. 510.
- 53. Shiryaev A. A., Zolotov D. A., Suprun O. M. M., Ivakhnenko S. A., Averin A. A., Buzmakov A. V., Lysakovskyi V. V., Dyachkova I., Asadchikov V. E. Unusual type of extended defects in synthetic High Pressure High Temperature diamonds // CrystEngComm. The Royal Society of Chemistry, 2018. C. 7700-7705.
- 54. Савельев С.В., Асадчиков В.Е., Бузмаков А.В., Золотов Д.А., Гулимова В.И., Сенин Р.А. Рентгеновская микротомография и рентгено-флуоресцентный анализ кисти плодов человека 11-21-й недель развития // Клиническая и экспериментальная морфология, 2015, \mathbb{N}_2 1, С. 38-42.
- 55. Якимчук И. В., Бузмаков А. В., Андреев А. В., Асадчиков В. Е. Исследование качества вогнутых сферических поверхностей скользящим пучком рентгеновского излучения // Кристаллография. 2012. Т. 57, N2. С. 341.
- 56. Якимчук И. В., Бузмаков А. В., Андреев А. В., Асадчиков В. Е. Особенности диагностики качества вогнутых сферических поверхностей скользящим рентгеновским пучком // Журнал технической физики. 2014. Т. 84, №. 1. С. 145–149.
- 57. Якимчук И. В., Бузмаков А. В., Андреев А. В., Асадчиков В. Е. Рентгеновское томографическое изображение депозита на сферической поверхности // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. 2011. Т. 94, №. 9. С. 738–741.
- 58. Yoon C. H., Yurkov M. V., Schneidmiller E. A., Samoylova L., Buzmakov A., Jurek Z., Ziaja B., Santra R., Loh N. D., Tschentscher T., Mancuso A. P. A comprehensive simulation framework for imaging single particles and biomolecules at the European X-ray Free-Electron Laser // Scientific Reports. 2016. T. 6, № 1. C. 24791.
- 59. Bulatov K., Chukalina M., Kutukova K., Kohan V., Ingacheva A., Buzmakov A., Arlazarov V.V., Zschech E. Monitored Tomographic Reconstruction—An

- Advanced Tool to Study the 3D Morphology of Nanomaterials // Nanomaterials 2021 T. 11 —№ 10, C. 2524.
- 60. *Zolotov D., Buzmakov A., Grigoriev M., Schelokov I.* Dual-energy crystal-analyzer scheme for spectral tomography // Journal of Applied Crystallography. 2020. T. 53, № 3. C. 781–788.
- 61. Золотов Д. А., Бузмаков А. В., Асадчиков В. Е., Волошин А. Э., Шкурко В. Н., Смирнов И. С. Исследование внутренней структуры монокристалла фторида лития методом рентгеновской топо-томографии в лабораторных условиях // Кристаллография. 2011. Т. 56, № 3. С. 426–430.
- 62. Золотов Д. А., Асадчиков В. Е., Бузмаков А. В., Волков В. В., Дьячкова И. Г., Конарев П. В., Григорьев В. А., Суворов Э. В. Новые подходы к трёхмерной реконструкции дислокаций в кремнии по данным рентгеновской топотомографии // Успехи физических наук. 2023. Т. 193, № 9. С. 1001—1009.
- 63. Золотов Д. А., Асадчиков В. Е., Бузмаков А. В., Дьячкова И. Г., Кривоносов Ю. С., Чуховский Ф. Н., Суворов Э. В. Рентгеновская дифракционная томография с применением лабораторных источников для исследования одиночных дислокаций в слабопоглощающем монокристалле кремния // Автометрия. 2019. Т. 55, № 2. С. 28–35.
- 64. Золотов Д. А., Бузмаков А. В., Елфимов Д. А., Асадчиков В. Е., Чуховский Ф. Н. Возможность выявления пространственного расположения одиночных дислокаций методом топо-томографии на лабораторных установках // Кристаллография. 2017. Т. 62, № 1. С. 12–16.
- 65. Alexandrovskaya Y.M., Baum O., Yuzhakov A., Svistushkin V.M., Buzmakov A., Krivonosov Y.S., Roshchin B.S., Zolotov D.A. Infrared Laser Effect on Healthy and Ossified Costal Cartilage: The Development of Stable Load-Bearing Autoimplants // Lasers in Surgery and Medicine, 2021, T. 53 № 2 C. 275-283.

Результаты интеллектуальной деятельности полученные при выполнении работы над диссертацией

- 1. Асадчиков В.Е., Бузмаков А.В., Дымшиц Ю.М., Золотов Д.А., Шишков В.А. Установка для топо-томографических исследований образцов // Патент на изобретение RU 2674584 C1, 11.12.2018. Заявка № 2017144083 от 15.12.2017.
- 2. Скибина Ю.С., Скибина Н.Б., Шувалов А.А., Чайников М.В., Силохин И.Ю., Асадчиков В.Е., Бузмаков А.В. Способ изготовления зонных пластин // Патент на изобретение RU 2793078 C1, 28.03.2023. Заявка № 2022126748 от 14.10.2022.