

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи



Макаркин Михаил Андреевич

**СИСТЕМЫ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ  
ПОИСКА И ВЫДЕЛЕНИЯ РЕДКИХ ОБЪЕКТОВ:  
МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ И  
СИГНАЛОВ**

Специальность 1.5.2 —

«Биофизика»

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доцент, к.ф-м.н

Браташов Даниил Николаевич

Саратов — 2023

## Оглавление

	Стр.
<b>Введение</b> . . . . .	4
<b>Глава 1. Проблема удаления искажений изображения, получаемого с микроскопа.</b> . . . . .	12
1.1 Введение . . . . .	12
1.2 Типы деконволюции . . . . .	15
1.3 Классификация методов деконволюции . . . . .	17
1.4 Применение глубокого обучения для задачи деконволюции . . . . .	21
1.5 Особенности обучения, тестирования и проверки в глубоком обучении . . . . .	32
1.6 Методы деконволюции на основе оптимизации . . . . .	34
1.7 Заключение . . . . .	37
<b>Глава 2. Материалы и методы</b> . . . . .	39
2.1 “Схема лабораторной установки для проведения исследований” . . . . .	39
2.2 Оптические характеристики светового листа . . . . .	42
2.3 Вычислительные мощности и программное обеспечение . . . . .	47
2.4 Данные . . . . .	48
<b>Глава 3. Задача деконволюции</b> . . . . .	49
3.1 Обоснование выбора метода и фундаментальные основы нейронных сетей. . . . .	49
3.2 Извлечение PSF из классифицирующей и сегментирующих нейросетей. . . . .	57
3.3 Деконволюция как передача пространственных признаков(перенос стиля). . . . .	61
3.4 Вопрос о высокочастотных компонентах изображения. . . . .	70
3.5 Современные методы переноса стиля. . . . .	72
3.6 Рассмотрение метода произвольного переноса стиля с мультиадаптацией. . . . .	77

<b>Глава 4. Анализ динамики флуоресцирующих объектов в кровотоке</b> . . . . .	83
4.1 Введение . . . . .	83
4.2 Алгоритм Сузуки и формула Грина . . . . .	84
4.3 Переход к первым производным . . . . .	88
<b>Глава 5. Движение магнитных объектов в капилляре в поле постоянного магнита</b> . . . . .	93
<b>Заключение</b> . . . . .	98
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> . . . . .	102
<b>Словарь терминов</b> . . . . .	103
<b>Список литературы</b> . . . . .	104
<b>Список рисунков</b> . . . . .	127

## Введение

**Актуальность.** Актуальность данной работы заключается в слабой на данный момент проработке существующих техник наблюдения за посторонними объектами в кровотоке. Некоторые опасные заболевания, такие как меланома (и прочие виды рака) или малярия, характеризуются выделением специфических агентов в кровотоки, таких как зараженные паразитами эритроциты, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и т.п. [1], [2], бактерии [3]. Своевременное обнаружение этих агентов позволит бороться с этими заболеваниями на ранней стадии развития, что снижает ущерб для пациентов. Есть и другие задачи в биофизике и биомедицине, в таких областях как иммунология, гематология, онкология, микробиология, где так же очень часто требуется использовать различные методы для изучения клеток, причем возможно более крупных их популяций. К таким задачам можно отнести анализ клеточного цикла [4], исследование влияния лекарственного препарата на клетки [5]. Сюда относятся и задачи, связанные с развитием систем адресной доставки лекарств с помощью различных типов микрокапсул [6]. Недостаточно развитые техники наблюдения и визуализации не позволяют исследовать в полной мере их биодegradацию, способность к образованию агрегатов и их устойчивость, реакцию клеток крови на них (иммунный ответ). Это в значительной степени замедляет внедрение в медицинскую практику уже существующих и хорошо отработанных техник создания носителей лекарств и их дистанционной доставки.

Поиск редких объектов в кровотоке для ранней диагностики онкологических заболеваний занимает в этом ряду особое место [7]. Однако, концентрация аномальных объектов в крови как правило очень низка, порядка 10 - 1000 объектов на 1 мл цельной крови, при том, что общее количество клеток в таком объеме достигает  $10^9$  [8]. Так их как скорость появления в кровотоке может колебаться [9], существует вероятность вовсе не обнаружить объекты во взятой у пациента пробе. Поэтому, для обеспечения статистической значимости экспериментов с детектированием редких объектов в кровотоке, необходимо проверять большие объемы крови. Для этого хорошо подходит проточная цитометрия [10], в том числе с визуализацией (ПЦВ) [11].

Наиболее высокой пропускной способности в цитометрии можно добиться при отказе от визуализации клеток. Однако, при этом возникают проблемы с надежной классификацией объектов. Как правило, современные методы *in vivo* цитометрии основаны на использовании рассеянного, поглощенного или флуоресцентного света от объектов в кровотоке [12], [13] или технике фотоакустики [14]. С учетом высокой пластичности и гетерогенности опухолевых клеток, гистограммы признаков у них и здоровых клеток могут быть сильно схожи. Проточная цитометрия с визуализацией (ПЦВ) позволяет объединить высокую пропускную способность цитометрии (хоть и с определенным ее снижением) с богатым набором техник визуализации флуоресцентной микроскопии. ПЦВ позволяет изучать очень большие популяции клеток, получая визуальную информацию о их морфологии в каждом отдельном случае. Использование визуальных признаков может значительно упростить классификацию объектов в крови. Однако, требование работы *in vivo* налагает некоторые ограничения. В первую очередь, сложности возникают из-за сильного рассеяния и поглощения света в коже и подкожной жировой ткани, обычно он может проходить без искажения в среднем на глубину около 3 мм. Для обхода этого ограничения можно наблюдать только близко залегающие под кожей капилляры (например, в ухе [15] или под ногтями). Но такой подход сильно ограничивает нас в плане доступного для анализа объема крови - выгодней изучать крупные сосуды, в конечностях в первую очередь. На данный момент визуализацию *in vivo* для объектов в этих сосудах возможно обеспечивать в основном с помощью фотоакустических методов [16].

Интерес представляют схемы с использованием структурированного освещения. К ним относят цитометрию светового листа (к примеру, сделанную на основе открытого дизайна установки SPIM - Fluid [17]), цитометрию, основанную на количественной фазовой микроскопии линейного поля с цифровой перефокусировкой [18], высокоскоростную микрожидкостную цитометрию с визуализацией на основе стробоскопического освещения [19]), так как в теории они могут объединить и высокую производительность и возможность визуализации. Можно перейти к модели квази-*in vivo* измерений, с освещением световым листом и выводом крови во внешнюю прозрачную ячейку, что позволит избавиться от сложностей с рассеянием и затуханием света в тканях. В данном методе световой лист перекрывает собой весь канал ячейки сразу. Поэтому отпадает нужда

в гидродинамической фокусировке потока жидкости, свет будет попадать на все объекты, проходящие через плоскость светового листа. Это увеличивает пропускную способность цитометра, при этом позволяет обеспечить пространственное разрешение объектов с размером до единиц микрометров. Благодаря этим достоинствам, в данной работе была использована именно эта оптическая схема.

Экспериментальная установка в данной работе основана на концепции SPIM - Fluid [20] [21] и модифицировалась под квази-*in vivo* схему схожим с указанным в [22] образом, для того, чтобы было возможным осуществлять магнитную сепарацию во внешней проточной ячейке. Поток крови отводится от бедренной артерии испытуемого животного с помощью катетера через пластиковый капилляр в проточную ячейку с прозрачными стенками и затем возвращается в кровеносную систему через бедренную вену (таким же образом, через катетер). Через ячейку проходит неподвижный световой лист, который возбуждает флуоресценцию в исследуемых объектах, помеченных соответствующими красителями. Флуоресцентный свет от них будет проходить через стенки проточной ячейки и попадать на детектор, расположенный перпендикулярно световому листу. Такую схему просто реализовать на практике. Однако, в схеме сложно расположить источник света и детектор так, чтобы они составляли между собой угол в  $90^\circ$  градусов и между ними уместилась проточная система. Приходится размещать ячейку и детектирующий объектив под углом в  $45^\circ$ . Из-за этого часть света будет испытывать полное внутреннее отражение. Вдобавок, при таком взаимном расположении ячейки и детектирующей камеры, световые пучки от объекта будут падать на объектив под углом к оптической оси линзы и собираться не в одной точке. Мы получаем сильную аберрацию на изображении. Также, оптика светового листа сама по себе предполагает формирование пространственно-неоднородной функции рассеяния точки (ФРТ) [23], которая будет неодинакова в разных частях светового листа. В итоге, несмотря на то, что оптическая схема в теории обеспечивает достаточное пространственное разрешение для изучения морфологии отдельных клеток, искажения сводят ценность получаемых изображений на нет.

Для удаления искажений можно использовать оптический элемент по типу сплошной иммерсионной линзы (SIM) или восстанавливать изображение без искажений с помощью некоего алгоритма коррекции. Использование вычисли-

тельных методов позволяет обойтись без дополнительных линз и обеспечивает большую адаптивность установки под разные условия эксперимента. В такой постановке проблемы мы переходим к проблеме получения чистого изображения, в том числе рассматривая ее как задачу вычислительной деконволюции (обратной свертки).

Существует множество методов деконволюции и удаления размытия [24]. Однако, классические методы деконволюции в большинстве своем требуют для работы точных представлений о ФРТ системы и о характере возникающего шума (будет ли он гауссов, пуассонов и т.д. ). Так называемые методы слепой деконволюции формально не требуют знания ФРТ, но чувствительны к шуму. Они показывают хороший результат в контролируемых лабораторных условиях с неподвижными и малоподвижными объектами, чего достаточно для задач собственно микроскопии. Специфика же работы с данными проточной цитометрии (тем более, *in vivo* и с перспективой на дальнейшее внедрение в клиническую практику) подразумевает наличие разных ФРТ в разных частях изображений. Сложный и пространственно - неоднородный характер наблюдаемых в нашем случае искажений делает использование методов на основе классического извлечения ФРТ и деконволюции слишком сложным процессом. Более разумным выбором будет использование статистических методов, которые извлекают параметры для работы непосредственно из изображений. Современное их развитие, машинное обучение, представляет особый интерес.

Машинное обучение уже широко используется в микроскопии (см. например, [25], [26], [27]). Примером успешного использования этой группы методов может служить решение задачи сортировки отдельных клеток [28]. Эта задача представляет большой интерес с точки зрения ранней диагностики.

**Целью** данной работы является разработка метода обработки изображений проточной *in vivo* цитометрии с визуализацией для обнаружения в потоке цельной крови редких объектов, таких как циркулирующие опухолевые клетки или носители для адресной доставки лекарств и анализ процессов поведения магнитных объектов (нанокompозитных микрокапсул с частицами магнетита) в проточном канале цитометра при воздействии стационарного градиента магнитного поля (магнитной сепарации объектов из потока крови).

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Провести обзор существующих методов деконволюции в системах микроскопии структурированного освещения с учетом присущих им неоднородностей функции рассеяния точки, методов деконволюции изображения на основе глубокого обучения, методов подсчета объектов в системах *in vivo* проточной цитометрии.
2. Разработать методику устранения искажений типа кома, вызванной ограничением числовой апертуры световых пучков в системе микроскопии светового листа.
3. Определить и имплементировать метод детектирования и подсчета объектов в потоке, способного эффективно функционировать при образовании крупных ярких агрегатов объектов.
4. Разработать модель движения объектов в проточной ячейке цитометра под действием магнитного поля, на основе разработанной модели оценить эффективность работы магнитного сортера при разных параметрах работы (скорость потока, конфигурация магнитного поля в ячейке, размер и магнитные свойства сепарируемых объектов).

#### **Научная новизна:**

1. В рамках диссертационной работы впервые применяется вычислительный подход для удаления сильных искажений в системе микроскопии светового листа посредством преобразования от-изображения-к-изображению. Обосновывается и проверяется на практике возможность переформулирования задачи в терминах переноса стиля. Определен наиболее универсальный метод, требующий малого количества данных для обучения - метод переноса произвольного стиля с мультисканальной самоадаптацией.
2. Разработан метод подсчета объектов в потоке цельной крови в проточной ячейке, шунтирующей артерию и вену лабораторного животного, для новой системы *in vivo* цитометрии, основанной на микроскопии светового листа, основанный на детектировании контуров и измерении изменения площади крупных агрегатов частиц по средней площади единичных объектов.
3. Впервые была практически изучена динамика накопления магнитных микрокапсул на стенке капилляра при магнитной сепарации в зави-

симости от скорости потока, размера капсул и количества магнитных наночастиц в капсуле.

**Научная и практическая значимость** работы обусловлена возможностью использовать полученную в процессе исследования информацию при внедрении в медицинскую практику и доклинические исследования техник адресной доставки лекарств и диагностики на основе обнаружения редких объектов в кровотоке. Модели для изучения эффективности удержания носителей на стенке проточной ячейки позволяет прогнозировать достижимые дозировки действующих веществ при использовании магнитных носителей при различных условиях доставки через кровеносную систему и различных параметрах носителей.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Задачу реконструкции изображения в системе проточной цитометрии с визуализацией на основе светового листа с неоднородной функцией рассеяния точки и возникающем из-за ограничения численной апертуры светового пучка искажении (абберации кома) можно переформулировать как задачу преобразования от-изображения-к-изображению с передачей высокоуровневых параметров изображения (так называемый “перенос стиля”).
2. Для анализа динамики накопления объектов на стенках капилляра в потоке цельной крови в условиях образования их агрегатов и необходимости ведения подсчета объектов в реальном времени и с ошибкой, не более чем в 20% от общего числа частиц можно использовать сочетание простых алгоритмов компьютерного зрения: оператор Собеля, алгоритм Сузуки и подсчет количества частиц по средней площади единичной частицы.
3. Наилучшая динамика магнитного удержания объектов в потоке цельной крови наблюдается при определенном сочетании параметров: для двух загрузок магнетита скорость потока от 10 мкм/сек при радиусе микрокапсул 2.7 мкм, скорости потока от 5 до 10 мкм/сек при радиусе микрокапсул 5.5 мкм; для трех загрузок магнетита скорости потока от 5 до 50 мкм/сек при радиусе микрокапсул 2.7 мкм, скорости потока 5 до 25 мкм/сек при радиусе микрокапсул 5.5 мкм.

**Степень достоверности** подтверждается применением научного оборудования, сертифицированного в соответствии с международными стандартами обеспечения единства измерений, и единообразием средств измерений. Результаты работы прошли оценку независимых рецензентов с последующим опубликованием в высокорейтинговых международных научных журналах (Biomedical Optics Express - импакт-фактор 3.732, Pharmaceutics - импакт-фактор 6.321, Micromachines - импакт-фактор 2.891, Molecules - 4.927).

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на следующих симпозиумах и конференциях: 1. Saratov Fall Meeting 2021 (Саратов, Россия, сентябрь 2021 г.). 2. International Conference Laser Optics (Санкт-Петербург, Россия, 20-24 июня, 2022 год).

### **Гранты.**

1. Грант Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) по теме “Фундаментальные основы создания систем компьютерного зрения и обработки изображений для проточной цитометрии с визуализацией” (№20-31-90030, ”Аспиранты”, 2020 - 2022 гг. )
2. Грант Российского Научного Фонда (РНФ) ”Детектирование и сортировка объектов в кровотоке с целью фильтрации его от компонент систем адресной доставки лекарств и поиска редких диагностических объектов” (№18-19-00354, 2021- 2023 гг. ).

**Личный вклад.** Автор самостоятельно собирал и осуществлял предварительную подготовку данных для модели. Им были осуществлены практические проверки двух первоначальных поставленных концепций решения задачи деконволюции - моделирования ядра ФРТ фильтрами, извлеченных из классифицирующей сети и сведения задачи к задаче сегментации. Далее, им была сформулирована и проверена итоговая концепция. Диссертантом самостоятельно решена задача анализа динамики флуоресцентных объектов в кровотоке. Постановка задач исследования и обсуждение результатов проведены под руководством к.ф.-м.н. Д.Н. Браташова. Весь код написан также самостоятельно. Работа над установкой выполнялась коллективом проекта РНФ в рамках проекта (18-19-00354). В рамках этих работ диссертант отвечал за разработку алгоритмов по подсчёту объектов и моделирование поведения частиц при магнитной сепарации. Вклад в разработку установки других участников подробно описан в [20]

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения. Полный объём диссертации составляет 135 страниц с 44 рисунками и 1 таблицей. Список литературы содержит 200 наименований.

## Глава 1. Проблема удаления искажений изображения, получаемого с микроскопа.

В современной цифровой микроскопии широко используются методы деконволюции для устранения многих типов дефектов изображения и увеличения разрешения. Их можно условно разделить на классические методы, основанные на глубоком обучении, и методы основанные на оптимизации. Из основных архитектур нейронных сетей, используемых для деконволюции, чаще всего используются сверточные и генеративно-состязательные сети, автоэнкодеры, различные формы рекуррентных сетей и сети с механизмом внимания. Глубокому обучению уделяется особое внимание среди исследователей как наиболее мощному и гибкому из современных подходов. Однако, его применение сопряжено с определенными трудностями, такими как необходимость достаточно большого и правильно составленного набора обучающих данных, несоответствие стандартных используемых функций потерь и задачи деконволюции, часто встречающимся пространственная неоднородность изображений, усложняющая их обработку.

### 1.1 Введение

Прогресс в области современной оптики ограничен физическими ограничениями разрешения изображения, вызванными волновой природой света. Основным принципиальным ограничением является дифракционный предел, но есть и ограничения, связанные с индивидуальными техническими особенностями приборов [29]. Чтобы обойти эти ограничения, можно использовать методы деконволюции. Он позволяет получать изображения с более высоким разрешением, чем это позволяют физические методы [30]. Помимо оптических ограничений, проблемой в микроскопии являются различные искажения. Примером могут служить рассеяние (случайное возмущение света, вызванное различиями в показателе преломления образца и его окружения), блики (случайные возмущения, вызванные неожиданным появлением луча света с неподходящей поляризацией) и размытие. Размытие часто появляется при записи изображения

движущегося образца при недостаточном временном разрешении камеры — это называется размытием движения [31]. Когда рассматриваемый образец смещается из фокуса, это называется размытием при расфокусировке [32]. Кроме того, размытие появляется при простом встряхивании самого оптического прибора [33] (это тоже разновидность размытия движения). Современные методы микроскопии, основанные на структурированном освещении (например, флуоресцентная микроскопия с оптическим сечением в ортогональной плоскости [34]), работают со световыми пучками сложной формы, которые также могут вносить серьезные геометрические искажения, влияющие на видимую форму клеток и частиц на изображении [35]. Кроме того, из-за профиля луча эти искажения могут иметь пространственную неоднородность — разные части изображения будут иметь разную степень искажения. Однако преимущества этих методов (высокая скорость получения изображений, низкое фотоповреждение, высокое пространственное разрешение и контраст) огромны. Поэтому необходимо использовать вычислительные методы для раскрытия их потенциала, не вмешиваясь в физические механизмы их работы.

Удалить артефакты можно чисто инструментальными методами. Специальные просветляющие покрытия и поляризационные фильтры в современных микроскопах сводят к минимуму вероятность бликов и рассеяния [36]. Высокоскоростные системы сбора данных и синхронизация потока частиц с получением изображения (виртуальное замораживание [37]) могут уменьшить проблемы с размытием движения [38]. Для решения проблем с расфокусировкой в современных конструкциях используются системы автофокусировки [39]. Однако использование этих средств не всегда оправдано. Они дороги, усложняют оптические системы и часто сложны в эксплуатации и обслуживании. В то же время есть несколько современных техник, опробованных в эксплуатации микрооптики камер смартфонов и при объединении данных с массива сенсоров в беспилотном вождении. Они представляют собой технологии вычислительной фотографии, где истинные изображения объектов восстанавливаются из серии некачественных изображений, полученных с групп оптических сенсоров с разными характеристиками. Адаптация этих методов машинного наложения изображений может значительно упростить проектирование систем оптической микроскопии. Итоговое чистое изображение создается с помощью деконволюции.

В математической форме деконволюцию изображений можно представить через определение искаженного изображения. Искаженное изображение представляется в виде свертки двух функций (рис. 1.1):

$$y = h * x \quad (1.1)$$

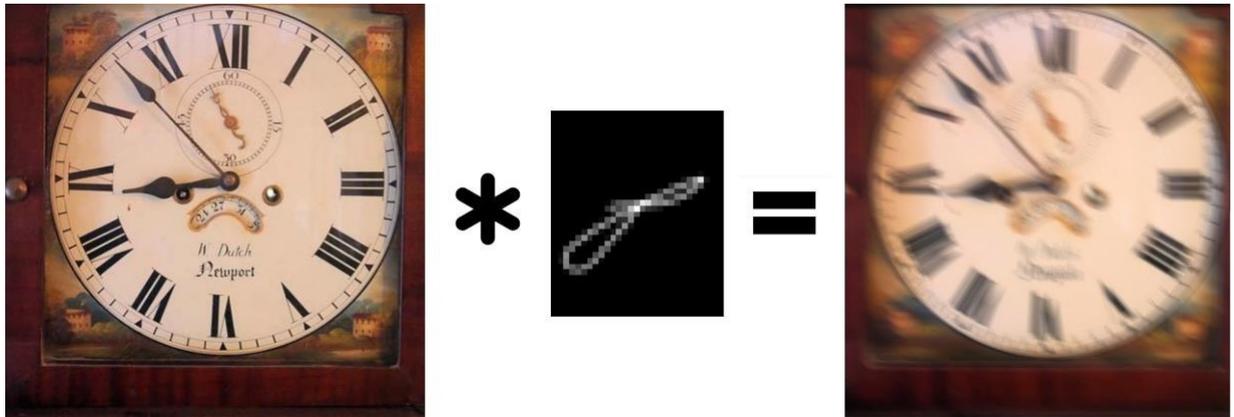


Рисунок 1.1 — Пример свертки изображения. Исходное неискаженное изображение показано слева. В центре находится ядро свертки размытия движения сложной формы. Полученное размытое изображение показано справа. Все изображения взяты из [40].

Здесь под  $x$  исходная функция восстанавливаемого изображения, под  $h$  функция искажения (в другой терминологии ядра размытия, отклик оптической системы и функция рассеяния точки), под  $y$  конечное изображение, а символ  $*$  обозначает операция свертки. Обычно также необходимо как-то учитывать наличие аддитивного шума:

$$y = (h * x) + \varepsilon \quad (1.2)$$

В действительности, проведя обратное преобразование выражения (1.2), можно снова получить исходное изображение  $x$ . Эта операция будет деконволюцией (обратной сверткой) изображения. Следует отметить, что одной из основных трудностей, возникающих при выполнении операции деконволюции, является усиление аддитивного шума. Величина усиления будет существенно зависеть от характера шума и используемого метода. Например, можно утверждать, что чем больше ограничений содержат методы (например, они могут учитывать только гауссовский шум), тем больше они подвержены усилению шума и появлению артефактов. Эта проблема привела к переходу к методам,

которые извлекают необходимые параметры непосредственно из предоставленных данных.

Деконволюция широко используется в современных системах микроскопии, от методов конфокального и структурированного светового освещения [41; 42] до специализированных систем, разработанных для офтальмологии [43]. Даже без использования каких-то специальных приемов он в несколько раз увеличивает разрешающую способность в оптической микроскопии и значительно улучшает качество изображения для определения формы и размера объектов. Эти параметры необходимы в различных областях биомедицинских и клинических исследований.

## 1.2 Типы деконволюции

В упомянутых выше работах используется известная функция рассеяния точки (ФРТ) оптической системы. ФРТ описывает реакцию системы визуализации на бесконечно малый объект (точечный источник света). ФРТ системы формирования изображения можно измерить с помощью небольших калибровочных объектов известной формы или рассчитать из первых принципов, если известны параметры системы формирования изображения. Поэтому эти и подобные им методы относятся к неслепым методам деконволюции. Однако чаще всего точно рассчитать ФРТ невозможно по ряду причин. Во-первых, невозможно учесть все шумы и искажения, возникающие при съемке. Во-вторых, ФРТ может иметь очень сложную форму. ФРТ может изменяться во время эксперимента [44; 45]. Поэтому были разработаны методы, которые извлекают предполагаемую ФРТ непосредственно из полученных изображений. Эти методы могут быть как итерационными (оценка ФРТ получается по набору параметров последовательно полученных изображений, которые уточняются на каждом проходе алгоритма), так и неитерационными (ФРТ вычисляется сразу по некоторым параметрам и метрикам из одного изображения).

Математическая формулировка задачи слепой деконволюции является очень некорректной и может иметь большое (или бесконечное) количество решений [46]. Поэтому все же необходимо наложить определенные ограничения

на условие — ввести регуляризацию, например, в виде так называемого штрафного блока, такого как штраф интенсивности ядра [47] или структурированная общая наименьшая норма [48] (STLN) или другими способами. Артефакты изображения появляются из-за недостаточно точной оценки ФРТ или характера шума [49; 50]. Особенно остро эта проблема стоит для итеративных методов деконволюции, так как существует вероятность того, что ФРТ и шумы на разных изображениях не будут совпадать с реальными и ошибка накапливается на каждой итерации (рис. 1.2). В связи с этим особый интерес представляют алгоритмы машинного обучения, поскольку они специально ориентированы на извлечение информации из данных и их итеративную обработку.

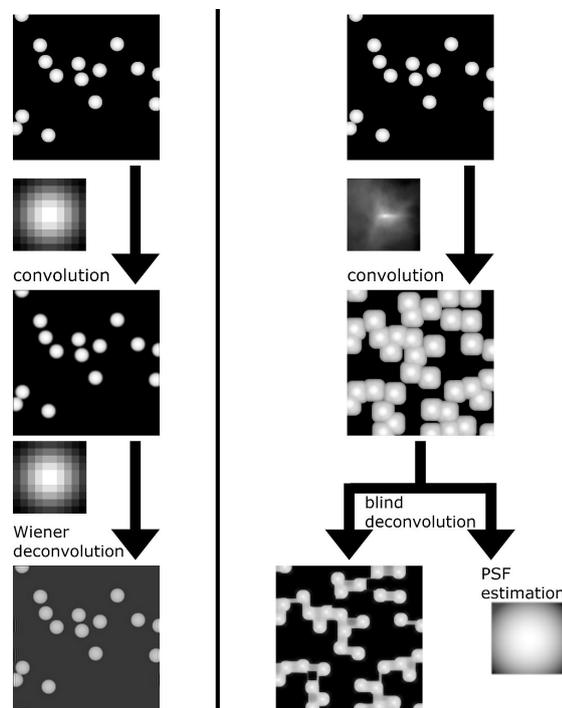


Рисунок 1.2 — Разница между слепой и неслепой деконволюцией. Слева пример свертки и неслепой деконволюции с одним и тем же ядром и некоторой регуляризацией. Справа пример плохой оценки ФРТ при слепой деконволюции. В качестве источника используется сгенерированное изображение объектов одинаковой формы, аналогичное изображению атомно-силовой микроскопии (АСМ). В этом случае в качестве ядра свертки используется реальная форма иглы АСМ. Слепая деконволюция, основанная на алгоритме Вилларубиа [51], соотносит в некоторых случаях форму объекта и форму наконечника иглы, что приводит к плохому восстановлению изображения.

Важным вопросом при решении задачи деконволюции является характер искажения. Оно может быть равномерным (то есть ко всем частям изображения применяется одно и то же ядро искажения и/или шум) или неравномерным (к разным частям изображения применяются разные ядра размытия и/или шум на них также неодинаков). Отсутствие равномерного искажения изображения еще больше усложняет задачу. В этих случаях уже невозможно перейти к общей оценке, которую мы получаем из крупномасштабных зависимостей между пикселями изображения. Вместо этого мы должны учитывать локальные зависимости в небольших областях изображения, что делает глобальные зависимости более сложными структурами в математическом смысле и намного более дорогими с чисто вычислительной точки зрения. На рис. 1.3 показан пример неравномерного размытия. Соответственно, к разным видам искажений должны применяться разные виды деконволюции, однородная или неоднородная. В дальнейшем мы будем использовать понятия “однородная” и “равномерная” деконволюция, “неоднородная” и “неравномерная” деконволюция. В реальных задачах чаще всего приходится сталкиваться с проблемой неоднородных искажений.

### 1.3 Классификация методов деконволюции

Современные алгоритмы деконволюции включают методы линейного, нелинейного, статистического и кластерного анализа. Кроме того, их можно разделить на неслепые и слепые алгоритмы деконволюции. Линейные методы включают алгоритмы обратного фильтра и деконволюции Винера, фильтрацию Тихонова [53] и линейный метод наименьших квадратов [54]. Возьмем в качестве примера деконволюцию Винера [55]. Наблюдаемое изображение может быть выражено как:

$$y = (h * x) + \varepsilon \quad (1.3)$$

В этой формулировке  $y$  обозначает наблюдаемое изображение,  $x$  неискаженное изображение,  $h$  это линейная независимая от времени реакция системы

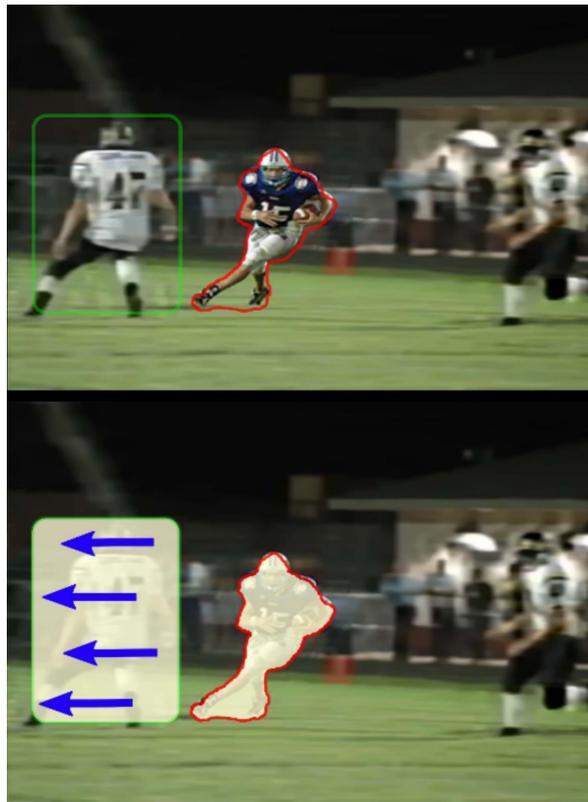


Рисунок 1.3 — Пример неравномерного искажения. Изображение взято из [52].

Оператор отслеживает и фокусируется на игроке с мячом, чтобы не было размытия его изображения и небольшой области вокруг него (красный контур). Область, обозначенная зеленым контуром, покажет небольшое искажение расфокусировки и размытие движения (направление движения показано стрелками). Чтобы адекватно восстановить такой образ, необходимо будет установить отношения между такими областями и рассмотреть переходы между ними.

(вносящая искажения), а  $\varepsilon$  неизвестный аддитивный шум, не зависящий от  $x$ . Приблизительная оценка неискаженного изображения будет выглядеть так:

$$\hat{x} = (g * y) \quad (1.4)$$

где  $g$ —новое ядро деконволюции. Основная идея метода заключается в использовании не самих функций, а их преобразований Фурье. С их помощью можно будет получить обратный оператор (на основе теоремы о свертке). Заглавные буквы соответствуют преобразованиям Фурье соответствующих функций. Формула выглядит следующим образом:

$$G(f) = \frac{H(f)S(f)}{1 + 1/(|H(f)|^2 S(f) SNR(f))} \quad (1.5)$$

и

$$G(f) = \frac{1}{H(f)} \frac{1}{1 + 1/(|H(f)|^2 S(f) SNR(f))} \quad (1.6)$$

где  $S(f) = E|X(f)|^2$  и  $N(f) = E|V(f)|^2$  — средние спектральные мощности  $x$  и  $\epsilon$  соответственно.

Поскольку линейные методы хуже справляются со сложными функциями представления шума и изображения, нелинейные методы обеспечивают различные формы введения нелинейности. К этой группе методов относятся классический алгоритм Ричардсона–Люси [56], Янсона ван Читтерта [57], нелинейный метод наименьших квадратов [58] и итерационный метод Тихонова–Миллера с регуляризацией [59].

Статистические методы основаны на различных методах оценки параметров из математической статистики. К ним относятся методы, основанные на оценках максимального правдоподобия или оценке апостериорного максимума [60–62]. Многие алгоритмы деконволюции либо полностью основаны на статистических методах, либо в той или иной степени используют многие их элементы.

Методы кластерного анализа можно условно представить как методы, разделяющие определенные пиксели изображения по степени сходства с соседними пикселями и далее группирующие их по полученным классам. Сюда входят методы ближайших соседей,  $k$ -ближайших соседей и  $k$  взвешенных ближайших соседей [63; 64]. Сегодня эта группа методов используется очень редко.

Методы из каждой группы могут быть как итерационными, так и неитерационными. Как правило, итерационные методы вычислительной деконволюции находят более широкое применение на практике, поскольку позволяют добиться более четких изображений, а общая тенденция к увеличению и удешевлению вычислительных мощностей означает, что требования к вычислительным мощностям уже не являются серьезной проблемой.

В той или иной степени итерационные алгоритмы часто включают в себя статистические методы оценки результирующих параметров изображения, которые уточняются при каждом новом проходе алгоритма [65]. Классическим при-

мером итеративного алгоритма является модифицированный алгоритм Ричардсона-Люси [43; 56]. При неитерационных методах часто требуется строгое определение какой-либо метрики, от которой алгоритм будет отталкиваться в своей работе. Например, для алгоритма APEX [66] требуется приблизительное представление о форме ФРТ, а для алгоритма SeDDaRA [67] требуется эталонное изображение. В [68] использовалась регуляризация Тихонова с оператором сглаживания Соболева при периодических граничных условиях (этот метод был расширен в [69]). Поскольку для решения поставленной задачи больше подходят методы слепой деконволюции, на них и будет сконцентрировано наше внимание.

Поскольку при неоднородном искажении связи между локальными областями чаще всего будут нелинейными, классические методы имеют ограниченные возможности их деконволюции. Поэтому приходится самостоятельно строить сложные математические модели [70], которые плохо переносятся на эксперименты с меняющимися параметрами. Однако использование машинного обучения может решить эту проблему.

Алгоритмы машинного обучения находят общие закономерности в обучающем наборе данных (в нашем случае наборе изображений) и предсказывают их появление в новых данных. Алгоритм будет получать на вход обучающий набор изображений и итеративно находить в них пространственные закономерности. Они будут кодировать истинную ФРТ или набор признаков, типичных для искаженных или неискаженных изображений. Затем работа алгоритма проверяется на тестовом наборе. Если результаты удовлетворительны, то модель восстанавливает изображения по предоставленным экспериментальным данным. Их можно использовать как для неслепой деконволюции (например, см. [71–73]), так и для слепой [74; 75].

Еще одним преимуществом использования методов вычислительной деконволюции является то, что они слабо специфичны для предметной области. Конечно, существуют определенные особенности данных, используемых в микроскопии и визуализирующей цитометрии. Однако в целом можно утверждать, что алгоритмы, показавшие хорошие результаты в других областях, могут быть использованы в этой области без серьезных модификаций. Например, алгоритм Ричардсона-Люси широко используется в микроскопии [76; 77]. Таким образом, он успешно справляется как со случаем структурированного освещения, так и

со случаем реконструкции трехмерного изображения. Использование алгоритма ван Ситтерта и фильтра Винера можно увидеть в [78]. Также используются статистические [79; 80] и различные нелинейные методы [81; 82].

Можно привести яркие примеры пользы вычислительных методов деконволюции в микроскопии. Они дали начало значительному прогрессу в получении сверхвысокого разрешения и в очистке изображения от артефактов и искажений. В статье [82], в которой используется частотный анализ и разложение по функции Гаусса, указаны возможные пределы алгоритма максимизации математического ожидания. Было показано, что теоретически с его помощью можно различать объекты, размеры которых в восемь раз меньше дифракционного предела, допускаемого используемой оптической системой. В итоге, мы можем утверждать, что в задачах микроскопии с одной стороны, можно добиться сверхразрешения чисто вычислительными методами. С другой стороны, у этих методов есть недостатки; основной из них – высокая сложность вычислений, что требует использования высокопроизводительных систем. Сегодня параллельное совершенствование физических и вычислительных методов позволяет различать объекты размером на порядки меньше, в десятки нанометров в поперечнике.

#### 1.4 Применение глубокого обучения для задачи деконволюции

Машинное обучение делится на классическое (МО) и глубокое обучение (ГО). Классические алгоритмы основаны на ручном отборе и построении признаков. Глубокое обучение полностью передает задачу построения признаков нейронной сети. Такой подход позволяет полностью автоматизировать процесс и выполнять слепую деконволюцию в полном смысле слова, т. е. восстанавливать изображения только с использованием информации из исходного набора данных. Поэтому решение проблемы деконволюции с помощью ГО на данный момент является перспективным направлением. Автоматизация выделения признаков позволяет адаптировать эти алгоритмы к разнообразию получаемых изображений, что крайне важно, поскольку практически невозможно получить точную оценку ФРТ и восстановить изображение по ней при наличии случайно-

го шума и/или нескольких типов параметризованного шума. Более разумным решением будет построить его итеративную аппроксимацию, которая будет подстраиваться при изменении входных данных, как это делает ГО. Сегодня для деконволюции используются два основных типа нейронных сетей.

Во-первых, это сверточные нейронные сети (СНС). В СНС чередующиеся слои свертки и понижающей дискретизации извлекают из изображения набор пространственно инвариантных иерархических признаков, набор низкоуровневых геометрических фигур и преобразований пикселей, которые выстраиваются в определенные высокоуровневые признаки [83]. Теоретически при наличии пар «размытое/неразмытое изображение» CNN может изучить определенный набор преобразований для пикселей изображения, которые приводят к размытию (т. е. оценить ФРТ) (рис. 1.4 и рис. 1.5). Например, в [84] авторы показывают, что, с одной стороны, такие соображения уместны; с другой стороны, они плохо работают для стандартных архитектур СНС и не всегда дают четкое изображение. Причина в том, что свертки обычно используют маленькие ядра. Из-за этого сеть не может найти корреляции между сильно удаленными друг от друга пикселями.

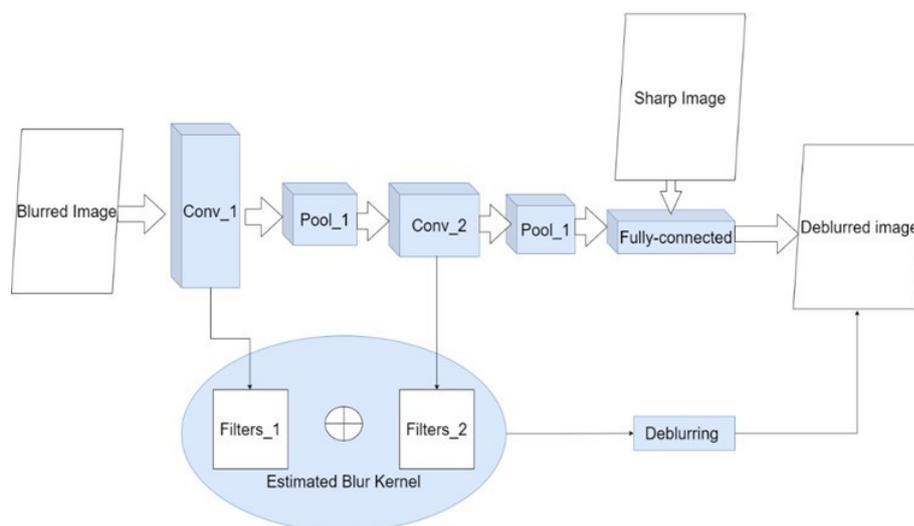


Рисунок 1.4 — Схема деконволюции изображения с приближением ядра размытия с использованием СНС. Для решения задачи классификации размытого/не размытого изображения нейронная сеть корректирует свои веса и фильтры в сверточных слоях во время обучения. Полученная в результате последовательность примененных фильтров будет примерно эквивалентна ядру размытия.

По этим причинам использование СНС для задач восстановления изображений приводит к появлению артефактов. Простая замена маленьких ядер на большие в свертках, как правило, не позволяет обучить сеть из-за так называемого “взрыва” градиентов (скачка значений производных). Поэтому авторы заменили стандартные свертки псевдообратным ядром функции дискретного преобразования Фурье. Это ядро выбрано так, чтобы его можно было разложить на небольшое количество одномерных фильтров. Для начальной активации используется стандартная деконволюция Винера, которая улучшает резкость восстановленного изображения.

Однако проблема с размерами свертки не единственная. При использовании классических архитектур СНС (AlexNet [85], VGG [86]) исследователи обнаружили, что они плохо справляются с реконструкцией изображений с неоднородным фоном, часто оставляя определенные области изображения размытыми. Часто можно встретить такое явление, как флуктуация размытия при обучении — в одних и тех же условиях и на одних и тех же данных, с замороженными весами, сеть после обучения все равно дает как резкие, так и размытые изображения. Что казалось парадоксальным, так это то, что увеличение количества обучающей выборки и увеличение количества слоев в модели привело к тому, что сеть стала чаще восстанавливать изображения с размытием. Это связано с некоторыми свойствами архитектур СНС, в первую очередь с использованием стандартных функций потерь. Как показано в [87; 88], размытие в первую очередь подавляет высокочастотные области изображения (а значит, уменьшаются L-нормы изображений). Это означает, что при стандартно используемой оценке апостериорного максимума с функцией ошибок, минимизирующей норму L1 или L2, оптимум этих функций будет соответствовать размытому изображению, а не резкому. В результате сеть учится создавать размытые изображения. Некоторая модификация регуляризации может частично подавить этот эффект, но это не является надежным решением. Кроме того, оценка для минимизации расстояния между истинным и размытым изображением неудобна, поскольку при наличии в выборке сильно и слабо размытых изображений нейронные сети обучаются отображать промежуточные значения параметров размытия. Таким образом, они либо недооценивают, либо переоценивают размытие [89]. Поэтому использование СНС для задачи деконволюции требует определенных дополнительных шагов.

В этом отношении многообещающим выглядит использование мультимасштабного обучения (рис. 1.5). Чтобы получить чистое изображение после деконволюции, нам нужно решить две задачи. Сначала найти локальные закономерности на небольших участках, чтобы можно было восстановить мелкие детали. Во-вторых, оценить взаимодействие между далеко удаленными друг от друга пикселями, чтобы выявить типичный для изображения в целом паттерн искажения. Это требует того, чтобы сеть извлекала пространственные характеристики из нескольких масштабов изображения. Также такой подход поможет узнать, как эти паттерны будут меняться при изменении разрешения. В работе [90] авторы предлагают использовать архитектуру нейронной сети, называемую CRCNN (конкатенированная остаточная сверточная нейронная сеть). При этом подходе остаточные блоки используются для извлечения пространственных признаков в неявной форме, которые затем обрабатываются алгоритмом итеративной деконволюции (IRD). Затем признаки объединяются на выходе для получения мультимасштабной деконволюции. Кроме того, подход, описанный в [91], объединяет архитектуру кодер-декодер (см., например, [92]) и рекуррентные блоки. На вход сети подается искаженное изображение в разных масштабах. При обучении сети повторно используются веса из ветвей сети для меньших масштабов. С помощью остаточной связи при они передаются в ветви для более крупных масштабов. Это уменьшает количество параметров и упрощает обучение.

Еще одним важным преимуществом мультимасштабного обучения является возможность полностью отказаться от оценки ядра размытия и переходу к сквозному моделированию четкого изображения. Общая идея [93] заключается в том, что совместное обучение сети на разных масштабах и установление связи между ними с использованием модифицированных остаточных блоков позволяет провести полноценную регрессию пространственных параметров. Мы не ищем ядро размытия, а аппроксимируем четкое изображение в пространственных терминах (например, как интенсивность пикселей в определенном месте изображения). На данный момент, использование мультимасштабного обучения дает хорошие результаты. Дальнейшее развитие этой идеи можно видеть в [94–96]. Отдельно можно отметить попытку использовать механизм внимания для изучения взаимосвязи между пространственными объектами и каналами на изображении [97].

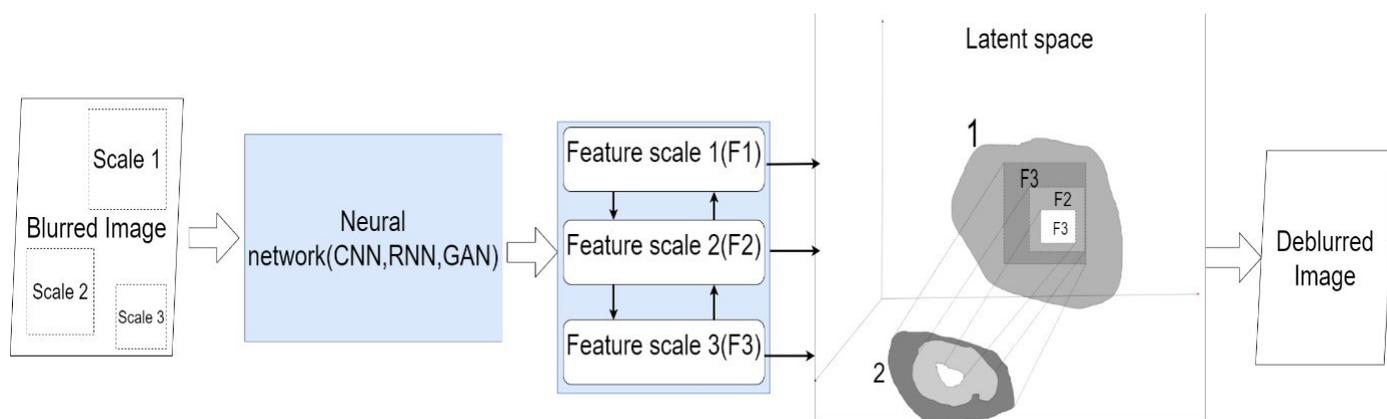


Рисунок 1.5 — Принцип мультимасштабного обучения. Нейронная сеть любой подходящей архитектуры извлекает пространственные признаки на разных масштабах (F1, F2, F3) изображения. Признаки, соответствующие меньшему масштабу используются в сочетании с признаками, соответствующими большему масштабу. Это позволяет построить приближенное явное пространственно-согласованное чистое изображение (2) из его скрытого представления(1).

Второй тип используемых архитектур — это генеративные модели, которые в первую очередь включают в себя различные модификации генеративно-состязательных сетей (ГСС) [98]. Генеративные модели пытаются явно выразить скрытое представление чистого изображения. Информация о нем неявно содержится в функциональном пространстве (рис. 1.7). Обучение ГСС тесно связано с предыдущим вопросом, рассмотренным выше: определение начальных priоров и внесение корректировок при обучении для лучшего соответствия им. В работе [99] использовались две предварительно обученные генеративные модели для создания неразмытых изображений и синтетических ядер размытия. Затем сети использовались для аппроксимации реального ядра размытия с помощью третьего необученного генератора. В статье [100] была использована сеть специального класса — пространственно ограниченная генеративно-состязательная сеть (SCGAN) [101], которая может изолировать пространственные признаки в скрытом пространстве и манипулировать ими напрямую. Эта особенность позволила модифицировать ее для обучения на наборах изображений с проекциями по трем осям, осуществить их совместную деконволюцию и получить четкое трехмерное изображение.

Проблема появления артефактов изображения является крайне характерной для использования ГСС. В начале цикла обучения такой сети мы как пра-

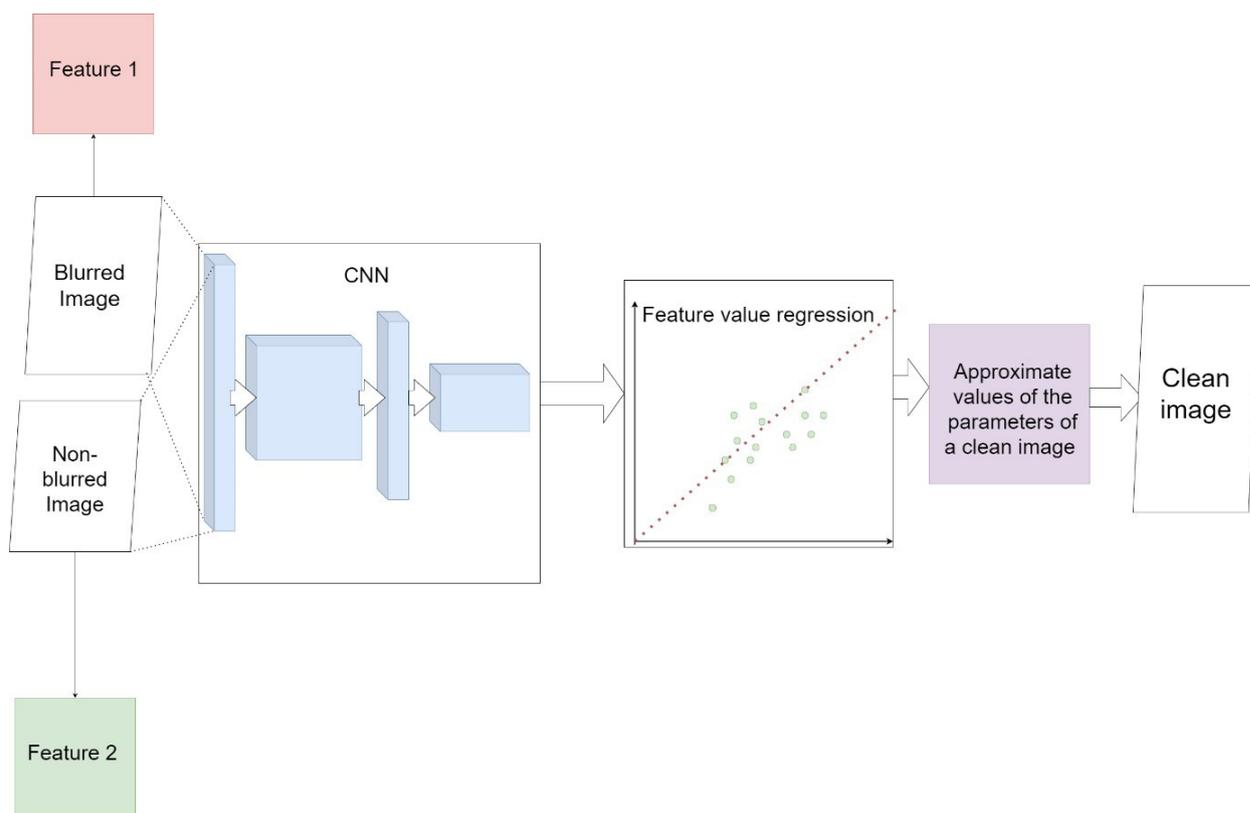


Рисунок 1.6 — Схема деконволюции изображения с регрессией от-изображения-к -изображению с использованием СНС (без оценки ФРТ). СНС напрямую решает проблему регрессии пространственных параметров изображений. Параметры размытого изображения (обозначено красным) аппроксимируются параметрами четкого (обозначено зеленым). Полученная оценка используется для восстановления чистого изображения.

вило должны сделать сильные предположения о характере шума (например, что он чисто гауссовский/пуассонов) и его равномерном распределении по всем изображениям. В статье [102] предлагается устранять артефакты, не прибегая к дополнительным априорным ограничениям или дополнительной обработке. Авторы настроили сверточную сеть в качестве генератора и обучили ее независимо создавать четкие изображения по отдельной функции ошибок. При этом оставалась общая для всего ГСС суммарная функция ошибок, что позволило осуществлять общую настройку минимаксной оптимизации. В качестве генератора была взята упрощенная VGG, которая определяла, является ли входное изображение реальным или нет. В результате СНС и ГСН работали сопряженно. Генератор напрямую обновлял свою внутреннюю переменную, чтобы уменьшить ошибку между  $x$  и  $G(z)$ . Затем ГСС обновила внутреннюю переменную, чтобы получить более реалистичный результат.

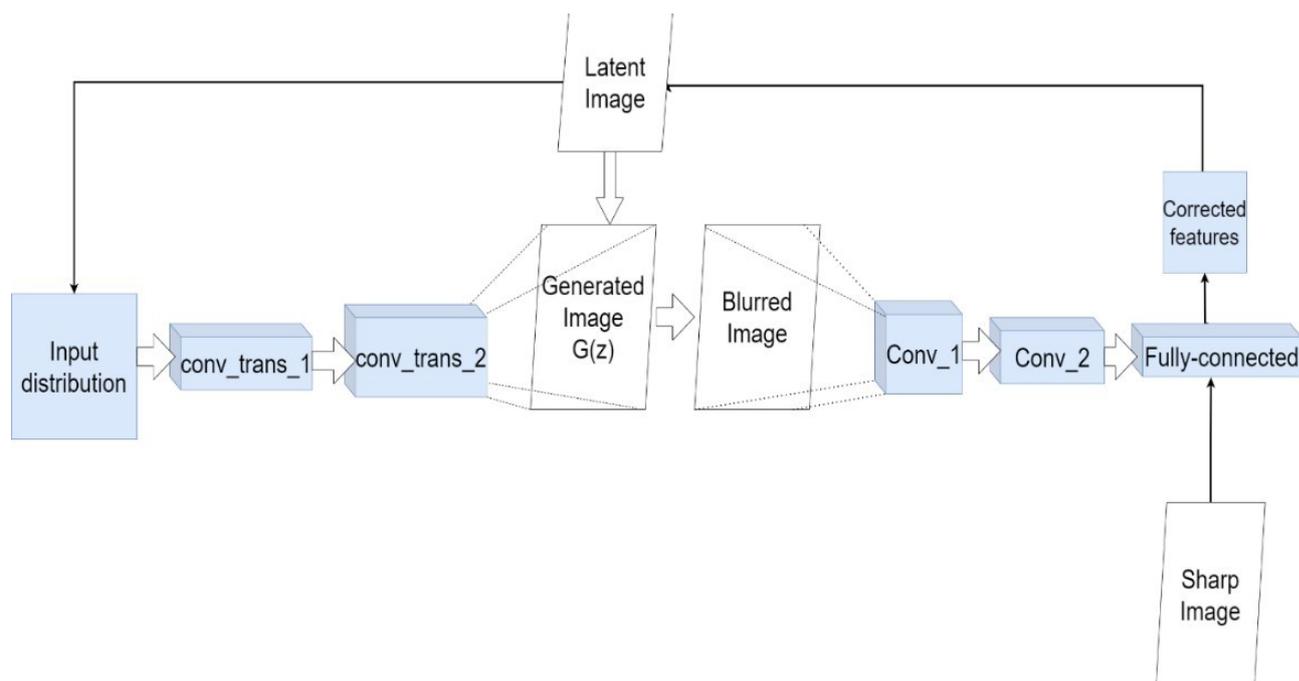


Рисунок 1.7 — Использование ГСН для деконволюции. Сеть генератора создает ложное изображение  $G(z)$  из начального распределения  $z$  (сначала это может быть просто шум). Он подается на вход сетевого дискриминатора, который должен отличать его от настоящего. Сеть дискриминатора обучена различать размытые и не размытые изображения, соответствующим образом корректируя значения признаков. Эти значения формируют управляющий сигнал для основного генератора. Этот сигнал будет изменять  $G(z)$  шаг за шагом для итеративного приближения к скрытому чистому изображению.

Общие проблемы, сопутствующие слепой деконволюции, все еще присутствуют при использовании подхода ГО, хотя и со своими особенностями. Слепая деконволюция — это обратная задача, для работы которой по-прежнему требуются достаточно сильные априорные ограничения, явные или неявные (рис. 1.8). В качестве примера явных ограничений можно привести приведенные выше предположения об однородности шума в изображениях, предположение о том, что оптические aberrации описываются полиномами Цернике [103] или непосредственно через специальные регуляризующие члены [104]. Хорошим примером неявных ограничений являются предварительное обучение сети-генератора в ГСН или сети обучающих дискриминаторов, которые используют определенные наборы размытых/четких изображений. Эти действия автоматически определяют конкретное распределение в пространстве ответов, соответствующее обучающим данным. По этому распределению формируются управляющие

сигналы и подаются обратно на генератор. Он подстроится под это распределение и создаст соответствующий набор синтетических ФРТ или параметров для восстановления чистого изображения. Этот подход позволяет извлекать априорные ограничения непосредственно из данных. Это свойство характерно для генеративных моделей вообще; например, в [105] используется комбинация асимметричного автоэнкодера со сквозными соединениями и полносвязной нейронной сети (FCN). Автоэнкодер создает скрытое представление чистого изображения, а FCN учится извлекать из шума ядра размытия и служит дополнительным регуляризатором для автоэнкодера. Согласованное взаимодействие этих сетей позволяет уменьшить влияние проблемы деконволюции, способствуя MAP-оптимизации параметров сети.

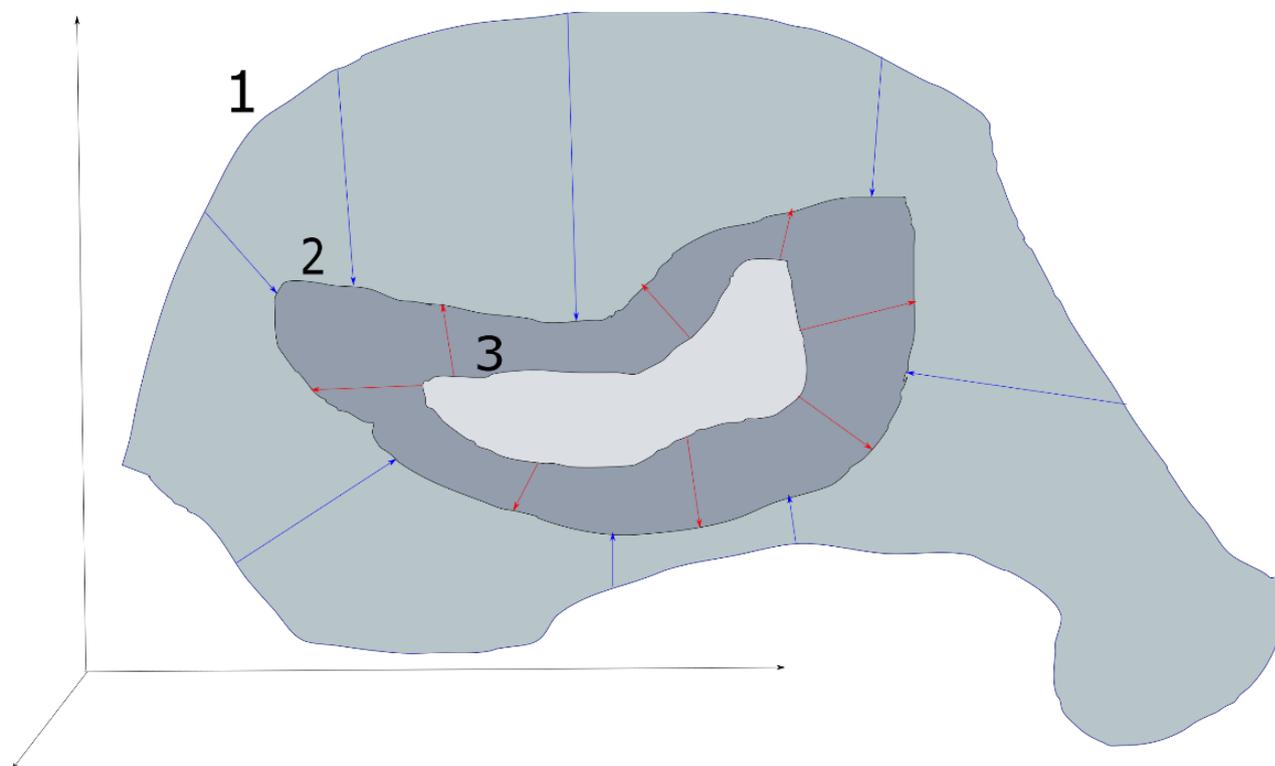


Рисунок 1.8 — Принцип использования априорных ограничений. Он сужает бесконечное множество всех возможных значений параметров изображения 1 до конечного. Более сильные априорные ограничения позволяют более точно сузить этот набор до набора, соответствующего истинному чистому изображению 2 (показано синими стрелками). В свою очередь, более точная и гибкая модель будет итеративно уточнять свою оценку чистого изображения 3 (обозначенного красными стрелками).

К явным преимуществам нейросетевого подхода можно отнести уже упомянутую полную автоматизацию, возможность использования сквозного кон-

вейера (что существенно упрощает работу и отладку метода или его модификацию при необходимости) и его высокую точность. К недостаткам относятся общие для ГО проблемы — необходимость достаточно больших и разнообразных наборов данных для обучения и вычислительная сложность (особенно для современных архитектур СНС и ГСС). Стоит отметить слабую интерпретируемость результатов — даже при слепой деконволюции часто необходимо не только восстановить изображение, но и оценить ФРТ и понять, как именно она была получена. Сложность преобразования данных в глубоких нейросетях далеко не всегда позволяет этого сделать.

В дополнение к ГСС и СНС для решения задачи деконволюции используются и другие архитектуры. Автоэнкодер состоит из двух связанных нейронных сетей — энкодера и декодера. Энкодер берет входные данные и преобразует их, делая представление более компактным. В порождающем подтипе архитектуры, вариационном автоэнкодере, кодирующая часть выдает не один вектор скрытых состояний, а два вектора — средних значений и стандартных отклонений, — по которым данные будут восстанавливаться из случайных значений. Помимо [105] можно отметить статью [106]. В ней используются выходные данные шумоподавляющего автоэнкодера, которые обычно представляют собой локальное среднее значение истинной плотности естественного изображения, а ошибка автоэнкодера представляет собой вектор среднего сдвига. При известной деградации изображения можно итеративно уменьшать значение среднего сдвига и приближать решение к среднему значению, которое предполагается очистить от искажений. В статье [107] для поиска инвариантов на чистом/размытом изображении использовался автоэнкодер, на основе которого ГСС обучалась восстанавливать чистые изображения. Автоэнкодеры обычно используются для удаления шума путем преобразования и сжатия данных [108; 109].

Для случая с видео (когда есть последовательный набор слегка различающихся изображений) часто используется какой-либо тип рекуррентной нейронной сети (РНС), чаще всего в сочетании с СНС. В работе [110] отдельные СНС сначала получили веса пикселей входящих изображений из динамической сцены и извлекли ее признаки. Затем четыре РНС обработали каждую карту признаков (по одной для каждого направления движения), а затем результат был объединен сверточной сетью в конце. Это помогло увеличить рецептивное поле сети, что позволило учитывать изменения ФРТ в разных частях кадра,

происходящие с течением времени. В работе [111] на основе блоков convLSTM была построена пирамидальная модель интерполяции размытых изображений, которая обеспечивала непрерывную интерполяцию промежуточных кадров, построение усредненного резкого кадра и распространение информации о нем на все модули в пирамиде извлечения признаков. Это создало итеративный процесс устранения размытия. Интересный подход предложен в [112], который предлагает альтернативу мультимасштабному обучению, называемому мультитременным обучением. Он не восстанавливает чистое изображение в малых масштабах, а затем переходит к исходному разрешению, а работает во временном разрешении. Сильное размытие — это набор слабых размытий, последовательных во времени. С помощью РНС итерируется коррекция слабого начального размытия на всем временном масштабе.

Интерес к использованию механизмов внимания в задаче деконволюции начинает расти. Внимание в нейронных сетях позволяет сконцентрировать обработку поступающей информации на наиболее важных ее частях и установить определенную иерархию отношений объектов друг к другу (изначально механизмы внимания разрабатывались в области обработки естественного языка и помогали определять контекст используемых слов). Механизмы внимания могут быть реализованы в виде отдельных блоков в классических архитектурах и использоваться, например, для хранения и дальнейшего обобщения глобальной информации из разных каналов [113] или для объединения иерархических функций из разных моментов времени в видео аналогичным образом [114]. Созданы архитектуры, целиком основанные на внимании, — так называемые трансформеры [115]. Наглядный пример их использования показан в [116]. Авторы используют одно из основных преимуществ трансформера — возможность обработки глобальных зависимостей. Использование остаточных связей и построение U-net-подобной архитектуры позволяет пользователю получить локальные зависимости и связать их с более крупными. Как упоминалось выше в отношении мультимасштабного обучения, это одна из основных проблем при деконволюции изображений и, возможно, механизм внимания позволит решить ее более эффективно — в некоторых задачах (например, удаление паттернов дождя и муарового узора) увеличение PSNR и SSIM очень заметно.

Глубокое обучение начинает широко использоваться в микроскопии и связанных с ней методах. Ян и др. показали пример неслепой деконволюции с ис-

пользованием нейронных сетей для 3D-микроскопии с разными углами обзора образцов[117]. Обычно CNN имеют некоторые трудности с распознаванием поворотов, поэтому авторы использовали ГСС с самоконтролируемым подходом к обучению. Это позволило им превзойти стандартные алгоритмы трехмерной микроскопии (CBIF [118], EBMD [41]) по количественным и качественным характеристикам: PSNR (пиковое отношение сигнал/шум), SSIM (индекс структурного подобия), CC (коэффициенты корреляции). Гибкость глубокого обучения также можно увидеть в [119], где показано, как его можно комбинировать с классическим методом. В работе использовались адаптивные фильтры совместно с алгоритмом Винера—Колмогорова. Нейросеть предсказывала оптимальные значения регуляризатора и подстраивала под них ядро фильтра. Это помогло улучшить качество получаемого изображения. При этом вычислительное время было меньше, чем при прямом восстановлении изображения с помощью обучения нейронной сети. Это важный момент — в микроскопии, особенно в проточной цитометрии с визуализацией, необходим переход к обработке изображений в реальном времени. Можно привести примеры, когда суперразрешение достигается с помощью ГСС [120; 121], кодировщика-декодера [122] и архитектур на основе U-Net [123]. Использование глубокого обучения в этих работах позволило значительно улучшить качество реконструируемого изображения и убрать привязку к оптическим свойствам установок, сведя задачу к чисто вычислительной. Несмотря на требовательность к вычислительным мощностям алгоритмов глубокого обучения, по сравнению с классическими методами (особенно нелинейными) они могут показывать отличную производительность [124] именно благодаря своей способности строить иерархические признаки. Потребность же в больших наборах данных для обучения начинает постепенно удовлетворяться появлением в открытом доступе больших баз данных клеточных изображений. С другой стороны, это все еще проблема. Как правило собрать микроскопические изображения в большом количестве сложнее, чем обычные фото- и видеоизображения. Однако, конкретно для проточной цитометрии с визуализацией относительно легко собрать большой набор данных. Поэтому нейронные сети удобно использовать для обработки данных в сочетании с этим методом; например, остаточная плотная сеть может использоваться для устранения размытия [125].

Использование глубокого обучения позволило справиться с неравномерными искажениями, чего с трудом удавалось достичь классическими методами, и поэтому ослабило требования к качеству восстанавливаемых изображений. Помимо увеличения числовых характеристик, глубокое обучение позволяет полностью автоматизировать процесс восстановления изображений и, следовательно, расширить его использование для пользователей-неспециалистов.

### 1.5 Особенности обучения, тестирования и проверки в глубоком обучении

Как упоминалось выше, нейронные сети обычно используют для обучения много данных. Любая глубокая нейронная сеть представляет собой нелинейный алгоритм с высокой возможной дисперсией параметров в этих данных. Поэтому для составления репрезентативной выборки для ее обучения потребуется значительное количество примеров. Это вдвойне верно для решения проблемы слепой деконволюции, потому что это некорректная задача. Без явного преобразования пикселей изображения (ядра размытия, ФРТ) сеть будет гораздо сложнее оптимизировать при обучении. Это потребует либо увеличения времени обучения и корректировки гиперпараметров (шага обучения, размера батча и т.д), либо усложнения модели для повышения ее выразительной способности, либо увеличения обучающей выборки для повышения статистической значимости искомой закономерности в данных. Последний метод будет в каком-то смысле наиболее надежным, поскольку использует фундаментальные свойства алгоритмов машинного обучения.

На данный момент в открытом доступе находится достаточно большое количество наборов данных, посвященных проблеме удаления размытия с изображений. Однако, эти наборы имеют значимые недостатки. Некоторые из них слишком малы [126]. Некоторые из них представляют собой четкие изображения, искаженные синтетическими ФРТ [127; 128]. Это делает их не совсем подходящими для реальных случаев искажения. Для подобных случаев уже предпринимаются усилия по исправлению ситуации путем приближения синтетических ФРТ к реальным [129].

Важно отметить некоторые особенности, связанные с процессом обучения сети в ГО. Например, ГСС (и модели их использующие) сложнее обучать, чем модели на основе сверточных сетей. Типичные проблемы этого типа архитектуры (коллапс мод, нестабильность обучения) при деконволюции изображений проявляются очень сильно. Коллапс мод — это явление, при котором выходное пространство генератора становится заметно меньше пространства исходных изображений. Другими словами, генератор учится создавать узкий набор изображений, которые дискриминатор распознает как правдоподобные. В этом случае градиент ошибки начинает быстро стремиться к нулю, а выход генератора как бы «зависает», всегда выдавая ответы из полученного распределения. Неустойчивость обучения возникает из-за минимаксного характера оптимизации функции стоимости, что может привести к тому, что искомые функции дискриминатора и генератора могут вообще не сходиться. В реальных задачах часто встречаются различные искажения изображения, даже в одной выборке, что создает опасность того, что генератор подстроится под какой-то конкретный тип. Разница между этим явлением и переобучением заключается в том, что модель не обязательно будет показывать плохие результаты с новыми данными; вместо этого можно сказать, что он будет заточен под один из встречающихся распределений признаков и что эта часть изображений будет восстанавливаться плохо. Общего решения этих задач нет, но есть множество приемов, позволяющих решать их в конкретных случаях. Например, использование метрики Вассерштейна внутри функции ошибки [40] или введение описанного выше априорного генератора [99] исключает коллапс моды.

Что касается тестирования и валидации моделей ГО, то можно отметить, что при решении реальных задач деконволюции лучше не использовать стандартную схему отложенных данных, т. е. случайным образом выделяя из набора данных 80% примеров для обучающей выборки и 20% примеров для тестового набора (или 80% для обучающего набора, 10% для тестового набора, 10% для проверочного набора). Это опять-таки связано с заметной дисперсией данных и возможностью встретить неравномерные картины размытия. Поэтому лучше использовать кросс-валидацию, например, k-folds или Live-P-Out, даже если это создает большую вычислительную нагрузку.

## 1.6 Методы деконволюции на основе оптимизации

Нужно также упомянуть и другую группу методов. Они концентрируются на более «математическом» решении проблемы деконволюции. Эти методы (в основном) представляют собой методы выпуклой оптимизации, применяемые к различным структурам в разреженном матричном представлении (рис. 1.9). Они применялись прежде всего к атомам и атомной норме (математическая основа изложена, например, в [130]).

Задачу деконволюции можно представить как поиск нетривиального решения системы уравнений. Это матрица наблюдаемых сигналов, умноженная на фильтр обратной линейной характеристики системы, и она будет равна неискаженному сигналу. Столбцы в матрице неискаженного сигнала представлены как разреженные линейные комбинации атомов. Нетривиальные решения будут найдены для минимально возможного числа этих атомов. Мы можем переформулировать задачу деконволюции в терминах задачи оптимизации [131].

Этот подход лучше подходит для деконволюции по одиночному изображению. Однако у него есть существенный недостаток. В работе [132], можно увидеть сложность использования этого метода. Он основан на поиске похожих патчей на изображении и добавлении их в словарь (рис. 1.10).

В GSR (групповое разреженное представление) на схожие патчи изображений и ядра накладываются ограничения, чтобы гарантировать разреженность промежуточных скрытых образов и ядер, и добавляется регуляризация  $L_0$ . Важно отметить, что при изучении представлений разреженных данных  $L_0$ -регуляризация понимается не как регуляризация, основанная на математически корректной  $L_0$ -норме, а как количество ненулевых элементов. Хотя задача оптимизации становится негладкой и NP-сложной при использовании такого регуляризатора, он позволяет точно находить подобные элементы. Использование приближенных методов вполне допускает применение  $L_0$ -регуляризации [133]. Эти действия помогают определить общую структуру изображения. Затем в словарях проводится многоступенчатая оптимизация атомов изображения. В результате получается скрытое представление четкого изображения. Из него извлекают ФРТ и искаженное изображение. Далее, просто используя стандартный алгоритм неслепой деконволюции и восстанавливаются остальные изоб-

ражения. Несмотря на многообещающие результаты, метод имеет проблемы с восстановлением изображения при неравномерным распределением шума.

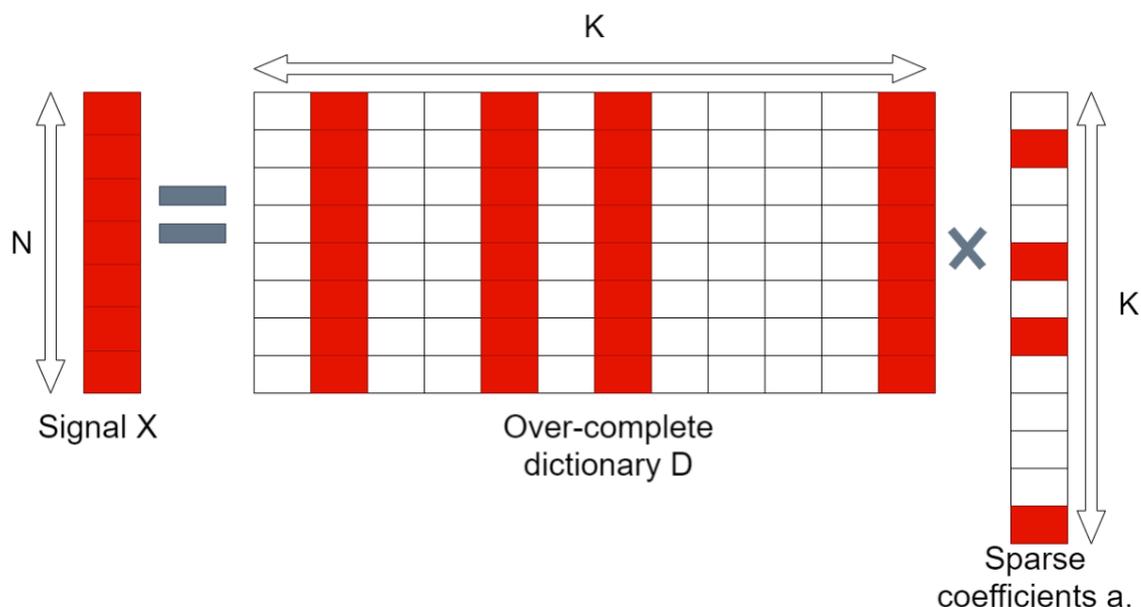


Рисунок 1.9 — Разреженное представление сигнала (взято из [134]). Столбцы словаря — это атомы. Сигнал состоит из патчей. Мы думаем о сигнале как о чрезмерно полном словаре патчей, умноженном на разреженные коэффициенты  $a$ .  $N$  и  $K$  являются длинами векторов сигнала  $X$  и разреженных коэффициентов  $a$  соответственно.

Самое главное, вынужденное наличие негладких регуляризаторов приводит к сложности вычислений. Авторы были вынуждены прибегать к различным ухищрениям (таким как аппроксимация  $L_0$ -регуляризатора с помощью  $L_1$ -регуляризатора). Похожее решение можно увидеть в [135]. Авторы использовали пространственно-адаптивное разреженное представление (SASR) в качестве предварительного ограничения. С его помощью была проведена слепая деконволюция одиночного изображения и убрано размытие. Затем расширенная итерация использовалась в сочетании с функцией быстрого преобразования Фурье для решения задачи совместной минимизации. Несмотря на разный подход к использованию разреженного представления, в обоих методах приходится использовать негладкие регуляризационные члены. Это происходит, так как очень часто более точной аппроксимацией оптимизируемого процесса будет невыпуклая функция и приходится смиряться со сложностью ее оптимизации. В настоящий момент можно наблюдать, как исследователи уходят от выпуклой оптимизации или пытаются сводить задачи к ней, исследуя смежные задачи. Примером могут служить работы по многоканальной деконволюции [136; 137].

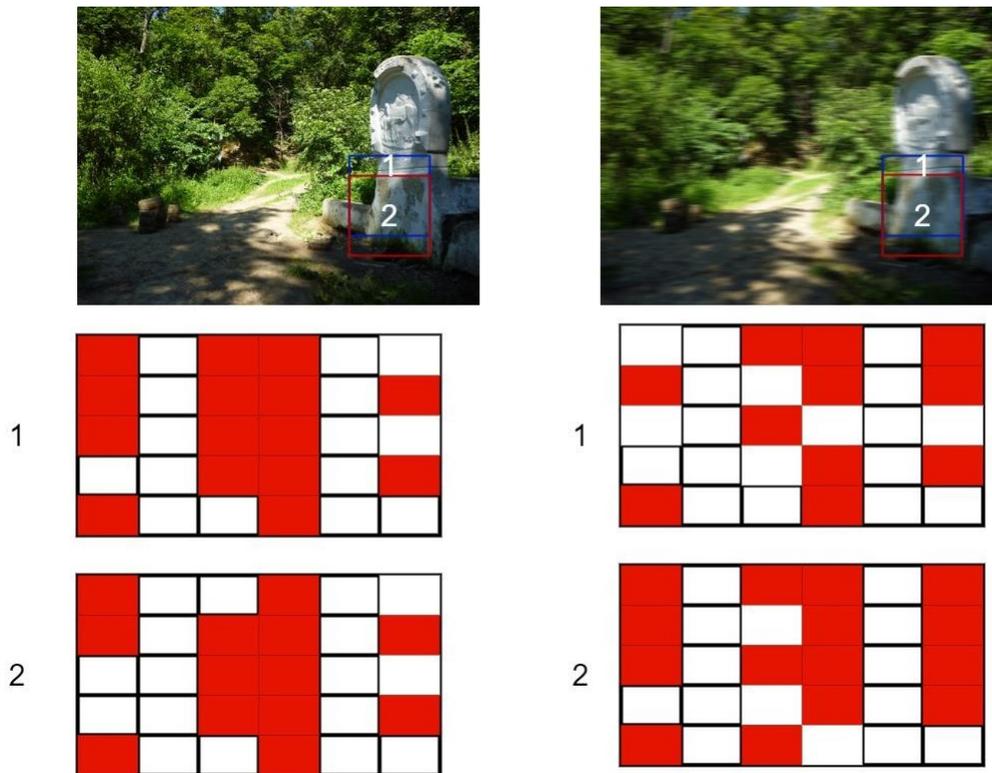


Рисунок 1.10 — Один из примеров использования разреженного представления для деконволюции изображения (в частности, группового разреженного представления, описанного в [132]). Четкое изображение отличается от размытого тем, что на четком изображении перекрывающиеся области будут очень похожими. Это означает, что их будет описывать подобное сочетание атомов. Одни и те же пятна на размытом изображении будут терять сходство из-за влияния ядра размытия (особенно сложной формы). В качестве исходной идеи можно использовать идею сходства патчей. 1, 2 соответствуют разным областям на изображениях и их представлениях.

Помимо атомарной оптимизации, существуют и другие методы деконволюции, основанные на оптимизации, например методы, использующие градиентную статистику. Они широко используют для приближения исходной функции изображения как стандартные смесь гауссовых распределений [138; 139] или лапласианов [140] с гиперлапласианами [141], так и специально разработанные статистики, как в статье [142], где использовался априорный локальный максимум градиента. Идея авторов заключается в том, что размытые изображения должны иметь меньшие значения градиента, чем резкие. В работе [143] изображение представлено как супергауссово поле с адаптивными структурами. Это позволяет устранить врожденную проблему отсутствия корреляции между удаленными друг от друга пикселями. Само поле построено с использованием марковских

случайных полей высокого порядка, которые будут интегрировать потенциал небольших областей пикселей в совместное распределение вероятностей.

Общим недостатком всех методов, основанных на оптимизации, является то, что редко удается создать сквозной автоматический конвейер по обработке данных. Всегда требуются дополнительные действия (прямое/обратное преобразование Фурье или применение классических алгоритмов деконволюции в конце). Это усложняет их применение. Кроме того, необходимость выполнения множества операций с разреженными матрицами требует значительной вычислительной мощности. Методы на основе оптимизации тоже находят применение в микроскопии, например [144–148]. Их недостатки не столь критичны для этой области, так как оптические схемы гораздо более строго соответствуют представлению о линейной пространственно-инвариантной системе. Этого гораздо проще достичь в лабораторных условиях. Таким образом, эвристика выпуклой оптимизации не встречает особых препятствий в своей работе, если мы берем стандартные микроскопы светлого и темного полей. Однако этого уже нельзя сказать о структурированных системах освещения, где встречается неоднородные искажения.

## 1.7 Заключение

Сегодня можно с уверенностью сказать, что использование методов, использующих глубокое обучение стало основным подходом к проблеме деконволюции изображений. Оно позволило исследователям как существенно повысить чисто количественные метрики качества для восстановленных изображений (например, пространственное разрешение и PSNR), так и работать с ранее недоступными задачами, такими как работа с пространственно-неоднородными ФРТ и шумами, причем при слепой деконволюции. Так или иначе, недостатки глубокого обучения можно во многом компенсировать различными инженерными ухищрениями или накоплением достаточного количества данных. Кроме того, сильные стороны глубокого обучения (такие как адаптивность, мощность и автоматизм) на данный момент заметно перевешивают недостатки. Если сравнивать методы деконволюции, основанные на оптимизации и методы, основан-

ные на ГО, то последние являются более адаптивными и, поэтому, более предпочтительным.

На сегодня общим местом в использовании ГО для решения задач деконволюции является постепенный отказ от непосредственной оценки ФРТ по данным или ее аппроксимации синтетическими ядрами размытия. Такой подход затратен по времени и не гарантирует надежного восстановления чистого изображения - некорректный характер задачи деконволюции невероятно усложняет точные приближения. Так же, наблюдаются определенные проблемы при извлечении скрытого представления чистого изображения (использование в чистом виде энкодеров-декодеров, ГССов). Признаки, соответствующие чистым и искаженным изображениям, часто лежат очень близко в пространстве признаков и отделить их друг от друга сложно, не получается найти их точное представление и затем восстановить чистое изображение без артефактов. Сегодня наилучший результат дает использование отношений между пространственными признаками, как в мультимасштабном обучении или при использовании механизмов внимания.

Важным аспектом современного глубокого обучения для деконволюции является возможность переноса обучения на облегченные архитектуры с низким энергопотреблением и с небольшой потерей показателей точности, но с огромным сокращением количества сложных вычислений.

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1 “Схема лабораторной установки для проведения исследований”

Все данные получены с установки, описанной в [20]. Оптическая схема прибора основана на упрощенном варианте визуализирующего проточного цитометра SPIM-Fluid [17].

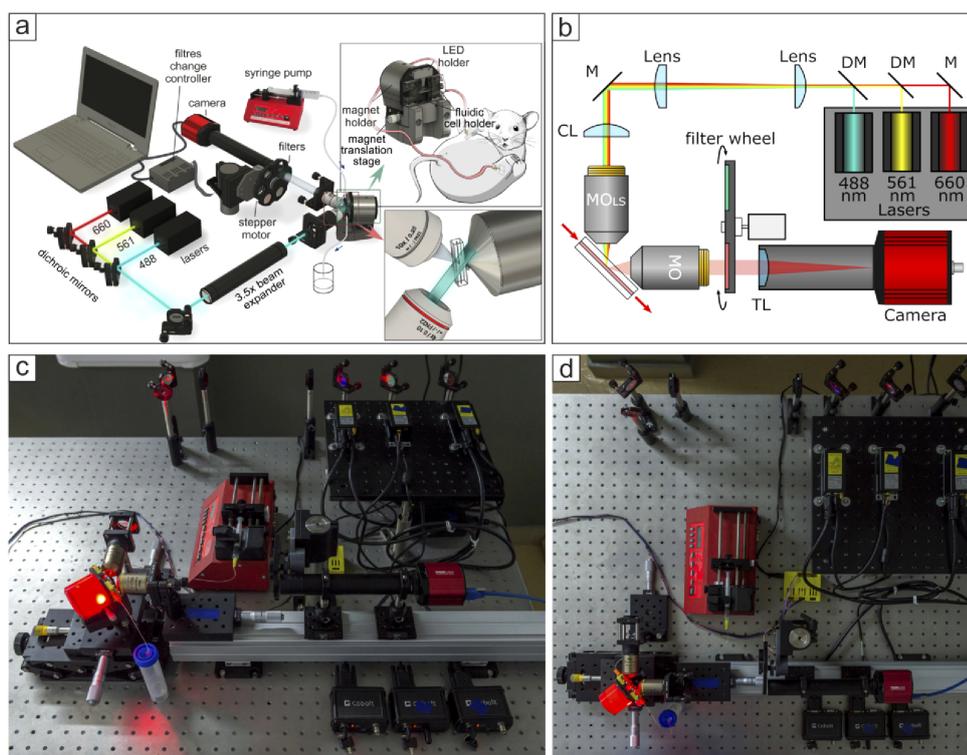


Рисунок 2.1 — Общий дизайн системы (а), оптические схемы (b) и фотографии (с и d) устройства, сочетающего цитометр на основе светового листа и магнитный сепаратор объектов. М — зеркало; ДМ — дихроичное зеркало; ЦЛ — цилиндрическая линза; MOs — светоформирующий микрообъектив; МО — микрообъектив подсистемы обнаружения; ТЛ — тубус объектива.

Основные составляющие показаны на рис. 2.1 Устройство состоит из трех основных блоков:

1. система освещения, состоящая из диодных лазеров непрерывного действия: 488 нм 60 мВт (Cobolt MLD 06-01, Hübner Photonics, Германия), 561 нм 50 мВт (Cobolt DPL, Hübner Photonics, Германия), 660 нм 100 мВт (Cobolt 06-MLD, Hübner Photonics, Германия); подвод

- лазерного излучения и коллимация лучей от нескольких источников осуществляется перископами, образованными для каждого лазера либо парой серебряных зеркал (М) (PF10-03-P01, Thorlabs, США), либо парой серебряных и дихроичных зеркал (ДМ) (DMLP505 или DMLP605, Thorlabs, США); 3,5-кратный расширитель луча (образован парой линз: LA1131-A и LA1229-A, Thorlabs, США); и телецентрическая система генерации светового листа, состоящая из цилиндрической линзы (ЦЛ) ( $f=50$  мм, LJ1695RM-A, Thorlabs, США) и объектива (MOLES, 4×, числовая апертура=0,13, CFI Plan Fluor, Nikon, Япония). Фокус светового луча регулируется с помощью предметного столика PT1/М (Thorlabs, США).
2. система детектирования изображений, состоящая из объектива (МО, 10×, числовая апертура = 0,3, CFI Plan Fluor, Nikon, Япония), набора фильтров флуоресцентной визуализации (MF530-43 — эмиссионный фильтр FITC; MF620-52 — TRITC/CY3. 5 Emission Filter, Thorlabs, США) в самодельном моторизованном колесе светофильтров на основе FW1AB (Thorlabs, США), тубусной линзы (TL,  $f=200$  мм, LBF254-200-A, Thorlabs, США) и монохромной CMOS Камера (CS505MU, Thorlabs, США). Фокус настраивают с помощью столика PT1/М (Thorlabs, США).
  3. проточная система, состоящая из проточной кюветы на основе прозрачной проточной кюветы UV Quartz (526UV0.25, FireflySci, США), постоянного редкоземельного магнита с самодельным концентратором магнитного поля, обеспечивающим напряженность магнитного поля 0,3 Тл в позиции у проточного канала вблизи конца концентратора, если магнит подносится к проточной ячейке. Магнит перемещается по каналу с помощью столика MS1S/М (Thorlabs, США). Параметры магнитного поля измерялись ручным цифровым гауссметром SJ200 с датчиком Холла. Проточная кювета может быть соединена пластиковой трубкой либо со шприцевым насосом AL-1000 (World Precision Instruments, США) и пробиркой объемом 50 мл, используемой в качестве резервуара для использованной жидкости, либо с катетерами, подключенными непосредственно к кровотоку лабораторных животных.

Эта схема позволяет вести непрерывную съемку объектов в потоке цельной крови без необходимости гидродинамической фокусировки. Установка позволяет проводить квази-*in vivo* измерения — кровоток отводится от сосуда через проточную кювету, в которой и проводятся измерения. В то же время установка демонстрирует достаточно высокие оптические искажения, характерные для границ раздела с разными показателями преломления, расположенных под острым углом к оптической оси, что придает итоговому ФРТ сложную вытянутую форму и ограничивает разрешающую способность установки и возможность обнаружения мелких предметов. Более детальный анализ оптической схемы выявил, что основной причиной искажений, создающих ФРТ сложной формы, является ограничение числовой апертуры системы на основе светового листа из-за сложной геометрии хода лучей в кювете, часть апертуры объектива ограничена за счет полного внутреннего отражения от стенок кюветы и проточного канала (рис. 2.2).

Объект наблюдения находится в кварцевом капилляре, поэтому возникает сильная сферическая аберрация на границе стекло-воздух (из-за различного преломления лучей в зависимости от угла падения), которую не сможет исправить объектив. В настоящей экспериментальной установке капилляр располагается под углом в 45 градусов к оптической оси микроскопа. В результате свет от объекта испытывает неодинаковое преломление в различных направлениях и изображение точечного объекта получается в виде «кометы».

Кроме того, сама форма светового листа и его ориентация при прохождении через ячейку приводят к тому, что искажение будет пространственно-неоднородным и будет различаться в центре и по краям результирующего изображения. Мы можете попытаться компенсировать такие искажения, например методом установки твердой иммерсивной линзы (установка дополнительной линзы с цилиндрической внешней поверхностью, центр кривизны которой совпадает с фокусом объектива). Для удаления аберрации можно использовать призму из того же оптического материала (плавленый кварц), стыкуемую через иммерсионную жидкость с проточной кюветой (рис. 2 В). Однако это трудозатратный процесс из-за необходимости расчета и совмещения ее местоположения в оптической системе с уже находящимися там узлами.

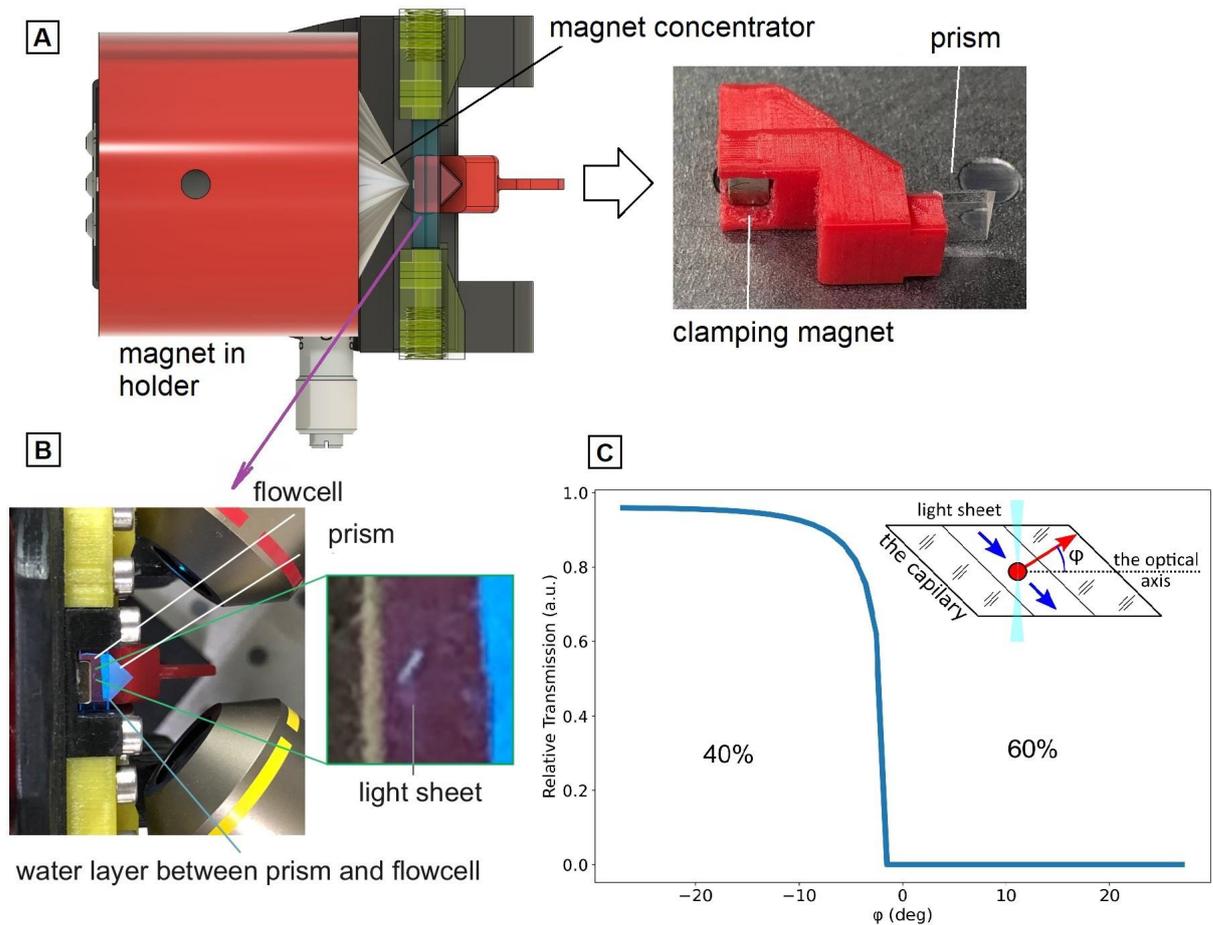


Рисунок 2.2 — Проточная кювета. А), В), - проточная кювета под разными ракурсами. На С) представлен график зависимости пропускания излучаемого объектом флуоресцентного света от угла падения на стенку капилляра. Схематическое изображение ориентации светового листа отмечено бирюзовым цветом, ориентации потока жидкости синими стрелками, и оптической оси красной стрелкой. Свет будет падать на стенки ячейки не под прямым углом и его часть будет испытывать полное внутреннее отражение.

## 2.2 Оптические характеристики светового листа

Оптическая схема формирования светового листа показана на рис.2.3 и подробно описана в [23].

В обычной LFSM (Light-Sheet Fluorescence Microscopy, микроскопии светового листа) луч света, создаваемый цилиндрической линзой, будет иметь вид плоского листа. Он проецируется на образец, помеченный красителем, возбуждая флуоресценцию на нем. Затем флуоресцентный свет, выходящий из плоскости образца, собирается через объектив микроскопа, ориентированный по оси,

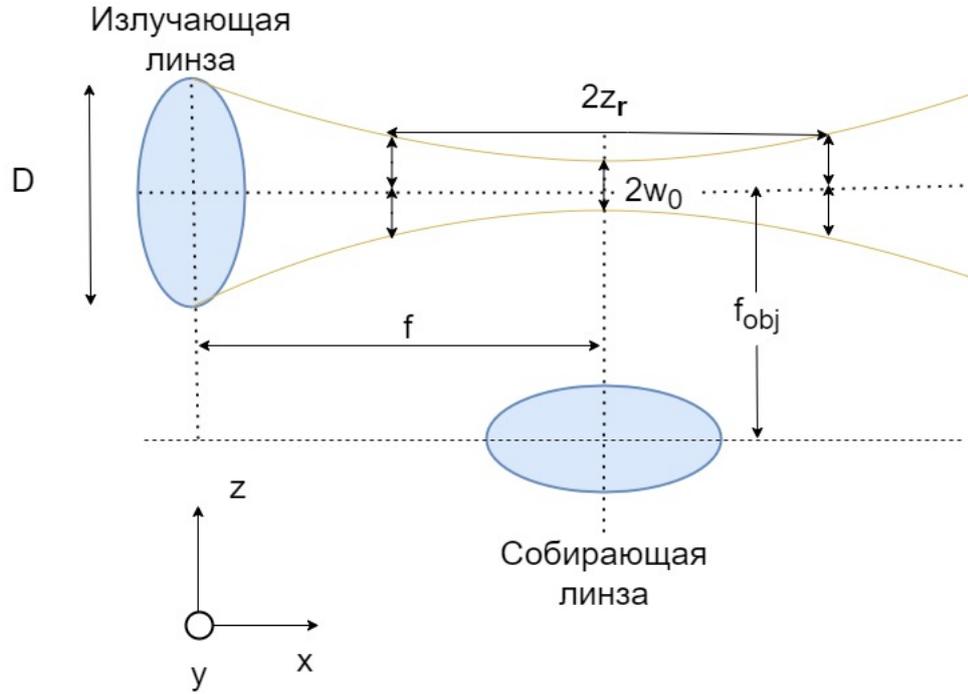


Рисунок 2.3 — Формирование светового листа. Перетяжка светового пучка обозначена как  $w_0$ ,  $f$ —фокальное расстояние,  $D$ —диаметр линзы,  $z_r$ —расстояние Рэлея.

ортогональной к листу возбуждения. Таким образом, формирование изображения в LSFМ можно смоделировать как:

$$i(x,y,z) = o(i,y,z) * |h_{SL}|^2 \quad (2.1)$$

где  $i(x,y,z)$  -изображение,  $o(i,y,z)$  -флуоресцентный объект, а  $|h_{LS}|^2$  — общая интенсивность ФРТ LSFМ. Интенсивность ФРТ LSFМ является произведением ФРТ интенсивности освещения  $h_{ill}$  и обнаружения  $h_{det}$  [149]:

$$|h_{LS}|^2 = |h_{ill}|^2 * |h_{det}|^2 \quad (2.2)$$

Распространяющееся из объектива световое поле может быть выражено как трехмерное преобразование Фурье функции обобщенной апертуры, которое можно построить, проецируя плоскую апертуру на сферу единичного радиуса [150]. Таким образом, интенсивность ФРТ как возбуждения, так и детектирования может быть получена независимо от когерентной или амплитудной ФРТ, обозначенной  $h$ , которая определяется как трехмерное преобразование Фурье обобщенной функции апертуры. Как указано выше, обобщенная апертура по определению представляет собой сферическую поверхность, и тогда трехмерное

преобразование Фурье можно переписать как интеграл по двумерному объективу,  $P(k_x, k_y)$ , который является проекцией этой оболочки на  $k_{x,y}$  плоскость. В явном виде:

$$h = \int \int P(k_x, k_y) e^{2\pi i(k_x + k_y)2\pi i k_z(k_x, k_y)z} dk_x dk_y \quad (2.3)$$

где  $k_z = \sqrt{(n \setminus \lambda - (k_x^2 + k_y^2))}$  представляет сферическую форму объектива. Для количественной оценки свойств изображения обычно анализируют оптическую передаточную функцию (ОПФ), которая описывает частотную характеристику оптической системы. Интенсивность ФРТ и ОПФ являются преобразованиями Фурье друг друга и, таким образом, содержат одинаковую информацию. Таким образом, для LSFМ эффективная ОПФ может быть рассчитана как

$$H(k_x, k_y, k_z) = F|h_{SL}|^2 \quad (2.4)$$

Как обычно, передаточная функция модуляции (ПФМ), определяемая как модуль ОПФ, будет использоваться для описания частотной характеристики в LSFМ.

Также, стоит отметить оптические пути для освещения и для детектирования, так как они в немалой степени будут влиять на формирование изображения. В LSFМ для создания светового листа используется сфокусированный световой пучок. При гауссовом пучке его перетяжка  $w_0$  связана с его угловой расходимостью и, следовательно, в первом приближении осевое разрешение  $R_{axial}$  конечного изображения будет считаться как

$$R_{axial} = 2\omega_0 = \frac{\lambda}{\pi\theta} = 2\frac{2\lambda f}{D\pi} = 2\frac{2n\lambda}{\pi NA} \quad (2.5)$$

где  $n$  - показатель преломления,  $NA$  - числовая апертура. Длина Рэлея будет связана с полем зрения FOV следующим образом

$$FOV = 2z_r = 2\frac{\pi\omega_0^2}{\lambda} \quad (2.6)$$

Для удобства FOV, как определено предыдущим уравнением, также равно полной ширине на полувысоте (FWHM) осевого распределения интенсивности (вдоль оси  $OX$  на рис. 13) гауссова пучка.

Из предыдущих уравнений также можно увидеть, что увеличение FOV подразумевает увеличение расстояния Рэлея у возбуждающей линзы. Этого можно добиться, используя линзы с низкой числовой апертурой. Однако это также снизит возможности оптического разделения света освещения и детектирования, так как толщина (перетяжка) генерируемого луча также увеличится.

Из последнего уравнения видно, что, в отличие от «коаксиальной» визуализации (т. е. широкопольных и конфокальных методов), в LSFМ можно получить более изотропное объемное разрешение, поскольку осевое разрешение связано с перетяжкой возбуждающего луча, а не с его Рэлеевским диапазоном.

Эквивалентно определениям, используемым для гауссовых пучков, осевое разрешение изображения, сформированного с помощью апертурных лучей, будет связано с их перетяжкой (толщиной) в фокусе,  $D_{beam}$ . Эта величина будет определяться диаметром диска Эйри (центральной частью паттерна Эйри):

$$D_{beam} = 2 \frac{1.22\lambda_{ill}}{NA_{ill}} \quad (2.7)$$

Точно так же поле зрения изображения будет связано с размером главной доли сфокусированного пучка в осевом направлении. Она принимает форму функции кардинального синуса в квадрате:

$$I(x) \propto \frac{\sin x^2}{x} \quad (2.8)$$

Расстояние между нулями такой функции будет равно

$$S(x) = \frac{4n\lambda_{ill}}{NA_{ill}^2} \quad (2.9)$$

Оптический путь для света детектирования обычно проходит через объектив с фокусным расстоянием  $f_{obj}$ , трубчатую линзу (TL) с фокусным расстоянием  $f_{TL}$  и фильтр для подавления длины волны освещения. Изображения собираются с помощью массива двумерных детекторов (CCD или CMOS). Взаимодействие между соответствующими параметрами всех этих элементов будет определять как окончательное разрешение, так и FOV системы. Таким образом, проектирование пути обнаружения начинается с определения функциональных взаимосвязей между различными компонентами.

Увеличение оптической системы обнаружения, объектив плюс TL в афокальной конфигурации, определяется выражением

$$M = \frac{f_{TL}}{f_{obj}^2} \quad (2.10)$$

В оптическом плече детектирования поперечное разрешение  $R_T$  будет определяться критериями Рэля как

$$R_T = \frac{0.61\lambda_{em}}{NA_{det}} \quad (2.11)$$

где  $NA_{det}$  -числовая апертура объектива детектирования, а  $\lambda_{em}$  -длина волны излучения. Точно так же осевое разрешение будет определяться линзой объектива обнаружения. Принимая во внимание те же критерии (FWHM), что и раньше, это будет даваться выражением

$$R_{det-axial} = 1.78 \frac{n\lambda_{em}}{NA_{det}^2} \quad (2.12)$$

В системе визуализации, включающей двумерный матричный детектор (например, CCD- или sCMOS-камера), свойства сенсора играют важную роль в определении конечных свойств изображения, включая поле зрения и разрешение. Таким образом, характеристики датчика изображения можно использовать в качестве отправной точки для проектирования тракта формирования изображения LSFМ. Первое важное конструктивное соображение заключается в том, что и размер пикселя, и площадь устройства формирования изображения должны быть тщательно адаптированы к оптическому разрешению и доступному FOV, генерируемым LS, соответственно. Таким образом, длина отображаемого FOV с точки зрения количества пикселей массива детекторов будет тогда равна

$$FOV_i = \frac{FOV_d}{M} \quad (2.13)$$

где  $FOV_d$  -это сгенерированное поле зрения, видимое системой обнаружения изображений.

В идеальном случае  $FOV_d$  должен совпадать с размерами активной области 2D-матрицы датчика:

$$FOV_d = NPIX_x * psize_x \quad (2.14)$$

где  $NPIX_x$  - количество пикселей в направлении  $x$ , а  $pxsize_x$  - размер сенсора в том же направлении. Из приведенного выше можно увидеть, что размер отображаемого пикселя будет определяться выражением

$$pxsize_i = \frac{pxsize_x}{M} \quad (2.15)$$

Кроме того, из-за критерия дискретизации Найквиста максимальная разрешающая способность в поперечном  $x - y$  направлении может быть выражена через размер пикселя камеры как

$$R_T = pxsize_i = 2^{\frac{pxsize_x}{M}} \quad (2.16)$$

Таким образом, используя уравнения (2.1) - (2.16) мы можем посчитать все необходимые оптические характеристики системы светового листа. Для нас в первую очередь интересна ОПФ (2.4), по которой мы можем восстановить и ФРТ. Для SPIM-fluid систем она принимает вид, похожий на изображенный на

### 2.3 Вычислительные мощности и программное обеспечение

Вычисления проводились на персональном компьютере со следующими параметрами системы:

1. Центральный процессор Intel Core i5 10400F с тактовой частотой 2.9ГГц.
2. Оперативная память DDR с объемом 8 Мгб.
3. Видеокарта nVidia GeForce GTX 1660 (SUPER) с объемом видеопамати 6 Гб.
4. Операционная система Windows 10.

Программы писались на языке Python 3.8 с использованием библиотек Opencv 4.0.1, NumPy 1.20.2, Matplotlib 3.3.4 и Pytorch 1.8.1. Для обеспечения правильной работы всех зависимостей все библиотеки устанавливались в дистрибутив Anaconda 2020.11.

## 2.4 Данные

Учитывая специфику задачи, нужно уделить особое внимание используемым данным. Они представляют собой набор видео, снятых на описанной ниже установке. В каждом из них велась съемка проточной ячейки установки, через которую прогоняли поток жидкости вместе с флуоресцирующими частицами. Каждое видео соответствовало определенным фиксированным параметрам эксперимента - изменяли скорость потока, диаметр частиц, количество загрузок в них магнитного препарата. Часть экспериментов проводилась с подведением магнита к ячейке, с целью их удержания. При этом на видео начинают образовываться агрегаты частиц, которые в конце концов объединяются в один, визуально выглядящий как большое яркое пятно. После отведения магнита агрегаты распадаются. В некоторых случаях мгновенно, в некоторых с промежуточными стадиями, это зависит от параметров эксперимента. Примеры можно увидеть на рис. 2.4.

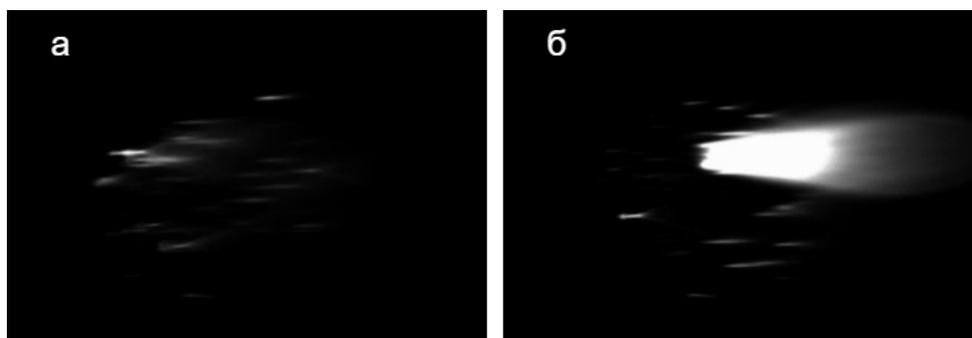


Рисунок 2.4 — Пример изображений при а) отсутствии магнита у проточной ячейки и б) при поднесении магнита и образовании агрегата.

Отдельные изображения мы получаем при разделении видео на отдельные кадры утилитой `ffmpeg`.

## Глава 3. Задача деконволюции

### 3.1 Обоснование выбора метода и фундаментальные основы нейронных сетей.

Еще раз рассмотрим задачу деконволюции. Математически она является частным случаем обратных задач, т.е. мы должны получить параметры модели по полученным из эксперимента данным. Для систем визуализации математически это выражается как оператор  $H : X \rightarrow Y$ , который действует на изображение  $x \in X$ , чтобы создать вектор измерений  $y \in Y$ , где  $H\{x\} = y$ . Базовые функции/векторные пространства будут характеризоваться как:

1. пространство  $X$  допустимых изображений, которые могут быть двумерными, трехмерными или четырехмерными (три пространственных измерения+время), где его значения представляют интересующую физическую величину (например, интенсивность флуоресценции).
2. пространство  $Y$  векторов измерений, которое зависит от оператора визуализации и может включать изображения (как дискретные массивы пикселей), магнитуды Фурье - образов и т.д.

Обычно мы рассматриваем  $x$  как непрерывный объект (функцию от пространства), а  $y$  обычно считается дискретным:  $Y = R^M$ . В обратной задаче отображения мы стремимся разработать алгоритм восстановления (который является оператором),  $R : Y \rightarrow X$ , который воссоздает исходное изображение  $x$  из измерений.

Доминирующий подход к реконструкции, который мы называем подход с использованием целевой функции, заключается в моделировании  $H$  и восстановлении оценки  $x$  по  $y$  как:

$$R_{obj} = \operatorname{argmin}_f(H\{x\}, y), x \in X \quad (3.1)$$

где  $H : X \rightarrow Y$  — модель системы, которая обычно является линейной, и  $f : Y \times Y \rightarrow R^+$ , являющейся адекватной конкретной задаче мерой ошибки. В представленной формулировке задачи нам нужно найти быстродействующий и точный обратный оператор  $H^{-1}$ , с помощью которого легко найти реше-

ние  $R_{obj}\{y\} = H^{-1}$ . Важным похожим оператором будет обратная проекция  $H^T : Y \in X$ , которую можно интерпретировать как простейший способ вернуть измерения (т.е. реализацию  $H$  на истинных данных) обратно в область изображения.

Такие прямые обратные преобразования будут показывать значительные артефакты, когда количество или качество измерений уменьшается или когда основная дискретизация нарушается, либо из-за того, что обратное преобразование (3.1) становится некорректным, как описано в разделе 1. Чаще всего, во многих реальных задачах измерения требуют больших затрат с точки зрения времени, технических или других ограничений, что заставляет нас делать недостаточное количество измерений. Для восстановления по разреженным или зашумленным измерениям часто лучше добавлять регуляризацию:

$$R_{obj} = \operatorname{argmin}_f(H\{x\}, y) + g(x), x \in X \quad (3.2)$$

где  $g : \rightarrow R^+$  - функционал регуляризации, который обеспечит сходимость к решениям, которые соответствуют нашим предварительным знаниям об  $x$  и одновременно делают задачу корректной. Примером такого функционала может послужить регуляризация полной вариации (TV, Total Variation), которая штрафует большие градиенты по каким-либо переменным, характеризующим  $x$ .

С этой точки зрения задача решения обратной проблема заключается в разработке и реализации оператора (3.2) для конкретной поставленной задачи. Для этого требуется разработать регуляризаторы и алгоритмы минимизации общего назначения, способные работать с возможно более широким спектром задач. Такие математические элементы действительно были разработаны [151—153]. Однако, в худшем случае новые параметры в задаче будут каждый раз требовать разработки новых  $H$ ,  $g$  и  $f$  для каждого использования алгоритма минимизации.

Альтернативой подходу с целевой функцией является подход обучения, при котором известен обучающий набор истинных изображений и их соответствующих оценок,  $(x_n, y_n)_{(n=1)}^N$ . Функция восстановления изображения будет представлена тогда как:

$$R_{learn} = \operatorname{argmin} \sum_{n=1}^N f(x_n, R_{\theta}\{y_n\}) + g(\theta), R_{\theta}, \theta \in \Theta \quad (3.3)$$

где  $\Theta$  - множество всех возможных параметров,  $f : X \times X \rightarrow R^+$  является мерой ошибки, а  $g : \theta \rightarrow R^+$  является регуляризатором по параметрам, добавленным с целью избежать переобучения. После завершения одного шага обучения, можно использовать  $R_{learn}$  для восстановления нового изображения из его оценки.

Подводя итог, можно сказать, что в подходе с целевой функцией восстановление будет само по себе являться регуляризованной задачей минимизации, тогда как в подходе с обучением решение регуляризованной задачи минимизации представляет собой параметрическую функцию, которую можно использовать для решения обратной задачи. Формулировка обратной задачи через обучение преодолевает многие ограничения подхода с целевой функцией: нет необходимости вручную создавать обратную функцию, функцию потери, регуляризатор и оптимизатор из (3.2). С другой стороны, подход к обучению требует наличия большой обучающей выборки (как упоминалось в обзорной части), минимизация в (3.3) обычно более сложна, чем в (3.2), и требует зависящего от задачи выбора  $f$ ,  $g$  и класса функций, описывающих  $R$  и  $\Theta$ .

Также, мы имеем возможность повлиять на важные параметры оптической системы и экспериментов (силу искажения до некоторой степени, скорость потока, интенсивность флуоресценции), а значит, есть возможность исследовать их влияние на восстанавливаемое изображение. С этой точки зрения, постановка обратной задачи через параметрическую функцию будет для нас более удобна. С другой стороны, аналитическое определение регуляризатора, функции потери и т.д. является трудоемкими операциями, к тому же в силу некорректности задачи слепой деконволюции мы даже с этими удачно подобранными функциями можем получить неустойчивое решение. Другими словами - нет гарантий, что наше конкретное найденное решение в терминах целевой функции, адекватное при одних условиях, будет адекватно восстанавливать изображения при небольших изменениях. Поэтому в данной работе сделан акцент на подходе с обучением. Однако, все же была проведена попытка использовать самые распространенные и простые из классических методов слепой деконволюции изображений, основанные на переходе в частотную область и использовании

теоремы свертки. Это модифицированный метод деконволюции Винера, в котором предварительно оценивается функция рассеяния функции путем деления в частотной области преобразований Фурье искаженного и неискаженного изображений. Затем мы попытались использовать метод Люси-Ричардсона, модифицированный для слепой деконволюции.

Эксперименты показали, что классические методы деконволюции очень плохо справляются со своей задачей (рис. 3.2), что объясняется сложностью функции искажения и наличием шумов, которые нельзя однозначно отнести к гауссовым или пуассоновским. Нестрого соответствующим этим формам шумы перечисленные алгоритмы уже не могут надежно отделить от функции чистого изображения. Также для таких алгоритмов необходимо условие однородности — шумы и искажения должны быть одинаковыми во всех областях изображения. Использование техники светового листа предполагает неравномерность искажения. В итоге, классические алгоритмы деконволюции не позволили добиться приемлемого качества изображения.

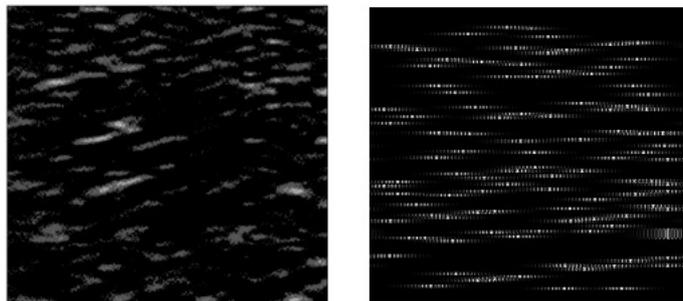


Рисунок 3.1 — Изображения, реконструированные модификациями методов Винера и Люси-Ричардсона для слепой деконволюции.

Рассмотрим формулировку (3.3) с точки зрения использования СНС. В общих чертах, это будет означать, что набор функций  $R_{\Theta}$  будет представлять собой фиксированные последовательности операций фильтрации, чередующихся с простыми нелинейными операциями (активациями). Этот класс функций параметризуется численными значениями в используемых фильтрах (также известными как веса фильтров). Эти веса фильтров являются параметрами, по которым и будет происходить минимизация.

Вкратце опишем некоторые практические преимущества использования СНС. Во-первых, операция прямого прохода изображения через СНС можно

представить как состоящую из небольших (как правило) сверток и простых точечных нелинейных функций (такowymi будут функции активации). Это означает, что после завершения обучения модели, вычисление  $R_{learn}$  происходит очень быстро и поддается аппаратному ускорению на графических процессорах. Во-вторых, градиент (3.3) может быть вычислен с помощью цепного правила, и эти градиенты снова будут включать небольшие свертки. Это означает, что влияние тех или иных параметров можно эффективно отследить через поведение градиентного спуска.

Успех применения СНС для различных приложений (например, классификации, сегментации, детектирования) не вызывает сомнений, но точной теоретической базы для объяснения тонкостей их работы и эффективности в одних (и неэффективности в других) задачах пока нет. Здесь мы перечислим несколько различных теоретических точек зрения, которые могут объяснить, почему СНС хорошо подходят для решения обратных задач визуализации.

1. Универсальная аппроксимация: мы знаем, что нейронные сети являются универсальными аппроксиматорами [154]. В частности, полносвязная нейронная сеть с одним скрытым слоем может сколь угодно хорошо аппроксимировать любую непрерывную функцию при условии, что ее скрытый слой достаточно велик [155]. CNN не являются полносвязными, но если мы рассмотрим как сеть патч за патчем обрабатывает изображения, мы увидим, что сопоставление отдельного входного патча с соответствующим выходным патчем аналогично работе полносвязной сети. Таким образом, СНС являются универсальными аппроксиматорами для функций, инвариантных к сдвигу.
2. Развертывание. Наиболее конкретный взгляд на СНС как на обобщение установленных алгоритмов исходит из идеи развертывания, описанной в [156], где авторы развернули алгоритм ISTA для разреженного кодирования в нейронной сети. Эта сеть не является типичной СНС, потому что она включает в себя повторяющиеся соединения, но у нее присутствует типичное чередование линейный/нелинейный слой. Более общая точка зрения заключается в том, что почти все современные алгоритмы итерационной реконструкции чередуют линейные шаги и точечные нелинейные шаги, поэтому из этого следует, что СНС должны работать одинаково хорошо на любых задачах с визуализацией при

правильно проведенной процедуре обучения. Эта идея развита в работе [157], в которой установлено, какие условия в модели прямого распространения  $H$  будут гарантировать, что линейный шаг итерационного метода является сверткой. Еще одно уточнение касается популярной так называемой выпрямленной линейной единицы (ReLU), используемой в качестве нелинейной функцией активации в большинстве СНС: результаты теории сплайнов можно адаптировать, чтобы показать, что комбинации ReLU могут аппроксимировать любую непрерывную функцию. Это говорит о том, что комбинации ReLU, обычно используемые в СНС, способны точно аппроксимировать проксимальные операторы, используемые в традиционных итерационных методах.

3. Инвариантность: Другая перспектива исходит из работы над преобразованиями рассеяния, которые представляют собой каскады линейных операций (свертки с вейвлетами) и нелинейностей (абсолютное значение) [158] без комбинаций, сформированных между различными каналами. Эта упрощенная модель показывает инвариантность СНС к трансляции и, что более важно, к малым деформациям входных данных (диффеоморфизмам). СНС обобщают преобразование рассеяния, давая возможность дополнительных инвариантностей, например, к жестким преобразованиям, частотным сдвигам и т. д. Инвариантность к подобным преобразованиям полезна для классификации изображений, но для решения обратных задач СНС потребуются дополнительные операции для разделения значимых преобразований (которые мы должны учитывать при восстановлении неискаженного изображения) и незначимых.

Что касается второго типа архитектур, используемых для решения обратных задач, ГСН и прочих генеративных моделей, то их проще рассмотреть в вероятностно-множественных терминах. Основная задача обучения состоит в возможно более упрощенном моделировании многомерных распределений признаков в данных таким образом, чтобы обеспечить эффективное обучение и вероятностный вывод. Проблема состоит в том, что представление общего совместного распределения вероятностей по  $n$  переменным, даже для бинарных случайных величин, требует  $2n - 1$  параметров. В более сложных случаях это число может возрасти на порядки (и на практике возрастает). Поэтому, нам

желательно не пытаться выявить исходное распределение с помощью расчета всех статистик изображения по всем примерам в обучающей выборке. Мы должны постулировать некоторую структуру данных (в специальной терминологии "задать prior") чтобы использовать знания о требуемом ответе и отбрасывать заранее неподходящие его формы.

Генеративные модели глубокого обучения (DLGM) выражают сложное распределение с использованием детерминированного преобразования, примененного к простому «исходному» распределению (например, независимому гауссовскому). Формально это можно описать как функцию  $G : R^k \rightarrow R^n$ , параметризованной глубокой нейронной сетью (обычно сверточной), которая обучается на реальных данных без учителя. DLGM можно использовать в качестве priora в обратных задачах [159–161]. В [159] приведен пример, как можно использовать глубокие генеративные модели для решения обратных задач на задаче так называемого сенсинга со сжатием (compress sensing) с генеративными моделями (CSGM). Первым шагом в такой задаче является обучение генеративной модели  $G : R^k \rightarrow R^n, k \ll n$  для получения распределения  $x$  при заданных обучающих данных. В качестве такой модели можно взять ГСН или вариационный автоэнкодер. После обучения глубокой генеративной модели  $G$  оценка измеренного изображения  $x^*$  получается путем решения следующей оптимизационной задачи:

$$\hat{z} = \operatorname{argmin} \|HG(z) - y\|^2, z \in R^k \quad (3.4)$$

и реконструкция изображения дается как  $G(\hat{z})$ . Другими словами, мы ищем в скрытом пространстве генеративную модель  $G : R^k$ , которая пошагово будет генерировать неискаженные изображения по их оценке до тех пор, пока разность этой оценки и исходного примера не достигнет заданного минимума. Задача оптимизации (3.4) будет невыпуклой и фактически NP-трудной [162]. В статье [159] предлагают решать эту проблему, начав со случайной инициализации  $z_0 \in R^k$  и выполнения градиентного спуска (или ADAM [163]), чтобы найти сгенерированное изображение, которое лучше всего соответствует измерениям. Полученные эмпирические эмпирические результаты показали, что CSGM может достичь аналогичного качества реконструкции, используя в 5-10 раз меньше измерений по сравнению с классическими методами LASSO на основе разреженности. CSGM также обобщил теоретическую основу сенсинга

со сжатием и ограниченными собственными значениями. Идея авторов заключается в том, что размытые изображения должны иметь меньшие значения градиента, чем резкие. В работах [164–166] для сигналов, лежащих в диапазоне глубокой генеративной модели. Для случайной субгауссовой матрицы измерений  $\mathbf{H}$  можно использовать условие, называемое условием ограниченного набора собственных значений (SREC), чтобы показать следующие два результата:

1. если  $G$  является функцией  $L$ -Липшица, количества измерений, равных  $m = O(k \log \frac{Lr}{\delta})$  достаточно, чтобы гарантировать, что:  $\|G(\hat{z}) - x^*\| \leq 6 \min_{z: \|z\| \leq r} \|G(\hat{z}) - x^*\| + \delta$
2. если  $G$  является  $d$ -слойной нейронной сетью прямого распространения с кусочно-линейными функциями активации, то числа измерений равных  $m = O(dk \log n)$  достаточно, чтобы гарантировать, что:  $\|G(\hat{z}) - x^*\| \leq 6 \min_{z: \|z\| \leq r} \|G(\hat{z}) - x^*\|$

Исходя из этого, оптимум  $\hat{z}$  (3.4) будет близок к наилучшему возможному представлению, которого может достичь генеративная модель. К сожалению, на практике найти этот оптимум сложно, в первую очередь из-за вычислительных затрат. Точно неизвестно, насколько близко можно подойти к оптимуму за полиномиальное время, несмотря на отличные эмпирические характеристики градиентного спуска. Авторы в [167] добились важного теоретического прогресса, предполагая, что веса генеративной модели  $G$  являются случайными и независимыми. Для случайных весов и дальнейшего предположения, что каждый слой генеративной модели растет с логарифмическим множителем, было доказано, что целевая функция в (3.4) имеет только два локальных минимума и может быть оптимизирована методом градиентного спуска. Анализ прогнозируемого градиентного спуска для этой задачи был дан в [168], а методы ADMM были предложены и проанализированы в [169]. Анализ обратной функции градиентного спуска для генеративных моделей, которые не расширяются логарифмически в каждом слое (как это постулируется в [167]), пока остается открытой проблемой.

Нижние оценки, полученные в [161; 170] установили, что это число измерений является оптимальным по порядку (степени). Кроме того, в [170] продемонстрировано, что модели глубокой генерации могут генерировать все  $k$ -разреженные сигналы, поэтому моделирование структуры с помощью DLGM является строгим обобщением разреженности. Предположения относительно субгауссова

характера  $H$  были смягчены в [171], в которой также был предложен новый алгоритм, устойчивый к шуму с тяжелыми хвостами и произвольным выбросам в распределении. Далее, асимптотически оптимальные результаты можно найти в [172; 173].

Резюмируя, можно утверждать, что генеративные модели можно использовать для решения обратных задач (в том числе деконволюции), но сложность их оптимизации может привести к неоправданно большим тратам времени.

### 3.2 Извлечение PSF из классифицирующей и сегментирующей нейросетей.

Вначале был проведен эксперимент по извлечению функции рассеяния точек с помощью сверточной нейронной сети (рисунок 3.3). Первоначальная идея заключалась в том, чтобы извлечь функцию точечного искажения из сверточных слоев нейронной сети, обученной для решения задачи классификации искаженных и неискаженных изображений. На вход подавались искаженные изображения (непосредственно с цитометра) и неискаженные, представляющие собой синтетические изображения (разрешение - 224x224).

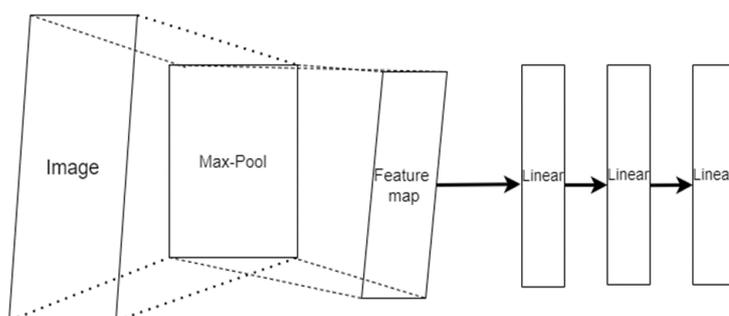


Рисунок 3.2 — Архитектура используемой сверточной сети. Для извлечения признаков используется всего два крупномасштабных(32x32) сверточных слоя с операцией макс-пулинга между ними для выделения крупномасштабных признаков. Для увеличения точности классификации при малой глубине сети пришлось добавить три линейных классифицирующих слоя. активация – ReLU. Функция потерь – кросс-энтропия.

Далее, нейросеть тренируется различать эти изображения (задача бинарной классификации) и, как рассчитывалось, при достижении достаточно высо-

кой точности классификации, фильтры нижних сверточных слоев будут принимать вид, соответствующий представлению реальных искажений. То есть некоторая последовательность фильтров, определяющая разницу между искаженными и неискаженными изображениями, будет служить аналогом функции рассеяния точки (другими словами, мы попробовали схему, показанную на Рисунке 3.3). Проверка осуществлялась извлечением этих фильтров из сети и наложением их на неискаженное изображение. Обычно в СНС используется большое количество небольших сверточных слоев, что увеличивает рецептивное поле сети и уменьшает число параметров в ней (облегчает вычисления). Но при этом будет теряться информация о мелких деталях изображения и пропадет возможность “локализации” ФРТ в конкретном наборе фильтров на начальных уровнях сети. Поэтому, мы использовали небольшое количество крупных сверток (32x32).

Предположение о возможности выделения ФРТ данным способом оказались ошибочными. Сеть достигает очень высокой точности классификации (до 98% правильно оцененных изображений из всего тестового набора, до 97% на соответствующих изображениях, полученных в другом эксперименте). Но извлеченные фильтры при наложении на чистое изображение не дают исходной картины, а просто немного размывает объекты. Это говорит нам о том, что сеть обучается учитывать само наличие искажений и не обращает внимания на конкретный их вид. Это конечно не влияет на точность бинарной классификации, но делает весь подход бессмысленным. Как результат, фильтры на первом сверточном слое принимают не желаемую форму, которая будет близка к ФРТ, а форму стандартных вейвлетов (рисунок 3.4).

Также, на полученный результат влияет и то, что даже свертка таких нехарактерно больших для задачи классификации размеров, как 32x32 не может в полной мере выделить крупномасштабные признаки. Так как обычное увеличение размера окон сверток невозможно, для повышения рецепторного поля модели нужно увеличивать количество сверточных слоев и слоев субдискретизации, что в свою очередь, повлечет уже утрату учета пространственных связей между далеко расположенными пикселями.

В этой же парадигме была попытка использовать нейросеть, заточенную под задачу семантической сегментации (а конкретней, U-net [174], см Рисунок 3.5, взят из оригинальной статьи), которой на вход в качестве сегментируемых



Рисунок 3.3 — Фильтры, полученные из нижнего слоя сверточной нейронной сети после обучения. Размер сверток  $32 \times 32$  был принят как обеспечивающий максимально большое рецептивное поле нейросети и позволяющие проводить обучение относительно быстро.

изображений подавались искаженные изображения, а в качестве необходимых масок - синтетические неискаженные.

Семантическая сегментация - это классификация каждого пикселя изображения, другими словами, их разделение по группам со схожими визуальными характеристиками. Идея заключалась в том, что ФРТ надежней приближать, используя сверточные слои подобной сети, так как при семантической сегментации роль пространственных отношений между отдельными пикселями гораздо более значительна, чем при обычной классификации. Для того, чтобы сойтись к требуемому ответу, ей будет необходимо выделить требуемые маски объектов на исходном изображении, а значит, и определить, какие области пикселей в требуемых областях будут соответствовать истинным изображением объектов, а какие - следствие искажения. Этот процесс и будет своеобразным приближением деконволюции. Набор преобразований на соответствующих сверточных слоях такой обученной сети и будут составлять ФРТ.

Попытка использования Unet, так же ни к чему не привела так как нейросеть даже не смогла найти сходящееся решение (см рисунок 3.6). Из-за того, что Unet воспринимает засветку от объектов как передний, а не как задний фон. Это обусловлено тем, что характер искажения нередко «растягивает» локальные области с одинаковой яркостью. Без дополнительных априорных представлений на вид таких областей изменить оценку сети будет крайне сложно.

Несмотря на неудачу, эксперименты помог выяснять два важных момента:

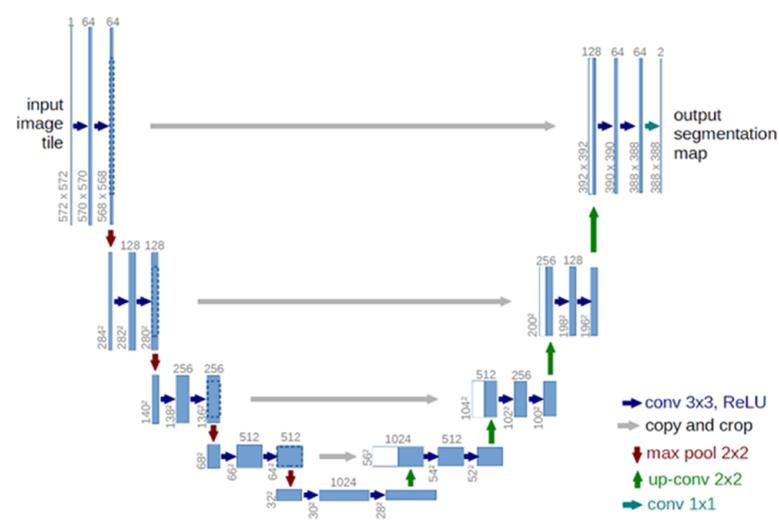


Рисунок 3.4 — Строение архитектуры Unet. Левая ветвь производит процесс понижающей дискретизации изображения с извлечением пространственных признаков сверточными слоями. В результате получают сжатое представление изображения в латентном пространстве. Затем, правая ветвь производит повышающую дискретизацию этого представления, восстанавливая изображение используя собранные наиболее важные признаки. Связи пропуска между левой и правой ветвями сети помогают сохранить геометрическую информацию с разных масштабов изображения, которая теряется при дискретизации.

1. Становится понятно, что локализовать ФРТ как конкретный набор фильтров в сверточных слоях сетей, выполняющих задачу отделения чистых от искаженных изображений (как классификацию или семантическую сегментацию) не представляется возможным.
2. Так же выяснилось, что задача деконволюции на наших данных требует одновременного увязывания друг с другом не просто отношений между пикселями на разных пространственных масштабах, но и высокоуровневых общих характеристик изображений.

Необходимость учета этих пунктов делает выделение ФРТ в явном виде слишком громоздкой задачей. Выстраивание связи между всеми пространственными признаками, определением их вклада в ядро размытия в любом случае потребует большой емкости модели. Вдобавок, неоднородность искажения потребует делать это отдельно для небольших участков изображения. Так что вывод ФРТ в явном виде сделает задачу неподъемной для слабых систем. Поэтому, разумней остановится на преобразование от-изображения-к-изображению с

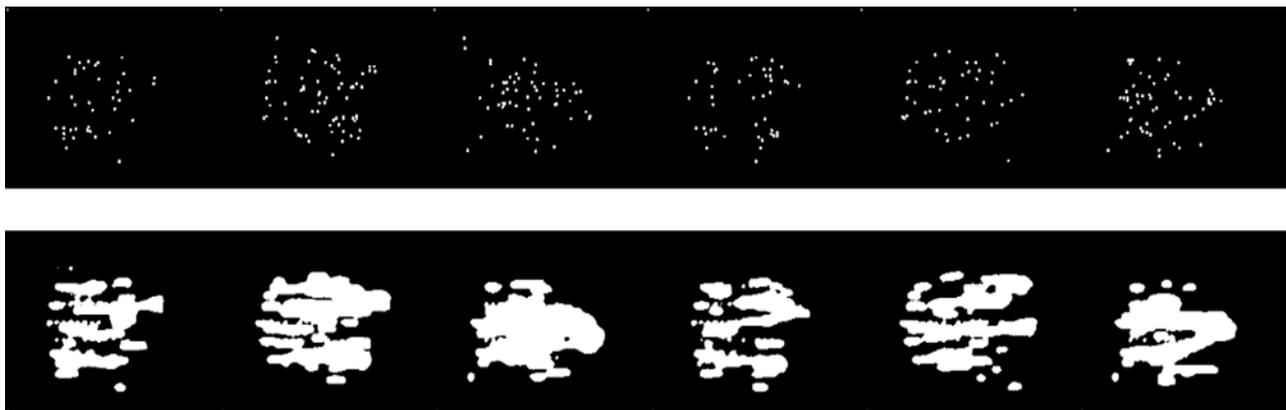


Рисунок 3.5 — Используемые в качестве масок чистые изображения и предсказанный результат.

неявным выводом чистого изображения путем приближения пространственных характеристик.

Так как геометрическое место объектов практически не меняется при искажении (рассчитываем относительно найденных максимумов яркости) и скорость съемки камеры в установке достаточно высока, мы можем утверждать, что основной вклад в искажение исходного изображения вносит именно крупномасштабные искажения от нашей оптической системы. Если абстрагироваться от оптической задачи, мы можем сказать, что искажение в нашей системе является не характеристикой, относящейся к локальным объектам, а характеристикой общей текстуры изображения. И для восстановления чистого изображения нам необходимо определять эти характеристики для искаженного и неискаженного изображений и натренировать сеть преобразовывать их. Подобная постановка задачи характерна для задачи нейронного переноса стиля.

### 3.3 Деконволюция как передача пространственных признаков(перенос стиля).

Алгоритм нейронного переноса стиля [175] (англ. Neural Style Transfer, NST), разработанный Леоном Гатисом, Александром Экером и Матиасом Бетге, преобразует полученное на вход изображение в соответствии с выбранным стилем. Алгоритм берет два изображения:

1. Изображение контента (англ. Content Image), в котором нас интересует содержание (высокоуровневые признаки изображения — наборы линий, конкретные объекты). Обычно оно является фотографией реальной визуальной сцены.
2. Изображение стиля (англ. Style Image), в котором нас интересует художественный стиль (цветовое наполнение, текстуры и т.д.). Обычно изображением стиля являются картины известных художников.

Затем алгоритм на основе входных данных выдает преобразованное изображение, которое соответствует своим высокоуровневым содержанием изображению контента и низкоуровневым содержанием изображения стиля.

Рассмотрим 1-й сверточный слой (англ. convolution layer) VGG16 (рисунок 3.7), который использует ядро  $3 \times 3$  и обучает 64 карты признаков (англ. feature map) для генерации представления изображения размерности  $224 \times 224 \times 64$ , принимая 3-канальное изображение размером  $224 \times 224$  в качестве входных данных. Во время обучения эти карты признаков научились обнаруживать простые шаблоны, например, такие как прямые линии, окружности или даже не имеющие никакого смысла для человеческого глаза шаблоны, которые тем не менее имеют огромное значение для этой модели. Такое "обнаружение" шаблонов называется обучением представления признаков. Теперь давайте рассмотрим 10-й сверточный слой VGG16, который использует ядро  $3 \times 3$  с 512 картами признаков для обучения и в итоге генерирует вывод представления изображения размерности  $28 \times 28 \times 512$ . Нейроны 10-го слоя уже могут обнаруживать более сложные шаблоны такие как, например, колесо автомобиля, окно или дерево и т.д.

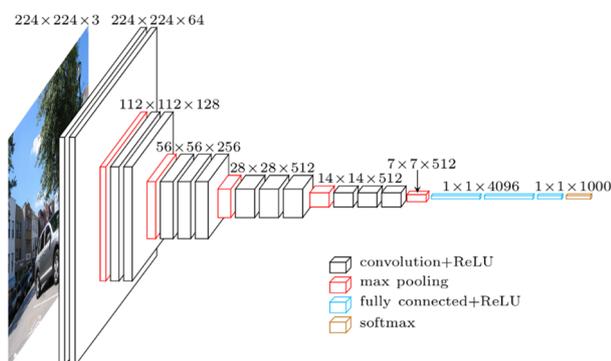


Рисунок 3.6 — Архитектура VGG16. Рисунок взят из [176]

Собственно вышперечисленные свойства характерны для любой сверточной нейронной сети, работа которой обычно интерпретируется как переход от конкретных особенностей изображения к более абстрактным деталям вплоть до

выделения понятий высокого уровня. При этом сеть самонастраивается и вырабатывает необходимую иерархию абстрактных признаков (последовательности карт признаков), фильтруя маловажные детали и выделяя существенные.

Такая природа представления кодирования сама по себе является ключом к передаче стиля, который используется для вычисления функции потерь между сгенерированным изображением относительно изображения контента и изображения стиля. При обучении модели на более чем десяти тысяч изображений на класс, она сможет генерировать аналогичное представление признаков для множества различных изображений, если они принадлежат к одному классу или имеют схожий контент или стиль.

Следовательно, имеет смысл использовать разницу в значении представления признаков сгенерированного изображения по содержанию и по стилю изображения, чтобы модель при генерации изображения могла отразить эту разницу. Но экспериментально было показано, что изображение с контентом  $C$  и сгенерированное изображение  $G$  будут похожи по своему содержанию, а не по стилю. В то же время сгенерированное изображение должно наследовать только общее представление стиля от  $S$ , а не переносить объекты непосредственно самого изображения стиля. Это решается разделением функции потерь на две части: одна — потеря контента, а другая — потеря стиля.

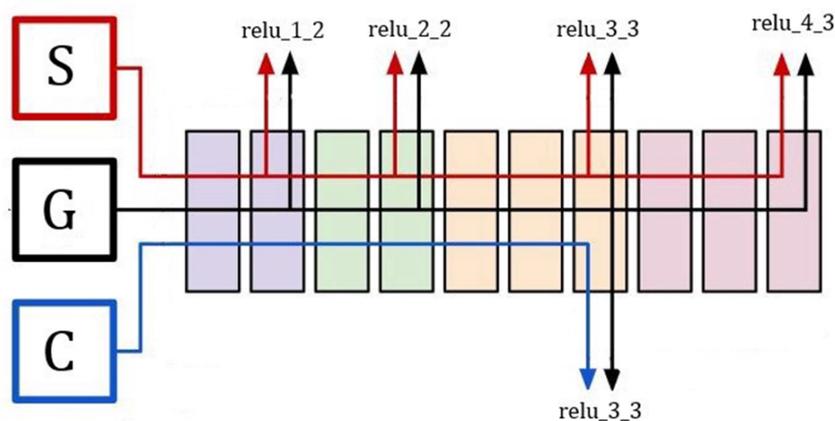


Рисунок 3.7 — Разделение стиля ( $S$ ) и содержания ( $C$ ) по слоям нейронной сети. Рисунок взят из [175]

Для определения потери контента рассмотрим представление 7-го сверточного слоя VGG16 в функциональном виде. Чтобы вычислить потерю контента, пропускаем изображение контента и сгенерированное изображение через

VGG16 и получаем значения функции активации (выходы) 7-го слоя для обоих этих изображений. После каждого сверточного слоя идет функция активации ReLU, поэтому мы будем обозначать выход этого слоя в целом как  $relu\_3\_3$  (поскольку это выход третьего сверточного слоя третьего блока сверток). Наконец, мы находим L2-норму поэлементного вычитания между этими двумя матрицами значений функции активации следующим образом:

$$L_{content}(C, G, L) = 0.5 \sum_{i,j} (a[l]C_{i,j} - a[l]G_{i,j})^2 \quad (3.5)$$

где  $a$  - тензор выходов слоев сети,  $l$  - номер сверточного слоя.

Такая функция ошибки поможет сохранить исходный контент в сгенерированном изображении, а также минимизировать разницу в представлении признаков, которое логически фокусируется на разнице между содержимым обоих изображений.

В отличие от потери контента потерю стиля нельзя рассчитать с помощью разницы значений функции активации нейронов. Необходимо найти корреляцию между значениями функции активации по разным каналам одного и того же слоя. Для этих целей в исходной работе предлагают воспользоваться матрицей Грама. Рассмотрим, как мы передаем наше изображение стиля через VGG16 и получаем значения функции активации из 7-го уровня, который генерирует матрицу представления объектов размером  $56 \times 56 \times 256$ . В этом трехмерном массиве имеется 256 каналов размером  $56 \times 56$  каждый.

Теперь предположим, что есть канал А, чьи нейроны могут активироваться на изображении, содержащем первый признак А (эллипсоид), а нейроны канала В - на изображение, содержащем второй признак В (чередование черных и ярких областей). Если оба этих канала А и В активируются вместе для одного и того же изображения, то высока вероятность того, что изображение может содержать, например, область, насыщенную объектами (поскольку в этом случае будут наблюдаться яркие эллипсоидные частицы, между которыми будет черный фон). Теперь, если оба эти канала будут с большими значениями функции активации, то они будут иметь более высокую корреляцию между каналами А и В, чем между каналами А и С, где канал С активируется на изображении, содержащем ромбовидный шаблон. Чтобы получить корреляцию всех этих каналов друг с другом, нам нужно вычислить матрицу Грама. Мы будем использовать

ее для измерения степени корреляции между каналами. Таким образом, именно значение корреляции между каналами служит показателем того, насколько итоговое изображение наследует элементы изображения со стилем.

Каждый элемент матрицы Грама содержит меру корреляции всех каналов относительно друг друга. Обозначим матрицу Грама стилового изображения слоя  $l$  как  $GM[l](S)$ , а матрицу Грама сгенерированного изображения того же слоя  $GM[l](G)$ .

Обе матрицы были вычислены из одного и того же слоя, следовательно, с использованием одного и того же числа каналов, что привело к тому, что итоговая матрица станет размера "число каналов x число каналов". Теперь, если мы найдем сумму квадратов разности или L2-норму вычитания элементов этих двух матриц и попытаемся минимизировать ее, то в конечном итоге это приведет к минимизации разницы между изображением стиля и сгенерированным изображением.

$$L_{GM}(S,G,L) = \frac{1}{4N_l^2 M_l^2} \sum_{i,j} (GM(l)S_{i,j} - GM(l)G_{i,j})^2 \quad (3.6)$$

$N_l$  представляет номер канала в карте признаков  $I$  выходных данных уровня  $l$ , а  $M_l$  представляет высоту\*ширину карты признаков  $I$  выходных данных слоя  $l$ . Так как при вычислении потери стиля мы используем несколько уровней активации, это позволяет назначать разные весовые коэффициенты для потери на каждом уровне.

$$L_{style}(S,G) = \sum_{i,j}^L \omega_l * L_{GM}(S,G,L) \quad (3.7)$$

Итоговая функция потерь будет суммой функций для стиля и контента, помноженными на весовые гиперпараметры  $a$  и  $\beta$ , которые будут регулировать потери в ту или иную сторону.

$$L_{total}(S,G,L) = a * L_{content}(C,G) + \beta * L_{style}(S,G) \quad (3.8)$$

Алгоритм Гатиса и большинство подходов к переносу стиля предполагают минимизацию целевой функции подобного вида - в конкретном случае будет минимизироваться разница между компонентами стиля и компонентами контента, полученных из исходных изображений и начальной активацией, в качестве кото-

рой выступает шум. Для этого вполне подходит градиентный спуск с обратным распространением в пространстве изображения.

В нашем случае, задача деконволюции будет формулироваться как генерация чистого изображения путем преобразования от изображения-к-изображению (от искаженного к неискаженному), с использованием низкоуровневых и высокоуровневых пространственных признаков. У нас имеются пары «искаженное исходное-неискаженное изображение». Нам требуется определить «стиль» (хотя уместней тут использовать не слово «стиль», а «пространственные признаки, формирующие текстуру») в чистом изображении, и попробовать перенести его на искаженное исходное изображение. Так как ошибка стиля рассчитывается на всех слоях, а каждый сверточный слой действует на определенном пространственном масштабе, неявно выстроенным в иерархию от-малого-к-большому, мы можем утверждать, что мы сможем охватить все важные пространственные признаки. Есть опасность, характерная для сверточных нейронных сетей, заключающаяся в том, что они могут терять мелкие детали и пространственный контекст, так как они инвариантны к аффинным преобразованиям и теряют при субдискретизации какую-то часть информации. В задаче переноса стиля это может проявляться как изменение пространственных координат объектов. Но если не брать сильно глубокие модели, этот недостаток не будет выявляться очень значительно. К тому же, с нашими разреженными данными мы вполне можем позволить себе некоторые сдвиги координат объектов, так как точное позиционирование объектов в кровотоке не имеет большого медицинского смысла.

Для наших целей мы использовали архитектуру VGG19 [175], количество итераций для обучения было равно 5000. В качестве изображения стиля брались неискаженное изображение, полученное двумя способами - синтетическое изображение частиц, описанное выше или как отредактированное исходное изображение. В качестве оптимизатора был выбран уже знакомый нам Adam - стандартное и наиболее часто используемое решение в глубоком обучении (особенно для визуальных задач). Результат показан на рисунке 3.9.

Можно утверждать, что результат так же сильно зависит от выбора оптимизатора. На рисунке 3.10 показана аналогичная картина, но при использовании в качестве оптимизатора алгоритма Бройдена - Флетчера - Гольдфарба - Шанно с ограниченной памятью (L - BFGS) [177—180]

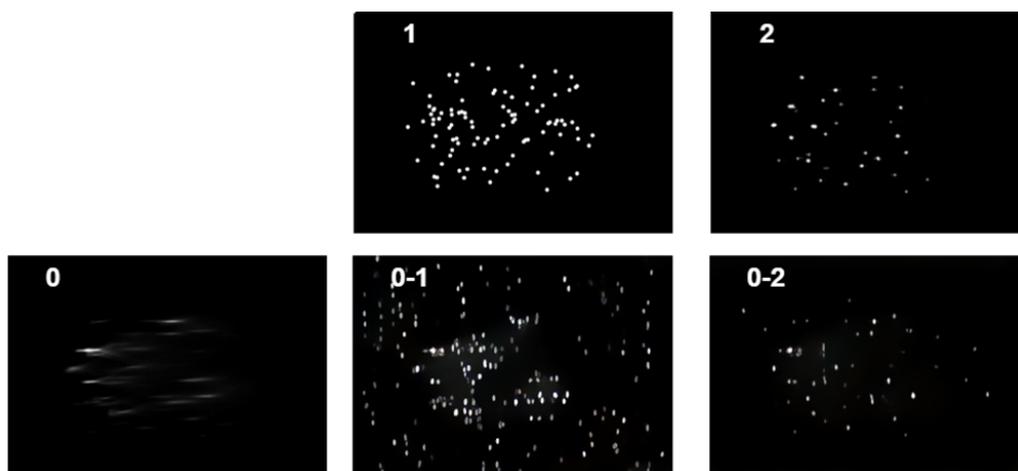


Рисунок 3.8 — Результат попыток переноса стиля на исходное искаженное изображение (0) с синтетического (1) обозначен как (0-1). Перенос с исходного отредактированного изображения (2) обозначен как (0-2). Можно видеть, что на синтетических частицах результат заметно хуже. Причины этого подробнее описаны в разделе “О высокочастотных компонентах”. Используемый оптимизатор - Adam.

Изучение вопроса о влиянии оптимизатора на процесс обучения - это отдельная тема (см. например [181], подробное изучение которой выходит за рамки данной работы. Но имеет смысл сделать некоторые предположения и рассмотреть их. Главное отличие Adam и L - BFGS - то, что Adam относится к методам первого порядка, т.е. в них направление поиска экстремума целевой функции определяется градиентом (производной первого порядка) этой функции в данной точке. L - BFGS является так называемым квазиньютоновским методом. В конкретно ньютоновских методах предполагается, что функция может быть квадратично аппроксимирована в области оптимума и использует первые и вторые производные для поиска стационарной точки. В случае функции многих переменных нужно учитывать вторые переменные по всем из них, которые будут скомпонованы в виде гессиана. Так как вычисление гессиана является громоздкой и сложной операцией, в квази-ньютоновских методах ее тем или иным способом заменяют на последовательную оценку векторов градиента. Тем не менее, можно сказать, что L - BFGS учитывает вторые переменные. При приближении целевой функции параболоидом, при каждом следующем шаге мы должны переходить непосредственно в его минимум, тогда как в градиентных методах мы двигаемся вслепую вдоль градиента. В этом случае оптимизация становится быстрее и не нужен параметр скорости обучения, который

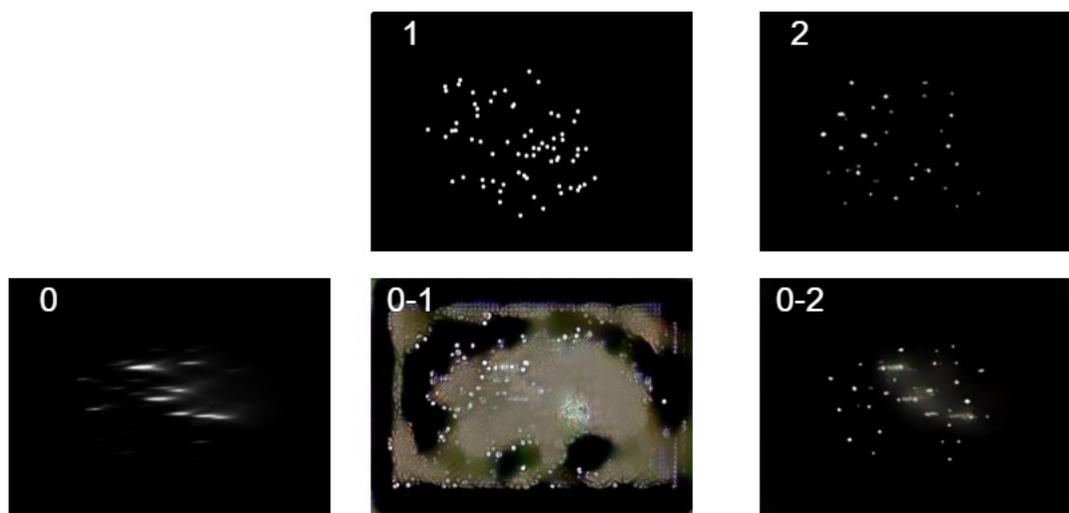


Рисунок 3.9 — Результат попыток переноса стиля на исходное искаженное изображение (0) с синтетического (1) обозначен как (0-1). Перенос с исходного отредактированного изображения (2) обозначен как (0-2). Можно видеть, что на синтетических частицах результат заметно хуже. Наблюдается лучшая локализация объектов. Используемый оптимизатор - L - BFGS.

показывает, как сильно надо сдвигать параметры на каждом шаге. В некоторых случаях это теоретически может привести к ситуации, когда Adam в теории, более производительный и позволяющий провести все итерации быстрее, дает все же более медленную сходимость именно к более точному решению.

На практике, к сожалению отмеченной не в рецензируемых научных статьях, а в разнообразных записях участников соревнований платформы Kaggle, действительно отмечается, что такие случаи нередки, причем как раз в задачах, требующих оптимизации крайне большого количества параметров (в том числе и переноса стиля). Так что пока отметим, что эмпирически доказано, что явление действительно имеет место быть

При рассмотрении визуализации слоев, мы можем увидеть процесс генерации из случайного шума объектов из изображения контента (см. рисунок 3.11). Можно видеть, что формируются структуры, похожие на исходное изображение частиц приблизительно в тех же координатах. При рассмотрении визуализации переносимого стиля, а следовательно и удаляемых искажений (см. рисунок 3.12) интерпретация человеком не столь проста. Впрочем, можно наглядно увидеть неоднородный характер искажений. Также, можно отметить, что и в случае передачи контента, и в случае передачи стиля мы относительно рано получаем решения, близкие к итоговому и дальше оптимизация в пространстве изобра-

жения изменяет лишь незначительные детали. Так что в случае наших данных действительно наблюдается описанный случай с оптимизатором L - BFGS.

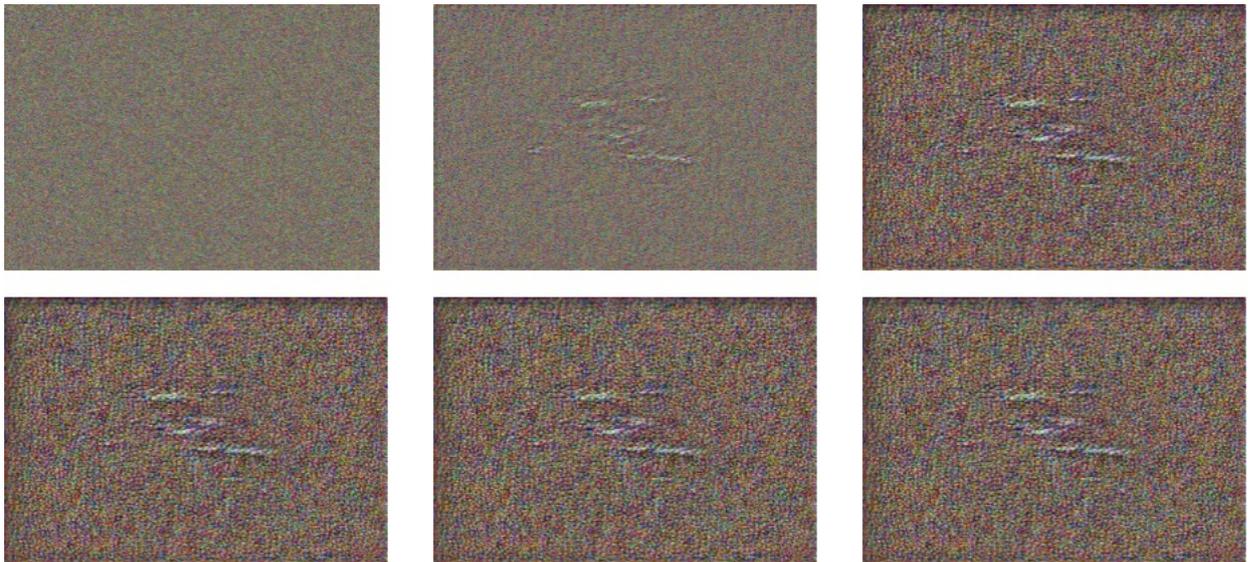


Рисунок 3.10 — Визуализация отображения контента на итерациях 0, 35, 111, 2111, 3500, 4500, 5000.

В общем, можно говорить о выходе на почти окончательный вид представления контента при 800ой итерации и где-то в районе 2000ой итерации в случае представления стиля. Конкретный номер итерации дать тяжело, так как человеческому восприятию тяжело определить начало процесса формирования геометрических структур из шума.

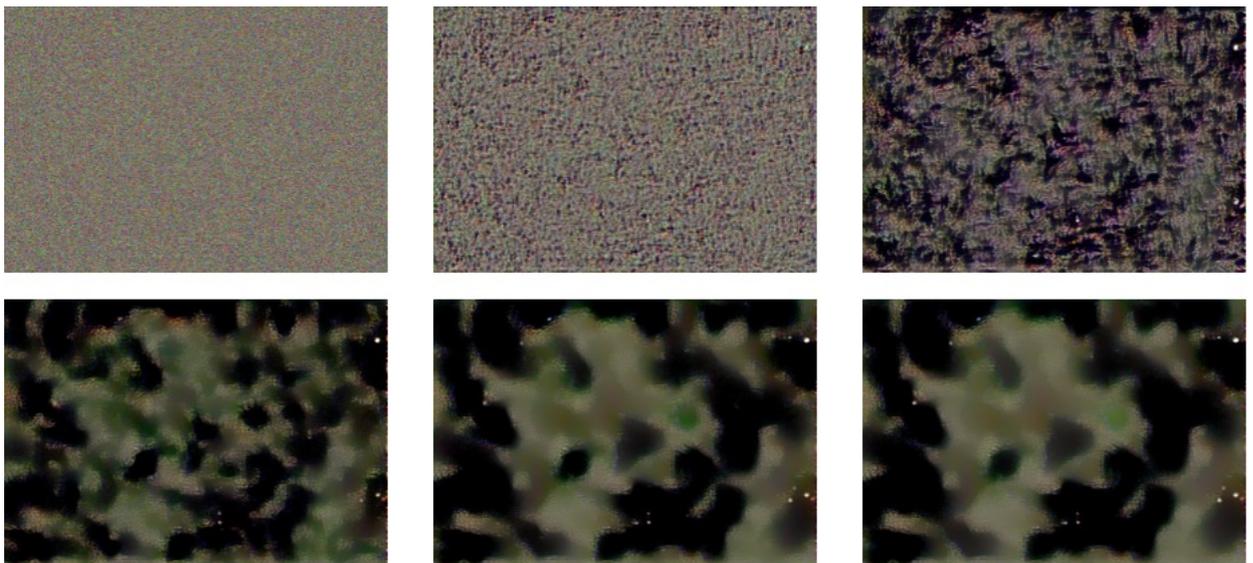


Рисунок 3.11 — Визуализация отображения стиля на итерациях 0, 35, 111, 400, 1000, 5000.

Вернемся к вопросу об решении обратной задачи. Мы можем утверждать, что удаление искажения можно интерпретировать как частный случай переноса стиля (аналогично работе [40]). Сверточные слои собирают статистики изображения из представленных текстур как набор ответов их фильтров и кодируют их с помощью матрицы Грама (как корреляции между ответами предобученной сети на разных слоях). Если карту объектов на образце текстуры  $I_S$  на слое  $l$  предварительно обученной сети мы обозначим как:

$$F^l(I_S) \in R^{C \times H \times W} \quad (3.9)$$

где  $C$  - количество каналов,  $H, W$  - высота и ширина карты объектов, то представление стиля (искажений) будет представлено в виде матрицы Грама  $G$  на этой карте:

$$g(F^l(I_S)) = [F^l(I_S)][F^l(I_S)]^T \quad (3.10)$$

В такой формулировке можно говорить о сходстве с решением при помощи генеративных моделей - мы также собираем статистики изображения и с их помощью неявно итеративно приближаем получаемые распределения к требуемому.

### 3.4 Вопрос о высокочастотных компонентах изображения.

Как мы можем видеть, обучение на синтетических данных показывает себя не лучшим образом. Но обучение на данных, более близких к исходным, дает нам весьма хороший результат. Это может происходить вследствие так называемого высокочастотного сдвига нейронных сетей [87; 88]. Данное явление проявляется в том, что сети в процессе тренировки могут быть очень чувствительны к высокочастотным компонентам изображений, которое не воспринимаются человеческим восприятием как существенные. Несмотря на то, что разница между изображениями 1 и 2 очевидна для восприятия, на первый взгляд логично предположить, что синтетические изображения будут лучше передавать стиль требуемого чистого изображения, так как все объекты яркие и четкие. Однако,

мы видим, что в этом случае сеть воспринимает их скопление как некоторым образом единую текстуру и поэтому после переноса стиля мы наблюдаем большое количество ложных объектов на рисунке 3.9 (0-1). Вдобавок, можно наблюдать перенос области засветки. Какое-то количество ложных объектов мы наблюдаем и в случае отредактированного исходного изображения. К тому, же из-за сохранения различий в яркости, слабо флюоресцирующие объекты остаются таковыми.

Если взглянуть на магнитуды фурье-образов изображений (1) и (2) на рисунке 3.13, можно убедиться, что в области высоких частот у них есть серьезное различие.

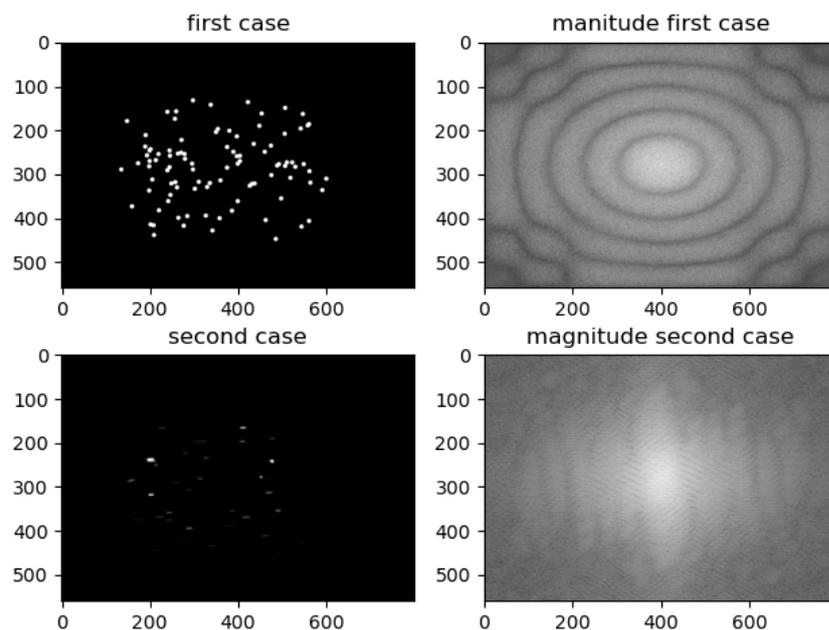


Рисунок 3.12 — Сравнение магнитуд фурье-образов двух видов неискаженных изображений.

Но в целом перенос стиля удался, а значит мы можем выделить пресловутые крупномасштабные пространственные признаки изображения, ответственные за искажения. Для качественной деконволюции достаточно лишь сильнее увеличить геометрическую привязку преобразований к локальным областям и учитывать глубину (различную яркость объектов). Это позволит избавиться от фантомных объектов окончательно. В этом случае, встает вопрос о генерации высококачественных синтетических изображений, в которых глобальные пространственные признаки максимально близки исходным. Получение таких изображений - отдельная задача. При изменениях оптических параметров системы визуализации нам пришлось бы каждый раз заново синтезировать соответствующий

ющий набор изображений. Поэтому, мы рассмотрели более новые модели переноса стиля в поисках такого, который смог бы извлекать глобальные признаки (стиль) из возможно меньшего числа чистых изображений.

### 3.5 Современные методы переноса стиля.

Классический подход Гатиса предлагает извлекать пространственные признаки (отношения между пикселями изображения) из изображения контента и изображения стиля с помощью предварительно обученного классификатора VGG 19. Из этой работы, где используется оптимизация в пространстве изображений, выросла целая группа методов (см. например [182—185]). Методы этой группы отличаются тем, что достигают высокого качества изображения, но из-за итеративного характера преобразование изображения происходит медленно. Также к преимуществам таких моделей можно отнести возможность свободного переноса любого стиля без ограничений. Мы попробовали использовать некоторые модели из этой группы. Другая группа основана на так называемом Fast Style Transfer [186], где сеть прямого распространения обучается преобразовывать изображение за один проход. В полной мере метод оформился в работе у Джонсона и др. в [187], где они использовали предобученную сеть для создания функционала ошибки стиля и отдельную подсеть преобразования изображения.

Из этой работы берет начало разработка группы так называемых методов, основанных на оптимизации моделей. В них так или иначе в сеть добавляются элементы, работающие на прямую передачу стиля в контент, без итеративного изменения отдельно сгенерированного экземпляра. Эту роль может сыграть добавление нормализации экземпляров после сверточных слоев классификатора [188], добавление отбеливающих блоков [189] и использование скрытых представлений изображений через архитектуру кодер-декодер [190; 191].

Эта группа методов характеризуется значительно более высокой производительностью, но ухудшенным качеством получаемых изображений. Также существует проблема возможности обучения моделей только для конкретных стилей. Однако в новых статьях на эту тему предлагаются различные меры по устранению этих недостатков, например [192—194]. Исходя из наших требова-

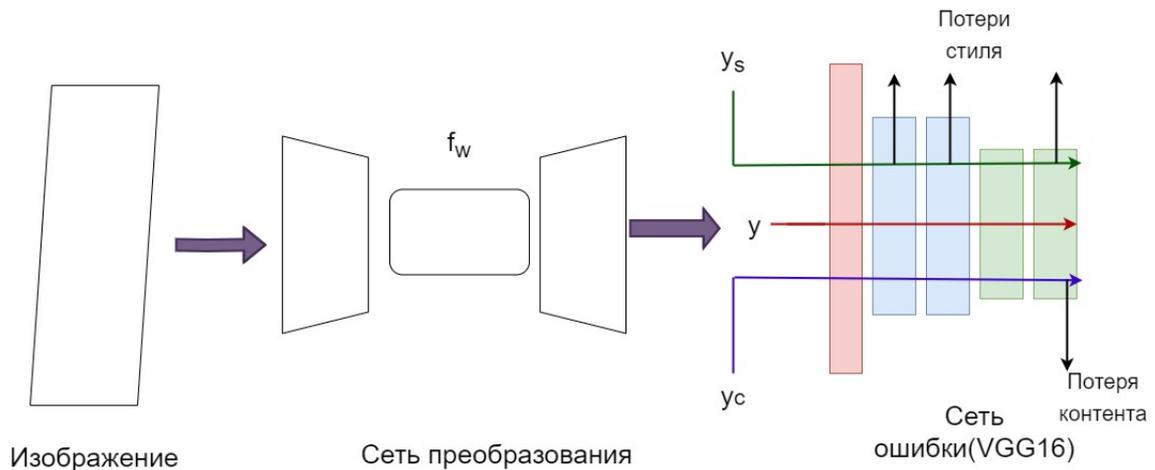


Рисунок 3.13 — Во время обучения для цели фиксированного стиля  $y_s$  сеть преобразования изображений принимает случайное целевое изображение содержимого  $y_s$  в качестве входных данных и генерирует изображение  $y$ . Затем сеть преобразования изображений  $f_W$  настраивается для минимизации потерь при передаче стиля. В течение нескольких итераций сеть видит несколько изображений контента, но только одно изображение фиксированного стиля. В результате сеть преобразования изображений учится комбинировать содержимое любого эталонного изображения со стилем конкретного эталонного изображения.

ний, для решения нашей проблемы мы остановились на методах, основанных на оптимизации модели, поскольку скорость получения изображения имеет решающее значение. Как правило, для прямого преобразования изображений используются предварительно обученные сети, и нам не нужен крупный массив данных для обучения. Нам не удалось найти примеры того, как методы работают с сильно искаженными изображениями, поэтому этот вопрос был проверен эмпирически. Мы рассмотрели вопрос о количестве возможных передаваемых стилей с двух позиций. С одной стороны, на нашей установке в рамках одного эксперимента наблюдаются одни и те же параметры оптической системы, а значит, «стиль» всегда будет один. С другой стороны, а) установка может быть переконфигурирована, и б) по возможности обеспечить возможность использования окончательного метода на самых разных оптических схемах без дополнительной настройки.

К счастью, существует так называемый перенос произвольных стилей, см., например, [195], который позволяет самостоятельно извлекать стиль из любого изображения. В результате экспериментальной проверки мы остановились имен-

но на методе, предложенном в данной работе - переносе произвольного стиля с мультиадаптацией. Он предлагает использовать для таких задач стандартную структуру кодер-декодер, но с модулем самоадаптации, размещенным между двумя частями сети. Он состоит из трех подмодулей двух типов - модулей самоадаптации по стилю и содержанию и объединяющего модуля коадаптации. Самоадаптирующиеся модули отделяют стиль и содержание друг от друга. Модуль контента работает с картами объектов, зависящими от пространства, и добавляет операцию отбеливания для удаления функций стиля. Модуль стиля работает с картами объектов, зависящих от канала, и сохраняет все функции. В результате мы получаем так называемую распутывание стиля и содержания. После обработки в этих модулях мы передаем полученные карты дальше в модуль коадаптации, который переупорядочивает распределение стилей так, чтобы оно было более похоже на распределение стилей. Затем задачи объединения и мы получаем стилизованное изображение. Процедура распутывания стиля и содержания полезна тем, что позволяет четко выделить только глобальные высокоуровневые функции. Это препятствует тому, чтобы сеть рассматривала отдельные объекты в изображениях стилей как фоновые текстуры (в [196] это явление называется «галлюцинации»). Появление галлюцинаций приводит к тому, что на стилизованном изображении мы можем получить локализованные объекты распределенными по всему конечному изображению. Эта проблема актуальна для нас в силу характера получаемых данных. Многие небольшие объекты одинаковой формы действительно могут быть распознаны сетью как единая текстура.

Для оценки эффективности восстановления изображения использовался визуальный обзор и индекс структурного сходства (или SSIM) вместе с пиковым отношением сигнал/шум (PSNR). Обычным обзором выделяется гарантированно неудачный результат. Затем, мы ищем SSIM и PSNR между чистым и восстановленным изображением на оставшихся методах. Сначала были опробованы классические архитектуры - алгоритм Гатиса и Fast Style Transfer в качестве отправной точки. Алгоритм Гатиса взят в исходном варианте и с добавлением к общей функции ошибки общей дисперсии. Каждый раз количество итераций составляло 5600. В целом можно сказать, что такие алгоритмы позволяют добиться приемлемого визуального качества (добавление общей дисперсии его немного улучшает), но наблюдается уже упомянутый эффект «ложной тексту-

ры», из-за которого изображения объектов дублируются. Интересный момент - при использовании стандартного оптимизатора Adam модель показывает заметно худшие результаты, чем использование L-BFGS. Так как при передаче стиля в стандартных примерах (художественный стиль/фотографии) этого не наблюдается, мы подозреваем, что это связано с характером изображений и работой специфических типов оптимизаторов. В любом случае время получения одного сконвертированного изображения слишком велико - около 26 минут на нашем оборудовании.

Также нас заинтересовала идея, предложенная в [197] - ввести явный учет геометрии объектов выбором ключевых точек на них. Авторы назвали это Warp Style Transfer (DST). Собственно передача стиля в нашем случае должна заключаться в нахождении изменения геометрии объектов (искажений). Однако использование этой модели дало худший результат, чем модифицированный алгоритм Гатиса, появляется артефакт бликов, при среднем времени получения изображения 28 минут (с учетом дополнительной процедуры выбора ключевых точек). Это опять-таки можно объяснить сильной разницей в используемых данных - заданному алгоритму сложно искать ключевые точки на мелких объектах. Классический Fast Style Transfer действительно показал значительное преимущество в скорости — исправленное изображение мы получаем за 5 минут. Зато итоговые изображения не выдерживают никакой критики (и опять же, на примерах обычных фото этого не наблюдается). Однако такой значительный прирост производительности больше подходит под наши требования, поэтому мы сосредоточились на более быстрых методах, основанных на оптимизации моделей.

Далее мы взяли архитектуру AdaIN [198]. С его помощью мы получаем итоговое изображение в среднем за 1 минуту, но качество все равно оставалось неудовлетворительным. Было решено, что во избежание появления «ложной текстуры» и для адекватного воспроизведения мелких деталей в стилизованном изображении необходимо максимально отделить стиль (глобальные особенности, искажения) от содержания. Для этого есть специальная подзадача — разгадка стиля контента. Выбранный в результате метод [195] позволил добиться желаемого компромисса между качеством изображения и скоростью его получения. Эта модель не страдает «ложной текстурой» (из-за распутывания) и мы получаем изображение за 7 минут. При этом может наблюдаться неко-

торое смещение объектов от исходного положения. Несмотря на это, данная модель хорошо решает нашу задачу и при этом способна без дополнительных настроек работать с изображениями с других оптических схем. Метод проверялся на изображениях с полиэлектролитными капсулами и с клетками ТРС-1. Сравнение количественных метрик приведено в Таблице 1.

Таблица 1 — Сравнение по метрикам

Метод		<i>PSNR</i>	<i>SSIM</i>
Arbitrary style transfer via multi-adaptation	200	41.79	0.81 - 0.91
Gatys	5600	37.34	0.85-0.88
Modified Gatys	5600	38.17	0.87-0.88
AdaIN	200		
DST	200		
Fast Neural Transfer	1000		

### 3.6 Рассмотрение метода произвольного переноса стиля с мультиадаптацией.

Архитектура, используемая в МАМ, показана на рис.3.15 и рис.3.16. Он основан на кодировщике-декодировщике. Часть кодировщика представляет собой стандартную сеть VGG19. Задействованы слои conv1\_1, conv2\_1, conv3\_1 и conv4\_1, параметры последнего передаются далее в модуль мультиадаптации.

Модуль мультиадаптации состоит из трех подблоков. Модули самоадаптации контента и стиля состоят из трех сверток  $1 \times 1$ , операции softmax, матричного умножения и поэлементного сложения. Модуль контента самоадаптации также содержит оператор отбеливания. Модуль коадаптации состоит из тех же элементов, но сочетает в себе карты признаков из двух предыдущих. Далее декодер (зеркально отображенный кодировщик) формирует изображение на основе  $f_{cs}$ . Благодаря сложной функции ошибок, которая сравнивает изображение с комбинированными и распутанными картами признаков, веса в сети через ее минимизацию изменяются в сторону получения лучших результатов.

Идея использования этого метода для передачи произвольного стиля с распутыванием заключается в следующем. Чтобы избежать привязки к какому-либо конкретному стилю в процессе обучения, его архитектура построена таким образом, чтобы извлекать наиболее общие, абстрактные визуальные функции. Для этого в качестве кодера используется сеть VGG19, которая извлекает эти признаки и кодирует их в некоторое представление. Блок самоадаптации успешно справляется с определением и выделением информации, относящейся к структуре изображения (объекты, их геометрическая форма и расположение) и стилю (особенности его текстуры, например, наличие «эффекта штриха»). С математической точки зрения нет разницы между текстурными представлениями, характеризующими художественный стиль, или оптическими искажениями. Если в качестве обучающих примеров взять пары «искаженные-неискаженные изображения», а не пары «контент-стиль», извлеченное представление признаков будет конкретно характеризовать набор преобразований, искажающих исходное чистое изображение. Нейронная сеть получает некий аналог ФРТ и может делать обратные преобразования.

В отличие от оригинальной статьи, стратегия обучения сети и оптимизатор изменены. На наших данных было проведено отдельное предварительное обучение нейронной сети VGG19. Это позволило одновременно обучить сеть выделять очень специфические особенности на изображениях цитометра и при этом не требовать большого набора данных. Оптимизатор L-BFGS лучше работал с разреженными данными, поэтому более стандартный Adam был заменен им.

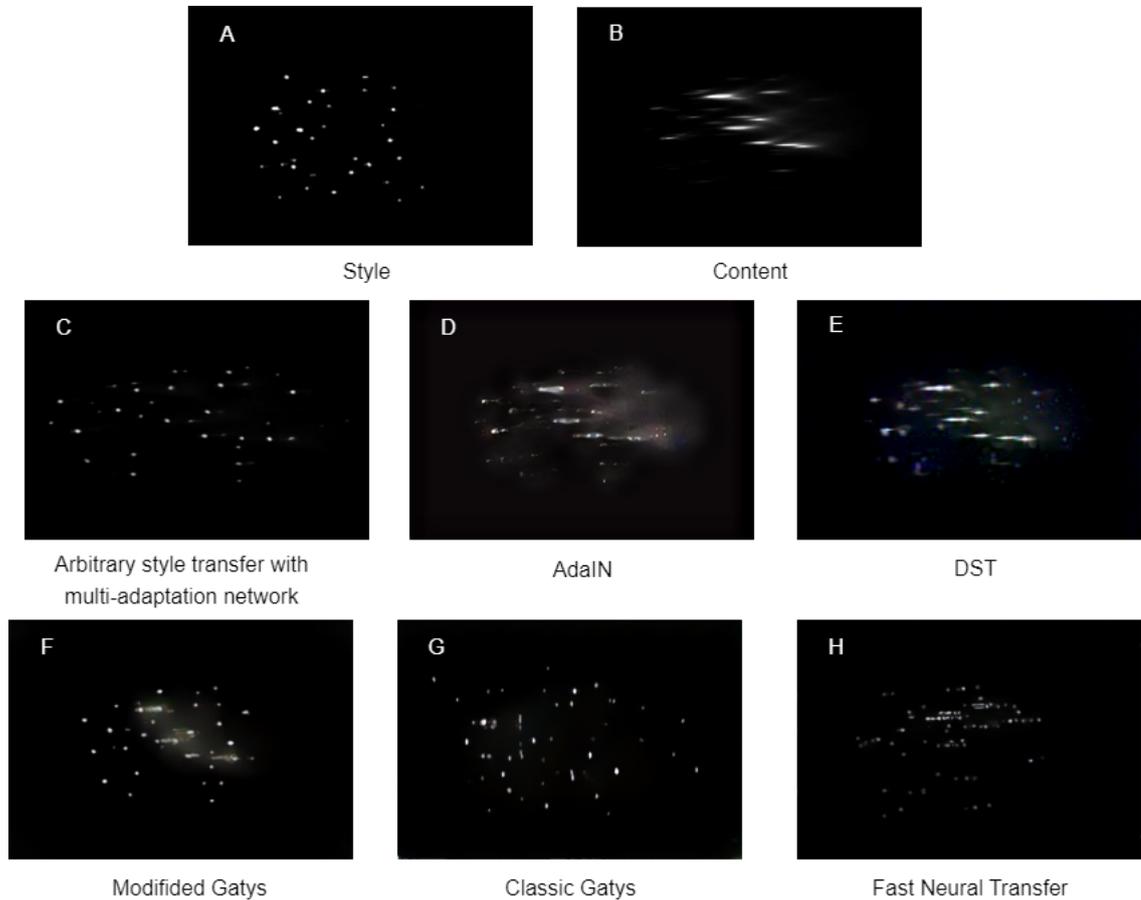


Рисунок 3.14 — Результаты преобразования искаженного изображения с использованием микроскопического изображения капсул как источника «стиля» (пространственных параметров чистого изображения) по различным моделям. Разделение исходного изображения на стиль (A) и содержание (B). Перенос произвольного стиля с мультиадаптивной сетью [25] (C), AdaIN [26] (D), DST [28] (E), модифицированный Gatys (с использованием полной вариации) (F), классический Gatys [27] (G), Быстрая нейронная передача [28] (H).

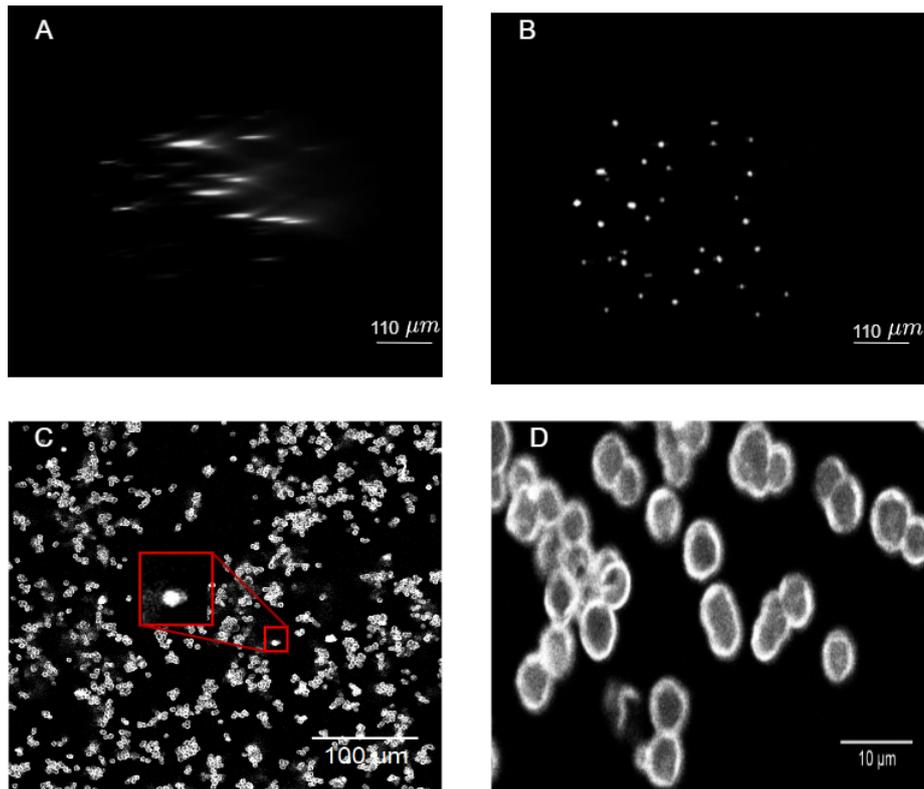


Рисунок 3.15 — А) Пример искаженного изображения, полученного непосредственно с цитометра. В) Пример чистого изображения, созданного закрашиванием микроскопических изображений капсул поверх рамки пустого канала цитометра. Внешний вид капсулы в конфокальном микроскопе при увеличении, равном (С) и большем (D), чем у объектива цитометра. В красных прямоугольниках показаны увеличенные фрагменты изображения.

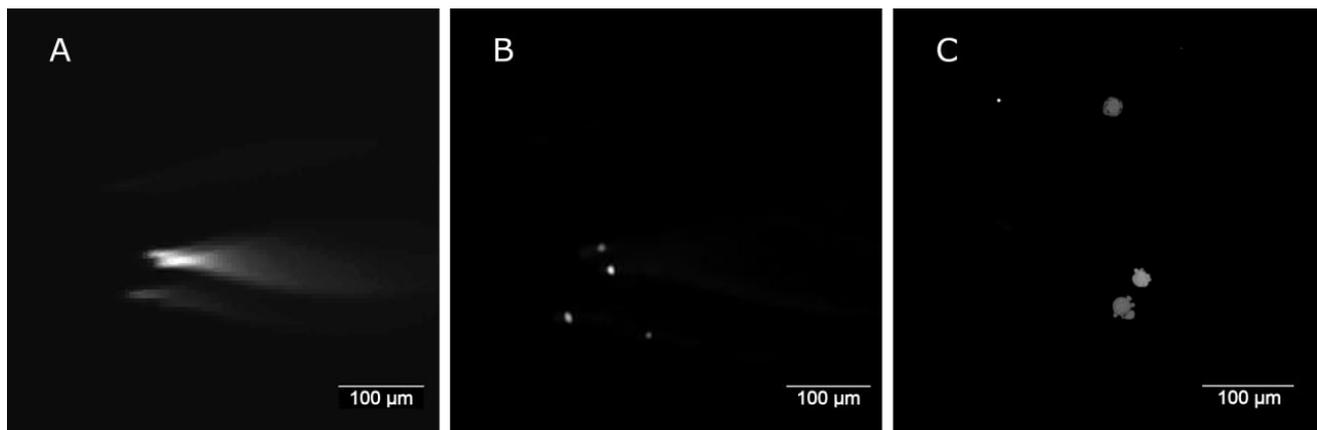


Рисунок 3.16 — Результаты преобразования искаженного изображения с использованием микроскопического изображения клеток ТНР-1 в качестве источника «стиля» (пространственных параметров чистого изображения) методом переноса произвольного стиля посредством мультиадаптации. А) искаженное изображение двух прилипших и одной свободной клеток. В) реконструированное изображение. Внешний вид клеток в конфокальном микроскопе с увеличением (С).

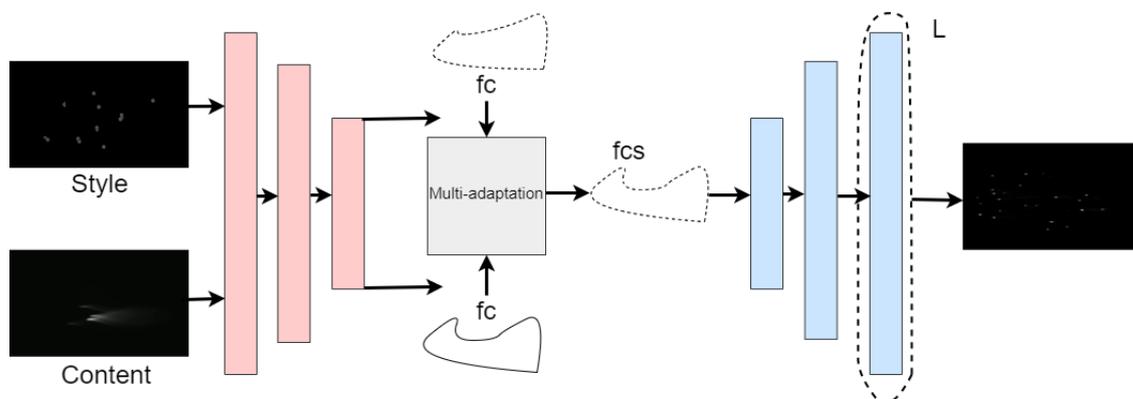


Рисунок 3.17 — Схема нейронной сети МАМ (адаптировано из [195]).

Изображения стиля (чистые изображения) и изображения контента (искаженные) передаются кодировщику, который извлекает функции стиля и контента в виде пространственного распределения их значений ( $f_c$ ,  $f_s$ ). Затем модуль самоадаптации переупорядочивает распределения функций стиля в соответствии с распределениями функций контента и объединяет их с исходными функциями контента ( $f_{cs}$ ).  $f_{cs}$  далее поступает в блок декодера, где на его основе формируется итоговое стилизованное изображение. Для этого функция ошибок  $L$  минимизируется.

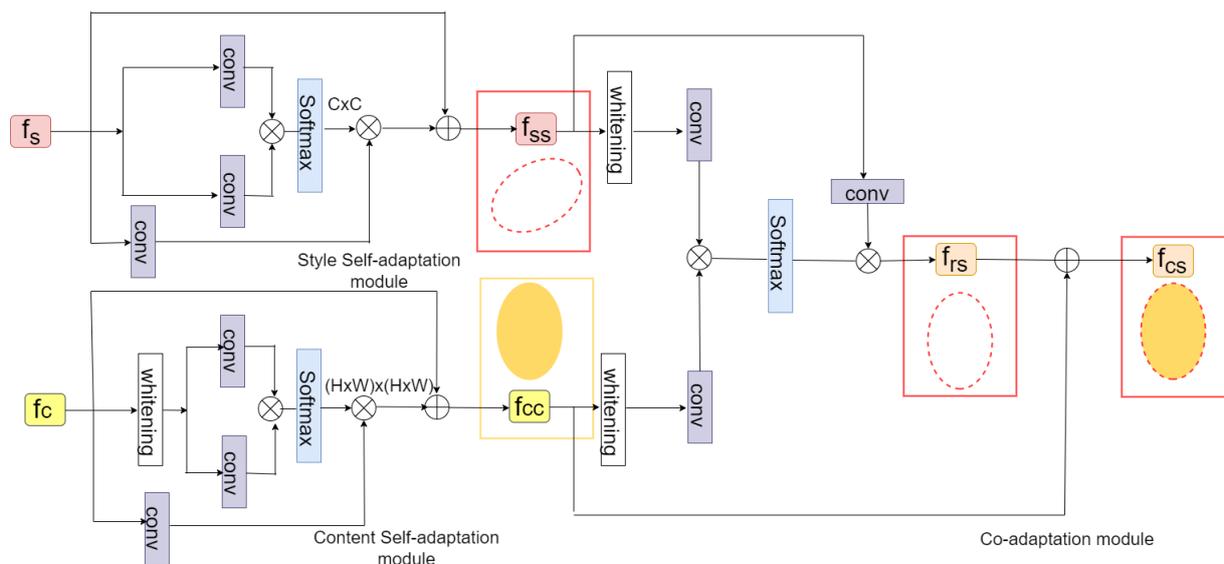


Рисунок 3.18 — Схема модуля адаптации. Модули самоадаптации контента и стиля получают на вход соответствующие функции. Далее, с помощью отбеливания, свертки  $1 \times 1$  и корреляции мы получаем распутанные карты признаков, соответствующие пространственно-зависимым признакам (контенту) и зависящим от канала признакам (стилю),  $f_{ss}$  и  $f_{cc}$ . Затем модуль совместной адаптации изменяет распределение карты характеристик стиля, чтобы она соответствовала карте характеристик контента,  $f_{rs}$ . В конце эти карты объединяются в одну,  $f_{cs}$ .

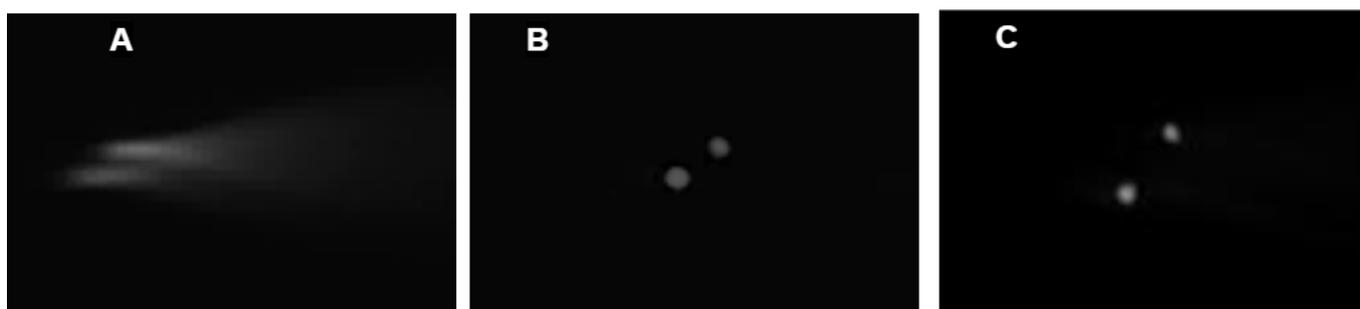


Рисунок 3.19 — Сравнение одного и того же увеличенного фрагмента изображений клеток. (A) искаженное изображение с цитометра, (B) чистое изображение, полученное путем объединения изображений с микроскопа и цитометра, (C) реконструированное изображение. Видно, что на реконструированном изображении расстояние между клетками больше, чем на исходном изображении. Также видно, что мелкие детали становятся неразличимыми.

## Глава 4. Анализ динамики флуоресцирующих объектов в кровотоке

### 4.1 Введение

В рамках исследования рассматривалось использование установки в качестве магнитного сортера клеток или других объектов в кровотоке. Для оценки эффективности захвата нам требуются надежные количественные метрики. С точки зрения компьютерного зрения это значит, что нам необходимо решать задачу детекции и подсчета отдельно двигающихся и неподвижных объектов.

Так как в экспериментах нам заранее известно общее количество вводимых в кровоток объектов, мы можем провести достаточно точную оценку количества захваченных/свободных объектов и определить эффективность магнитного захвата. Для поставленных целей мы будем применять сочетание нескольких классических алгоритмов компьютерного зрения - алгоритма Сузуки [199] для детектирования объектов как контуров на изображении, подсчет их площади с помощью формулы Грина, обработка дифференциальным оператором для выделения границ объектов.

С учетом характера данных и доступных вычислительных мощностей, описанных в разделе “Материалы и методы”, мы обосновываем свой выбор алгоритмов несколькими пунктами:

- Строгими ограничениями по быстродействию и требуемым вычислительным ресурсам. Итоговый метод должен работать в режиме реального времени без задействования крупных объемов оперативной памяти и специальных аппаратных устройств (например, GPU), так как они должны быть задействованы в более сложной задаче деконволюции.
- Наличие однородного фона, на котором хорошо различимы интересные объекты. Метод визуализации светового листа хорошо подавляет фоновый сигнал и позволяет добиться достаточно высокой контрастности изображения.
- Все подсчитываемые объекты принадлежат к одному классу, объекты других типов не видны в кадре, так как они не будут испускать флуорес-

цирующий сигнал. Таким образом, нет необходимости в дополнительной задаче классификации объектов в кадре.

- Частота кадров во время съемки (33 кадра в секунду) и быстрое однонаправленное движение объектов в потоке жидкости гарантирует, что в отсутствие магнита один и тот же объект появится в одном или двух кадрах, а затем исчезнет.
- Площадь агрегатов будет прямо пропорциональна средней площади единичного объекта.

Исходя из этого, основная последовательность действий должна выглядеть следующим образом:

1. Мы находим все контуры частиц в отдельном кадре и вычисляем их площади с помощью формулы Грина.
2. На основе значений этих площадей мы оцениваем среднюю площадь контура, соответствующего одному объекту.
3. Затем мы вычитаем смежные кадры, чтобы выявить движущиеся объекты, и подсчитываем их количество по количеству контуров (один контур на объект). Если присутствует образование агрегатов частиц, мы определяем площадь яркого пятна и делим ее на рассчитанную среднюю площадь контура одного объекта. Поскольку площади пятен меняются пропорционально количеству налипших (или смытых) объектов, это позволяет приблизительно рассчитать количество объектов в кадре.

Для корректной работы алгоритма, необходимо провести предварительную пороговую бинаризацию изображения.

## 4.2 Алгоритм Сузуки и формула Грина

Это один из стандартных алгоритмов, используемых для поиска контуров на изображении и определению их иерархии по границам.

Допустим, что  $f_{i,j}$  обозначает значение пикселя в точке с координатой  $(i, j)$ . Самая верхняя строка, самая нижняя строка, самый левый столбец и самый правый столбец изображения составляют его рамку. При этом мы при-

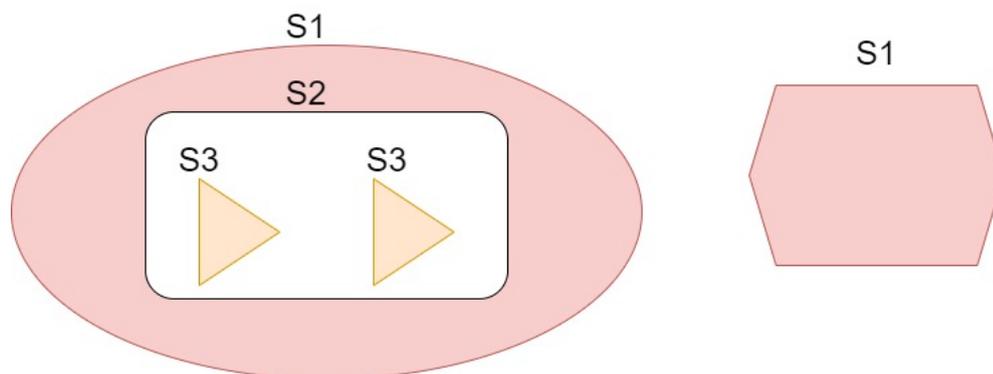


Рисунок 4.1 — Пример иерархии границ в контурах. Границы могут быть внешними и внутренними. Верхний уровень иерархии (S1) соответствует границам контуров, не вписанных в никакой другой контур. Их границы будут внешними для всех последующих уровней. Уровни рангом ниже могут быть как внутренними, так и внешними. На рисунке уровень S2 соответствует контуру с границей, внешней для S3 и внутренней для контуров S1 (то есть, границей отверстия). S1 - контуры являются самым нижним уровнем иерархии.

сваиваем уникальный номер каждой новой найденной границе и обозначаем ее NBD. Мы принимаем NBD всего кадра равным 1. Остальные границы нумеруются последовательно. Мы сохраняем информацию о предшественнике любой границы в последовательности порядковых номеров границ - LNBD или последней полученной NBD.

		j →							
i ↓									
			1	1	1	1	1	1	1
			1			1			1
			1			1			1
			1	1	1	1	1	1	1

Рисунок 4.2 — Пример представления контуров.

Пошагово алгоритм выглядит так:

1. Начинаем сканировать изображение слева направо, пока не находим пиксель объекта. Определяем, относится ли он к внешней границе или границе отверстия (внутренней). Критерий показан на рисунке 4.3. Таким образом, если при сканировании мы наткнулись на подобный пик-

сель, мы можем легко сказать, является ли она начальной точкой границы отверстия или внешней границы.

2. Если это внешняя граница (т.е.  $(f_{i,j} = 1 \text{ и } f_{i, -1} = 0)$ ), то увеличиваем  $NBD$  и устанавливаем  $(i_2, j_2)$  как  $(i, j_{-1})$ . Если это граница отверстия, увеличьте  $NBD$ . Устанавливаем  $(i_2, j_2)$  как  $(i, j_{+1})$  и  $LNBD = f_{i,j}$  в случае  $f_{i,j} > 1$ . В противном случае переходим к шагу изменения значения пикселя.
3. (1) От этой начальной точки ищем границу контура. Начиная с  $(i_2, j_2)$ , осматриваем по часовой стрелке пиксели в окрестности  $(i, j)$ , находим ненулевой пиксель и обозначьте его как  $(i_1, j_1)$ . Если ненулевые пиксели не найдены, устанавливаем  $f_{i,j} = -NBD$  и переходим к пункту (4). (2) Положим  $(i_2, j_2) = (i_1, j_1)$  и  $(i_3, j_3) = (i, j)$ . (3) Начиная со следующего пикселя  $(i_2, j_2)$  в порядке против часовой стрелки, снова проходим окрестность  $(i_3, j_3)$  в направлении против часовой стрелки, чтобы найти первый ненулевой пиксель и устанавливаем его равным  $(i_4, j_4)$ . (4) Изменяем значение текущего пикселя  $(i_3, j_3)$  в зависимости от ситуации. Если пиксель в  $(i_3, j_{3+1})$  является 0 - значным пикселем, принадлежащим области за пределами границы, устанавливаем текущее значение пикселя в  $NBD$ . Если пиксель в  $(i_3, j_{3+1})$  не является 0-значным пикселем, а текущее значение пикселя равно 1, устанавливаем текущее значение пикселя в  $NBD$ . Если наблюдается другой случай, не изменяем текущее значение пикселя. (5) Если на пункте (3) снова вернуться в исходную точку, т.е.  $(i_4, j_4) = (i, j)$  и  $(i_3, j_3) = (i_1, j_1)$ , переходим к шагу (3). В противном случае полагаем  $(i_2, j_2) = (i_3, j_3)$  и  $(i_3, j_3) = (i_4, j_4)$  и возвращаемся к пункту (3) данного шага.
4. Если  $f_{i,j} \neq 1$ , то установите  $LNBD = |f_{i,j}|$  и начинайте сканирование со следующего пикселя  $(i, j + 1)$ . Критерием остановки является достижение правого нижнего угла изображения.

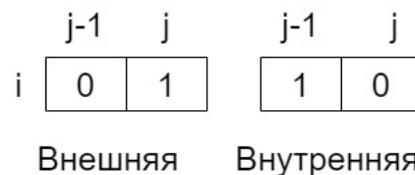


Рисунок 4.3 — Пиксельный критерий типа границы.

После прохода алгоритма по всем пикселям, границы представления изображения примут вид, изображенный на рисунке 4.4.

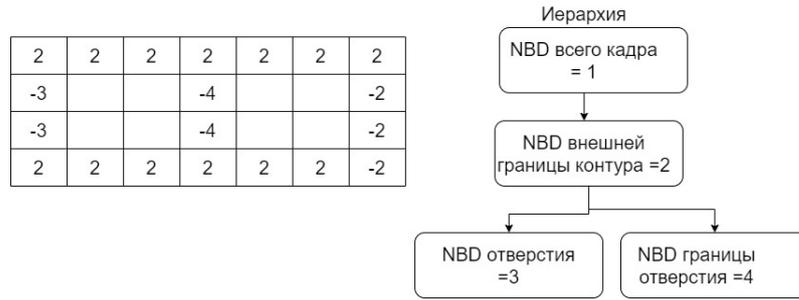


Рисунок 4.4 — Попиксельная иерархия по контурам на изображении.

Конкретно в нашей задаче отверстия в контурах теоретически могут образоваться в агрегатах частиц. Эксперименты показали, что количество таких случаев пренебрежимо мало. Тем не менее, было решено оставить учет иерархии контуров. Алгоритм Сузуки обладает высоким быстродействием и надежностью определения границ отдельных объектов. В случае обычного тока жидкости в ячейке алгоритм находит 89-93% от всего количества частиц, задействованных в эксперименте. Расхождение в цифрах может быть вызвано техническими причинами - к некоторым частицам присоединяется слишком мало флуоресцирующего белка и они слишком слабо светятся, какие-то частицы прилипают к стенкам и не доходят до светового листа.

Площадь каждой частицы находится через криволинейный интеграл по формуле Грина. Сама формула Грина в общем случае выглядит как:

$$\oint_L Pdx + Qdy = \iint_D \left( \frac{\partial Q}{\partial x} - \frac{\partial P}{\partial y} \right) \quad (4.1)$$

где  $D$  - замкнутая область,  $L$  - ограничивающий область кусочно-гладкий контур, а функции  $Q$  и  $P$  являются непрерывными и имеющими непрерывные частные производные. Если же мы берем  $P(x,y) = -y$  и  $Q(x,y) = x$ , частные производные будут равны  $\frac{\partial Q}{\partial x} = 1$ ,  $\frac{\partial P}{\partial y} = -1$ . По формуле Грина мы получим:

$$\oint_L -ydx + xdy = \iint_D 2dxdy \quad (4.2)$$

где  $S$  - площадь области  $D$ .

Откуда мы и выводим формулу для площади плоского тела:

$$S = \frac{1}{2} - ydx + xdy \quad (4.3)$$

Так как контуры частиц и их агрегатов представляют собой эллипсы и кривые, кусочно составленные из их половин, то они будут удовлетворять условиям для применения формулы Грина.

### 4.3 Переход к первым производным

Несмотря на простоту, выбранные алгоритмы демонстрируют высокую точность подсчета объектов, точность в 89 - 93% от общего количества объектов (заранее подсчитанных на коммерческом проточном цитометре AMNIS ImageStream) в зависимости от наличия их агломераций позволяет нам говорить о том, что мы способны детектировать большинство флуоресцирующих объектов. Более низкая точность обнаружения наблюдается при наличии одного или нескольких больших ярких пятен, поскольку расчет по средней площади объекта неизбежно менее точен. При проведении анализа динамики частиц при магнитном удержании мы использовали нашу методику и измерение по средней интенсивности свечения. Обоснование использования такой метрики заключается в пропорциональности общей яркости кадра количеству задерживаемых светящихся частиц. Результаты, полученные с использованием методов компьютерного зрения, коррелируют с результатами, полученными при измерении средней интенсивности свечения в плоскости светового листа.

Несмотря на достаточно высокую точность, представленный протокол всегда выдает наименьшее ее значение в случае, представляющем наибольший интерес - при образовании и размывании крупных агрегатов частиц. Используемые алгоритмы в нашем случае попиксельно обрабатывают каждое изображение и всегда будут находить все границы четко отстоящих друг от друга объектов, даже если они расположены очень близко. Алгоритм Сузуки плохо срабатывает при наличии частичного перекрытия границ разных объектов или при их полном слиянии. В нашем конкретном случае такое поведение объектов наблюдается в нескольких случаях. Первый (1) - образование крупных интенсивно флуоресцирующих агрегатов. При этом наблюдается полное или

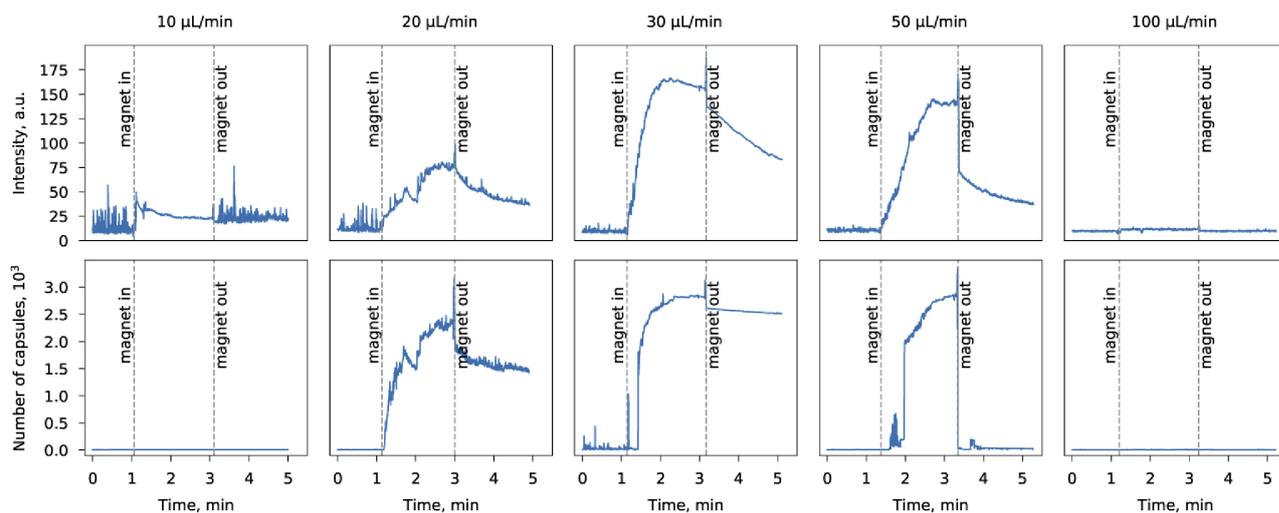


Рисунок 4.5 — Сравнение результатов, полученных нашим методом и методом измерения средней интенсивности. Видно соответствие времени и формы всплесков интенсивности.

почти полное слияние границ объектов и высокая интенсивность свечения по всему агрегату. Это не позволяет выделить отдельные объекты в них при имеющихся технических возможностях, поэтому для этого случая остается оценка по средней площади единичного объекта. Второй (2) - случай слабо флуоресцирующих или находящихся у противоположной от детектора стенки кюветы частиц. При этом из-за малых величин яркости таких объектов есть вероятность просто отбросить такие случаи при недостаточно малом пороге бинаризации. Третий (3) - промежуточная стадия образования агрегатов, когда частицы еще не слипаются, но уже наблюдается наложение друг на друга их световых следов, то есть наблюдается частичное перекрывание границ. Резерв точности для протокола содержится в случаях (2) и (3) При этом, если распространенность случая (3) меняется от эксперимента к эксперименту, случай (2) всегда наблюдается при высоких скоростях потока и/или после подведения магнита. Увеличить число точно детектируемых частиц получилось, перейдя от самих изображений к распределению градиента яркости в каждой точке. Для этого применяется оператор Собеля по координате  $y$ .

Основная идея применения дифференциальных операторов к изображениям заключается в том, что границы объектов легче выделить, используя значения производной по яркости, а не сами значения яркости пикселей. Математически, производная от функции яркости  $I$  для каждой точки двумерного изображения будет двумерным вектором, компонентами которого будут про-

изводные яркости по координатам (условно,  $(\frac{\partial I}{\partial x}, \frac{\partial I}{\partial y})$ -вектор). Он будет направлен в сторону наибольшего увеличения яркости, а его длина будет зависеть от величины изменения яркости. Оператор Собеля - это дискретный дифференциальный оператор, вычисляющий приближение градиента яркости изображения. Результат показывает, насколько “плавно” или “резко” изменяется величина яркости в каждой точке изображения, а следовательно и где она находится - на границе или внутри объекта. В точке на границе областей с разной яркостью мы получим вектор, пересекающий ее в направлении наибольшего увеличения яркости. В точке в области постоянной яркости мы получим нулевой вектор. Также, выделяется ориентация границы.

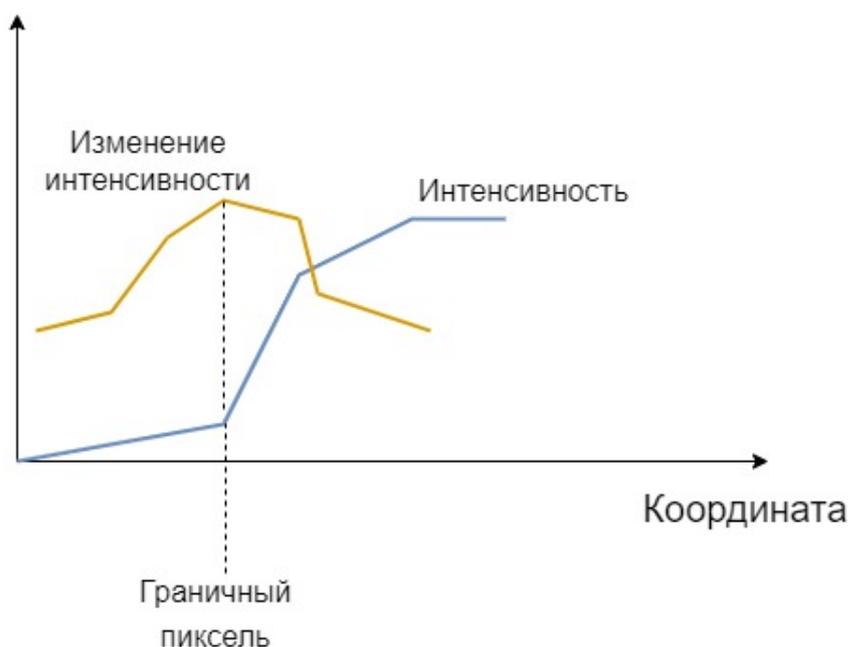


Рисунок 4.6 — Поведение интенсивности и ее производной на граничном пикселе. На пограничном между областями с разной яркостью пикселе интенсивность претерпевает скачок. При этом, так как области будут однородными внутри себя, производная интенсивности после скачка будет падать. То есть, граничным пикселям будет четко соответствовать максимум(минимум) производной интенсивности.

В плане реализации оператор Собеля основан на свёртке изображения небольшими целочисленными фильтрами в вертикальном и горизонтальном направлениях. Он использует ядра  $3 \times 3$ , с которыми свертывают исходное изображение для вычисления приближенных значений производных по горизонтали и по вертикали.

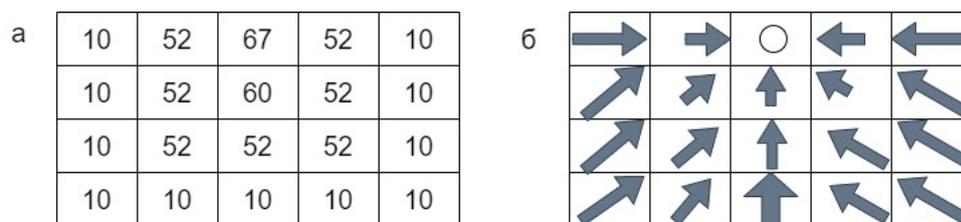


Рисунок 4.7 — Представление объекта на изображении в виде скалярных значений интенсивности в каждом пикселе (граница пролегает по значениям, равным 52) а) и в виде набора векторов изменения яркости б). Их размер символизирует модуль величины.

Обычно при использовании оператора вычисляют производные по  $x$  и по  $y$ , с последующем объединением и нормализацией. Но в нашем случае характер искажения изображения частиц не позволяет этого сделать - по направлению движения вытянуты пресловутые световые следы от частиц (вдоль  $x$ ), в большинстве точек которых яркость одинакова. Совместно с наложением световых следов от разных частиц это делает градиент яркости по координате  $x$  не соответствующим истинному распределению частиц в пространстве. По той же причине неэффективен и переход ко второй производной - применение оператора Лапласа. Это изменение позволило отойти от оценки количества частиц по средней площади для (2) и (3) случаев и перейти к их точному подсчету. Обновленный протокол программы был испытан в следующей группе экспериментов, где он показал повышение нижней границы точности до 92%. Подсчет количества неподвижных частиц в зависимости от параметров показан на рисунке 4.8 в виде диаграмм размаха (для визуализации статистических характеристик). С помощью представленного метода был замечен эффект сложной зависимости размера частиц и эффективности их примагничивания - увеличение размера капсул не обязательно ведет к увеличению количества захваченных и удержанных частиц.

Этот эффект постоянно проявлялся в экспериментах и коррелировал с подсчитываемыми средними площадями светового пятна при агрегации частиц в отдельных экспериментах. Подобное явление может объясняться тем, что количество загруженного в капсулы магнетита не всегда зависит линейно от его размера. Из-за множества факторов [200], в процессе формирования капсул их поверхность может получиться очень неровной и полной выступов, что будет препятствовать нормальной упаковке магнетита. Главным же образом, между

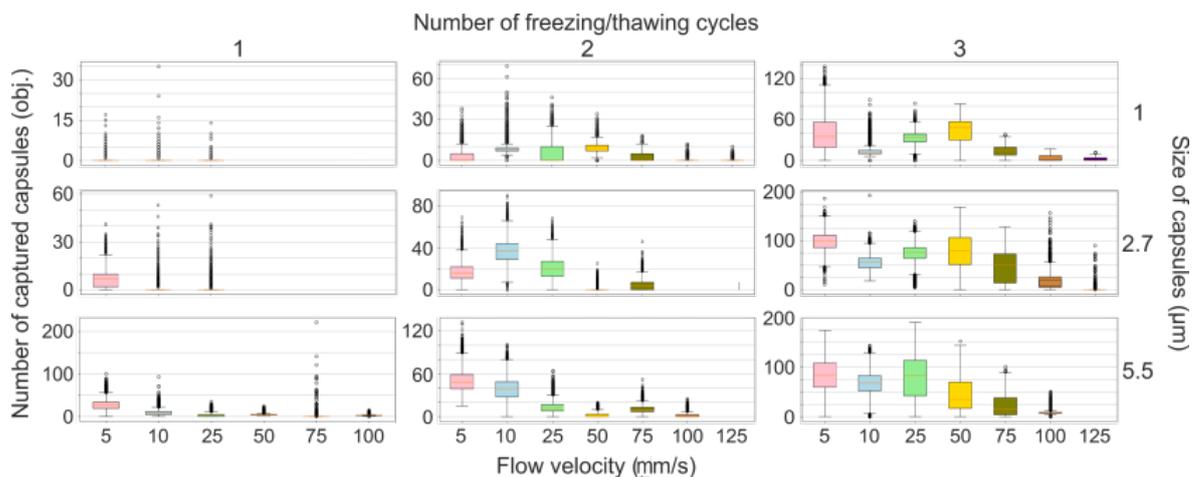


Рисунок 4.8 — Зависимость количества удержанных частиц от скорости потока и количества загрузок магнетита в носители.

силами, действующими на объекты в капилляре (сила вязкого сопротивления жидкости и сила магнитного притяжения), наблюдается сложное взаимодействие - с ростом диаметра частицы увеличивается и сила вязкого сопротивления, которая сдвигает частицу в сторону от магнита. То есть, частица большего диаметра будет лучше смываться потоком.

## Глава 5. Движение магнитных объектов в капилляре в поле постоянного магнита

Для процесса магнитного сортирования со схемой удержания объектов в потоке постоянным магнитом, важную роль играет оценка характера их движения. Она позволит определить параметры перехода между основными наблюдаемыми гидродинамическими режимами - обычным течением, накоплением объектов у магнита, смывом объектов. В эти параметры в первую очередь будут входить размеры агрегата захваченных частиц, изменение скорости потока под влиянием его увеличения/уменьшения, скорость смыва частиц из агрегата. Они будут определять последствия применения магнитного сортирования для организма - образование слишком крупных агрегатов приведет к закупорке сосуда или к значительному нарушению циркуляции крови в нем, но при слишком сильном смыве объектов не получится накопить их количество, достаточное для концентрации эффективной дозы лекарства.

Общая схема для магнитного удержания показана на рисунке ниже. Магнитное поле создается постоянным цилиндрическим магнитом с концентратором конусовидной формы.

Возможность захвата магнитных объектов в потоке определяется соотношением напряженности магнитного поля и силы вязкого сопротивления. Таким образом, способность захвата ограничивается магнитными свойствами объектов, размерами и скоростью потока. Поведение магнитных объектов в потоке можно полностью охарактеризовать уравнением движения (вторым законом Ньютона):

$$m \frac{d^2 r}{dt^2} = F \quad (5.1)$$

Где  $m$  - это масса отдельного магнитного объекта,  $(d^2 r)/(dt^2)$  - вторая производная от координаты по времени,  $F$  - сумма сил, действующих на объект в капилляре. Считаем, что объектам не придается никакого дополнительного ускорения в начале, а сами они обладают крайне незначительной массой. Так же введем предположение о ламинарности потока, так как размер отдельных частиц слишком мал для влияния на характер течения и их можно считать условно гладкими. Значит, мы должны учитывать две главные силы, пренебре-

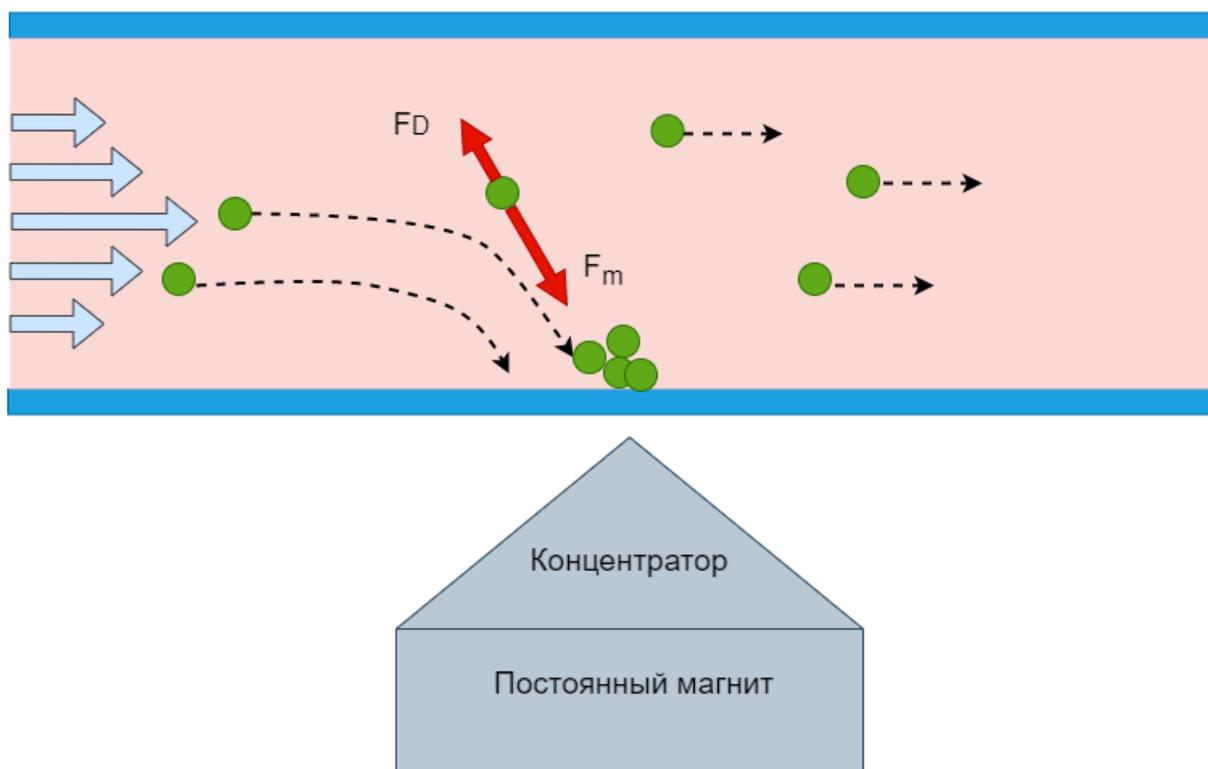


Рисунок 5.1 — Общая схема магнитного удержания объектов в капилляре.

Двигаясь со скоростью, равной какой-то из скоростей параболического распределения (голубые стрелки), капсула попадает под воздействие магнитного поля и либо притягивается под действием магнитной силы  $F_M$  ближе к концентратору (преодолевая силу вязкого сопротивления  $F_D$ ), либо проносится потоком дальше.

Этимися силами будут сила вязкого сопротивления и магнитная сила. Сила вязкого сопротивления будет рассчитываться из закона Стокса и выглядеть как:

$$F_D = -6\pi\eta R\mathbf{v} \quad (5.2)$$

где  $\eta$  - это вязкость жидкости,  $R$  - радиус объекта,  $\mathbf{v}$  - его скорость. Магнитная сила будет определяться уравнением:

$$F_m = (\mathbf{m} \cdot \nabla)\mathbf{B} \quad (5.3)$$

где  $\mathbf{m}$  - это магнитный момент, а  $\mathbf{B}$  обозначает вектор магнитного поля. Магнитный момент одной капсулы будет выглядеть как:

Магнитный момент одной капсулы будет выглядеть как:

$$\mathbf{m} = pV(\mathbf{M}_0 \cdot \frac{\chi_{cap}}{\rho\eta_0}\mathbf{B}) \quad (5.4)$$

Тут  $p, V$  – плотность и объем капсулы,  $\mathbf{M}_0$  – начальное намагничивание,  $\chi_{cap}$  – магнитная восприимчивость капсулы,  $\eta_0$  – магнитная проницаемость вакуума. Отсюда, магнитная сила примет вид:

$$\mathbf{F}_m = pV(\mathbf{M}_0 \cdot \nabla)\mathbf{B} + \frac{\chi_{cap}}{\rho\eta_0}(\mathbf{B} \cdot \nabla)\mathbf{B} \quad (5.5)$$

Объединяя уравнения для магнитной и вязкой сил, мы получаем итоговый вид уравнения движения:

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_m + \mathbf{F}_D = -6\pi\eta R\mathbf{v} + pV(\mathbf{M}_0 \cdot \nabla)\mathbf{B} + \frac{\chi_{cap}}{\rho\eta_0}(\mathbf{B} \cdot \nabla)\mathbf{B} \quad (5.6)$$

В нашем случае допустимо считать, что величина начальной намагниченности капсул слишком мала и мы можем пренебречь вторым членом уравнения, т.е считать, что движение будет зависеть исключительно от сил вязкого сопротивления и силы, обусловленной воздействием внешнего магнитного поля. Поток жидкости в капилляре мы считаем ламинарным, профиль ее скорости параболическим.

Для вычисления магнитной силы были измерены значения магнитной индукции измерены в точках на различном расстоянии от вершины концентратора с помощью датчика Холла. Затем, по этим значениям мы подбираем функцию, наилучшим образом приближающую зависимость значения  $\mathbf{B}$  от расстояния (с помощью метода наименьших квадратов) на данной области определения (ширине и длине капилляра). В нашем случае это будут экспоненциальная функция для зависимости от  $y$

$$\mathbf{B} = a_y \exp(-b_y y) \quad (5.7)$$

и гауссова кривая для зависимости от  $x$

$$\mathbf{B} = \frac{a_x}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(b_x x - c)^2}{5}\right) + d \quad (5.8)$$

где  $a_x = 0.35$ ,  $a_y = 0.317$ ,  $b_x = 500$ ,  $b_y = 198.914$ ,  $c = 5$ ,  $d = 0.12$  являются соответствующими искомыми коэффициентами. Из равенства сил  $\mathbf{F}_m$  и

$\mathbf{F}_D$ , действующих на объект в кровотоке, можно вывести скорость миграции объекта:

$$\mathbf{v} = \frac{\chi_{cap}(\mathbf{B} \cdot \nabla)\mathbf{B}}{-6\pi\eta R_p\eta_0} \quad (5.9)$$

С этими зависимостями можно перейти к последовательному вычислению траектории частиц. Мы считаем, что на малых временных шагах  $i$  движение объекта можно считать не ускоренным, а движением с постоянной скоростью (закон движения вида  $\mathbf{r}_i = r_{i-1} + dt \cdot \mathbf{v}_{i-1}$ ), где в зависимости от координат объекта скорость на шаге будет меняться в соответствии с пространственным распределением  $\mathbf{B}$ . Полученные траектории показаны на рисунке ниже.

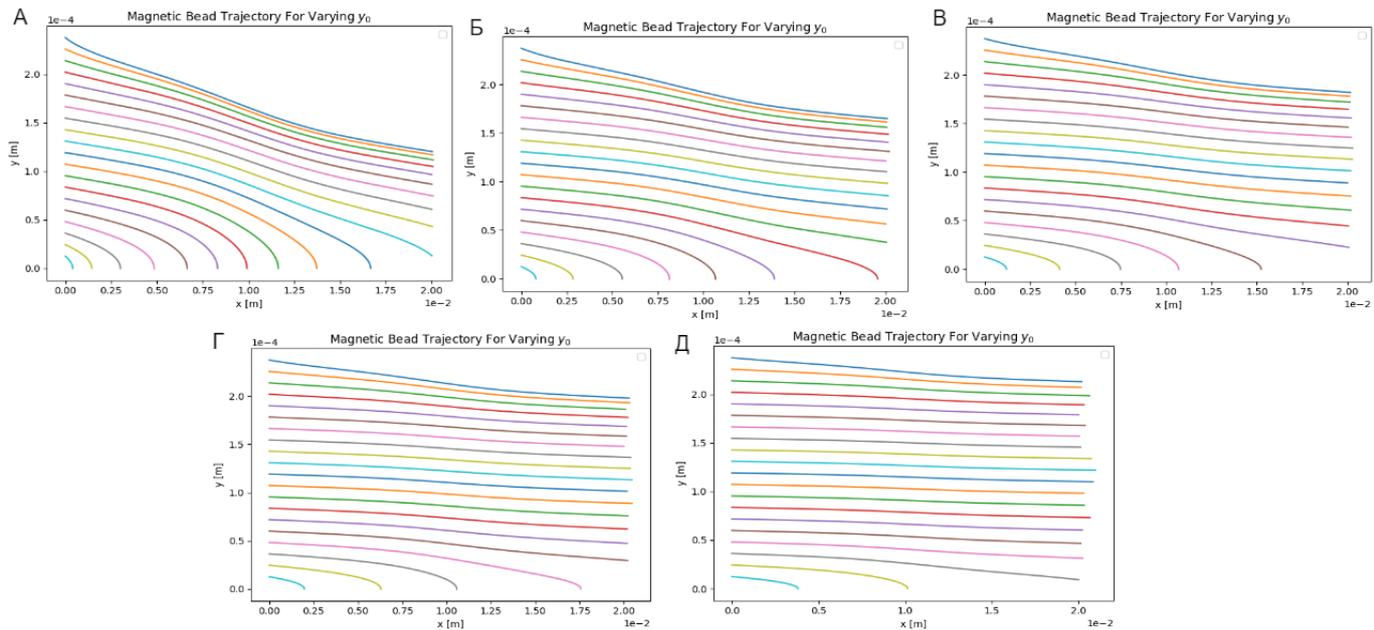


Рисунок 5.2 — Пример траекторий движения частиц в капилляре при подведенном магните. Для примера взяты капсулы диаметром 2.7 мкм. Под обозначениями А), Б), В), Г), Д) показан вид траекторий при расходе жидкости в проточной системе 10 мл/мин, 20 мл/мин, 30 мл/мин, 50 мл/мин, 100 мл/мин соответственно. Разные траектории соответствуют различным значениям начального положения  $y_0$ .

Видно, что чем больше скорость потока (расход жидкости), тем меньше частиц будет оседать у магнита. Однако, с учетом того, что количество объектов в капилляре прямо пропорционально скорости потока, оптимальный для магнитного удержания расход будет в пределах 20-50 мл/мин, что хорошо согласуется с экспериментальными данными. Также, можно пронаблюдать, как будут влиять на вид траекторий изменение диаметра объектов (и, соответственно, их массы).

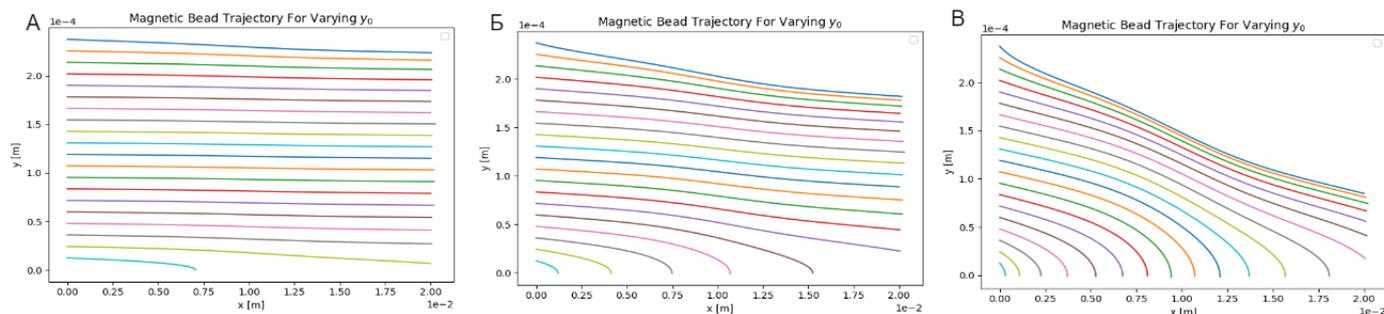


Рисунок 5.3 — Пример поведения траекторий при изменении диаметра (массы) магнитных капсул. Величина расхода жидкости фиксирована и равна 30 мл/мин. Диаметр капсул равняется 1 мкм (А), 2.7 мкм (Б) и 5.5 мкм (В)

Хорошо заметно, что хотя при увеличении диаметра капсулы и возрастает сила, действующая на нее со стороны потока и препятствующая магнитному захвату, увеличение ее общей массы влияет заметно больше и ее захват заметно упрощается.

## Заключение

Основные результаты работы заключаются в следующем.

1. На основе анализа литературы и доступных данных был сделан вывод, что задачу удаления искажений с изображений проточного цитометра с визуализацией на основе светового листа с неоднородной функцией рассеяния точки и наличием абберации кома можно переформулировать как задачу нейронного переноса стиля.
2. Для анализа динамики магнитного удержания частиц и их подсчета в условиях образования крупных агрегатов в режиме реального времени был найден и использован оптимальный набор алгоритмов компьютерного зрения: алгоритм Сузуки, оператор Собеля и подсчет по средней площади единичного объекта.
3. Были найдены наиболее подходящие для магнитного удержания сочетания параметров проточной системы и носителей для адресной доставки (радиус, скорость потока, количество магнитного материала).

В представленной работе мы рассмотрели существующие численные алгоритмы удаления искажений, в первую очередь основанные на деконволюции. Мы убедились в сложности применения классических методов Ричардсона-Люси и Винера в случае слепой деконволюции и пространственно-неоднородного размытия. Применение глубокого обучения же дает хорошие результаты, так как нейронные сети в силу своих аппроксимирующих свойств, гораздо лучше справляются с решением некорректных задач. Однако, подобный подход имеет свои недостатки - необходимость наличия обширного набора данных для обучения (в случае более традиционных нейросетевых подходов к деконволюции) и сложность интерпретации результата. Прямые попытки выделить PSF из сверточных слоев, заточенных на задачу классификации искаженных и неискаженных изображений или сегментации размытого изображения не принесли результата. Мы увидели, что восприятие нейронной сети сильно отличается от человеческого и выделяемые пространственные признаки размытия распределяются по всем слоям и сложным образом и “собрать” PSF из получившихся в результате обучения сети фильтров не получится. Этому мешает ограниченность рецептивного поля сверточных сетей - на начальных слоях оно слишком мало, так

как требуется выделить локальные признаки, а на глубоких слоях сеть работает уже с выделенными сжатыми картами признаков, а не с изображением и плохо работает с “пиксельным контекстом”. То есть, не может увязать локальные признаки далеко отстоящих друг от друга участков изображения в единую картину. Осложняет задачу и дисбаланс классов получаемых изображений (мы можем добыть очень небольшое число чистых изображений), усугубленной невозможностью автоматического создания синтетических изображений (т.к. в нашем случае сильно проявляется чувствительность нейросетей к высокочастотным компонентам изображений). С учетом этого, а также ограниченных вычислительных ресурсов, нам пришлось отказаться от большей части описанных в литературном обзоре методов. Мы решили перейти к формулировке задачи получения неискаженного изображения в терминах переноса стиля и преобразования от-изображения-изображению. Мы обратили внимание, что при переносе стиля нужно тем или иным образом совместить исходное изображение с высокоуровневыми пространственными признаками, взятыми от другого изображения. В некоторых статьях и непосредственно при данном исследовании показано, что в роли “стиля” могут выступать пресловутые искажения. Другими словами, при наличии пары искаженное-неискаженное изображение мы можем выделить характерные искажения (или их отсутствие) как стиль и переносить его на другие изображения. Мы обнаружили, что в нашем случае существует опасность образования “ложной текстуры” при переносе стиля, то есть случая, когда нейросеть при обучении слишком концентрируется на локальной части изображения и затем распределяет признаки из нее по всему нему. Всего мы попробовали несколько наиболее распространенных методов переноса стиля для работы с изображениями SPIM-цитометра и выявили необходимые для наших целей свойства используемых моделей. Поэтому, к выводам можно добавить, что:

1. Для быстрой обработки массивов изображений лучше подходят методы оптимизации модели, так как они работают гораздо быстрее методов оптимизации изображения.
2. В архитектуре нейросети преобразования изображения должен быть элемент распутывания контента и стиля. Это необходимо для исключения явления “ложной текстуры”.

3. На небольших наборах обучающих данных архитектуры на основе GAN так же плохо подходят из-за проблемы схлопывания мод и неустойчивости обучения.

В конце концов наилучший результат показал так называемый метод переноса произвольного стиля с мультиадаптацией, где используется архитектура кодер-декодер совместно с так называемым модулем самоадаптации, который разделяет карты признаков для стиля и контента, находит между ними корреляции и затем комбинирует их. В итоге можно сказать, что для эффективного решения рассматриваемой проблемы нужно рассматривать задачу целиком с точки зрения цифровой обработки изображения и отказаться от использования оптических средств для удаления искажений. Это позволяет не усложнять установку и упростить ее настройку и манипуляции во время экспериментов. Получение и обработка данных становится менее зависимыми от конкретных оптических настроек и условий эксперимента и убыстряются. Переход к методам переноса стиля вместо более привычных оценок размытия через задачу регрессии или выделения латентного чистого изображения с помощью GAN помог нам обойти проблему дисбаланса данных - практически, отсутствия возможности полноценного получения чистых изображений для обучения. Также была решена дополнительная задача создания протокола обработки данных с проточного цитометра, который способен считать подвижные и неподвижные частицы в потоке с высокой точностью (включая случай образования агрегатов). Она рассматривалась как классическая задача компьютерного зрения. Детектирование и подсчет однотипных объектов не является сложной задачей. Главное - максимальное быстродействие, так как предполагается использовать этот алгоритм совместно с достаточно требовательной моделью получения чистых изображений. Стандартный алгоритм Сузуки, применяемый к первой производной изображения по горизонтальной координате, и статистический подсчет по средним площадям обеспечил высокую точность детектирования и подсчета флуоресцентных частиц в кровотоке. Эффективность метода была проверена на эксперименте с удержанием магнитных частиц в проточной ячейке цитометра и он показал высокую точность - детектируется до 93% всех частиц. Простота применяемых алгоритмов позволит легко переработать данный метод под другие задачи и условия эксперимента - например, при использовании камеры с более высокой скоростью съемки. Главное требование выполняется - они

вычислительно нетребователен и работают в режиме реального времени. Имплементировав его в код, мы получили программное обеспечение для анализа динамики флуоресцентных частиц при различных условиях.

**Список сокращений и условных обозначений**

**ML** - Машинное обучение

**DL** - Глубокое обучение

**NN** - Нейронная сеть.

**CNN** - Сверточная нейронная сеть

**GAN** - Генеративно - состязательная нейронная сеть

**RNN** - Рекуррентная нейронная сеть

## Словарь терминов

**Машинное обучение, Machine learning** - класс методов искусственного интеллекта, характерной чертой которых является не прямое решение задачи, а обучение (поиск оптимального локального решения) за счёт применения решений множества сходных задач.

**Глубокое обучение, Deep Learning** - совокупность методов машинного обучения, использующих обучение представления данных с помощью искусственных нейронных сетей.

**Искусственные нейронные сети, Artificial Neural Networks** - класс математических моделей и их программных реализаций, вдохновленных биологическими нейронами и представляющие собой набор взаимосвязанных простых процессоров.

## Список литературы

1. Role of Extracellular Vesicles in Cellular Cross Talk in Malaria / K. A. Babatunde [и др.] // *Frontiers in Immunology*. — 2020. — т. 11. — DOI: [10.3389/fimmu.2020.00022](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00022). — URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00022>.
2. Clinical Applications of Circulating Tumour Cells and Circulating Tumour DNA in Non-Small Cell Lung Cancer: An Update / J. Kapelleris [и др.] // *Frontiers in Oncology*. — 2022. — т. 12. — DOI: [10.3389/fonc.2022.859152](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859152). — URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2022.859152>.
3. *Yagupsky P. 176 - Kingella Species* // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)* / под ред. S. S. Long, C. G. Prober, M. Fischer. — Fifth Edition. — Elsevier, 2018. — 945–948.e2. — ISBN 978-0-323-40181-4. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00176-6>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401814001766>.
4. Cellometer Vision as an alternative to flow cytometry for cell cycle analysis, mitochondrial potential, and immunophenotyping / L. L.-Y. Chan [и др.] // *Cytometry Part A*. — 2011. — т. 79A.
5. Application of High-Throughput Flow Cytometry in Early Drug Discovery: An AstraZeneca Perspective / M. Ding [и др.] // *SLAS Discovery*. — 2018. — т. 23, № 7. — с. 719–731. — DOI: <https://doi.org/10.1177/2472555218775074>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S247255522068903> ; Special Issue High-Throughput Flow Cytometry in Drug Discovery.
6. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery / M. Lengyel [и др.] // *Scientia Pharmaceutica*. — 2019. — т. 87, № 3. — DOI: [10.3390/scipharm87030020](https://doi.org/10.3390/scipharm87030020). — URL: <https://www.mdpi.com/2218-0532/87/3/20>.

7. Detection of Rare Objects by Flow Cytometry: Imaging, Cell Sorting, and Deep Learning Approaches / D. V. Voronin [и др.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — т. 21, № 7. — DOI: [10.3390/ijms21072323](https://doi.org/10.3390/ijms21072323). — URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2323>.
8. *Arechederra M., Avila M. A., Berasain C.* Liquid biopsy for cancer management: a revolutionary but still limited new tool for precision medicine // Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio. — 2020. — т. 1, № 3. — с. 20200009. — DOI: [doi:10.1515/almed-2020-0009](https://doi.org/10.1515/almed-2020-0009). — URL: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0009>.
9. Short-Term Circulating Tumor Cell Dynamics in Mouse Xenograft Models and Implications for Liquid Biopsy / A. L. Williams [и др.] // Frontiers in Oncology. — 2020. — т. 10. — DOI: [10.3389/fonc.2020.601085](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.601085). — URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.601085>.
10. *Fulwyler M. J.* Electronic Separation of Biological Cells by Volume // Science. — 1965. — т. 150, № 3698. — с. 910—911. — DOI: [10.1126/science.150.3698.910](https://doi.org/10.1126/science.150.3698.910).
11. *McGrath K. E., Bushnell T. P., Palis J.* Multispectral imaging of hematopoietic cells: Where flow meets morphology // Journal of Immunological Methods. — 2008. — т. 336, № 2. — с. 91—97. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2008.04.012>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022175908001415>.
12. Detection of Rare Circulating Tumor Cell Clusters in Whole Blood Using Label-free, Flow Cytometry / N. Vora [и др.] // Biophotonics Congress: Biomedical Optics 2022 (Translational, Microscopy, OCT, OTS, BRAIN). — Optica Publishing Group, 2022. — MW3A.3. — DOI: [10.1364/MICROSCOPY.2022.MW3A.3](https://doi.org/10.1364/MICROSCOPY.2022.MW3A.3). — URL: <https://opg.optica.org/abstract.cfm?URI=Microscopy-2022-MW3A.3>.
13. In Vivo Flow Cytometry of Extremely Rare Circulating Cells / X. Tan [и др.] // Scientific Reports. — 2018. — т. 9.
14. Towards rainbow portable Cytophone with laser diodes for global disease diagnostics / H. J. Jawad [и др.] // Scientific Reports. — 2022. — т. 12.

15. Improvement of spatial resolution in photoacoustic microscopy using transmissive adaptive optics with a low-frequency ultrasound transducer / Y. Notsuka [и др.] // *Opt. Express*. — 2022. — янв. — т. 30, № 2. — с. 2933–2948. — DOI: [10.1364/OE.446309](https://doi.org/10.1364/OE.446309). — URL: <https://opg.optica.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-30-2-2933>.
16. In vivo label-free photoacoustic flow cytography and on-the-spot laser killing of single circulating melanoma cells / Y. He [и др.] // *Scientific Reports*. — 2016. — т. 6.
17. SPIM-fluid: open source light-sheet based platform for high-throughput imaging / E. J. Gualda [и др.] // *Biomed. Opt. Express*. — 2015. — нояб. — т. 6, № 11. — с. 4447–4456. — DOI: [10.1364/BOE.6.004447](https://doi.org/10.1364/BOE.6.004447). — URL: <http://opg.optica.org/boe/abstract.cfm?URI=boe-6-11-4447>.
18. Pitch-rotational manipulation of single cells and particles using single-beam thermo-optical tweezers / S. Kumar [и др.] // *Biomed. Opt. Express*. — 2020. — июль. — т. 11, № 7. — с. 3555–3566. — DOI: [10.1364/BOE.392901](https://doi.org/10.1364/BOE.392901). — URL: <http://opg.optica.org/boe/abstract.cfm?URI=boe-11-7-3555>.
19. *Spyratou E.* Advanced Biophotonics Techniques: The Role of Optical Tweezers for Cells and Molecules Manipulation Associated With Cancer // *Frontiers in Physics*. — 2022. — т. 10. — DOI: [10.3389/fphy.2022.812192](https://doi.org/10.3389/fphy.2022.812192). — URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphy.2022.812192>.
20. Lightsheet-based flow cytometer for whole blood with the ability for the magnetic retrieval of objects from the blood flow / R. A. Verkhovskii [et al.] // *Biomedical Optics Express*. — 2021. — Vol. 12, no. 1. — P. 380–394.
21. Correction: Verkhovskii et al. The Influence of Magnetic Composite Capsule Structure and Size on Their Trapping Efficiency in the Flow. *Molecules* 2022, 27, 6073 / R. Verkhovskii [и др.] // *Molecules*. — 2023. — т. 28, № 15. — DOI: [10.3390/molecules28155647](https://doi.org/10.3390/molecules28155647). — URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/15/5647>.
22. Photoacoustic flow cytometry for nanomaterial research / D. A. Nedosekin [и др.] // *Photoacoustics*. — 2017. — т. 6. — с. 16–25. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2017.03.002>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213597916300453>.

23. Light-sheet microscopy: a tutorial / O. E. Olarte [и др.] // Adv. Opt. Photon. — 2018. — март. — т. 10, № 1. — с. 111—179. — DOI: [10.1364/AOP.10.000111](https://doi.org/10.1364/AOP.10.000111). — URL: <http://opg.optica.org/aop/abstract.cfm?URI=aop-10-1-111>.
24. *Sarder P., Nehorai A.* Deconvolution methods for 3-D fluorescence microscopy images // IEEE Signal Processing Magazine. — 2006. — т. 23, № 3. — с. 32—45. — DOI: [10.1109/MSP.2006.1628876](https://doi.org/10.1109/MSP.2006.1628876).
25. Label-free automated neutropenia detection and grading using deep-ultraviolet microscopy / A. Ojaghi [и др.] // Biomed. Opt. Express. — 2021. — окт. — т. 12, № 10. — с. 6115—6128. — DOI: [10.1364/BOE.434465](https://doi.org/10.1364/BOE.434465). — URL: <http://opg.optica.org/boe/abstract.cfm?URI=boe-12-10-6115>.
26. An open-source solution for advanced imaging flow cytometry data analysis using machine learning / H. Hennig [и др.] // Methods. — 2017. — т. 112. — с. 201—210. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.08.018>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046202316302912> ; Flow Cytometry.
27. Morphology-Based Deep Learning Approach for Predicting Osteogenic Differentiation / Y. Lan [и др.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. — 2022. — т. 9. — DOI: [10.3389/fbioe.2021.802794](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.802794). — URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2021.802794>.
28. Imaging flow cytometer and image-guided cell sorter / Y.-H. Lo [и др.] // OSA Advanced Photonics Congress (AP) 2019 (IPR, Networks, NOMA, SPPCom, PVLED). — Optica Publishing Group, 2019. — ITh3A.3. — DOI: [10.1364/IPRSN.2019.ITh3A.3](https://doi.org/10.1364/IPRSN.2019.ITh3A.3). — URL: <http://opg.optica.org/abstract.cfm?URI=IPRSN-2019-ITh3A.3>.
29. *Miyazaki J., Tsurui H., Kobayashi T.* Reduction of distortion in photothermal microscopy and its application to the high-resolution three-dimensional imaging of nonfluorescent tissues // Biomed. Opt. Express. — 2015. — сент. — т. 6, № 9. — с. 3217—3224. — DOI: [10.1364/BOE.6.003217](https://doi.org/10.1364/BOE.6.003217). — URL: <http://opg.optica.org/boe/abstract.cfm?URI=boe-6-9-3217>.
30. *Gustafsson M. G. L.* Surpassing the lateral resolution limit by a factor of two using structured illumination microscopy // Journal of Microscopy. — 2000. — т. 198.

31. *Manish Saxena S. S. G.* Coded illumination for motion-blur free imaging of cells on cell-phone based imaging flow cytometer // AIP Conference Proceedings. — 2014. — т. 266.
32. Effects of Flow-Induced Microfluidic Chip Wall Deformation on Imaging Flow Cytometry / Y. Yalikun [и др.] // Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology. — 2020. — сент. — т. 97, № 9. — 909ВТ”920. — DOI: [10.1002/cyto.a.23944](https://doi.org/10.1002/cyto.a.23944). — URL: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23944>.
33. Real-time 3D stabilization of a super-resolution microscope using an electrically tunable lens / R. Tafteh [и др.] // Opt. Express. — 2016. — окт. — т. 24, № 20. — с. 22959—22970. — DOI: [10.1364/OE.24.022959](https://doi.org/10.1364/OE.24.022959). — URL: <http://opg.optica.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-24-20-22959>.
34. *Voie A., Burns D., Spelman F.* Orthogonal-plane fluorescence optical sectioning: three-dimensional imaging of macroscopic biological specimens // Journal of microscopy. — 1993. — июнь. — т. 170, Pt 3. — 229ВТ”236. — DOI: [10.1111/j.1365-2818.1993.tb03346.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1993.tb03346.x). — URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1993.tb03346.x>.
35. Structured illumination microscopy with noise-controlled image reconstructions / C. Smith [и др.]. — 2021. — DOI: [10.1101/2021.03.11.434940](https://doi.org/10.1101/2021.03.11.434940). — URL: <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.434940>.
36. *Schulz U.* Review of modern techniques to generate antireflective properties on thermoplastic polymers // Appl. Opt. — 2006. — март. — т. 45, № 7. — с. 1608—1618. — DOI: [10.1364/AO.45.001608](https://doi.org/10.1364/AO.45.001608). — URL: <http://opg.optica.org/ao/abstract.cfm?URI=ao-45-7-1608>.
37. Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry / H. M. M. Kawaguchi [и др.] // Nature Communication. — 2020. — т. 11.
38. High-Speed Imaging Meets Single-Cell Analysis / H. Mikami [и др.] // Chem. — 2018. — т. 4, № 10. — с. 2278—2300. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.06.011>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451929418302699>.

39. Wavefront-sensing-based autofocusing in microscopy / J. Xu [и др.] // Journal of Biomedical Optics. — 2017. — т. 22, № 8. — с. 1–7. — DOI: [10.1117/1.JBO.22.8.086012](https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.8.086012). — URL: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.8.086012>.
40. DeblurGAN: Blind Motion Deblurring Using Conditional Adversarial Networks / O. Kupyn [и др.]. — 2017. — DOI: [10.48550/ARXIV.1711.07064](https://arxiv.org/abs/1711.07064). — URL: <https://arxiv.org/abs/1711.07064>.
41. Efficient bayesian-based multiview deconvolution / S. Preibisch [и др.] // Nature Methods. — 2014. — июнь. — т. 11, № 6. — с. 645–648. — DOI: [10.1038/nmeth.2929](https://doi.org/10.1038/nmeth.2929).
42. Rapid image deconvolution and multiview fusion for optical microscopy / M. Guo [и др.] // Nature biotechnology. — 2020. — нояб. — т. 38, № 11. — 1337ВТ”1346. — DOI: [10.1038/s41587-020-0560-x](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0560-x). — URL: <https://europepmc.org/articles/PMC7642198>.
43. Iterative-Trained Semi-Blind Deconvolution Algorithm to Compensate Straylight in Retinal Images / F. J. ГЃvila [и др.] // Journal of Imaging. — 2021. — т. 7, № 4. — DOI: [10.3390/jimaging7040073](https://doi.org/10.3390/jimaging7040073). — URL: <https://www.mdpi.com/2313-433X/7/4/73>.
44. PSF shaping using adaptive optics for three-dimensional single-molecule super-resolution imaging and tracking / I. Izeddin [и др.] // Opt. Express. — 2012. — февр. — т. 20, № 5. — с. 4957–4967. — DOI: [10.1364/OE.20.004957](https://doi.org/10.1364/OE.20.004957). — URL: <http://opg.optica.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-20-5-4957>.
45. *Cremers D. and Magnor M., Oswald M.R. and Zelnik-Manor L.* — 2011. — 213 p.
46. *Kotera J., Shmidl V., Sroubek F.* Blind Deconvolution With Model Discrepancies // IEEE Transactions on Image Processing. — 2017. — т. 26. — с. 2533–2544.
47. Blind Deconvolution of Widefield Fluorescence Microscopic Data by Regularization of the Optical Transfer Function (OTF) / M. Keuper [и др.] // 2013 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2013. — с. 2179–2186.

48. *Guo H. and Renaut R.* A Regularized Total Least Squares Algorithm. // Total Least Squares and Errors-in-Variables Modeling. — Dordrecht, The Netherlands : Springer, 2002. — P. 57–66.
49. *Mosleh A., Langlois J. M. P., Green P. E.* Image Deconvolution Ringing Artifact Detection and Removal via PSF Frequency Analysis // ECCV. — 2014.
50. *Meiniel W., Angelini E., Olivo-Marin J.-C.* Image denoising by adaptive Compressed Sensing reconstructions and fusions // Wavelets and Sparsity XVI. т. 9597 / под ред. М. Papadakis, V. K. Goyal, D. V. D. Ville. — International Society for Optics, Photonics. SPIE, 2015. — с. 212–224. — DOI: [10.1117/12.2188648](https://doi.org/10.1117/12.2188648). — URL: <https://doi.org/10.1117/12.2188648>.
51. *Villarrubia J. S.* Algorithms for Scanned Probe Microscope Image Simulation, Surface Reconstruction, and Tip Estimation // J Res Natl Inst Stand Technol. — 1997. — т. 102. — с. 102–425.
52. *Bahat Y., Efrat N., Irani M.* Non-uniform Blind Deblurring by Reblurring // 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). — 2017. — с. 3306–3314.
53. *Tikhonov A., Leonov A.S. and Yagola A.* Nonlinear Ill-Posed Problems. — Chapman Hall, 1998. — 496 p.
54. *Boomgaard R., Weijer J.* Least Squares and Robust Estimation of Local Image Structure. — DOI: [10.1007/3-540-44935-3\\_17](https://doi.org/10.1007/3-540-44935-3_17).
55. *Wiener N.* Extrapolation, interpolation, and smoothing of stationary time series, with engineering applications. — Technology Press of the Massachusetts Institute of Technology, 1957. — 163 p.
56. Blind deconvolution by means of the Richardson–Lucy algorithm / D. A. Fish [и др.] // J. Opt. Soc. Am. A. — 1995. — янв. — т. 12, № 1. — с. 58–65. — DOI: [10.1364/JOSAA.12.000058](https://doi.org/10.1364/JOSAA.12.000058). — URL: <http://opg.optica.org/josaa/abstract.cfm?URI=josaa-12-1-58>.
57. *Cittert P. H. van.* Zum Einfluß der Spaltbreite auf die Intensitätsverteilung in Spektrallinien. II // Zeitschrift für Physik. — . — т. 69. — с. 298–308.

58. *McGlone V., Johnson P.* Deconvolution of resonance reaction yield curves by a nonlinear least squares method // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. — 1991. — т. 61, № 2. — с. 201—212. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-583X\(91\)95463-N](https://doi.org/10.1016/0168-583X(91)95463-N). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168583X9195463N>.
59. Model-Based Tikhonov-Miller Image Restoration / V. Barakat [и др.] // Proceedings of the 1997 International Conference on Image Processing (ICIP '97) 3-Volume Set-Volume 1 - Volume 1. — USA : IEEE Computer Society, 1997. — с. 310. — (ICIP '97). — ISBN 0818681837.
60. *Legendijk R. L., Tekalp A. M., Biemond J.* Maximum likelihood image and blur identification: a unifying approach // Optical Engineering. — 1990. — т. 29, № 5. — с. 422—435. — DOI: [10.1117/12.55611](https://doi.org/10.1117/12.55611). — URL: <https://doi.org/10.1117/12.55611>.
61. *Yi C., Shimamura T.* An Improved Maximum-Likelihood Estimation Algorithm for Blind Image Deconvolution Based on Noise Variance Estimation // Journal of Signal Processing. — 2012. — т. 16, № 6. — с. 629—635. — DOI: [10.2299/jsp.16.629](https://doi.org/10.2299/jsp.16.629).
62. *Maik V., Aishwarya R., Paik J.* Blind deconvolution using maximum a posteriori (MAP) estimation with directional edge based priori // Optik. — 2018. — т. 157. — с. 1129—1142. — DOI: [10.2299/jsp.16.629](https://doi.org/10.2299/jsp.16.629).
63. *Agard D. A.* Optical Sectioning Microscopy: Cellular Architecture in Three Dimensions // Annual Review of Biophysics and Bioengineering. — 1984. — т. 13, № 1. — с. 191—219. — DOI: [10.1146/annurev.bb.13.060184.001203](https://doi.org/10.1146/annurev.bb.13.060184.001203). — eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.13.060184.001203>. — URL: <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.13.060184.001203> ; PMID: 6742801.
64. *Chen L., Yap K.-H.* A fuzzy K-nearest-neighbor algorithm to blind image deconvolution // SMC'03 Conference Proceedings. 2003 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics. Conference Theme - System Security and Assurance (Cat. No.03CH37483). т. 3. — 2003. — 2049—2054 vol.3. — DOI: [10.1109/ICSMC.2003.1244185](https://doi.org/10.1109/ICSMC.2003.1244185).

65. *Martinello M., Favaro P.* Single Image Blind Deconvolution with Higher-Order Texture Statistics // Video Processing and Computational Video: International Seminar, Dagstuhl Castle, Germany, October 10-15, 2010. Revised Papers / под ред. D. Cremers [и др.]. — Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2011. — с. 124—151. — ISBN 978-3-642-24870-2. — DOI: [10.1007/978-3-642-24870-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-24870-2_6). — URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-24870-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-24870-2_6).
66. *Carasso A., Bright D., Vladar A.* The APEX Method and Real-Time Blind Deconvolution of Scanning Electron Microscope Imagery. — 2001-11-01 00:11:00/2001. — DOI: <https://doi.org/10.6028/NIST.IR.6835>. — URL: [https://tsapps.nist.gov/publication/get\\_pdf.cfm?pub\\_id=50987](https://tsapps.nist.gov/publication/get_pdf.cfm?pub_id=50987).
67. *Caron J. N., Namazi N. M., Rollins C. J.* Noniterative blind data restoration by use of an extracted filter function // Appl. Opt. — 2002. — нояб. — т. 41, № 32. — с. 6884—6889. — DOI: [10.1364/AO.41.006884](https://doi.org/10.1364/AO.41.006884). — URL: <http://opg.optica.org/ao/abstract.cfm?URI=ao-41-32-6884>.
68. *Justen L., Ramlau R.* A non-iterative regularization approach to blind deconvolution // Inverse Problems. — 2006. — апр. — т. 22, № 3. — с. 771—800. — DOI: [10.1088/0266-5611/22/3/003](https://doi.org/10.1088/0266-5611/22/3/003). — URL: <https://doi.org/10.1088/0266-5611/22/3/003>.
69. *L. Justen, R. Ramlau.* Extensions of the Justen-Ramlau blind deconvolution method // Advances in Computational Mathematics. — 2013. — т. 39. — с. 465—491. — DOI: [10.1007/s10444-012-9290-z](https://doi.org/10.1007/s10444-012-9290-z). — URL: <https://doi.org/10.1007/s10444-012-9290-z>.
70. Non-uniform deblurring for shaken images / O. Whyte [и др.] // 2010 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2010. — с. 491—498. — DOI: [10.1109/CVPR.2010.5540175](https://doi.org/10.1109/CVPR.2010.5540175).
71. Dictionary Learning for Deblurring and Digital Zoom / F. Couzinie-Devy [и др.] // CoRR. — 2011. — т. abs/1110.0957. — arXiv: [1110.0957](https://arxiv.org/abs/1110.0957). — URL: <http://arxiv.org/abs/1110.0957>.
72. A Machine Learning Approach for Non-blind Image Deconvolution / C. J. Schuler [и др.] // 2013 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2013. — с. 1067—1074. — DOI: [10.1109/CVPR.2013.142](https://doi.org/10.1109/CVPR.2013.142).

73. Learning Fully Convolutional Networks for Iterative Non-blind Deconvolution / J. Zhang [и др.]. — 2016. — arXiv: [1611.06495](https://arxiv.org/abs/1611.06495) [cs.CV].
74. Kenig T., Kam Z., Feuer A. Blind Image Deconvolution Using Machine Learning for Three-Dimensional Microscopy // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. — 2010. — т. 32, № 12. — с. 2191—2204. — DOI: [10.1109/TPAMI.2010.45](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2010.45).
75. Image deblurring with filters learned by extreme learning machine / L. Wang [и др.] // Neurocomputing. — 2011. — т. 74, № 16. — с. 2464—2474. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2010.12.035>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231211002487> ; Advances in Extreme Learning Machine: Theory and Applications Biological Inspired Systems. Computational and Ambient Intelligence.
76. StrΓ¶hl F., Kaminski C. F. A joint Richardson—Lucy deconvolution algorithm for the reconstruction of multifocal structured illumination microscopy data // Methods and Applications in Fluorescence. — 2015. — янв. — т. 3, № 1. — с. 014002. — DOI: [10.1088/2050-6120/3/1/014002](https://doi.org/10.1088/2050-6120/3/1/014002). — URL: <https://doi.org/10.1088/2050-6120/3/1/014002>.
77. Super-resolution algorithm based on Richardson—Lucy deconvolution for three-dimensional structured illumination microscopy / Y. Zhang [и др.] // J. Opt. Soc. Am. A. — 2019. — февр. — т. 36, № 2. — с. 173—178. — DOI: [10.1364/JOSAA.36.000173](https://doi.org/10.1364/JOSAA.36.000173). — URL: <http://opg.optica.org/josaa/abstract.cfm?URI=josaa-36-2-173>.
78. Image reconstruction and enhancement by deconvolution in scatter-plate microscopy / S. Ludwig [и др.] // Opt. Express. — 2019. — авг. — т. 27, № 16. — с. 23049—23058. — DOI: [10.1364/OE.27.023049](https://doi.org/10.1364/OE.27.023049). — URL: <http://opg.optica.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-27-16-23049>.
79. Quantitative mapping and minimization of super-resolution optical imaging artifacts / S. Culley [и др.] // Nature methods. — 2018. — апр. — т. 15, № 4. — с. 263В”266. — DOI: [10.1038/nmeth.4605](https://doi.org/10.1038/nmeth.4605).
80. Divide and conquer: real-time maximum likelihood fitting of multiple emitters for super-resolution localization microscopy / L. Li [и др.] // Opt. Express. — 2019. — июль. — т. 27, № 15. — с. 21029—21049. — DOI: [10.1364/OE.27](https://doi.org/10.1364/OE.27).

021029. — URL: <http://opg.optica.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-27-15-21029>.
81. Nonlinear reconstruction algorithm for line-scanning microscopy via virtual structured-modulation / F. Wang [и др.] // Optics Communications. — 2021. — т. 489. — с. 126844. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.optcom.2021.126844>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030401821000948>.
  82. An improved spatially controlled reaction-diffusion equation with a nonlinear second order operator for image super-resolution / A. Hadri [и др.] // Nonlinear Analysis: Real World Applications. — 2021. — т. 62. — с. 103352. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2021.103352>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S146812182100064X>.
  83. Gradient-based learning applied to document recognition / Y. Lecun [и др.] // Proceedings of the IEEE. — 1998. — т. 86, № 11. — с. 2278—2324. — DOI: [10.1109/5.726791](https://doi.org/10.1109/5.726791).
  84. Deep Convolutional Neural Network for Image Deconvolution / L. Xu [и др.] // Advances in Neural Information Processing Systems. т. 27 / под ред. Z. Ghahramani [и др.]. — Curran Associates, Inc., 2014. — URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2014/file/1c1d4df596d01da60385f0bb17a4a9e0-Paper.pdf>.
  85. *Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G. E.* ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks // Advances in Neural Information Processing Systems. т. 25 / под ред. F. Pereira [и др.]. — Curran Associates, Inc., 2012. — URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2012/file/c399862d3b9d6b76c8436e924a68c45b-Paper.pdf>.
  86. *Simonyan K., Zisserman A.* Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition // CoRR. — 2015. — т. abs/1409.1556.
  87. Understanding and evaluating blind deconvolution algorithms / A. Levin [и др.] // 2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2009. — с. 1964—1971. — DOI: [10.1109/CVPR.2009.5206815](https://doi.org/10.1109/CVPR.2009.5206815).

88. *Krishnan D., Tay T., Fergus R.* Blind deconvolution using a normalized sparsity measure // CVPR 2011. — 2011. — с. 233–240. — DOI: [10.1109/CVPR.2011.5995521](https://doi.org/10.1109/CVPR.2011.5995521).
89. Noise2Noise: Learning Image Restoration without Clean Data / J. Lehtinen [и др.] // Proceedings of the 35th International Conference on Machine Learning. т. 80 / под ред. J. Dy, A. Krause. — PMLR, 10–15 Jul.2018. — с. 2965–2974. — (Proceedings of Machine Learning Research). — URL: <https://proceedings.mlr.press/v80/lehtinen18a.html>.
90. A Concatenated Residual Network for Image Deblurring / L. Si-Yao [и др.] // CoRR. — 2018. — т. abs/1804.06042. — arXiv: [1804.06042](https://arxiv.org/abs/1804.06042). — URL: <http://arxiv.org/abs/1804.06042>.
91. Scale-Recurrent Network for Deep Image Deblurring / X. Tao [и др.] // 2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2018. — с. 8174–8182. — DOI: [10.1109/CVPR.2018.00853](https://doi.org/10.1109/CVPR.2018.00853).
92. *Sutskever I., Vinyals O., Le Q. V.* Sequence to Sequence Learning with Neural Networks // Proceedings of the 27th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 2. — Montreal, Canada : MIT Press, 2014. — с. 3104–3112. — (NIPS'14).
93. *Nah S., Kim T. H., Lee K. M.* Deep Multi-scale Convolutional Neural Network for Dynamic Scene Deblurring // 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2017. — с. 257–265. — DOI: [10.1109/CVPR.2017.35](https://doi.org/10.1109/CVPR.2017.35).
94. *Park D., Kim J., Chun S. Y.* Down-Scaling with Learned Kernels in Multi-Scale Deep Neural Networks for Non-Uniform Single Image Deblurring // ArXiv. — 2019. — т. abs/1903.10157.
95. DeFusionNET: Defocus Blur Detection via Recurrently Fusing and Refining Discriminative Multi-Scale Deep Features / C. Tang [и др.] // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. — 2022. — т. 44, № 2. — с. 955–968. — DOI: [10.1109/TPAMI.2020.3014629](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2020.3014629).
96. Blind Face Restoration via Deep Multi-scale Component Dictionaries / X. Li [и др.] // ECCV. — 2020.

97. Deep Convolutional-Neural-Network-Based Channel Attention for Single Image Dynamic Scene Blind Deblurring / S. Wan [и др.] // IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology. — 2021. — т. 31, № 8. — с. 2994—3009. — DOI: [10.1109/TCSVT.2020.3035664](https://doi.org/10.1109/TCSVT.2020.3035664).
98. Generative Adversarial Networks / I. J. Goodfellow [и др.]. — 2014. — DOI: [10.48550/ARXIV.1406.2661](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1406.2661). — URL: <https://arxiv.org/abs/1406.2661>.
99. *Asim M., Shamshad F., Ahmed A.* Blind Image Deconvolution Using Deep Generative Priors // IEEE Transactions on Computational Imaging. — 2020. — т. 6. — с. 1493—1506. — DOI: [10.1109/TCI.2020.3032671](https://doi.org/10.1109/TCI.2020.3032671).
100. Three Dimensional Blind Image Deconvolution for Fluorescence Microscopy using Generative Adversarial Networks / S. Lee [и др.] // 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019). — 2019. — с. 538—542. — DOI: [10.1109/ISBI.2019.8759250](https://doi.org/10.1109/ISBI.2019.8759250).
101. Spatially Constrained Generative Adversarial Networks for Conditional Image Generation / S. Jiang [и др.] // ArXiv. — 2019. — т. abs/1905.02320.
102. GAN-D: Generative adversarial networks for image deconvolution / H. Y. Lee [и др.] // 2017 International Conference on Information and Communication Technology Convergence (ICTC). — 2017. — с. 132—137. — DOI: [10.1109/ICTC.2017.8190958](https://doi.org/10.1109/ICTC.2017.8190958).
103. *Shajkofci A., Liebling M.* Spatially-Variant CNN-Based Point Spread Function Estimation for Blind Deconvolution and Depth Estimation in Optical Microscopy // IEEE Transactions on Image Processing. — 2020. — т. 29. — с. 5848—5861.
104. *Conti F. L., Minucci G., Derakhshan N.* A Regularized Deep Learning Approach for Image De-Blurring // Proceedings of the 1st International Conference on Internet of Things and Machine Learning. — Liverpool, United Kingdom : Association for Computing Machinery, 2017. — (IML '17). — ISBN 9781450352437. — DOI: [10.1145/3109761.3158383](https://doi.org/10.1145/3109761.3158383). — URL: <https://doi.org/10.1145/3109761.3158383>.
105. Neural Blind Deconvolution Using Deep Priors / D. Ren [и др.] // 2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2020. — с. 3338—3347. — DOI: [10.1109/CVPR42600.2020.00340](https://doi.org/10.1109/CVPR42600.2020.00340).

106. *Bigdeli S. A., Zwicker M.* Image Restoration using Autoencoding Priors. — 2017. — DOI: [10.48550/ARXIV.1703.09964](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1703.09964). — URL: <https://arxiv.org/abs/1703.09964>.
107. *Nimisha T. M., Singh A. K., Rajagopalan A. N.* Blur-Invariant Deep Learning for Blind-Deblurring // 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). — 2017. — с. 4762–4770. — DOI: [10.1109/ICCV.2017.509](https://doi.org/10.1109/ICCV.2017.509).
108. *Bajaj K., Singh D. K., Ansari M. A.* Autoencoders Based Deep Learner for Image Denoising // Procedia Computer Science. — 2020. — т. 171. — с. 1535–1541. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.04.164>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050920311431> ; Third International Conference on Computing and Network Communications (CoCoNet'19).
109. *Jadhav S., Kulkarni P.* Image Denoising using Deep Auto-Encoder Network for Production Monitoring in Real-Time // 2021 International Conference on Advances in Electrical, Computing, Communication and Sustainable Technologies (ICAECT). — 2021. — с. 1–7. — DOI: [10.1109/ICAECT49130.2021.9392554](https://doi.org/10.1109/ICAECT49130.2021.9392554).
110. Dynamic Scene Deblurring Using Spatially Variant Recurrent Neural Networks / J. Zhang [и др.] // 2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2018. — с. 2521–2529. — DOI: [10.1109/CVPR.2018.00267](https://doi.org/10.1109/CVPR.2018.00267).
111. Blurry Video Frame Interpolation / W. Shen [и др.] // 2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2020. — с. 5113–5122. — DOI: [10.1109/CVPR42600.2020.00516](https://doi.org/10.1109/CVPR42600.2020.00516).
112. Multi-Temporal Recurrent Neural Networks For Progressive Non-Uniform Single Image Deblurring With Incremental Temporal Training / D. Park [и др.]. — 2019. — DOI: [10.48550/ARXIV.1911.07410](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1911.07410). — URL: <https://arxiv.org/abs/1911.07410>.
113. *Vo T.* Attention! Stay Focus! // 2021 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW). — 2021. — с. 479–486. — DOI: [10.1109/CVPRW53098.2021.00059](https://doi.org/10.1109/CVPRW53098.2021.00059).

114. Efficient Spatio-Temporal Recurrent Neural Network for Video Deblurring / Z. Zhong [и др.] // ArXiv. — 2020. — т. abs/2106.16028.
115. Attention is All you Need / A. Vaswani [и др.] // Advances in Neural Information Processing Systems. т. 30 / под ред. I. Guyon [и др.]. — Curran Associates, Inc., 2017. — URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2017/file/3f5ee243547dee91fbd053c1c4a845aa-Paper.pdf>.
116. Uformer: A General U-Shaped Transformer for Image Restoration / Z. Wang [и др.] // ArXiv. — 2021. — т. abs/2106.03106.
117. *Yang C., Eschweiler D., Stegmaier J.* Semi- and Self-supervised Multi-view Fusion of 3D Microscopy Images Using Generative Adversarial Networks // Machine Learning for Medical Image Reconstruction / под ред. N. Haq [и др.]. — Cham : Springer International Publishing, 2021. — с. 130—139. — ISBN 978-3-030-88552-6.
118. Bead-based mosaicing of single plane illumination microscopy images using geometric local descriptor matching / S. Preibisch [и др.] // Medical Imaging 2009: Image Processing. т. 7259 / под ред. J. P. W. Pluim, B. M. Dawant. — International Society for Optics, Photonics. SPIE, 2009. — с. 926—935. — DOI: [10.1117/12.812612](https://doi.org/10.1117/12.812612). — URL: <https://doi.org/10.1117/12.812612>.
119. Microscopy Image Restoration with Deep Wiener-Kolmogorov filters / V. Pronina [и др.]. — 2019. — DOI: [10.48550/ARXIV.1911.10989](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1911.10989). — URL: <https://arxiv.org/abs/1911.10989>.
120. Deep-learning enables cross-modality super-resolution in fluorescence microscopy (Conference Presentation) / H. Wang [и др.] // Optical Data Science II. т. 10937 / под ред. B. Jalali, K.-i. Kitayama. — International Society for Optics, Photonics. SPIE, 2019. — DOI: [10.1117/12.2507596](https://doi.org/10.1117/12.2507596). — URL: <https://doi.org/10.1117/12.2507596>.
121. Deep learning massively accelerates super-resolution localization microscopy / W. Ouyang [и др.] // Nature Biotechnology. — 2018. — т. 36. — с. 460—468.
122. Deep-STORM: super-resolution single-molecule microscopy by deep learning / E. Nehme [и др.] // Optica. — 2018. — апр. — т. 5, № 4. — с. 458—464. — DOI: [10.1364/OPTICA.5.000458](https://doi.org/10.1364/OPTICA.5.000458). — URL: <http://opg.optica.org/optica/abstract.cfm?URI=optica-5-4-458>.

123. Content-aware image restoration: pushing the limits of fluorescence microscopy / M. Weigert [и др.] // Nature Methods. — 2018. — т. 15. — с. 1090—1097.
124. A new deep learning method for image deblurring in optical microscopic systems / H. Zhao [и др.] // Journal of Biophotonics. — 2019. — т. 13.
125. Intelligent Image De-Blurring for Imaging Flow Cytometry / F. Zhang [и др.] // Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology. — 2019. — май. — т. 95, № 5. — с. 549—554. — DOI: [10.1002/cyto.a.23771](https://doi.org/10.1002/cyto.a.23771). — URL: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23771>.
126. A Comparative Study for Single Image Blind Deblurring / W.-S. Lai [и др.] // 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2016. — с. 1701—1709. — DOI: [10.1109/CVPR.2016.188](https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.188).
127. Deep Video Deblurring for Hand-Held Cameras / S. Su [и др.] // 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2017. — с. 237—246. — DOI: [10.1109/CVPR.2017.33](https://doi.org/10.1109/CVPR.2017.33).
128. NTIRE 2019 Challenge on Video Deblurring and Super-Resolution: Dataset and Study / S. Nah [и др.] // 2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW). — 2019. — с. 1996—2005. — DOI: [10.1109/CVPRW.2019.00251](https://doi.org/10.1109/CVPRW.2019.00251).
129. Real-World Blur Dataset for Learning and Benchmarking Deblurring Algorithms / J. Rim [и др.] // Computer Vision – ECCV 2020 / под ред. A. Vedaldi [и др.]. — Cham : Springer International Publishing, 2020. — с. 184—201. — ISBN 978-3-030-58595-2.
130. *Suliman M. A., Dai W.* Mathematical Theory of Atomic Norm Denoising in Blind Two-Dimensional Super-Resolution // IEEE Transactions on Signal Processing. — 2021. — т. 69. — с. 1681—1696. — DOI: [10.1109/TSP.2021.3062556](https://doi.org/10.1109/TSP.2021.3062556).
131. *Da Costa M. F., Chi Y.* Self-Calibrated Super Resolution // 2019 53rd Asilomar Conference on Signals, Systems, and Computers. — 2019. — с. 230—234. — DOI: [10.1109/IEEECONF44664.2019.9048972](https://doi.org/10.1109/IEEECONF44664.2019.9048972).

132. *Xu Z., Chen H., Li Z.* Blind image deblurring using group sparse representation // Digital Signal Processing. — 2020. — т. 102. — с. 102736. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsp.2020.102736>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051200420300816>.
133. Deblurring Text Images via L0-Regularized Intensity and Gradient Prior / J. Pan [и др.] // 2014 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. — 2014. — с. 2901–2908. — DOI: [10.1109/CVPR.2014.371](https://doi.org/10.1109/CVPR.2014.371).
134. A sparse representation-based image resolution improvement method by processing multiple dictionary pairs with latent Dirichlet allocation model for street view images / H. Li [и др.] // Sustainable Cities and Society. — 2018. — т. 38. — с. 55–69. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scs.2017.12.020>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210670717310995>.
135. *Qian Y., Wang L.* Spatially adaptive sparse representation prior for blind image restoration // Optik. — 2020. — т. 207. — с. 163893.
136. *Shi L., Chi Y.* Manifold Gradient Descent Solves Multi-Channel Sparse Blind Deconvolution Provably and Efficiently // ICASSP 2020 - 2020 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). — 2020. — с. 5730–5734. — DOI: [10.1109/ICASSP40776.2020.9054356](https://doi.org/10.1109/ICASSP40776.2020.9054356).
137. *Qu Q., Li X., Zhu Z.* A Nonconvex Approach for Exact and Efficient Multichannel Sparse Blind Deconvolution // Advances in Neural Information Processing Systems. т. 32 / под ред. H. Wallach [и др.]. — Curran Associates, Inc., 2019. — URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2019/file/02e656adee09f8394b402d9958389b7d-Paper.pdf>.
138. Efficient marginal likelihood optimization in blind deconvolution / A. Levin [и др.] // CVPR 2011. — 2011. — с. 2657–2664. — DOI: [10.1109/CVPR.2011.5995308](https://doi.org/10.1109/CVPR.2011.5995308).
139. *Ljubenovic M., Figueiredo M. A. T.* Blind image deblurring using class-adapted image priors // 2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP). — 2017. — с. 490–494.

140. *Liang H., Zhao S.* Learning regularization and intensity-gradient-based fidelity for single image super resolution // ArXiv. — 2020. — т. abs/2003.10689.
141. *Krishnan D., Fergus R.* Fast Image Deconvolution using Hyper-Laplacian Priors // NIPS. — 2009.
142. Blind Image Deblurring With Local Maximum Gradient Prior / L. Chen [и др.] // 2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2019. — с. 1742–1750. — DOI: [10.1109/CVPR.2019.00184](https://doi.org/10.1109/CVPR.2019.00184).
143. Deblurring Natural Image Using Super-Gaussian Fields / Y. Liu [и др.] // ECCV. — 2018.
144. Sparse deconvolution of high-density super-resolution images / S. Hugelier [и др.] // Scientific Reports. — 2016. — т. 6.
145. Optimization-based image reconstruction method for super-resolution structured-illumination microscopy / V. V. Bezzubik [и др.] // J. Opt. Technol. — 2019. — дек. — т. 86, № 12. — с. 748–757. — DOI: [10.1364/JOT.86.000748](https://doi.org/10.1364/JOT.86.000748). — URL: <http://opg.optica.org/jot/abstract.cfm?URI=jot-86-12-748>.
146. *Kim J.-Y., Kim K., Lee Y.* Application of Blind Deconvolution Based on the New Weighted L1-norm Regularization with Alternating Direction Method of Multipliers in Light Microscopy Images // Microscopy and Microanalysis. — 2020. — т. 26, № 5. — с. 929–937. — DOI: [10.1017/S143192762000183X](https://doi.org/10.1017/S143192762000183X).
147. Spatially-varying microscope calibration from unstructured sparse inputs / G. Kuo [и др.] //. — 2020.
148. *Kim K., Kim J.-Y.* Blind Deconvolution Based on Compressed Sensing with bi-l0-l2-norm Regularization in Light Microscopy Image // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2021. — т. 18.
149. *Engelbrecht C. J., Stelzer E. H.* Resolution enhancement in a light-sheet-based microscope (SPIM) // Opt. Lett. — 2006. — май. — т. 31, № 10. — с. 1477–1479. — DOI: [10.1364/OL.31.001477](https://doi.org/10.1364/OL.31.001477). — URL: <http://opg.optica.org/ol/abstract.cfm?URI=ol-31-10-1477>.

150. *McCutchen C. W.* Generalized Aperture and the Three-Dimensional Diffraction Image // J. Opt. Soc. Am. — 1964. — февр. — т. 54, № 2. — с. 240—244. — DOI: [10.1364/JOSA.54.000240](https://doi.org/10.1364/JOSA.54.000240). — URL: <http://opg.optica.org/abstract.cfm?URI=josa-54-2-240>.
151. Gradient descent in a generalised Bregman distance framework / M. Benning [и др.]. — 2016. — DOI: [10.48550/ARXIV.1612.02506](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1612.02506). — URL: <https://arxiv.org/abs/1612.02506>.
152. *Ding L., Han W.* Morozov's discrepancy principle for  $l_1/l_2$  sparsity regularization // Inverse Problems and Imaging. — 2022.
153. Bias Reduction in Variational Regularization / E.-M. Brinkmann [и др.] // Journal of Mathematical Imaging and Vision. — 2017. — т. 59. — с. 534—566.
154. *Cybenkot G.* Approximation by Superpositions of a Sigmoidal Function \* // . — 2006.
155. Convolutional neural networks that teach microscopes how to image / R. Horstmeyer [и др.]. — 2017. — DOI: [10.48550/ARXIV.1709.07223](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1709.07223). — URL: <https://arxiv.org/abs/1709.07223>.
156. *Godard C., Mac Aodha O., Brostow G. J.* Unsupervised Monocular Depth Estimation with Left-Right Consistency. — 2016. — DOI: [10.48550/ARXIV.1609.03677](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1609.03677). — URL: <https://arxiv.org/abs/1609.03677>.
157. Deep-Learning Methods for Parallel Magnetic Resonance Imaging Reconstruction: A Survey of the Current Approaches, Trends, and Issues / F. Knoll [и др.] // IEEE Signal Processing Magazine. — 2020. — т. 37. — с. 128—140.
158. Multicolor localization microscopy and point-spread-function engineering by deep learning. / E. Hershko [и др.] // Optics express. — 2019. — т. 27 5. — с. 6158—6183.
159. Compressed Sensing using Generative Models / A. Bora [и др.]. — 2017. — DOI: [10.48550/ARXIV.1703.03208](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1703.03208). — URL: <https://arxiv.org/abs/1703.03208>.
160. *Bora A., Price E., Dimakis A. G.* AmbientGAN: Generative models from lossy measurements // ICLR. — 2018.

161. *Liu Z., Scarlett J.* Information-Theoretic Lower Bounds for Compressive Sensing With Generative Models // IEEE Journal on Selected Areas in Information Theory. — 2020. — т. 1, № 1. — с. 292—303. — DOI: [10.1109/JSAIT.2020.2980676](https://doi.org/10.1109/JSAIT.2020.2980676).
162. Inverting Deep Generative models, One layer at a time / Q. Lei [и др.] // NeurIPS. — 2019.
163. *Kingma D. P., Ba J.* Adam: A Method for Stochastic Optimization // CoRR. — 2015. — т. abs/1412.6980.
164. *Tibshirani R.* Regression Shrinkage and Selection via the Lasso // Journal of the royal statistical society series b-methodological. — 1996. — т. 58. — с. 267—288.
165. *Bickel P. J., Ritov Y., Tsybakov A. B.* SIMULTANEOUS ANALYSIS OF LASSO AND DANTZIG //. — 2007.
166. *Candès E. J.* The restricted isometry property and its implications for compressed sensing // Comptes Rendus Mathematique. — 2008. — т. 346. — с. 589—592.
167. *Hand P., Voroninski V.* Global Guarantees for Enforcing Deep Generative Priors by Empirical Risk // IEEE Transactions on Information Theory. — 2020. — т. 66, № 1. — с. 401—418. — DOI: [10.1109/TIT.2019.2935447](https://doi.org/10.1109/TIT.2019.2935447).
168. *Shah V., Hegde C.* Solving Linear Inverse Problems Using Gan Priors: An Algorithm with Provable Guarantees // 2018 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). — 2018. — с. 4609—4613.
169. *Gómez F. L., Eftekhari A., Cevher V.* Fast and Provable ADMM for Learning with Generative Priors // NeurIPS. — 2019.
170. Compressed Sensing using Generative Models / A. Bora [и др.] // ICML. — 2017.
171. Robust Compressed Sensing using Generative Models / A. Jalal [и др.]. — 2020. — DOI: [10.48550/ARXIV.2006.09461](https://doi.org/10.48550/ARXIV.2006.09461). — URL: <https://arxiv.org/abs/2006.09461>.

172. Exact asymptotics for phase retrieval and compressed sensing with random generative priors / B. Aubin [и др.]. — 2019. — DOI: [10.48550/ARXIV.1912.02008](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1912.02008). — URL: <https://arxiv.org/abs/1912.02008>.
173. *Whang J., Lei Q., Dimakis A. G.* Solving Inverse Problems with a Flow-based Noise Model // ICML. — 2021.
174. *Ronneberger O., Fischer P., Brox T.* U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015 / под ред. N. Navab [и др.]. — Cham : Springer International Publishing, 2015. — с. 234–241.
175. *Gatys L. A., Ecker A. S., Bethge M.* A Neural Algorithm of Artistic Style. — 2015. — DOI: [10.48550/ARXIV.1508.06576](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1508.06576). — URL: <https://arxiv.org/abs/1508.06576>.
176. *Simonyan K., Zisserman A.* Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition. — 2015. — arXiv: [1409.1556](https://arxiv.org/abs/1409.1556) [[cs.CV](https://arxiv.org/abs/1409.1556)].
177. *Broyden C. G.* The Convergence of a Class of Double-rank Minimization Algorithms 1. General Considerations // *Ima Journal of Applied Mathematics*. — 1970. — т. 6. — с. 76–90.
178. *Fletcher R.* A New Approach to Variable Metric Algorithms // *Comput. J.* — 1970. — т. 13. — с. 317–322.
179. *Goldfarb D.* A family of variable-metric methods derived by variational means // *Mathematics of Computation*. — 1970. — т. 24. — с. 23–26.
180. *Shanno D. F.* Conditioning of Quasi-Newton Methods for Function Minimization // *Mathematics of Computation*. — 1970. — т. 24. — с. 647–656.
181. *Schmidt R. M., Schneider F., Hennig P.* Descending through a Crowded Valley - Benchmarking Deep Learning Optimizers // ICML. — 2021.
182. *Sariyildiz M. B., Cinbis R. G.* Gradient Matching Generative Networks for Zero-Shot Learning // 2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2019. — с. 2163–2173. — DOI: [10.1109/CVPR.2019.00227](https://doi.org/10.1109/CVPR.2019.00227).

183. *Kolkin N., Salavon J., Shakhnarovich G.* Style Transfer by Relaxed Optimal Transport and Self-Similarity. — 2019. — DOI: [10.48550 / ARXIV .1904 .12785](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1904.12785). — URL: <https://arxiv.org/abs/1904.12785>.
184. *Zhang C., Zhu Y., Zhu S.-C.* MetaStyle: Three-Way Trade-Off Among Speed, Flexibility, and Quality in Neural Style Transfer // AAAI. — 2019.
185. Deformable Style Transfer / S. S. Y. Kim [и др.]. — 2020. — DOI: [10.48550/ARXIV.2003.11038](https://doi.org/10.48550/ARXIV.2003.11038). — URL: <https://arxiv.org/abs/2003.11038>.
186. Texture Networks: Feed-forward Synthesis of Textures and Stylized Images / D. Ulyanov [и др.] // Proceedings of The 33rd International Conference on Machine Learning. т. 48 / под ред. M. F. Balcan, K. Q. Weinberger. — New York, New York, USA : PMLR, 20–22 Jun.2016. — с. 1349–1357. — (Proceedings of Machine Learning Research). — URL: <https://proceedings.mlr.press/v48/ulyanov16.html>.
187. *Johnson J., Alahi A., Fei-Fei L.* Perceptual Losses for Real-Time Style Transfer and Super-Resolution. — 2016. — DOI: [10.48550 / ARXIV .1603 .08155](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1603.08155). — URL: <https://arxiv.org/abs/1603.08155>.
188. *Ulyanov D., Vedaldi A., Lempitsky V.* Instance Normalization: The Missing Ingredient for Fast Stylization. — 2016. — DOI: [10.48550 / ARXIV .1607 .08022](https://doi.org/10.48550/ARXIV.1607.08022). — URL: <https://arxiv.org/abs/1607.08022>.
189. *Sijia L., Wenbai C.* Style Transfer Using Whitening and Coloring to Realize Feature Transformation // Journal of Physics: Conference Series. — 2020. — окт. — т. 1654, № 1. — с. 012069. — DOI: [10.1088 / 1742 - 6596 / 1654 / 1 / 012069](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1654/1/012069). — URL: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1654/1/012069>.
190. A Style-Aware Content Loss for Real-Time HD Style Transfer / A. Sanakoyeu [и др.] // Computer Vision – ECCV 2018 / под ред. V. Ferrari [и др.]. — Cham : Springer International Publishing, 2018. — с. 715–731. — ISBN 978-3-030-01237-3.
191. Learning Linear Transformations for Fast Image and Video Style Transfer / X. Li [и др.] // 2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2019. — с. 3804–3812. — DOI: [10.1109/CVPR.2019.00393](https://doi.org/10.1109/CVPR.2019.00393).

192. Domain-Aware Universal Style Transfer / K. Hong [и др.] // 2021 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV). — 2021. — с. 14589—14597.
193. Interactive Style Transfer: All is Your Palette / Z. Lin [и др.]. — 2022. — DOI: [10.48550/ARXIV.2203.13470](https://doi.org/10.48550/ARXIV.2203.13470). — URL: <https://arxiv.org/abs/2203.13470>.
194. MaeSTrO: A Mobile App for Style Transfer Orchestration Using Neural Networks / M. Reimann [и др.] // 2018 International Conference on Cyberworlds (CW). — 2018. — с. 9—16. — DOI: [10.1109/CW.2018.00016](https://doi.org/10.1109/CW.2018.00016).
195. Arbitrary Style Transfer via Multi-Adaptation Network / Y. Deng [и др.] // Proceedings of the 28th ACM International Conference on Multimedia. — 2020.
196. *Elad M., Milanfar P.* Style Transfer Via Texture Synthesis // IEEE Transactions on Image Processing. — 2017. — т. 26, № 5. — с. 2338—2351. — DOI: [10.1109/TIP.2017.2678168](https://doi.org/10.1109/TIP.2017.2678168).
197. *Liu X.-C., Yang Y.-L., Hall P.* Learning to Warp for Style Transfer // 2021 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). — 2021. — с. 3701—3710. — DOI: [10.1109/CVPR46437.2021.00370](https://doi.org/10.1109/CVPR46437.2021.00370).
198. *Huang X., Belongie S.* Arbitrary Style Transfer in Real-Time with Adaptive Instance Normalization // 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). — 2017. — с. 1510—1519. — DOI: [10.1109/ICCV.2017.167](https://doi.org/10.1109/ICCV.2017.167).
199. *Suzuki S., be K.* Topological structural analysis of digitized binary images by border following // Computer Vision, Graphics, and Image Processing. — 1985. — т. 30, № 1. — с. 32—46. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0734-189X\(85\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0734-189X(85)90016-7). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0734189X85900167>.
200. Calcium carbonate vaterite particles for drug delivery: Advances and challenges / D. B. Trushina [и др.] // Materials Today Advances. — 2022. — т. 14. — с. 100214. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2022.100214>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590049822000108>.

## Список рисунков

- 1.1 Пример свертки изображения. Исходное неискаженное изображение показано слева. В центре находится ядро свертки размытия движения сложной формы. Полученное размытое изображение показано справа. Все изображения взяты из [40]. . . . 14
- 1.2 Разница между слепой и неслепой деконволюцией. Слева пример свертки и неслепой деконволюции с одним и тем же ядром и некоторой регуляризацией. Справа пример плохой оценки ФРТ при слепой деконволюции. В качестве источника используется сгенерированное изображение объектов одинаковой формы, аналогичное изображению атомно-силовой микроскопии (АСМ). В этом случае в качестве ядра свертки используется реальная форма иглы АСМ. Слепая деконволюция, основанная на алгоритме Вилларрубиа [51], соотносит в некоторых случаях форму объекта и форму наконечника иглы, что приводит к плохому восстановлению изображения. . . . . 16
- 1.3 Пример неравномерного искажения. Изображение взято из [52]. Оператор отслеживает и фокусируется на игроке с мячом, чтобы не было размытия его изображения и небольшой области вокруг него (красный контур). Область, обозначенная зеленым контуром, покажет небольшое искажение расфокусировки и размытие движения (направление движения показано стрелками). Чтобы адекватно восстановить такой образ, необходимо будет установить отношения между такими областями и рассмотреть переходы между ними. . . . . 18
- 1.4 Схема деконволюции изображения с приближением ядра размытия с использованием СНС. Для решения задачи классификации размытого/не размытого изображения нейронная сеть корректирует свои веса и фильтры в сверточных слоях во время обучения. Полученная в результате последовательность примененных фильтров будет примерно эквивалентна ядру размытия. . . . . 22

- 1.5 Принцип мультимасштабного обучения. Нейронная сеть любой подходящей архитектуры извлекает пространственные признаки на разных масштабах ( $F_1, F_2, F_3$ ) изображения. Признаки, соответствующие меньшему масштабу используются в сочетании с признаками, соответствующими большему масштабу. Это позволяет построить приближенное явное пространственно-согласованное чистое изображение (2) из его скрытого представления(1). . . . . 25
- 1.6 Схема деконволюции изображения с регрессией от-изображения-к -изображению с использованием СНС (без оценки ФРТ). СНС напрямую решает проблему регрессии пространственных параметров изображений. Параметры размытого изображения (обозначено красным) аппроксимируются параметрами четкого (обозначено зеленым). Полученная оценка используется для восстановления чистого изображения. . . . . 26
- 1.7 Использование ГСС для деконволюции. Сеть генератора создает ложное изображение  $G(z)$  из начального распределения  $z$  (сначала это может быть просто шум). Он подается на вход сетевого дискриминатора, который должен отличать его от настоящего. Сеть дискриминатора обучена различать размытые и не размытые изображения, соответствующим образом корректируя значения признаков. Эти значения формируют управляющий сигнал для основного генератора. Этот сигнал будет изменять  $G(z)$  шаг за шагом для итеративного приближения к скрытому чистому изображению. . . . . 27
- 1.8 Принцип использования априорных ограничений. Он сужает бесконечное множество всех возможных значений параметров изображения 1 до конечного. Более сильные априорные ограничения позволяют более точно сузить этот набор до набора, соответствующего истинному чистому изображению 2 (показано синими стрелками). В свою очередь, более точная и гибкая модель будет итеративно уточнять свою оценку чистого изображения 3 (обозначенного красными стрелками). . . . . 28

- 1.9 Разреженное представление сигнала (взято из [134]). Столбцы словаря — это атомы. Сигнал состоит из патчей. Мы думаем о сигнале как о чрезмерно полном словаре патчей, умноженном на разреженные коэффициенты  $a$ .  $N$  и  $K$  являются длинами векторов сигнала  $X$  и разреженных коэффициентов  $a$  соответственно. . . . . 35
- 1.10 Один из примеров использования разреженного представления для деконволюции изображения (в частности, группового разреженного представления, описанного в [132]). Четкое изображение отличается от размытого тем, что на четком изображении перекрывающиеся области будут очень похожими. Это означает, что их будет описывать подобное сочетание атомов. Одни и те же пятна на размытом изображении будут терять сходство из-за влияния ядра размытия (особенно сложной формы). В качестве исходной идеи можно использовать идею сходства патчей. 1, 2 соответствуют разным областям на изображениях и их представлениях. . . . . 36
- 2.1 Общий дизайн системы (а), оптические схемы (b) и фотографии (с и d) устройства, сочетающего цитометр на основе светового листа и магнитный сепаратор объектов. М — зеркало; ДМ — дихроичное зеркало; ЦЛ — цилиндрическая линза; MOLS — светоформирующий микрообъектив; МО — микрообъектив подсистемы обнаружения; ТЛ — тубус объектива. . . . . 39
- 2.2 Проточная кювета. А), В), - проточная кювета под разными ракурсами. На С) представлен график зависимости пропускания излучаемого объектом флуоресцентного света от угла падения на стенку капилляра. Схематическое изображение ориентации светового листа отмечено бирюзовым цветом, ориентации потока жидкости синими стрелками, и оптической оси красной стрелкой. Свет будет падать на стенки ячейки не под прямым углом и его часть будет испытывать полное внутреннее отражение. 42
- 2.3 Формирование светового листа. Перетяжка светового пучка обозначена как  $\omega_0$ ,  $f$  — фокальное расстояние,  $D$  — диаметр линзы,  $z_r$  — расстояние Рэлея. . . . . 43

2.4	Пример изображений при а) отсутствии магнита у проточной ячейки и б) при поднесении магнита и образовании агрегата. . . .	48
3.1	Изображения, реконструированные модификациями методов Винера и Люси-Ричардсона для слепой деконволюции. . . . .	52
3.2	Архитектура используемой сверточной сети. Для извлечения признаков используется всего два крупномасштабных(32x32) сверточных слоя с операцией макс-пулинга между ними для выделения крупномасштабных признаков. Для увеличения точности классификации при малой глубине сети пришлось добавить три линейных классифицирующих слоя. активация – ReLU. Функция потерь – кросс-энтропия. . . . .	57
3.3	Фильтры, полученные из нижнего слоя сверточной нейронной сети после обучения. Размер сверток 32x32 был принят как обеспечивающий максимально большое рецептивное поле нейросети и позволяющие проводить обучение относительно быстро. . . . .	59
3.4	Строение архитектуры Unet. Левая ветвь производит процесс понижающей дискретизации изображения с извлечением пространственных признаков сверточными слоями. В результате получают сжатое представление изображения в латентном пространстве. Затем, правая ветвь производит повышающую дискретизацию этого представления, восстанавливая изображение используя собранные наиболее важные признаки. Связи пропуска между левой и правой ветвями сети помогают сохранить геометрическую информацию с разных масштабов изображения, которая теряется при дискретизации. . . . .	60
3.5	Используемые в качестве масок чистые изображения и предсказанный результат. . . . .	61
3.6	Архитектура VGG16. Рисунок взят из [176] . . . . .	62
3.7	Разделение стиля (S) и содержания (C) по слоям нейронной сети. Рисунок взят из [175] . . . . .	63

- 3.8 Результат попыток переноса стиля на исходное искаженное изображение (0) с синтетического (1) обозначен как (0-1). Перенос с исходного отредактированного изображения (2) обозначен как (0-2). Можно видеть, что на синтетических частицах результат заметно хуже. Причины этого подробнее описаны в разделе “О высокочастотных компонентах”.  
Используемый оптимизатор - Adam. . . . . 67
- 3.9 Результат попыток переноса стиля на исходное искаженное изображение (0) с синтетического (1) обозначен как (0-1). Перенос с исходного отредактированного изображения (2) обозначен как (0-2). Можно видеть, что на синтетических частицах результат заметно хуже. Наблюдается лучшая локализация объектов. Используемый оптимизатор - L - BFGS. . . 68
- 3.10 Визуализация отображения контента на итерациях 0, 35, 111, 2111, 3500, 4500, 5000. . . . . 69
- 3.11 Визуализация отображения стиля на итерациях 0, 35, 111, 400, 1000, 5000. . . . . 69
- 3.12 Сравнение магнитуд фурье-образов двух видов неискаженных изображений. . . . . 71
- 3.13 Во время обучения для цели фиксированного стиля  $y_s$  сеть преобразования изображений принимает случайное целевое изображение содержимого  $y_s$  в качестве входных данных и генерирует изображение  $y$ . Затем сеть преобразования изображения  $f_W$  настраивается для минимизации потерь при передаче стиля. В течение нескольких итераций сеть видит несколько изображений контента, но только одно изображение фиксированного стиля. В результате сеть преобразования изображений учится комбинировать содержимое любого эталонного изображения со стилем конкретного эталонного изображения. . . . . 73

- 3.14 Результаты преобразования искаженного изображения с использованием микроскопического изображения капсул как источника «стиля» (пространственных параметров чистого изображения) по различным моделям. Разделение исходного изображения на стиль (А) и содержание (В). Перенос произвольного стиля с мультиадаптивной сетью [25] (С), AdaIN [26] (D), DST [28] (E), модифицированный Gatys (с использованием полной вариации) (F), классический Gatys [27] (G) , Быстрая нейронная передача [28] (H). . . . . 79
- 3.15 А) Пример искаженного изображения, полученного непосредственно с цитометра. В) Пример чистого изображения, созданного закрашиванием микроскопических изображений капсул поверх рамки пустого канала цитометра. Внешний вид капсулы в конфокальном микроскопе при увеличении, равном (С) и большем (D), чем у объектива цитометра. В красных прямоугольниках показаны увеличенные фрагменты изображения. 80
- 3.16 Результаты преобразования искаженного изображения с использованием микроскопического изображения клеток ТНР-1 в качестве источника «стиля» (пространственных параметров чистого изображения) методом переноса произвольного стиля посредством мультиадаптации. А) искаженное изображение двух прилипших и одной свободной клеток. В) реконструированное изображение. Внешний вид клеток в конфокальном микроскопе с увеличением (С). . . . . 81

- 3.17 Схема нейронной сети МАМ (адаптировано из [195]).  
 Изображения стиля (чистые изображения) и изображения контента (искаженные) передаются кодировщику, который извлекает функции стиля и контента в виде пространственного распределения их значений ( $f_c, f_s$ ). Затем модуль самоадаптации переупорядочивает распределения функций стиля в соответствии с распределениями функций контента и объединяет их с исходными функциями контента ( $f_{cs}$ ).  $f_{cs}$  далее поступает в блок декодера, где на его основе формируется итоговое стилизованное изображение. Для этого функция ошибок  $L$  минимизируется. . . . . 81
- 3.18 Схема модуля адаптации. Модули самоадаптации контента и стиля получают на вход соответствующие функции. Далее, с помощью отбеливания, сверток  $1 \times 1$  и корреляции мы получаем распутанные карты признаков, соответствующие пространственно-зависимым признакам (контенту) и зависящим от канала признакам (стилю),  $f_{ss}$  и  $f_{cc}$ . Затем модуль совместной адаптации изменяет распределение карты характеристик стиля, чтобы она соответствовала карте характеристик контента,  $f_{rs}$ . В конце эти карты объединяются в одну,  $f_{cs}$ . . . . . 82
- 3.19 Сравнение одного и того же увеличенного фрагмента изображений клеток. (А) искаженное изображение с цитометра, (В) чистое изображение, полученное путем объединения изображений с микроскопа и цитометра, (С) реконструированное изображение. Видно, что на реконструированном изображении расстояние между клетками больше, чем на исходном изображении. Также видно, что мелкие детали становятся неразличимыми. . . . . 82

4.1	Пример иерархии границ в контурах. Границы могут быть внешними и внутренними. Верхний уровень иерархии (S1) соответствует границам контуров, не вписанных в никакой другой контур. Их границы будут внешними для всех последующих уровней. Уровни рангом ниже могут быть как внутренними, так и внешними. На рисунке уровень S2 соответствует контуру с границей, внешней для S3 и внутренней для контуров S1 (то есть, границей отверстия). S1 - контуры являются самым нижним уровнем иерархии. . . . .	85
4.2	Пример представления контуров. . . . .	85
4.3	Пиксельный критерий типа границы. . . . .	86
4.4	Попиксельная иерархия по контурам на изображении. . . . .	87
4.5	Сравнение результатов, полученных нашим методом и методом измерения средней интенсивности. Видно соответствие времени и формы всплесков интенсивности. . . . .	89
4.6	Поведение интенсивности и ее производной на граничном пикселе. На пограничном между областями с разной яркостью пикселе интенсивность претерпевает скачок. При этом, так как области будут однородными внутри себя, производная интенсивности после скачка будет падать. То есть, граничным пикселям будет четко соответствовать максимум(минимум) производной интенсивности. . . . .	90
4.7	Представление объекта на изображении в виде скалярных значений интенсивности в каждом пикселе(граница пролегает по значениям, равным 52) а) и в виде набора векторов изменения яркости б). Их размер символизирует модуль величины. . . . .	91
4.8	Зависимость количества удержанных частиц от скорости потока и количества загрузок магнетита в носители. . . . .	92

- 5.1 Общая схема магнитного удержания объектов в капилляре. Двигаясь со скоростью, равной какой-то из скоростей параболического распределения (голубые стрелки), капсула попадает под воздействие магнитного поля и либо притягивается под действием магнитной силы  $F_M$  ближе к концентратору (преодолевая силу вязкого сопротивления  $F_D$ ), либо проносится потоком дальше. . . . . 94
- 5.2 Пример траекторий движения частиц в капилляре при подведенном магните. Для примера взяты капсулы диаметром 2.7 мкм. Под обозначениями А), Б), В), Г), Д) показан вид траекторий при расходе жидкости в проточной системе 10 мл/мин, 20 мл/мин, 30 мл/мин, 50 мл/мин, 100 мл/мин соответственно. Разные траектории соответствуют различным значениям начального положения  $y_0$ . . . . . 96
- 5.3 Пример поведения траекторий при изменении диаметра (массы) магнитных капсул. Величина расхода жидкости фиксирована и равна 30 мл/мин. Диаметр капсул равняется 1 мкм (А), 2.7 мкм (Б) и 5.5 мкм (В) . . . . . 97