

# ВИРТУАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: РАЗРАБОТКИ ПЕРЕДОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ОСНОВЕ ЦИФРОВЫХ ДВОЙНИКОВ ПАЦИЕНТОВ И СКАНЕРОВ

Н.В. Денисова

Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича

СО РАН, Новосибирск

Национальный исследовательский Новосибирский государственный  
университет, Новосибирск

## VIRTUAL CLINICAL TRIALS IN MODERN NUCLEAR MEDICINE: DEVELOPMENTS IN ADVANCED TECHNOLOGIES BASED ON DIGITAL TWINS OF PATIENTS AND SCANNERS

N.V. Denisova

S.A. Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Novosibirsk, Russia

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Реферат

**Цель:** В области ядерной медицины существуют жесткие ограничения на клинические испытания *in vivo*, связанные с этическими и нормативными стандартами из-за лучевой нагрузки, а также их высокой стоимостью. Эффективной альтернативной методологией являются математические имитационные исследования *in silico*. Математическая модель пациента может быть безопасно испытана в различных условиях, а компьютерные эксперименты могут проводиться без ограничений с разными сценариями. В англоязычной литературе исследования с использованием математических моделей пациентов называются Virtual Clinical Trials – “Виртуальные клинические испытания”. В данной статье выполнен анализ современного состояния исследований на основе виртуальных испытаний в области ядерной медицины с особым акцентом на визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

**Материал и методы:** Метод виртуальных испытаний основан на разработке математических моделей пациентов и сканеров, программных кодов реконструкции изображений и прогностическом расчете поглощенных доз при радионуклидной терапии. Усилиями нескольких научных групп в мире достигнуты большие успехи в создании анатомических человеческих моделей (фантомов) и технологий визуализации ОФЭКТ и ПЭТ. Однако в области ядерной медицины необходимы персонализированные модели, которые являются специфичными для конкретного пациента и часто вообще не совпадают с его анатомическим строением. Методология создания таких пациент-специфических фантомов – цифровых двойников реальных пациентов – разработана в Лаборатории моделирования в ядерной медицине Новосибирского государственного университета и Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича. При моделировании сканеров ОФЭКТ и ПЭТ и расчете поглощенных доз золотым стандартом является метод Монте-Карло. Разработки цифровых двойников сканеров представлены несколькими программными кодами, созданными в научных группах США, Европейского союза и России (SIMIND, GATE, PENELOPE, MCNP, SimSET, NMSim Toolkit). Еще одно направление виртуальных испытаний – виртуальное лечение цифрового двойника онкологического пациента, направленное на оптимизацию и прогностическую оценку эффективности радионуклидной терапии, активно развивается.

**Результаты:** За прошедшие четверть века виртуальные испытания внесли большой вклад в оптимизацию технологий визуализации ОФЭКТ и ПЭТ. Произошли революционные изменения и в самой методологии виртуальных испытаний. Пройден путь от геометрических примитивов к цифровым двойникам реальных пациентов. В моделировании сканеров аналитические детерминированные модели переноса гамма-излучения заменены на имитационное статистическое моделирование методом Монте-Карло с получением данных, адекватных клиническим измерениям. В настоящее время главными задачами, стоящими перед ядерной медициной, являются точная количественная диагностика методами ОФЭКТ и ПЭТ, точная персонализированная дозиметрия при радионуклидной терапии и разработка новых эффективных радиофармпрепаратов. Виртуальные испытания направлены на решение этих проблем.

**Заключение:** Виртуальные компьютерные испытания и интеграция виртуальной реальности в клинические исследования – это современная платформа исследований в области ядерной медицины. Можно ожидать, что в ближайшие годы виртуальная реальность станет играть решающую роль в персонализированном ведении пациентов в клинических отделах ядерной медицины, как это уже делается при планировании лучевой терапии и при подготовке к сложным хирургическим операциям.

**Ключевые слова:** ядерная медицина, виртуальные клинические испытания, цифровые двойники, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, имитационное компьютерное моделирование

### Abstract

**Purpose:** In the field of nuclear medicine, there are severe limitations on *in vivo* clinical trials due to ethical and regulatory standards due to radiation exposure, as well as their high cost. An effective alternative methodology is mathematical simulation studies *in silico*. A mathematical model of a patient can be safely tested under various conditions, and computer experiments can be carried out without restrictions with different scenarios. In the English-language literature, studies using mathematical models of patients are called Virtual Clinical Trials. This article analyzes the current state of research based on virtual trials in the field of nuclear medicine with a special emphasis on visualization by single-photon emission computed tomography (SPECT).

**Material and methods:** The virtual trials method is based on the development of mathematical models of patients and scanners, software codes for image reconstruction and prognostic calculation of absorbed doses in radionuclide therapy. Several research groups worldwide have made great strides in creating anatomical models of patients (phantoms) and SPECT and PET imaging technologies. Nuclear medicine requires personalized phantoms that are specific to a particular patient and often do not match their anatomical structure at all. The methodology for creating such personalized phantoms - digital twins of real patients - has been developed at the Nuclear Medicine Modeling Laboratory of Novosibirsk State University and the Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics. The Monte Carlo method is the gold standard for modeling SPECT and PET scanners and calculating absorbed doses. Developments in digital twins of scanners are represented by several software codes created by research groups in the USA, the European Union, and Russia (SIMIND, GATE, PENELOPE, MCNP, SimSET, NMSim Toolkit). Another area of virtual testing is the virtual treatment of a digital twin of an oncological patient, aimed at optimizing and predicting the effectiveness of radionuclide therapy, which is actively developing.

**Results:** Over the past quarter of a century, virtual testing has made a great contribution to the optimization of SPECT and PET imaging technologies. Revolutionary changes have also occurred in the methodology of virtual testing itself. The path has been taken from geometric primitives to digital twins of real patients. In scanner modeling, analytical deterministic models have been replaced by Monte Carlo simulation statistical modeling with the receipt of data adequate to clinical measurements. Currently, the main tasks of nuclear medicine are accurate quantitative diagnostics using SPECT and PET methods, accurate personalized dosimetry in radionuclide therapy and the development of new effective radiopharmaceuticals. Virtual testing is included in the research and solutions to these problems.

**Conclusion:** Virtual computer testing and the integration of virtual reality into clinical research is a modern platform for research in the field of nuclear medicine. In the coming years, virtual reality can be expected to play a decisive role in personalized patient care in clinical nuclear medicine departments, as it already does in radiation therapy planning and in preparation for complex surgical procedures.

**Key words:** nuclear medicine, virtual clinical trials, digital twins, SPECT/CT, PET/CT, computer simulation

E-mail: nvdenisova2011@mail.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-108-4-35-61>

## 1. Введение

За последние десятилетия быстрое развитие компьютерной техники и вычислительных методов привело к созданию методологии виртуальной реальности с применением цифровых двойников объектов и технологий. Ядерная медицина особенно нуждается в такой методологии, поскольку множество задач требуют быстрого решения, а клинические испытания сильно ограничены жесткими этическими и нормативными стандартами из-за лучевой нагрузки, а также их высокой стоимостью. Эффективной альтернативой клиническим испытаниям *in vivo* являются имитационные вычислительные исследования *in silico*, которые обладают ценными преимуществами. Математическая модель пациента может быть безопасно испытана в различных условиях, а компьютерные эксперименты могут проводиться без ограничений с разными сценариями для оценки и оптимизации технологий визуализации и терапии. При клинических исследованиях сложно оценить точность и достоверность количественных значений накопленной активности в очагах, а при моделировании эти значения задаются в цифровой модели пациента и служат «золотым стандартом» для оценки точности полученных изображений. Существуют два основных направления виртуальных испытаний в области ядерной медицины, которые будут анализироваться в данной работе – это диагностика методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и радионуклидная терапия.

В англоязычной литературе исследования с применением вычислительных моделей пациентов называются «Виртуальные клинические испытания» (Virtual Clinical Trials) [1, 2]. Виртуальные испытания, где человек и системы визуализации и терапии заменяются их цифровыми двойниками, обеспечивают эффективный подход к оптимизации существующих и перспективной оценке новых технологий. В настоящее время любые технологические новшества в методах визуализации ПЭТ и ОФЭКТ предварительно оцениваются в виртуальных испытаниях. В 2024 г. в США состоялась первая конференция «Virtual Imaging Trials in Medicine» (VITM-2024), которая стимулировала работу по разработке нормативной базы виртуальных испытаний в медицине, внедрения сертификации и стандартов качества [3].

Можно ожидать, что в ближайшие годы виртуальная реальность начнет активно использоваться в персонализированном ведении пациентов в клинических отделах ядерной медицины.

В данной статье дается анализ современного состояния исследований на основе виртуальной реальности в области диагностики и терапии в ядерной медицине. Представлен обзор работ преимущественно последних 2–3-х лет, при этом в контекст статьи неизбежно включены ранние виртуальные исследования, которые существенно повлияли на формирование сегодняшнего уровня ядерной медицины. Особый упор сделан на визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), поскольку это направление является областью исследований автора. Разработка методологии виртуальных испытаний требует решения многих сложных задач: создание математических моделей пациентов и технологий сбора сырых данных, а также программных кодов реконструкции и интерпретации изображений. На решение этих задач направлены усилия исследователей многих научных групп в мире. В Новосибирском государственном университете и Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича ведутся аналогичные исследования. Результатом этих исследований стало создание первого отечественного программного комплекса (ПК) «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ» [4], который успешно применяется в совместных исследованиях с российскими клиническими центрами.

## 2. Методы

### 2.1. Моделирование виртуальных пациентов: от геометрических примитивов к цифровым двойникам реальных пациентов

В данном параграфе дано краткое представление ведущих мировых научных групп, которые занимаются разработкой моделей виртуальных пациентов для исследований в области медицинской визуализации и дозиметрии. Более подробную информацию можно почерпнуть из опубликованных обзоров по данной теме [5–8].

Математические модели виртуальных пациентов (вычислительные антропоморфные фантомы) используются при моделировании диагностических исследований, а также в задачах лучевой и радионуклидной терапии. В литературе антропоморфные вычислительные фантомы обычно классифицируют в зависимости от типа применяемых вычислительных методов оконтуривания границ анатомических структур. Представлены три основные группы фантомов: стилизованные фантомы, воксельные фантомы и так называемые сплайновые сеточные фантомы. Стилизованные фантомы создаются с помощью уравнений аналитической геометрии, описывающих границы анатомических структур. Исторически первым был созданный в 60-е гг. в США стилизованный фантом MIRD (Medical Internal Radiation Dose), предназначенный для оценки доз облучения органов от внутренних источников ионизирующего излучения [9]. С развитием технологий КТ и МРТ началась эра воксельных цифровых фантомов, границы органов которых описываются на основе сегментирования изображений медицинской визуализации. Третья группа фантомов также строится на основе КТ- или МРТ-изображений пациентов, при этом представление границ органов (boundary representation – BREP) осуществляется с помощью неоднородных рациональных бета-сплайнов (non-uniform rational B-spline – NURBS). В литературе для обозначения таких фантомов используются обе аббревиатуры: BREP и NURBS. Использование сплайнов позволяет сгладить “шероховатости” воксельного представления изображений, особенно органов малых размеров.

В мире существует несколько научных групп, которые не одно десятилетие последовательно занимаются развитием вычислительных моделей человека для решения задач медицинской визуализации и дозиметрии. Первый стилизованный фантом, построенный специально для имитационных испытаний в ядерной медицине, был создан в конце 90-х гг. в США в университете Северной Каролины в группе под руководством проф. BMW Tsui [10]. Фантом MCAT (Mathematical Cardiac-Torso), разработанный на основе модели MIRD, представлял распределение активности  $^{201}\text{Tl}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в “органах” грудной клетки и использовался для оптимизации метода ОФЭКТ в ядерной кардиологии.

В начале 2000-х гг. в этой же группе Paul Segars начал разрабатывать новый подход к созданию фантомов на основе сегментации воксельных изображений человека из проекта Visible Human CT с представлением границ (boundary representation – BREP) с помощью неоднородных рациональных бета-сплайнов (non-uniform rational B-spline – NURBS) [11]. Границы органов определялись набором контрольных точек, на которые с помощью B-сплайнов натягивалась гладкая поверхность. Новый фантом NCAT (NURBS-based Cardiac-Torso) выглядел анатомически существенно реалистичнее по сравнению с MCAT. Позднее фантом NCAT был расширен до моделей всего тела мужчины и женщины, создав первую версию семейства фантомов XCAT (eXtended Cardiac-Torso) [12]. Благодаря большой гибкости конструкции NURBS была создана библиотека фантомов XCAT с разными размерами тела и различным анатомическим строением. Для большей реалистичности современные фантомы XCAT строятся не на воксельных, а на полигональных сетках [13]. В настоящее время XCAT является наиболее широко применяемым фантомом для проведения виртуальных клинических испытаний в области визуализации в ядерной медицине. На рис. 1 представлено изображение семейства анатомических фантомов XCAT, которое включает фантомы мужчины, женщины и два детских фантома.

Среди научных групп, работающих над созданием анатомических фантомов специ-



**Рис. 1.** Семейство фантомов XCAT. Методология создания фантомов разработана Р. Segars, Университет Дьюка, США. Изображение любезно предоставлено проф. Р. Segars

ально для целей дозиметрии, можно выделить два коллектива, которые работают в этой области много лет и накопили большой опыт. Это научный коллектив под руководством проф. М. Zankl (Helmholtz Zentrum, Мюнхен, Германия) и группа проф. W.E. Bolch (Университет Флориды, США). Работа над созданием антропоморфных фантомов в Helmholtz Zentrum началась еще в 80-е гг. Были созданы стилизованные именные фантомы с гендерным отличием ADAM и EVA [14], близкие по своему строению к фантому MIRD. Позднее одними из первых в мире в этой группе начали разработку воксельных фантомов на основе КТ-изображений живых и умерших людей. Для оконтуривания границ анатомических структур 3D КТ-изображения сегментировались и выделенным сегментам задавались статистически взвешенные характеристики тканей органов. По традиции этой группы воксельным фантомам были даны персональные имена DONNA, FRANK, HELGA, IRENE, GOLEM, LAURA [15, 16].

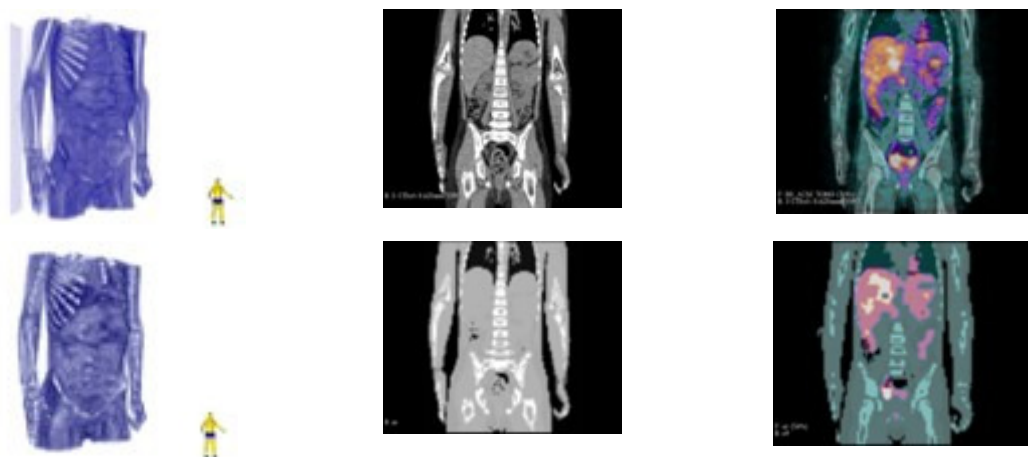
Вторая группа под руководством проф. W.E. Bolch из Университета Флориды, США уделяет особое внимание исследованиям в области педиатрической дозиметрии и созданию фантомов детей [17]. Эти исследования поддерживаются Национальным институтом рака США. В Университете Флориды были разработаны так называемые гибридные фантомы на основе КТ-изображений пациентов с использованием неоднородных рациональных B-сплайнов (аналогично XCAT).

Обе группы Helmholtz Zentrum и Университет Флориды тесно взаимодействуют с Международной комиссией по радиационной защите – МКРЗ (International Commission on Radiological Protection – ICRP). В 2009 г. ICRP принял воксельные фантомы, разработанные этими двумя коллективами, в качестве эталонного мужчины и эталонной женщины для расчетов доз от внутренних и внешних источников излучения [18]. В новых публикациях ICRP в 2020 г. взрослые и детские фантомы были усовершенствованы и представлены как “сеточные фантомы” (mesh-type reference computational phantoms), созданные путем преобразования предыдущих воксельных фантомов в высококачественный сеточный формат для более реалистичного (более гладкого) представления поверхностей анатомических структур [19, 20]. В этих фантомах отдельно моделируются тонкие анатомические структуры высокого риска (сетчатка глаза, стенки мочевого пузыря и т.п.),

поэтому эти фантомы получили название – “гибридные”. В США разработаны и другие достаточно известные антропоморфные фантомы, которые также используются в виртуальных испытаниях в области ядерной медицины (Zubal, VIP-man) [21, 22].

Вышеописанные XCAT и ICRP фантомы представляют анатомическое строение здоровых мужчин, женщин и детей. Однако в области ядерной медицины необходимо описывать распределения различных радиофармпрепаратов в органах и тканях, которые часто вообще не совпадают с его анатомическим строением, поэтому в практических исследованиях в выбранный анатомический фантом (XCAT, ICRP) вносится распределение РФП из клинических ОФЭКТ- или ПЭТ-изображений. Проблема создания персонализированных фантомов является важной в ядерной медицине, поскольку распределение радиофармпрепарата в патологических очагах, органах и тканях является специфичным для конкретного пациента.

Методология создания таких персонализированных воксельных фантомов на основе сегментации ОФЭКТ/КТ-изображений пациентов разработана в Лаборатории моделирования в ядерной медицине Новосибирского государственного университета и Институте теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича [8]. За десять лет в этой группе был пройден путь от простых геометрических примитивов [23] до цифровых двойников реальных пациентов. Цифровые двойники – это виртуальные цифровые копии объектов и технологий исследования. Для создания цифровых двойников пациентов использовался открытый программный пакет 3D Slicer [24], работающий с DICOM файлами медицинских изображений. Первый шаг в построении цифрового двойника пациента заключался в сегментации низкодозных КТ изображений пациента на основе порогового метода Threshold. Выделенным сегментам, определяемым с помощью заданного диапазона чисел Хаунсфилда, присваиваются соответствующие значения плотности биологических тканей. В наших исследованиях с помощью инструмента Threshold обычно выделялись легкие, кости, жировые и мягкие ткани. Таким образом создается анатомический фантом, описывающий морфологические характеристики пациента. На основе этого фантома генерируется воксельная “карта ослабления” – 3D распределение коэффициентов ослабления для гамма-излучения определенной энергии.



**Рис. 2.** Сравнение клинических ОФЭКТ/КТ-изображений пациента (верхний ряд) и его цифрового двойника (нижний ряд). В левом столбце показаны 3D изображения, верхнее сгенерировано на основе КТ, нижнее представляет собой фантом. В центральном столбце представлено выбранное корональное сечение клинического КТ изображения (верх) и соответствующая карта ослабления фантома (внизу). В правом столбце показано то же сечение с наложенными ОФЭКТ- и КТ-изображения пациента (вверху) и соответствующее сечение гибридной карты ослабления фантома (внизу). Методология создания цифровых двойников разработана в Лаборатории моделирования в ядерной медицине НГУ и Институте теоретической и прикладной механики имени С.А. Христиановича (Новосибирск). Клинические данные ОФЭКТ/КТ-исследований пациента любезно предоставлены Ю.Н. Ликарем, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва)

Следующий шаг состоит в построении еще одного воксельного фантома, описывающего накопление РФП в очагах поражений, органах и тканях пациента на основе сегментации ОФЭКТ-изображений. Этот фантом называется 3D карта активности и в зависимости от целей задачи представляется в относительных или абсолютных единицах накопленной активности. Подчеркнем, что карта активности описывает не анатомическое строение пациента, а очаги накопленной активности. Чтобы определить анатомическую локализацию очагов, по аналогии с клиническими совмещенными ОФЭКТ/КТ-изображениями, строятся гибридные фантомы, путем совмещения воксел-в-воксел карт активности и соответствующих карт ослабления. Таким образом, построение виртуального пациента в ядерной медицине существенно отличается от построения стандартных анатомических ХСАТ и ICRP фантомов. Для одного и того же пациента создается несколько 3D моделей в виде карт активности, карт ослабления и гибридных карт, что является особенностью создания виртуального пациента в ядерной медицине. На рис. 2 в качестве примера представлено сравнение клинического ОФЭКТ/КТ-изображения пациента и его цифрового двойника, созданного в модуле

“Виртуальный пациент” программного комплекса “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ” [4]. Клинические исследования были выполнены в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на установке ОФЭКТ/КТ с  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

## 2.2. Моделирование цифровых двойников сканеров

Моделирование сбора данных методами ОФЭКТ и ПЭТ основано на физико-математических моделях, описывающих физические процессы, связанные с переносом гамма-излучения разной энергии в веществе разной плотности. В моделировании используются два подхода. Первый подход построен на использовании системы интегро-дифференциальных уравнений переноса гамма-излучения, записанных в дискретном представлении. В этом случае вначале рассчитываются точные незашумленные (noiseless) данные, в которые затем вводится пуассоновский шум. В работе [25] был развит такой подход к расчету сырых данных ОФЭКТ, зашумление осуществлялось с помощью метода режекции Неймана. Достоинством этого подхода является быстрота расчета, а ограничения связаны с тем, что физико-математическая модель процесса сбора данных не



учитывает вклад рассеянного излучения, а также эффекты проникновения через септу коллиматора.

Во втором подходе используется метод расчета Монте-Карло [26, 27], который позволяет получать данные, максимально приближенные к клиническим. В настоящее время статистический расчет Монте-Карло стал золотым стандартом моделирования ОФЭКТ- и ПЭТ-визуализации в ядерной медицине и оценки поглощенных доз при радионуклидной терапии. Дополнительным преимуществом виртуальных исследований методом Монте-Карло является возможность получать информацию, недоступную при реальных клинических измерениях: можно отслеживать “историю” каждого гамма-кванта, что способствует более глубокому пониманию физических процессов при диагностике и терапии. Существует несколько известных программных комплексов, развитых на основе метода Монте-Карло в научных группах Европы и США, которые используются в виртуальных испытаниях для моделирования технологий ОФЭКТ и ПЭТ (SIMIND, GATE, PENELOPE, MCNP, SimSET). Все эти коды находятся в свободном доступе.

SIMIND представляет собой программный комплекс (ПК) моделирования Монте-Карло, разработанный в Лундском университете, Швеция, проф. М. Ljungberg [28, 29]. ПК SIMIND описывает сбор данных методом ОФЭКТ и может быть использован для расчета гамма-камер любой модификации. Код написан на языке FORTRAN. Его достоинствами являются относительная простота в использовании и подробное описание, представленное на сайте М. Ljungberg. В настоящее время является наиболее широко используемым кодом для виртуальных испытаний метода ОФЭКТ. На сайте Лундского университета [30] представлено более 200 публикаций за период 1989–2025 гг. с использованием ПК SIMIND, выполненных в научных группах разных стран мира.

GATE, сокращение от GEANT4 Application for Tomographic Emission, является программным комплексом моделирования Монте-Карло, развитым на основе вычислительной платформы GEANT4, для приложений в ядерной медицине [31]. Моделирует геометрию и физические процессы при сборе данных методами ОФЭКТ и ПЭТ. GATE разработан во Франции и доступен на GitHub. Программные коды написаны на языке C++. Достоинством GATE является его возможность учитывать кинетику выведения

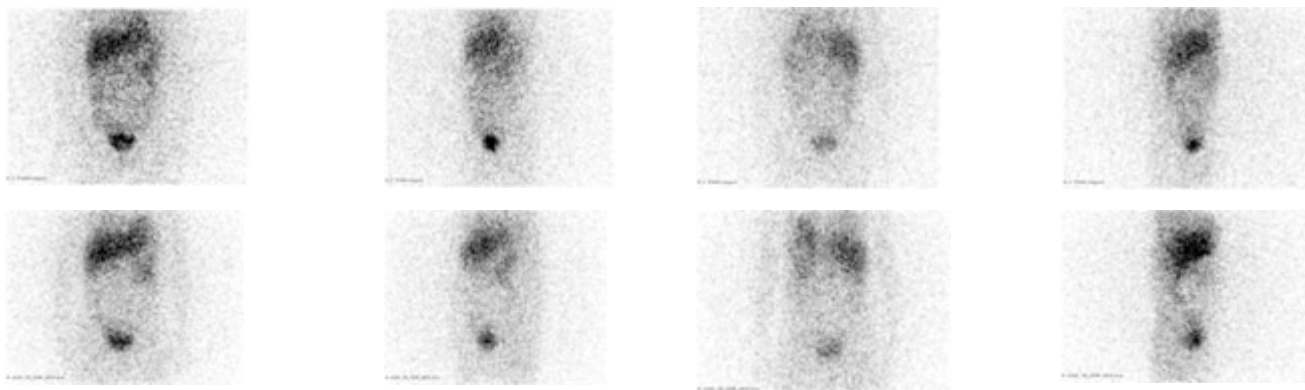
радионуклида. Эта функция позволяет моделировать временные характеристики и исследовать динамические алгоритмы реконструкции. Однако освоение этого пакета требует хорошей подготовки и достаточно много времени для прочтения инструкций, поэтому в группе GATE организуют платные курсы по наработке навыков работы с этим программным пакетом.

PENELOPE – это универсальная кодовая система для моделирования Монте-Карло электронно-фотонного переноса в системах, состоящих из однородных тел с произвольным химическим составом в диапазоне энергий от 50 эВ до 1 ГэВ [32]. Первая версия PENELOPE была разработана в Барселоне, Испания в 1996 г. и с тех пор код развивался посредством ряда улучшений в моделях физического взаимодействия, алгоритмах выборки, описании геометрии и доступных методах уменьшения дисперсии. Программные коды написаны на языке FORTRAN.

MCNP, сокращение от Monte Carlo N-Particle, представляет собой программный комплекс (ПК) моделирования переноса частиц, разработанный в Лос-Аламосской лаборатории, США [33]. Этот ПК включает возможность работы с сеточными геометриями, что позволяет рассчитывать проекционные данные ОФЭКТ и ПЭТ для сеточных антропоморфных фантомов.

SimSET, сокращение от Simulation System for Emission Tomography, является программным комплексом на основе метода Монте-Карло, разработанным в 1993 г. в Университете штата Вашингтон, США [34]. Этот ПК активно использовался в ранних работах, посвященных развитию имитационного математического моделирования в области ядерной медицины, в настоящее время используется редко.

В России разработан и протестирован программный комплекс NMSim Toolkit, сокращение от Nuclear Medicine Simulation Toolkit (Набор инструментов для моделирования в ядерной медицине). Это отечественный программный код на основе метода Монте-Карло, разработанный М. Гурко в Институте теоретической и прикладной механики и Лаборатории моделирования в ядерной медицине НГУ в Новосибирске [35]. ПК NMSim Toolkit предназначен для статистического имитационного моделирования процедуры сбора данных при обследовании пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Выполнена валидация путем сравнения результатов моделирования с клиническими тестовыми



**Рис. 3.** Сравнение клинических сырых данных (верхний ряд) и данных, сгенерированных с использованием кода NMSim Toolkit с фантома, представленного на рис. 2 (нижний ряд). Представлены результаты для 4-х из 40 углов сбора данных. Программа моделирования сбора проекционных данных методом ОФЭКТ разработана М. Гурко в Лаборатории моделирования в ядерной медицине НГУ и Институте теоретической и прикладной механики имени С.А. Христиановича (Новосибирск). Клинические сырые данные ОФЭКТ/КТ исследований пациента любезно предоставлены Ю.Н. Ликарем, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва)

измерениями Syringe Test, с паспортными данными коллиматоров низкой и средней энергии, а также клиническими сырыми данными пациентов. Программный код написан на языке Python.

На рис. 3 представлено сравнение сырых данных пациента и его цифрового двойника, представленных на рис. 2. Клинические получены в исследованиях на установке ОФЭКТ/КТ GE Discovery 670 с  $^{123}\text{I}$ -MIBG в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, данные цифрового двойника рассчитаны методом Монте-Карло с помощью ПК NMSim Toolkit.

### 2.3. Алгоритм реконструкции изображений

При математическом моделировании сбора данных методом ОФЭКТ используется дискретное представление: исследуемая область разбивается на трёхмерную сетку вокселей, в которой задается распределение активности  $f = \{f_j; j = 1, \dots, J\}$ , а данные с детекторов формируют двумерный массив пикселей для каждого угла обзора  $g = \{g_i; i = 1, \dots, I\}$ . Связь между распределением активности и проекционными данными задается уравнением:

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i, \quad (1)$$

где  $a_{ij}$  – это случайный оператор, который описывает, какая часть гамма-квантов, испускаемых из  $j$ -го вокселя, обнаруживается  $i$ -м пикселем детектора. Здесь  $f_j$  – это ненаблюдаемые пу-

ассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями  $\bar{f}_j$ , а  $g_i$  – регистрируемые сырые данные – наблюдаемые пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями  $\bar{g}_i$ . Средние значения  $\bar{f}_j$  и  $\bar{g}_i$  связаны системой линейных уравнений:

$$\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j = \bar{g}_i, \quad (2)$$

где  $\bar{a}_{ij}$  – это вероятность того, что гамма-квант, испущенный  $j$ -м вокселем, будет зарегистрирован  $i$ -м пикселем детектора. Вероятности  $\bar{a}_{ij}$  образуют системную матрицу, которая считается известной и учитывает физические эффекты, связанные с переносом гамма-излучения из вокселя испускающего  $j$  до пикселя детектирования  $i$ . Основные эффекты, которые включены в системную матрицу, это ослабление в биологических тканях (Attenuation Correction – AC) и прохождение через коллиматор и кристалл детектора (Resolution Recovery – RR). Вклад рассеянных фотонов (Scatter Correction – SC) учитывается путем поправок в данных  $g_i$ , подробнее об этом написано ниже.

Задача реконструкции ОФЭКТ-изображений состоит в нахождении  $\bar{f}_j$  по заданным  $\bar{a}_{ij}$  и  $g_i$  и относится к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными. Для решения обратной задачи применяется алгоритм OSEM, который представляет собой модификацию метода максимизации правдоподобия, ускоряющую сходимость за счёт обновления



решения по подмножествам данных (subsets)  $S_b$  [36, 37]:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}, \quad (3)$$

здесь  $n$  – номер итерации. Программы расчета коэффициентов  $\bar{a}_{ij}$  представляют собой достаточно трудоемкую задачу, они являются коммерческой собственностью фирм-разработчиков программного обеспечения ПЭТ и ОФЭКТ и обычно не публикуются. Поэтому для проведения виртуальных испытаний необходимо разработать собственные программы по расчету коэффициентов  $\bar{a}_{ij}$ , либо иметь доступ к коммерческим кодам.

### 3. Виртуальные испытания в ядерной медицине

На раннем этапе развития ядерной медицины основные усилия были направлены на улучшение качества визуализации методами ОФЭКТ и ПЭТ, чтобы “увидеть” патологические очаги. В настоящее время основные задачи связаны с решением проблемы получения достоверных количественных оценок накопленной активности в патологических очагах. Как видно из формулы (3), количественная точность реконструкции изображений по заданным данным  $g_i$  зависит от точности задания коэффициентов системной матрицы.

#### 3.1. Виртуальные испытания в области визуализации для улучшения качества изображений и перехода к количественной ОФЭКТ и ПЭТ

Для перехода к точным количественным ОФЭКТ- и ПЭТ-изображениям необходимо, чтобы в матрице  $\bar{a}_{ij}$  алгоритма реконструкции были корректно учтены все значимые физические эффекты, связанные с переносом гамма-излучения из точки испускания до точки детектирования: ослабление и рассеяние в биологических тканях пациента, прохождение через коллиматор и кристалл детектора.

##### 3.1.1. Учет ослабления излучения в теле пациента (Attenuation Correction – AC)

Физическое явление ослабления потока излучения связано с эффектом комптоновского рассеяния гамма-квантов на свободных электронах. С самого начала разработок методов

визуализации ядерной медицины ослабление излучения в теле пациента было признано одной из основных причин появления ошибок (артефактов) на реконструированных изображениях. Американский исследователь В.Н. Hasegava предложил технологическое решение этой проблемы путем совмещения ОФЭКТ и КТ и создания на основе изображений КТ точной карты ослабления для гамма-излучения определенной энергии. Для исследования эффективности такого подхода в 1994 г. были выполнены виртуальные испытания с использованием стилизованного фантома МСАТ в группе проф. Tsui с участием В.Н. Hasegava [38]. В численных экспериментах было показано, что карты ослабления, имитирующие КТ реконструкцию, позволяют улучшить качество ОФЭКТ изображений при исследовании перфузии миокарда и получить оценки концентрации РП в миокарде с погрешностью 9 %. Результаты виртуальных испытаний значительно укрепили идею создания гибридных систем ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ.

В период 2005–2010 гг. в клинической практике во всем мире в качестве методического стандарта утвердился протокол ОФЭКТ с коррекцией ослабления на основе КТ. Однако внедрение гибридных систем ОФЭКТ/КТ в клиническую кардиологию привело к потоку острых критических статей, в которых выражалось разочарование, вызванное тем, что при учете ослабления на ОФЭКТ/КТ-изображениях миокарда вместо старых (понятных врачам) ошибок из-за отсутствия коррекции ослабления появились новые непонятные артефакты в виде значительного снижения активности в апикальной зоне [39–43]. Для изучения этой проблемы в работе [44] были выполнены виртуальные испытания ОФЭКТ перфузии миокарда с коррекцией и без коррекции ослабления. Исследования проводились в Институте теоретической и прикладной механики (Новосибирск) совместно с врачами-радиологами НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова (Москва). Было проведено более 1000 компьютерных экспериментов с использованием специально разработанного для ядерной кардиологии отечественного стилизованного фантома ММТ (Математическая Модель Торса) [23], который позволил моделировать пациентов разного пола, телосложения, с различным положением и анатомическом строением миокарда левого желудочка. В подобных виртуальных испытаниях стилизованные фантомы очень удобны, по-



**Рис. 4.** Исследование ложного апикального дефекта. Горизонтальный срез миокарда левого желудочка, клиническое изображение (а), изображение, полученное в имитационном моделировании (б). Виртуальные испытания выполнены с помощью программного комплекса “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ” [4]. Клиническое изображение получено с помощью гибридной системы Philips BrightView XCT SPECT/CT в НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова (Москва)

скольку границы органов заданы уравнениями аналитической геометрии и легко могут изменяться с помощью варьирования параметров этих уравнений. В виртуальных испытаниях наблюдался ложный апикальный дефект, аналогичный тому, который возникал на клинических изображениях пациентов. В результате исследований было показано, что ложный апикальный дефект возникает из-за ошибки реконструкции, появлению которой способствуют 2 фактора: форма левого желудочка с утоньшением стенки в апикальной зоне (в фазе диастолы или специфическое для пациента анатомическое строение) и ограниченное число углов сбора данных по протоколу перфузионной ОФЭКТ миокарда (32 угла). Парадокс состоит в том, что без учета ослабления эта ошибка маскируется наложением на эту область второй ошибки, но с противоположным знаком, и апикальный дефект существенно снижается или исчезает совсем. На рис. 4 представлен ложный апикальный дефект, полученный на клиническом ОФЭКТ/КТ-изображении пациента, и аналогичный дефект, полученный в имитационных виртуальных испытаниях.

Создание гибридных систем ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ полностью решило проблему учета ослабления гамма-излучения в теле пациента. Однако добавление КТ создало другую проблему – существенно увеличило радиационную нагрузку на пациента. Поэтому примерно в то же время, когда разрабатывалось технологическое решение В.Н. Насегава, было предложено математическое решение на основе одновременной реконструкции карты активности и карты

ослабления без КТ из измеренных эмиссионных данных [45]. Однако, алгоритмы реконструкции того времени не позволяли получать решение, которое могло бы конкурировать с картой ослабления на основе КТ. В наши дни к идее реконструкции с учетом ослабления, но без КТ, исследователи снова вернулись, но на совершенно другом уровне – предлагается использовать методы глубокого обучения (Deep Learning) [46–48]. В литературе рассматриваются два подхода: 1) учет ослабления непосредственно в полученных изображениях ОФЭКТ и 2) учет ослабления на основе спрогнозированных с помощью DL синтетических карт ослабления. Оба подхода находятся в исследовательской стадии и продемонстрировали перспективные результаты для решения задачи учета ослабления без КТ.

В целом отметим, что задача учета ослабления гамма-излучения в теле пациента в настоящее время решена достаточно хорошо на основе совмещения ОФЭКТ и ПЭТ с КТ (МРТ).

### 3.1.2. Учет эффекта рассеяния излучения в теле пациента (Scatter Correction – SC)

“Рассеяние – враг” – эти слова приписываются одному из пионеров ядерной медицины Е. Hoffman [49]. Явление комптоновского рассеяния приводит не только к ослаблению потока излучения. Как известно, при комптоновском рассеянии происходит уменьшение энергии гамма-квантов в зависимости от угла рассеяния. При этом часть рассеянных фотонов меняет направление, но сохраняет энергию в пределах энергетического окна детектора и ре-

гистрируется наравне с “правильными” первичными фотонами. Если вклад рассеянных фотонов становится значительным, это приводит к ошибкам в реконструкции изображений. Коррекция рассеяния стала одной из трудных проблем в развитии количественной ОФЭКТ и ПЭТ. В основополагающих ранних работах [50, 51] были проанализированы возможные пути решения этой проблемы. Рассматривались два подхода: технологический – с использованием многооконых измерений и математический – на основе оценки эффективного источника рассеяния – effective scatter source estimation (ESSE). Для компенсации рассеяния подход ESSE моделирует рассеяние с помощью метода Монте-Карло на каждой итерации, используя карту ослабления, полученную на основе КТ. Поскольку эффект рассеяния не учитывается в системной матрице  $\bar{a}_{ij}$ , поправка на рассеяние может вводиться в алгоритм реконструкции двумя способами:

- 1) путем вычитания из измеренных данных  $g_i$ :

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{(g_i - g_i^{SC}) \bar{a}_{ij}}{\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}.$$

- 2) путем добавления к рассчитанным проекциям на предыдущем итерационном шаге:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{(\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)} + g_i^{SC})}.$$

Первый способ обычно применяется при использовании энергетических окон, второй – при моделировании эффекта рассеяния методом Монте-Карло. В настоящее время в стандартной клинической практике применяется коррекция рассеяния с помощью двойных и тройных энергетических окон – dual, triple energy windows (DEW, TEW). Хотя методы энергетических окон для коррекции рассеяния практичны, вклад рассеянных фотонов в основное энергетическое окно рассчитывается приближенно. Кроме того, этот подход включает вычитание из измеренных данных  $g_i$ , что может привести к снижению статистики отсчетов и ухудшению качества изображения.

ESSE обеспечивает точную количественную оценку, превосходящую точность подходов коррекции рассеяния TEW и DEW. В работе [52] с использованием виртуальных испытаний был выполнен сравнительный анализ этих двух подходов. В компьютерном моделировании исследовался ОФЭКТ/КТ с  $^{131}\text{I}$ . В качестве виртуального пациента использовался вок-

сельный фантом человека Zubal [21], моделирование сбора данных осуществлялось с помощью программы SIMIND. Результаты исследования показали, что реконструкция с точным моделированием рассеяния методом Монте-Карло в итерационном алгоритме незначительно превосходила метод коррекции с использованием тройного энергетического окна (TEW). Тем не менее, расчеты методом Монте-Карло требуют больших временных затрат, поэтому технологическое решение является более приемлемым. В настоящее время в клинической практике применяется коррекция рассеяния с помощью двойных и тройных энергетических окон с разными ширинами – 5, 10, 15, 20 %. Такой метод коррекции требует проведения испытаний для определения оптимальных условий получения точных количественных изображений.

Вопросы оптимизации коррекции рассеяния особенно актуальны при исследовании новых радиофармпрепаратов со сложным спектром. В работе [53] были выполнены имитационные компьютерные испытания, моделирующие ОФЭКТ/КТ с  $^{177}\text{Lu}$  на установке Siemens Symbia. Радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  при распаде испускает бета-частицы, которые применяются в терапии, а также гамма-кванты преимущественно с энергиями 113 и 208 кэВ, используемые для визуализации. Моделировалось изображение точечного источника  $^{177}\text{Lu}$ , помещенного в заполненный водой цилиндр. Сбор данных рассчитывался с помощью кода SIMIND. В качестве основного энергетического окна использовался пик с более высокой энергией 208 кэВ. В численных экспериментах испытывались три коллиматора: высокой энергии (HE), средней энергии (ME) и низкой энергии с высоким разрешением (LEHR) при трех различных значениях ширины окна основного пика (20 %, 15 % и 10 %). Оценивались доли первичных, рассеянных и прошедших сквозь септу фотонов. Наилучшие результаты показали расчеты с использованием 20 % окна и коллиматора ME. Моделирование Монте-Карло обеспечивает наиболее точный подход к расчету рассеянных фотонов, однако требует больших вычислительных ресурсов. В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на развитие методов и алгоритмов глубокого обучения для коррекции рассеяния в ОФЭКТ и ПЭТ [54–56].

Таким образом, эффект рассеяния в алгоритме реконструкции учитывается прибли-

женно с использованием метода энергетических окон и более точно с помощью моделирования Монте-Карло. Использование метода энергетических окон требует предварительных исследований, направленных на оптимизацию для каждого радионуклида.

### 3.1.3. Учет эффекта прохождения гамма-излучения через коллиматор и детектор (Collimator-Detector Response)

Отклик коллиматора-детектора (Collimator-Detector Response) учитывает размытие изображения точечного источника и определяется функцией рассеяния излучения от точечного источника (ФРТ). Учет ФРТ в системной матрице  $\bar{a}_y$  алгоритма реконструкции OSEM обычно обозначается как *Resolution Recovery* – RR и существенно влияет на количественную точность ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений. Базовые теоретические исследования зависимости ФРТ от расстояния точечного источника до поверхности коллиматора и от параметров коллиматора и детектора, были выполнены в ранних работах [57, 58] и других.

В общем случае ФРТ включает 4 составляющих: отклик кристалла детектора и три компоненты отклика коллиматора. Отклик коллиматора состоит из геометрической функции, которая описывает фотоны, проходящие через отверстия коллиматора без взаимодействия с септой, функции проникновения через септу и функции рассеяния в септе. Свертка отклика детектора и геометрической функции коллиматора дают ФРТ с гауссовым распределением. Все доступные в настоящее время коммерческие программы реконструкции моделируют ФРТ гауссовой функцией в предположении малого вклада эффектов септального рассеяния и проникновения.

Однако, для радионуклидов, в спектре которых присутствует высокоэнергетическая компонента, вклад септального проникновения и рассеяния может оказаться значительным и приводить к ошибкам в реконструкции и количественной оценке очагов поражений. Учет этих эффектов значительно усложняет моделирование ФРТ и требует больших затрат компьютерных ресурсов и времени. В работе [59] предложен подход к расчету ФРТ с учетом септального проникновения и рассеяния с сокращенным временем. Моделирование выполнено для точечных источников  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{225}\text{Ac}$  методом Монте-Карло с использованием кода SIMIND. Следует учитывать, что определение

ФРТ для радионуклидов со сложным спектром испускания представляет трудную проблему, решение которой может быть найдено с помощью виртуальных испытаний.

Применение альфа-излучающего радиоизотопа  $^{225}\text{Ac}$  в радионуклидной терапии показало обнадеживающие результаты, однако количественная ОФЭКТ с  $^{225}\text{Ac}$  остается сложной задачей из-за наличия высокоэнергетических фотонов и низкой статистики фотонов. В работе [60] методом виртуальных испытаний выполнено сравнение точности количественной оценки очагов поражений с использованием пиков 218 кэВ и 440 кэВ для реконструкции данных, смоделированных с использованием кода SIMIND. В качестве источника использовался цифровой фантом в виде цилиндра с тремя горячими сферами разного диаметра. Коррекция рассеяния осуществлялась методом тройного энергетического окна (TEW). Результаты моделирования показали, что системное смещение в оценке активности, обусловленное дополнительными фотонами в цепочке распада  $^{225}\text{Ac}$  и паразитным фоном, сильнее проявляется для пика 218 кэВ. Эти результаты позволили сделать вывод о том, что пик 440 кэВ является оптимальным для визуализации с  $^{225}\text{Ac}$ .

Таким образом, введение ФРТ в алгоритм реконструкции (RR) для каждого вида радионуклида требует проведения виртуальных исследований методом Монте-Карло для оценки вклада септального проникновения и рассеяния в коллиматоре и кристалле детектора. Неточности в представлении ФРТ могут приводить к погрешностям в количественных оценках изображений очагов поражений.

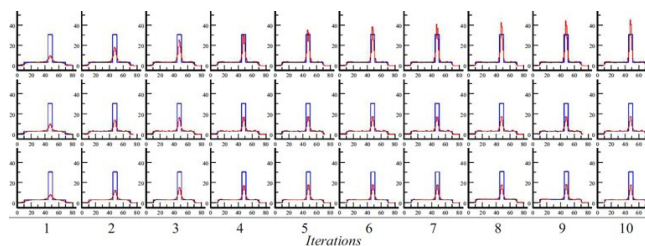
### 3.1.4. Краевые артефакты (эффект Гиббса)

С одной стороны, поправка RR на основе расчета ФРТ безусловно необходима для получения точной количественной оценки, поскольку она описывает физические явления при прохождении гамма-излучения в коллиматоре и кристалле детектора. Но, с другой стороны, как отмечалось во многих работах, учет этой поправки приводил к появлению краевых артефактов на изображениях очагов поражений [61]. В литературе эти артефакты получили название “эффект Гиббса” из-за внешнего сходства с обнаруженным Гиббсом эффектом возникновения осцилляций при аппроксимации ступенчатой функции рядом Фурье. Эффект Гиббса может привести к неверной оценке на-



копленной активности в очагах поражений и потенциально влиять на принятие клинических решений. Проблема краевых артефактов ставит под сомнение правильность широко применяемых в клинической практике количественных оценок  $SUV_{max}$  (Standardized Uptake Value в максимуме). В клинической работе [62], посвященной исследованию ПЭТ с  $^{18}F$ -ФДГ в онкологии, было показано, что учет разрешения (RR) в алгоритме OSEM приводит к завышенной оценке активности в небольших поражениях из-за эффекта Гиббса. Авторы пришли к выводу, что для улучшения точности количественной оценки необходимо применять пост-сглаживание (пост-фильтрацию) изображения. В комментариях к этой статье известный специалист в области алгоритмов и методов реконструкции изображений J. Nuyts заметил, что “этот вывод несколько противоречит здравому смыслу, поскольку пост-сглаживание ухудшает разрешение, в то время как изначально модель разрешения (RR) была направлена именно на его улучшение” [63]. J. Nuyts пришел к выводу, что эффект Гиббса можно смягчить с помощью применения регуляризированных алгоритмов реконструкции нового поколения Penalised-Maximum Likelihood (или Maximum a Posteriori) с априорной информацией, способствующей сглаживанию. Но пока эта идея мало изучена.

В работе [64] были выполнены исследования с использованием метода виртуальных испытаний, направленные на изучение поведения краевых артефактов на изображениях очагов разного размера. В качестве источника применялся цифровой фантом в виде цилиндра с горячей сферой, моделирующей патологический очаг. Диаметр сферы варьировался для исследования очагов большого и малого размеров. Отношение очаг/фон составляло 10:1. В виртуальных испытаниях, имитирующих ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}Tc$ , были получены краевые артефакты, аналогичные тем, которые наблюдались в экспериментальных измерениях с физическими фантомами и на клинических изображениях патологических очагов. С ростом числа итераций алгоритма OSEM артефакты Гиббса проявлялись в виде резкого роста накопленной активности на изображениях очагов малого размера, а в очагах больших размеров наблюдались осцилляции интенсивности. На рис. 5 представлены результаты испытаний, типичные для небольших очагов (менее 3 см). Прямоугольный выступ описывает истинный профиль интенсивности в очаге, красная кривая



**Рис. 5.** Изучение эффекта Гиббса с использованием метода виртуальных испытаний. Показаны профили вдоль линии, проходящей через центр очагового накопления активности в зависимости от количества итераций. Верхний ряд – реконструкция алгоритмом OSEM с учетом ФРТ без пост-фильтрации, средний ряд – реконструкция без учета ФРТ, но с фильтрацией, нижний ряд – реконструкция с учетом ФРТ и с фильтрацией. Синяя кривая соответствует прямоугольному профилю точной модели, красная – профилю реконструированной модели

описывает реконструкцию. Показана зависимость точности реконструкции от номера итерации алгоритма. Как видно, решение с ФРТ (OSEM-RR) без пост-фильтрации (верхний ряд) неустойчиво (нет установления решения) и дает завышенные значения активности в очаге. Решение OSEM-RR с пост-фильтрацией (нижний ряд) устойчиво, но сильно заглажено и величины активности значительно занижены. Решение без учета ФРТ (OSEM-nonRR) в среднем ряду практически совпадает с решением OSEM-RR с пост-фильтрацией. Эти результаты подтверждают слова J. Nuyts о противоречивости реконструкции OSEM-RR с пост-фильтрацией и вызывают в литературе дискуссии о том, есть ли необходимость учета восстановления разрешения (RR) при реконструкции методом OSEM. Применение пост-фильтрации дает устойчивость решения в очагах, что очень важно для получения количественных оценок, поскольку в противном случае возникает неопределенность из-за зависимости решения от номера итерации останова.

В заключение этого параграфа отметим, что несмотря на то, что изучению эффекта Гиббса посвящено довольно много экспериментальных и теоретических исследований, механизм появления краевых артефактов пока не совсем понятен. Пути преодоления этой проблемы в настоящее время изучаются в исследованиях с регуляризированными алгоритмами Maximum a Posteriori и с помощью методов глубокого обучения.

### 3.1.5. Эффект частичного объема (Partial Volume Effect)

Учет в алгоритме реконструкции OSEM эффектов ослабления (AC), рассеяния (SC) и восстановления разрешения (RR) не привели к достижению достоверно точных количественных оценок накопленной активности в очагах. Стабилизация эффекта Гиббса с помощью пост-фильтрации приводит к занижению активности в небольших очагах. Поэтому для получения количественных оценок руководство Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) [65] рекомендует использовать эмпирический подход на основе измерений коэффициента восстановления (Recovery Coefficient – RC). Значения коэффициентов получают из измерений с фантомами NEMA со сферическими вставками разного диаметра [66–68] как отношение между реконструированной и истинной концентрацией активности исследуемого РФП в сферах. В литературе зависимость точности реконструированной активности от диаметра сферы связывают с эффектом частичного объема (Partial Volume Effect), хотя влияние эффекта Гиббса, очевидно, также присутствует на этих изображениях. По измеренным данным определяется аппроксимационная формула, задающая кривую RC как функцию диаметра (объема) сферы, и эти кривые затем используются для введения поправок в клинические изображения патологических очагов пациентов. Измерения с вещественным фантомом NEMA ограничены сферическими формами и определенным положением вставок.

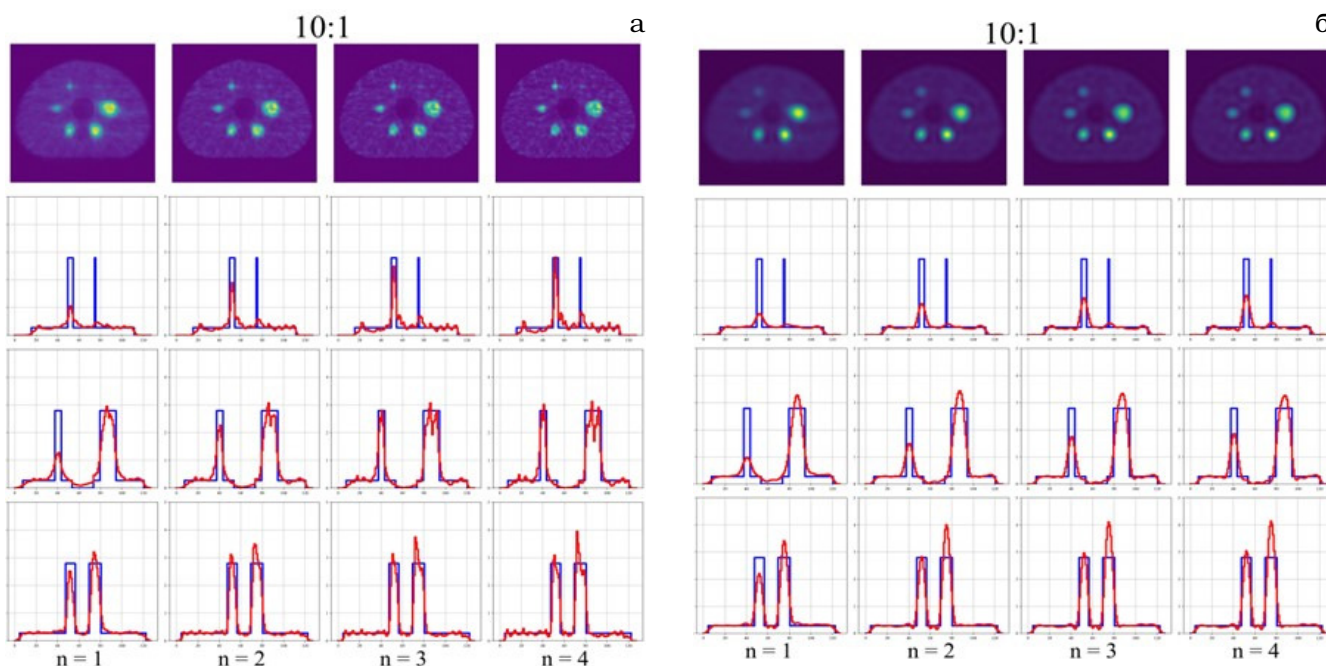
В Памфлете MIRД №32 [69], выпущенном в 2025 г., представлены более широкие исследования, выполненные на физическом фантоме со вставками в форме сфер и эллипсоидов. В первую очередь стоит отметить, что полученные результаты убедительно продемонстрировали, что для получения количественной оценки активности в очагах необходимо использовать коррекцию с применением коэффициентов RC, а во-вторых, показали, что коэффициенты RC специфичны не только для размера, но и для формы очага.

В работе [70] выполнены виртуальные испытания с использованием цифрового двойника фантома NEMA со сферическими вставками разной локализации. В численных экспериментах исследовалась зависимость коэффициента восстановления RC от положения сфер при их перестановке. Моделирование сбора данных осуществлялось с помощью кода

SIMIND. Результаты виртуальных испытаний показали, что положение сферы оказывает существенное влияние на значение коэффициента восстановления.

В работе [71] были выполнены виртуальные испытания с определением и верификацией коэффициента RC и его последующее применение к клиническим изображениям пациентов. Исследовалась количественная точность реконструкции активности в очагах на изображениях ОФЭКТ с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617. Вначале были выполнены виртуальные испытания с использованием цифрового цилиндрического фантома, содержащего пять сфер (диаметром от 20 до 40 мм), имитирующих очаги в позвоночном отделе и получены значения коэффициентов RC. Затем виртуальные исследования были проведены для 40 фантомов XCAT с различными анатомическими вариациями и вариациями в распределении очагов и их активности. Для этих фантомов были созданы карты ослабления и карты распределения активности для гамма-излучения 208 кэВ. Код Монте-Карло SIMIND использовался для создания реалистичных проекций. С целью верификации значения RC, полученные для сфер цилиндрического фантома, были применены к изображениям смоделированных очагов на фантоме XCAT. После верификации соответствующие величины RC применялись к клиническим изображениям реальных пациентов. В виртуальных испытаниях были получены значения  $\text{RC}=0,26$  для сфер 20 мм и  $\text{RC}=0,7$  для сфер 40 мм. Таким образом, коэффициент восстановления RC существенно влияет на оценку активности, особенно для небольших очагов (увеличение в 4раза!).

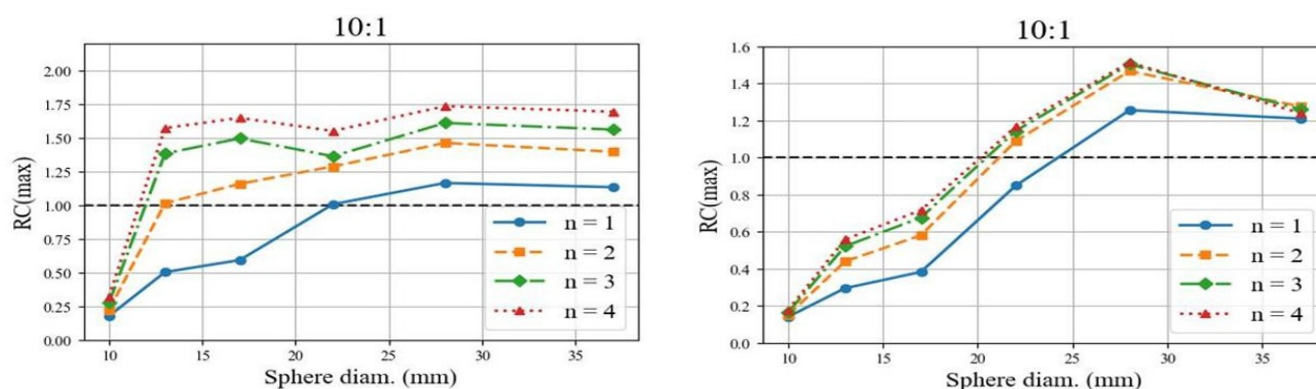
В работе [72] были выполнены виртуальные испытания с использованием цифрового двойника стандартизированного фантома NEMA IEC с 6 сферами, имитирующими очаги диаметром 10, 13, 17, 22, 28 и 37 мм. В численном моделировании оценивался коэффициент восстановления  $\text{RC}_{\text{max}}$ , равный отношению максимального значения полученного решения в очаге к его точной величине. Условия моделирования были ориентированы на параметры клинических исследований методом ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  пациентов с очаговыми поражениями костной системы. Исследовались малоизученные вопросы о влиянии величины отношения очаг/фон и роли пост-фильтрации на рассчитанные значения коэффициентов восстановления  $\text{RC}_{\text{max}}$ . В качестве примера на



**Рис. 6.** Виртуальные испытания с цифровым двойником фантома NEMA IEC. Реконструированные поперечные сечения (верхний ряд) и соответствующие горизонтальные профили активности (нижние ряды) без пост-фильтрации (а) и с пост-фильтрацией (б). Сравнение выполнено для различного числа итераций алгоритма реконструкции OSEM ( $n=1-4$ ). Отношение сфера/фон равно 10:1. Красная кривая – профиль, полученный после реконструкции, синяя – исходный профиль из цифровой модели. Профили построены по линиям, проходящим через центр верхних (13 и 10 мм), средних (17 и 37 мм) и нижних (22 и 28 мм) сфер. Значения активности даны в относительных единицах [72]

рис. 6 представлены реконструированные изображения в сечении с 6-ю сферами и профили активности в каждой сфере. Изображения получены с 1-ой по 4-ю итерации алгоритма OSEM. Положительным влиянием пост-фильтрации безусловно является стабилизация решения, что важно для получения коэффициентов восстановления  $RC_{max}$ . Отрицатель-

ным влиянием является занижение значения активности в очагах малого размера. Сфера 13 мм хорошо видна на реконструкции без фильтрации, но практически исчезла на изображении, полученном с пост-фильтрацией. На рис. 7 представлены рассчитанные коэффициенты  $RC_{max}$ , соответствующие этому случаю. Без использования пост-фильтрации значения



**Рис. 7.** Виртуальные испытания с цифровым двойником фантома NEMA IEC. Значения коэффициента восстановления ( ) в зависимости от диаметра сфер без пост-фильтрации (а) и с пост-фильтрацией (б). Показаны данные для итераций  $n=1-4$  [72]



$RC_{\max}$  существенно зависят от номера итерации алгоритма OSEM, что вносит неопределенность в применение этих поправок. Пост-фильтрация приводит к конвергенции (сходимости) решения, т.е. начиная с некоторого номера итерации наблюдается совпадение кривых  $RC_{\max}$ , что позволяет определить интерполяционную формулу для кривой  $RC_{\max}$  в зависимости от диаметра очага.

Таким образом, для получения правильных количественных оценок активности в очаговых поражениях на данном этапе развития алгоритмов реконструкции ОФЭКТ и ПЭТ необходимо использовать пост-фильтрацию изображений и вносить соответствующие поправки на основе коэффициентов восстановления RC. В очагах небольших размеров (около и менее 20 мм) эти поправки могут приводить к увеличению значений активности в несколько раз.

### 3.1.6. Некорректная природа задачи реконструкции ОФЭКТ и ПЭТ изображений

Введение коэффициентов восстановления RC фактически является эмпирической подгонкой к точному решению. При этом для получения устойчивого решения используется пост-фильтрация, которая фактически “сводит на нет” учет ФРТ в алгоритме реконструкции. Неопределенным остается вопрос о выборе номера итерации останова алгоритма OSEM. Такая неопределенность и неустойчивость решения связаны с математической природой задачи реконструкции и ограничениями алгоритма OSEM. С математической точки зрения задача реконструкции изображений в эмиссионной томографии формулируется как обратная и некорректная задача с пуассоновскими данными, решение которой должно осуществляться с использованием метода статистической регуляризации [73]. Пуассоновский характер данных в правой части уравнения (1) допускает широкий коридор возможных решений, удовлетворяющих этим данным, включая сильно зашумленные изображения, которые получают с ростом числа итераций алгоритма OSEM.

Чтобы выбрать единственное правильное решение, необходимо сформулировать дополнительное условие о характере решения. Например, это может быть дополнительная информация о гладкости ожидаемого решения или статистический критерий для определения номера итерации, на котором достигается оп-

тимальное решение. В этом состоит суть метода регуляризации. Алгоритм OSEM не является регуляризованным, поэтому с ростом числа итераций решение стремится как можно точнее соответствовать зашумленным пуассоновским данным. Для получения приемлемого решения осуществляется простой останов итерационного процесса. Номер итерации останова определяется на основе накопленного опыта или рекомендаций производителя программного обеспечения. Однако в практических исследованиях неизвестно, на какой итерации достигается наиболее приближенное к точному решению в области конкретного очага или органа. Пост-фильтрация служит дополнительным регуляризирующим фактором, контролирующим гладкость решения, и способствует конвергенции (сходимости) решения в итерационном процессе.

Теоретически, для решения задач этого класса должен применяться регуляризованный подход на основе статистического байесовского метода Maximum a Posteriori (MAP) (в американской литературе обычно используется название метод штрафного правдоподобия – Penalized Likelihood – PL). Статистическая регуляризация осуществляется с помощью задания дополнительной информации в виде задания функции плотности вероятности в пространстве возможных решений [74–76]. Алгоритм байесовского штрафного правдоподобия Q. Clear установлен на современных ПЭТ-системах Discovery MI PET/CT (GE Healthcare) [77], что обеспечивает сходящуюся итеративную реконструкцию и приводит к лучшему качеству изображения и количественной точности. Однако, остается нерешенной проблема оптимального выбора параметра регуляризации, что в клинической практике ведет к необходимости эмпирически подбирать значения этого параметра [78, 79].

Теория решения обратных и некорректных задач со стохастическими данными является молодой отраслью математики и статистические регуляризованные методы решения задач этого класса пока развиты недостаточно, что сдерживает разработку алгоритмов для полноценной количественной ОФЭКТ- и ПЭТ-визуализации на основе байесовского метода Maximum a Posteriori. В настоящее время активно развиваются новые подходы к решению задачи реконструкции ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений с помощью методов глубокого об-

учения [80–82], но эта тема требует отдельного обсуждения и здесь не рассматривается.

### **3.2. Виртуальные испытания для оценки поглощенной дозы при диагностике и радионуклидной терапии**

#### **3.2.1. Методы и подходы**

Значительный рост диагностических исследований методами ПЭТ и ОФЭКТ и расширение методов радионуклидной терапии, в том числе и с применением новых радиофармпрепаратов, приводят к необходимости оценивать поглощенные дозы с целью контроля воздействия радиации на пациентов и популяцию в целом. Основная цель дозиметрических исследований при терапии состоит в том, чтобы максимизировать дозу, поглощенную злокачественными образованиями, и минимизировать дозу, поглощенную здоровыми органами риска. Терапия должна быть оптимизирована с учетом персонализированных характеристик опухоли. Прямое измерение доз облучения внутренних органов от распределенного в теле пациента радионуклида невозможно, вследствие этого дозиметрия в области ядерной медицины основана на виртуальных испытаниях – на математических моделях и вычислительных методах. Расчет поглощенной дозы является одной из самых сложных задач ядерной медицины, поэтому в настоящее время в большинстве медицинских центров при планировании курса радиотерапии используется простой подход, основанный на введении либо фиксированной активности радионуклида, либо активности, нормированной на массу тела [83, 84]. Такой подход полностью игнорирует специфический терапевтический ответ пациента на лечение и может привести к превышению или занижению максимально переносимой дозы. Персонализированные поглощенные дозы в очагах могут отличаться на порядки у пациентов со схожими признаками [85], поэтому усилия исследовательских групп направлены на разработку пациент-специфической дозиметрии при планировании/проведении радионуклидной терапии.

Современные схемы оценки поглощенных доз включают решение следующих задач:

- 1) измерение активности в калибраторе и получение калибровочного коэффициента гамма-камеры;
- 2) введение диагностической/терапевтической активности и получение количественных ОФЭКТ-, ПЭТ-изображений с помощью назначенного протокола визуализации;
- 3) построение анатомического фантома на основе выбора из семейств готовых моделей (ICRP, XCAT) или с помощью сегментации КТ, МРТ изображений конкретного пациента;
- 4) количественная оценка распределения активности в нескольких временных точках с помощью серийной ПЭТ, ОФЭКТ визуализации или расчетов на основе биокинетической модели, расчет интегральных по времени активностей;
- 5) расчет коэффициентов поглощенной дозы для очагов и органов риска (с помощью таблиц MIRD/ICRP или с помощью прямого моделирования Монте-Карло).

Точность оценки поглощенной дозы зависит от точности решения каждой задачи. “Узким местом” в этой схеме являются пункты 2 и 4, зависящие от точности количественной оценки активности методами визуализации ОФЭКТ и ПЭТ. В литературе представлены различные подходы к расчету поглощенной дозы. Условно можно выделить три схемы. Первая схема, называемая дозиметрией на основе моделей, разработана в результате многолетних исследований двух международных организаций: Международной комиссии по радиационной защите (ICRP) и Медицинским комитетом по дозам внутреннего облучения (MIRD). Эта схема использует референсные математические модели анатомии пациентов (ICRP). Распределение активности в органах и тканях вносится в референсную модель из клинических количественных ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений или рассчитывается на основе биокинетических моделей. Очаговые поражения вносятся в виде сфер. Значения S-факторов (схема MIRD) или удельной поглощенной фракции SAF (схема ICRP), заранее рассчитанные и табулированные для референсных моделей, позволяют быстро определить поглощенные дозы для различных конфигураций органов источник–мишень [86, 87].

По своей физической сути схемы MIRD и ICRP идентичны, но используют разную терминологию. Значительный прогресс формализма MIRD/ICRP связан с улучшением моделей пациентов. В ранних работах использовались упрощенные фантомы MIRD/ICRP [88, 89], в 2009 г. в качестве референсных фантомов ICRP были приняты воксельные фантомы [18], а в 2020 г. было представлено новое поколение

ICRP сеточных референсных фантомов взрослых и детских пациентов [19, 20].

Вторая схема, называемая пациент-специфической дозиметрией, использует анатомическую и функциональную визуализацию ОФЭКТ/КТ- и ПЭТ/КТ-для построения воксельной анатомической модели конкретного пациента и воксельного пространственно-временного распределения активности в его теле. Количественная оценка биокинетического распределения активности в нескольких временных точках осуществляется на основе планарных и ОФЭКТ/КТ- или ПЭТ/КТ-изображений пациента. Для расчета поглощенной дозы используется метод прямого моделирования Монте-Карло на уровне вокселей.

Третья схема представляет комбинированный подход, при котором расчеты поглощенных доз выполняются с помощью прямого моделирования Монте-Карло, но при этом используются готовые анатомические модели ICRP или XCAT. Например, в статье [90], автором которой является М. Ljungberg, разработчик наиболее широко применяемой программы расчета Монте-Карло SIMIND, приводятся примеры оценок терапевтической визуализации с использованием различных радионуклидов. В качестве виртуального пациента в этой работе использовался фантом XCAT. Еще один пример комбинированного подхода представлен в работе [91], в которой выполнено моделирование дозиметрического исследования у пациентов после нескольких циклов введения  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. В качестве виртуального пациента использовался референсный фантом ICRP последнего поколения – сеточного типа. Различные локализации метастатических очагов и их активность добавлялись в фантом в качестве карты активности на основе изображений ОФЭКТ реальных пациентов. Затем оценивалось трехмерное распределение дозы в фантоме с помощью прямого моделирования Монте-Карло с использованием программного кода MCNP [33]. Исследования показали эффективность данной методологии оценки дозы и, тем не менее, авторы пришли к выводу, что в дальнейших исследованиях предпочтительнее использовать персонализированные модели на основе ОФЭКТ/КТ- и ПЭТ/КТ-изображений реальных пациентов. В [92] представлен обзор, в котором излагаются основные принципы и методики количественной оценки активности изображения и дозиметрии, с особым акцентом на радиофармацевтические препараты на основе

$^{177}\text{Lu}$ . Однако авторы вносят некоторую путаницу, называя пациент-специфической дозиметрией исследования с использованием реалистичных (но не персонализированных) анатомических фантомов XCAT.

Наиболее продвинутые пациент-специфические схемы расчета поглощенных доз основаны именно на создании персонализированных моделей пациентов, полученных с помощью количественных изображений ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ в нескольких временных точках, и расчете поглощенных доз с помощью прямого моделирования методом Монте-Карло. В работе [93] представлена схема индивидуализированного расчета на основе Монте-Карло дозовых распределений у пациентов, проходящих исследования ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Персонализированная модель пациента была создана с помощью сегментации изображений КТ, а распределение активности в органах и тканях задавалось из изображений ПЭТ. Для расчета кумулятивной активности использовалась биокинетическая модель, созданная из временных изображений ПЭТ/КТ. Оценка поглощенных доз осуществлялась прямым моделированием Монте-Карло с использованием программного кода vGATE версии 8.1. Развитая методология была применена к группе пациентов, прошедших исследования FDG-PET. Полученные результаты распределения поглощенных доз сравнивались с расчетами для референсного фантома ICRP и были обнаружены существенные различия между индивидуализированными дозами и расчетами доз на основе фантома ICRP. Общие проблемы пациент-специфической дозиметрии при радионуклидной терапии обсуждаются в работе [94].

В российских медицинских центрах также проводятся исследования, направленные на повышение точности расчетов поглощенных доз и их практическое применение при радионуклидной терапии. В работе [95] и других статьях данной исследовательской группы разработан универсальный подход к расчету поглощенных доз внутреннего облучения бета-частицами и гамма-излучением в широком диапазоне энергий. Эти расчеты используют заранее насчитанные полиномиальные функции, описывающие распределение поглощенной энергии в гомогенной биоткани вокруг точечных источников. Расчет распределения поглощенной энергии выполнен методом Монте-Карло с использованием одного из вариантов кода MCNP. Для расчета поглощенных доз при-

нята схема MIRD. Определение количественных значений удельных активностей в очагах и органах риска осуществлялось на основе визуализации ОФЭКТ/КТ с помощью программы Q.Metrix, которая предварительно была верифицирована на физических фантомах человека. Размеры и массы органов и тканей определялись на основе КТ визуализации. Развитый подход использовался для оценки персонализированных поглощенных доз у пациентов, проходящих терапию радиофармпрепаратами  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА и  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА и микросферами альбумина.

Расчеты поглощенной дозы сложны, что ограничивает их использование в клинической практике. В работе [96] предложен простой и практически полезный метод оценки очаговых поглощенных доз внутреннего облучения на основе количественных данных ОФЭКТ/КТ-сканирования реального пациента, которому введен  $\beta$ - $\gamma$ -излучающий терапевтический радиофармпрепарат. В этой оценке заложена разумная физика – ограничением ее точности, как и всех остальных методов расчета поглощенной дозы, является точность количественных значений активности в органах и очагах поражений, полученных методами визуализации ОФЭКТ и ПЭТ. В работе [97] предложенный упрощенный метод расчета использовался для оценки поглощенной дозы внутреннего облучения костных метастазов с использованием РФП  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617.

В работе [98] выполнена оценка поглощенных доз в органах и тканях человека при радионуклидной терапии с использованием  $^{225}\text{Ac}$  для случая высвобождения  $^{225}\text{Ac}$  в теле пациента. Моделирование осуществлялось на основе компартментной модели, включающей 18 камер [99]. Фармакокинетика рассчитывалась с использованием специализированного программного обеспечения SAAM II v2.3 [100]. Расчет поглощенных доз производился с использованием программного кода IDAC-Dose 2.1, краткое описание которого дано в следующем параграфе. Эта работа демонстрирует необходимость развития лицензированного программного обеспечения для дозиметрии в области ядерной медицины.

### 3.2.2. Программное обеспечение для расчета поглощенных доз

Дозиметрия, которая изначально основывалась на упрощенных моделях пациентов и массивных числовых таблицах, переходит к

персонализированному расчету поглощенной дозы. В данном параграфе представлен краткий перечень наиболее известных кодов по расчету поглощенных доз.

Программные коды MIRDOSE и OLINDA/EXM разработаны Майклом Стабиным с использованием моделей пациентов MIRD/ICRP и расчета поглощенной дозы на основе формализма MIRD. Первый программный код MIRDOSE был представлен в 1996 г. [101]. В качестве моделей пациентов использовались стилизованные анатомические фантомы Кристи-Экермана [88]. При практическом применении MIRDOSE возникло много критических замечаний, поэтому программный комплекс MIRDOSE был значительно усовершенствован и получил новое название OLINDA/EXM 1.0 (Organ Level Internal Dose Assessment/ Exponential Modeling) [102]. Обновленная версия OLINDA/EXM 2.0 включает новые антропоморфные и биокинетические модели, что приводит к понятным различиям в оценках поглощенных доз между старыми и новыми версиями этой программы [103].

Программный код MIRDCalc разработан комитетом MIRD для оценки поглощенных доз на уровне органов и суборганных тканей [104]. MIRDCalc реализует схему MIRD для внутренней дозиметрии. Электронная таблица включает в себя значительно расширенную базу данных, содержащую подробную информацию о 333 радионуклидах, 12 референсных моделях фантомов (ICRP), 81 области источника и 48 областях облучения, а также возможность интерполяции между моделями для дозиметрии, специфичной для пациента. Программное обеспечение также включает сферические модели различного состава для дозиметрии опухолей. Программное обеспечение MIRDCalc доступно для бесплатной загрузки ([www.mirdsoft.org](http://www.mirdsoft.org)) и одобрено Обществом ядерной медицины и молекулярной визуализации, США.

Программный код МКРЗ IDAC-Dose1 (Internal Dose Assessment by Computer) был разработан профессором Л. Йоханссоном в Университете Умео (Швеция) в 1987 г. Код IDAC-Dose1.0 основан на стилизованных анатомических фантомах Кристи-Экермана [88]. Улучшенная версия IDAC-Dose2.1 использовала воксельные референсные фантомы [105]. В настоящее время IDAC-Dose2.2 является официальной версией программного обеспечения МКРЗ для расчета эффективной дозы в диагностической ядерной медицине [106]. IDAC-

Dose2.2 рассчитывает поглощенные дозы на основе референсных сеточных фантомов МКРЗ последнего поколения для взрослых и детей. Модуль имеет дополнительный подмодуль, который может интерполировать рассчитанную поглощенную и эффективную дозы на произвольный возраст от 0 до 20 лет или произвольный вес от 3,5 до 73 кг для мужчин и от 3,5 до 64 кг для женщин. Компьютерное программное обеспечение основывает оценки дозы на последних расчетах значений SAF МКРЗ и реализует вычислительную структуру для оценки внутренней дозы. Программа IDAC-Dose является бесплатным программным обеспечением для исследований и доступна для загрузки по адресу <http://www.idac-dose.org>.

Коммерческие программные комплексы (ПК) для расчета поглощенных доз представлены несколькими компаниями. Обзор современного состояния пациент-специфической дозиметрии для радионуклидной терапии, включая обсуждение некоторых коммерческих ПК представлен в статье [107].

Компания Hermes Medical Solutions предлагает набор дозиметрических инструментов Hermia Voxel Dosimetry [108], который может применяться для широкого списка радионуклидов, используемых в терапии и визуализации. Изображения DICOM с камер всех производителей могут использоваться путем автоматической или ручной сегментации для построения цифрового двойника пациента. Кумулятивная активность рассчитывается на уровне вокселя или органа. Для расчета поглощенных доз на уровне вокселей используется быстрый алгоритм Монте-Карло.

Дозиметрия программного обеспечения компании MIM Software [109] включает количественную реконструкцию изображений ОФЭКТ, сегментацию органов и опухолей с использованием платформы автосегментации изображений ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с помощью искусственного интеллекта и расчет поглощенной дозы.

Компания Rapid предлагает программный пакет для количественной реконструкции ОФЭКТ-изображений и использует открытый пакет 3D Slicer, который генерирует 3D карты плотности на основе КТ-изображений и количественные значения распределений активности, полученные с помощью ОФЭКТ в различные моменты времени. Расчет поглощенной дозы выполняется для конкретного пациента, используя прямое моделирование Монте-Карло.

Программное обеспечение Torch, разработанное фирмой Voximetry [110], является дозиметрической платформой, которая используется для оценки поглощенной дозы при радионуклидной терапии. Это амбициозный проект, который обещает осуществить виртуальное лечение методом радионуклидной терапии “одним щелчком мыши” [111]. Используется графический процессор (GPU) для ускорения расчетов методом Монте-Карло. Расчет поглощенной дозы осуществляется на уровне вокселей. Программа Torch развивает моделирование для имитации фармакокинетического поведения радиофармпрепаратов в организме.

Все программные комплексы по дозиметрии основаны на предположении о точной оценке накопленной активности в очагах и органах методами визуализации ОФЭКТ и ПЭТ. Как видно из представленного краткого обзора, программы по оценке поглощенной дозы с открытым доступом используют схемы, основанные на моделях, а все современные коммерческие коды используют наиболее продвинутые пациент-специфические дозиметрические схемы на уровне вокселей.

## Заключение

Развитие ядерной медицины – это путь преодоления многих трудностей, которые на первый взгляд казались непреодолимыми. Преодоление стало возможным исключительно благодаря тесному взаимодействию физиков, математиков и врачей-клиницистов. Разработка персонализированных цифровых моделей (двойников) пациентов, описывающих распределение источников излучения в тканях и органах, моделирование переноса излучения через биологические ткани и системы визуализации и формирования сырых данных, а также развитие математических методов реконструкции 3D изображений позволяют создавать виртуальную реальность для точного моделирования визуализации и оценки поглощенных доз в ядерной медицине. Виртуальные испытания в области ядерной медицины стремительно развиваются, появляется большое количество сертифицированных программных кодов и можно ожидать, что в ближайшие годы эта методология сможет применяться в клинической практике при ведении пациентов и будет оказывать существенную помощь врачам-клиницистам. Важной задачей образования становится под-

готовка медицинских физиков – квалифицированных специалистов, способных работать на основе этой методологии.

## Список литературы

1. Abadi E, Segars WP, Tsui BMW, Kinahan PE, Bottenus N, Frangi AF, Maidment A, Lo J, Samei E. Virtual clinical trials in medical imaging: a review. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2020 Jul; 7 (4): 042805. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.7.4.042805>.
2. Samei E, Abadi E, Bakic P, Bliznakova K, Bosmans H, Carton AK, Frangi AF, Glick S, Lo JY, Kinahan P, Maidment A, Ria F, Sechopoulos I, Segars WP, Tanaka R, Vancoillie L. Virtual imaging trials in medicine: A brief takeaway of the lessons from the first international summit. *Med Phys*. 2025 Mar; 52 (3): 1950-9. <https://doi.org/10.1002/mp.17587>.
3. Abadi E, Barufaldi B, Lago M, Badal A, Mello-Thoms C, Bottenus N, Wangerin KA, Goldburgh M, Tarbox L, Beaucage-Gauvreau E, Frangi AF, Maidment A, Kinahan PE, Bosmans H, Samei E. Toward widespread use of virtual trials in medical imaging innovation and regulatory science. *Med Phys*. 2024 Dec; 51 (12): 9394-404. <https://doi.org/10.1002/mp.17442>.
4. Денисова НВ. Математическое имитационное моделирование в ядерной медицине для оптимизации диагностической точности метода ОФЭКТ/КТ. *Медицинская физика*. 2023; (3): 45-62. <https://doi.org/10.52775/1810-200X-2023-99-3-45-62>.  
Denisova NV. Mathematical simulation modeling in nuclear medicine to optimize the diagnostic accuracy of the SPECT/CT method. *Medical Physics*. 2023; (3): 45-62. <https://doi.org/10.52775/1810-200X-2023-99-3-45-62> (In Russ).
5. Xu XG. An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history. *Phys Med Biol*. 2014 Sep 21; 59 (18): R233-302. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/18/R233>.
6. Kainz W, Neufeld E, Bolch WE, Graff CG, Kim CH, Kuster N, Lloyd B, Morrison T, Segars P, Yeom YS, Zankl M, Xu XG, Tsui BMW. Advances in Computational Human Phantoms and Their Applications in Biomedical Engineering - A Topical Review. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2019 Jan; 3 (1): 1-23. <https://doi.org/10.1109/TRPMS.2018.2883437>.
7. Денисова НВ. Вычислительные фантомы для медицинской радиологии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022; 67 (6): 51-61. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61>.  
Denisova NV. Computational Phantoms for Medical Radiology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022; 67 (6): 51-61. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61> (In Russ).
8. Гурко МА, Денисова НВ. Разработка моделей “виртуальных пациентов” для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ. *ЖТФ*. 2025; 95 (4): 818-29. <https://doi.org/10.61011/JTF.2025.04.60018.225-24>.  
Gurko MA, Denisova NV. Development of “virtual patient” models for simulation tests of the SPECT/CT method. *JTF*. 2025; 95 (4): 818-29. <https://doi.org/10.61011/JTF.2025.04.60018.225-24> (In Russ).
9. Fisher HLJ, Snyder WS. Variation of dose delivered by <sup>137</sup>Cs as a function of body size from infancy to adulthood. *Health Physics Division Annual Progress Report for Period Ending July 31, 1966*. (Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory): 221-28.
10. Kadrmas DJ, Frey EC, Tsui BM. Simultaneous technetium-99m/thallium-201 SPECT imaging with model-based compensation for cross-contaminating effects. *Phys Med Biol*. 1999 Jul; 44 (7): 1843-60. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/7/319>.
11. Segars W.P. Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom. *The University of North Carolina at Chapel Hill ProQuest Dissertations & Theses*, 2001.
12. Segars WP, Sturgeon G, Mendonca S, Grimes J, Tsui BM. 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Med Phys*. 2010 Sep; 37 (9): 4902-15. <https://doi.org/10.1118/1.3480985>.
13. Segars WP, Tsui BMW, Jing Cai, Fang-Fang Yin, Fung GSK, Samei E. Application of the 4-D XCAT Phantoms in Biomedical Imaging and Beyond. *IEEE Trans Med Imaging*. 2018 Mar; 37 (3): 680-92. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2738448>.
14. Kramer R, Zankl M, Williams G, Drexler G. The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods: Part I. The male (ADAM)

- and female (EVA) adult mathematical phantoms. GSF-Report S-885 (Neuherberg: Institut fuer Strahlenschutz, GSF-Forschungszentrum fuer Umwelt und Gesundheit). 1982.
15. Zankl, M., Veit, R., Williams, G., et al. The construction of computer tomographic phantoms and their application in radiology and radiation protection. *Radiat. Environ. Biophys.* 1988; 27: 153-64.
  16. Zankl M, Wittmann A. The adult male voxel model 'GOLEM' segmented from whole-body CT patient data. *Radiat Environ Biophys.* 2001; 40: 153-62.
  17. Marshall EL, Borrego D, Tran T, Fudge JC, Bolch WE. Evaluation of the UF/NCI hybrid computational phantoms for use in organ dosimetry of pediatric patients undergoing fluoroscopically guided cardiac procedures. *Phys Med Biol.* 2018 Mar 1; 63 (5): 055006. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaad1d>.
  18. ICRP, 2009. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. *Ann. ICRP* 39 (2).
  19. ICRP, 2020. Adult mesh-type reference computational phantoms. ICRP Publication 145. *Ann. ICRP* 49 (3).
  20. ICRP 2020 Paediatric computational reference phantoms. ICRP Publication 143 *Ann. ICRP* 49: 1-293.
  21. Zubal IG, Harrell CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi G, Hoffer PB. Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys.* 1994 Feb; 21 (2): 299-302. <https://doi.org/10.1118/1.597290>. PMID: 8177164.
  22. Xu XG, Chao TC, Bozkurt A. VIP-Man: an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys.* 2000 May; 78 (5): 476-86. <https://doi.org/10.1097/00004032-200005000-00003>.
  23. Денисова НВ, Курбатов ВП, Терехов ИН. Математический фантом для моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в ядерной кардиологии. *Медицинская физика.* 2014; (2): 55-62.  
Denisova NV, Kurbatov VP, Terekhov IN. Mathematical phantom for modeling the procedure of examining patients by the SPECT method in nuclear cardiology. *Medical Physics.* 2014; (2): 55-62 (In Russ).
  24. <https://www.slicer.org/>.
  25. Денисова НВ, Терехов ИН. Математическое моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии: расчет планарных изображений. *Медицинская физика.* 2015; (3): 32-9.  
Denisova NV, Terekhov IN. Mathematical modeling of the procedure for examining patients using the SPECT method in cardiology: calculation of planar images. *Medical Physics.* 2015; (3): 32-9 (In Russ).
  26. Sarrut D, Ljungberg M. Monte Carlo Simulation of Nuclear Medicine Imaging Systems. In M. Ljungberg (Ed.), *Handbook of Nuclear Medicine and Molecular Imaging for Physicists: Instrumentation and Imaging Procedures* (1 ed., Vol. 1). 2022 (Series in Medical Physics and Biomedical Engineering).
  27. Zaidi H. Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine (Second Edition) 2022 IOP Publishing <https://dx.doi.org/10.1088/978-0-7503-2694-0>.
  28. Ljungberg M, Strand SE. A Monte Carlo program for the simulation of scintillation camera characteristics. *Comput Methods Programs Biomed.* 1989 Aug; 29 (4): 257-72. [https://doi.org/10.1016/0169-2607\(89\)90111-9](https://doi.org/10.1016/0169-2607(89)90111-9).
  29. Ljungberg M. The SIMIND Monte Carlo program. In: Ljungberg M, Strand SE, King MA, editors. *Monte Carlo calculation in nuclear medicine: Applications in diagnostic imaging.* Bristol and Philadelphia: IOP Publishing; 1998. pp. 145-63.
  30. <https://lucy.app.box.com/s/pf81ri6xihovysvtrjndwgew6zstbwvt>.
  31. Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assi K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol.* 2004 Oct 7; 49 (19): 4543-61. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/19/007>.
  32. Francesc S. The PENELOPE code system. Specific features and recent improvements. *Annals of Nuclear Energy.* 2015; 82: 98-109, <https://doi.org/10.1016/j.anucene.2014.08.007>.
  33. Waeleh N, Saripan MI, Musarudin M, Saad FFA, Mashohor S, Hashim S. Towards efficient Monte Carlo N-Particle simulation of a positron emission tomography (PET) via source volume definition. *Applied Radiation and Isotopes.* 2022; 189 110418, ISSN 0969-8043. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110418>.
  34. [https://depts.washington.edu/simset/html/simset\\_main.html](https://depts.washington.edu/simset/html/simset_main.html).



35. Гурко МА, Денисова НВ. Моделирование сбора "сырых" проекционных данных в одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии. Журнал технической физики. 2022; 92 (5): 747.  
Gurko MA, Denisova NV. The Modelling of the acquiring of "raw" projection data in single-photon emission computed tomography. Technical Physics. 2022; 67 (5): 634-43. <https://doi.org/10.21883/TP.2022.05.53682.264-21> (In Russ).
36. Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. IEEE Trans Med Imaging. 1982; 1 (2): 113-22. <https://doi.org/10.1109/TMI.1982.4307558>.
37. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data. IEEE Transactions on Medical Imaging. 1994; 13 (4): 601-9. <https://doi.org/10.1109/42.363108>.
38. LaCroix KJ, Tsui BMW, Hasegawa BH, Brown JK. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT. IEEE Transactions on Nuclear Science. 1994; 41 (6): 2793-9. <https://doi.org/10.1109/23.340649>.
39. Germano G, Slomka RJ, Berman DS. Attenuation correction in cardiac SPECT: the boy who cried wolf? J Nucl Cardiol. 2007 Jan; 14 (1): 25-35. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.12.317>.
40. Cuocolo A. Attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: still a controversial issue. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct; 38 (10): 1887-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1898-6>.
- [1. Savvopoulos CA, Spyridonidis T, Papandrianos N, Vassilakos PJ, Alexopoulos D, Apostolopoulos DJ. CT-based attenuation correction in Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy is less effective than non-corrected SPECT for risk stratification. J Nucl Cardiol. 2014 Jun; 21 (3): 519-31. <https://doi.org/10.1007/s12350-014-9867-7>.
42. Tsai LL, Donohoe KJ, Stokes MK, Hauser TH, Kolodny GM, Hill TC, Parker JA. Sources of apical defects on a high-sensitivity cardiac camera: experiences from a practice performance assessment. J Nucl Med Technol. 2013 Sep; 41 (3): 197-202. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.124198>.
43. Apostolopoulos DJ, Savvopoulos C. What is the benefit of CT-based attenuation correction in myocardial perfusion SPET? Hell J Nucl Med. 2016 May-Aug; 19 (2): 89-92. <https://doi.org/10.1967/s0024499100360>.
44. Denisova NV, Ansheles AA. A study of false apical defects in myocardial perfusion imaging with SPECT/CT. Biomed. Phys. Eng. Express. 2018; 065018. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aae414>.
45. Bronnikov AV. Approximate reconstruction of attenuation map in SPECT imaging. IEEE Transactions on Nuclear Science. 1995; 42 (5): 1483-8. <https://doi.org/10.1109/23.467945>.
46. Shanbhag AD, Miller RJH, Pieszko K, Lemley M, Kavanagh P, Feher A, Miller EJ, Sinusas AJ, Kaufmann PA, Han D, Huang C, Liang JX, Berman DS, Dey D, Slomka RJ. Deep Learning-Based Attenuation Correction Improves Diagnostic Accuracy of Cardiac SPECT. J Nucl Med. 2023 Mar; 64 (3): 472-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264429>.
47. Prieto Canalejo MA, Palau San Pedro A, Geronazzo R, Minsky DM, Juarez-Orozco LE, Namiyas M. Synthetic Attenuation Correction Maps for SPECT Imaging Using Deep Learning: A Study on Myocardial Perfusion Imaging. Diagnostics (Basel). 2023 Jun 29; 13 (13): 2214. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132214>.
48. Yang P, Zhang Z, Wei J, Jiang L, Yu L, Cai H, Li L, Guo Q, Zhao Z. Deep learning-based CT-free attenuation correction for cardiac SPECT: a new approach. BMC Med Imaging. 2025 Feb 4; 25 (1): 38. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01570-y>.
49. Hutton BF, Buvat I, Beekman FJ. Review and current status of SPECT scatter correction. Phys Med Biol. 2011 Jul 21; 56 (14): R85-112. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/14/R01>.
50. Beekman FJ, Kamphuis C, Frey EC. Scatter compensation methods in 3D iterative SPECT reconstruction: a simulation study. Phys Med Biol. 1997 Aug; 42 (8): 1619-32. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/8/011>.
51. Zaidi H, Koral KF. Scatter modelling and compensation in emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 May; 31 (5): 761-82. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1495-z>.
52. Dewaraja YK, Ljungberg M, Fessler JA. 3-D Monte Carlo-Based Scatter Compensation in Quantitative I-131 SPECT Reconstruction. IEEE Trans Nucl Sci. 2006; 53 (1): 181. <https://doi.org/10.1109/TNS.2005.862956>.
53. Asmi H, Bentayeb F, Bouzekraoui Y, Bonutti F, Douama S. Energy Window and Collimator

- Optimization in Lutetium-177 Single-photon Emission Computed Tomography Imaging using Monte Carlo Simulation. *Indian J Nucl Med.* 2020 Jan-Mar; 35 (1): 36-9. [https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM\\_121\\_19](https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_121_19).
54. Xiang H, Lim H, Fessler JA, Dewaraja YK. A deep neural network for fast and accurate scatter estimation in quantitative SPECT/CT under challenging scatter conditions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Dec; 47 (13): 2956-67. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04840-9>.
  55. Laurent B, Bousse A, Merlin T, Nekolla S, Vsvikis D. PET scatter estimation using deep learning U-Net architecture. *Phys Med Biol.* 2023 Mar 10; 68 (6). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac9a97>.
  56. Mansouri Z, Salimi Y, Wolf NB, Mainta I, Zaidi H. CT-free attenuation and Monte-Carlo based scatter correction-guided quantitative 90Y-SPECT imaging for improved dose calculation using deep learning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2025 Jul; 52 (9): 3484-99. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07191-5>.
  57. Formiconi AR. Geometrical response of multi-hole collimators. *Phys Med Biol.* 1998 Nov; 43 (11): 3359-79. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/11/013>.
  58. Frey EC, Tsui BMW. (2006). Collimator-Detector Response Compensation in SPECT. In: Zaidi, H. (eds) *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/0-387-25444-7\\_5](https://doi.org/10.1007/0-387-25444-7_5).
  59. Polson LA, Esquinas P, Kurkowska S, Li C, Sheikhzadeh P, Abbassi M, Farzanehfars, Mirabedian S, Uribe C, Rahmim A. Computationally efficient collimator-detector response compensation in high energy SPECT using 1D convolutions and rotations. *Phys Med Biol.* 2025 Jan 10; 70 (2). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ada10a>.
  60. Polson L, Rahmim A, Uribe C. Quantitative Ac-225 SPECT Imaging and Reconstruction: What Photopeak Should We Use? *Journal of Nuclear Medicine.* 2025; 66 (supplement 1) 252208.
  61. Tsutsui Y, Awamoto S, Himuro K, Umezue Y, Baba S, Sasaki M. Edge Artifacts in Point Spread Function-based PET Reconstruction in Relation to Object Size and Reconstruction Parameters. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017 Spring; 5 (2): 134-43. <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2017.8802>.
  62. Armstrong IS, Kelly MD, Williams HA, Matthews JC. Impact of point spread function modelling and time of flight on FDG uptake measurements in lung lesions using alternative filtering strategies. *EJNMMI Phys.* 2014 Dec; 1 (1): 99. <https://doi.org/10.1186/s40658-014-0099-3>.
  63. Nuyts J. Unconstrained image reconstruction with resolution modelling does not have a unique solution. *EJNMMI Phys.* 2014 Dec; 1 (1): 98. <https://doi.org/10.1186/s40658-014-0098-4>.
  64. Нестерова АВ, Денисова НВ. "Подводные камни" на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. *ЖТФ.* 2022; 92 (7): 1018-27. <https://doi.org/10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21>.  
Nesterova AV, Denisova NV. "Pitfalls" in the path of quantitative assessment of the severity of oncological lesions in diagnostic nuclear medicine. *Technical Physics.* 2022; 67 (7): 846-54. <https://doi.org/10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21> (In Russ).
  65. Dickson JC, Armstrong IS, Gabica PM et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023; 50: 980-95. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06028-9>.
  66. Gnesin S, Leite Ferreira P, Malterre J, Laub P, Prior JO, Verdun FR. Phantom Validation of Tc-99m Absolute Quantification in a SPECT/CT Commercial Device. *Comput Math Methods Med.* 2016; 4360371. <https://doi.org/10.1155/2016/4360371>.
  67. Peters SMB, van der Werf NR, Segbers M, van Velden FHP, Wierds R, Blokland KJAK, Konijnenberg MW, Lazarenko SV, Visser EP, Gotthardt M. Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and multi-vendor phantom study. *EJNMMI Phys.* 2019 Dec 26; 6 (1): 29. <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0268-5>.
  68. Piwowarska-Bilska H, Supinska A, Birkenfeld B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging? *EJNMMI Phys.* 2022 Feb 5; 9 (1): 8. <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00434-6>.
  69. Marquis H, Schmidtlein CR, Nijs R, Gabica PM, Gustafsson J et al. MIRD Pamphlet No. 32: A MIRD Recovery Coefficient Model for Resolution Characterization and Shape-Specific

- Partial-Volume Correction Journal of Nuclear Medicine. 2025; 66 (3): 457-65. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268520>.
70. Leube J, Claeys W, Gustafsson J, Salas-Ramirez M, Lassmann M, Koole M, Tran-Gia J. Position dependence of recovery coefficients in  $^{177}\text{Lu}$ -SPECT/CT reconstructions - phantom simulations and measurements. EJNMMI Phys. 2024 Jun 28; 11 (1): 52. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00662-y>.
71. Liu Y, Lu Z, Chen G, Shi K, Mok GSP. Partial volume correction for Lu-177-PSMA SPECT. EJNMMI Phys. 2024 Nov 12; 11 (1): 93. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00697-1>.
72. Нестерова АВ, Денисова НВ, Минин СМ, Анашбаев ЖЖ, Усов ВЮ. Определение поправочных коэффициентов при количественной оценке костных патологических очагов методом гамма-эмиссионной томографии. Computer research and Modeling. 2025. (принята в печать).  
Nesterova AV, Denisova NV, Minin SM, Anashbaev ZhZh, Usov VYu. Determination of correction factors in quantitative assessment of bone pathological foci by gamma emission tomography. Clinical research and Modeling. 2025. (accepted for publication).
73. Bertero M., Boccacci P., Ruggiero V. Inverse Imaging with Poisson Data. 2018; IOP Publishing. <https://dx.doi.org/10.1088/2053-2563/aae109>.
74. Geman S, Geman D. Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions, and the Bayesian restoration of Images. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 1984; 6: 721-41. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.1984.4767596>.
75. Nuyts J, Fessler JA. A penalized-likelihood image reconstruction method for emission tomography, compared to postsmoothed maximum-likelihood with matched spatial resolution. IEEE Trans Med Imaging. 2003 Sep; 22 (9):1042-52. <https://doi.org/10.1109/TMI.2003.816960>.
76. Denisova N. Bayesian Maximum-A-Posteriori Approach with Global and Local Regularization to Image Reconstruction Problem in Medical Emission Tomography. Entropy. 2019; 21: 1108. <https://doi.org/10.3390/e21111108>.
77. Ross S. Q.Clear GE Healthcare. 2014.
78. Yoshii T, Miwa K, Yamaguchi M, Shimada K, Wagatsuma K, Yamao T, Kamitaka Y, Hiratsuka S, Kobayashi R, Ichikawa H, Miyaji N, Miyazaki T, Ishii K. Optimization of a Bayesian penalized likelihood algorithm (Q.Clear) for  $^{18}\text{F}$ -NaF bone PET/CT images acquired over shorter durations using a custom-designed phantom. EJNMMI Phys. 2020 Sep 11; 7 (1): 56. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00325-8>.
79. Miwa K, Yoshii T, Wagatsuma K, Nezu S, Kamitaka Y, Yamao T, Kobayashi R, Fukuda S, Yakushiji Y, Miyaji N, Ishii K. Impact of  $\gamma$  factor in the penalty function of Bayesian penalized likelihood reconstruction (Q.Clear) to achieve high-resolution PET images. EJNMMI Phys. 2023 Jan 22; 10 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00527-w>.
80. Yang F, Lei B, Zhou Z, Song TA, Balaji V, Dutta J. AI in SPECT Imaging: Opportunities and Challenges. Semin Nucl Med. 2025 May; 55 (3): 294-312. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2025.03.005>.
81. Reader AJ, Pan B. AI for PET image reconstruction. Br J Radiol. 2023 Oct; 96 (1150): 20230292. <https://doi.org/10.1259/bjr.20230292>.
82. Liu H, Zhang Y, Lyu Z, Cheng L, Gao L, Wu J, Liu Y. Investigation of a deep learning-based reconstruction approach utilizing dual-view projection for myocardial perfusion SPECT imaging. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2025 Feb 25; 15 (1): 15-27. <https://doi.org/10.62347/MLFB9278>. PMID: 40124765; PMCID: PMC11929010.
83. Sgouros G, Bolch WE, Chiti A, et al. ICRU REPORT 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of the ICRU. 2022; 21 (1): 1-212. <https://doi.org/10.1177/14736691211060117>.
84. Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Вазенина Д.А., Сысоев Д.С., Водоватов А.В., Чипига Л.А., Рыжов С.А., Петрякова А.В. Методы дозиметрического планирования в радионуклидной терапии. Часть 2: уровни планирования. Лучевая диагностика и терапия. 2022; 13 (4): 16-26. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-16-26>.  
Stanzhevskii A.A., Maistrenko D.N., Vazhenina D.A., Sysoev D.S., Vodovатов A.V., Chipiga L.A., Ryzhov S.A., Petryakova A.V. Methods of dosimetry-based treatment planning in radiopharmaceutical therapy. Part 2: Planning levels. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2022; 13 (4): 16-26. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-16-26> (In Russ).

85. Yusufaly T, Roncali E, Brosch-Lenz J, Uribe C, Jha AK, Currie G, Dutta J, El-Fakhri G, McMeekin H, Pandit-Taskar N, Schwartz J, Shi K, Strigari L, Zaidi H, Saboury B, Rahmim A. Computational Nuclear Oncology Toward Precision Radiopharmaceutical Therapies: Current Tools, Techniques, and Uncharted Territories. *J Nucl Med*. 2025 Apr 1; 66 (4): 509-15. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.267927>.
86. Zanzonico P. The MIRD Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry: A Review. *J Nucl Med Technol*. 2024 Jun 5; 52 (2): 74-85. <https://doi.org/10.2967/jnmt.123.265668>.
87. Wesley E, Bolch, Keith F, Eckerman, George Sgouros and Stephen R. Thomas MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of Nomenclature *Journal of Nuclear Medicine* March 2009, 50 (3) 477-84; <https://doi.org/https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>.
88. Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory; 1987.
89. ICRP Publication 23: Reference Man: Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics. 1975.
90. Ljungberg M. Monte Carlo simulations for therapy imaging. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2011; 317 012016 <https://doi.org/10.1088/1742-6596/317/1/012016>.
91. Ribes V, Oliver S, Juste B, Miry R, Verdъ G. Towards personalized patient 3D Monte Carlo dosimetry for Lu-177-PSMA prostate treatments. *Radiation Physics and Chemistry*. 2024; 223111890, ISSN 0969-806X, <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2024.111890>.
92. Ramonaheng K, Qebetu M, Ndlovu H, Swane-poel C, Smith L, Mdanda S, Mdlophane A, Sathekge M. Activity quantification and dosimetry in radiopharmaceutical therapy with reference to <sup>177</sup>Lutetium. *Front Nucl Med*. 2024 Mar 28; 4: 1355912. <https://doi.org/10.3389/fnume.2024.1355912>.
93. Neira S, Guiu-Souto J, Dnaz-Botana P, Pais P, Fernandez C, Pubul V, Ruibal A, Candela-Juan C, Gago-Arias A, Pombar M, Pardo-Montero J. Quantification of internal dosimetry in PET patients: individualized Monte Carlo vs generic phantom-based calculations. *Med Phys*. 2020 Sep; 47 (9): 4574-88. <https://doi.org/10.1002/mp.14344>.
94. Bednarz B. Theranostics and Patient-Specific Dosimetry. *Semin Radiat Oncol*. 2023 Jul; 33 (3): 317-26. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2023.03.011>.
95. Степаненко ВФ, Петриев ВМ, Каприн АД, Иванов СА, Шегай ПВ и др. Персонализированная дозиметрия внутреннего облучения опухолевых образований и органов риска пациентов: разработка и реализация методического базиса для дозиметрического обеспечения клинических исследований терапевтических радиофармпрепаратов. *Радиация и риск*. 2023; 32 (1): 156-67.
96. Наркевич БЯ, Крылов АС, Рыжков АД. Упрощенный способ расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии. *Медицинская физика*. 2023; (1): 43-56. Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD. A simplified method for calculating internal doses of bone metastases during radionuclide therapy. *Medical Physics*. 2023; (1): 43-56 (In Russ).
97. Наркевич БЯ, Крылов АС, Рыжков АД, Гелиашвили ТМ. Дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023; 6 (2): 66-84. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-66-84>. Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD, Gelashvili TM. Dosimetric Support of Radionuclide Therapy. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023; 6 (2): 66-84. (In Russ) <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-66-84>.
98. Петрова АЕ, Чипига ЛА, Водоватов АВ, Станжевский АА, Майстренко ДН, Лумпов АА, Синюхин АБ, Бойков ИВ, Рамешвили ТЕ. Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида-метки при проведении радионуклидной терапии с <sup>225</sup>Ac. *Радиационная гигиена*. 2022; 15 (1): 120-31. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131>. Petrova A.E., Chipiga L.A., Vodovatov A.V., Stanzhevsky AA, Maystrenko DN, Lumpov AA, Sinyukhin AB, Boykov IV, Rameshvili TE. Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with <sup>225</sup>Ac. *Radiation Hygiene*. 2022; 15 (1): 120-31 (In Russ). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131>.
99. Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, Etherington G, Blanchardon E, Smith T, Ratia G, Melo D, Fell TP,

- Berkovski V, Harrison JD. ICRP Publication 141: Occupational Intakes of Radionuclides: Part 4. Ann ICRP. 2019 Dec; 48 (2-3): 9-501. <https://doi.org/10.1177/0146645319834139>.
100. Perazzolo S. SAAM II: A general mathematical modeling rapid prototyping environment. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2024 Jul; 13 (7): 1088-102. <https://doi.org/10.1002/psp4.13181>.
101. Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med. 1996 Mar; 37 (3): 538-46.
102. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med. 2005 Jun; 46 (6): 1023-7.
103. Stabin MG. OLINDA/EXM 2-The Next-generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. Health Phys. 2023 May 1; 124 (5): 397-406. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001682>.
104. Kesner AL, Carter LM, Ramos JCO, Lafontaine D, Olguin EA, Brown JL, President B, Jokisch DW, Fisher DR, Bolch WE. MIRD Pamphlet No. 28, Part 1: MIRDcalc-A Software Tool for Medical Internal Radiation Dosimetry. J Nucl Med. 2023 Jul; 64 (7): 1117-24. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264225>.
105. Andersson M, Johansson L, Eckerman K, Mattsson S. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. EJNMMI Res. 2017 Nov 3; 7 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>.
106. Andersson M, Eckerman K, Mattsson S. IDAC-Dose 2.2, an internal dosimetry software for diagnostic nuclear medicine based on the latest ICRP adult and pediatric reference computational phantoms. EJNMMI Phys. 2025 Jun 13; 12 (1): 56. <https://doi.org/10.1186/s40658-025-00774-z>.
107. Capala J, Graves SA, Scott A, Sgouros G, James SS, Zanzonico P, Zimmerman BE. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources. J Nucl Med. 2021 Dec; 62 (Suppl 3): 3S-11S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262749>.
108. <https://www.hermesmedical.com/our-software/dosimetry/voxel-dosimetry>.
109. <https://go.mimsoftware.com/nuclear-medicine/radiopharmaceutical-therapy>.
110. <https://voximetry.com>.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ИТПМ СО РАН (номер гос. регистрации: 124021400036-7).

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 04.08.2025. **Принята к публикации:** 10.09.2025.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Financing.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 124021400036-7).

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 04.08.2025. **Accepted for publication:** 10.09.2025.