

УДК 004.932
DOI: 10.15827/0236-235X.132.706-713

Дата подачи статьи: 30.04.20
2020. Т. 33. № 4. С. 706–713

Метод автоматического трекинга стволовых клеток по данным магнитно-резонансной томографии

*М.В. Шустова*¹, младший научный сотрудник, *m.v.shustova@gmail.com*

¹ *Институт программных систем им. А.К. Айламазяна РАН, г. Переславль-Залесский, 152021, Россия*

Применение стволовых клеток для терапии тяжелых заболеваний – перспективное направление современных биомедицинских исследований. После трансплантации в места заболеваний стволовые клетки оказывают, предположительно, восстановительный эффект, в том числе уменьшая очаги ишемического поражения мозга после инсульта, но точный механизм воздействия до конца не исследован. Существует острая необходимость в разработке новых эффективных и безопасных подходов к лечению больных путем трансплантации стволовых клеток. Успешное применение клеточной терапии возможно только после глубокого изучения взаимодействия клеток с локальным микроокружением (пути миграции в органы и ткани организма, их влияние на очаги поражения) и разработки алгоритмов эффективного использования стволовых клеток.

Совмещение современных методов магнитно-резонансной томографии и методов научной визуализации делает возможным построение карт миграции и распространения стволовых клеток после трансплантации. Последнее является крайне важным для понимания механизмов действия стволовых клеток при ишемическом инсульте головного мозга для подготовки и планирования клинических испытаний. Для решения задачи трекинга стволовых клеток требуется наличие соответствующего инструментария. На сегодняшний день разработано большое количество программных средств обработки и анализа биомедицинских данных, однако их недостаточно для автоматического отслеживания путей миграции стволовых клеток и динамики изменения области ишемического поражения. Существует необходимость в разработке новых средств для решения этих задач.

Настоящая работа посвящена автоматическому трекингу скоплений мезенхимальных стволовых клеток, трансплантированных в ишемизированный головной мозг лабораторных животных. Формализация решения сведена к транспортной задаче. Наиболее вероятное движение скоплений визуализируется с помощью средств когнитивной графики. Одновременно с трекингом стволовых клеток выполняется моделирование области ишемического поражения. Разработанный инструментарий обеспечивает проведение расчетов, связанных с унификацией представления головного мозга различных особенностей для последующего измерения поврежденных областей, а также выполнение глубокой обработки и когнитивной визуализации, связанной с научной подсветкой областей интереса исследователя.

Результаты моделирования и измерений проанализированы на предмет влияния трансплантированных клеток на очаги ишемического инсульта головного мозга. Анализ с применением разработанного инструментария показал, что скопления стволовых клеток действительно мигрируют в область ишемического поражения, а объем очага ишемии со временем уменьшается.

Ключевые слова: *обработка изображений, транспортная задача, когнитивная графика, магнитно-резонансная томография, трекинг, ишемический инсульт, мезенхимальные стволовые клетки, хоуминг.*

Существует множество нерешенных задач в области клеточной терапии, которая является перспективным направлением в регенеративной медицине. Проводятся исследования по трансплантации *мезенхимальных стволовых клеток* (МСК) реципиентам с различными тяжелыми заболеваниями, направленные на изучение влияния МСК на восстановительные процессы. Отмечаются положительные тенденции при применении стволовых клеток в лечении многих тяжелых заболеваний [1–3].

Одна из задач экспериментальных исследований в области клеточной терапии – изучение особенностей движения и хоуминга стволовых клеток при их трансплантации в головной мозг, пораженный ишемическим инсультом, поскольку инсульты занимают одно из первых мест в мире среди причин смерти и первичной инвалидности [4]. Необходимо выяснить, действительно ли трансплантированные МСК перемещаются в направлении очага ишемии и влияют ли стволовые клетки на его

объем. Для решения этой задачи врачи-исследователи должны владеть некоторым базовым инструментарием, упрощающим работу по изучению и анализу путей миграции МСК. В настоящее время создано большое количество программных средств визуализации биомедицинских данных, предоставляющих различные функциональные возможности: MicroDicom [5], ImageJ [6], 3D Slicer [7], Drishti [8]. Разработаны программные комплексы для обработки и анализа данных томографии: инструменты моделирования AdvantageSim MD, средства AngioCARD с настраиваемыми дескрипторами и редактируемыми окнами отчетности, технологии BRAIN View для легкого и точного анализа информации из различных наборов данных *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) головного мозга, программное решение Integrated Registration для комбинирования и сохранения объемных данных, разных модальностей [9]. Кроме того, разрабатываются методы выделения и визуализации областей интереса по биомедицинским данным на основе интеллектуальных методов анализа многомерных данных. Так, например, для решения задач сегментации по данным томографии активно применяются искусственные нейронные сети [10–13]. Задачи маркировки, определения дефектов и оценки объема субклеточных структур в последовательностях изображений решались в работе [14] с применением моделей DTW, скрытых марковских моделей и полумарковских моделей.

Разработанные на данный момент программные средства обработки биомедицинских данных, безусловно, облегчают работу врача-исследователя, однако для автоматического отслеживания стволовых клеток в условиях ишемического инсульта этих средств пока недостаточно. Так, например, в работе [15] проведены исследования, связанные с анализом распределения МСК с применением томографа, но фактически без привлечения специальных методов научной визуализации и высокопроизводительной обработки, что снижает возможности проведения исследований и ценность полученных данных. Существует необходимость в создании узкоспециализированных инструментов для автоматического трекинга стволовых клеток.

Настоящая работа посвящена решению этой задачи с применением методов когнитивной визуализации областей ишемического поражения и путей миграции скоплений МСК по дан-

ным МРТ. Был разработан инструментарий для выделения и визуализации областей интереса (скоплений МСК и областей ишемического поражения). При создании инструментария применялись разработанные методы автоматического обнаружения областей интереса на МРТ-снимках, основанные на эвристических критериях выделения объектов на сложном фоне и на спектрографическом анализе на основе характерных признаков [16, 17]. Задача автоматического трекинга скоплений МСК, трансплантированных в головной мозг лабораторных крыс, решалась с применением транспортного подхода. Разработанный инструментарий, помимо решения задачи трекинга, упрощает анализ большого объема МРТ-снимков.

Транспортный подход к трекингу скоплений МСК

Трекинг МСК выполнялся на основе решения транспортной задачи [18]. Пусть имеются m пунктов отправления и n пунктов потребления однородного ресурса. В качестве пунктов отправления примем множество скоплений МСК сразу после введения, в качестве пунктов потребления – множество скоплений МСК через несколько дней после введения.

Обозначим через a_i ($i = 1, 2, \dots, m$) запасы ресурса на i -м пункте отправления A_i (сразу после введения МСК), а через b_j ($j = 1, 2, \dots, n$) – количество требуемого ресурса на j -м пункте потребления B_j (через несколько дней после введения МСК). Под ресурсом будем понимать количество клеток в отдельном скоплении МСК. Обозначим через c_{ij} ($i = 1, 2, \dots, m, j = 1, 2, \dots, n$) стоимость доставки единицы ресурса из i -го пункта отправления в j -й пункт потребления, а через x_{ij} – количество единиц ресурса, перевозимого из i -го пункта отправления в j -й пункт потребления. За стоимость доставки c_{ij} примем расстояние между скоплениями A_i и B_j .

Имеем следующую постановку задачи:

$$F = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n c_{ij} x_{ij} \rightarrow \min$$

при ограничениях

$$\sum_{i=1}^m x_{ij} = b_j \quad (\text{количество ресурса, доставляемого в } j\text{-й пункт});$$

$$\sum_{j=1}^n x_{ij} = a_i \quad (\text{количество ресурса, отправленного из } i\text{-го пункта}), x_{ij} \geq 0 \quad (i = 1, 2, \dots, m, j = 1, 2, \dots, n).$$

Если выполняется условие $\sum_{i=1}^m a_i = \sum_{j=1}^n b_j$, то модель задачи является закрытой, иначе – открытой. В данном случае задача практически всегда является открытой, из-за чего появляется необходимость в приведении ее к закрытому типу. Этого можно добиться с помощью выравнивания баланса между объемами ресурсов на пунктах отправления и пунктах потребления, которое реализуется за счет добавления фиктивного пункта:

– при превышении объема потребляемых ресурсов добавляем пункт отправления A_{m+1} , у которого стоимость доставки $c_{ij} = 0$ для $i = m + 1$, а запас ресурсов $a_{m+1} = \sum_{j=1}^n b_j - \sum_{i=1}^m a_i$;

– при превышении объема отправляемых ресурсов добавляем пункт потребления B_{n+1} , у которого стоимость доставки $c_{ij} = 0$ для $j = n + 1$, а запас ресурсов $b_{n+1} = \sum_{i=1}^m a_i - \sum_{j=1}^n b_j$.

Указанные особенности позволяют воспользоваться методом потенциалов для решения транспортной задачи. Он включает два этапа: получение опорного плана и получение оптимального решения [18].

1-й этап. Получение опорного решения методом минимального элемента. На каждом шаге выбирают клетку таблицы, отвечающую минимальному тарифу, и стараются удовлетворить спрос соответствующего пункта назначения.

2-й этап. Получение оптимального решения методом узловых потенциалов. Известно, что если для некоторого опорного плана транспортной задачи существуют такие числа $\alpha_1, \dots,$

α_m и β_1, \dots, β_n , что $\beta_j - \alpha_i = c_{ij}$ для заполненных клеток (для клеток с $x_{ij} > 0$) и $\beta_j - \alpha_i \leq c_{ij}$ для пустых клеток (для клеток с $x_{ij} = 0$), то такой план является оптимальным [18]. Числа α_i, β_j называются потенциалами, соответственно, пунктов отправления и пунктов назначения.

Решим транспортную задачу для случая, отображенного на рисунке 1. Исходные данные представлены в таблице 1. Здесь задача уже приведена к закрытому типу – объемы отправления оказались меньше объемов потребления, поэтому был добавлен фиктивный пункт отправления A_{10} . Разными оттенками синего и зеленого цветов отображены позиции скоплений МСК сразу после введения в головной мозг, пурпурным цветом – позиции скоплений через 7 дней после введения. В таблице 2 приведены полученные результаты. На рисунке 2 представлена когнитивная визуализация полученного решения транспортной задачи. Желтым цветом выделено скопление МСК через 7 дней после введения, которое оказалось не связанным ни с одним другим скоплением МСК сразу после введения, поскольку данный случай является транспортной задачей открытого типа.

Одновременно с построением траекторий движения МСК отслеживаются пересечения этими траекториями зоны ишемического поражения (рис. 3, зона выделена синим цветом).

Для получения более подробной картины распределения стволовых клеток транспортная задача решалась отдельно для срезов через 3 дня и через 7 дней после введения (соответствующее распределение стволовых клеток в виде ориентированного графа представлено на рисунке (см. <http://www.swsys.ru/uploaded/image/2020-4/2020-4-dop/9.jpg>).

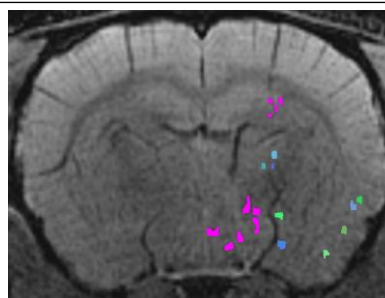


Рис. 1. Исходные (сине-зеленые) и конечные (пурпурные) позиции скоплений стволовых клеток
 Fig. 1. Initial (blue-green) and final (purple) positions of stem cell clusters

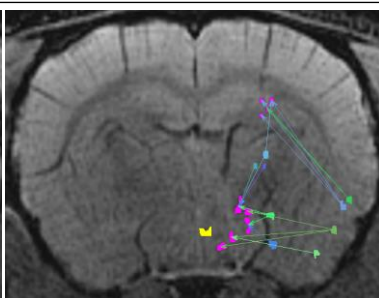


Рис. 2. Когнитивная визуализация решения транспортной задачи
 Fig. 2. Cognitive visualization of the solution to the transport problem

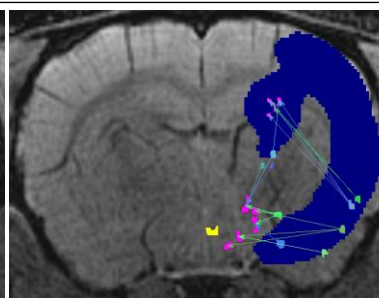


Рис. 3. Пересечение траекторий движения МСК с зоной ишемического поражения
 Fig. 3. The crossing of MSC motion trajectory with the ischemic injury zone

Таблица 1

Исходные данные транспортной задачи

Table 1

The initial data of the transport problem

Пункт отправления	Пункт потребления										
	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	B_6	B_7	B_8	B_9	B_{10}	Запас
A_1	89	89	76	65	86	94	117	129	137	153	118
A_2	108	108	95	84	67	75	98	110	118	134	69
A_3	109	109	96	85	66	74	97	109	117	133	41
A_4	164	164	151	158	197	181	181	257	210	229	103
A_5	174	174	161	150	185	169	169	245	198	217	130
A_6	190	190	177	166	56	40	40	116	69	88	129
A_7	214	214	201	190	170	154	154	230	183	202	116
A_8	238	238	225	214	63	55	44	120	73	92	177
A_9	253	253	240	229	137	121	121	197	150	169	101
A_{10}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	405
Потребности	77	63	58	43	238	151	200	249	152	158	1389

Таблица 2

Решение транспортной задачи

Table 2

The solution to the transport problem

Пункт отправления	Пункт потребления									
	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	B_6	B_7	B_8	B_9	B_{10}
A_1	8	0	0	0	110	0	0	0	0	0
A_2	0	0	0	0	69	0	0	0	0	0
A_3	0	0	0	0	41	0	0	0	0	0
A_4	0	45	58	0	0	0	0	0	0	0
A_5	69	18	0	43	0	0	0	0	0	0
A_6	0	0	0	0	18	88	23	0	0	0
A_7	0	0	0	0	0	63	0	0	51	2
A_8	0	0	0	0	0	0	177	0	0	0
A_9	0	0	0	0	0	0	0	0	101	0
A_{10}	0	0	0	0	0	0	0	249	0	156

Несмотря на наглядность, 2D-визуализация не дает полного представления о возможных передвижениях скоплений стволовых клеток и о текущем состоянии головного мозга в целом. Решение достигается путем перехода к 3D-визуализации.

Анализ динамики изменения областей интереса

В качестве экспериментальных данных использовались снимки головного мозга крысы, пораженного ишемией, полученные сразу после введения стволовых клеток и через 13 дней после введения (см. <http://www.swsys.ru/uploaded/image/2020-4/2020-4-dop/10.jpg> и <http://www.swsys.ru/uploaded/image/2020-4/2020-4-dop/11.jpg>). Снимки были сделаны в режимах T2 (для исследования областей ишемического

поражения) и SWI (для исследования стволовых клеток).

Проведено 3D-моделирование головного мозга лабораторного животного, пораженного ишемическим инсультом. Модели демонстрируют состояние головного мозга животного в разные моменты времени (см. <http://www.swsys.ru/uploaded/image/2020-4/2020-4-dop/12.jpg> и <http://www.swsys.ru/uploaded/image/2020-4/2020-4-dop/13.jpg>).

Также решена транспортная задача в 3D-формате (см. <http://www.swsys.ru/uploaded/image/2020-4/2020-4-dop/14.jpg>). Совмещенное представление ишемического поражения в разные моменты времени и решения транспортной задачи показаны на рисунке 4.

Одновременно с построением объемных моделей областей интереса вычисляются их информативные параметры, такие как пло-

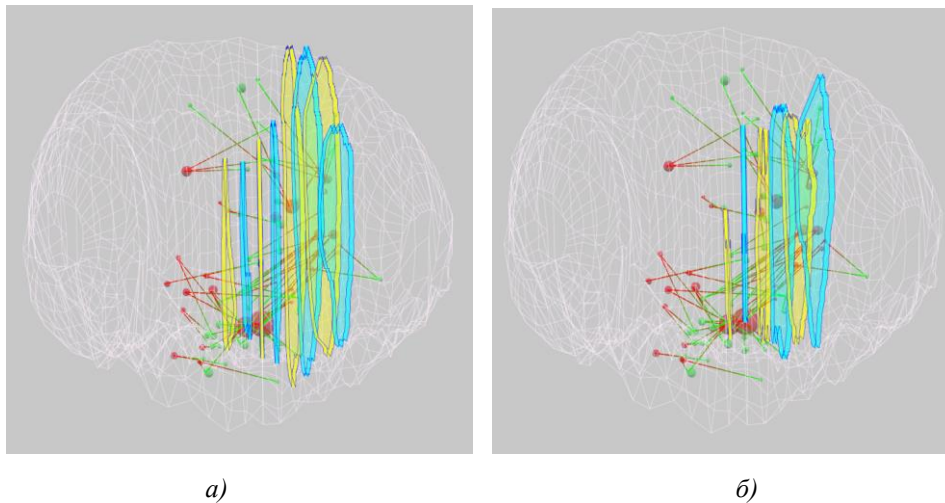


Рис. 4. Совмещенное представление ишемического поражения и решения транспортной задачи: а) состояние мозга в момент введения МСК, б) состояние мозга через 13 дней после введения МСК

Fig. 4. The combined presentation of ischemic injury and the solution to the transport problem: а) the brain state at the time of MSC injection, б) the brain state 13 days after MSC injection

щади, объем головного мозга и области ишемического поражения, а также их процентное соотношение [17]. Сводные результаты выполненных измерений приведены в таблицах 3 и 4. В таблице 3 отражены данные по отдельным срезам МРТ-снимка (срезы, на которых отсутствует ишемическое поражение, не включались в таблицу).

На рисунке 5 показана динамика изменения площадей ишемического поражения по срезам. Очевидно, что очаг ишемии существенно уменьшился за 13 дней, а на некоторых срезах области поражения не были обнаружены (24-й и 31-й срезы).

В таблице 4 отражена общая информация об объеме головного мозга и ишемического поражения.

Заметим, что большая часть стволовых клеток мигрировала в ишемизированный участок мозга. Одновременно с этим данные из таблиц 3 и 4 демонстрируют уменьшение объема ишемического поражения. Таким образом, результаты эксперимента согласуются с врачебными исследованиями по изучению движения и влияния стволовых клеток на очаги ишемического инсульта.

Заключение

Разработанные алгоритмы и программы автоматизации процесса выделения, визуализации и трекинга стволовых клеток позволили обнаружить закономерности движения и хоуминга стволовых клеток после их трансплан-

Статистические данные по отдельным срезам МРТ-снимка

Таблица 3

Table 3

Statistical data for individual sections of an MRI image

Состояние сразу после введения МСК				Состояние через 13 дней после введения МСК			
Срез	Площадь мозга, px	Площадь ишемии, px	Доля повреждения, %	Срез	Площадь мозга, px	Площадь ишемии, px	Доля повреждения, %
24	8055	572	7.1	24	8055	0	0
25	7980	802	10.05	25	7980	324	4.06
26	7882	1117	14.17	26	7882	620	7.87
27	7779	1743	22.41	27	7779	1239	15.93
28	7452	2920	39.18	28	7452	1612	21.63
29	7186	3141	43.71	29	7186	1310	18.23
30	6566	2835	43.18	30	6566	1246	18.98
31	6094	1420	23.3	31	6094	0	0

Таблица 4
Общие статистические данные
Table 4
General statistical data

Состояние после введения МСК	Объем мозга, рх	Объем ишемии, рх	Доля повреждения, %
Сразу	1.81074e+006	141314	7.8
Через 13 дней	1.81074e+006	60568.9	3.34

тации в головной мозг, пораженный ишемическим инсультом. Результаты эксперимента подтвердили предположение, что МСК, мигрируя в область ишемического поражения, оказывают положительное влияние на очаги ишемии. Дальнейшие исследования в данной области могут быть направлены на углубленное изучение специалистами молекулярных меха-

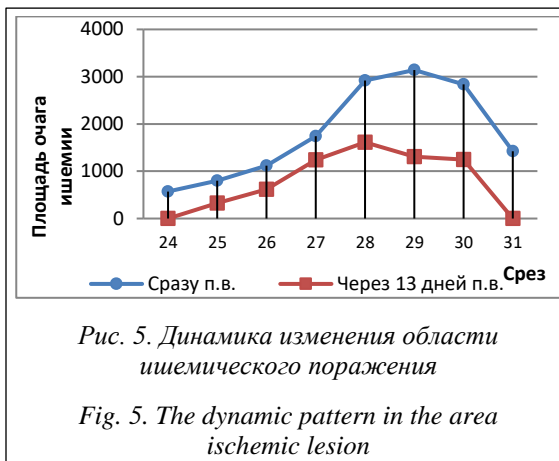


Рис. 5. Динамика изменения области ишемического поражения

Fig. 5. The dynamic pattern in the area ischemic lesion

низмов, лежащих в основе терапевтического действия МСК, и потенциальных побочных эффектов клеточной терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-07002-офи_м.

Автор выражает благодарность члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук Ярыгину К.Н. и кандидату медицинских наук Губскому И.Л. за предоставление экспериментальных данных.

Литература

- Сергеев В.С., Тихоненко Т.И., Буклаев Д.С., Баиндурашвили А.Г., Афанасьев Б.В. Клеточная терапия несовершенного остеогенеза // Гены и клетки. 2016. Т. 11. № 4. С. 22–33.
- Yang J., Jia Zh. Cell-based therapy in lung regenerative medicine. *Regenerative Medicine Research*, 2014, no. 2, art. 7. URL: <https://regenmedres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/2050-490X-2-7> (дата обращения: 25.04.2020). DOI: 10.1186/2050-490X-2-7.
- Гольдштейн Д.В., Фатхудинов Т.Х. Актуальные вопросы клеточной терапии миокарда // Вестн. РАМН. 2012. Т. 67. № 4. С. 16–24. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.194.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Больной после инсульта на приеме у невролога // МС. 2013. № 6. С. 76–83. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolnoy-posle-insulta-na-prieme-u-nevrologa-1> (дата обращения: 25.04.2020).
- MicroDicom – Free DICOM Viewer and Software. URL: <http://www.microdicom.com/> (дата обращения: 27.04.2020).
- ImageJ. URL: <http://imagej.net/> (дата обращения: 27.04.2020).
- 3D Slicer. URL: <https://www.slicer.org/> (дата обращения: 27.04.2020).
- Drishti. URL: <https://github.com/nci/drishti/wiki> (дата обращения: 27.04.2020).
- GE Healthcare. URL: <http://www3.gehealthcare.ru/ru-RU> (дата обращения: 27.04.2020).
- Brebisson A., Montana G. Deep neural networks for anatomical brain segmentation. *IEEE Conf. on CVPRW*, 2015, pp. 20–28. DOI: 10.1109/CVPRW.2015.7301312.
- Moeskops P., Viergever M.A., Mendrik A.M., de Vries L.S., Benders M.J.N.L., Išgum I. Automatic segmentation of MR brain images with a convolutional neural network. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 1252–1261. DOI: 10.1109/TMI.2016.2548501.
- Pereira S., Pinto A., Alves V., Silva C.A. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 1240–1251. DOI: 10.1109/TMI.2016.2538465.
- Milletari F., Navab N., Ahmadi S. V-Net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation. *4th Intern. Conf. on 3DV*, 2016, pp. 565–571. DOI: 10.1109/3DV.2016.79.
- El-Labban A. *Computer Vision for the Analysis of Cellular Activity*. PhD thesis, Oxford University, UK, 2014.
- Tang Y., Zhang C., Wang J., Lin X., Zhang L., Yang Yi, Wang Y. et al. MRI/SPECT/Fluorescent tri-modal probe for evaluating the homing and therapeutic efficacy of transplanted mesenchymal stem cells in a

rat ischemic stroke model. *Advanced Functional Materials*, 2015, vol. 25, no. 7, pp. 1024–1034. DOI: 10.1002/ADFM.201402930.

16. Fralenko V.P., Khachumov M.V., Shustova M.V. Tools for automatically finding and visualizing interest areas in MRI data to support decision making by medical researchers. *Scientific and Technical Information Processing*, 2017, vol. 44, no. 6, pp. 397–405. DOI: 10.3103/S0147688217060053.

17. Фраленко В.П., Шустова М.В., Хачумов М.В. Методы интеллектуальной поддержки работы врача-исследователя при изучении зон ишемического поражения головного мозга и движения мезенхимальных стволовых клеток // *Врач и информационные технологии*. 2018. № 1. С. 68–75.

18. Акулич И.Л. Математическое программирование в примерах и задачах. М.: Высшая школа, 1986. 318 с.

Software & Systems
DOI: 10.15827/0236-235X.132.706-713

Received 30.04.20
2020, vol. 33, no. 4, pp. 706–713

Automatic tracking method of stem cells of the brain by MRI data

*M.V. Shustova*¹, Junior Researcher, *m.v.shustova@gmail.com*

¹ *Program Systems Institute of RAS, Pereslavl-Zalesskiy, 152021, Russian Federation*

Abstract. The use of stem cells for the treatment of serious diseases is a promising area of modern biomedical research. After transplantation to the places of the disease, the stem cells presumably have a restorative effect, including reducing the foci of ischemic brain damage after a stroke, but the exact mechanism of action remains unclear. There is an urgent need to develop new effective and safe approaches to treating patients by stem cell transplantation. The successful use of cell therapy is possible only after a thorough study of the interaction of cells with the local microenvironment (migration paths to organs and tissues of the body, their effect on the lesion sites) and the development of algorithms for the effective use of stem cells.

The combination of modern methods of magnetic resonance imaging and methods of scientific visualization makes it possible to build maps of migration and distribution of stem cells after transplantation. The latter is extremely important for understanding the mechanisms of stem cell action in ischemic stroke of the brain for the preparation and planning of clinical trials. To solve the problem of tracking stem cells, the availability of appropriate tools is required. To date, there are a large number of software tools for processing and analyzing biomedical, but they are not enough to automatically track the pathways of stem cell migration and the dynamics of changes of ischemic stroke foci. There is a need to develop new tools to solve these problems.

This paper concentrates on the automatic tracking of mesenchymal stem cell's clusters transplanted into the brain of laboratory animals affected by an ischemic stroke. The formalization of the solution is reduced to a transportation problem. The most probable movement of clusters is visualized using cognitive graphics. Simultaneously with stem cell tracking, a modeling of the area of the ischemic lesion is performed. The developed toolkit provides calculations related to the unification of the brain representations of various individual animals with the aim of subsequent measurement of damaged areas; performing deep processing and cognitive visualization associated with the scientific highlighting of the areas of interest of the researcher.

The modeling and measurement results were analyzed for the effect of transplanted cells on the ischemic stroke foci. The analysis using the developed tools showed that the stem cell's clusters really migrate to the area of ischemic lesion, and the volume of the ischemic focus decreases with time.

Keywords: image processing, transportation problem, cognitive graphics, magnetic resonance imaging, tracking, ischemic stroke, mesenchymal stem cells, homing.

Acknowledgements. *The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research as part of a scientific project no. 17-29-07002-ofi_m.*

Special thanks are due to a Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D. Yarygin K.N. and Ph.D. (Medicine) Gubsky I.L. for providing experimental data.

References

1. Sergeev V.S., Tichonenko T.I., Buklaev D.S., Baidurashvili A.G., Afanasiev B.V. Cell therapy of osteogenesis imperfect. *Genes and Cells*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 22–33 (in Russ.).
2. Yang J., Jia Zh. Cell-based therapy in lung regenerative medicine. *Regenerative Medicine Research*, 2014, no. 2, art. 7. Available at: <https://regenmedres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/2050-490X-2-7> (accessed April 25, 2020). DOI: 10.1186/2050-490X-2-7.
3. Goldshtein D.V., Fatkhudinov T.Kh. Actual problems of cell therapy for cardiac diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, vol. 67, no. 4, pp. 16–24 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v67i4.194.
4. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Stroke patient seeing a neurologist. *Medical Council*, 2013, no. 6, pp. 76–83. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolnoy-posle-insulta-na-prieme-u-nevrologa-1> (accessed April 25, 2020).
5. *MicroDicom – Free DICOM Viewer and Software*. Available at: <http://www.microdicom.com/> (accessed April 27, 2020).
6. *ImageJ*. Available at: <http://imagej.net/> (accessed April 27, 2020).
7. *3D Slicer*. Available at: <https://www.slicer.org/> (accessed April 27, 2020).
8. *Drishti*. Available at: <https://github.com/nci/drishti/wiki> (accessed April 27, 2020).
9. *GE Healthcare*. Available at: <http://www3.gehealthcare.ru/ru-RU> (accessed April 27, 2020).
10. Brebisson A., Montana G. Deep neural networks for anatomical brain segmentation. *Proc. IEEE Conf. on CVPRW*, 2015, pp. 20–28. DOI: 10.1109/CVPRW.2015.7301312.
11. Moeskops P., Viergever M.A., Mendrik A.M., de Vries L.S., Benders M.J.N.L., Išgum I. Automatic segmentation of MR brain images with a convolutional neural network. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 1252–1261. DOI: 10.1109/TMI.2016.2548501.
12. Pereira S., Pinto A., Alves V., Silva C.A. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 1240–1251. DOI: 10.1109/TMI.2016.2538465.
13. Milletari F., Navab N., Ahmadi S. V-Net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation. *Proc. 4th Intern. Conf. on 3DV*, 2016, pp. 565–571. DOI: 10.1109/3DV.2016.79.
14. El-Labban A. *Computer Vision for the Analysis of Cellular Activity*. PhD thesis, Oxford University, UK, 2014.
15. Tang Y., Zhang C., Wang J., Lin X., Zhang L., Yang Yi, Wang Y. et al. MRI/SPECT/Fluorescent tri-modal probe for evaluating the homing and therapeutic efficacy of transplanted mesenchymal stem cells in a rat ischemic stroke model. *Advanced Functional Materials*, 2015, vol. 25, no. 7, pp. 1024–1034. DOI: 10.1002/ADFM.201402930.
16. Fralenko V.P., Khachumov M.V., Shustova M.V. Tools for automatically finding and visualizing interest areas in MRI data to support decision making by medical researchers. *Scientific and Technical Information Processing*, 2017, vol. 44, no. 6, pp. 397–405. DOI: 10.3103/S0147688217060053.
17. Fralenko V.P., Shustova M.V., Khachumov M.V. Methods of intellectual support of physician-researcher’s work in the study of the zones of ischemic brain injury and movement of mesenchymal stem cells. *Information Technologies for the Physician*, 2018, no. 1, pp. 68–75 (in Russ.).
18. Akulich I.L. *Mathematical Programming in Examples and Problems*. Moscow, 1986, 318 p. (in Russ.).

Для цитирования

Шустова М.В. Метод автоматического трекинга стволовых клеток по данным магнитно-резонансной томографии // Программные продукты и системы. 2020. Т. 33. № 4. С. 706–713. DOI: 10.15827/0236-235X.132.706-713.

For citation

Shustova M.V. Automatic tracking method of stem cells of the brain by MRI data. *Software & Systems*, 2020, vol. 33, no. 4, pp. 706–713 (in Russ.). DOI: 10.15827/0236-235X.132.706-713.