

ОТЧЕТ О ПРОДЕЛАННОЙ РАБОТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБОРУДОВАНИЯ ИВЦНГУ

1. Аннотация

В работе в рамках части проекта, посвященной диагностике биотканей, представлен новый подход к моделированию оптической когерентной томографии (ОКТ) на основе волнового метода Монте-Карло с использованием параболического уравнения Леонтовича - Фока. На ряде модельных примеров реализации ОКТ для оптической модели кожи показаны возможности данного подхода, в частности, учет дифракционных эффектов на объемных, поглощающих микроструктурах; учет эффектов, связанных с изменением амплитудно-фазового профиля пучка, в том числе, при фокусировке линзами сложной формы. Представлено сравнение с подходом к моделированию ОКТ на основе корпускулярного метода Монте-Карло. Предложенный подход допускает обобщение, которое позволяет учесть поляризационные и дисперсионные эффекты, и, соответственно, подбирать оптимальные параметры приборной реализации ОКТ.

Также в работе предложен метод моделирования однонаправленного уравнения Гельмгольца в случайной неоднородной среде –моделирующей биоткань для возможности исследовать поля формируемыми линзами сложной формы в режиме сверхострой фокусировки. Рассмотрен пример фокусировки линзой сферической формы

2.Тема работы

ПРОВЕДЕНИЕ ЗАДЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ БИОФОТОНИКИ И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Проект № НУ 8.1.43.2018 выполняемый в рамках Программы повышения конкурентоспособности томского государственного университета (ТГУ). Мероприятие 8.1 ,

Состав коллектива Лаборатории биофотоники ТГУ

Руководитель проекта

В.В. Тучин

д-р физ.-мат. наук, проф.

Зав. лаб.,

Ю.В.Кистенев

д-р физ.-мат. наук, проф.

Вед. науч. сотр.,

Э.А. Генина

д-р физ.-мат. наук

Вед. науч. сотр.,

В.И. Кочубей

д-р. физ.-мат. наук

Вед. науч. сотр.,

И.В. Меглинский

канд. физ.-мат. наук

Вед. науч. сотр.,

А.Н. Башкатов

канд.физ.-мат. наук

Вед. науч. сотр.,

О.П. Черкасова

канд.физ.-мат. наук

Ст. науч. сотр.,

А.В. Борисов

канд.физ.-мат. наук

Ст. науч. сотр., канд. физ.-мат. наук	_____	Е. А. Сандыкова
Ст. науч. сотр., канд. физ.-мат. наук	_____	А. Д. Булыгин
Мл. науч. сотр., канд. физ.-мат. наук		Д. К. Тучина
Мл. науч. сотр., канд. физ.-мат. наук		П. А. Дьяченко
Мл. науч. сотр., канд. физ.-мат. наук		Е. Н. Лазарева
Мл. науч. сотр., канд. экон. наук		М. В. Мочалов
Мл. науч. сотр.		В. В. Николаев
Мл. науч. сотр.		В. Д. Генин
Мл. науч. сотр.		Д. А. Вражнов
Мл. науч. сотр.		А. С. Абдурашитов
Мл. науч. сотр.		И. Ю. Янина
Старший преподаватель		В. С. Заседатель
Лаборант		А. И. Князькова
Лаборант		Е. С. Сим
Лаборант		М. А. Попова
Лаборант		А. А. Самарина
Лаборант		О. А. Захарова

5. Научное содержание работы

5.1. Постановка задачи

В настоящее время остается высокой смертность населения Российской Федерации от социально значимых неинфекционных заболеваний (около 80% в структуре общей смертности), превышая таковую в экономически развитых странах Европы в 1,5 раза. Для снижения социально-экономических издержек общества необходимы методы и технические средства для быстрой (и, желательно, неинвазивной) диагностики и оценки состояния человека в приемных отделениях больниц, в районных поликлиниках, офисах семейных врачей и т.п. Методы биофотоники являются высоко конкурентными для решения данной задачи в части выявления молекулярных биомаркеров таргетных заболеваний. Разработка предиктивных моделей на основе профилей подобных биомаркеров, которые могут быть положены в основу диагностических правил, требует выявления латентных зависимостей в

экспериментальных данных, что наиболее эффективно реализуется с использованием методов искусственного интеллекта. С учетом этого целью данного этапа НИР является развитие научно-технических основ неинвазивной экспресс-диагностики социально значимых заболеваний с использованием методов морфо-молекулярного имиджинга и машинного обучения. Достижение данной цели будет связано с исследованием оптических параметров биотканей в широком диапазоне длин волн и условий, реализацией «провокационных» тестов, связанных с различием отклика здоровой и патологической тканей при внешних воздействиях. В качестве последних планируется рассмотреть механическое воздействие, локальный нагрев, оптическое просветление ткани (“tissue optical clearing”), предложенное ранее авторами проекта. Подобные тесты потенциально могут привести к лучшему разделению экспериментальных групп в различных состояниях в пространстве признаков и улучшить точность прогностических моделей, которые планируется разработать в рамках проекта с использованием методов машинного обучения. Решение сформулированных задач будет проводиться современными методами биофотоники, включая оптическую когерентную томографию, многофотонную микроскопию, лазерную ИК и ТГц спектроскопию.

С реализацией этих задач и связано выполнение данной НИР.

Одной из целей проекта была развитие методов моделирования оптически когерентной томографии (ОКТ).

5.2. Современное состояние проблемы

Исследование биотканей различными оптическими методами, такими, например, как оптическая когерентная томография, является актуальным направлением исследований в настоящее время [1-4].

Моделирование ОКТ на основе принципов физической оптики (принцип Гюйгенса-Френеля) позволяет описать дифракцию на объемных неоднородностях. Однако, данный подход ограничен условием неизменности профиля пучка, применим для резких границ неоднородностей т.е. для таких плоскостных объектов как полоса, диск, тонкий экран с отверстием и т.п. Методы, основанные на исследовании функций когерентности второго порядка в случайной неоднородной среде, сформулированные в приближении физической оптики, имеют следующие недостатки. Во-первых, они не позволяют моделировать эффекты формирования спекл-шумов, так как статистические свойства спеклов, описываются высшими статистическими моментами светового поля, например, функции когерентности четвертого порядка. Во-вторых, эти методы не учитывают эффекты трансформации профиля пучка при распространении в неоднородной среде. Кроме этого, при решении используются численные методы, что снижает преимущества данного подхода по отношению к физическим моделям, основанным на уравнениях Максвелла.

Численные реализации прямого решения уравнений Максвелла, позволяющие моделировать сложные (профилированные) пучки, применимы для сред с характерными размерами максимум в десятки микрометров вследствие требовательности к вычислительным ресурсам, в то время как метод ОКТ позволяет исследовать биоткани на глубину до нескольких миллиметров. Применяемый для моделирования ОКТ корпускулярный метод Монте-Карло, основанный статистических испытаниях, не позволяет учесть эффекты дифракции. В оптике случайных сред известен подход, основанный на так называемом волновом методе Монте-Карло, который свободен от недостатков корпускулярного подхода. Таким образом одной из цели работы является развитие подхода к моделированию ОКТ на основе волнового метода Моне-Карло с использованием параболического уравнения Леонтовича – Фока.

При этом глубина проникновения излучения в биоткань невелика и составляет не более нескольких миллиметров. Для исследования распространения гауссовых пучков в

биоткани используют параксиальное приближение [5-6], использование которого становится некорректным [7] при фокусировке линзой со значением числовой апертуры больше или равной единице для повышения разрешающих свойств излучения в слое биоткани [8]. Одним из способов определения количественной меры разрешающей способности линзы является энтропия светового поля [9-11]. Уменьшение энтропии светового поля в фокусе путем поиска оптимальных характеристик линз представляет собой важную прикладную задачу. Свойства светового поля в фокусе определяются количественно степенью фокусировки и качественно - формой линзы (например, сферическая линза (рыбий глаз) [12,13]). Распространение световых пучков в регулярных средах при их прохождении через линзы подобного типа, на основе аналитических методов, рассматривалось, например, в работе [13]. Однако для распространения излучения при таком типе фокусировки в биоткани, когда требуется использование модели случайно-неоднородной среды, требуется разработка специальных численных методов. Целью данной работы является создание численной методики исследования распространения светового поля в фокусе линзы сферической формы в случайно-неоднородной среде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matveyev A.L., Matveev L.A., Moiseev A.A., Sovetsky A.A., Gelikonov G.V. and Zaitsev V.Y. // *Laser Physics Letters* – 2019, – V. 16, – No. 8, – 085601
2. Kalkman J. // *International Journal of Optics*, – 2017.
3. Jensen M., Israelsen N. M., Maria M., Feuchter T., Podoleanu A., Bang O. // *Scientific reports*, – 2018, – V. 8, – No. 1.
4. Meglinski I., Kirillin M., Kuzmin V., Myllylä R. // *Optics letters*, – 2008, – V. 33, – No. 14.
5. Pan Y., Birngruber R., Rosperich J., Engelhardt R. // *Applied optics*, – 1995, – V. 34, – No. 28.
6. Smithies D. J., Lindmo T., Chen Z., Nelson J. S., Milner T. E. // *Physics in Medicine & Biology*, – 1998, – V. 43, – No. 10.
7. Yao G., Wang L. V. // *Physics in Medicine & Biology*, – 1999, – V. 44, – No. 9.
8. Kirillin M. Y., Farhat G., Sergeeva E. A., Kolios M. C., Vitkin A. // *Optics letters*, – 2014, – V. 39, – No. 12.
9. Hokr B., Bixler J., Elpers G., Zollars B., Thomas R., Yakovlev V., Scully M. // *Opt. Express*, – 2015, – V. 23, – P. 8699-8705.
10. Thrane L., Yura H.T., Andersen P.E. // *J. Opt. Soc. Am.*, – 2000, – V. 17, – P. 484.
11. Schmitt J.M., Knüttel A. // *J. Opt. Soc. Am.*, – 1997, – V. 14, – No. 6, – P. 1231.
12. Maxwell J.C. *Scientific Papers*. v. 1, Cambr. Univ.Press, 1890
13. Котляр В.В., Мелехин А.С. // *Компьютерная оптика*.-2002, - № 24. — С. 53– 57

5.3. Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы

Для исследования распространения излучения при сверхострой фокусировке будем исходить из скалярного уравнения Гельмгольца:

$$\Delta\psi(r) + k_0^2\psi(r) = 0.$$

Здесь ψ есть комплексная амплитуда поля одной из компонент напряженности $E(r, t)$, что соответствует представлению этой компоненты поля напряженности в форме

$E(\mathbf{r}, t) = \psi(\mathbf{r})e^{-i\omega_0 t}$, где волновое число k_0 выражается через круговую частоту ω_0 по формуле $k_0 = \omega_0 / c$.

Выделим из общего решения данного уравнения решение, соответствующее выбору обхода полюсов в верхней полуплоскости.

Тогда мы можем перейти к эволюционному уравнению, где в роли эволюционной переменной будет выступать дистанция распространения z :

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \psi(z, \mathbf{r}_\perp) + \Delta_\perp \psi(z, \mathbf{r}_\perp) + k_0^2 \psi(z, \mathbf{r}_\perp) = 0. \quad (1)$$

$\mathbf{r}_\perp = (x, y)$ - радиус вектор в плоскости трансверсальной направлению распространения вдоль

z , поперечный лапласиан имеет вид $\Delta_\perp = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$.

Перейдём теперь к рассмотрению однонаправленного уравнения Гельмгольца в случайно неоднородной среде. В этом случае уравнение для поля ψ будет иметь вид:

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \psi(z, \mathbf{r}_\perp) + \Delta_\perp \psi(z, \mathbf{r}_\perp) + k_0^2 \psi(z, \mathbf{r}_\perp) = -k_0^2 (\langle \varepsilon \rangle + \delta\varepsilon) \psi(z, \mathbf{r}_\perp), \quad (2)$$

где $\delta\varepsilon$ - флуктуации диэлектрической проницаемости ε , которая связана с показателем преломления в пренебрежении магнитной восприимчивости среды по формуле $n = \sqrt{\varepsilon}$. Тогда, вводя обозначение

$\langle \delta\tilde{n}(\mathbf{r}) \delta\tilde{n}(\mathbf{r} - \delta\mathbf{r}) \rangle = \int_{\mathbb{R}^3} C(\mathbf{k}) e^{-i\mathbf{k}\delta\mathbf{r}} d\mathbf{k}$, для функции $C(\mathbf{k})$ в соответствии с моделью [15] имеем:

$$C(\mathbf{k}) = C_0 \frac{1}{(1 + l_c^2 \mathbf{k}^2)^{D_f/2}}. \quad (3)$$

Параметры приведенной выше модели следующие: l_c - радиус корреляции, D_f - параметр величины шероховатости флуктуаций показателя преломления, C_0 - характеристика дисперсии флуктуаций показателя преломления. Задание этих параметров определяет тип биоткани [16].

Методы решения

В случае регулярной среды в ряде случаев несложно получить аналитические результаты для коррекции численных расчётов. Перейдём к Фурье представлению по пространственным переменным $\psi(z, \mathbf{r}_\perp) \rightarrow \tilde{\psi}(z, \mathbf{k}_\perp)$:

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\psi}(z, \mathbf{k}_\perp) + (k_0^2 - \mathbf{k}_\perp^2) \tilde{\psi}(z, \mathbf{k}_\perp) = 0.$$

Это уравнение гармонических осцилляторов (\mathbf{k}_\perp - непрерывный индекс, нумерующий осцилляторы). Допущение об однонаправленности соответствует случаю, когда носитель искомой функции локализован внутри области $(k_0^2 - \mathbf{k}_\perp^2) \geq 0$.

Тогда можно выписать решение данного уравнения в виде:

$$\tilde{\psi}(z, \mathbf{k}_\perp) = \tilde{\psi}_0(\mathbf{k}_\perp) e^{iz\sqrt{k_0^2 - k_\perp^2}}; \tilde{\psi}_0(\mathbf{k}_\perp) \equiv \tilde{\psi}(z, \mathbf{k}_\perp)|_{z=0}.$$

Перейдём к рассмотрению частных случаев, когда можно получить некоторые строгие аналитические свойства данного формального решения.

Так в радиальной системе координат получим для искомой функции

$$\psi(z, r) = \pi \int \tilde{\psi}_0(k) J_0(kr) e^{iz\sqrt{k_0^2 - k^2}} dk^2$$

Так, в частности, на оси для начального пучка в форме Гаусса (с обрезанными краями в пространстве волнового вектора):

$$\tilde{\psi}_0(k) = A e^{-\beta k^2} \theta(k^2 - k_0^2),$$

где A - амплитуда светового поля, β - комплексный параметр определяющий размер пучка и степени фокусировки, θ - функция Хевисайда

Тогда на оси пучка получим:

$$\psi(z, r) = \frac{\pi}{2} (-\beta)^{3/2} \left(-\sqrt{\beta} 2e^\beta - iz\sqrt{\pi} e^{(z(1+4i\beta))/(4\beta)} \operatorname{erf}\left(\frac{-\beta + iz/2}{i\beta}\right) + 2e^{iz}\sqrt{\beta} + ie^{-(iz+\beta)} \operatorname{erf}\left(\frac{z/2}{\sqrt{\beta}}\right) z\sqrt{\pi} e^{(z(1+4i\beta))/(4\beta)} \right)$$

Данное решение было использовано для проверки и отладки численных решений, полученных нами в дальнейшем.

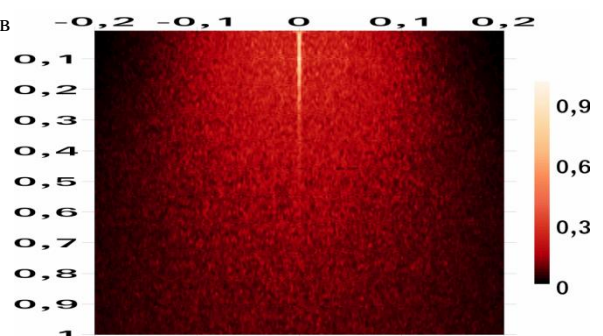
Для численного решения уравнений (1)-(3) использовался метод расщепления по физическим процессам: на каждом шаге вдоль направления распространения последовательно решается задача свободного распространения, затем шаг дифракции чередуется с шагом прохождения фазового экрана, описывающего пространственное распределение показателя преломления среды.

Пример численного моделирования

Модель среды выбиралась со следующими параметрами: $n=1.54$, $l_c = 1.5$ мкм, $D_f = 3.9$.

Начальный профиль пучка задавался в гауссовой форме: $\psi_0(\mathbf{r}_\perp) = e^{-0.5(r_\perp/r_0)^2} e^{-i\varphi(r_\perp/f)}$, где размер пучка r_0 выбирался равным 0.6 мм и характерные масштаб радиуса кривизны фазового фронта f -1мм. В качестве примера была рассмотрена фокусировка сферической линзой. Ниже, на рисунке 1 представлены результаты моделирования распространения светового пучка при фокусировке линзой, формирующей на выходе поле с кривизной поля фазы в форме: $\varphi = 1 - \sqrt{|1 - 2(r_\perp/f)^2|}$,

Рис 1. Распределение поля интенсивности сформированное линзой в форме “рыбий глаз” в случайно неоднородной среде соответствующей модели биоткани в нормированных координатах.



Выводы

В работе разработана численная методология исследования распространения лазерного излучения в биоткани на основе однонаправленного уравнения Гельмгольца. Получено аналитическое решение для частного случая параболической фокусировки гауссова пучка. Приведен пример численного расчёта распространения лазерного излучения в биоткани для случая фокусировки излучения сферической линзой типа рыбий глаз. Предложенная численная методология может быть использована для моделирования визуализации биоткани методом оптической когерентной томографии с целью оптимизации последнего.

6. Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Использование моделирования распространения излучения в биологических средах на базе оборудования ИВЦ НГУ является значимой частью всей работы, поскольку, во-первых, позволяет создать базу для создания алгоритмов машинного обучения, которые бы позволяли удалять шумы на картинах ОКТ. Использование многопроцессорных суперкомпьютеров с этой точки зрения является обязательным условием, поскольку позволяет проводить вычисления с высокой скоростью. И кроме этого строго говоря, в некоторых случаях осуществление некоторых расчетов, результаты которых представлены в наших работах, на персональных компьютерах фактически является невозможным.

7. Перечень публикаций, содержащих результаты работы

- 1) Булыгин А.Д., Землянов А.А. Вариационная формулировка уравнения Шрёдингера с нестационарной нелинейностью и его интегралы движения // Дифференциальные уравнения. 2018. Т. 54. № 10. С. 1420–1424.
- 2) Булыгин А.Д., Землянов А.А. Анализ некоторых свойств нелинейного уравнения Шрёдингера описывающего процесс филаментации // Известия вузов. Физика. 2018. Т.61. № 2. С. 136-141.
- 3) Andrey D. Bulygin Algorithm of the Parallel Sweep Method for Numerical Solution of the Gross–Pitaevskii Equation with Highest Nonlinearities// SUPERCOMPUTING FRONTIERS AND INNOVATIONS VOL5, NO 4 , 2018
- 4) *Andrey D. Bulygin , Denis A. Vrazhnov* A FULLY CONSERVATIVE PARALLEL NUMERICAL ALGORITHM WITH ADAPTIVE SPATIAL GRID FOR SOLVING NONLINEAR DIFFUSION EQUATIONS IN IMAGE PROCESSING//SUPERCOMPUTING FRONTIERS AND INNOVATIONS. Vol 6, No 1 (2019) (DOI: [10.14529/jsfi190103](https://doi.org/10.14529/jsfi190103))
- 5) [Andrey D. Bulygin](#), [Denis A. Vrazhnov](#), [Elena S. Sim](#), [Igor Meglinski](#), and [Yury V. Kistenev](#) "Imitation of optical coherence tomography images by wave Monte Carlo-based approach implemented with the Leontovich–Fock equation," *Optical Engineering* 59(6), 061626 (28 February 2020). <https://doi.org/10.1117/1.OE.59.6.061626>