

# ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

по теме:

Разработка методов скрининговой неинвазивной диагностики вирусных и бактериальных респираторных инфекций с использованием лазерной спектроскопии и методов искусственного интеллекта  
(Промежуточный)

Проект № 075-15-2021-615

Ключевой момент борьбы с вирусными и бактериальными респираторными инфекциями – оперативное выявление людей-носителей инфекций, их изоляция и последующее лечение. Для этого необходимо иметь недорогие по стоимости анализа методы оперативной скрининговой, желательной, неинвазивной диагностики наличия респираторных инфекций. Это возможно при использовании биологических проб, которые могут быть комфортно и неинвазивно собраны и проанализированы, быстрых методов выявления в них характерных биомаркеров, не требующих расходных материалов и реактивов; и программных средств автоматизированного формирования групп риска по отношению к конкретному заболеванию.

Данный проект направлен на разработку методов скрининговой неинвазивной диагностики вирусных и бактериальных респираторных инфекций с использованием лазерной спектроскопии, и методов искусственного интеллекта (ИИ). В соответствии с текущим научно-техническим уровнем разработок в данной области, данное направление представляет высокий научный и практический интерес.

Целью данного этапа являлась создание аналитического центра (лаборатории), оснащенной набором научного оборудования для лазерной спектроскопии, специализированным программным обеспечением, реализующим машинное и глубокое обучение в области создания предиктивных моделей для скрининговой неинвазивной диагностики вирусных и бактериальных респираторных инфекций. Для создания базы данных мы реализуем моделирование распространения излучения в биоткани, что требует привлечение ресурсов вычислительного кластера.

Метрологическое и аналитическое обеспечение НИР включает уникальный комплекс оборудования лазерной молекулярной спектроскопии и молекулярного имиджинга:

- лазерный фотоакустический газоанализатор на основе параметрического генератора света ИК диапазона;
- терагерцовый спектрометр;
- лазерный фотоакустический газоанализатор на основе CO<sub>2</sub> лазера ИК диапазона;
- многофотонный томограф;
- конфокальный рамановский дисперсионный спектрометр терагерцового-ИК диапазонов;
- оптический когерентный томограф;

## Проведение модельных расчетов на вычислительном кластере

Данный раздел посвящен численному моделированию процесса распространения излучения в биологических тканях с использованием параллельных вычислений. Основной задачей являлось формирование модельного образа, описывающего изображение, получаемые экспериментально при использовании технологий спектроскопии комбинационного рассеяния (рамановской), оптической когерентной томографии (ОКТ) и многофотонной микроскопии (МФМ).

Моделирование распространения излучения в биологических тканях проводилось на основе волновых уравнений. Ключевым элементов процессов формирования модельных образов является решение задачи распространения излучения через биологическую ткань. Задача о распространении излучения в среде решалась в двух вариантах: на основе уравнения Леонтовича-Фока (ЛФ) и на основе уравнения однонаправленного распространения Гельмгольца (ОРГ) [18].

Подход на основе ЛФ вычислительно менее затратен по сравнению с ОРГ и применяется в случае параксиального приближения. Подход на основе ОРГ более сложен вычислительно, но более универсален и позволяет учитывать сверхострую фокусировку (уменьшать дистанцию фокусировки). Оба подхода, позволяют учитывать не только волновые свойства излучения, но и сферические аберрации, возникающие как от зондирующего излучения, формируемого линзами сложной формы (аксиконом, фраксиконом и т.п.) при больших числовых апертурах так и от вторичного источника излучения - молекул флуорофора, рамановской рассеивающей среды или рефракции при ОКТ.

Численная реализация задачи нестационарного распространения излучения в нелинейной неоднородной среде возможна методом расщепления по физическим факторам [19]. Применительно к поставленной задаче, данный метод заключается в последовательном решении на каждом шаге задачи распространения в однородном пространстве и задачи комплексного фазового набега для поля излучения при прохождении неоднородного слоя среды. Задача распространения назад к приемнику вторичного сигнала решается аналогично задаче распространения вперед, только с учетом стоксового сдвига длины волны.

По сравнению с моделированием ОКТ, моделирования рамановского рассеяния и флуоресценции должны учитывать особенности этих процессов. Индикатриса комбинационного рассеяния имеет почти сферическую форму либо немного вытянутую форму с провалом в перпендикулярном направлении. Формирование образа на приемнике от вторичного источника, даются в основном фотонами, распространяющимся назад. Если распространяющийся поток фотонов падает под углами меньшим девяносто градусов, то в первом приближении можно считать, что отражающая поверхность является источником

сферической волны в каждой точке с величиной светимости пропорциональной светимости падающего излучения, но со смещенной длиной волны в стоксовую область. Отметим, что возможны реализации и на антистоксовой длине волны. Разрешение по глубине при рамановский микроскопии и в особенности МФМ определяется за счет того, что в фокусе светимость падающего излучения максимальна, т.е. именно излучения из фокуса дает основной вклад в формирование образа на приемнике.

Из сказанного выше следует, что увлечение разрешающей способности формируемых (получаемых) изображений может быть достигнуто за счет управления свойствами излучения в фокусе (продольные и поперечные размеры фокального пятна). На практике это достигается использованием различных линз сложной формы.

## 1 Модель биологической среды, в которой распространяется излучение

Среда с оптической точки зрения характеризуется комплексным показателем преломления  $n$ . Где можно выделить регулярную  $\langle n \rangle$  и случайно неоднородную часть  $\delta \tilde{n}$ , т.е.  $n = \langle n \rangle + \delta \tilde{n}$ . С помощью последней мы моделируются характерные рассеивающие свойства среды [20], описываемые на макроскопическом функцией Герштейна.

В соответствии с фрактальной моделью среды [21] корреляционная функция определяется следующим выражением:

$$\langle \delta \tilde{n}(r) \delta \tilde{n}(r + \delta r) \rangle = \int_{R^3} \frac{C_0}{1 + (l_c k)^{2D_f}} e^{-ikr} dk, \quad (9.1)$$

где  $r$  – радиус-вектор,  $k$  – волновой вектор,  $l_c$ - радиус корреляции,  $D_f$ - параметр характеризующий степень «жесткости» пространственный неоднородности,  $C_0$  – величина дисперсии флуктуаций. Параметры, входящие в (9.1), соотносятся посредством набора интегральных соотношений со стандартными параметрами, входящими в функцию Гриштейна.

Заметим, что среда (биологическая ткань) является многослойной, следовательно, каждому слою можно приписать свой набор соответствующих параметров. При этом на границах раздела слоя среды меняется значения показателя преломления. При этом процесс отражения непосредственно связан с моделью показателя преломления среды и строится через поле показателя преломления среды в соответствии с методикой описанной в следующей работе [20].

## 2 Модель распространения излучения в биологической среде

Пусть  $U$  - комплексная амплитуда одной из компонент напряженности светового поля  $E(r, t)$ , т.е.

$$E(r, t) = U(r) e^{-i\omega_0 t}.$$

Тогда из волнового уравнения для напряженности светового поля несложно получить уравнения Гельмгольца:

$$(\Delta + k_0^2 \varepsilon) U = 0,$$

где  $k_0 = \omega_0 / c$  – волновое число,  $\omega_0$  – несущая частота,  $c$  – скорость света,  $\varepsilon$  – комплексная диэлектрическая проницаемость среды, причем  $\varepsilon(r) = \varepsilon_0 + \delta\varepsilon(r)$  имеет, как и показатель преломления в вышеописанной модели среды, регулярную и случайно неоднородную часть.

Выделим направление вдоль оси  $z$  и перейдем к однонаправленному уравнению Гельмгольца [18] следующего вид:

$$\partial_z^2 U(z, r_{\perp}) = -(\Delta_{\perp} + k_0^2 \varepsilon_0) U(z, r_{\perp}) - k_0^2 \delta\varepsilon U(z, r_{\perp}), \quad (9.2)$$

где  $r_{\perp}$  – радиус-вектор в плоскости перпендикулярной направлению оси  $z$ , и соответственно поперечный лапласиан  $\Delta_{\perp}$  в декартовой системе координат:

$$\Delta_{\perp} = \partial_x^2 + \partial_y^2.$$

Отметим, что подход по численному моделированию подобных моделей на основе метода расщепления по физическим факторам с применением параллельных вычислений реализован и апробирован нами в работе [22].

Проблема генерации случайно неоднородной среды прямым спектральным методом с помощью быстрого преобразования Фурье обусловлена размерами трехмерных массивов, требующими для хранения в оперативной памяти слишком много объема. Одним из возможных способов преодоления этого, является генерации слоя на каждом шаге решения уравнения распространения. При этом в отличие от турбулентности в атмосфере, каждый экран уже не является статистически независимым по дистанции распространения. Мы использовали следующий подход: каждый раз мы строили совокупность плоских псевдослучайных экранов и суммируя их с весом, зависящим от дистанции, генерировали нужный экран, статистически связанный с предыдущим по дистанции распространения. Структурная схема данного алгоритма показана на рисунке 9.1.

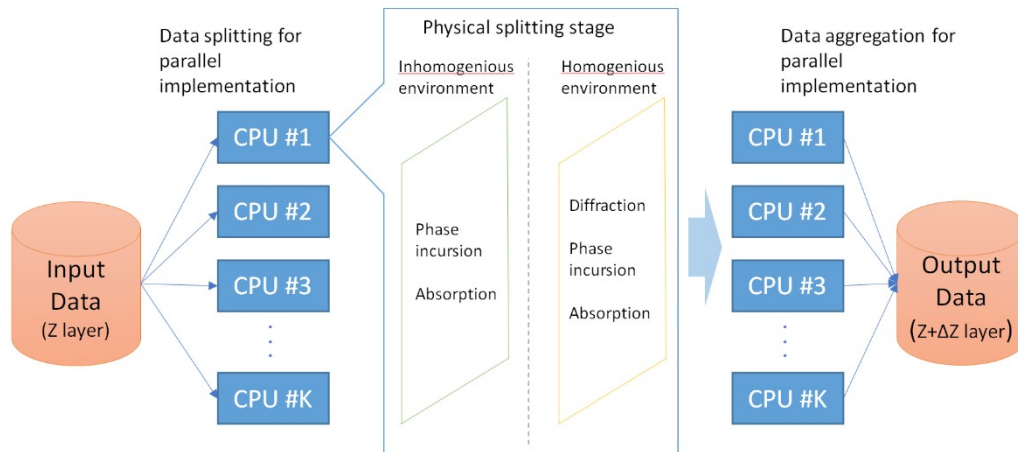


Рисунок 9.1 – Структурная схема данного алгоритма, используемого при параллельных вычислениях

Соответствующая сумма находится в результате проведения нужного количества раз итераций следующего вида:

$$S_{j+1}(k_x, k_y, z) = S_j(k_x, k_y, z) + d k_z \sqrt{a(k_x, k_y, k_z)} e^{i k_z z} \text{noise}(k_x, k_y).$$

Здесь *noise* белый шум,  $a(k_x, k_y, k_z)$  – спектральная функция. Отметим, что от числа итераций будет зависеть результат. На рисунке 9.2 приведено два соответствующих примера.

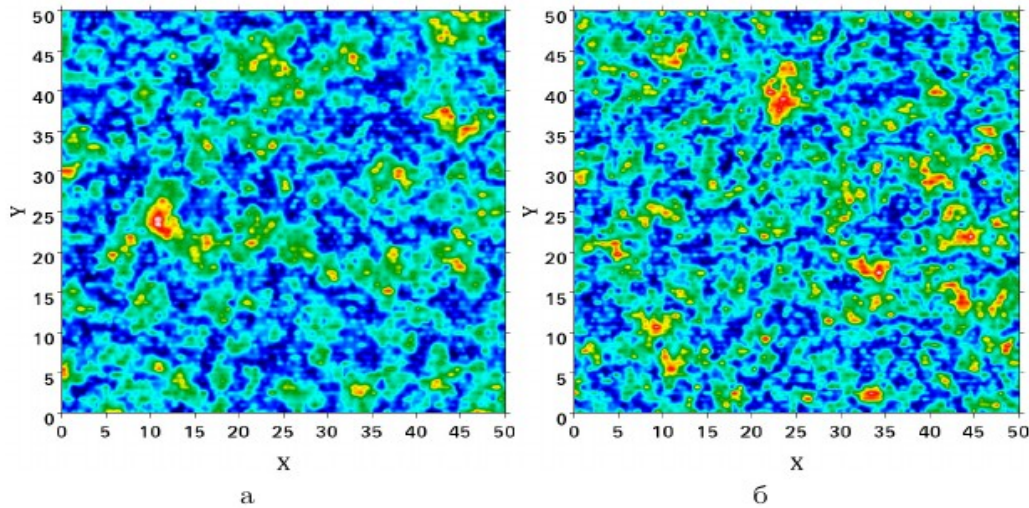


Рисунок 9.2 – Профиль нормированного значения флуктуаций показателя преломления полученной при 4 итерациях – (а) и 128 итерациях – (б). Здесь  $D_f=3$ ,  $l_c=5$  мкм

Из рисунка 9.2 видно, что для профилей поля флуктуаций показателя преломления учет большего числа продольных мод позволяет более подробно прописывать мелкозернистую структуру поля показателя преломления. Действительно, функция спектральной яркости от поперечной составляющей пространственного вектора  $k_{\perp}$  при увеличении величины модуля продольной компоненты  $k_z$  (вектора импульса в квантовомеханическом синтаксисе) становится более полой, и соответственно вклад от

высокочастотных компонент становится более существенным. Вместе с тем при численной реализации задачи распространения учет большого числа продольных компонент существенно увеличивает время численного расчета. Отчасти эту проблему можно решить используя при численной реализации неэквидистантное разбиение спектра пространственных частот по продольной компоненте, увеличивая плотность мод вблизи нулевой компоненты и разрежая сетку на периферии, т.е. в области высокочастотных компонент спектра.

### 3 Фокусировка в однородной биологической ткани

Рассмотрим распространение гауссова пучка, имеющего на входе в среду радиус 100 мкм с длиной фокусного расстояния 300 мкм с параболическим фронтом, в слабо рассеивающей биологической ткани. Среда характеризуется набором макроскопических параметров:  $\mu_s = 5 \text{ мм}^{-1}$  – коэффициент рассеяния,  $\mu_a = 0,015 \text{ мм}^{-1}$  – коэффициент поглощения,  $g = 0,95$  – фактор анизотропии [23, 24], которым можно сопоставить набор параметров функции Гриштейна:  $C_0 = 0,021$ ,  $l_c = 3,2 \text{ мкм}$ ,  $D_f = 3,5$ .

На рисунке 9.3 показаны результаты численного моделирования для логарифма нормированной плотности энергии  $w$ , т.е.  $(\log(1+w))$ .

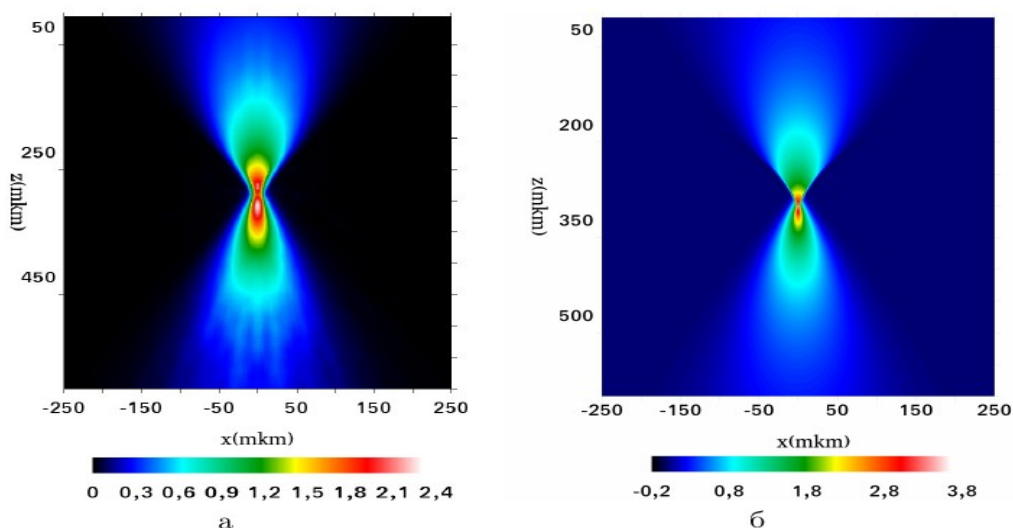


Рисунок 9.3 – Профиль величины  $\log(1+w)$  в зависимости от дистанции распространения (продольный профиль) в среде (а), в воздухе (б)

В поперечных профилях до и после положения фокуса влияние случайно-неоднородной среды более очевидны (рисунок 9.4)

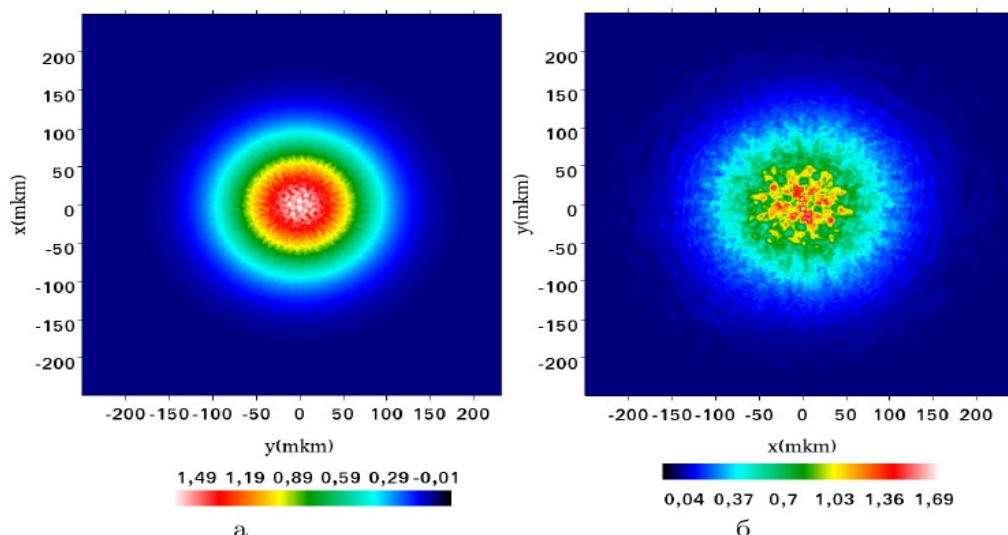


Рисунок 9.4 – Профиль интенсивности в поперечном сечении в среде при  $z=60$  мкм (а), при  $z=570$  мкм (б)

Поперечные распределения поля имеют характерные черты излучения, распространяющегося в случайно-неоднородных средах с формированием спекл структуры, исследование которой может быть полезно для диагностики биологических тканей. Наличие неоднородностей даже в слабо рассеивающей среде размазывают поле вблизи фокуса заметным образом и снижают роль непараксиальных эффектов. Однако для слабо рассеивающих сред они заметны в ассиметричной форме поля вблизи фокуса, и при увеличении апертуры они будут возрастать.

В данном исследовании предложена методика моделирования распространения излучения в биологической ткани при острой фокусировке на основе уравнения Гельмгольца в сформулированном нами однонаправленного приближении. Отметим, что данный подход является продолжением нашей работы [20] где использовали уравнение Леонтовича –Фока для моделирования излучения в биологической ткани, для случаев когда необходим учет непараксиальных эффектов. Также мы предложили методику генерации 2d-случайных фазовых экранов, учитывающих не только поперечную, но и продольную корреляцию.

### Публикации по теме работы

1 Bulygin A. D., Vrazhnov D. A., Sim E. S., Meglinski I., Kistenev Y. V. Imitation of optical coherence tomography images by wave Monte Carlo-based approach implemented with the Leontovich–Fock equation // *Optical Engineering*. – 2020. – Vol. 59. – №6. – P.061626.

2 Buligin A. D. et al. Imitation of ultra-sharp light focusing within turbid tissue-like scattering medium by using time-independent Helmholtz equation and method Monte Carlo // *Fourth*

*International Conference on Terahertz and Microwave Radiation: Generation, Detection, and Applications. – International Society for Optics and Photonics, 2020. – Vol. 11582. – P. 115821N.*



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 3 Global Tuberculosis Report 2017, World Health Organization. – 2017. – ISBN: 978-92-4-156551-6.
- 4 Pareek M. et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review //BMC medicine. – 2016. – Vol. 14. – №. 1. – P. 1-10.
- 5 Thorax-Röntgenuntersuchungen bei Asylsuchenden gemäß §36 Absatz 4 IfSG, Statement of Robert Koch institute, 2015. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose\\_Roentgen-Untersuchungen\\_Asylsuchende.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose_Roentgen-Untersuchungen_Asylsuchende.html) (дата обращения 25.12.2021)
- 6 Tuberculosis in Women, World Health Organization, 2016. URL: [https://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb\\_women\\_factsheet.pdf](https://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb_women_factsheet.pdf) (дата обращения 25.12.2021)
- 7 Collins and Lyne's Microbiological Methods /J.M. Grange, C. Collins, P. Lyne, 7Ed. – CRC Press, 1995. – pp. 512. – ISBN: 0750606533.
- 8 Parish T., Stoker N. G. (ed.). Mycobacteria protocols. – Totowa, NJ : Humana Press, 1998. – Vol. 101.
- 9 Kent P. T., Kubica G. P. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. – US department of health and human services, public health service, Centers for Disease Control, 1985.
- 10 Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and Rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system, World Health Organization, Policy Statement, 2011. –№ WHO/HTM/TB/2013.16. –ISBN:9789241501545.
- 11 Litvinov V. I. et al., RF patent №216 / 2163022.
- 12 Чуви́ров Д. Г., Маркова Т.П., Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – №14. – С.839.
- 13 Зайцев А.А., Синопальников А.И., Грипп: диагностика и лечение // РМЖ. – 2008. – №22. – С. 1494-1502.
- 14 Wan D. Y. et al. Current practice and potential strategy in diagnosing COVID-19 //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2020. – Т. 24. – №. 8. – С. 4548-4553.
- 15 Andryukov B. G. et al. Raman spectroscopy as a modern diagnostic technology for study and indication of infectious agents //Sovremennye Tehnologii v Medicine. – 2019. – Vol. 11. – №. 4 (eng).
- 16 Sas M. A. et al. A novel double-antigen sandwich ELISA for the species-independent detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-specific antibodies //Antiviral research. – 2018. – Vol. 151. – С. 24-26.
- 17 Cho I. H., Ku S. Current technical approaches for the early detection of foodborne pathogens: challenges and opportunities //International journal of molecular sciences. – 2017. – Т. 18. – №. 10. – С. 2078.
- 18 Buligin A. D. et al. Imitation of ultra-sharp light focusing within turbid tissue-like scattering medium by using time-independent Helmholtz equation and method Monte Carlo //Fourth International Conference on Terahertz and Microwave Radiation: Generation, Detection, and Applications. – International Society for Optics and Photonics, 2020. – Vol. 11582. – P. 115821N.
- 19 Марчук Г. И. Методы расщепления для решения нестационарных задач //Журнал вычислительной математики и математической физики. – 1995. – Т. 35. – №. 6. – С. 843-849.
- 20 Bulygin A. D., Vrazhnov D. A., Sim E. S., Meglinski I., Kistenev Y. V. Imitation of optical coherence tomography images by wave Monte Carlo-based approach implemented with the Leontovich–Fock equation // Optical Engineering. – 2020. – Vol. 59. – №6. – P.061626.

21 Glaser A. K., Chen Y., Liu J. T. C. Fractal propagation method enables realistic optical microscopy simulations in biological tissues //Optica. – 2016. – Vol. 3. – №. 8. – P. 861-869.

22 Bulygin A. D., Vrazhnov D. A. A Fully Conservative Parallel Numerical Algorithm with Adaptive Spatial Grid for Solving Nonlinear Diffusion Equations in Image Processing //Supercomputing Frontiers and Innovations. – 2019. – Vol. 6. – №. 1. – P. 14-18.

23 Тучин В. В. Исследование биотканей методами светорассеяния //Успехи физических наук. – 1997. – Т. 167. – №. 5. – С. 517-539.

24 Меглинский И. В. и др. Исследование возможности увеличения глубины зондирования методом отражательной конфокальной микроскопии при иммерсионном просветлении приповерхностных слоев кожи человека //Квантовая электроника. – 2002. – Т. 32. – №. 10. – С. 875-882.

25 Deng X., Gu M. Penetration depth of single-, two-, and three-photon fluorescence microscopic imaging through human cortex structures: Monte Carlo simulation //Applied optics. – 2003. – Vol. 42. – №. 16. – P. 3321-3329.

26 Leray A. et al. Spatially distributed two-photon excitation fluorescence in scattering media: Experiments and time-resolved Monte Carlo simulations //Optics communications. – 2007. – Vol. 272. – №. 1. – P. 269-278.