

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**Бекназарова Саида Сайфудинновна,**

доктор технических наук, профессор кафедры «Телевидение и медиатехнологии» Ташкентского университета информационных технологий имени Мухаммада аль-Хорезми,

**Халикова Насиба Юнусовна,**

докторант Ташкентского университета информационных технологий имени Мухаммада аль-Хорезми

**Аннотация.** Предмет исследования. Исследованы основные подходы к математическому моделированию процесса взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями. Метод. Метод Монте-Карло представляет аппроксимацию решения уравнения переноса излучения. Данное решение достигается с помощью выборки множества возможных траекторий световых квантов (пакетов фотонов) при прохождении через ткань. Полученная стохастическая модель позволяет моделировать распространение света в мутной (рассеивающей) среде. В работе рассмотрены основные типы взаимодействия фотонов с тканью: рассеяние, поглощение и отражение/ преломление на границе среды. Основные результаты. Показаны эффективные методы моделирования задачи спектроскопии комбинационного рассеяния в мутных средах с учетом параметров детектора и объема выборки. Приведено сравнение реконструированного спектра комбинационного рассеяния кожи с клинически измеренными спектрами кожи *in vivo*. Показано общее соответствие смоделированного процесса и экспериментальных данных.

**Ключевые слова:** оптическое излучение, поглощение, рассеивание, моделирование, биологические ткани, метод Монте-Карло

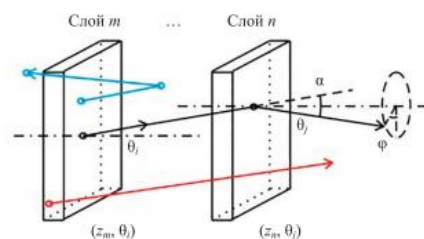
**Введение.** Актуальность детального изучения распределения излучения в многослойных биологических средах обусловлена разработкой эффективных методов оптической диагностики. Один из таких подходов — математическое моделирование данных процессов. В рамках решения проблемы распределения излучения возникает необходимость разработки дистанционных оптических методов диагностики многослойных биологических тканей. Однако не все известные методы учитывают в полной мере оптические и геометрические характеристики анализируемых объектов, прежде всего локальных неоднородностей. Наиболее эффективным для решения подобных задач является применение вероятностного метода Монте-Карло (МК), который основан на представлении распространения излучения в виде потока модельных волновых пакетов. Метод МК — один из вычислительных методов, который базируется на случайной выборке физических величин. Благодаря универсальности данный метод широко применяется в самых разных областях науки, включая оптику биологических тканей [1]. Его популярность в последние два десятилетия при моделировании задач транспорта фотонов в биотканях обусловлена возможностью получения гибкого и строгого решения задачи распространения света в мутных средах со сложной структурой. Метод МК применяется для решения радиационного уравнения переноса излучения (УПИ) с любой требуемой точностью при условии, что требуемая вычислительная нагрузка является доступной. По этой причине данный метод рассматривается как золотой стандарт среди методов моделирования распространения света в биотканях, результаты которого часто используются для проверки других, менее строгих методов, таких как диффузионное приближение УПИ. Иллюстрацией к правомерности выбора метода МК в качестве основного инструмента для моделирования распространения оптического излучения в биотканях может служить работа [8]. Для моделирования спектров отражения кожи человека использована семислойная модель кожи. Несмотря на то, что метод МК является золотым стандартом среди методов моделирования распространения света в мутных средах, его основным недостатком является требование интенсивных вычислений для достижения результатов с желаемой точностью из-за стохастической природы МК-моделирования, что требует больших временных затрат по сравнению с другими аналитическими или эмпирическими методами. В течение последних десятилетий были предприняты значительные усилия, чтобы ускорить процесс

МКмоделирования распространения света в биотканях. Для достижения оптимальной производительности моделей в работах [9, 10] использована технология параллельных вычислений, известная как NVidia CUDA, что ускоряет процесс моделирования до 1000 раз [2]. Технология ускорения вычислений методом МК с помощью графических процессоров NVidia CUDA является очень актуальной на сегодняшний день. Множество работ посвящены улучшению существующего алгоритма МК и ускорению его работы в двумерном или трехмерном случаях. Прорыв в области неоперативных методов диагностики долгое время обеспечивали рентген и компьютерная томография, теперь можно ожидать развития от оптической визуализации благодаря использованию неионизирующего излучения и его неинвазивности [3]. Спектроскопия диффузного отражения, ближняя инфракрасная спектроскопия, диффузная оптическая томография, рамановская визуализация, флуоресцентная визуализация, оптическая микроскопия, оптическая когерентная томография и фотоакустическая визуализация относятся к числу широко используемых оптических методов в биомедицине и их потенциал изучен далеко не полностью. Моделирование распространения света в среде основано на характеристиках поглощения и рассеяния, доминирующих при распространении света в биологических тканях. Распространенным подходом к моделированию распространения света в среде является использование УПИ. Было предложено несколько численных решений для УПИ, основанных на подходящих приближениях, но эффективные решения для гетерогенной среды (ткани) все еще остаются проблемой.

Метод Монте-Карло для моделирования распространения излучения в биотканях Как правило, при моделировании МК через исследуемую среду (ткань) распространяется большое количество фотонов. Фотоны претерпевают отражение, преломление, поглощение или рассеяние [4,5]. Оптические свойства среды, такие как показатель преломления ( $n$ ); коэффициенты поглощения ( $\mu_a$ ) и рассеяния ( $\mu_s$ ), а также анизотропия рассеяния ( $g$ ), определяют путь, пройденный фотонами в среде. Коэффициент поглощения ( $\mu_a$ ) определяется как вероятность поглощения фотона в среде на единицу (бесконечно малой) длины пробега [3]. Геометрия среды, в которой моделируется распространение света, может быть определена как бесконечная или полубесконечная сплошная среда в зависимости от потребностей моделирования. Для рассеяния полярный ( $\theta$ ) и азимутальный ( $\varphi$ ) углы рассеянного фотона зависят от оптических свойств ткани и выборки случайных значений. Угол  $\theta$  вычисляется с использованием фазовой функции Хенни-Гринштейна, вида:

$$p \cos \theta = \text{и } \varphi = 2\pi\xi, (1) \text{ где}$$

$\xi$  — равномерно распределенное случайное число  $\xi = [0, 1]$ . Кроме использования подходов численного решения УПИ и метода МК, многие исследования нацелены на разработку моделей для процессов многократного рассеяния. Такие исследования включают теорему случайного блуждания [6], эмпирические предсказания и методы сложения-удвоения. Данные методы часто используют упрощенные аналитические выражения для прогнозирования поведения деталей эксперимента, таких как распределение полного пропускания, средний косинус рассеяния и пройденное расстояние. Использование простых фазовых функций в этих упрощенных моделях для описания, например: анизотропии рассеяния  $g$  или изотропного рассеяния, также имеет недостатки. Несмотря на то, что упрощения дают разумные результаты для некоторых усредненных наблюдений, но они не могут различать сходные фазовые функции, например, фазовые функции с одним и тем же  $g$ , но совершенно разными функциями плотности вероятности. Еще одна проблема — ограничение работы с анизотропными рассеивающими, поглощающими средами и/или неоднородными распределениями оптической плотности/фазовых функций. Отметим, что выбор фазовой функции не ограничивается классической функцией Хенни-Гринштейна. Например, в работах [7] приведено решение в виде цепи Маркова для моделирования многократного рассеяния фотонов через мутные среды посредством процессов анизотропного рассеяния — рассеяния Ми (рис. 1).



**Рис. 1. Схема многократного рассеяния в соответствии с моделью цепи Маркова**

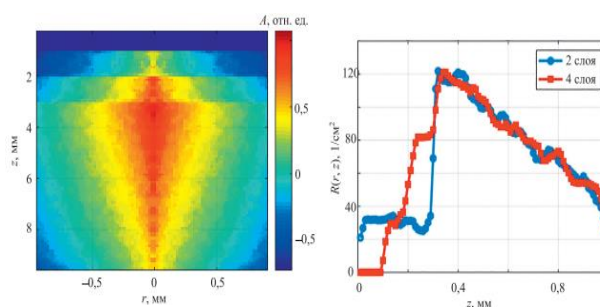
На схеме пластина дискретизирована на несколько слоев с одинаковой толщиной  $\Delta z$ . Предположим, что оптические свойства внутри каждого слоя одинаковы.  $m$  и  $n$  — произвольные индексы слоев, а  $z_m$  и  $z_n$  — расстояния между слоем и падающей плоскостью для слоев  $m$  и  $n$ . Пусть в  $m$ -ом и  $n$ -ом слоях происходят два последовательных акта рассеяния;  $\theta_i$  и  $\theta_j$  — углы распространения фотонов (зенитные углы);  $\varphi$  — азимутальный угол, причем  $\varphi = 0^\circ$  для слоя  $m$  из-за симметрии;  $\alpha$  — угол между двумя векторами распространения.

#### **Применение метода Монте-Карло в оптической когерентной томографии**

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — неинвазивный метод, который позволяет быстро получать изображения с высоким разрешением — до одного микрона. Для нужд современной медицины необходимы также высокоскоростные методы визуализации, позволяющие работать по возможности в реальном времени. Эта задача решается последними разработками в области перестраиваемых лазерных технологий и концепций миниатюризации [9]. Математическая модель взаимодействия лазерного излучения и биоткани разработана с учетом технических характеристик установки и дополнительных параметров установки, таких как реалистичные геометрические параметры среды и установки, а также требования к обнаружению неоднородностей. До сих пор большинство численных подходов к решению задачи распространения оптического излучения в сильно рассеивающих, в том числе биологических средах, основано на методе МК. В работе разработана модель ОКТ с учетом геометрической реализации зонда с низкокогерентным интерферометрическим обнаружением. Выяснилось, что ОКТ в целом регистрирует только минимально рассеянные фотоны — отдельные фотоны или в рамках модели — пакеты фотонов, которые рассеивались минимально количество раз до попадания на детектор.

**Моделирование процессов комбинационного рассеяния с использованием метода Монте-Карло.** Другой подход для визуализации и анализа характеристик биологических тканей — спектроскопия комбинационного рассеяния [10]. Численное моделирование комбинационного рассеяния состоит из двух этапов: расчет потока фотонов в каждой точке среды и последующая генерация соответствующего числа фотонов комбинационного рассеяния в каждой точке. Для эффективного моделирования комбинационного рассеяния света в мутных средах применяются два подхода. Оба подхода используют метод МК для моделирования процесса комбинационного рассеяния. В первом подходе — прямом методе, предполагается, что коэффициенты поглощения  $\mu_a(\lambda_{\text{Raman}})$  и комбинационного рассеяния  $\mu_s(\lambda_{\text{Raman}})$  постоянны во всем образце. При распространении фотона в среде, с некоторой вероятностью  $P_{\text{Raman}}$ , может происходить переизлучение нового, комбинационно-рассеянного фотона. Второй подход, так называемый двухэтапный подход, создает достаточное количество рамановских рассеянных фотонов без увеличения вероятности комбинационного рассеяния  $P_{\text{Raman}}$  или количества фотонов. Первый шаг идентичен коду МК в работе [10]. В работе с помощью МК-моделирования изучена миграция с временным разрешением фотонов комбинационного рассеяния и фотонов Тиндаля — фотонов, рассеянных частицами с размерами порядка длины волны света, в непрозрачных образцах при изотропном и прямом рассеяниях. Подходящее значение вероятности комбинационного рассеяния ( $P_{\text{Raman}} = 0,01$ ) использовано для моделирования достаточного количества фотонов по статистическим причинам. Отметим, что в настоящее время большинство моделей основано на двухэтапном подходе к рамановскому моделированию. На рис. 3 представлены результаты

моделирования процессов комбинационного рассеяния в растворе  $\beta$ -каротина + чернила с использованием технологии Nvidia CUDA. Математическая модель комбинационного рассеяния основана на принципах моделирования флуоресценции, при этом распространение фотонов возбуждения смоделировано классическим алгоритмом МК. Результаты моделирования показали, что оптические свойства раствора  $\beta$ -каротина, изучаемого с помощью комбинационного рассеяния, внесли существенные изменения в профиль обнаруженного сигнала. При этом наблюдается согласованность результатов моделирования и экспериментальных данных для интенсивности пиков в спектре комбинационного рассеяния  $\beta$ -каротина. Одно из основных применений спектроскопии комбинационного рассеяния — определение химического состава образца, который затем можно использовать для извлечения из образца статической или динамической биологической информации. Кроме того, применительно к исследуемым образцам модель эффективно имитирует комбинационное рассеяние для однослойных и многослойных образцов произвольной геометрии, включая как фокусированные, так и коллимированные лазерные пучки для возбуждения, а также различные значения числовой апертуры NA и радиуса возбуждающего пучка [11]. Для удобства в модель введем понятие сечения комбинационного рассеяния или, альтернативно, вероятности события комбинационного рассеяния  $\mu_{\text{Raman}}$ , аналогичного сечению упругого рассеяния. Преимущество использования этого параметра заключается в том, что для каждого шага моделирования он представляет вероятность повторного излучения рассматриваемого фотона в виде рамановского фотона. При расчете распределения фотонов более выгоден двухшаговый подход. Учитывая тот факт, что процесс комбинационного рассеяния очень слаб, этот подход значительно ускоряет моделирование комбинационного рассеяния, что является обязательным для моделирования многокомпонентных сред со сложной геометрий [12].

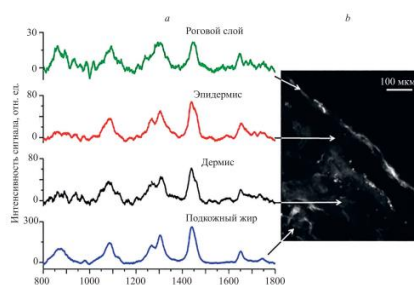


**Рис. 3. Распределение вероятности поглощения (А), переизлученных рамановских фотонов в четырехслойной среде  $\beta$ -каротина + чернила (а).  $R(r, z)$  — плотность потока фотонов комбинационного рассеяния для двух- и четырехслойных сред, распределенных по глубине (б)**

В работе рассмотрена попытка моделирования комбинационного рассеяния нормальной кожи человека в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн.

Построена восьмислойная модель кожи с транспортными параметрами. Расчет распределения возбуждающего света с длиной волны 785 нм внутри модельной среды выполнен с помощью кода МК [13]. Для моделирования комбинационного рассеяния использованы аналогичные процедуры моделирования, как при моделировании флуоресценции. Спектры комбинационного рассеяния срезов нормальной ткани кожи *ex vivo* измерены для количественной оценки внутренних микроспектральных свойств различных слоев кожи. Проведено сравнение реконструированного спектра комбинационного рассеяния кожи с клинически измеренными спектрами кожи *in vivo*, для подтверждения правильности выбора подхода к моделированию (рис. 4) распределения и эффективности выхода рамановских фотонов.





**Рис. 4. Собственные спектры комбинационного рассеяния, измеренные для разных слоев неокрашенного иссеченного образца нормальной кожи (а). Ближнее инфракрасное автофлуоресцентное изображение среза кожи, показывающее места измерения (б) [14]**

Выбранный процесс моделирования показал, что большинство измеренных *in vivo* рамановских сигналов кожи исходит от дермы (70 %) и эпидермиса (28 %). Роговой слой, хотя и очень тонкий, все же вносит существенный вклад (1,3 %) из-за его близкого расположения к поверхности, что облегчает выход рамановских фотонов. Вклад подкожных слоев также не является незначительным (1,1 %) из-за его гораздо более высокой эффективности комбинационного рассеяния по сравнению с другими слоями ткани (в 4–5 раз выше, чем у эпидермиса/дермы), хотя он расположен глубоко внутри кожи. В результате получено высокое соответствие между смоделированными и измеренными данными.

**Заключение.** Моделирование распространения света в биологических тканях на основе метода Монте-Карло стало важным инструментом для понимания тонкостей взаимодействия света и материи в сложных средах, имеющих отношение, например, к областям медицины и наукам о жизни. Помимо эффективных алгоритмов моделирования, точное моделирование является ключом к последним достижениям в этой области. Новые идеи, полученные в результате моделирования, служат ценным вкладом в разработку новых инструментов, основанных на неинвазивных оптических принципах, или облегчают интерпретацию данных измерений, полученных из биологических образцов. Методы моделирования, представленные в работе, в основном ориентированы на биомедицинскую оптическую визуализацию и спектроскопию. Дополнительные преимущества будут получены за счет постоянно растущей доступной вычислительной мощности и концепций искусственного интеллекта, таких как машинное обучение и концепции глубокого обучения, которые, вероятно, также будут способствовать развитию моделирования, а также анализа данных.

#### Литература:

1. Тучин В.В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике. М.: Физматлит, 2012. 812 с. 2
2. Arridge S.R. Optical tomography: forward and inverse problems // *Inverse Problems*. 2009. V. 25. N 12. P. 123010. <https://doi.org/10.1088/0266-5611/25/12/123010>
3. Bassi A., D'Andrea C., Valentini G., Cubeddu R., Arridge S.R. Temporal propagation of spatial information in turbid media // *Optics Letters*. 2008. V. 33. N 23. P. 2836–2838. <https://doi.org/10.1364/OL.33.002836>
4. Meglinski I., Doronin A.V. Monte Carlo modeling of photon migration for the needs of biomedical optics and biophotonics // *Advanced Biophotonics*. 2012. P. 1–72.
5. Fischer D.G., Prahl S.A., Duncan D.D. Monte Carlo modeling of spatial coherence: free-space diffraction // *Journal of the Optical Society of America A*. 2008. V. 25. N 10. P. 2571–2581. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.25.002571>
6. Jacques S. Monte Carlo modeling of light transport in tissue // *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*. Springer Netherlands, 2010. P. 109–144.
7. Flock S.T., Patterson M.S., Wilson B.C., Wyman D.R. Monte Carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues. I. Model predictions and comparison with diffusion theory // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1989. V. 36. N 12. P. 1162–1168. <https://doi.org/10.1109/tbme.1989.1173624>