

Рамановское рассеяние для анализа спектральных характеристик кожи пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Ю.А. Христофорова
Самарский национальный
исследовательский университет им.
академика С.П. Королева
Самара, Россия
khristoforovajulia@gmail.com

И.А. Братченко
Самарский национальный
исследовательский университет им.
академика С.П. Королева
Самара, Россия
iabratchenko@gmail.com

Л.А. Братченко
Самарский национальный
исследовательский университет им.
академика С.П. Королева
Самара, Россия
shamina94@inbox.ru

М.А. Скуратова
Самарская городская клиническая
больница №1 имени Н.И. Пирогова
Самара, Россия

Е.А. Лебедева
Самарская городская клиническая
больница №1 имени Н.И. Пирогова
Самара, Россия

В.П. Захаров
Самарский национальный
исследовательский университет им.
академика С.П. Королева
Самара, Россия
ssauvz@mail.ru

Аннотация—В работе продемонстрировано применение рамановской спектроскопии для анализа изменения спектральных свойств кожи пациентов при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рамановские спектры были зарегистрированы с использованием лазерного модуля с центральной длиной волны 785 нм, оптического пробника и портативного спектрометра QE65 Pro. В исследовании приняли участие 133 пациента с подтвержденным диагнозом хронической сердечной недостаточности и 64 здоровых волонтера, составляющих контрольную группу. Анализ спектральных данных осуществлялся с использованием метода частичных наименьших квадратов в сочетании с дискриминантным анализом PLS-DA. На 80% экспериментальных данных была построена статистическая модель для анализа спектральных различий кожи пациентов с ХСН и контрольной группы. Оценка эффективности построенной статистической модели была проведена на тестовом наборе экспериментальных данных (20%), которая составила ROC AUC 0,838.

Ключевые слова — Рамановская спектроскопия, хеометрика, статистический анализ, хроническая сердечная недостаточность.

1. ВВЕДЕНИЕ

При наличии у пациентов хронической сердечной недостаточности (ХСН) в организме человека значительно увеличивается уровень белка proBNP, который расщепляется, образуя активный гормон мозговой натрийуретический пептид (МНП или BNP). Высокий уровень BNP ведет к снижению реабсорбции натрия и ускоренному выделению его почками вместе с водой и другими веществами. Таким образом существует связь между наличием у пациента заболевания ХСН и биохимическими изменениями в организме.

Сегодня для изучения биохимических изменений в организме человека на основании различных биологических проб успешно применяются оптические методы [1]. Рамановское рассеяние успешно развивается в клинических экспериментальных исследованиях для оценки компонентного состава кожи, сыворотки крови, урины. Оптический подход позволяет оценивать изменение функциональных групп нуклеиновых кислот,

белков, липидов и углеводов, и их изменений в следствии различных внешних и естественных факторов. Например, в ряде работ продемонстрировано применение Рамановского рассеяния для количественной оценки изменения компонентного состава кожи [2], урины [3], сыворотки крови [4] при наличии у пациентов заболевания почек.

В работе [5] предложено применение Рамановской спектроскопии для измерений спектральных характеристик урины для диагностики ишемической болезни сердца. При этом наиболее доступным органом для *in vivo* детектирования биохимических изменений в организме в следствии развития заболеваний является кожа человека. Поэтому целью данной работы было проведение анализа спектральных характеристик кожи пациентов для детектирования ХСН с использованием Рамановского рассеяния и хеометрического анализа.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

А. Экспериментальная установка и объекты исследования

In vivo исследование кожи пациентов с ХСН и волонтеров контрольной группы проводилось в Самарской городской Клинической Больнице №1 имени Н. И. Пирогова с использованием экспериментального оборудования, которое включает в себя лазерный модуль с центральной длиной волны 785 нм, портативный спектрометр QE6500, оптический пробник inPhotonics. Подробное описание установки представлено в работе [2]. Регистрация спектров осуществлялась в диапазоне 780–1000 нм со спектральным разрешением 0,2 нм.

Для каждого пациента и волонтера были зарегистрированы 2 спектра кожи левого и правого предплечья. Все спектры были зарегистрированы в течение 20 секунд с трехкратным усреднением. Были проанализированы 266 спектров кожи 133 пациентов с ХСН, 128 спектров кожи 64 здоровых волонтеров контрольной группы.

Б. Анализ экспериментальных данных

Для анализа экспериментальных данных был использован диапазон 803–914 нм, который соответствует 1050–1800 см⁻¹ с характерными пиками

рамановского рассеяния биологических компонентов в области “fingerprint”.

Экспериментальные данные были разделены на обучающую и тестовую выборку в соотношении 1:4 таким образом, чтобы спектры кожи предплечий одного пациента попали либо в обучающую, либо в тестовую выборку. Статистическая модель для бинарной классификации спектров кожи пациентов с ХСН и здоровых волонтеров, построенная с помощью метода частичных наименьших квадратов в сочетании с линейным дискриминантным анализом (partial least squares with discriminant analysis, PLS-DA), была обучена на 80% экспериментальных данных (80% спектров кожи пациентов с ХСН и 80% спектров кожи волонтеров контрольной группы). Эффективность построенной модели была оценена на тестовом наборе данных, который составил 20% экспериментальных данных. Для количественной оценки построения статистической модели были рассчитаны значения точности классификации и площади под характеристической кривой ROC AUC.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные полосы в рамановских спектрах кожи как пациентов с ХСН, так и волонтеров здоровой группы ассоциированы со следующими химическими связями: 1080 см^{-1} $\nu_s(\text{PO}_2^-)$ в фосфолипидах, 1158 см^{-1} $\nu(\text{C}-\text{C})$ в каротиноидах, $1240\text{--}1280\text{ см}^{-1}$ $\nu_{as}(\text{PO}_2^-)$ в фосфолипидах, 1335 см^{-1} $\omega(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ в липидах, $1445\text{--}1450\text{ см}^{-1}$ $\delta(\text{CH}_2)$ в липидах, белках, $1645\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ $\nu(\text{C}=\text{C})$ в липидах, Амид I.

Для спектров кожи пациентов с ХСН и здоровых волонтеров была построена статистическая модель PLS-DA с использованием двух латентных переменных LVs.

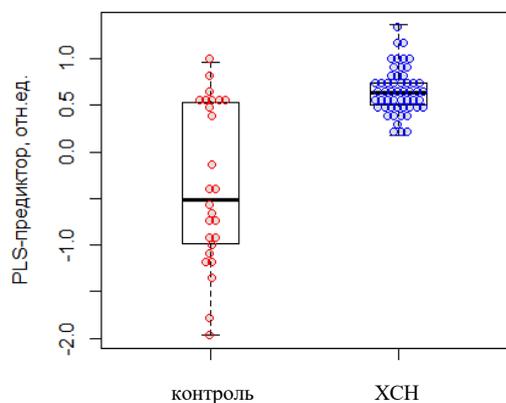


Рис. 1. Разброс PLS-предикторов спектров кожи пациентов с ХСН (n=53) и здоровых волонтеров (n=26) из тестовой выборки

При обучении модели на 80% экспериментальных данных была получена точность классификации спектральных данных кожи пациентов с ХСН и волонтеров контрольной группы, равная 0,87. Тестирование модели на 20% экспериментальных данных позволило получить точность классификации 0,90 соответственно. Разброс значений PLS-предикторов, вычисленных для каждого спектра экспериментальной выборки представлен на рисунке 1. ROC кривая

тестового набора данных представлена на рисунке 2, значение ROC AUC составило 0,838 (0,734-0,943 при доверительном интервале 95%).

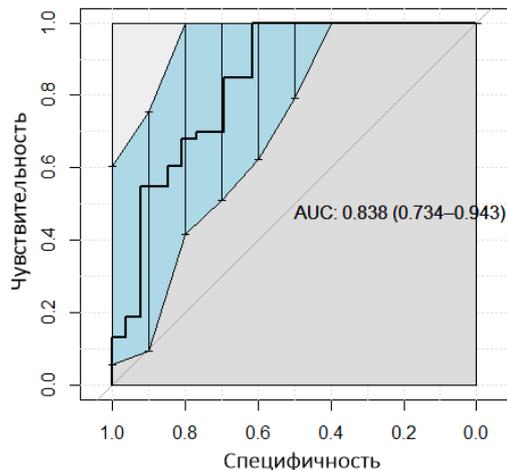


Рис. 2. ROC кривая для разделения спектров кожи пациентов с ХСН (n=54) и здоровых волонтеров (n=26) из тестовой выборки

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ рамановских спектров кожи пациентов с ХСН и здоровых волонтеров, зарегистрированных *in vivo* в клинических условиях, показывает возможность обнаружения изменений биоконпонентного состава кожи при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность подхода продемонстрирована при валидации модели на тестовом наборе экспериментальных данных, точность классификации составила 0,90.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 21-75-10097.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Delrue, C. The Potential Applications of Raman Spectroscopy in Kidney Diseases / C. Delrue, M.M. Speckaert //Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12(10). – P. 1644.
- [2] Bratchenko, L. A. Raman spectroscopy of human skin for kidney failure detection / L.A. Bratchenko, I.A. Bratchenko, Y.A. Khristoforova, D.N. Artyemyev, D.Y. Kononova, P.A. Lebedev, V.P. Zakharov // Journal of Biophotonics. – 2021. – Vol. 14(2). – P. e202000360.
- [3] Huang, Z. Correlation of surface-enhanced Raman spectroscopic fingerprints of kidney transplant recipient urine with kidney function parameters / Z. Huang, S. Feng, Q. Guan, T. Lin, J. Zhao, C.Y.C. Nguan, H. Zeng, D. Harriman, H. Li, C. Du //Scientific reports. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 2463.
- [4] De Almeida, M. L. Estimating the concentration of urea and creatinine in the human serum of normal and dialysis patients through Raman spectroscopy / M.L. De Almeida, C.J. Saatkamp, A.B. Fernandes, A.L.B. Pinheiro, L. Silveira Jr //Lasers in medical science. – 2016. – Vol. 31(7). – P. 1415-1423.
- [5] Li, B. Research on the difference between patients with coronary heart disease and healthy controls by surface enhanced Raman spectroscopy / B. Li, H. Ding, Z. Wang, Z. Liu, X. Cai, H. Yang, //Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2022. – Vol. 272. – P. 120997.