

# MCR-анализ рамановских спектров кожи пациентов с хронической сердечной недостаточностью

К.Е. Томникова  
Самарский национальный  
исследовательский университет им.  
академика С.П. Королева  
Самара, Россия  
ksetomnikova@yandex.ru

И.А. Матвеева  
Самарский национальный  
исследовательский университет им.  
академика С.П. Королева  
Самара, Россия  
m-irene-a@yandex.ru

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

**Аннотация**—В последние годы всё чаще стали применять оптические методы для диагностики различных заболеваний. Целью данной работы является изучение сигнала рамановского рассеяния от кожи пациентов с сердечной недостаточностью. Проведен анализ рамановских спектров методом разрешения многомерных кривых с использованием метода частичных наименьших квадратов, выделены основные компоненты кожи и полосы рамановского рассеяния.

**Ключевые слова**— сердечная недостаточность, рамановская спектроскопия, разрешение многомерных кривых, частичные наименьшие квадраты.

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [1].

В настоящее время СН диагностируют с помощью нескольких методов: ЭКГ, рентгенография грудной клетки, эхокардиография и лабораторные и нагрузочные тесты [2]. Эти методы имеют ряд недостатков: длительное время исследования, облучение рентгеновскими лучами, инвазивность. Всё большую популярность набирают оптические методы диагностики. Одним из таких методов является спектроскопия рамановского рассеяния, которая благодаря скорости исследования и неинвазивности все чаще применяется для исследования биологических тканей, в том числе кожи.

Целью данной работы является изучение рамановских спектров кожи пациентов, больных сердечной недостаточностью, и выделение основных компонентов и полос рамановского рассеяния.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рамановские спектры регистрировались с помощью портативной спектроскопической установки, которая включает в себя термостабилизированный лазерный диодный модуль LML-785.0RB-04 в качестве источника возбуждения (центральная длина волны  $785 \pm 0,1$  нм) и спектрометр QE 65 Pro (OceanOptics, США) с ПЗС-детектором, работающим при  $-15$  °С [3]. Регистрация спектров проводилась со спектральным разрешением

0,2 нм в диапазоне от 837 до 920 нм, что соответствует  $792-1874$  см<sup>-1</sup>.

Все измерения спектров *in vivo* проводились со временем накопления сигнала 60 с. Плотность мощности лазера на коже составляла около 0,3 Вт/см<sup>2</sup>, что не превышает максимально допустимый предел воздействия ANSI в 1,63 Вт/см<sup>2</sup> и не причиняет никакого вреда коже или дискомфорта пациентам. Соотношение сигнал-шум зарегистрированных спектров равен 3 [4].

Спектры были подвергнуты предварительной обработке, а именно обрезаны в диапазоне от 860 до 920 нм, что соответствует  $1114-1874$  см<sup>-1</sup>. Затем была удалена базовая линия с помощью асимметричных наименьших квадратов и проведено сглаживание с помощью фильтра Савицкого-Голея, что позволило выделить полезный сигнал рамановского рассеяния и избавиться от фона флуоресценции. Вся предварительная обработка проводилась средствами программного обеспечения RStudio [5].

Исследование СН *in vivo* проводилось в отделение кардиохирургии, Самарской городской больницы №1 имени Н. И. Пирогова. В исследовании приняли участие 127 пациентов, больных СН, и контрольная группа из 126 человек. Фактические диагнозы были поставлены врачами больницы на основе повышенного уровня белка BNP в крови человека.

Все исследования *in vivo* проводились на пациентах старше 18 лет. Перед исследованием от всех пациентов было получено информированное согласие. Исследования были одобрены Комитетом по этике Самарского государственного медицинского университета (Самара, Россия).

Для исследования рамановских спектров и выделения компонентов кожи использовался метод разрешения многомерных кривых с применением метода частичных наименьших квадратов (MCR-ALS).

Каждый компонент имеет рамановский спектр, который вносит определенный вклад в общий рамановских спектр образца, определяемый концентрацией компонента в образце. Другими словами, рамановский спектр образца представляет собой линейную комбинацию спектров компонентов, что можно выразить в виде уравнения:

$$D = CS^T,$$

где  $C$  – матрица концентраций чистых компонентов в образце, а  $S$  – матрица рамановских спектров чистых компонентов.

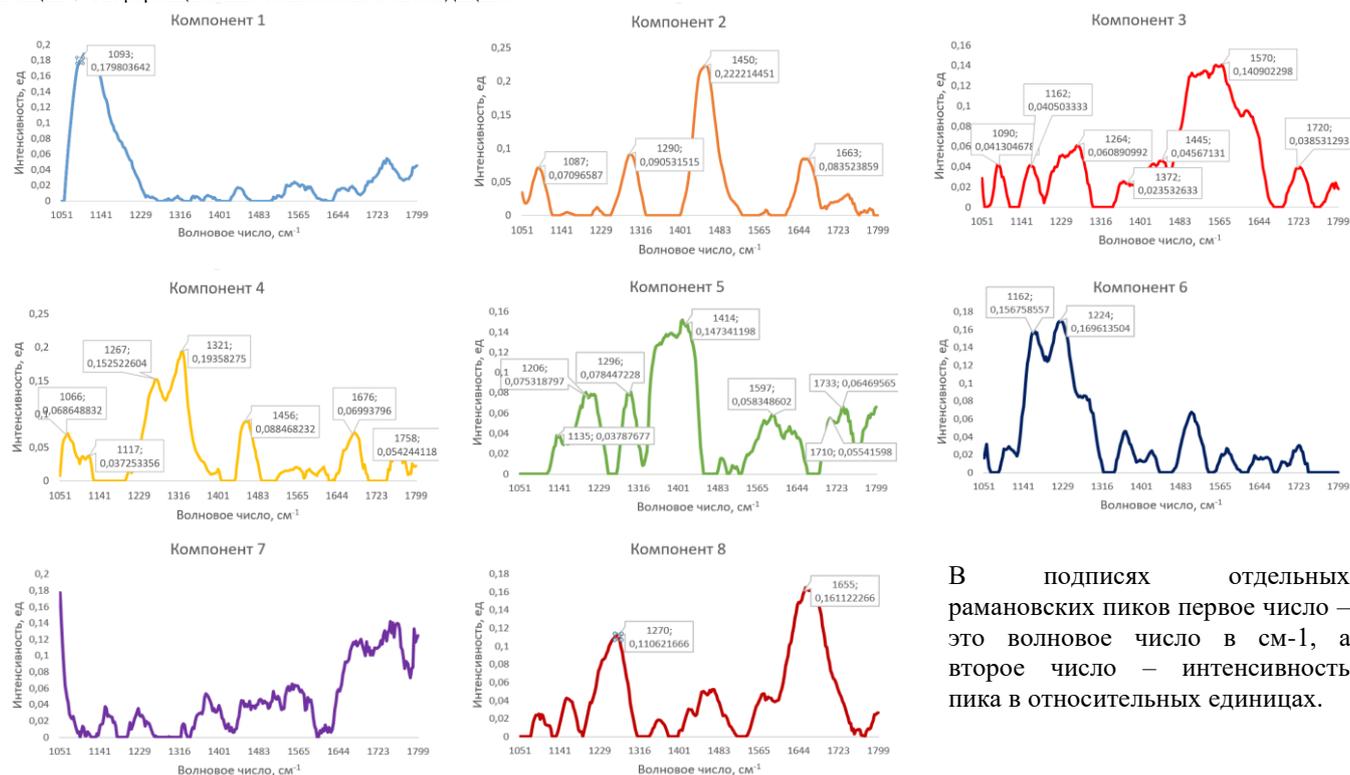


Рис. 1. Спектры компонентов кожи, выделенные из рамановского спектра образца методом MCR-ALS

Задача метода MCR-ALS состоит в том, чтобы получить  $C$  и  $S$ , зная  $D$ . Это не тривиальная задача, поскольку приведенное выше выражение не имеет уникального решения.

Основным преимуществом метода MCR-ALS является возможность физической интерпретации компонентов, на которые разделены исходные спектры рамановского рассеяния. Более того, вклад спектров компонентов в общий спектр образца напрямую связан с концентрациями этих компонентов в образце, что может позволить проводить количественную оценку отдельных веществ в образце [6].

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате MCR-ALS анализа зарегистрированных рамановских спектров кожи пациентов из обеих групп (больные СН и контрольная группа) были получены рамановские спектры восьми основных компонентов, вносящих вклад в рамановские спектры кожи. Рамановские спектры полученных компонентов представлены на рисунках 1 и 2.

В спектре компонента 1 виден выраженный вклад фосфодиоксигруппы  $PO_2^{-1}$  на  $1093\text{ см}^{-1}$ . В спектре компонента 2 пик на  $1090\text{ см}^{-1}$  соответствует липидам, пик на  $1450\text{ см}^{-1}$  – белкам (кератин, коллаген и эластин). Пики  $1454\text{ см}^{-1}$ ,  $1660\text{ см}^{-1}$  и  $1296\text{ см}^{-1}$  соответствуют СН колебанию, амиду I и колебанию  $CH_2$ , соответственно [7]. Другими словами, компонент 2 представляет вклад различных белков кожной ткани и, возможно, естественного увлажняющего фактора.

В спектре компонента 3 пики  $1081$  и  $1092\text{ см}^{-1}$  соответствуют полосе липидов, пики  $1162$ ,  $1264$ ,  $1445\text{ см}^{-1}$ , возможно, являются вкладом керамида, пики  $1372$  и  $1570\text{ см}^{-1}$  – вкладом меланина [7].

В подписях отдельных рамановских пиков первое число – это волновое число в  $см^{-1}$ , а второе число – интенсивность пика в относительных единицах.

В спектре компонентов 5 и 6 трудно выделить пики какого-либо конкретного вещества или группы веществ, здесь наблюдаются пики множества белков, липидов и др. Компонент 7, судя по рисунку 1, представляет собой вклад оптической системы [6]. В компонент 8 наибольший вклад вносят липиды на  $1270\text{ см}^{-1}$  и вода на  $1655\text{ см}^{-1}$  [7].

В результате проведенного MCR-ALS анализа рамановских спектров кожи пациентов с СН удалось выделить основные компоненты (группы компонентов), вносящие вклад в общий рамановский спектр. Дальнейшие исследования планируется посвятить изучению различий вклада этих компонентов в спектры кожи здоровых людей и пациентов с СН и классификации спектров.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 11. – С. 311-374.
- [2] Беловол, А. Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии. / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 1. – С. 24-39.
- [3] Khristoforova, Y. Combination of Optical Biopsy with Patient Data for Improvement of Skin Tumor Identification / Y. Khristoforova et al. // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12(10). – P. 2503.
- [4] Borisova, E. G. Near-infrared autofluorescence spectroscopy of pigmented benign and malignant skin lesions / E. G. Borisova et al. // Optical Engineering. – 2020. – Vol. 59(6). – P. 061616.
- [5] The Comprehensive R Archive Network. [Electronic resource]. — Access mode: <https://cran.r-project.org> (accessed on 5 June 2022).
- [6] Matveeva, I. Multivariate Curve Resolution Alternating Least Squares Analysis of In Vivo Skin Raman Spectra / I. Matveeva et al. // Sensors. – 2022. – Vol. 22(24). – P. 9588.
- [7] Feng, X. Raman active components of skin cancer / X. Feng et al. // Biomedical optics express. – 2017. – Vol. 8(6). – P. 2835-2850.