

УДК: 51-7

Многослойная нейронная сеть для определения размеров наночастиц в задаче лазерной спектрометрии

А. Э. Шабанов^а, М. Н. Петров^б, А. В. Чикиткин^с

Московский физико-технический институт (государственный университет),
Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

E-mail: ^а sha.ahan10@gmail.com, ^б mikhail.petrov@phystech.edu, ^с alexchikitkin@gmail.com

Получено 02.11.2018, после доработки — 18.02.2019.

Принято к публикации 18.02.2019.

Решение задачи лазерной спектрометрии позволяет определять размеры частиц в растворе по спектру интенсивности рассеянного света. В результате эксперимента методом динамического рассеяния света получается кривая интенсивности рассеяния, по которой необходимо определить, частицы каких размеров представлены в растворе. Экспериментально полученный спектр интенсивности сравнивается с теоретически ожидаемым спектром, который является кривой Лоренца. Основная задача сводится к тому, чтобы на основании этих данных найти относительные концентрации частиц каждого сорта, представленных в растворе. В статье представлен способ построения и использования нейронной сети, обученной на синтетических данных, для определения размера частиц в растворе в диапазоне 1–500 нм. Нейронная сеть имеет полносвязный слой из 60 нейронов с функцией активации RELU на выходе, слой из 45 нейронов и с аналогичной функцией активации, слой dropout и 2 слоя с количеством нейронов 15 и 1 (выход сети). В статье описано, как сеть обучалась и тестировалась на синтетических и экспериментальных данных. На синтетических данных метрика «среднеквадратичное отклонение» (rmse) дала значение 1.3157 нм. Экспериментальные данные были получены для размеров частиц 200 нм, 400 нм и раствора с представителями обоих размеров. Сравниваются результаты работы нейронной сети и классических линейных методов, основанных на применении различных регуляризаций за счет введения дополнительных параметров и применяемых для определения размера частиц. К недостаткам классических методов можно отнести трудность автоматического определения степени регуляризации: слишком сильная регуляризация приводит к тому, что кривые распределения частиц по размерам сильно сглаживаются, а слабая регуляризация дает осциллирующие кривые и низкую надежность результатов. В работе показано, что нейронная сеть дает хорошее предсказание для частиц с большим размером. Для малых размеров предсказание хуже, но ошибка быстро уменьшается с увеличением размера.

Ключевые слова: ДРС, лазерная спектрометрия, кривая Лоренца, нейронные сети

UDC: 51-7

A multilayer neural network for determination of particle size distribution in Dynamic Light Scattering problem

A. E. Shabanov^a, M. N. Petrov^b, A. V. Chikitkin^c

Moscow Institute of Physics and Technology,
9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia

E-mail: ^a sha.ahan10@gmail.com, ^b mikhail.petrov@phystech.edu, ^c alexchikitkin@gmail.com

Received 02.11.2018, after completion — 18.02.2019.

Accepted for publication 18.02.2019.

Solution of Dynamic Light Scattering problem makes it possible to determine particle size distribution (PSD) from the spectrum of the intensity of scattered light. As a result of experiment, an intensity curve is obtained. The experimentally obtained spectrum of intensity is compared with the theoretically expected spectrum, which is the Lorentzian line. The main task is to determine on the basis of these data the relative concentrations of particles of each class presented in the solution. The article presents a method for constructing and using a neural network trained on synthetic data to determine PSD in a solution in the range of 1–500 nm. The neural network has a fully connected layer of 60 neurons with the RELU activation function at the output, a layer of 45 neurons and the same activation function, a dropout layer and 2 layers with 15 and 1 neurons (network output). The article describes how the network has been trained and tested on synthetic and experimental data. On the synthetic data, the standard deviation metric (rmse) gave a value of 1.3157 nm. Experimental data were obtained for particle sizes of 200 nm, 400 nm and a solution with representatives of both sizes. The results of the neural network and the classical linear methods are compared. The disadvantages of the classical methods are that it is difficult to determine the degree of regularization: too much regularization leads to the particle size distribution curves are much smoothed out, and weak regularization gives oscillating curves and low reliability of the results. The paper shows that the neural network gives a good prediction for particles with a large size. For small sizes, the prediction is worse, but the error quickly decreases as the particle size increases.

Keywords: DLS, Dynamic Light Scattering, Lorentzian line, neural networks

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 265–273 (Russian).

Введение

Динамическое рассеяние света (ДРС) широко используется для определения распределения размеров биологических наноструктур, для контроля размеров лекарственных веществ и их конъюгатов, а также для исследования биологических реакций [Гуревич и др., 2007; Bauer et al., 1997]. Измерительный прибор включает в себя стабилизированный по частоте лазер, излучение которого фокусируется в исследуемом образце, и фотоприемное устройство, регистрирующее свет, рассеянный под определенным углом по отношению к падающему лучу. Данные, полученные в результате измерений методом ДРС, представляют собой флуктуации интенсивности излучения (в случае использования фотодиода в качестве фотоприемного устройства). На основании этих данных делаются выводы о концентрациях наночастиц определенного размера. Обработка данных измерений, полученных при динамическом рассеянии света, сводится к решению системы интегральных уравнений Фредгольма первого рода с ядром определенного вида: функции Лоренца (для спектра флуктуаций). Эта обратная задача является плохо обусловленной: малые ошибки измерений приводят к большой погрешности при определении размеров частиц. При этом для метода ДРС, помимо ошибок самого метода, на точность измерений могут влиять как неустраняемые ошибки, связанные, например, с внешними шумами и помехами, так и аппаратные ошибки, вызванные особенностью конкретного прибора для проведения исследований (например, особенности его амплитудно-частотной характеристики). Существует несколько популярных методов решения данной задачи. Многие методы основаны на применении различных регуляризаций за счет введения дополнительных параметров, позволяющих улучшить обусловленность обратной задачи; все эти методы можно рассматривать как различные формы метода регуляризации Тихонова для решения некорректных задач [Лопатко и др., 2011; Provencher, 1982]. К недостаткам этих методов можно отнести трудность автоматического определения степени регуляризации: слишком сильная регуляризация приводит к тому, что кривые распределения частиц по размерам сильно сглаживаются и «расширяются», искажая картину, а слабая регуляризация дает осциллирующие кривые и низкую надежность результатов. Еще один из распространенных методов обработки данных — метод кумулянтов (cumulant method) [Koppel, 1972]. Этот метод используется достаточно широко, однако имеет ряд недостатков и ограничений. В частности, метод дает удовлетворительную точность только в случае моодисперсной среды (частицы одного размера), что не позволяет применять его для исследования динамики биологических реакций, когда нужно с высокой точностью различать частицы нескольких размеров (многодисперсная среда).

Для преодоления указанных выше проблем в настоящее время разрабатываются перспективные подходы на основе методов машинного обучения и нейросетевых алгоритмов с обучением на синтетических данных [Ulanowski et al., 1998; Li et al., 2001; Guardani et al., 2002; Berdnik et al., 2004; Berdnik, Loiko, 2005; Deriemaeker, Finsy, 2005; Chicea, 2017]. Подобные методы были успешно применены для нахождения распределения частиц по размерам в случае моодисперсной среды с крупными частицами (500–1000 нм). Было показано, что такие методы могут быть нечувствительными к измерительным шумам. Одно из главных преимуществ таких методов заключается в том, что они позволяют учитывать неизвестные факторы, такие как неравномерность амплитудно-частотной характеристики, особенности прибора и его шумовых характеристик и т. п.

В данной статье предложено развитие нейросетевого подхода [Chicea, 2017], представлена работа многослойной нейронной сети и приведено ее сравнение с методами, основанными на линейных моделях.

Динамическое рассеяние света. Обработка временных рядов

Когда свет падает на раствор, каждая частица рассеивает свет. Световые волны интерферируют между собой. Фаза каждой волны несет информацию о конкретном движении частицы, поэтому интерференционная картина, представляющая собой временной ряд, несет информацию о движении каждого из рассеивающих центров. Применяв для этого временного ряда преобразование Фурье, получим частотный спектр. Экспериментально полученный спектр сравнивается с теоретически ожидаемым спектром, который является кривой Лоренца. Если в растворе представлен один сорт частиц, то спектр интенсивности для нее определяется кривой Лоренца:

$$I(f) = \frac{a}{\pi} \frac{\Gamma}{(2\pi f)^2 + \Gamma^2}. \quad (1)$$

Здесь f — частота, Γ — характеристика частицы, обратно пропорциональная ее диаметру, a — характеристика, пропорциональная концентрации частицы.

После нахождения a и Γ размер частиц в растворе находится по следующим формулам:

$$K = \frac{4n\pi}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right), \quad (2)$$

$$R = \frac{2TK^2k_b}{6\pi\eta\Gamma}, \quad (3)$$

где T — абсолютная температура, k_b — постоянная Больцмана, η — динамическая вязкость раствора, θ — угол рассеяния, n — показатель преломления раствора, λ — длина волны лазерного излучения в вакууме.

Для угла рассеяния было выбрано значение 30° . Далее при обработке спектра для борьбы с шумом были отфильтрованы значения спектра при 50 Гц и 1 Гц, так как при этих значениях частоты значение спектра в несколько раз (аномально) превосходило значения в соседних частотах, а это негативно сказывается на работе модели, использующей кривую Лоренца. Затем применялась нормализация спектра таким образом, что максимальное значение интенсивности стало 1, а минимальное — 0. На рис. 1 представлен график спектра после применения описанной обработки.

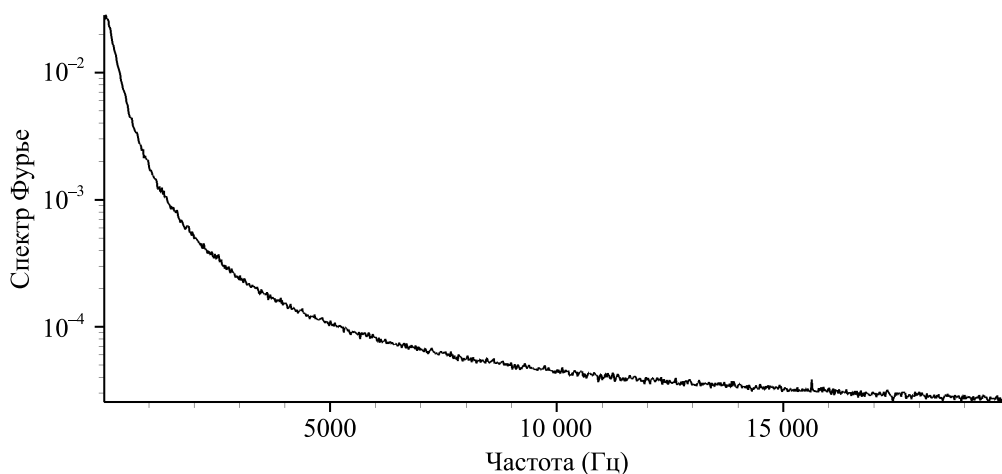


Рис. 1. Экспериментально полученный спектр Фурье временного ряда интенсивности света, рассеянного на частицах в растворе

Линейная модель

Опишем метод нахождения размера частиц в растворе, основанный на линейных моделях, так как результат их применения будет в дальнейшем сравниваться с нейронной сетью.

Для раствора, содержащего N частиц, спектр интенсивности есть сумма кривых Лоренца для каждой отдельной частицы, взятых с определенным весом $a(\Gamma_i)$, пропорциональным их концентрации:

$$I(f) = \frac{1}{\pi} \sum_{i=1}^N \frac{a(\Gamma_i)\Gamma_i}{(2\pi f)^2 + \Gamma_i^2}.$$

В результате эксперимента методом динамического рассеяния света получается кривая интенсивности рассеяния $I(f)$, по которой необходимо определить, частицы каких размеров представлены в растворе. Диапазон частот, полученный по результатам измерений, представляет собой дискретный набор точек (сетку) $\{f_j\}_{j=0}^M$, M — число узлов сетки по частоте, в каждой из которых определено значение интенсивности $I(f_j)$, то есть определяется сеточная функция $\{I(f_j)\}_{j=0}^M$. Основная задача сводится к тому, чтобы на основании этих данных найти вес частиц в предыдущем уравнении. Для этого необходимо решить систему вида

$$I(f_j) = \frac{1}{\pi} \sum_{i=1}^N \frac{a(\Gamma_i)\Gamma_i}{(2\pi f_j)^2 + \Gamma_i^2}, \quad j = 0, M.$$

В матричном представлении система имеет вид $Aa = I$, где a — вектор с неизвестными весами, $a_i = a(\Gamma_i)$, I — вектор правой части, $I_j = I(f_j)$ и матрица A — матрица размерности $M \times N$ с постоянными известными коэффициентами, $A_{ji} = \frac{\Gamma_i}{(2\pi f_j)^2 + \Gamma_i^2}$. Число узлов сетки по частоте M всегда значительно больше, чем число частиц в растворе, и поэтому данная система будет

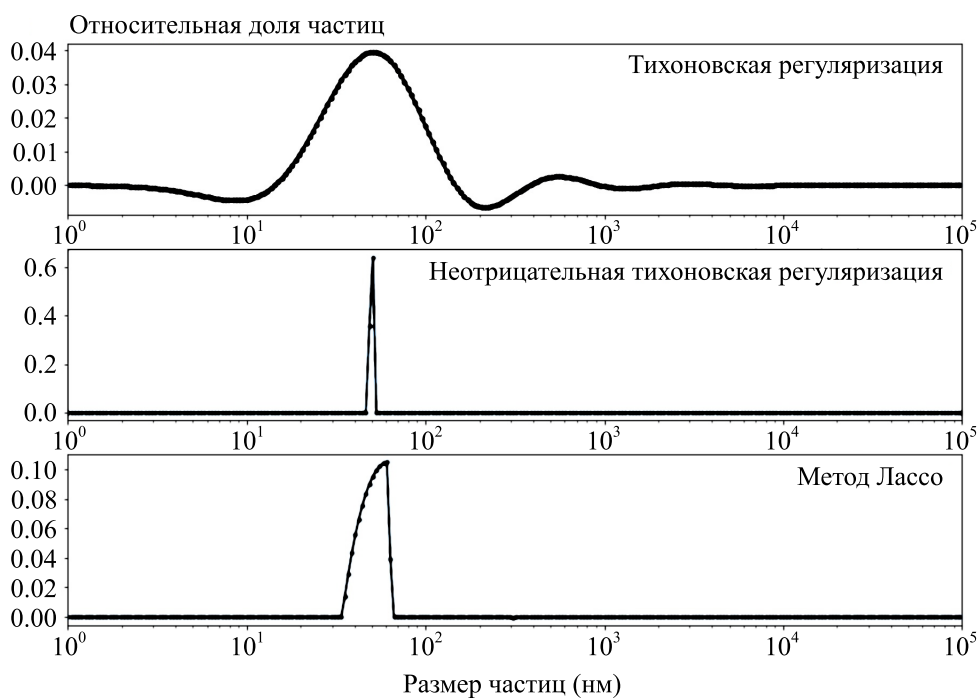


Рис. 2. Предсказания распределения размеров частиц в растворе линейными моделями. Представлены результаты для трех методов: тихоновская регуляризация, неотрицательная тихоновская регуляризация, Lasso

переопределенной. Также, поскольку число частиц и размеры заведомо неизвестны, число N в суммировании берется большим (за счет этого линейная модель станет плохо обусловленной) и таким, чтобы значения выбранных Γ_i были как можно ближе к значениям Γ частиц в растворе. Таким образом, после решения задачи для частиц, которых в растворе нет, должны получиться значения $a(\Gamma_i) = 0$, а для частиц с соответствующими значениями Γ_i , которые наиболее близки к значению Γ , соответствующему частицам из раствора, должно получиться так, что $a(\Gamma_i)$ для таких частиц принимает значения, отличные от нуля. По этим максимальным значениям a_i и будут делаться выводы о частицах, представленных в растворе. Далее по формулам (2) и (3) находится размер частиц в растворе.

Классический подход решения данной системы — метод наименьших квадратов, с добавлением члена регуляризации для решения плохо обусловленных систем. Сравнивались три метода линейной регрессии: Lasso [Tibshirani, 1996], использующий L1-регуляризацию; Ridge [Тихонов, 1963] (или тихоновская регуляризация), применяющий L2-регуляризацию; неотрицательная тихоновская регуляризация [Тихонов, 1963], в нее заложена информация, что веса не могут быть отрицательными. В тестах для данной задачи лучше всего сработал последний метод.

На рис. 2 показано, как линейные модели предсказывают размер частиц в растворе на синтезированных данных. По оси абсцисс отложен размер частиц в нм в логарифмической шкале, по оси ординат — концентрация. В данном случае рассматривался один сорт частиц в растворе размером 50 нм.

Нейронная сеть

Устройство нейронной сети

Для определения размеров частиц в одночастичной задаче (все частицы в растворе одного сорта) используется нейронная сеть. Нейронная сеть имеет следующее строение: сначала идет полносвязный слой из 60 нейронов, с функцией активации RELU [Nair, Hinton, 2010] на выходе, затем слой из 45 нейронов и аналогичной функцией активации, далее идет слой dropout [Srivastava et al., 2014] (который случайно обнуляет веса во время обучения), с вероятностью 0.2, после этого идут 2 слоя с количеством нейронов 15 и 1 (выход сети). Конфигурация нейронной сети была выбрана путем экспериментальной настройки ее параметров. На вход подается частотный спектр. Получение данных для сети описано в следующем пункте.

Обучение нейронной сети

Нейронная сеть обучается на симулированных данных. С помощью формулы (1) генерируется кривая Лоренца для заранее заданных размеров частиц, где константы задаются такими же, как и при проведении реального эксперимента. Размеры частиц выбирались из диапазона от 1 нм до 500 нм. Один объект выборки — это сгенерированная кривая Лоренца для заданного размера частиц на диапазоне частот и нормированная от 0 до 1. Всего сгенерировано 5200 объектов. Количество объектов подбиралось так, чтобы данных было достаточно для обучения моделей. Размерность одного объекта или размер сетки по частоте — 1308. Размерность выбиралась такой, чтобы не терять информативность и в то же время не быть избыточной. Сетка по частоте не равномерная, а сгущенная к низким частотам, так как наибольшую информацию несут значения при небольших значениях частот. На обучение отводится 60 %, на валидацию — 20 % и 20 % — на тест. Таким образом на обучении подается матрица размерности [4160, 1308].

Нейронная сеть обучалась 100 итераций (epoch), функцией потерь является среднеквадратичное отклонение, она же выбрана в качестве метрики, метод оптимизации — adam [Kingma, Ba, 2014] так как он выдает наилучшие результаты при минимальном подборе параметров. На рис. 3 изображена зависимость метрики качества (rmse) на тестовой (test) и обучающей выборках (train)

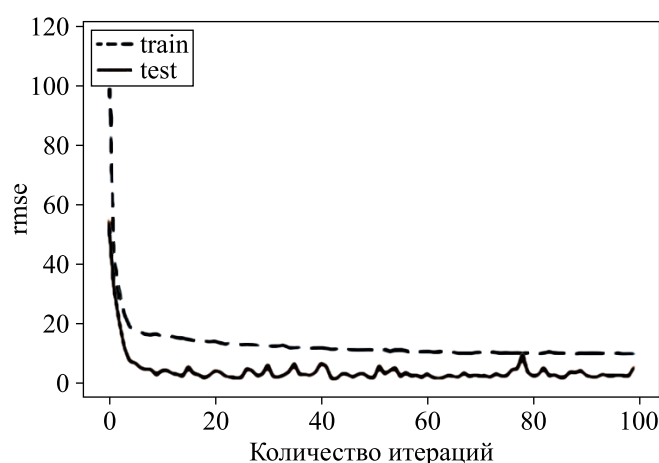


Рис. 3. Зависимость метрики качества (rmse) на тестовой (test) и обучающей выборках (train) от количества итераций на обучении нейронной сети

от количества итераций на обучении. Программы, с помощью которых проделывались эксперименты, можно найти в репозитории <https://github.com/Ahan05/Particle-Size-Detection-Using-NN>.

Тестирование моделей

Тестирование на симулированных данных

Сначала нейронная сеть тестировалась на валидационной выборке в ходе обучения, чтобы не переобучиться. Затем она тестировалась на тестовой выборке. На этих данных метрика «среднеквадратическое отклонение» (rmse) дала значение 1.3157 нм, т. е. на такую величину в среднем ошибается модель при предсказании размера частиц на симулированных данных, которые не участвовали в обучении. Пример работы нейронной сети показан в таблице 1.

Таблица 1. Ответы нейронной сети для нескольких объектов тестовой выборки

Диаметр, нм	Ответ нейронной сети, нм	Относительная ошибка, %
2.0069	8.7582	336
54.7026	57.1654	4.6
94.9796	95.8024	0.8
135.5922	136.2869	0.5

Тестирование на экспериментальных данных

Временные ряды, записанные в течение эксперимента для размеров частиц 200, 400 и раствора с представителями обоих размеров, обрабатываются как описано в параграфе «Обработка временных рядов». Затем эти данные подаются на вход нейронной сети и линейной модели. Результаты сравниваются, они приведены в таблице 2.

Видно, что для малых частиц модель работает удовлетворительно, но точность сильно увеличивается при больших размерах. Это можно объяснить с помощью формулы (1), маленькие частицы имеют малые значения интенсивности. Следует отметить, что для многочастичного случая применялась та же нейронная сеть, что и для одночастичного случая, только с заменой размерности выхода с 1 на 2, так как нужно предсказывать уже два размера, и обучалась на спектрах от двух частиц.

Таблица 2. Ответы нейронной сети для нескольких объектов тестовой выборки

Диаметр, нм	Ответ нейронной сети, нм	Ответ линейной модели, нм
200	216.0628	186.4610
450	445.9410	377.1122
200&450	273.32 и 281.41	167.3128

Таблица 3. Относительные ошибки

Диаметр, нм	Отн. ошибка NN, %	Отн. ошибка лин. модели, %
200	8	6
450	1	16

Заключение

В статье представлен альтернативный способ решения задачи динамического рассеяния света с помощью нейронных сетей. Многослойная нейронная сеть была обучена только на синтезированных на компьютере данных и довольно успешно отработала на реальных данных, что показывает то, что сеть не переобучилась на искусственных данных, а успешно выделила закономерности, позволяющие определить размер частиц в растворе.

В итоге сеть хорошо работает для частиц с большим размером и удовлетворительно — для малых размеров, но ошибка быстро уменьшается с увеличением размера. Из формулы (1) видно, что для частиц, размер которых мал, значение интенсивности очень мало. Из чего следует, что, если смешивать частицы разных размеров, частицы меньших размеров будет тяжелее «разглядеть». В будущем, если удастся объединить работу линейной модели и нейронной сети, возможно, получится решать многочастичную задачу с помощью глубокого обучения или улучшить работу на малых частицах, применив, например, стэкинг [Кашницкий, Игнатов, 2011].

Список литературы (References)

- Гуревич Д. Г. и др. Влияние размеров липосом на уровень и селективность накопления тиосенса в опухоли // Российский биотерапевтический журнал. — 2007. — Т. 6, № 2.
Gurevich D. G. et al. Vliyaniye razmerov liposom na uroven' i selektivnost' nakopleniya tiosensa v opukholi [Effect of liposome size on the level and selectivity of thiosens accumulation in the tumor] // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. — 2007. — Vol. 6, No. 2 (in Russian).
- Кашницкий Ю. С., Игнатов Д. И. Ансамблевый метод машинного обучения, основанный на рекомендации классификаторов // Machine Learning in Python, Journal of Machine Learning Research. — 2011. — Vol. 12. — P. 2825–2830.
Kashnickij Yu. S., Ignatov D. I. Ansamblevyj metod mashinnogo obucheniya, osnovannyj na rekomendacii klassifikatorov [Ensemble machine learning method based on the recommendation of classifiers] // Machine Learning in Python, Journal of Machine Learning Research. — 2011. — Vol. 12. — P. 2825–2830 (in Russian).
- Лопатко В. Б. и др. Программная реализация алгоритма решения обратной задачи корреляционной спектроскопии // Перспективные материалы. — 2011. — № 10. — С. 236–241.
Lopatko V. B. et al. Programmaya realizaciya algoritma resheniya obratnoj zadachi korrelyacionnoj spektroskopii [Software implementation of the algorithm for solving the inverse problem of correlation spectroscopy] // Perspektivnye materialy. — 2011. — No. 10. — P. 236–241 (in Russian).
- Тихонов А. Н. О регуляризации некорректно поставленных задач // Доклады Академии наук. — 1963. — Т. 153, № 1. — С. 49–52.
Tihonov A. N. O regularizacii nekorrektno postavlennyh zadach [Regularization of incorrectly assigned problems] // Doklady Akademii nauk. — 1963. — Vol. 153, No. 1. — P. 49–52 (in Russian).

- Bauer R. et al.* Influence of heavy metal ions on antibodies and immune complexes investigated by dynamic light scattering and enzyme-linked immunosorbent assay // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. – 1997. – Vol. 1334, No. 1. – P. 98–108.
- Berdnik V.V., Mukhamedyarov R.D., Loiko V.A.* Sizing of soft spheroidal particles by multiangle scattered light intensity data: application of neural networks // *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. – 2004. – Vol. 89, No. 1–4. – P. 279–289.
- Berdnik V.V., Loiko V.A.* Sizing of spheroidal and cylindrical particles in a binary mixture by measurement of scattered light intensity: application of neural networks // *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. – 2005. – Vol. 91, No. 1. – P. 1–10.
- Chicea D.* A study of nanoparticle aggregation by coherent light scattering // *Current Nanoscience*. – 2012. – Vol. 8, No. 2. – P. 259.
- Chicea D.* Using neural networks for dynamic light scattering time series processing // *Measurement Science and Technology*. – 2017. – Vol. 28, No. 5. – P. 055206.
- Deriemaeker L., Finsy R.* Shape and size determination by laser diffraction: average aspect ratio and size distributions by volume; feasibility of data analysis by neural networks // *Particle and Particle Systems Characterization*. – 2005. – Vol. 22, No. 1. – P. 5–13.
- Guardani R., Nascimento C.A.O., Onimaru R.S.* Use of neural networks in the analysis of particle size distribution by laser diffraction: tests with different particle systems // *Powder technology*. – 2002. – Vol. 126, No. 1. – P. 42–50.
- Kingma D.P., Ba J. Adam.* A method for stochastic optimization // *arXiv preprint arXiv:1412.6980*. – 2014.
- Koppel D.E.* Analysis of macromolecular polydispersity in intensity correlation spectroscopy: the method of cumulants // *The Journal of Chemical Physics*. – 1972. – Vol. 57, No. 11. – P. 4814–4820.
- Li M., Frette T., Wilkinson D.* Particle size distribution determination from spectral extinction using neural networks // *Industrial and engineering chemistry research*. – 2001. – Vol. 40, No. 21. – P. 4615–4622.
- Nair V., Hinton G.E.* Rectified linear units improve restricted boltzmann machines // *Proceedings of the 27th international conference on machine learning (ICML-10)*. – 2010. – P. 807–814.
- Provencher S.W.* CONTIN: a general purpose constrained regularization program for inverting noisy linear algebraic and integral equations // *Computer Physics Communications*. – 1982. – Vol. 27, No. 3. – P. 229–242.
- Srivastava N. et al.* Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting // *The Journal of Machine Learning Research*. – 2014. – Vol. 15, No. 1. – P. 1929–1958.
- Tibshirani R.* Regression shrinkage and selection via the lasso // *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. – 1996. – P. 267–288.
- Ulanowski Z. et al.* Application of neural networks to the inverse light scattering problem for spheres // *Applied optics*. – 1998. – Vol. 37, No. 18. – P. 4027–4033.

