

Биофизика и медицинская физика

Научная статья

УДК 517.95+577.3+535.8+519.6

DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.16108>

ЭЛЕКТРОДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТИЦ ПО РАЗМЕРАМ ДЛЯ КЛЕТОК КРОВИ *IN VIVO*

А. П. Головицкий¹, В. Г. Концевая^{2✉}, К. Г. Куликов¹

¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,

Санкт-Петербург, Россия;

² Псковский государственный университет, г. Псков, Россия

✉ nkoncevoi@mail.ru

Аннотация. Работа посвящена построению математической модели для определения функции распределения клеток крови по размерам. После рассмотрения задачи светорассеяния на сферулированной частице, обладающей многослойной структурой и произвольно ориентированной в пространстве, определен коэффициент отражения плоской волны от модели биоструктуры с плавнонерегулярным строением. Такой подход позволил построить модель указанной структуры, имеющей несколько биослоев. Исходя из отражения гауссова пучка от этой структуры была смоделирована функция распределения частиц по размерам. Привлекались такие методы, как математический аппарат Т-матрицы, преобразование Гюйгенса – Френеля, метод регуляризации Тихонова. Предложенная впервые математическая модель позволила теоретически рассчитать функции распределения по размерам сферулированных частиц, имитирующих форменные элементы крови для случая *in vivo*.

Ключевые слова: лазерная технология, метод регуляризации Тихонова, метод Т-матриц, преобразование Гюйгенса – Френеля

Для цитирования: Головицкий А. П., Концевая В. Г., Куликов К. Г. Электродинамическая модель определения функции распределения частиц по размерам для клеток крови *in vivo* // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2023. Т. 16. № 1. С. 97–110. DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.16108>

Статья открытого доступа, распространяемая по лицензии CC BY-NC 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Original article

DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.16108>

AN ELECTRODYNAMIC MODEL FOR DETERMINING THE DISTRIBUTION FUNCTION OF PARTICLES BY SIZE FOR BLOOD CELLS *IN VIVO*

A. P. Golovitskii¹, V. G. Kontsevaya^{2✉}, K. G. Kulikov¹

¹ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia;

² Pskov State University, Pskov, Russia

✉ nkoncevoi@mail.ru

Abstract. This paper is devoted to construction of a mathematical model for determining the distribution function of blood cells by size. After considering the problem of light scattering on a spheroidized particle with a multilayer structure and arbitrary oriented in space, the reflec-

tion coefficient of a plane wave from the biostructure model with a smoothly irregular structure has been found. This approach made it possible to construct a model of the said structure with several layers. Based upon the reflection of a Gaussian beam from this structure the distribution function of blood cells by size was obtained. Some methods such as the T-matrices apparatus, the Huygens – Fresnel transform, the Tikhonov's regularization were involved. The mathematical model proposed for the first time allowed theoretical calculation of the size distribution functions of spheroidized particles simulating blood cells for the case *in vivo*.

Keywords: laser technology, Tikhonov's regularization method, T-matrices method, Huygens – Fresnel transform

For citation: Golovitskii A. P., Kontsevaya V. G., Kulikov K. G., An electrodynamic model for determining the distribution function of particles by size for blood cells *in vivo*, St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics.16 (1) (2023) 97–110. DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.16108>

This is an open access article under the CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Введение

Лазерные технологии в последнее время стали незаменимы для решения разнообразных задач в широком спектре научных и технических отраслей от физики и химии до медицины и биологии. Уровень вовлеченности лазерных технологий в проблемы медицинской диагностики, терапии и хирургии неуклонно становится выше, и данное направление бесспорно оценивается как крайне перспективное и актуальное.

По ряду причин (относительная безопасность, снижение уровня травматичности и рисков инфицирования и т. п.) актуально и востребовано развитие неинвазивных методов диагностики и лечения заболеваний; среди них значительное место занимают оптические. Определение размеров и формы эритроцитов, а также их деформируемости и агрегационной способности, регистрация уровня глюкозы в крови человека, измерение скорости капиллярного кровотока – эти и другие анализы и обследования представляют большую важность для медицины при обеспеченности их быстрого бесконтактного выполнения.

Биологические ткани представляют собой оптически неоднородные поглощающие среды со средним показателем преломления, превышающим этот показатель для воздуха. Следует отметить, что клеточные мембраны, ядра и органеллы, такие как митохондрии, а также гранулы меланина в клетках служат основными рассеивателями во многих биотканях [1 – 3]. Имеются данные о том, что хаотизация клеточных структур увеличивается при повышении степени малигнизации (злокачественности) новообразований ткани; при этом возрастает размер отдельных клеточных ядер относительно среднего значения, одновременно может изменяться и относительный показатель преломления среды ядроплазма [1].

В реалиях современной медицинской практики анализ крови – это один из базовых компонентов в диагностике различных патологических состояний. Крайне информативным в этом плане оказывается изучение оптических свойств так называемых форменных элементов крови, к которым относят эритроциты, лейкоциты и тромбоциты (в традиционном понимании). Однако эритроциты, или красные кровяные клетки, составляют более 99 % гематокрита (процентное содержание форменных элементов крови в ее общем объеме). Как хорошо известно, в процессе реализации транспортной функции эритроциты непрерывно участвуют в поддержании жизнедеятельности организма в целом. Соответственно систематические отклонения в состоянии форменных элементов, образующих основную массу клеток крови, явно влияют на процессы жизнедеятельности организма.

В патогенезе существенного числа заболеваний, осложнений, патологических состояний ученые и врачи приписывают главенствующую роль микроциркуляторным и гемореологическим дисфункциям. Функциональные свойства эритроцитов в формировании подобных патологических состояний играют зачастую существенную, а порой и решающую роль [4].



Очевидно, что эритроцит обладает вполне определенными механическими и геометрическими свойствами, а также показателем преломления. Вполне закономерно возникает как теоретический, так и практический интерес в исследовании характерных свойств эритроцитов. Интересно, например, узнать, каковы размеры эритроцитов, их агрегационные свойства, показатель преломления, особенно в случаях различных патологических отклонений в состояниях кроветворной системы.

Стандартный развернутый клинический анализ крови расценивается современными учеными как предельно динамичный индикатор физиологических процессов, происходящих в организме, находящемся в здоровом либо патологическом состоянии. Как известно, этот инструмент диагностики включает в себя и измерение ширины распределения эритроцитов по размерам. Тот факт, что этот показатель входит в стандартный развернутый анализ крови, прямо подтверждает важность информации о характере распределения эритроцитов по размерам в клинической практике.

В ряде заболеваний, таких как железодефицитная или серповидно-клеточная анемия, эллиптоцитоз, сфероцитоз и т. п. [5], возможность своевременного максимально оперативного и качественного измерения распределения по размерам форменных элементов крови приобретает принципиальное значение.

Таким образом, задача разработки эффективных и оперативных методов нахождения функций распределения по размерам сферуллированных частиц, моделирующих форменные элементы крови, представляется весьма важной и актуальной. Параметры эритроцитов, в частности их размеры, можно определять при помощи светорассеяния [3].

Таким образом, постановка и решение данной задачи как оптической может, на наш взгляд, иметь перспективу в таких важных областях знания, как биомедицина и биофизика.

Здесь становится очевидной актуальность поиска модели, обладающей рядом следующих необходимых свойств:

- достаточная степень информативности;
- современная по уровню, но не наделяющая излишней сложностью;
- оперативность ее применения, а значит – без ресурсоемких вычислений.

Цель данного исследования – моделирование функции распределения сферуллированных частиц по размерам.

Материал статьи изложен следующим образом. Сначала рассмотрена задача светорассеяния на j -ой сферуллированной частице, имеющей многослойную структуру, произвольно ориентированной в пространстве, с учетом многократного рассеяния.

Далее идет обращение к вопросу определения коэффициента отражения плоской волны от модели биоструктуры, особенность которой – плавнонерегулярное строение. При описанном подходе вполне удастся реализовать более чем удовлетворительную модель биологической структуры, имеющей несколько биослоев.

В рамках предложенной модели рассмотрен вопрос об отражении так называемого гауссова пучка. В ходе изложения мы естественным образом переходим к вопросу моделирования функции распределения по размерам сферуллированных частиц.

Матричная формулировка рассеяния для j -ой сферуллированной частицы

В большинстве работ с привлечением теории Ми эритроцит рассматривается как однородная сфера с объемом, равным среднему объему эритроцита. Эритроцит можно рассматривать как однородный рассеиватель в силу особенностей его структуры. Такое представление эритроцита является адекватным и плодотворным подходом к решению многих задач биомедицинской оптики. Предположение о сферической форме клеток позволяет верно предсказать значение поперечного сечения рассеяния эритроцитов [3]. Фазовую функцию рассеяния эритроцитов можно успешно аппроксимировать в рамках теории Ми [1, 3]. Кроме того, теорию Ми можно успешно применять для описания однократного рассеяния падающего лазерного излучения, если исследуются случайно ориентированные эритроциты или цельная кровь.

Как было отмечено выше, достаточно распространено построение моделей, в которых форма форменных элементов крови предполагается сферической. В ряде задач подобное приближение дает вполне удовлетворительные результаты, тем более что эритроциты

легко подвержены деформации и не сохраняют постоянно свою форму двояковыпуклого диска.

Примем в качестве базовой сферическую модель эритроцита; остальные же клетки крови будем описывать сферами с концентрическими включениями [3].

Решение задачи рассеяния лазерного излучения на агрегированном комплексе многослойных частиц, служащем моделью агрегатов в кровяной среде, реализуется в соответствии со строгой теорией многократного рассеяния. Привлечение такого математического аппарата, как Т-матрицы, позволяет связывать коэффициенты разложения двух электромагнитных полей: рассеянного модельным агрегатом и падающего на него. Взаимосвязанность рассеянных полей при использовании подобной математической концепции реализуется при учете многократного взаимодействия между элементами агрегата.

Т-матрицы всех элементов агрегата не зависят от падающего излучения, если рассматривать рассеяние на сферических объектах. В этом случае появляется возможность их расчета в локальной системе координат, связанной с центром выбранной частицы.

Приведем конечное выражение для двух составляющих рассеянного (scattered) поля $E_{scat(\theta)}$ и $E_{scat(\varphi)}$ в дальней зоне (подробный вывод можно найти в статье [6]):

$$E_{scat(\theta)} \sim E_0 \frac{e^{ikr}}{-ikr} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \frac{(2n+1)}{n(n+1)} [a_{mn}^j \tau_n - b_{mn}^j \pi_n], \quad (1)$$

$$E_{scat(\varphi)} \sim E_0 \frac{e^{ikr}}{-ikr} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \frac{(2n+1)}{n(n+1)} [a_{mn}^j \pi_n - b_{mn}^j \tau_n], \quad (2)$$

где E_0 – амплитуда волны, рассеянной на сферической частице; \mathbf{r} – радиус-вектор; \mathbf{k} – волновой вектор; m, n – номера гармоник; θ – угол падения лазерного луча относительно оси z ; φ – полярный угол; $\tau_n = \partial P_n(\cos \theta) / \partial \theta$, $\pi_n = P_n(\cos \theta) / \sin \theta$ – полиномы Лежандра; коэффициенты a_{mn}^j, b_{mn}^j определены в статье [6].

Выражения для магнитного поля H можно получить, используя концептуально аналогичные рассуждения.

Для задачи рассеяния на многослойной сфере мы использовали математическую концепцию, подробно изложенную в статье [7].

Используя выражение (1) как основу для θ -составляющей интенсивности рассеянного излучения, записываем следующее выражение:

$$I_{scat(\varphi)}(\rho, \lambda) = I_i \cdot |E_{scat(\varphi)}|^2, \quad (3)$$

где I_i – интенсивность падающего потока излучения, ρ – приведенный радиус частицы ($\rho = kl$, l – размерный радиус частицы).

Отражение плоской волны от плавнонерегулярного слоя

В рамках решения задачи об отражении плоской волны от плавно нерегулярного слоя (рис. 1), моделирующего рассматриваемую модельную биологическую структуру, уточним выражение для коэффициента отражения от слоя, основной характерной особенностью которого является медленно изменяющаяся толщина. Математическая модель содержит следующие биослои (см. рис. 1):

- воздушная среда (1), через которую проходит луч лазера;
- поверхностный слой дермы – эпидермис (2);
- верхний слой дермы (3);
- слой, который состоит из сферуллированных частиц, которые моделируют форменные элементы крови (4);
- нижние слои дермы (5).

С целью достижения наибольшего соответствия структуре реального объекта моделирования, границы разделения слоев можно представить в виде волнистых поверхностей

следующим образом:

$$z_i = H_i(x, y), \quad H_i = c_i \sin(a_i x + b_i y), \quad (4)$$

где c_i, a_i, b_i – произвольно задаваемые константы, причем $a_i \ll 1, b_i \ll 1, c_i \ll 1, i = \overline{1,3}$.

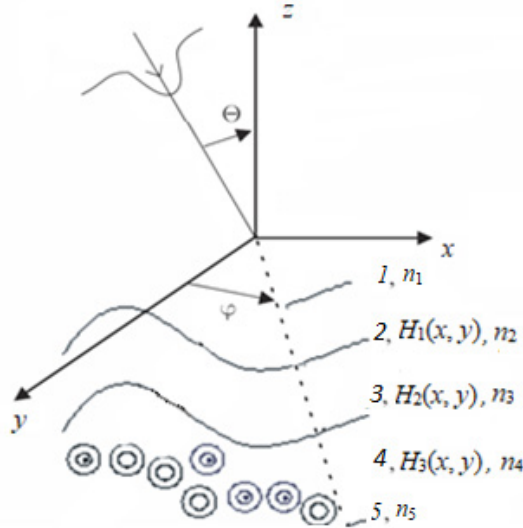


Рис. 1. Схематичное изображение модели: лазерное излучение падает на биологическую среду, включающую слоистые компоненты 2 – 5 между внешней средой 1 и нижними слоями дермы 5:

2 – эпидермис, 3 – верхние слои дермы, 4 – слой с включениями (агрегаты из форменных элементов крови); n_i – показатель преломления i -го слоя

Пусть на моделируемый слой падает под углом θ плоская s - или p - поляризованная волна. Рассмотрим для определенности случай p -поляризации.

Отраженные поля следует искать в виде волн с быстро осциллирующими фазами и медленно меняющимися амплитудами. Электрические компоненты полей, отраженных от 1-го, 2-го и 3-го слоев, имеют вид

$$E_1 = \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{inc}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] + \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{1ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] A, \quad (5)$$

$$E_2 = \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{2elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] B^+ + \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{3ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] B^-, \quad (6)$$

$$E_3 = \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{3elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] C^+ + \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{3ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] C^-, \quad (7)$$

а компоненты полей E_4 и E_5 будут иметь следующие представления:

$$E_4 = \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{4elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] D^+ + \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{5ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] D^- + E_{4scat\phi}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \quad (8)$$

$$E_5 = \exp\left[\frac{i}{\varepsilon} \tau_{5elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right] E, \quad (9)$$

где A, B^\pm, C^\pm, D^\pm – амплитуды; ε – малый параметр; $\xi_1 = \varepsilon x, \xi_2 = \varepsilon y, \xi_3 = \varepsilon z$ – сжатые координаты; $\tau_{inc}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{1ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{2elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{3ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{3elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{3ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{4elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{5ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3), \tau_{5elap}$ – функции, которые входят в уравнения на эйконалы для соответственно падающего (inc), отраженного (ref) и прошедших ($elap$) полей (функции определены в статье [8]).

Условие (8) содержит слагаемое $E_{4scat\phi}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)$, учитывающее рассеяние ($scat$) в 4-м слое на неоднородностях (сферических частицах).

Следующий шаг состоит в нахождении амплитуд A , B^\pm , C^\pm , D^\pm . Распишем их в виде рядов по степеням малого параметра ε .

Рекуррентную систему уравнений для пошагового определения членов ряда A , B , C^\pm , D^\pm можно получить, если использовать стандартные условия непрерывности для касательных компонент электрического и магнитного полей на границах раздела сред с учетом выражений (5) – (9). Из записанной системы уравнений можно получить коэффициент отражения поля в первом приближении.

Далее встает задача нахождения отраженного поля для гауссова пучка. Чтобы получить искомое поле в исходном сечении (в рамках выбранного метода), предполагается использовать обратное преобразование и далее интегральное преобразование Гюйгенса – Френеля [8]. Принципиально значимо количество штрихов в системах координат: с направлением падения пучка связана система (x', y', z') , а с отраженным полем – (x'', y'', z'') ; отраженное поле распространяется по линии пучка $z'' = 0$. Искомое поле в исходном сечении выражается следующим образом:

$$\begin{aligned}
 E_{ref} = & \frac{A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})\Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\alpha} - \\
 & - \frac{\varepsilon_x}{\alpha} \left[A_{01}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \frac{\varepsilon_y}{\alpha} \left[A_{10}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \frac{\varepsilon_x \varepsilon_y}{\alpha} \left[A_{11}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \frac{\varepsilon_x \varepsilon_y}{\alpha} \left[\frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \left\{ \frac{\varepsilon_x k_x^0}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_1''} \right\} - \\
 & - \left\{ \frac{\varepsilon_y k_y^0}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_2''} \right\} + O(\varepsilon^2),
 \end{aligned} \tag{10}$$

где формулы $kn_1 x' = k_{11}x + k_{12}y + k_{13}z$, $kn_1 y' = k_{21}x + k_{22}y + k_{23}z$, $kn_1 z' = k_{31}x + k_{32}y + k_{33}z$, $k_{11} = kn_1 a_{11}$, $k_{12} = kn_1 a_{12}$, $k_{13} = kn_1 a_{13}$, $k_{21} = kn_1 a_{21}$, $k_{22} = kn_1 a_{22}$, $k_{23} = kn_1 a_{23}$, $k_{31} = kn_1 a_{31}$, $k_{32} = kn_1 a_{32}$, $k_{33} = kn_1 a_{33}$, $a_{11} = \cos\varphi \cos\psi - \sin\varphi \cos\theta \sin\psi$, $a_{12} = \sin\varphi \cos\psi - \cos\varphi \cos\theta \sin\psi$, $a_{13} = \sin\theta \sin\psi$, $a_{21} = \cos\varphi \sin\psi + \sin\varphi \cos\theta \cos\psi$, $a_{22} = \sin\varphi \sin\psi + \cos\varphi \cos\theta \cos\psi$, $a_{23} = \sin\theta \cos\psi$, $a_{31} = \sin\varphi \sin\theta$, $a_{32} = \cos\varphi \sin\theta$, $a_{33} = \cos\theta$ устанавливают связь между системами координат (x', y', z') и (x'', y'', z'') . Гауссов пучок $\Phi(\xi_1'', \xi_2'')$ и коэффициенты, полученные из рекуррентной системы уравнений для последовательного определения членов рядов (в эти ряды разложены амплитуды A_{00} , A_{10} , A_{11} , A_{0000} по степеням малого параметра ε) определены в статье [6].

Геометрическая специфика строения границ отражающей среды, характерные свойства самого падающего пучка (распределение поля в фиксированном сечении и угол падения) будут иметь воздействие на определенные параметры отраженного поля. Отраженное поле представимо в виде основного и поправочного членов асимптотики по малому параметру с погрешностью $O(\varepsilon^2)$.

Далее, если считать параметры рассматриваемой системы зафиксированными, то искажения поля падающего пучка при отражении можно считать зависимыми от двух доминирующих факторов на фоне остальных.

Первый из этих воздействующих моментов в выражении (10) представлен выражениями в квадратных скобках:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\varepsilon_x}{\alpha} \left[A_{01}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \frac{\varepsilon_y}{\alpha} \left[A_{10}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \frac{\varepsilon_x \varepsilon_y}{\alpha} \left[A_{11}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\
 & - \frac{\varepsilon_x \varepsilon_y}{\alpha} \left[\frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'').
 \end{aligned}$$

Отраженное поле здесь можно получить, если умножить выражение для падающего поля пучка на локальный коэффициент отражения плоской волны единичной амплитуды, падающей на среду под тем же углом, что и пучок.

Выражения в фигурных скобках в формуле (10) описывают поперечную диффузию амплитуды:

$$\begin{aligned}
 & \left\{ \frac{\varepsilon_x k_x^0}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_1''} \right\} - \\
 & - \left\{ \frac{\varepsilon_y k_y^0}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{00}(\xi_1'' + \xi_2'', k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_2''} \right\}.
 \end{aligned}$$

Подобный процесс возникает при отражении вследствие искажения пучка (отклонение от направления распространения отраженного пучка). Выражения в квадратных скобках целесообразно назвать геометрическим фактором, а в фигурных скобках – диффузным.

Итак, получены и представлены формулы для отраженного поля гауссова пучка для случая p -поляризации. При постановке задачи предполагались произвольными такие характеристики системы, как угол набега пучка и показатель преломления отражающего слоя. Данные результаты представляют собой асимптотику по малому параметру, имеющему смысл отношения характерного масштаба изменения профиля границы тела к характерному расстоянию.

Следует отметить, что формулы неравномерны по параметру угла падения, изменение же остальных параметров приводит к конечному результату. Если рассматривать процесс роста угла падения в рамках представленного выражения, то поправочные члены асимптотики начинают расти, что свидетельствует о постепенном увеличении искажения пучка. Полученные формулы потеряют смысл, если угол падения будет увеличен до 90° . Отраженное поле в этом случае рассеивается в широкий диапазон углов (расплывается в пространстве). Решений же волнового уравнения, которые бы имели характер локализованного пучка в пространстве, распространяющегося в определенном направлении от отражательной поверхности, не существует. Следовательно, справедливость отражательных формул ограничена угловым диапазоном от 0 до 89° . Погрешность полученных вычислений, согласно нашим оценкам, лежит на уровне порядка квадратичных членов асимптотики. Аналогичными рассуждениями можно получить отраженное поле и для магнитной компоненты поля.

Функция распределения сферулированных частиц по размерам

Поставим обратную задачу, в которой известной будет интенсивность рассеяния на агрегированной совокупности сферулированных частиц. Последние располагаются в слое и служат моделью агрегата форменных элементов крови (см. выражение (11)). Исходя из известной интенсивности, но измеренной с некой погрешностью, мы должны найти распределение эритроцитов по размерам для случая *in vivo*.

Формулировка поставленной задачи следующая:

Определить функцию распределения по размерам форменных элементов крови для случая in vivo.

Для решения задачи необходимо найти отраженное поле \mathbf{E}_{blood} в слое, состоящем из сферуллированных частиц различного размера и коэффициентов преломления. Оно будет определяться следующим образом:

$$\mathbf{E}_{blood} = \mathbf{E}_{ref} - \mathbf{E}_{skin},$$

где \mathbf{E}_{ref} , \mathbf{E}_{skin} – соответственно отраженные поля от всей моделируемой оптической системы и от слоев последовательно (эпидермис, верхний слой, дерма).

При этом интенсивность отраженного поля в слое, состоящем из сферуллированных частиц, будет выражаться следующим образом:

$$I_{blood}(\theta, \lambda) = |E_{blood\perp}|^2 + |E_{blood\parallel}|^2, \quad (11)$$

где $E_{blood\perp} = E_{z(blood)} \cos \theta + E_{x(blood)} \sin \theta$, $E_{blood\parallel} = E_{z(blood)} \sin \theta - E_{x(blood)} \cos \theta$.

Компоненты E_x и E_z следуют выражениям

$$\frac{\partial E_{z(blood)}}{\partial y} - \frac{\partial E_{y(blood)}}{\partial z} = -i\omega\mu_0\mu_j H_{x(blood)}, \quad \frac{\partial E_{x(blood)}}{\partial z} - \frac{\partial E_{z(blood)}}{\partial x} = -i\omega\mu_0\mu_j H_{y(blood)}, \quad (12)$$

$$\frac{\partial E_{y(blood)}}{\partial x} - \frac{\partial E_{x(blood)}}{\partial y} = -i\omega\mu_0\mu_j H_{z(blood)}, \quad \frac{\partial E_{z(blood)}}{\partial y} - \frac{\partial E_{y(blood)}}{\partial z} = i\omega\varepsilon_0\varepsilon_j H_{x(blood)}, \quad (13)$$

$$\frac{\partial H_{x(blood)}}{\partial z} - \frac{\partial E_{z(blood)}}{\partial x} = -i\omega\varepsilon_0\mu_j E_{y(blood)}, \quad \frac{\partial H_{y(blood)}}{\partial x} - \frac{\partial H_{x(blood)}}{\partial y} = i\omega\varepsilon_0\varepsilon_j E_{z(blood)}, \quad (14)$$

где ε_0 , Ф/м, – диэлектрическая постоянная; ε_j – диэлектрическая проницаемость модельной среды для j -го слоя; μ_0 , Г/м, – магнитная постоянная; μ_j – магнитная проницаемость модельной среды для j -го слоя; ω , с⁻¹, – угловая частота.

Формулы (12) – (14) соответствуют системе уравнений Максвелла в декартовой системе координат.

При этом обратная задача стандартно описывается линейным интегральным уравнением Фредгольма первого рода:

$$Au \equiv \int_{\rho_{min}}^{\rho_{max}} I_{scat(\theta)}(\rho, \lambda) u(\rho) d\rho = f(\lambda), \quad (15)$$

где A – интегральный оператор; $u(\rho)$ – искомое распределение клеток по приведенным радиусам (размерам); $I_{scat(\theta)}(\rho, \lambda)$ – интенсивность рассеяния поля по углу θ на сферической мультислойной частице, это ядро интегрального уравнения $f(\lambda) \equiv I_{blood}(\theta, \lambda)$, где $I_{blood}(\theta, \lambda)$ – интенсивность рассеяния, определяемая выражением (11).

Предположим, что функция $I_{scat(\theta)}(\rho, \lambda)$ – непрерывна в прямоугольнике $\Omega = ([c, d] \times [a, b])$, а $f(\lambda) \in L_{2[c, d]}$, причем $a \equiv \rho_{min}$, $b \equiv \rho_{max}$, $c \equiv \lambda_{min}$, $d \equiv \lambda_{max}$.

Считаем, что нам известна не сама функция f , а некоторое ее приближенное значение f_δ , отвечающее условию $\|f - f_\delta\|_{L_{2[c, d]}} \leq \delta$. В случае, когда функция $u(\rho)$ предполагается гладкой, мы можем выбрать в качестве пространства решений $U = W_{p[a, b]}^1$.

Фактически вместо функции $I_{scat(\theta)}(\rho, \lambda)$ мы имеем задание функции $I_{hscat(\theta)}(\rho, \lambda)$. При этом выполнены условия

$$\|I_{scat(\theta)}(\rho, \lambda) - I_{hscat(\theta)}(\rho, \lambda)\|_{L_2(\Omega)} \leq h.$$

В этом случае справедливо ограничение

$$\|A - A_h\|_{W_2^1 \rightarrow L_2} \leq h,$$

где A_h – приближение для интегрального оператора A , точность которого h соответствует ядру $I_{hscat(\theta)}(\rho, \lambda)$ в операторной норме.

Для численного нахождения распределения $u(\rho)$ применим метод регуляризации Тихонова [9, 10], поскольку обращение оператора A для обратной задачи неустойчиво для пространства $W_{p[a, b]}^1$ и уравнение Тихонова имеет следующий вид [9, 10]:

$$(A_h^* A_h + \alpha C)u^\alpha = A_h^* f,$$

где A_h – оператор преобразования из пространства $W_{2[a, b]}^1$ в подпространство $L_{2[c, d]}$; A_h^* – оператор преобразования из подпространства $L_{2[c, d]}$ в пространство $W_{2[a, b]}^1$ (сопряженный к A_h); C – оператор, матрица которого определена в монографии [9].

Данная постановка задачи предполагает отсутствие информации о гладкости точного решения. В таком случае оператор исходного интегрального уравнения A_h может считаться действующим из пространства $L_{2[a, b]}$ в подпространство $L_{2[c, d]}$.

Выпишем сглаживающий функционал для рассматриваемого случая:

$$M^\alpha[u] = \|A_h u^\alpha - f_\delta\|_{L_{2[c, d]}}^2 + \alpha \|u\|_{L_{2[c, d]}}^2 \rightarrow \min. \quad (16)$$

Тогда уравнение Тихонова следует записать в виде

$$(A_h^* A_h + \alpha E)u^\alpha = A_h^* f.$$

Функция, минимизирующая функционал u^α , будет зависеть от значения параметра регуляризации α .

Результаты численных расчетов для модельной среды

Рассмотрим модельную среду, которая обладает характеристиками, представленными в табл. 1.

Значения параметров для интерфейсов между слоями выбраны так, чтобы модель была как можно ближе к реальным данным о форме границ поверхности соответствующего слоя в структуре типичной дермы человека, а длина волны составляет $\lambda = 633$ нм (центр линии He-Ne лазера).

Таблица 1

Принятые характеристики модельной среды

Параметр	Обозначение	Значение параметра для слоя i		
		(2)	(3)	(4)
Толщина слоя, мкм	d_i	65	565	90
Произвольно заданная константа	a_i	- 0,0024	0,021	0,041
	b_i	0,0200	0,030	0,050
	c_i	0,010		
Показатель преломления (действительная часть)	n_{0i}	1,50	1,40	1,35

Примечания. 1. Произвольно заданные константы представлены формулой (4): $H_i = c \sin(ax + by)$.

2. Показатель преломления воздушной среды $n_1 = 1,000$; для i -го слоя модельной поглощающей среды $n_i = n_{0i} + i\chi_i$, было принято $\chi_2 = \chi_3 = \chi_4 = \chi_5 = 10^{-5}$; $n_{05} = 1,40$.

Перечислим условия, при которых решалась задача нахождения функции распределения по размерам форменных элементов крови, симулирующих эритроциты. Во-первых, в рамках построенной математической модели взаимодействия лазерного излучения с биологической структурой, содержащей агрегированное объединение, число частиц в рассматриваемом агрегате предполагалось конечным. Во-вторых, учитывались как структуры элементов агрегата, так и эффекты многократного рассеяния; при этом считались точно заданными геометрические и оптические характеристики рассеивателей.

На рис. 2 представлены примеры графиков рассчитанной интенсивности рассеяния лазерного излучения как функции длины волны (спектры рассеяния) на двух группах сферулированных многослойных частиц для случаев разной степени агрегации.

Анализ полученных результатов позволяет прийти к следующим заключениям:

математический подход, использованный в статье, и программное обеспечение, разработанное на базе такого подхода, дают возможность регистрировать для случая *in vivo* процессы агрегации частиц в моделируемой среде (табл. 2, см. также рис. 3);

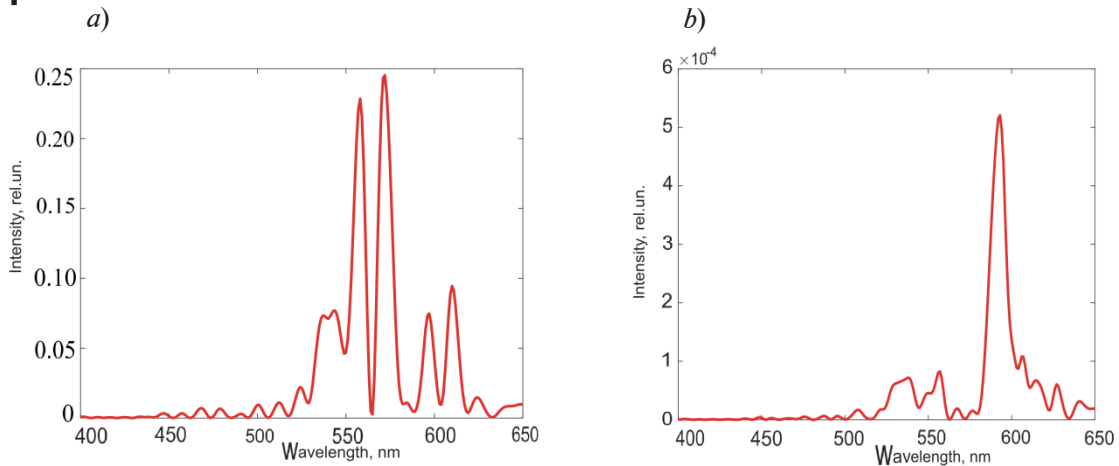


Рис. 2. Рассчитанные зависимости интенсивности рассеяния лазерного излучения на двух группах по 5 сферуллированных многослойных частиц от его длины волны (угол падения $\theta = 0^\circ$); расстояние между частицами составляло 1 мкм (a) и 2 мкм (b), остальные параметры даны в табл. 1

варьирование структурных особенностей исследуемого агрегата (изменение расстояний между элементами) приводит к изменениям как численных значений спектральных характеристик (см. рис. 2), так и самой формы кривых (рис. 3). Этот эффект обусловлен различием размеров клеток, а также их внутренних структур.

Таблица 2

Расчетные результаты моделирования функции распределения частиц по размерам

Целое или структурный элемент	Диаметр, мкм					Коэффициент преломления
	6,5	6,5	7,0	7,6	8,0	
Целая частица	6,5	6,5	7,0	7,6	8,0	–
Ядро	4,0				3,0	1,37
Цитоплазма	5,0	6,0	6,5	6,5	4,0	1,00
Плазматическая мембрана	–					1,33

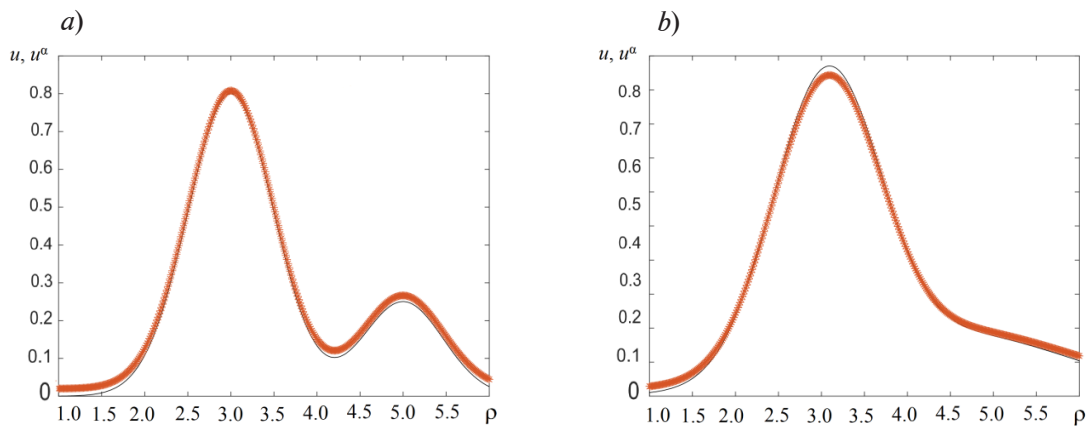


Рис. 3. Функции бимодального (a) и нормального (b) распределений сферуллированных многослойных частиц по их приведенным радиусам; при этом расстояния между частицами составили 1 мкм (a) и 2 мкм (b). Тонкие линии относятся к заданным распределениям, цветные жирные – к расчетным

Выбор параметра регуляризации предусмотрен особенностями разработанного нами программного продукта. Данный процесс осуществлялся автоматически при заданных заранее уровнях погрешности ядра интегрального уравнения. Для выбора параметра регуляризации, который бы обеспечивал оптимальное соотношение между априорной информацией и экспериментальными данными, применялись следующие методы: *L*-кривой, относительной невязки, по критерию квазиоптимальности и по принципу сглаживающего функционала (рис. 4).

С целью демонстрации эффективности описанных выше методов выбора, целесообразно привлечь традиционные данные, относящиеся к распределению эритроцитов по размерам, которые используются в практической медицине [11]:

$$u(\rho) = A_1 \cdot \exp B_1(\rho - b_1)^2, \quad (17)$$

$$u(\rho) = A_2 \cdot \exp B_2(\rho - b_2)^2 + A_3 \cdot \exp B_3(\rho - b_3)^2, \quad (18)$$

где A_i, B_i, b_i – подгоночные параметры.

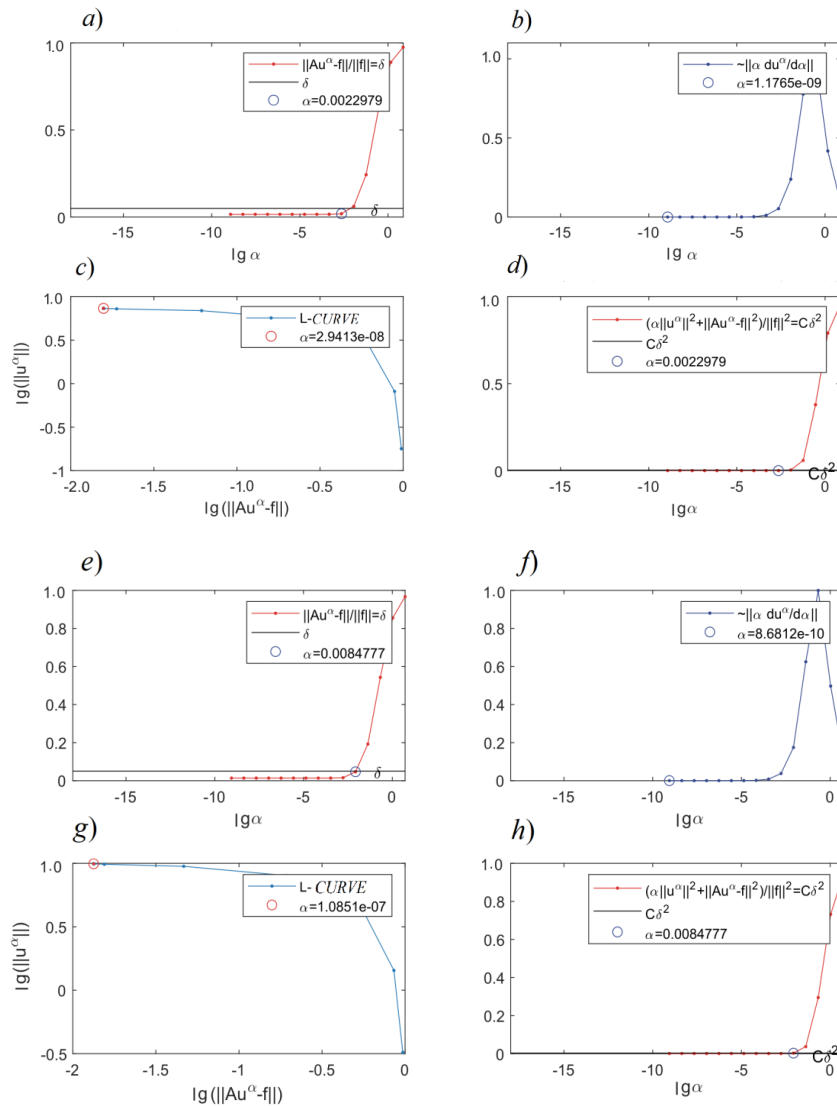


Рис. 4. Определение параметра регуляризации для функций бимодального (a – d) и нормального (e – h) распределений сферуллированных многослойных частиц с использованием различных методов выбора: по относительной невязке (a, e), по критериям квазиоптимальности (b, g) и *L*-кривой (c, h), а также по принципу сглаживающего функционала (d, h)

Приведенные формулы (17) и (18) описывают нормальное и бимодальное распределения соответственно.

При этом для нормального распределения значения параметров составляют $b_1 = 2$, $A_1 = 1$, $B_1 = -2$, а для бимодального распределения, описывающего случай присутствия фракции, которая содержит 30 % аномально больших клеток, $b_2 = 3$, $A_2 = 0,80$, $B_2 = -1,00$; $b_3 = 5$, $A_3 = 0,15$, $B_3 = -1,30$.

Прокомментируем поведение двух кривых на графике рис. 3, а. Заранее заданному асимметричному бимодальному распределению частиц по размерам соответствует непрерывная кривая, моделирующая присутствие фракций как аномально крупных, так и нормальных форменных элементов (эритроцитов). Стоит отметить, что использование численного решения задачи позволило восстановить с высокой степенью точности как пик, характеризующий фракцию нормальных клеток, так и пик, соответствующий фракции аномально больших эритроцитов.

Аналогичные комментарии можно дать и к кривым рис. 3, b. Здесь результат численного решения обратной задачи представлен жирной цветной линией (уровень шума в правой части уравнения принят равным 5 %). Тонкая серая линия – график функции распределения частиц по размерам, построенный на основе соотношения (17). Отчетливо видно, что численное решение задачи, заданной соотношением (16), дало возможность восстановить с высокой точностью профиль распределения частиц по размерам.

Построенная математическая модель в итоге позволяет теоретически рассчитать функцию распределения по размерам для сферических частиц, симулирующих кровяные клетки для случая *in vivo*. При этом следует отметить, что решение, достигнутое путем минимизации, вполне удовлетворительно совпадает с заранее заданным для разных видов распределений. Существенно, что ошибка решения вполне соизмерима с уровнем шума.

Заключение

Анализ результатов исследования, полученных в настоящей статье, позволяет утверждать, что новый подход к описанию взаимодействия лазерного излучения со средой, имеющей слоистую структуру и представляющую собой модель биоткани, оказался плодотворным. Подход включал асимптотические методы теории дифракции. Перечислим кратко основные достигнутые результаты.

1. Получены выражения, позволяющие рассчитывать отраженное поле гауссова пучка в случае p -поляризации падающего излучения, причем такие параметры, как угол падения набегающего пучка и показатель преломления отражающей поверхности произвольны. Формулы выражают асимптотику по малому параметру. Смысловое содержание введенного малого параметра есть отношение характерного масштаба изменения профиля границы тела к соответствующему характерному расстоянию. Порядок погрешности вычислений оценивается на уровне квадратичных членов асимптотики.

2. Построенная модель вполне удовлетворительно отражает процесс распространения некоагулирующего лазерного излучения в биоткани, имеющей многослойную структуру. Эта модель позволяет рассчитывать оптические характеристики системы, давая основу для качественного анализа изучаемых биофизических процессов.

3. Математическую модель удалось реализовать в пределах возможностей программного комплекса, что позволяет в автоматическом режиме свободно варьировать характерные размеры исследуемой биоструктуры. Указанные преимущества позволяют отслеживать изменения, возникающие при варьировании входных параметров.

4. Новый подход дает возможность корректно восстанавливать распределения эритроцитов по приведенным радиусам с учетом структурных особенностей такого биоагрегата и точно детектировать изменения ширины распределения эритроцитов для случая *in vivo*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тучин В. В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике. М.: Ай Пи Ар Медиа, 2021. 802 с.
2. Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. М.: Ай Пи Ар Медиа, 2021. 495 с.



3. Тучин В. В. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. Т. 1. М.: Ай Пи Ар Медиа, 2021. 549 с.
4. Масляницына А. И., Каданова И. М., Незнанов А. И., Ермолинский П. Б., Гурфинкель Ю. И., Пигуренко А. А., Дячук Л. И., Луговцов А. Е., Приезжев А. В. Микрореологические свойства крови и капиллярный кровоток при артериальной гипертензии и сахарном диабете второго типа: исследование оптическими методами *in vitro* и *in vivo* // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9. № 2. С. 53–63.
5. Bessman J. D., Johnson R. K. Erythrocyte volume distribution in normal and abnormal subjects // Blood. 1975. Vol. 46. No. 3. Pp. 369–379.
6. Куликов К. Г., Радин А. М. Исследование дисперсии и спектра поглощения совокупности сферических частиц в полости оптического резонатора и новые возможности прогноза оптических характеристик биологических сред методом внутрирезонаторной лазерной спектроскопии // Оптика и спектроскопия. 2002. Т. 92. № 2. С. 228–236.
7. Moroz A. A recursive transfer-matrix solution for a dipole radiating inside and outside a stratified sphere // Annals of Physics. 2005. Vol. 315. No. 2. Pp. 352–418.
8. Куликов К. Г. Светорассеяние на диэлектрических телах произвольной формы, помещенных в слоистую среду, с приложением к задачам биомедицинской оптики. Ч. 1. Теория и модель расчета // Журнал технической физики. 2012. Т. 82. № 12. С. 16–24.
9. Тихонов А. Н., Арсенин В. А. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1979. 288 с.
10. Тихонов А. Н., Гончарский А. В., Степанов В. В., Ягола А. Г. Численные методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1990. 232 с.
11. Устинов В. Д. Об обратных задачах восстановления распределения эритроцитов по размерам в лазерной дифрактометрии // Математическое моделирование. 2017. Т. 29. № 3. С. 51–62.

REFERENCES

1. Tuchin V. V., Tissue optics: Light scattering methods and instruments for medical diagnosis, SPIE Press, Bellingham, WA, USA, 2007.
2. Tuchin, V. V., Lazery i volokonnaya optika v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Lasers and fiber optics in biomedical research], IPRMEDIA, Moscow, 2021 (in Russian).
3. Tuchin, V. V., Handbook of optical biomedical diagnostics, 2nd Edition, Vol. 1: Light-tissue interaction, SPIE Press, Bellingham, WA, USA, 2016.
4. Maslianitsyna A. I., Kadanova I. M., Neznanov A. I., et al., Microrheologic properties of blood flow in case of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus: *in vitro* and *in vivo* optical assessment, Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 9 (2) (2020) 53–63 (in Russian).
5. Bessman J. D., Johnson R. K., Erythrocyte volume distribution in normal and abnormal subjects, Blood. 46 (3) (1975) 369–379.
6. Kulikov K. G., Radin A. M., Study of dispersion and absorption of an ensemble of spherical particles inside an optical cavity and new possibilities of predicting the optical characteristics of biological media by intracavity spectroscopy, Opt. Spectrosc. 92 (2) (2002) 199–206.
7. Moroz A., A recursive transfer-matrix solution for a dipole radiating inside and outside a stratified sphere, Ann. Physics. 315 (2) (2005) 352–418.
8. Kulikov K. G., Light scattering by dielectric bodies of irregular shape in a layered medium in problems of biomedical optics: I. Theory and computational model, Tech. Phys. 82 (12) (2012) 1623–1631.
9. Tikhonov A. N., Arsenin V. A., Solution of ill-posed problems, Winston, USA, 1977.
10. Tikhonov A. N., Goncharsky A. V., Stepanov V. V., Yagola A. G., Numerical methods for the solution of ill-posed problems, Book Series: Mathematics and its Applications, Vol. 328, Springer Dordrecht, Netherlands, 1995.
11. Ustinov V. D., On inverse reconstruction problems of the erythrocyte size distribution in laser diffractometry, Math. Models Comput. Simul. 9 (5) (2017) 561–569.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГОЛОВИЦКИЙ Александр Петрович – доктор физико-математических наук, профессор Высшей инженерно-физической школы Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия.

195251, Россия, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
alexandergolovitski@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-4292-0959

КОНЦЕВАЯ Вера Геннадьевна – старший преподаватель кафедры математики и теории игр Псковского государственного университета, г. Псков, Россия.

180000, Россия, г. Псков, пл. Ленина, 2.
nkoncevoi@mail.ru
ORCID: 0000-0002-1434-5056

КУЛИКОВ Кирилл Геннадьевич – доктор физико-математических наук, профессор Высшей школы биомедицинских технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия.

195251, Россия, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
kulikov.kirill.g@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4610-7394

THE AUTHORS

GOLOVITSKII Alexander P.

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia
alexandergolovitski@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-4292-0959

KONTSEVAYA Vera G.

Pskov State University
2 Lenin Sq., Pskov, 180000, Russia
nkoncevoi@mail.ru
ORCID: 0000-0002-1434-5056

KULIKOV Kirill G.

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia
kulikov.kirill.g@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4610-7394

Статья поступила в редакцию 20.09.2022. Одобрена после рецензирования 05.12.2022. Принята 05.12.2022.

Received 20.09.2022. Approved after reviewing 05.12.2022. Accepted 05.12.2022.