

## Алгоритм кривизны линии в лазерной эктацитометрии эритроцитов

С.Ю.Никитин, В.Д.Устинов, С.Д.Шишкин, М.С.Лебедева

*Методом численного моделирования исследован алгоритм кривизны линии изоинтенсивности в лазерной эктацитометрии эритроцитов. Алгоритм предназначен для измерения средней деформируемости, а также ширины и асимметрии распределения эритроцитов по деформируемости в исследуемом образце крови. Определены точность и область применимости алгоритма. На примере бимодального ансамбля продемонстрирована возможность определения доли слабдеформируемых эритроцитов в образце крови методом лазерной эктацитометрии.*

**Ключевые слова:** деформируемость эритроцитов, лазерная дифрактометрия, распределение эритроцитов по деформируемости.

### 1. Введение

Эктацитометрия представляет собой анализ крови, предназначенный для измерения деформируемости эритроцитов, т. е. способности клеток крови изменять свою форму под действием внешних сил. Измерение этого параметра важно для оценки общего состояния организма человека, а также для диагностики и лечения таких заболеваний, как серповидно-клеточная анемия [1–3], малярия [4], ишемия [5], и многих других [6, 7]. В лазерном эктацитометре суспензию эритроцитов, деформированных силами вязкого трения, просвечивают лазерным пучком. При этом в дальней зоне дифракции наблюдается картина рассеяния света, которая содержит информацию о формах клеток крови, находящихся в заданном поле сдвиговых напряжений. Задача теории заключается в том, чтобы связать параметры наблюдаемой дифракционной картины с характеристиками ансамбля эритроцитов. На этой основе строятся алгоритмы обработки данных лазерной эктацитометрии.

Анализ дифракционной картины проводят на основе понятия линии изоинтенсивности. Так называется линия на экране наблюдения, на которой интенсивность рассеянного света имеет некоторое постоянное значение. Для нормальных образцов крови линия изоинтенсивности похожа на эллипс. Появление в крови человека фракции жестких клеток приводит к тому, что линия изоинтенсивности становится ромбовидной. Такая форма линии характерна для крови пациентов с серповидно-клеточной анемией [1].

В наших работах [8–15] предложены алгоритмы обработки данных лазерной эктацитометрии, которые позволяют измерять популяционные характеристики образца

крови, такие как средняя деформируемость, а также ширина, асимметрия и коэффициент эксцесса распределения эритроцитов по деформируемости. Алгоритм кривизны линии [10, 13] использует в качестве входных данных координаты полярных точек линии изоинтенсивности и параметры кривизны линии в этих точках.

Для практического применения алгоритма кривизны линии требуется оценить его точность, а также область его применимости как в отношении допустимой неоднородности ансамбля эритроцитов, так и в отношении фрагмента дифракционной картины, пригодного для измерений. В настоящей работе методом численного моделирования мы проверим алгоритм кривизны линии в идеальных условиях, когда входные данные для него заданы точно. Особый интерес представляет вопрос о возможности измерения методом лазерной эктацитометрии доли слабдеформируемых эритроцитов в образце крови. Этот вопрос мы также рассмотрим в настоящей работе.

### 2. Лазерная эктацитометрия эритроцитов

В лазерном эктацитометре сильно разбавленную суспензию эритроцитов заливают в тонкий зазор между стенками двух прозрачных коаксиальных стаканчиков, один из которых неподвижен, а другой может вращаться с заданной угловой скоростью (так называемая ячейка Куэтта) [16–19]. Вращение подвижного стаканчика создает в суспензии однородное поле сдвиговых напряжений, которые вытягивают эритроциты вдоль потока. Суспензию просвечивают лазерным пучком и наблюдают возникающую при этом картину рассеяния света. Оптическая схема эктацитометра показана на рис. 1. Она включает в себя лазер, ячейку Куэтта и экран наблюдения дифракционной картины.

Для получения качественной дифракционной картины требуется высокая когерентность лазерного пучка. Видеокамера эктацитометра, регистрирующая дифракционную картину, должна иметь разрешение около 100 мегапикселей и динамический диапазон измерения интенсивности света не менее 50 [20].

С.Ю.Никитин, В.Д.Устинов, С.Д.Шишкин, М.С.Лебедева. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет и факультет вычислительной математики и кибернетики, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы; e-mail: sergeynikitin007@yandex.ru

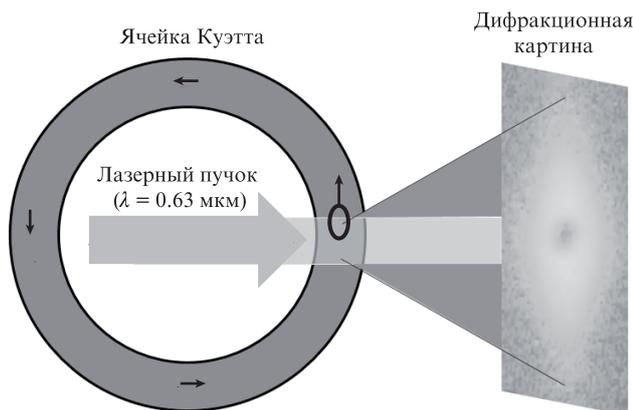


Рис.1. Оптическая схема лазерного эктацитометра эритроцитов.

**2.1. Характеристики ансамбля эритроцитов**

Следуя работам [10, 13], эритроциты в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра будем моделировать эллиптическими дисками с полуосями  $a$  и  $b$ . Учитывая неоднородность ансамбля по формам частиц, будем считать полуоси  $a$  и  $b$  случайными величинами и описывать их формулами

$$a = a_0(1 + \varepsilon), \quad b = b_0(1 - \varepsilon).$$

Здесь  $a_0$  и  $b_0$  – средние размеры полуосей;  $\varepsilon$  – случайный параметр, среднее значение которого полагаем равным нулю:

$$\langle \varepsilon \rangle = 0. \tag{1}$$

Ансамбль эритроцитов характеризуем параметрами

$$s = \frac{a_0}{b_0}, \quad \mu = \langle \varepsilon^2 \rangle, \quad v = \langle \varepsilon^3 \rangle. \tag{2}$$

Эти параметры описывают среднюю деформируемость, ширину и асимметрию распределения эритроцитов по деформируемости соответственно.

**2.2. Алгоритм кривизны линии**

Создание алгоритма для обработки данных лазерной эктацитометрии включает в себя две основные процедуры. Сначала на основе определенной модели ансамбля эритроцитов мы решаем прямую задачу рассеяния лазерного пучка на ансамбле частиц и вычисляем параметры дифракционной картины, подлежащие измерению. Затем решаем обратную задачу рассеяния и выражаем искомые характеристики ансамбля эритроцитов через параметры дифракционной картины. Решение обратной задачи рассеяния является приближенным. Оно возможно на основе дополнительных предположений относительно свойств ансамбля эритроцитов и области дифракционной картины, используемой для измерений. Эти предположения позволяют выделить малые параметры задачи, линеаризовать дифрактометрические уравнения и найти их аналитическое решение. В итоге мы получаем формулы, выражающие искомые характеристики ансамбля эритроцитов через параметры дифракционной картины.

Входными данными для алгоритма кривизны линии являются параметры дифракционной картины, возника-

ющей при рассеянии лазерного пучка на суспензии эритроцитов. Это такие параметры, как нормированная интенсивность света  $\bar{I}$  на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений, координаты полярных точек данной линии  $(x_p, 0)$  и  $(0, y_p)$ , а также радиусы ее кривизны  $R(x_p, 0) \equiv R(x_p)$  и  $R(0, y_p) \equiv R(y_p)$  в указанных точках. Здесь мы используем декартову систему координат, начало которой расположено в центре дифракционной картины (точка падения на экран прямого лазерного пучка). Ось  $x$  направлена по горизонтали, ось  $y$  – по вертикали. Одна из них параллельна направлению потока в ячейке Куэтта, а другая – перпендикулярна ему. Пример дифракционной картины, линия изоинтенсивности и круги кривизны этой линии в полярных точках показаны на рис.2.

Алгоритм кривизны линии основан на использовании формул [13]

$$s = \frac{Q}{1 + \sqrt{1 - 2QqC_1}}, \quad \mu = \frac{1}{2q_1} \left( \frac{C_2}{s} + C_1s \right) - \frac{1}{q_1}, \tag{3}$$

$$v = \frac{1}{2q_2} \left( \frac{C_2}{s} - C_1s \right).$$

Здесь

$$C_1 = \sqrt{\frac{x_p}{R(x_p)}} = \sqrt{x_p \left| \frac{d^2x}{dy^2}(y=0) \right|}; \tag{4}$$

$$C_2 = \sqrt{\frac{y_p}{R(y_p)}} = \sqrt{y_p \left| \frac{d^2y}{dx^2}(x=0) \right|};$$

$$q = \frac{q_0}{2q_2}; \quad Q = 2(D - qC_2); \quad D = \frac{y_p}{x_p}; \tag{5}$$

$$q_0 = \frac{2}{\sqrt{f_0}}; \quad f_0 = \frac{1}{4\beta^2 \bar{I}}; \quad \bar{I} = \frac{I}{I(0)}; \quad \beta = -0.4;$$

$$q_1 = 8 + q_0; \quad q_2 = 16 + 4q_0; \tag{6}$$

$I$  и  $I(0)$  – интенсивности света на линии изоинтенсивности и в центре дифракционной картины соответственно. Наша задача – оценить точность формул (3)–(6) и определить область их применимости. Проведем эту оценку в условиях, когда входные данные для алгоритма кривиз-

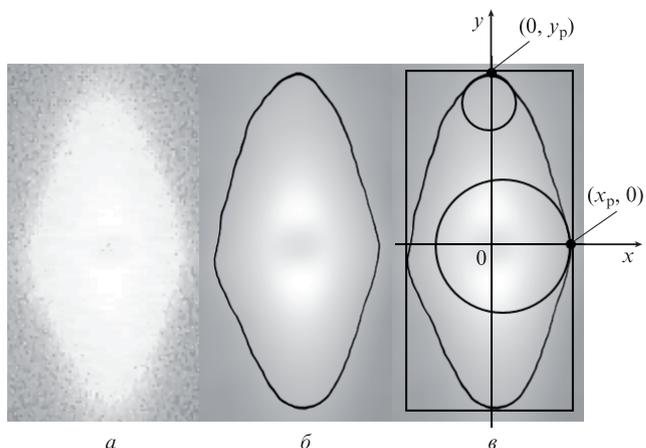


Рис.2. Пример дифракционной картины (а), линия изоинтенсивности (б) и круги с радиусами  $R(x_p, 0)$  и  $R(0, y_p)$  в полярных точках (в).

ны линии заданы точно. Для этого воспользуемся моделью бимодального ансамбля эритроцитов.

### 3. Бимодальный ансамбль эритроцитов

В частном случае бимодального (т.е. двухкомпонентного) ансамбля эритроцитов случайный параметр  $\varepsilon$  имеет всего два возможных значения –  $\varepsilon_1$  и  $\varepsilon_2$ . Эти значения соответствуют двум типам (формам) частиц в ансамбле. Размеры полуосей эллиптических дисков первого и второго типа определяются выражениями

$$a_1 = a_0(1 + \varepsilon_1), \quad b_1 = b_0(1 - \varepsilon_1), \quad (7)$$

$$a_2 = a_0(1 + \varepsilon_2), \quad b_2 = b_0(1 - \varepsilon_2).$$

Пусть  $p$  – доля частиц первого типа (жестких клеток) в ансамбле эритроцитов. Тогда, согласно формулам (1) и (2),

$$p\varepsilon_1 + (1 - p)\varepsilon_2 = 0, \quad \mu = p\varepsilon_1^2 + (1 - p)\varepsilon_2^2, \quad (8)$$

$$v = p\varepsilon_1^3 + (1 - p)\varepsilon_2^3.$$

Параметры формы компонент бимодального ансамбля (аспектные отношения)

$$s_1 = \frac{a_1}{b_1}, \quad s_2 = \frac{a_2}{b_2}. \quad (9)$$

Без ограничения общности будем считать, что  $s_1 < s_2$ , т.е. частицы первого типа являются более жесткими, чем частицы второго типа.

Из формул (7)–(9) следует, что

$$\varepsilon_1 = \frac{s_1 - s}{s_1 + s}, \quad \varepsilon_2 = \frac{s_2 - s}{s_2 + s}, \quad (10)$$

где

$$s = M + \sqrt{M^2 + s_1 s_2}; \quad M = (s_1 - s_2)(p - 1/2). \quad (11)$$

Таким образом, задавая формы компонент бимодального ансамбля  $s_1, s_2$  и долю частиц первого типа  $p$ , по формулам (10), (11) можно вычислить параметры  $\varepsilon_1, \varepsilon_2, s$ .

Решая уравнения (8) относительно величин  $\varepsilon_1, \varepsilon_2, p$ , находим выражения

$$p = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{v}{\sqrt{v^2 + 4\mu^3}} \right), \quad \varepsilon_1 = \frac{v - \sqrt{v^2 + 4\mu^3}}{2\mu}, \quad (12)$$

$$\varepsilon_2 = \frac{v + \sqrt{v^2 + 4\mu^3}}{2\mu}.$$

Из уравнений (10) следует, что

$$s_1 = s \frac{1 + \varepsilon_1}{1 - \varepsilon_1}, \quad s_2 = s \frac{1 + \varepsilon_2}{1 - \varepsilon_2}. \quad (13)$$

Итак, определив параметры  $s, \mu, v$  с помощью алгоритма кривизны линии, мы можем вычислить параметры бимодального ансамбля  $p, s_1, s_2$  по формулам (12), (13). Это означает, что для бимодального ансамбля эритроцитов лазерная эктацитометрия позволяет определить долю жестких клеток  $p$  в ансамбле эритроцитов и форму клеток (аспектные отношения)  $s_1$  и  $s_2$  обеих компонент ансамбля.

### 3.1. Рассеяние лазерного пучка на бимодальном ансамбле эритроцитов

Оценим точность измерения параметров бимодального ансамбля эритроцитов с помощью алгоритма кривизны линии. Рассмотрим рассеяние лазерного пучка на ансамбле эллиптических дисков, расположенных в некоторой плоскости, перпендикулярной лазерному пучку. Будем считать, что большие оси эллипсов параллельны друг другу, а центры дисков хаотически распределены в указанной плоскости. В этом случае распределение интенсивности света в дальней зоне дифракции описывается формулой [8]

$$I = \frac{1}{4} I_0 N |\gamma|^2 \left\langle \left( ab \frac{k}{z} \right)^2 G(\xi) \right\rangle. \quad (14)$$

Здесь угловые скобки обозначают усреднение по параметрам  $a$  и  $b$ ;

$$\xi = \xi(x, y) = \frac{k}{z} \sqrt{a^2 x^2 + b^2 y^2}; \quad G(\xi) = \left[ \frac{2J_1(\xi)}{\xi} \right]^2; \quad (15)$$

$$G'(\xi) = \frac{dG}{d\xi} = \frac{8}{\xi^3} [ \xi J_0(\xi) - 2J_1(\xi) ] J_1(\xi);$$

$x, y$  – декартовы координаты точки на экране наблюдения в системе координат, начало которой находится в центре дифракционной картины;  $I_0$  – интенсивность падающего лазерного пучка;  $N$  – число частиц, освещаемых лазерным пучком;  $z$  – расстояние от измерительного объема до экрана наблюдения;  $k = 2\pi/\lambda$  – волновое число;  $\lambda$  – длина световой волны;  $J_0(x)$  и  $J_1(x)$  – функции Бесселя нулевого и первого порядков соответственно. Параметр  $|\gamma|^2$  определяется толщиной и оптической плотностью диска. Функция  $G(\xi)$  удовлетворяет условию  $G(0) = 1$ . Отметим, что формула (14) описывает распределение интенсивности света в тех точках экрана наблюдения, куда не попадает излучение прямого лазерного пучка.

В частности, для бимодального ансамбля эритроцитов с характеристиками  $a_1, b_1$  и  $a_2, b_2$ , а также долей частиц первого типа  $p$  получим выражение

$$I = \frac{1}{4} I_0 N |\gamma|^2 \times \left[ p \left( a_1 b_1 \frac{k}{z} \right)^2 G(\xi_1) + (1 - p) \left( a_2 b_2 \frac{k}{z} \right)^2 G(\xi_2) \right],$$

где

$$\xi_1 = \frac{k}{z} \sqrt{a_1^2 x^2 + b_1^2 y^2}; \quad \xi_2 = \frac{k}{z} \sqrt{a_2^2 x^2 + b_2^2 y^2}. \quad (16)$$

Интенсивность света в центре дифракционной картины

$$I(0) = \frac{1}{4} I_0 N |\gamma|^2 \left[ p \left( a_1 b_1 \frac{k}{z} \right)^2 + (1 - p) \left( a_2 b_2 \frac{k}{z} \right)^2 \right].$$

Нормированная интенсивность

$$\tilde{I} = \tilde{I}(x, y) = \frac{I}{I(0)} = \frac{p(a_1 b_1)^2 G(\xi_1) + (1 - p)(a_2 b_2)^2 G(\xi_2)}{p(a_1 b_1)^2 + (1 - p)(a_2 b_2)^2}. \quad (17)$$

Формулы (16), (17) описывают распределение интенсивности света в дифракционной картине, возникающей при рассеянии лазерного пучка на бимодальном (по формам) ансамбле частиц.

**3.2. Линия изоинтенсивности**

Интенсивность рассеянного света на линии изоинтенсивности имеет некоторое постоянное значение:

$$\tilde{I} = \text{const}. \tag{18}$$

Формулы (16)–(18) неявным образом определяют функцию  $x = x(y)$  или  $y = y(x)$ , описывающую форму линии изоинтенсивности. Точки пересечения линии изоинтенсивности с декартовыми осями координат называются полярными. Нас будут интересовать отношение координат полярных точек  $D = y_p/x_p$ , а также параметры кривизны  $C_1$  и  $C_2$  линии изоинтенсивности в этих точках.

Для нормировки координат введем параметр  $c_0 = \sqrt{a_0 b_0}$ , характеризующий средний размер эритроцита, а также безразмерные величины  $U$  и  $V$ , определяемые формулами

$$U = \sqrt{s} \frac{k}{z} c_0 x, \quad V = \frac{1}{\sqrt{s}} \frac{k}{z} c_0 y.$$

В этих переменных линия изоинтенсивности описывается функцией  $U(V)$  или  $V(U)$ , а ее параметры приобретают вид

$$D = s \frac{V(0)}{U(0)}, \quad C_1 = \frac{1}{s} \sqrt{|U(0)U''(0)|}, \quad C_2 = s \sqrt{|V(0)V''(0)|}. \tag{19}$$

Форма линии изоинтенсивности определяется уравнением

$$\begin{aligned} \tilde{I} &= \tilde{I}(U, V) \\ &= \frac{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G(\xi_1) + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G(\xi_2)}{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2} = \text{const} \end{aligned}$$

или уравнением

$$p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G(\xi_1) + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G(\xi_2) = \text{const}, \tag{20}$$

где

$$\begin{aligned} \xi_1 &= \sqrt{(1 + \varepsilon_1)^2 U^2 + (1 - \varepsilon_1)^2 V^2}; \\ \xi_2 &= \sqrt{(1 + \varepsilon_2)^2 U^2 + (1 - \varepsilon_2)^2 V^2}. \end{aligned} \tag{21}$$

Для нормированных координат полярных точек  $U_p = U(0)$  и  $V_p = V(0)$  получаем трансцендентные уравнения

$$\tilde{I} = \frac{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G[(1 + \varepsilon_1) U_p] + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G[(1 + \varepsilon_2) U_p]}{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2}, \tag{22}$$

$$\tilde{I} = \frac{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G[(1 - \varepsilon_1) V_p] + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G[(1 - \varepsilon_2) V_p]}{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2}, \tag{23}$$

где функция  $G$  определена формулой (15).

**3.3. Параметры кривизны линии изоинтенсивности**

Вычислим параметр кривизны  $C_2$  линии изоинтенсивности в верхней полярной точке. Для этого воспользуемся формулами (20), (21), в которых будем считать переменную  $V$  функцией переменной  $U$ . Продифференцировав равенство (20) по  $U$ , получим

$$p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G'(\xi_1) \frac{d\xi_1}{dU} + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G'(\xi_2) \frac{d\xi_2}{dU} = 0, \tag{24}$$

где

$$\begin{aligned} \frac{d\xi_1}{dU} &= \frac{(1 + \varepsilon_1)^2 U + (1 - \varepsilon_1)^2 VV'}{\xi_1}; \\ \frac{d\xi_2}{dU} &= \frac{(1 + \varepsilon_2)^2 U + (1 - \varepsilon_2)^2 VV'}{\xi_2}; \quad V' = \frac{dV}{dU}. \end{aligned}$$

В частности, при  $U = 0$  имеем

$$\begin{aligned} p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G'(\xi_{10}) \frac{d\xi_1}{dU} \Big|_{U=0} \\ + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G'(\xi_{20}) \frac{d\xi_2}{dU} \Big|_{U=0} = 0, \end{aligned} \tag{25}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\xi_1}{dU} \Big|_{U=0} &= \frac{(1 - \varepsilon_1)^2 V(0) V'(0)}{\xi_{10}} \\ &= \frac{(1 - \varepsilon_1)^2 V(0) V'(0)}{(1 - \varepsilon_1) V(0)} = (1 - \varepsilon_1) V'(0), \end{aligned} \tag{26}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\xi_2}{dU} \Big|_{U=0} &= \frac{(1 - \varepsilon_2)^2 V(0) V'(0)}{\xi_{20}} \\ &= \frac{(1 - \varepsilon_2)^2 V(0) V'(0)}{(1 - \varepsilon_2) V(0)} = (1 - \varepsilon_2) V'(0), \end{aligned} \tag{27}$$

где

$$\begin{aligned} \xi_{10} &= \xi_1(U = 0) = (1 - \varepsilon_1) V(0); \\ \xi_{20} &= \xi_2(U = 0) = (1 - \varepsilon_2) V(0). \end{aligned} \tag{28}$$

Из формул (25)–(27) следует, что

$$V'(U = 0) = 0, \quad \frac{d\xi_1}{dU} \Big|_{U=0} = 0, \quad \frac{d\xi_2}{dU} \Big|_{U=0} = 0. \tag{29}$$

Теперь продифференцируем по  $U$  равенство (24) и получим

$$\begin{aligned} p(1 - \varepsilon_1^2)^2 \left[ G''(\xi_1) \left( \frac{d\xi_1}{dU} \right)^2 + G'(\xi_1) \frac{d^2 \xi_1}{dU^2} \right] \\ + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 \left[ G''(\xi_2) \left( \frac{d\xi_2}{dU} \right)^2 + G'(\xi_2) \frac{d^2 \xi_2}{dU^2} \right] = 0. \end{aligned}$$

Полагая здесь  $U = 0$  и учитывая формулы (29), имеем

$$\begin{aligned} p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G''(\xi_{10}) \frac{d^2 \xi_1}{dU^2} \Big|_{U=0} \\ + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G''(\xi_{20}) \frac{d^2 \xi_2}{dU^2} \Big|_{U=0} = 0, \end{aligned} \tag{30}$$

где

$$\frac{d^2 \xi_1}{dU^2} = \frac{d}{dU} \left[ \frac{(1 + \varepsilon_1)^2 U + (1 - \varepsilon_1)^2 VV'}{\xi_1} \right];$$

$$\frac{d^2\xi_2}{dU^2} = \frac{d}{dU} \left[ \frac{(1 + \varepsilon_2)^2 U + (1 - \varepsilon_2)^2 VV'}{\xi_2} \right]$$

или

$$\frac{d^2\xi_1}{dU^2} = \frac{1}{\xi_1} \frac{d}{dU} [(1 + \varepsilon_1)^2 U + (1 - \varepsilon_1)^2 VV'] - [(1 + \varepsilon_1)^2 U + (1 - \varepsilon_1)^2 VV'] \frac{1}{\xi_1^2} \frac{d\xi_1}{dU},$$

$$\frac{d^2\xi_2}{dU^2} = \frac{1}{\xi_2} \frac{d}{dU} [(1 + \varepsilon_2)^2 U + (1 - \varepsilon_2)^2 VV'] - [(1 + \varepsilon_2)^2 U + (1 - \varepsilon_2)^2 VV'] \frac{1}{\xi_2^2} \frac{d\xi_2}{dU}.$$

Полагая здесь  $U = 0$  и учитывая (29), получаем

$$\left. \frac{d^2\xi_1}{dU^2} \right|_{U=0} = \frac{(1 + \varepsilon_1)^2 + (1 - \varepsilon_1)^2 [V'(0)V'(0) + V(0)V''(0)]}{\xi_{10}},$$

$$\left. \frac{d^2\xi_2}{dU^2} \right|_{U=0} = \frac{(1 + \varepsilon_2)^2 + (1 - \varepsilon_2)^2 [V'(0)V'(0) + V(0)V''(0)]}{\xi_{20}}$$

или

$$\left. \frac{d^2\xi_1}{dU^2} \right|_{U=0} = \frac{(1 + \varepsilon_1)^2 + (1 - \varepsilon_1)^2 V(0)V''(0)}{\xi_{10}},$$

$$\left. \frac{d^2\xi_2}{dU^2} \right|_{U=0} = \frac{(1 + \varepsilon_2)^2 + (1 - \varepsilon_2)^2 V(0)V''(0)}{\xi_{20}}.$$

Подставляя эти выражения в формулу (30), находим

$$p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G'(\xi_{10}) \frac{(1 + \varepsilon_1)^2 + (1 - \varepsilon_1)^2 V(0)V''(0)}{\xi_{10}} + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G'(\xi_{20}) \frac{(1 + \varepsilon_2)^2 + (1 - \varepsilon_2)^2 V(0)V''(0)}{\xi_{20}} = 0.$$

Отсюда

$$V(0)V''(0) = - \frac{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G'(\xi_{10}) \frac{(1 + \varepsilon_1)^2}{\xi_{10}} + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G'(\xi_{20}) \frac{(1 + \varepsilon_2)^2}{\xi_{20}}}{p(1 - \varepsilon_1^2)^2 G'(\xi_{10}) \frac{(1 - \varepsilon_1)^2}{\xi_{10}} + (1 - p)(1 - \varepsilon_2^2)^2 G'(\xi_{20}) \frac{(1 - \varepsilon_2)^2}{\xi_{20}}}. \tag{31}$$

Здесь  $\xi_{10}$  и  $\xi_{20}$  определяются формулами (28). Подставив (31) в формулу (19) для  $C_2$ , получим

$$C_2 = s \sqrt{\frac{g_{1V} G'[(1 - \varepsilon_1) V_p] + g_{2V} G'[(1 - \varepsilon_2) V_p]}{h_{1V} G'[(1 - \varepsilon_1) V_p] + h_{2V} G'[(1 - \varepsilon_2) V_p]}}, \tag{32}$$

где

$$g_{1V} = (1 - \varepsilon_1)(1 + \varepsilon_1)^4 p; \quad g_{2V} = (1 - \varepsilon_2)(1 + \varepsilon_2)^4 (1 - p); \tag{33}$$

$$h_{1V} = (1 - \varepsilon_1)^3 (1 + \varepsilon_1)^2 p; \quad h_{2V} = (1 - \varepsilon_2)^3 (1 + \varepsilon_2)^2 (1 - p).$$

Аналогичным образом находим параметр кривизны линии изоинтенсивности для правой полярной точки:

$$C_1 = \frac{1}{s} \sqrt{\frac{g_{1U} G'[(1 + \varepsilon_1) U_p] + g_{2U} G'[(1 + \varepsilon_2) U_p]}{h_{1U} G'[(1 + \varepsilon_1) U_p] + h_{2U} G'[(1 + \varepsilon_2) U_p]}}, \tag{34}$$

где

$$g_{1U} = (1 - \varepsilon_1)^4 (1 + \varepsilon_1) p; \quad g_{2U} = (1 - \varepsilon_2)^4 (1 + \varepsilon_2) (1 - p); \tag{35}$$

$$h_{1U} = (1 - \varepsilon_1)^2 (1 + \varepsilon_1)^3 p; \quad h_{2U} = (1 - \varepsilon_2)^2 (1 + \varepsilon_2)^3 (1 - p).$$

Функция  $G'$  в выражениях (32), (34) определяется формулой (15).

### 4. Испытание алгоритма

Процедура испытания алгоритма кривизны линии состоит в следующем. Задавая параметры бимодального ансамбля эритроцитов  $s_1, s_2, p$ , вычисляем параметры  $\varepsilon_1, \varepsilon_2, s$  по формулам (10), (11). Затем определяем параметры  $D, C_1, C_2$  по формулам (19), (22), (23), (32)–(35). После этого, задавая параметр  $\tilde{I}$  и используя алгоритм кривизны линии, находим параметры  $s, \mu, v$  по формулам (3)–(6). Наконец, по формулам (12), (13) определяем параметры  $s_1, s_2, p$ . В этих расчетах приближенными являются только формулы (3)–(6). Остальные формулы в рамках принятой нами модели рассеяния света эритроцитами – точные. Поэтому, сравнивая полученные величины  $s_1, s_2, p$  с первоначально заданными, мы сможем оценить точность формул (3)–(6), описывающих алгоритм кривизны линии.

#### 4.1. Результаты расчетов

Мы провели численные расчеты при следующих значениях параметров:

$$s_1 = 1, \quad 1.5 \leq s_2 \leq 2.5, \quad 0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.2, \quad 0.1 \leq p \leq 0.9.$$

При этом параметр  $s_2$  изменялся с шагом 0.25, параметр  $p$  – с шагом 0.1, а параметр  $\tilde{I}$  – с шагом 0.005. Затем сравнили первоначально заданные значения  $s_1, s_2, p$  с вычисленными с помощью формул (3)–(6).

Результаты расчетов представлены в табл.1. В ней указаны области значений параметров, для которых алгоритм кривизны линии определил характеристики бимодального ансамбля эритроцитов с погрешностью менее 10%. Полученные данные показывают, что при определенных значениях параметров алгоритм кривизны линии обеспечивает точность измерений, достаточную для практических приложений.

Из табл.1 видно, что для симметричного ансамбля эритроцитов, когда  $p = 0.5$ , алгоритм кривизны линии хорошо работает во всем исследованном диапазоне изменения параметра  $\tilde{I}$  – от 0.02 до 0.2. При этом погрешность определения параметров  $s_1, s_2, p$  с помощью алгоритма кривизны линии не превышает 10%. Если же ансамбль эритроцитов является асимметричным, т.е.  $p \neq 0.5$ , то допустимые значения параметра  $\tilde{I}$  не превышают 0.12. Для сильно асимметричных ансамблей эритроцитов, когда  $p = 0.1$  или 0.9, аспектное отношение для мягкой частицы (параметр  $s_2$ ) можно измерить с по-

Табл.1. Данные, полученные методом численного моделирования.

Доля жестких клеток $p$	Аспектное отношение $s_2$	Нормированная интенсивность $\tilde{I}$
0.1	$1.5 \leq s_2 \leq 2.25$	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.025$
0.2	1.5	$0.025 \leq \tilde{I} \leq 0.03$
0.2	1.75	$0.035 \leq \tilde{I} \leq 0.04$
0.2	2.0	$0.035 \leq \tilde{I} \leq 0.04$
0.2	2.25	$0.04 \leq \tilde{I} \leq 0.045$
0.2	2.5	$0.045 \leq \tilde{I} \leq 0.05$
0.3	1.5	$0.025 \leq \tilde{I} \leq 0.04$
0.3	1.75	$0.03 \leq \tilde{I} \leq 0.05$
0.3	2.0	$0.04 \leq \tilde{I} \leq 0.06$
0.3	2.25	$0.05 \leq \tilde{I} \leq 0.07$
0.3	2.5	$0.06 \leq \tilde{I} \leq 0.08$
0.4	1.5	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.065$
0.4	1.75	$0.025 \leq \tilde{I} \leq 0.075$
0.4	2.0	$0.04 \leq \tilde{I} \leq 0.09$
0.4	2.25	$0.05 \leq \tilde{I} \leq 0.1$
0.4	2.5	$0.065 \leq \tilde{I} \leq 0.115$
0.5	$1.5 \leq s_2 \leq 2.5$	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.2$
0.6	1.5	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.08$
0.6	1.75	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.095$
0.6	2.0	$0.03 \leq \tilde{I} \leq 0.105$
0.6	2.25	$0.045 \leq \tilde{I} \leq 0.12$
0.6	2.5	$0.055 \leq \tilde{I} \leq 0.115$
0.7	1.5	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.055$
0.7	1.75	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.065$
0.7	2.0	$0.025 \leq \tilde{I} \leq 0.075$
0.7	2.25	$0.035 \leq \tilde{I} \leq 0.075$
0.7	2.5	$0.05 \leq \tilde{I} \leq 0.075$
0.8	1.5	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.05$
0.8	1.75	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.045$
0.8	2.0	$0.025 \leq \tilde{I} \leq 0.045$
0.8	2.25	$0.03 \leq \tilde{I} \leq 0.045$
0.8	2.5	$0.04 \leq \tilde{I} \leq 0.045$
0.9	1.5	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.035$
0.9	1.75	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.03$
0.9	2.0	$0.02 \leq \tilde{I} \leq 0.025$
0.9	2.25	0.02

грешностью менее 10% только для области значений  $1.5 \leq s_2 \leq 2.25$ .

#### 4.2. Обсуждение результатов

В настоящей работе мы протестировали алгоритм обработки данных лазерной эктацитометрии эритроцитов, предназначенный для определения параметров распределения эритроцитов по деформируемости. На основе анализа дифракционной картины, которая возникает при рассеянии лазерного пучка на ансамбле клеток крови, деформированных силами вязкого трения, алгоритм кривизны линии определяет три популяционные характеристики образца крови – среднюю деформируемость эритро-

цитов, а также ширину и асимметрию их распределения по деформируемости. В частном случае бимодального ансамбля этих данных достаточно для определения доли жестких эритроцитов в образце крови, а также формы (аспектного отношения) обеих компонент ансамбля. Касаясь нашего предположения о том, что бимодальный ансамбль эритроцитов содержит жесткие (недеформируемые) клетки, отметим, что данные клетки действительно присутствуют в крови человека при таких заболеваниях, как наследственный сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия и малярия. Кроме того, мы планируем проверить алгоритм кривизны линии на специально подготовленных образцах крови, когда часть клеток обрабатывается раствором глютаральдегида.

Работа алгоритма кривизны линии проверена нами в идеальных условиях, когда входные данные для алгоритма заданы точно. Проверка выполнена методом численного моделирования для бимодального ансамбля эритроцитов с жесткой компонентой клеток. Найдена область применимости алгоритма, для которой погрешность определения параметров бимодального ансамбля не превышает 10%. Результаты расчетов показывают, что наиболее высокая точность измерений достигается для симметричного ансамбля клеток, когда обе компоненты ансамбля (мягкие и жесткие эритроциты) представлены в равных количествах. При этом для измерений пригодна широкая область дифракционной картины, в пределах которой интенсивность рассеянного света на линии изоинтенсивности составляет 2% – 20% от интенсивности центрального дифракционного максимума. Для сильно асимметричных ансамблей, когда доля одной из компонент ансамбля равна 10%, для анализа пригодна лишь узкая область дифракционной картины, в пределах которой интенсивность рассеянного света на линии изоинтенсивности составляет 2% – 3% от интенсивности центрального дифракционного максимума. Другое ограничение связано с тем, что высокая точность измерений достигается лишь для слабонеоднородных ансамблей эритроцитов, когда аспектное отношение для мягкой компоненты ансамбля не превышает 2.25. Это, в свою очередь, накладывает ограничение на допустимую величину сдвигового напряжения, действующего на клетки крови в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра.

#### 5. Заключение

В настоящей работе методом численного моделирования протестирован алгоритм кривизны линии, предназначенный для измерения средней деформируемости эритроцитов, а также ширины и асимметрии их распределения по деформируемости. Показано, что этот алгоритм обеспечивает точность измерений, достаточную для практических приложений. В частности, он позволяет измерять долю слабдеформируемых эритроцитов в исследуемом образце крови. Наиболее высокая точность измерений достигается при использовании для анализа периферической части дифракционной картины, где интенсивность света составляет 5% – 10% от интенсивности центрального дифракционного максимума. Что касается сдвигового напряжения, действующего на клетки крови в сдвиговом потоке эктацитометра, то для оптимальной работы алгоритма оно не должно превышать величины, при которой деформация нормальных клеток крови характеризуется аспектным отношением (отношением длины к ширине),

равным 2.5. Полученные данные будут использованы при проектировании и создании усовершенствованной модели лазерного эктацитометра эритроцитов.

Авторы благодарны А.В.Приезжеву за обсуждение результатов работы и полезные замечания.

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 18-71-00158).

1. Renoux C., Parrow N., Faes C., et al. *Clin. Hemorheol. Microcircul.*, **62**, 173 (2016). DOI: 10.3233/CH-151979.
2. Rabai M., Detterich J.A., Wenby R.B., et al. *Biorheology*, **51**, 159 (2014). DOI: 10.3233/BIR-140660.
3. Rab M.A.E., van Oirschot B.A., Bos J., et al. *Am. J. Hematol.*, **94** (5), 575 (2019). DOI: 10.1002/ajh.25443.
4. Dondorp A.M. *On the Pathophysiology of Severe Falciparum Malaria with Special Reference to Red Cell Deformability* (Amsterdam: Thela Thesis, 1999).
5. Ажермачева М.Н., Плотников Д.М., Алиев О.И. и др. *Бюллетень сибирской медицины*, **12** (5), 5 (2013); <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-5-5-12>.
6. Toth K., Kesmarky G., Alexy T., in *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics* (Amsterdam: IOS Press, 2007).
7. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Булаева С.В., Петроченко Е.П. *Реологические свойства крови при лечении злокачественных опухолей, атеросклероза и диабета* (Ярославль: ИД «Канцлер», 2016).
8. Nikitin S.Yu., Priezhev A.V., Lugovtsov A.E. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*, **121**, 1 (2013).
9. Никитин С.Ю., Приезжев А.В., Луговцов А.Е., Устинов В.Д. *Квантовая электроника*, **44** (8), 774 (2014) [*Quantum Electron.*, **44** (8), 774 (2014)].
10. Nikitin S.Yu., Priezhev A.V., Lugovtsov A.E., Ustinov V.D., Razgulin A.V. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*, **146**, 365 (2014).
11. Никитин С.Ю., Юрчук Ю.С. *Квантовая электроника*, **45** (8), 776 (2015) [*Quantum Electron.*, **45** (8), 776 (2015)].
12. Nikitin S.Yu., Ustinov V.D., Yurchuk Yu.S., Lugovtsov A.E., Lin M.D., Priezhev A.V. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*, **178**, 315 (2016).
13. Никитин С.Ю., Устинов В.Д., Цыбров Е.Г., Приезжев А.В. *Изв. Саратовского ун-та. Новая серия. Сер. Физика*, **17** (3), 150 (2017). DOI: 10.18500/1817-3020-2017-17-3-150-157.
14. Никитин С.Ю., Устинов В.Д. *Квантовая электроника*, **48** (1), 70 (2018) [*Quantum Electron.*, **48** (1), 70 (2018)].
15. Никитин С.Ю. *Квантовая электроника*, **48** (10), 983 (2018) [*Quantum Electron.*, **48** (10), 983 (2018)].
16. Bessis M., Mohandas N. *Blood Cells*, **1**, 307 (1975).
17. Hardeman M.R., Goedhart T., Dobbe J.G.G., Lettinga K. *Clin. Hemorheol.*, **14** (4), 605 (1994).
18. Shin S., Ku Y., Park M.-S., Suh J.-S. *Cytometry. Part B (Clinical Cytometry)*, **65**, 6 (2005). DOI:10.1002/cyto.b.20048.
19. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. *Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию* (М.: Изд-во Российского государственного медицинского ун-та, 2004).
20. Nikitin S.Yu., Ustinov V.D., Shishkin S.D. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*, **235**, 272 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2019.07.011>.