

Научная статья

УДК 517.95+577.3+535.8+519.6

DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.15108>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СВЕТОРАССЕЯНИЯ И ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПО РАЗМЕРАМ ДЛЯ АГРЕГАТОВ ИЗ МНОГОСЛОЙНЫХ ЧАСТИЦ

В. Г. Концевая¹✉, А. П. Головицкий², К. Г. Куликов²

¹ Псковский государственный университет, г. Псков, Россия;

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Санкт-Петербург, Россия

✉ nkoncevoi@mail.ru

Аннотация. В статье представлена новая математическая модель для расчета спектральных характеристик биологических частиц, имитирующих форменные элементы крови, а также их агрегатов с учетом структуры и эффектов многократного светорассеяния. Рассмотрены методы и алгоритмы, базирующиеся на методе Т-матриц расчета рассеяния лазерного излучения на группе биологических частиц. Определена функция распределения частиц по размерам на основе данных модельного эксперимента по рассеянию света агрегатами биологических частиц в случае *in vitro*. Представлено обсуждение полученных результатов.

Ключевые слова: Т-матрица, эритроцит, метод регуляризации Тихонова, многократное светорассеяние, форменный элемент крови

Для цитирования: Концевая В. Г., Головицкий А. П., Куликов К. Г. Определение спектральных характеристик светорассеяния и функции распределения по размерам для агрегатов из многослойных частиц // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2022. Т. 15. № 1. С 81–97. DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.15108>

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.15108>

AGGREGATES OF MULTILAYERED PARTICLES: THE SPECTRAL CHARACTERISTICS OF LIGHT SCATTERING AND SIZE DISTRIBUTION FUNCTIONS

V. G. Kontsevaya¹✉, A. P. Golovitskii², K. G. Kulikov²

¹ Pskov State University, Pskov, Russia;

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

✉ nkoncevoi@mail.ru

Abstract. In the paper, a new mathematical model for calculating the spectral characteristics of biological particles imitating formed elements of blood, as well as their aggregates has been

put forward. The model takes into account the aggregate structure and multiple light scattering effect on them. The methods and algorithms based the T-matrix technique for calculating the laser radiation scattering on a biological cluster were considered. A particle size distribution function was determined on a basis of simulated *in vitro* experiment on light scattering by particle aggregates. A discussion of the obtained results was presented.

Keywords: The T-matrix method, erythrocytes, Tikhonov regularization method

For citation: Kontsevaya V. G., Golovitskii A. P., Kulikov K. G., Aggregates of multilayered particles: The spectral characteristics of light scattering and size distribution functions, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 15 (1) (2022) 81–97. DOI: <https://doi.org/10.18721/JPM.15108>

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

Введение

Одним из основных инструментов современной медицинской диагностики, отчетливо реагирующим на какие-либо изменения в состоянии организма, является анализ крови. С другой стороны, состояние клеток крови и такие их параметры, как размеры, деформируемость и принимаемые ими формы незамедлительно сказываются на процессах газообмена в тканях.

Для развития новых методов диагностики состояний биообъектов, используемых в различных областях биологии и медицины [1, 2], например, в процессах диагностики состояния крови, крайне важным и весьма актуальным является знание оптических характеристик форменных элементов крови. Разработка же адекватных математических моделей, описывающих распространение света в биологических тканях, входит существенной составной частью в решение данной актуальной задачи.

Ранняя диагностика нарушений функций тромбоцитов (отклонения в их размере и форме, изменения их агрегационных свойств), а значит и нарушения процессов тромбообразования, важна для выявления рисков заболеваний, тесно связанных с такими нарушениями. В первую очередь это относится к ишемической болезни сердца.

На эффективность поглощения и рассеяния лазерного излучения могут существенно влиять тромбоциты, находящиеся в активированном состоянии, в котором они склонны к агрегации и формированию тромбов.

Процесс агрегации эритроцитов, вызванный естественными в таком случае повреждениями, может инициировать возникновение гиперкоагуляции вследствие выделения в кровь эритроцитарных факторов свертывания.

Каждое конкретное заболевание, которое сопровождается процессами патологической агрегации клеток крови, требует своего детального изучения, тщательного выбора максимально эффективной лабораторной методики, позволяющей отследить и проанализировать подобный процесс. Часто одним из основных факторов воздействия на подобные патологические процессы и механизмы их протекания выступает нарушение структурно-функциональных свойств эритроцитов и особенно их способность к агрегации.

Оптические характеристики крови весьма чувствительны к параметрам процессов агрегации форменных элементов крови, эритроцитов и тромбоцитов; в частности, подобные процессы влияют на эффективность поглощения и рассеяния лазерного излучения кровью.

Для разработки новых подходов в оптической биопсии, оптической томографии, для анализа процессов фотодинамической и фототермической деструкции тканей и образующих их клеток актуально выявление и изучение количественных связей между биологическими свойствами и оптическими характеристиками комплексов биологических частиц. В частности, надлежит учитывать возможность агрегации моделируемых частиц. Для количественного исследования объединения биологических частиц в агрегаты, в рамках данной работы было впервые проведено численное моделирование многократного



рассеяния оптического излучения на агрегатах частиц, моделирующих заданные биологические структуры.

Цель данной работы — подробно описать разработанную новую математическую модель взаимодействия лазерного излучения с агрегатами биологических объектов различной сложности и организации на примере форменных элементов крови, а также апробировать предлагаемую модель на конкретных примерах.

Решение задачи светорассеяния на агрегате частиц

Интерпретация явлений рассеяния света агрегатами частиц (сгустками, совокупностями и т. п.) даже простой формы весьма сложна, так как обусловлена взаимодействием полей от всех частиц, составляющих агрегат. При этом необходимо учитывать, что каждая частица изменяет поле не только в окрестности остальных (многократное рассеяние), но и в результате интерференции полей в дальней зоне.

В общем случае многократное рассеяние следует учитывать с использованием строгих численных методов. Среди них можно выделить те, которые явно учитывают взаимодействия между частицами [3] (подобно методу суперпозиции Т-матриц [4 – 6] и методу дискретных диполей (МДД) [7]), а также те, в которых агрегат рассматривают как кластер, т. е. одну целостную частицу сложной формы (подобно методу конечных разностей во временной области [8]).

Многократное рассеяние можно вычислять итерационно [9, 10], если использовать, например, метод приближения по порядку, который принято считать частным случаем метода суперпозиций.

Рассмотрим задачу многократного рассеяния света на группе частиц, моделирующей клетки крови с учетом наличия в них ядер, плазматических мембран и цитоплазмы, при- сущих исследуемой биологической структуре, характеризуемой различными геометрическими и оптическими параметрами, которые близки к моделируемому объекту.

Связать коэффициенты разложения полей падающего света и рассеянного агрегатом оказывается возможным, если рассчитывать Т-матрицу рассеяния лазерного излучения на агрегате, составленном из многослойных частиц, в рамках строгой теории многократного рассеяния света. Поскольку учитываются многократные взаимодействия внутри компонентов агрегата, следует констатировать взаимосвязанность рассеянных полей.

Расчет Т-матриц можно осуществлять в локальной системе координат, связанной с центром соответствующей частицы, для каждой из частиц агрегата, поскольку они независимы от падающего излучения. Следуя стандартному представлению электромагнитного поля, падающего на j -ю частицу, в виде суммы исходного падающего поля световой волны и поля, рассеянного совокупностью других частиц, располагающихся в среде с показателем преломления n , запишем выражение [11]:

$$E_{inc}(j) = E_0(j) + \sum_{l \neq j} E_{scat}(l, j), \quad (1)$$

где $E_{scat}(l, j)$ – сумма полей, рассеянных на j -ой частице (использованием в обозначениях индексов l, j мы подчеркиваем переход из l -ой в j -ю систему координат).

При помощи Т-матрицы мы рассчитываем поле, рассеянное j -ой частицей; оно входит в это уравнение как $E_{scat}(l, j)$. Для расчета Т-матрицы выбрана локальная система координат, связанная с j -ой частицей.

Воспользовавшись трансляционными свойствами векторных волновых сферических функций, мы далее можем осуществлять преобразования разложений по векторным сферическим волновым функциям из систем координат, связанных с j -ми частицами, к системе координат l -ой частицы. В итоге мы получаем систему линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) для нахождения коэффициентов рассеянного светового поля на группе многослойных частиц a_{mn}^j, b_{mn}^j :

$$\begin{pmatrix} a^j \\ b^j \end{pmatrix} = T_{12}^j \left[\begin{pmatrix} p^{i,j} \\ q^{i,j} \end{pmatrix} + \sum_{l \neq j} \begin{pmatrix} A(l, j) & B(l, j) \\ B(l, j) & A(l, j) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a^l \\ b^l \end{pmatrix} \right], \quad (2)$$

$$T_{12}^j = T_1^j + T_2^j, \quad T_1^j = \begin{pmatrix} a_{n_p}^j & 0 \\ 0 & b_{n_q}^j \end{pmatrix}, \quad T_2^j = \begin{pmatrix} 0 & a_{n_q}^j \\ b_{n_p}^j & 0 \end{pmatrix};$$

выражения для представленных здесь коэффициентов $a_{n_p}^j$, $b_{n_q}^j$, $a_{n_q}^j$, $b_{n_p}^j$ приведены в статьях [11, 12], а величины $A(l, j)$ и $B(l, j)$ определены в статьях [13, 14].

В процессе решения задачи светорассеяния на диэлектрических объектах, моделирующих биологические объекты, в частности кровяные клетки, часто возникает необходимость решения так называемых плохо обусловленных СЛАУ.

Решение СЛАУ вида (2) мы осуществляли, используя устойчивый алгоритм бисопряженных градиентов [15]. Данный метод, построенный на основе квадратичного метода сопряженных градиентов, не допускает нестабильного поведения невязки и накопления погрешностей округления.

Существенно улучшить сходимость к требуемому решению удалось благодаря использованию алгоритма решения СЛАУ с предобуславливанием в виде LU-разложения [16].

Анализ графика на рис. 1, где изображены зависимости относительной нормы невязки от номера итерации для метода бисопряженных градиентов с предобуславливанием, приводит к очевидному выводу о достаточно удовлетворительной сходимости использованного метода.

Мы осуществили разработку программного комплекса для расчета Т-матриц, учитывающего многократное рассеяние для многослойных сферических конструктов. В случае сферической формы рассеивающих объектов, Т-матрица, очевидно, принимает диагональную форму [17].

Использование программы, разработанной нами, позволило осуществить достаточно детальный анализ спектральных характеристик рассеяния лазерного излучения (его диапазон длин волн от 400 до 650 нм) на многослойных сферулированных частицах.

После нахождения из выражения (2) численных значений коэффициентов a_{mn}^j , b_{mn}^j можно вычислить такие физические величины, как сечение поглощения C_{abc} , сечение рассеяния C_{scat} и сечение экстинкции C_{ext} , определяемые по приведенной ниже процедуре [18]:

$$C_{scat} = \frac{W_{scat}}{I_i}, \quad C_{ext} = \frac{W_{ext}}{I_i}, \quad C_{abs} = C_{ext} - C_{scat}, \quad (3)$$

где I_i – интенсивность падающего света,

$$W_{scat} = \int_A S_{scat} \cdot e_r dA, \quad W_{ext} = - \int_A S_{ext} \cdot e_r dA, \quad (4)$$

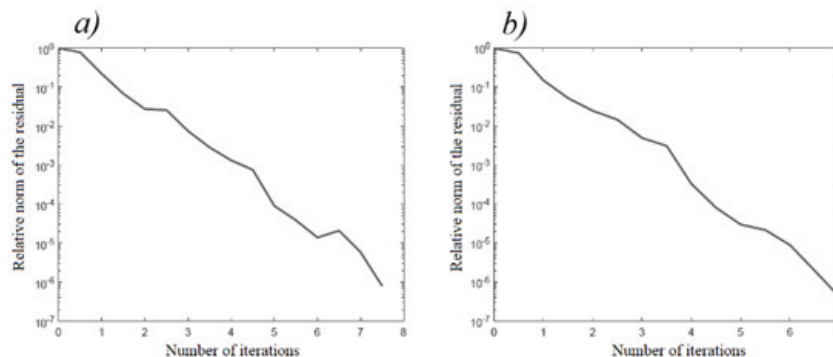


Рис. 1. Зависимости значений относительной нормы невязки от номера итерации, полученные методом бисопряженных градиентов с предобуславливанием.

Случай 4 частиц в слое с расстоянием между ними 2 мкм (a) и 1 мкм (b). Их параметры даны в таблице

Таблица

Расчетные наборы параметров задачи для агрегатов частиц

Параметр частицы	Значение параметра для частицы				
	I	II	III	IV	V
Расстояние между частицами 2 мкм (рис. 1,а и 2) и 1 мкм (рис. 1,б)					
Диаметр, мкм	6,5	6,5	7,0	7,6	—
Диаметр, мкм					
ядра частицы	4,0	4,0	4,0	4,0	
ее цитоплазмы	5,0	6,0	6,5	6,5	
Коэффициент преломления ядра	1,37				
То же для цитоплазмы	1,00				
То же для плазматической мембраны	1,33				
Расстояние между частицами 2 мкм (рис. 3) и 1 мкм (рис. 4)					
Диаметр, мкм	6,5	6,5	7,0	7,6	8,0
Диаметр, мкм					
ядра частицы	4,0	4,0	4,0	4,0	3,0
ее цитоплазмы	5,0	6,0	6,5	6,5	4,0
Коэффициент преломления ядра	1,37				
То же для цитоплазмы	1,00				
То же для плазматической мембраны	1,33				
Расстояние между частицами 2 мкм (рис. 5)					
Диаметр, мкм	6,6	6,6	7,1	7,7	8,1
Диаметр, мкм					
ядра частицы	4,0	4,0	4,0	4,0	3,0
ее цитоплазмы	5,0	6,0	6,5	6,5	4,0
Коэффициент преломления ядра	1,37				
То же для цитоплазмы	1,34				
То же для плазматической мембраны	1,33				
Расстояние между частицами 2 мкм (рис. 7)					
Диаметр, мкм	6,5	6,5	7,0	6,6	6,0
Коэффициент преломления ядра	1,37	1,33	1,33	1,37	1,37
Расстояние между частицами 1 мкм (рис. 9)					
Диаметр, мкм	6,5	6,5	7,0	8,6	12,0
Коэффициент преломления ядра	1,37	1,33	1,33	1,37	1,37

здесь

$$S_{scat} = \frac{1}{2} \Re[E_{scat}^j \times H_{scat}^{j*}], \quad S_{ext} = \frac{1}{2} \Re[E_{inc}^j \times H_{scat}^{j*} + E_{scat}^j \times H_{inc}^{j*}]; \quad (5)$$

$$W_{scat} = \frac{1}{2} \Re \int_0^{2\pi} \int_0^\pi [E_{scat(\theta)} H_{scat(\phi)}^* - E_{scat(\phi)} H_{scat(\theta)}^*] r^2 \sin \theta d\theta d\phi, \quad (6)$$

$$W_{ext} = \frac{1}{2} \Re \int_0^{2\pi} \int_0^\pi [E_{inc(\phi)} H_{scat(\theta)}^* - E_{inc(\theta)} H_{scat(\phi)}^* - E_{scat(\theta)} H_{inc(\phi)}^* + E_{scat(\phi)} H_{inc(\theta)}^*] r^2 \sin \theta d\theta d\phi, \quad (7)$$

где

$$E_{inc(\theta)} = \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[-ip_{mn}^0 \psi'_n \tau_{mn} + q_{mn}^0 \psi_n \pi_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (8)$$

$$E_{inc(\phi)} = \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[iq_{mn}^0 \psi_n \tau_{mn} + p_{mn}^0 \psi'_n \pi_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (9)$$

$$H_{inc(\theta)} = \frac{k}{\omega \mu_0} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[ip_{mn}^0 \psi_n \tau_{mn} - q_{mn}^0 \psi'_n \pi_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (10)$$

$$H_{inc(\phi)} = \frac{k}{\omega \mu_0} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[iq_{mn}^0 \psi'_n \pi_{mn} + p_{mn}^0 \psi_n \tau_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (11)$$

$$E_{scat(\theta)} = \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[-ia_{mn}^j \xi'_n \tau_{mn} - b_{mn}^j \xi_n \pi_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (12)$$

$$E_{scat(\phi)} = \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[-ib_{mn}^j \xi'_n \tau_{mn} - a_{mn}^j \xi_n \pi_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (13)$$

$$H_{scat(\theta)} = \frac{k}{\omega \mu_0} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[ia_{mn}^j \xi_n \pi_{mn} + b_{mn}^j \xi'_n \tau_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}, \quad (14)$$

$$H_{scat(\phi)} = \frac{k}{\omega \mu_0} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n E_{mn} \left[ib_{mn}^j \xi'_n \pi_{mn} - a_{mn}^j \xi_n \tau_{mn} \right] \frac{e^{im\phi}}{kr}; \quad (15)$$

здесь использованы обозначения: $\psi_n(\rho) = \rho j_n(\rho)$, $\xi_n(\rho) = \rho h_n^{(1)}(\rho)$ – функции Риккати – Бесселя; $E_{mn} = |E_0| i^n (2n+1) \frac{(n-m)!}{(n+m)!}$; величины q_{mn}^0 , p_{mn}^0 определены в статье [11].

Подставив выражения для величин $E_{inc(\theta)}$, $E_{inc(\phi)}$, $H_{inc(\theta)}$, $H_{inc(\phi)}$, $E_{scat(\theta)}$, $E_{scat(\phi)}$, $H_{scat(\theta)}$, $H_{scat(\phi)}$ в формулы (6) и (7), имеем:

$$C_{scat} = \frac{4\pi}{k^2} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n (n+1)(2n+1) \frac{(n-m)!}{(n+m)!} (|a_{mn}^j|^2 + |b_{mn}^j|^2), \quad (16)$$

$$C_{ext} = \frac{4\pi}{k^2} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n (n+1)(2n+1) \frac{(n-m)!}{(n+m)!} \Re(p_{mn}^{*0} a_{mn}^j + q_{mn}^{*0} b_{mn}^j). \quad (17)$$

На основе выражений (12) для θ -составляющей интенсивности рассеянного излучения получим, что

$$I_{scat(\theta)} = I_i \cdot |E_{scat(\theta)}|^2.$$



Таким образом, на данном этапе изложения материала получены формулы, позволяющие определять зависимости вышеописанных спектральных характеристик от длины волны падающего лазерного излучения (см. рис. 2 – 5).

Отметим, что при расчетах по методу Т-матриц в данной работе был использован метод конечных разностей во временной области (*англ.* Finite Difference Time Domain (FDTD)). Для задачи рассеяния на многослойной сфере использовался математический подход, описание которого приведено в статье [12].

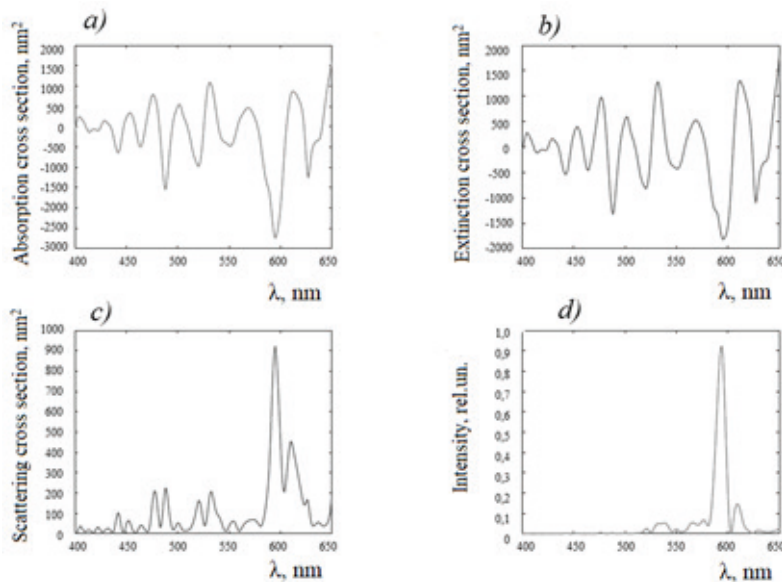


Рис. 2. Графическое представление сечений поглощения (a), экстинкции (b), рассеяния (c) и интенсивности рассеяния как функций длины волны лазерного излучения, падающего под нулевым углом (d), при заданных параметрах задачи (4 частицы в слое, расстояние между частицами – 2 мкм, см. таблицу)

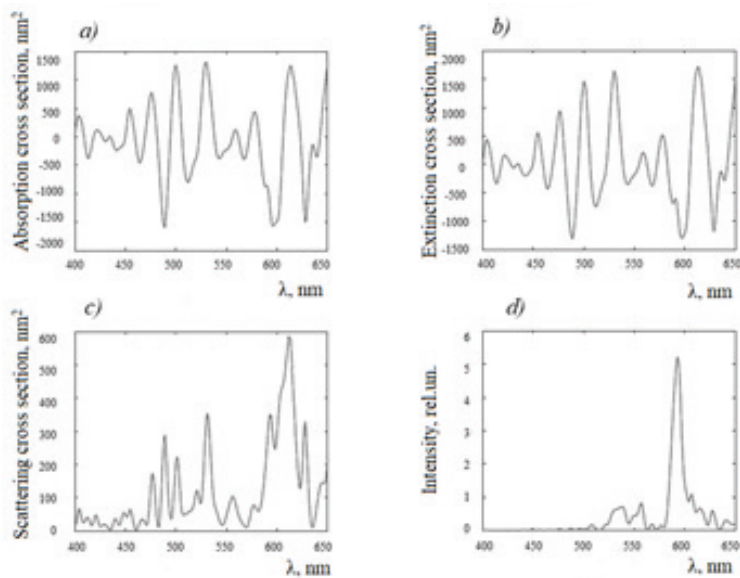


Рис. 3. Графическое представление сечений поглощения (a), экстинкции (b), рассеяния (c) и интенсивности рассеяния как функций длины волны лазерного излучения, падающего под нулевым углом (d), при заданных параметрах задачи (5 частиц в слое, расстояние между частицами – 2 мкм, см. таблицу)

Определение функции распределения клеток крови по размерам

В качестве известной переменной (измеренной приближенно) здесь будет выступать интенсивность рассеяния света на агрегате многослойных частиц $I_{blood}(\lambda)$, моделирующих форменные элементы крови. Результатом решения задачи должно быть распределение клеток крови по размерам.

В данном случае, для демонстрации возможностей метода, величина $I_{blood}(\lambda)$ будет определена при помощи модельного эксперимента (см. графики на рис. 2, $d = 5, d$).

При этом поставленную задачу можно описать стандартным (для подобных случаев) образом – линейным интегральным уравнением Фредгольма первого рода следующего вида:

$$Au \equiv \int_{\rho_{\min}}^{\rho_{\max}} I(\rho, \lambda) u(\rho) d\rho = f(\lambda), \quad (18)$$

где A – интегральный оператор; $I(\rho, \alpha)$ – ядро интегрального уравнения; ρ – приведенный радиус, $\rho = ka$ (k – модуль волнового вектора, a – радиус частицы); $u(\rho)$ – искомое распределение клеток по размерам (приведенным радиусам); $f(\lambda)$ – интенсивность рассеяния на группе многослойных сферуллированных частиц, определяемая из модельного эксперимента, $f(\lambda) \equiv I_{blood}(\lambda)$.

Данная задача относится к кругу так называемых обратных некорректных задач. Ядро интегрального уравнения $I(\rho, \lambda)$ определяется как интенсивность света, рассеянного в направлении угла θ , выбранного в эксперименте, на сферической многослойной частице. Будем предполагать, что $I(\rho, \lambda)$ – функция, непрерывная в прямоугольнике

$$\Omega = ([c, d] \times [a, b]) \text{ и } f(\lambda) \in L_{2[c, d]},$$

где $a \equiv \rho_{\min}$, $b \equiv \rho_{\max}$, $c \equiv \lambda_{\min}$, $d \equiv \lambda_{\max}$.

Пусть $u(\rho)$ – гладкая функция, а вместо величины f нам известно ее приближенное значение f_{δ} , такое что $\|f - f_{\delta}\|_{L_{2[c, d]}} \leq \delta$. Тогда выберем пространство решений как $U = W_{p[a, b]}^1$.

Пусть вместо функции $I(\rho, \lambda)$ фактически задана функция $I_h(\rho, \lambda)$, при этом

$$\|I(\rho, \lambda) - I_h(\rho, \lambda)\|_{L_2(\Omega)} \leq h;$$

тогда $\|A - A_h\|_{W_{p[a, b]}^1 \rightarrow L_2} \leq h$, где A_h – приближение для интегрального оператора A с точностью h в операторной норме, которое соответствует ядру $I_h(\rho, \lambda)$.

Следует отметить, что обращение оператора A для обратной задачи (см. выражение (18)) неустойчиво для пространства $W_{p[a, b]}^1$. Тогда для численного нахождения распределения $u(\rho)$ можно использовать метод регуляризации Тихонова.

Запишем уравнение Тихонова [19, 20]:

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

где A_h – оператор из пространства $W_{p[a, b]}^1$ в подпространство $L_{2[c, d]}$; A_h^* – оператор из $L_{2[c, d]}$ в $W_{p[a, b]}^1$ (сопряженный к A_h); C – некоторый оператор, матрица которого определена в монографии [20].

Отметим, что в данной постановке мы предполагаем, что информация о гладкости точного решения отсутствует; тогда рассматриваем оператор A_h исходного интегрального уравнения как действующий из $L_{2[a, b]}$ в $L_{2[c, d]}$. В этом случае сглаживающий функционал принимает вид

$$M^\alpha[u] = \|A_h u^\alpha - f_\delta\|_{L_{2[c, d]}}^2 + \alpha \|u\|_{L_{2[c, d]}}^2 \rightarrow \min, \quad (19)$$

и уравнение Тихонова будет иметь вид

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

где E – единичный оператор.



Функция u^α , минимизирующая функционал (19), будет зависеть от значения параметра регуляризации α .

С целью выбора параметра регуляризации, обеспечивающего оптимальное соответствие между данными эксперимента и априорной информацией, мы будем использовать для данного случая следующие подходы: метод относительной невязки, критерий квази-оптимальности, принцип сглаживающего функционала, метод L -кривой [19, 20]. Выбор параметра регуляризации по заданным погрешностям ядра интегрального уравнения и

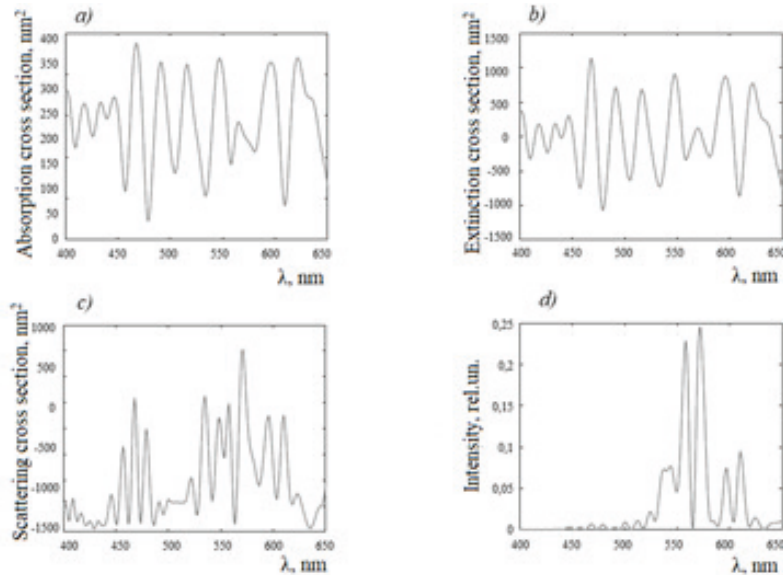


Рис. 4. Графическое представление сечений поглощения (a), экстинкции (b), рассеяния (c) и интенсивности рассеяния как функций длины волны лазерного излучения, падающего под нулевым углом (d), при заданных параметрах задачи (5 частиц в слое, расстояние между частицами — 1 мкм, см. таблицу)

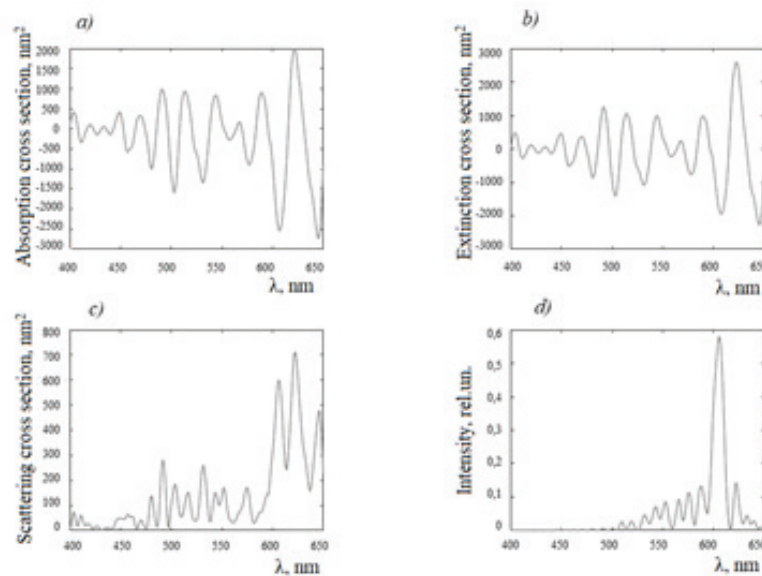


Рис. 5. Графическое представление сечений поглощения (a), экстинкции (b), рассеяния (c) и интенсивности рассеяния как функций длины волны лазерного излучения, падающего под нулевым углом (d), при заданных параметрах задачи (5 частиц в слое, расстояние между частицами — 2 мкм, см. таблицу)

экспериментальных данных (см. далее рис. 6 и 8) осуществлялся автоматически посредством программного комплекса, разработанного в рамках настоящей работы.

Обсуждение результатов

Полученные результаты (см. рис. 2 – 5) демонстрируют, что представленный в статье математический подход и разработанное на его основе программное обеспечение позволяют определять факт агрегирования моделируемых частиц и их параметры, поскольку варьирование расстояния между ними сопровождается изменением не только численных значений спектральных характеристик, но и формы кривых, что видно на указанных рисунках. Мы рассматривали многократное рассеяние света на группе сферулированных частиц с включениями концентрических сфер различного радиуса.

На рис. (2, $d - 5, d$) графически представлены интенсивности рассеяния и сечения рассеяния лазерного излучения как функции его длины волны при разных параметрах задачи (параметры сведены в таблицу).

Следует заметить, что сечение рассеяния характеризует эффективность рассеяния света частицей, разрешенного по углу. Различия как в сечениях рассеяния, так и в его интенсивностях для различных биосубстанций, для форменных элементов крови, следуют, в частности, из разницы в размерах самих клеток, а также вариативности их внутренних структур.

При нахождении функции распределения эритроцитов по приведенным радиусам мы решали задачу математического описания взаимодействия лазерного излучения с агрегатом, состоящим из конечного числа частиц, причем с учетом их структуры и эффектов многократного светорассеяния, а также с точно заданными геометрическими и оптическими характеристиками. В качестве модельных частиц выступали эритроциты. Следует отметить, что моделирование эритроцита как однородного рассеивателя вполне уместно, в силу отсутствия у него клеточных органелл и тонкости его клеточной мембраны (она не оказывает заметного влияния на рассеяние света). При этом в ряде работ эритроцит рассматривался в первом приближении как структурно однородная сфера [21, 22].

Чтобы проиллюстрировать вышеописанные методы, предварительно рассмотрим распределения эритроцитов по размерам, используемые в медицинской практике [23]:

$$u(\rho) = A_1 \cdot e^{B_1(\rho-b_1)^2}, \quad (20)$$

$$u(\rho) = A_2 \cdot e^{B_2(\rho-b_2)^2} + A_3 \cdot e^{B_3(\rho-b_3)^2}. \quad (21)$$

Нормальное распределение описывается формулой вида (20) ($A_1 = 1, B_1 = -3, b_1 = 3$); бимодальному распределению соответствует формула вида (21), причем фракция аномально больших клеток составляет 30 % ($A_2 = 0,80, B_2 = -1,00, b_2 = 3,00, A_3 = 0,25, B_3 = -2,30, b_3 = 5,0$) [23].

Нами были использованы разные способы выбора параметра регуляризации α для нормального распределения эритроцитов по размерам:

- по невязке, где $\|Au^\alpha - f\| / \|f\| = \delta$, значение $\alpha = 0,00216$ (рис. 6,а);
- по критерию квазиоптимальности, где $\|\alpha du^\alpha / d\alpha\|$, значение $\alpha = 1,1059 \cdot 10^{-9}$ (рис. 6,б);
- по критерию L -кривой, где $L^* = \lg \|Au^\alpha - f\|, L = \lg \|u^\alpha\|$, значение $\alpha = 2,7648 \cdot 10^{-8}$ (рис. 6,с);
- по принципу сглаживающего функционала, где $(\alpha \|u^\alpha\|^2 + \|Au^\alpha - f\|^2) / \|f\|^2 = C\delta^2$, значение $\alpha = 0,00216$ (6,д).

При этом оптимальное значения параметра регуляризации составило

$$\alpha_{opt} = 0,002160 \text{ при } h = 0,11, \delta = 0,10.$$

Рассмотрим графики двух функций, представленных на рис. 7. Функция распределения по размерам (20) представлена непрерывной кривой, а результат численного решения обратной задачи представлен точечными контурами при уровне шума в правой части уравнения (18), принятое равным 5 %. Видно, что кривые практически совпадают. Можно с уверенностью констатировать, что с помощью численного решения задачи вида (18)

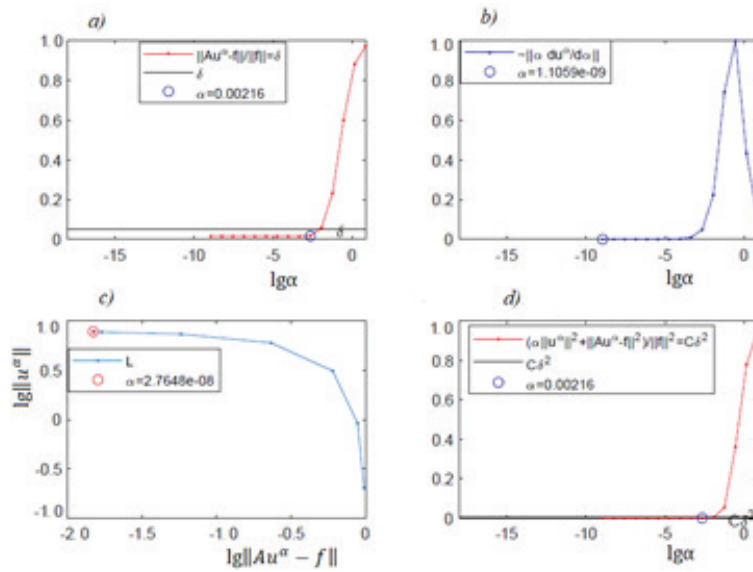


Рис. 6. Нахождение параметра регуляризации путем выбора по методу относительной невязки (a), по критериям квазиоптимальности (b) и L -кривой (c), а также по принципу сглаживающего функционала (d). Случай нормального распределения частиц по размерам.

Итоговое оптимальное значение искомого параметра приведено в тексте

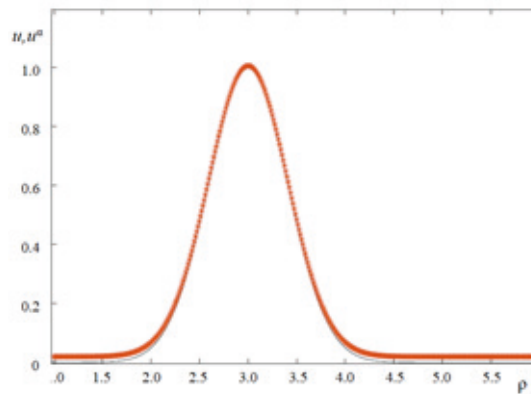


Рис. 7. Результаты расчета функций $u(\rho)$ (см. ф-лу (20), черная сплошная кривая) и $u^\alpha(\rho)$ (численное решение обратной задачи, цветная кривая) – распределений 5 частиц по приведенным радиусам ρ ; расстояние между частицами – 2 мкм (см. таблицу)

восстановлен с высокой точностью профиль распределения по размерам частиц, который определен выражением (20). Более того, вполне резонно предположить, что полученная кривая распределения близка к стандартной кривой Прайс-Джонса, описывающей распределение эритроцитов в крови здорового человека [24].

Как и для случая нормального распределения, на рис. 8 представлен выбор параметра регуляризации α для случая бимодального распределения эритроцитов по размерам. Укажем основные результаты выбора: по невязке, $\alpha = 0,012805$ (рис. 8,a); по критерию квазиоптимальности, $\alpha = 1,311200 \cdot 10^{-9}$ (рис. 8,b); по критерию L -кривой, $\alpha = 3,27810 \cdot 10^{-8}$ (рис. 8,c); по принципу сглаживающего функционала, $\alpha = 0,00216$ (рис. 8,d).

Оптимальное значения параметра регуляризации составило

$$\alpha_{opt} = 0,012805 \text{ при } h = 0,11, \delta = 0,10.$$

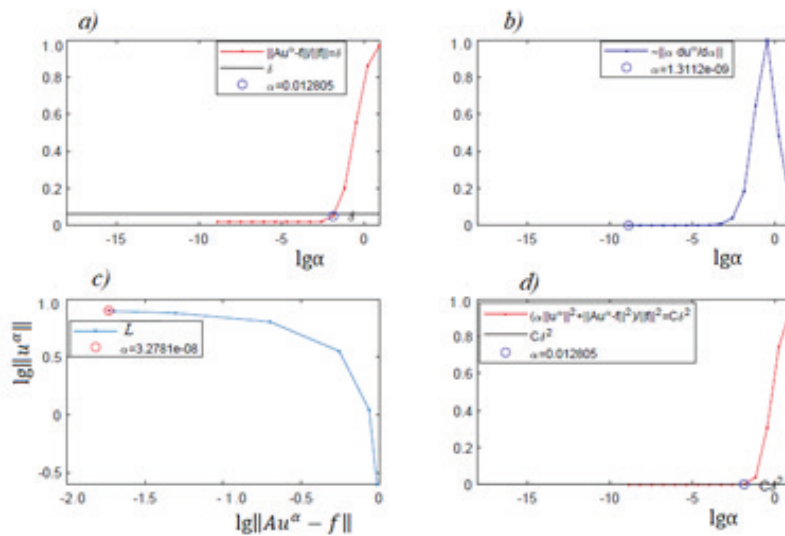


Рис. 8. Нахождение параметра регуляризации путем выбора по методу относительной невязки (a), по критериям квазиоптимальности (b) и L-кривой (c), а также по принципу сглаживающего функционала (d). Случай бимодального распределения частиц по размерам.

Итоговое оптимальное значение искомого параметра приведено в тексте

Обратимся к расчетным данным, представленным на рис. 9. Заранее заданное асимметричное бимодальное распределение (21) по размерам представлено непрерывной линией. Подобное распределение моделирует наличие в нем фракций нормальных и аномально больших эритроцитов.

Численное решение задачи дало с высокой степенью точности восстановление интенсивностей обоих пиков распределения частиц по размерам (пики относятся к фракциям типичных и аномально больших клеток).

Очевидно, что решение, полученное с использованием минимизации, соответствует с приемлемой степенью точности модельным зависимостям, заранее заданным для разных типов распределений. Полученное нами значение оценки ошибки вполне соответствует уровню шума правой части.

Таким образом, аргументированно показано, что с учетом априорной информации о гладкости и финитности решения можно достаточно корректно восстанавливать распределения эритроцитов по приведенным радиусам и определять изменения их ширины, что важно и актуально для современной медицины [25].

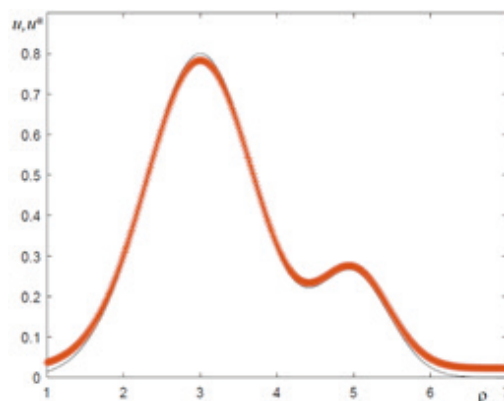


Рис. 9. Результаты расчета функций $u(\rho)$ (см. ф-лу (21), серая сплошная кривая) и $u^\alpha(\rho)$ (численное решение обратной задачи, цветная кривая) – распределений 5 частиц по приведенным радиусам ρ ; расстояние между частицами – 1 мкм (см. таблицу)



На основе разработанной математической модели имеется возможность определять *in vitro* функцию распределения по размерам для частиц, моделирующих клетки крови.

Заключение

Из наиболее существенных результатов статьи можно выделить следующие:

1. Построена новая по сути модель, пригодная для прогнозирования спектральных характеристик агрегата сферических частиц сложной структуры. Модель актуальна для случая *in vitro* и самосогласованно учитывает многократное рассеяние света на объектах.

2. Спектральные распределения оптических параметров биологической среды, изменяющиеся под влиянием разных факторов и вызывающие флуктуации функционально-морфологического состояния биологических тканей (например, процессы агрегации форменных элементов крови), вполне успешно определяются на основе предлагаемой модели.

3. На базе представленной математической модели разработано эффективное программное обеспечение, позволяющее извлекать информацию из экспериментальных данных, относящихся к распределению по размерам клеток крови.

4. Результаты, даваемые предлагаемой моделью, демонстрируют хорошую чувствительность к флуктуациям геометрических характеристик ядра клеток крови, а также их плазматической мембраны. Подобная чувствительность позволяет исследовать физиологические процессы, протекающие в организме: так, увеличение коэффициента преломления среды на 0,34 (и, соответственно, диаметра моделируемых частиц на 0,1 мкм), сопровождается существенными изменениями спектральных характеристик этих частиц (см. графики на рис. 3 и 5). Следует отметить, что изменения размеров клеточного ядра часто связаны с изменениями метаболизма в человеческом организме, вызванными повреждением клетки или физиологическими дисфункциями.

Предлагаемый в данной работе вид моделирования можно использовать при диагностике различных патологий. Например, в статье [26] утверждается, что изменение показателя преломления среды в ядре клетки указывает на старт процесса деления (митоз), а в работе [27] показано, что ядро раковой клетки демонстрирует внутренние структурные изменения, по сравнению с нормальными клетками, которые связаны с геометрическими характеристиками изучаемого объекта.

Построенная математическая модель и программное обеспечение на ее основе позволяют определять и анализировать спектральные характеристики оптических параметров биологической среды, в том числе и с учетом динамики.

5. Новая математическая модель позволяет находить функцию распределения частиц по приведенным радиусам для различных структур сферулированных частиц при изменении их геометрических, а также оптических характеристик и при этом учитывает многократное рассеяние, что очень важно для применения в медицинской практике.

Важным достижением проведенного исследования является создание программного комплекса, обеспечивающего возможность рассчитывать рассеяние света на агрегате, структура которого включает слоистые сферические частицы, а также корректно восстанавливать распределения эритроцитов по приведенным радиусам и определять изменение ширины такого распределения эритроцитов. Разработанный комплекс представляет определенную ценность как эффективный и универсальный инструмент для специалистов биомедицинской оптики; он позволяет варьировать оптические характеристики и размеры биоструктуры, подлежащей исследованию, и дает возможность фиксировать зависимости между ними — все на одной установке и в автоматическом режиме.

Представленные возможности программного комплекса открывают перспективу для создания базы данных для частиц, имеющих различные оптические и геометрические характеристики. В дальнейшем это позволит установить и детально исследовать корреляционные зависимости между оптическими характеристиками и параметрами моделируемой биосубстанции и их биологическими свойствами.

Получение сведений о склонности к агрегации форменных элементов крови позволит качественно оценивать изменения агрегационно-деагрегационных взаимодействий и проводить учет динамики соответствующих показателей.

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. **Mishchenko M. I., Mackowski D. W., Travis L. D.** Scattering of light by bispheres with touching and separated components // *Applied Optics*. 1995. Vol. 34. No. 21. Pp. 4589–4599.
4. **Mishchenko M. I., Travis L. D., Mackowski D. W.** T-matrix computations of light scattering by nonspherical particles: A review // *Journal of Quantum Spectroscopy & Radiative Transfer*. 1996. Vol. 55. No. 5. Pp. 535–575.
5. **Xu Y.** Scattering Mueller matrix of an ensemble of variously shaped small particles // *Journal of the Optical Society of America. A*. 2003. Vol. 20. No. 11. Pp. 2093–2105.
6. **Doicu A., Wreidt T., Eremin Y.** Light scattering by systems of particles. Null-field method with discrete sources: Theory and programs. Springer Series in Optical Sciences. Vol. 24. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. 324 p.
7. **Yurkin M. A., Hoekstra A. G.** The discrete dipole approximation: An overview and recent developments // *Journal of Quantum Spectroscopy & Radiative Transfer*. 2007. Vol. 106. No. 1–3. Pp. 558–589.
8. **Taflove A., Hagness S. C.** Computational electrodynamics: the finite-difference time-domain method. Boston, London: Artech House, 2005. 997 p.
9. **Mackowski D. W.** Analysis of radiative scattering for multiple sphere configurations // *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical & Physical Sciences*. 1991. Vol. 433. No. 1889. Pp. 599–614.
10. **Xu Y.** Electromagnetic scattering by an aggregate of spheres // *Applied Optics*. 1995. Vol. 34. No. 21. Pp. 4573–4588.
11. **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.
12. **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.
13. **Cruzan O. R.** Translational addition theorems for spherical vector wave functions // *Quarterly of Applied Mathematics*. 1962. Vol. 20. No. 1. Pp. 33–40.
14. **Stein S.** Addition theorems for spherical wave functions // *Quarterly of Applied Mathematics*. 1961. Vol. 19. No. 1. Pp. 15–24.
15. **Saad Y.** Iterative methods for sparse linear systems. USA: SIAM, 2003. 535 p.
16. **Van der Vorst H. A.** Iterative Krylov methods for large linear systems. Cambridge: Cambridge University, 2003. 194 p.
17. **Куликов К. Г., Кошлан Т. В., Концевая В. Г.** Программный комплекс для расчета оптических характеристик на группе диэлектрических тел произвольной формы. Программа для ЭВМ. № 2022611755. 1200 стр. Российская Федерация; зарегистрирована в реестре Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам 01.02.2022.
18. **Борен К., Хафмен Д.** Поглощение и рассеяние света малыми частицами. Пер. с англ. М.: Мир, 1986. 664 с.
19. **Тихонов А. Н., Арсенин В. А.** Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1979. 285 с.
20. **Тихонов А. Н., Гончарский А. В., Степанов В. В., Ягола А. Г.** Численные методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1990. 14 с.
21. **Steinke J. M., Shepherd A. P.** Comparison of Mie theory and the light scattering of red blood cells // *Applied Optics*. 1988. Vol. 27. No. 19. Pp. 4027–4033.
22. **Yaroslavsky A. N., Goldbach T., Schwarzmaier H.** Influence of the scattering phase function approximation on the optical properties of blood determined from the integrating sphere measurements // *Journal of Biomedical Optics*. 1999. Vol. 4. No. 1. Pp. 47–53.
23. **Устинов В. Д.** Об обратных задачах восстановления распределения эритроцитов по размерам в лазерной дифрактометрии // *Математическое моделирование*. 2017. Т. 29. № 3. С. 51–62.



24. **Висмонт Ф. И., Лемешонок Л. С., Попутников Д. М.** Патологический анализ гемограмм и оценка типовых нарушений системы крови. Минск: Изд. Белорусского государственного медицинского университета, 2011. 72 с.
25. **Dobbe J. G. G., Hardeman M. R., Streekstra G. J., Strackee J., Ince C., Grimbergen C. A.** Analyzing red blood cell-deformability distributions // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002. Vol. 28. No. 3. Pp. 373–384.
26. **Brunsting A., Mullaney P. F.** Differential light scattering from spherical mammalian cells // *Biophysical Journal*. 1974. Vol. 14. No. 6. Pp. 439–453.
27. **Zink D., Fischer A. H., Nickerson J. A.** Nuclear structure in cancer cells // *Nature Reviews Cancer*. 2004. Vol. 4. No. 9. Pp. 677–687.

REFERENCES

1. **Tuchin V. V.**, Optika biologicheskikh tkaney. Metody rasseyaniya sveta v meditsinskoj diagnostike [Biological tissue optics. Light scattering methods for medical diagnostics], IPR Media, Moscow, 2021 (in Russian).
2. **Tuchin V. V.**, Lazery i volokonnaya optika v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Lasers and fiber optics in biomedical studies], IPR Media, Moscow, 2021 (in Russian).
3. **Mishchenko M. I., Mackowski D. W., Travis L. D.**, Scattering of light by bispheres with touching and separated components, *Appl. Opt.* 34 (21) (1995) 4589–4599.
4. **Mishchenko M. I., Travis L. D., Mackowski D. W.**, T-matrix computations of light scattering by nonspherical particles: A review, *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.* 55 (5) (1996) 535–575.
5. **Xu Y.**, Scattering Mueller matrix of an ensemble of variously shaped small particles, *J. Opt. Soc. Am. A*. 20 (11) (2003) 2093–2105.
6. **Doicu A., Wreidt T., Eremin Y.**, Light scattering by systems of particles. Null-field method with discrete sources: Theory and programs, Springer Series in Optical Sciences. Vol. 24. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006.
7. **Yurkin M. A., Hoekstra A. G.**, The discrete dipole approximation: An overview and recent developments, *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.*, 106 (1–3) (2007) 558–589.
8. **Taflove A., Hagness S. C.**, Computational electrodynamics: The finite-difference time-domain method, Artech House, Boston, London, 2005.
9. **Mackowski D. W.**, Analysis of radiative scattering for multiple sphere configurations, *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci. A: Math. Phys. Sci.* 433 (1889) (1991) 599–614.
10. **Xu Y.**, Electromagnetic scattering by an aggregate of spheres, *Appl. Opt.* 34 (21) (1995) 4573–4588.
11. **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 laser spectroscopy, *Optics & Spectroscopy*. 92 (2) (2002) 199–206.
12. **Moroz A.**, A recursive transfer-matrix solution for a dipole radiating inside and outside a stratified sphere, *Ann. Phys.* 315 (2) (2005) 352–418.
13. **Cruzan O. R.**, Translational addition theorems for spherical vector wave functions, *Quart. Appl. Math.* 20 (1) (1962) 33–40.
14. **Stein S.**, Addition theorems for spherical wave functions, *Quart. Appl. Math.* 19 (1) (1961) 15–24.
15. **Saad Y.**, Iterative methods for sparse linear systems. SIAM, USA, 2003.
16. **Van der Vorst H. A.**, Iterative Krylov methods for large linear systems, Cambridge University, Cambridge, 2003.
17. **Kulikov K. G., Koshlan T. V., Kontsevaya V. G.**, Programmyy kompleks dlya rascheta opticheskikh kharakteristik na gruppe dielektricheskikh tel proizvolnoy formy. Programma dlya EVM [Software package for calculating optical characteristics on a group of dielectric arbitrary shaped bodies] No. 2022611755; 1200 p. Russian Federation; recorded in the Register of Federal Service on Intellectual Property, Patents and Trademarks 01.02.2022 (in Russian).
18. **Bohren C. F., Huffman D. R.**, Absorption and scattering of light by small particles, John Wiley & Sons, Inc., New-York, Toronto, 1998.
19. **Tikhonov A. N., Arsenin V. A.**, Metody resheniya nekorrektnykh zadach [Methods for solving ill-posed problems], Nauka, Moscow, 1979 (in Russian).

20. Tikhonov A. N., Goncharov A. V., Stepanov V. V., Yagola A. G., Chislennyye metody resheniya nekorrektnykh zadach [Numerical methods for solving ill-posed problems], Nauka, Moscow, 1990 (in Russian).
21. Steinke J. M., Shepherd A. P., Comparison of Mie theory and the light scattering of red blood cells, Appl. Opt. 27 (19) (1988) 4027–4033.
22. Yaroslavsky A. N., Goldbach T., Schwarzmaier H., Influence of the scattering phase function approximation on the optical properties of blood determined from the integrating sphere measurements, J. Biomed. Opt. 4 (1) (1999) 47–53.
23. Ustinov V. D., On inverse reconstruction problems of erythrocyte size distribution in laser diffractometry, Math. Models Comput. Simul. 9 (5) (2017) 561–569.
24. Vismont F. I., Lemeshonok L. S., Poputnikov D. M., Patofiziologicheskiy analiz gemogramm i otsenka tipovykh narusheniy sistemy krovi [Pathophysiological analysis of haemogrammas and evaluation of typical disorders of the blood system], BGMU, Minsk, 2011 (In Russian).
25. Dobbe J. G. G., Hardeman M. R., Streekstra G. J., et al., Analyzing red blood cell-deformability distributions, Blood Cells, Mol. Dis. 28 (3) (2002) 373–384.
26. Brunsting A., Mullaney P. F., Differential light scattering from spherical mammalian cells, Biophys. J. 14 (6) (1974) 439–453.
27. Zink D., Fischer A. H., Nickerson J. A., Nuclear structure in cancer cells, Nat. Rev. Cancer. 4 (9) (2004) 677–687.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

180000, Россия, г. Псков, пл. Ленина, д. 2.

nkoncevoi@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1434-5056

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

КУЛИКОВ Кирилл Геннадьевич — доктор физико-математических наук, профессор Высшей школы биомедицинских систем и 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

KONTSEVAYA Vera G.

Pskov State University

2, Lenin Sq., Pskov, 180000, Russia

nkoncevoi@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1434-5056



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

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 04.03.2022. Одобрена после рецензирования 15.03.2022.
Принята 15.03.2022.*

Received 04.03.2022. Approved after reviewing 15.03.2022. Accepted 15.03.2022.