

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Цыбров Евгений Германович

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ЗАДАЧАХ ДИФРАКТОМЕТРИИ
И ЕГО ПРИЛОЖЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

1.2.2. – Математическое моделирование, численные методы и комплексы
программ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель —
к.ф.-м.н., доцент
С. Г. Головина

Москва
2023

Содержание

Введение	4
Глава 1. Исследование дифракции электромагнитного поля на одиночной частице	35
1.1 Постановка прямой задачи дифракции электромагнитного поля на одиночном теле вращения	35
1.2 Сведение задачи к интегральному уравнению	39
1.3 Дискретизация интегрального уравнения и построение СЛАУ	43
1.4 Анализ электромагнитных полей на диэлектриках тестовой формы	45
1.5 Постановка обратной задачи	54
1.6 Итерационный метод расчёта обратной задачи	55
1.7 Программная реализация метода	58
1.8 Выводы	58
Глава 2. Исследование дифракции электромагнитного поля на наборе частиц	60
2.1 Постановка прямой задачи дифракции электромагнитного поля на наборе частиц	60
2.2 О существовании и единственности решения интегрального уравнения задачи дифракции на наборе частиц	62
2.3 Численный метод восстановления функции распределения частиц по размерам	64
2.4 Результаты численных расчётов и их практическое применение	66
2.5 Программная реализация методов	72
2.6 Выводы	73
Глава 3. Методы восстановления параметров распределения частиц по размерам на основе лазерной дифрактометрии	74
3.1 Метод фотометрии дифракционной картины вблизи первого минимума	74
3.1.1 Рассеяние лазерного пучка на ансамбле эллиптических дисков	76
3.1.2 Результаты численных расчетов	88

3.2	Метод разложения функции углового распределения интенсивности вблизи первого минимума	92
3.2.1	Дифрактометрические уравнения для ансамбля эритроцитов	93
3.2.2	Алгоритм измерения характеристик распределения эритроцитов по размерам. Результаты численных расчётов . .	103
3.3	Программная реализация методов	107
3.4	Выводы	108

Глава 4. Методы восстановления функции распределения по формам для вытянутых частиц **110**

4.1	Восстановление функции распределения частиц по деформируемости методом характеристических точек	110
4.1.1	Постановка прямой задачи лазерной эктацитометрии эритроцитов	110
4.1.2	Вывод калибровочного уравнения для ансамбля эритроцитов	115
4.1.3	Результаты численных расчётов	117
4.2	Восстановление функции распределения частиц по деформируемости методом кругов кривизны линии изоинтенсивности	123
4.2.1	Постановка прямой задачи	123
4.2.2	Вывод дифрактометрических уравнений для набора вытянутых частиц	123
4.2.3	Анализ результатов численных расчётов	127
4.3	Определение доли слабо деформируемых эритроцитов в образце крови на основе метода лазерной эктацитометрии и базы данных смоделированных дифракционных картин	129
4.3.1	Модель бимодального ансамбля эритроцитов	129
4.3.2	Построение базы данных	133
4.3.3	Результаты численных расчётов	138
4.4	Программная реализация методов	140
4.5	Выводы	141

Заключение **144**

Список литературы **145**

Введение

В диссертации рассматриваются прямые и обратные задачи дифрактометрии. В прямой задаче необходимо определить поле, создаваемое частицей или набором частиц заранее известной формы и с известными характеристиками, при падении на неё электромагнитной волны. В обратной задаче необходимо восстановить форму отдельной частицы или набора частиц, распределение частиц по размерам и деформируемости или основные моменты этого распределения по индикатрисе рассеяния света с заданной длиной волны.

Для решения поставленных задач в работе были рассмотрены разные подходы:

- теоретическое изучение вопросов распространения электромагнитных волн в неоднородных средах лежит в основе решения целого ряда проблем современной прикладной электродинамики;

- лазерная дифракция, в основе которой лежит технология анализа размеров мелких частиц, широко используется в почвоведении, для контроля качества лекарственных и химических порошков, состава биологических клеток и т.д.

При решении прямой задачи измеряется поле, вычисляется диаграмма направленности или дифракционная картина. По полученным данным при решении обратной задачи восстанавливается форма частицы или набора частиц, также в целом ряде прикладных задач требуется найти распределение частиц определённой формы.

Изучение математических моделей, достаточно полно отражающих реальную физическую ситуацию, приводит к решению сложных задач электродинамики неоднородных сред, определению границ одного тела или нескольких тел. Математическое описание процесса распространения установившихся электромагнитных колебаний в неоднородных средах сводится к граничным задачам для уравнений эллиптического типа с переменными разрывными коэффициентами. В общей постановке эти задачи являются трехмерными и векторными и их численное исследование наталкивается на значительные трудности, связанные со скоростью вычислений и размерностью массивов данных. Поэтому актуальной является проблема построения новых математических моделей, разработка и создания методов и алгоритмов их численного решения.

При решении задачи дифракции, когда длина падающей волны сопоставима с размером облучаемого тела, использовался метод интегральных уравнений, который позволяет решить задачу дифракции волн на поверхности произвольной формы. Наибольшие успехи были достигнуты при решении задач дифракции на телах, обладающих определенной симметрией. В.Д.Купрадзе задача дифракции плоской волны на цилиндрической поверхности была сведена к одномерному интегральному уравнению второго рода [1].

Такой подход к решению задач электродинамики неоднородных сред позволяет сводит граничную задачу к интегральному уравнению меньшей размерности. Идея этого подхода связана с учетом особенностей рассматриваемого класса моделей в постановке задачи и основной момент заключается в переходе от векторной пространственной задачи к скалярным плоским задачам. Эти методы обобщены на плоские задачи электродинамики неоднородных сред, когда параметры среды не зависят от одной координаты. Большой вклад в решение задач дифракции внесли Захаров Е.В., Пименов Ю.В., Дмитриев В.И. Основные результаты в этом направлении были получены в работах В.И.Дмитриева [2, 3]. Задачами дифракции на поверхностях вращения занимался Е.Н.Васильев [4].

В работах Е.В.Захарова [5] предложен метод решения граничных задач электродинамики неоднородных сред с симметрией вращения, основная идея которого состоит в скаляризации и понижении размерности пространственной векторной задачи.

В настоящей диссертации для тела вращения выписано интегральное уравнение для решения прямой задачи и предложен метод восстановления границы тела при решении обратной задачи, основанный на анализе индикатрисы рассеяния (диаграммы направленности).

В случае, когда электромагнитное излучение оптического (светового) диапазона, обратная задача определения формы и распределения частиц по индикатрисе рассеяния или дифракционной картине сводится к задачам лазерной дифракции.

Измерения размеров малых частиц на основе лазерной дифракции ведут свою историю с 80-х годов прошлого века [6] и в настоящее время эта методика применяется повсеместно в индустрии для контроля качества порошков, состоящих из малых частиц. Это лекарственные и химические порошки,

биологические клетки, взвесь ила речного дна, микросферы краски и многие другие, см. например, современный обзор [7].

Данная методика также в последнее время применяется в качестве одного из инструментов в медицинской диагностике для анализа различных характеристик красных клеток крови – эритроцитов. Одни из характеристик клеток, которые играют важную роль при доставке к тканям кислорода, это размеры, форма и деформируемость эритроцитов [8]. Например, в статье [9] было показано, что изменение дисперсии распределения клеток по размерам на 1% ведёт к увеличению риска смертности на 14% для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Деформируемость же, полезно измерять для мониторинга временных изменений в крови, по которым можно будет определить прогрессирование заболевания и степень ответа организма на терапевтическое вмешательство, особенно в случае серповидно-клеточной анемии [10].

Однако, в подавляющем большинстве работ по данной методике каждая частица моделируется с помощью сферы или тонкого круглого диска, поэтому любые реальные несферические частицы будут так или иначе смоделированы с большой ошибкой, см. например [11]. Это не является критическим препятствием для применения методики, т. к. она всё равно позволяет получать повторяемые результаты на схожих образцах и различные результаты на существенно отличающихся образцах малых частиц.

Измерения лазерной дифракции начали применять для анализа эритроцитов относительно недавно и лишь в отдельных пионерских работах, например, работы [12–15]. Известен целый ряд работ, посвященных решению только прямой задачи рассеяния плоской монохроматической волны на одиночной частице несферической формы, имитирующей эритроцит, см. [16–18] и обзор [19]. В прямой задаче известны все параметры падающей волны, имитирующей лазерный свет, и параметры частицы – её точная форма и показатель преломления среды внутри и снаружи частицы (считается однородным).

Решение прямой задачи обычно используется как готовый компонент для решения обратной задачи, когда дана дифракционная картина и необходимо найти неизвестную функцию распределения частиц по размерам. В обратной задаче предполагается, что неизвестные частицы освещены известным лазером и с помощью фотокамеры зафиксирована дифракционная картина как угловое распределение интенсивности рассеянного на частицах света. Дифракция изме-

ряется в дальней зоне, в малых углах (примерно до 15–25 градусов отклонения от направления лазерного луча в зависимости от постановки задачи). Решению этой задачи в общем виде посвящено множество работ, см например, обзор [7], готовые приборы, известные под такими названиями как лазерные дифрактометры, лазерные гранулометры или в английской литературе laser particle sizers, доступны коммерчески, см. например [20].

Обратная задача сводится к интегральному уравнению Фредгольма первого рода следующего вида:

$$\int_{r_1}^{r_2} \tilde{I}(r, \theta) \omega(r) dr = I(\theta)$$

где функция $\tilde{I}(r, \theta)$ дана и соответствует рассеянию света на одной круглой или сферической частице с радиусом r под углом θ ; r_1 , r_2 – минимальный и максимальный размеры частиц соответственно (r_1 часто кладут равным 0, а r_2 равным $+\infty$); $I(\theta)$ известна из эксперимента и поступает непосредственно с фотокамеры, она также содержит различные шумы измерительной аппаратуры; $\omega(r)$ – искомое распределение частиц по размерам. Данное уравнение считается некорректно поставленным в том смысле, что без применения специальных методов регуляризации его решение крайне неустойчиво и очень сильно зависит от шумов. Чтобы избавиться от этой зависимости применяют один из многих методов регуляризации, см. например [21], а также сравнение работы методов для данного конкретного уравнения [22].

Решение данного интегрального уравнения представляет собой вычислительно затратную задачу, поскольку сводится к СЛАУ, содержащему большое количество неизвестных переменных. Поэтому в дополнение к этому классическому подходу разрабатывается альтернативная методика, основанная на измерении контрастности (видности) дифракционной картины, см. [23–25].

Основой данной методики является анализ некоторых точек в дифракционной картине, которые наиболее чувствительны к изменению первых моментов функции распределения клеток по размерам/деформируемости. Таким образом задачу восстановления функции распределения можно решить как с помощью регуляризации по Тихонову с применением априорной информации о гладкости, неотрицательности и финитности решения обратной задачи, так и с помощью вычисления зависимости между выделенными точками на дифракционной

картине в экспериментальных данных и основными моментами функции распределения.

В медицине наиболее распространенными методами для измерения размеров эритроцитов считаются счетчик Коултера и стандартная оптическая микроскопия, см. например, [26]. Оба этих метода имеют свои достоинства и недостатки, но здесь лишь отметим, что для увеличения количества эритроцитов, размеры которых требуется определить, необходимо прямо пропорционально увеличить и длительность измерения. В лазерной дифракции, чтобы увеличить количество эритроцитов, участвующих в измерении, необходимо лишь расширить лазерный луч. В частности, типичное количество освещаемых эритроцитов может быть от десятков тысяч до миллиона в одном акте измерения, длящемся порядка секунды, включая компьютерную обработку данных.

Отметим, что помимо проведения самого измерения, необходимо заранее приготовить образец крови на мазке, что может занимать значительно больше времени. Тем не менее, короткое время измерения большого числа клеток крови является принципиальным преимуществом метода лазерной дифракции по сравнению с конкурирующими аналогами.

Одним из наиболее близких методов диагностики крови по сравнению с исследуемым является измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Эритроциты, оседая в вертикально стоящем сосуде, движутся с разными скоростями в зависимости от целого ряда факторов – вязкость плазмы, гематокрит, неправильные формы эритроцитов, наличие паразитов и патогенных бактерий в крови, деформируемость и агрегационная способность эритроцитов и многие другие, см. например [27]. Отклонение данного параметра от референсных значений трактуют как вероятное наличие инфекции в организме даже при отсутствии прочих симптомов [27].

В отличие от СОЭ методы, предлагаемые в настоящей работе, позволяют оценивать более специфические параметры эритроцитов. В данном случае исключается влияние гематокрита, вязкости и белкового состава плазмы крови, агрегации и деформируемости эритроцитов, а также многих других. Метод чувствителен главным образом к размерам и формам эритроцитов, а также в меньшей степени к показателю преломления, зависящему от степени оксигенации, концентрации гемоглобина и вообще внутреннего содержимого эритроцитов.

Таким образом, предлагаемые методы позволят дополнять и уточнять показания СОЭ, оптической микроскопии и счетчика Коултера.

Цель работы

Целью данной работы является разработка новых математических методов моделирования дифракции на диэлектрическом теле и наборе частиц. Определение возможности идентификации форм и размеров тел по характеристикам дифракционной картины. Определение функции распределения частиц по размерам. Разработка и тестирование программных комплексов решения поставленных задач. Интерпретация данных натурального эксперимента на примере дифрактометрии образца крови.

Для достижения указанной цели были решены следующие **задачи**:

- Построение математической модели рассеяния электромагнитных волн на одиночном диэлектрическом теле для восстановления границ диэлектрика: постановка задачи, вывод интегральных уравнений, разработка численных методов решения соответствующих уравнений, разработка комплекса программ.
- Построение математической модели рассеяния электромагнитных волн на наборе частиц для восстановления функции распределения частиц по размерам: постановка задачи, вывод интегрального уравнения, доказательство существования и единственности решения, разработка численных методов решения уравнения и оценка устойчивости решения, написание комплекса программ.
- Разработка методов приближённой оценки первых трёх статистических моментов распределения частиц по размерам и формам, по удлинению, используя характерные особенности дифракционной картины, анализ формы линии изоинтенсивности: постановка задач, вывод дифрактометрических уравнений, проверка алгоритма измерения методом численного моделирования, определение пределов применимости каждого из предлагаемых методов, программная реализация предложенных методов.

Методы исследования

Основными математическими методами, используемыми в данной работе, является метод интегральных уравнений в первой и второй главах и метод выделения малых параметров для решения обратной задачи рассеяния излучения на клетках крови в третьей и четвертой главах, метод регуляризации, методы вычислительной математики и численного моделирования.

Научная новизна

- Найдена зависимость индикатрисы рассеяния от формы исследуемого диэлектрика и получены условия, при которых в результате решения обратной задачи рассеяния определяется форма рассеивающего тела.
- В результате численных экспериментов установлено, что распределение частиц, имеющих проекцию на экран в виде эллипса, может быть восстановлено по дифракционной картине. Разработан метод восстановления распределения двумерных частиц по размерам, основанный на выводе двумерного интегрального уравнения Фредгольма первого рода для неизвестного распределения и решении этого уравнения с применением метода регуляризации Тихонова.
- Предложена и изучена аналитическая модель рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов, учитывающая разброс эритроцитов по размерам, формам и ориентациям в пространстве. Установлена связь экспериментально рассчитываемой контрастности дифракционной картины с мерой неоднородности образца крови по размерам и формам эритроцитов.
- Предложен и разработан алгоритм измерения параметров распределения эритроцитов по размерам, использующий данные лазерной дифрактометрии мазка крови. Алгоритм предназначен для измерения среднего размера, а также ширины и асимметрии распределения эритроцитов по размерам в образце крови. В случае слабо неоднородного ансамбля эритроцитов получены явные аналитические представления для первых статистических моментов распределения эритроцитов по размерам.

- Получено калибровочное уравнение для вычисления интенсивности света на линии изоинтенсивности дифракционной картины по ее геометрическим параметрам: характеристическим точкам, координатам центра, кругам кривизны. На основе калибровочного уравнения предложен новый алгоритм обработки данных лазерного анализа крови, предназначенного для измерения деформируемости эритроцитов (эктацитометрии эритроцитов), который будем называть комбинированным алгоритмом, входными данными для которого являются только геометрические параметры дифракционной картины. Алгоритм предназначен для определения распределения эритроцитов по деформируемости в исследуемом образце крови в условиях, когда функция распределения эритроцитов в условиях деформируемости симметрична.
- Проведен теоретический анализ рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле частиц, моделирующих эритроциты в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра. Выведены новые дифрактометрические уравнения, которые связывают характеристики ансамбля эритроцитов с параметрами наблюдаемой дифракционной картины. Представлен новый алгоритм обработки данных, позволяющий измерять среднюю деформируемость, а также ширину и асимметрию распределения эритроцитов по деформируемости в исследуемом образце крови. Работа нового алгоритма проверена методом численного моделирования на примере бимодального ансамбля эритроцитов по деформируемости.

Научная и практическая значимость работы

Ценность результатов проведённых исследований заключается в разработанном подходе анализа индикатрисы рассеяния или дифракционной картины для получения информации о размерах, форме тел, распределении тел. Разработан программный комплекс для анализа реальных образцов крови при проведении медицинской диагностики. В результате практического применения комплекса программ оценена точность и определена область применимости разработанных математических моделей.

Реализация результатов работы

Создано программное обеспечение, которое применяется для целей лазерной дифрактометрии эритроцитов в лаборатории биомедицинской фотоники Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова. Программный комплекс используется в лазерном эктацитометре эритроцитов, предназначенном для измерения характеристик распределения эритроцитов по деформируемости.

Объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения. Работа содержит 153 страниц основного текста, включая 42 рисунка, 10 таблиц и список литературы из 76 наименований.

Достоверность

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждена теоретической базой, математическим обоснованием разработанных алгоритмов, сравнением результатов вычислительного эксперимента с ранее опубликованными, полученными другими математическими методами, проверкой разработанных методов с использованием дифракционных картин образцов крови.

Положения, выносимые на защиту:

- Математическая модель рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов, учитывающая разброс эритроцитов по формам и ориентациям в пространстве, устанавливающая связь экспериментально измеряемой контрастности дифракционной картины с дисперсией распределения эритроцитов по формам. Новые дифрактометрические уравнения, связывающие характеристики ансамбля эритроцитов с параметрами наблюдаемой дифракционной картины.
- Численный метод решения обратной задачи рассеяния электромагнитного поля на теле вращения, установлена зависимость диаграммы направленности от формы исследуемого диэлектрика.
- Численный метод восстановления функции распределения эллиптических частиц по размерам, показавший высокую эффективность и устойчивость к погрешностям входных данных.

- Программная реализация разработанных численных методов и алгоритмов в виде комплекса программ для определения неизвестных характеристик отдельной частицы или нескольких частиц, распределения частиц по дифракционной картине или индикатрисе рассеяния, его тестирование и практическое использование в медицинской диагностике.

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались на:

1. Научно-исследовательском семинаре кафедры математической физики факультета ВМК МГУ им. М.В.Ломоносова;
2. 17 Международной научно-технической конференции «Оптические методы исследования потоков - ОМИП 2023», Москва, Россия, 26 - 30 июня 2023;
3. Международном симпозиуме «Fundamentals of Laser Assisted Micro- & Nanotechnologies (FLAMN-22)», Санкт-Петербург, Россия, 27-30 июня 2022;
4. Международном симпозиуме «Микроциркуляция, реология крови и кислородный гемостаз», Ярославль, Россия, 10 марта 2022;
5. Научной конференции «Тихоновские чтения 2021», Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет ВМК, Россия, 25-30 октября 2021;
6. 16 Международной научно-технической конференции «Оптические методы исследования потоков - ОМИП 2021», Москва, Россия, 28 июня - 2 июля 2021;
7. Научной конференции «Mathematical models and methods in electromagnetics for particles simulations, characterization and synthesis», факультет Вычислительной математики и кибернетики, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 16-17 декабря 2020;
8. Научной конференции Ломоносовские чтения-2018, секция «Вычислительная математика и кибернетика», МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 16-27 апреля 2018;

9. XI международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль, Россия, 3 – 5 июля 2017 года;
10. XXIV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2017», МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 20 апреля 2017.

Публикации

Основные результаты по теме диссертации изложены в 12 печатных работах, в том числе в 7 работах, изданных в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus.

Личный вклад автора

Все результаты работы получены автором лично под научным руководством к.ф.-м.н., доцента С.Г. Головиной и при научном консультировании д.ф.-м.н., доцента С.Ю. Никитина. В работе [1] автором предложен численный метод восстановления формы тела по индикатрисе рассеяния. В работе [2] автор предложил численные методы восстановления распределения эллиптических частиц по дифракционной картине. В работе [3] автором предложено разложение функций в ряд по степеням аргумента, что позволило вычислить распределение интенсивности света дифракционной картины вблизи первого минимума интенсивности, разработаны математические методы расчёта трех статистических моментов функции распределения эритроцитов по размерам. В работе [4] автором предложен метод определения параметров ансамбля эритроцитов на основе сравнения характеристик дифракционной картины с данными, рассчитанными теоретически. В работе [5] автором предложен метод моделирования эритроцитов, которые в мазке крови имеют вид хаотически ориентированных эллиптических дисков, что позволяет учесть асимметрию формы эритроцитов и оценить её влияние на параметры наблюдаемой дифракционной картины. В работе [6] автором предложен метод калибровки дифракционной картины, основанный на применении сразу двух алгоритмов обработки – алгоритма характеристической точки и алгоритма кривизны линии, которые дают возможность оценки уровня интенсивности света на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. В работе [7] предложена теоретическая модель

дифракционной картины, получены точные дифрактометрические уравнения для измерения параметров эритроцитов. Во всех работах автор осуществлял компьютерное моделирование, основанное на численных методах, разработанных автором.

Изложим кратко основное **содержание** диссертационной работы.

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, приводится обзор научной литературы по изучаемой проблеме, формулируется цель, ставятся задачи, излагается научная новизна и практическая значимость.

В **первой главе** поставлена задача рассеяния осесимметричного поля на одиночном диэлектрическом теле вращения. В однородной среде магнитным диполем возбуждается гармоническое во времени электромагнитное поле с электрической напряженностью E и магнитной напряженностью H . Вводится цилиндрическая система координат (ρ, φ, z) , начало которой совпадает с центром магнитного диполя, момент которого ориентирован вдоль оси Oz , ось z направлена вдоль оси вращения тела. Пусть Ω_0 – область трехмерного пространства вне рассматриваемого тела и областей источников и приёмников. Рассматриваемая неоднородность задается областью Ω_1 . Коэффициенты $k_0(P)$ и $k_1(M)$ – параметры, характеризующие среды в точках $P \in \Omega_0$ и $M \in \Omega_1$. Ω_p – область расположения приёмников, Ω_f – область расположения источников, которые рассматриваются как области в пространстве R^3 и не имеют общих точек с Ω_1 .

Рассмотрена граничная задача, в которой требуется вычислить азимутальную компоненту E_φ электрического поля E в области расположения приёмников Ω_p . Предполагается, что Ω_0 и Ω_1 магнитооднородны.

$$\begin{cases} \mu \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{1}{\mu \rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho E_\varphi(P)) \right) + \mu \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{\mu} \frac{\partial E_\varphi(P)}{\partial z} \right) + k_0^2(P) E_\varphi(P) = E_\varphi^0(P), P \in \Omega_0; \\ \mu \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{1}{\mu \rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho E_\varphi(P)) \right) + \mu \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{\mu} \frac{\partial E_\varphi(P)}{\partial z} \right) + k_1^2(P) E_\varphi(P) = 0, P \in \Omega_1; \\ E_\varphi \sim O(1/r); \frac{\partial E_\varphi}{\partial r} - ik_0 E_\varphi \sim o(1/r), r \rightarrow \infty; \\ [E_\varphi] = 0; \left[\frac{1}{\mu} \frac{\partial E_\varphi}{\partial n} \right] = - \left[\frac{1}{\mu} \right] \frac{E_\varphi}{\rho} \cos(\widehat{n, \rho}), r \in \partial\Omega_1, \end{cases} \quad (1)$$

где E_φ^0 – азимутальная компонента электрического поля источника, n – внешняя нормаль к границе неоднородности, $[\cdot]$ – разрыв функции на границе неоднородности.

В первой главе осуществлён переход от дифференциальных уравнений (1) к интегральным:

$$\begin{cases} E_\varphi(M) - \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) d\Omega_{1P} = E_{\varphi_0}(M), & M \in \Omega_1; \\ E_\varphi^p(M) = E_{\varphi_0}(M) + \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) d\Omega_{1P}, & M \in \Omega_p, \end{cases} \quad (2)$$

где $G(M, P) = \rho \int_0^{2\pi} \frac{e^{ikr}}{r} \cos \varphi d\varphi$ – функция Грина, имеющая логарифмическую особенность при $M \rightarrow P$, r – расстояние между точками M и P .

Обратная задача состоит в определении границы неоднородности из вышеуказанной системы уравнений (2) по индикатрисе рассеяния поля, измеренного в области расположения приемников Ω_p .

Используя априорную информацию о расположении исследуемой неоднородности вводится область $\bar{\Omega}$ достаточно большого размера. Обратная задача является нелинейной, неизвестными являются функции $k_1(P)$ и вторичное поле $E_\varphi(P)$, $P \in \bar{\Omega}$.

Для решения поставленной обратной задачи предложен следующий итерационный метод:

1. Задается начальное приближение $k_1^0(P) = k_0(P)$. Из первого уравнения системы находим функцию $E_\varphi(P) = E_\varphi^0(P)$ – первичному полю, $P \in \bar{\Omega}$;
2. Из второго уравнения системы с использованием регуляризованного метода Ньютона-Гаусса, находим $k_1^1(P)$ в области $\bar{\Omega}$;
3. Из первого уравнения системы находим $E_\varphi^1(P)$, $P \in \bar{\Omega}$;
4. Из второго уравнения системы находим $k_1^2(P)$ и т.д.

Следует заметить, что первый шаг итерационного процесса совпадает с решением обратной задачи в борновском приближении.

Прямая и обратная задачи были решены, когда неоднородность имела форму сферы, конечного цилиндра и тороида.

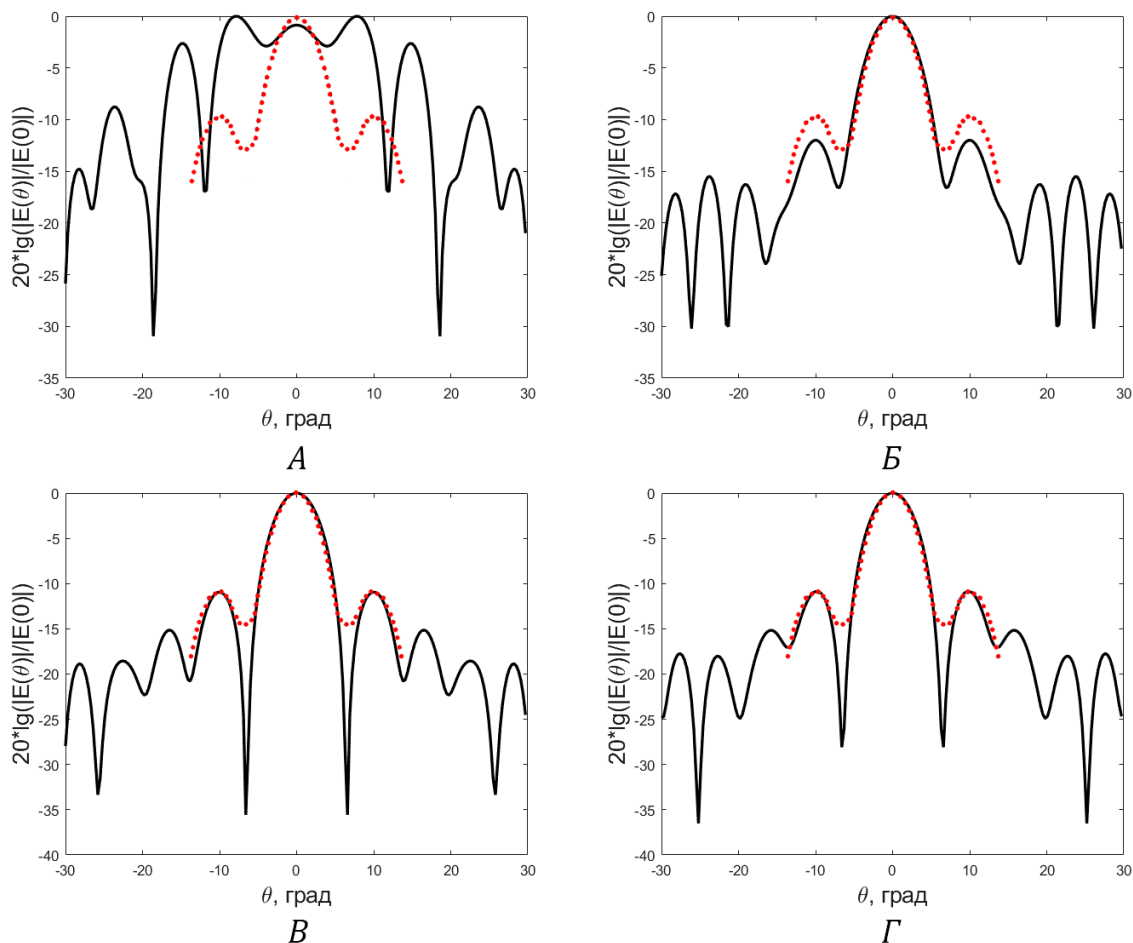


Рис. 1: Диаграмма направленности диэлектрического тора при различном количестве точек на длину волны: А – 5 точек на длину волны, Б – 10 точек на длину волны, В – 15 точек на длину волны, Г – 20 точек на длину волны. Сплошной линией обозначена расчетная диаграмма направленности, пунктирной линией – полученная в эксперименте.

Для тестирования метода в качестве источника использовался диполь, расположенный в центре антенны, имеющей форму тороида из полиэтилена ($\varepsilon_T = 2.3$; $tg\delta = 4 \cdot 10^{-4}$) с диаметром образующей окружности 76.1 мм и внутренним диаметром 20.2 мм, были использованы экспериментальные данные. Измерения проводились на частоте 35.5 ГГц. Ширина диаграммы направленности в плоскости Н равна 6.6 градусов.

Результаты решения прямой задачи совпали с экспериментальными данными: ширина главных лепестков диаграммы направленности отличается на 0.1 градуса (6.5 градусов – в вычислительном эксперименте, 6.6 градусов – в физическом эксперименте), уровни первых боковых лепестков совпадают с точностью до 10^{-3} (-11 дБ в обоих случаях).

На рисунках 2–3 приведены результаты работы программы для случая, когда локальная неоднородность представляет собой цилиндр (в сечении прямоугольник) с радиусом основания 3 мкм и высотой 6 мкм, цилиндр находится на расстоянии 5 мкм от магнитного диполя, область приемников находится на расстоянии 15 мкм от диполя, относительный показатель преломления $n=1.1$. Область $\bar{\Omega}$ имела размеры 9 мкм на 18 мкм, параметр регуляризации $\alpha=0.1$, длина волны источника 600 нм. Параметры области $\bar{\Omega}$ выбирались похожими на размеры эритроцитов в крови.

Во **второй главе** рассмотрены прямая и обратная задачи рассеяния плоской монохроматической волны видимого спектра на наборе диэлектрических частиц, имеющих форму эллиптического диска с размерами полуосей a и b .



Рис. 2

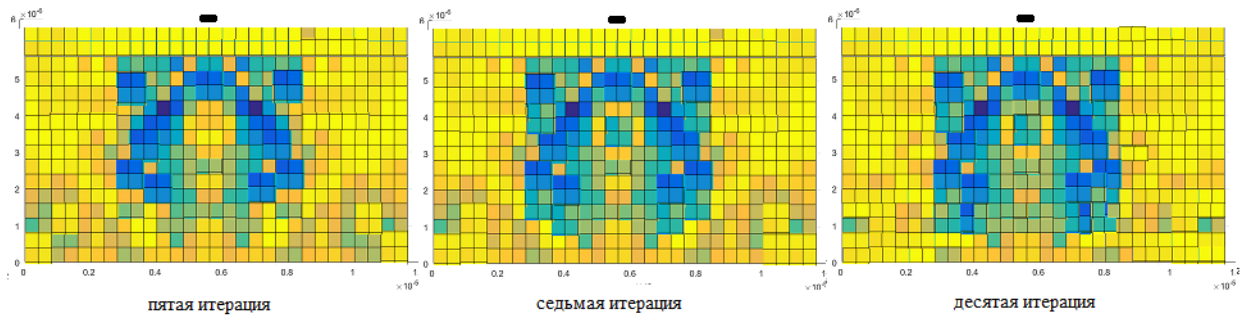


Рис. 3

В прямой задаче дана непрерывная функция $I(x, y)$, которая задаёт распределение интенсивности света в области наблюдения, и имеет вид:

$$I(x, y) = \int_{b'}^{b''} \int_{a'}^{a''} a^2 b^2 \left(\frac{J_1\left(\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}\right)}{\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}} \right)^2 \omega(a, b) da db,$$

$$x \in [x', x''], y \in [y', y''],$$

где $\omega(a, b)$ – функция распределения частиц по размерам; $J_1(\cdot)$ – функция Бесселя первого порядка; $k = 2\pi/\lambda$ – волновое число падающей волны; λ – длина падающей волны; z – расстояние от области нахождения частиц до области наблюдения; a', a'', b', b'' – нижние и верхние границы размеров полуосей рассматриваемых частиц; x', x'', y', y'' – границы области наблюдения.

Задачу можно записать в операторном виде:

$$A\omega = I,$$

где

$$A\omega = \int_{b'}^{b''} \int_{a'}^{a''} a^2 b^2 \left(\frac{J_1\left(\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}\right)}{\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}} \right)^2 \omega(a, b) da db.$$

Обратная задача рассеяния состоит в вычислении функции распределения частиц $\omega(a, b)$, по известной функции распределения интенсивности света $I_\delta(x, y)$, где δ – погрешность измерений.

Для решения обратной задачи для минимизации функционала использовался метод внутренней точки:

$$\omega_\alpha = \underset{[a', a''] \times [b', b'']}{\operatorname{argmin}} \|A\omega - I_\delta\|_{L_2}^2 + \alpha \|\omega\|_{L_2}^2.$$

Расчёты проводились, когда

$$\lambda = 0.63, \quad a' = b' = 0, \quad a'' = b'' = 15, \quad x' = y' = 0, \quad \frac{x''}{z} = \frac{y''}{z} = \frac{\pi}{10}, \quad z = 5 \cdot 10^3,$$

величины указаны в микронах. В численных экспериментах были смоделированы распределения, соответствующие случаю бимодального ансамбля эритроцитов, состоящего из двух групп клеток с разными размерами полуосей.

Функция распределения имеет вид:

$$\omega_s(a, b) = p_{s1} \cdot e^{-\frac{(a-A_1)^2 + (b-B_1)^2}{\sigma_1^2}} + p_{s2} \cdot e^{-\frac{(a-A_2)^2 + (b-B_2)^2}{\sigma_2^2}},$$

где средние значения полуосей первой и второй группы: $A_1 = 4, B_1 = 4, A_2 = 6.3, B_2 = 2.5$, среднеквадратическое отклонение каждой группы эритроцитов $\sigma_1 = 0.8, \sigma_2 = 0.8$, p_{s1} и p_{s2} – соотношения количества эритроцитов первой и второй группы к общему числу эритроцитов соответственно.

На рисунке 4 изображена точная функция распределения интенсивности. Для проверки устойчивости решения обратной задачи были внесены погрешности $\delta = 1\%$ и $\delta = 10\%$ (рис. 4). Параметр регуляризации в случае $\delta = 1\%$ был

равен $\alpha = 0.01$, в случае $\delta = 10\%$ равен $\alpha = 0.1$. Расчёты показали, что даже при значительной погрешности входных данных удается хорошо восстановить функцию распределения частиц по размерам.

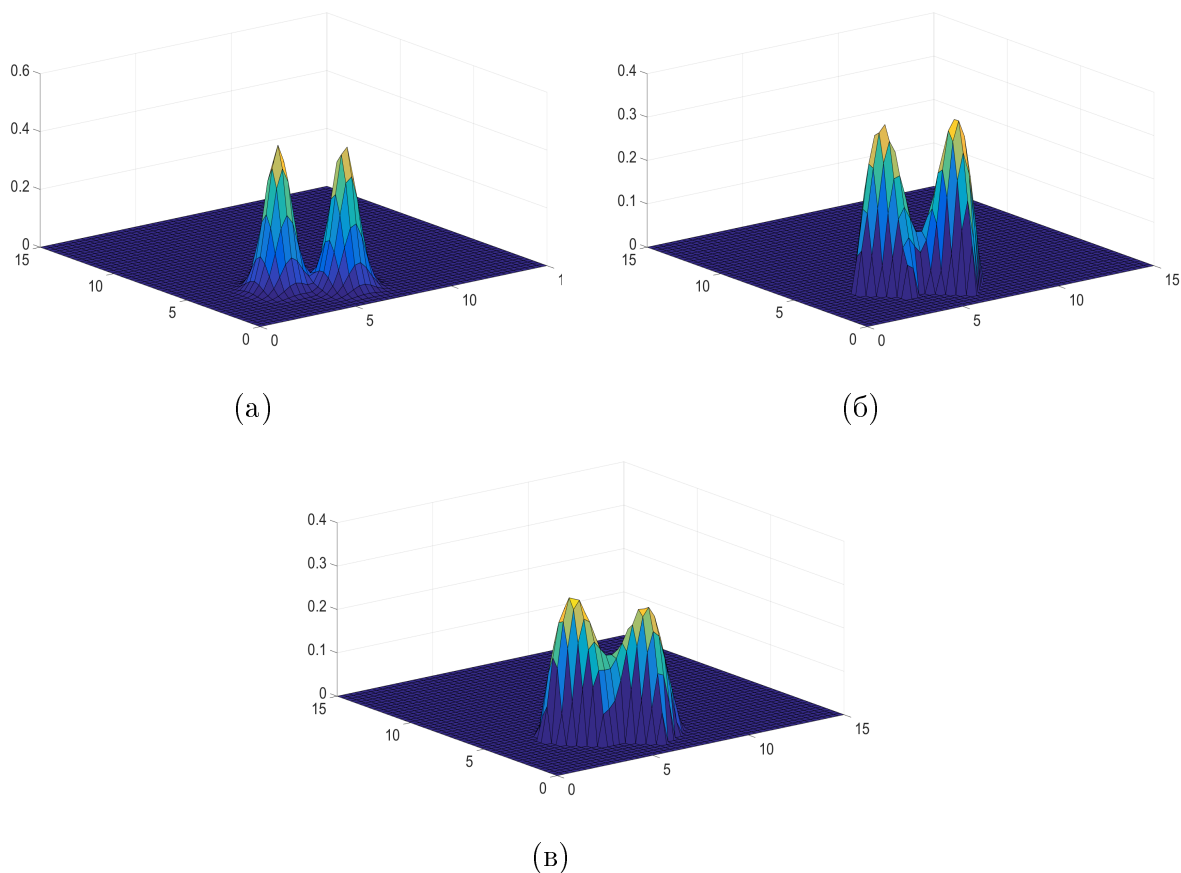


Рис. 4: Истинное решение (а) и результат применения минимизации с добавлением 1% (б) и 10% шума (в).

Помимо численных экспериментов были проведены натурные эксперименты с кровью пациентов, полученных на лазерном эритроцитарном эктацитометре Rheoscan, расположенном в лаборатории биофотоники физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. На рисунке 5 приведён снимок с прибора, по которому была восстановлена функция распределения частиц по размерам с использованием предложенного метода. В устройстве создается сдвиговой поток, ориентирующий и удлиняющий эритроциты. Лазерный луч освещает удлиненные ячейки, а свет, рассеянный под небольшими углами, записывается на ПЗС-матрицу. Разрешение камеры — 640 на 480, динамический диапазон — около 1:100.

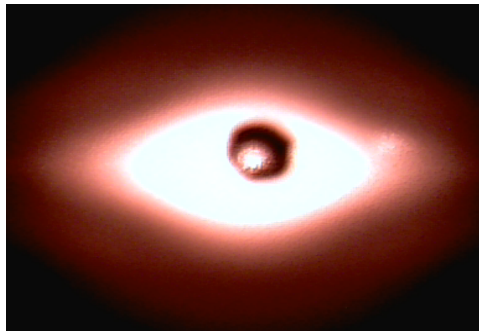


Рис. 5: Дифракционная картина с прибора Rheoscan, соответствующая суспензии жестких и нормальных эритроцитов в соотношении 1 к 1.

На рисунке 6 приведено сравнение результатов восстановления среднего соотношения полуосей методом регуляризации и стандартным методом эктацитометрии. По оси абсцисс отражено процентное соотношение жестких клеток, по оси ординат – среднее соотношение полуосей. Пунктирная линия показывает среднее значение (a/b) , полученное путем регуляризации. Сплошная линия показывает то же значение, полученное с помощью стандартного метода эктацитометрии. Случай слева соответствует нормальным клеткам. Случай справа соответствует смешению нормальных и жестких клеток в пропорции 1 к 1.

Предложенный метод восстановления функции распределения показал хорошую устойчивость к погрешности измерений.

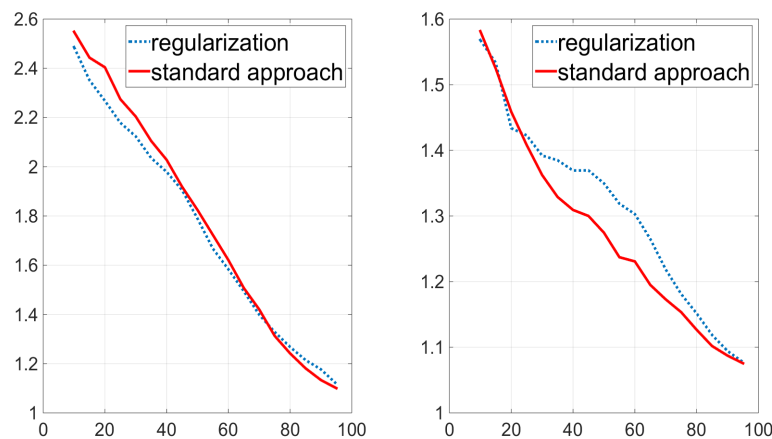


Рис. 6: Сравнение результатов методом регуляризации и стандартным методом эктацитометрии.

В **третьей главе** рассмотрена обратная задача рассеяния монохроматической плоской волны на наборе эллиптических дисков (эритроцитов).

Необходимо по известному угловому распределению интенсивности восстановить основные статистические моменты распределения эритроцитов по размерам: средний размер частицы, ширина распределения частиц по размерам и формам, асимметрия распределения частиц по размерам и формам.

Была рассмотрена функция углового распределения интенсивности света вблизи первого минимума дифракционной картины, эритроциты на мазке крови имеют форму круглых дисков с радиусами $R=R_0 \cdot (1 + \varepsilon)$, R_0 – средний радиус эритроцита на мазке крови, ε – неизвестный случайный параметр, $|\varepsilon| \ll 1$ – что соответствует слабо неоднородному ансамблю эритроцитов, $\langle \varepsilon \rangle = 0$ – среднее значение. Распределение эритроцитов по размерам имеет параметры: $\mu = \langle \varepsilon^2 \rangle$ – характеризует ширину распределения частиц по размерам, $\nu = \langle \varepsilon^3 \rangle$ – асимметрию распределения эритроцитов по размерам. Рассеяние лазерного пучка на плоских эллиптических дисках описывается формулой:

$$I(\theta) = \frac{1}{4} I_0 N |\alpha|^2 \left(\frac{k}{z} \right)^2 \langle R^4 G(kR\theta) \rangle,$$

где I – интенсивность света в области измерения; R – радиус эритроцита; θ – угол рассеяния; I_0 – интенсивность падающего лазерного пучка; N – число эритроцитов на мазке крови, облучаемых лазером; z – расстояние от мазка крови до экрана наблюдения; $k = 2\pi/\lambda$ – волновое число; λ – длина световой волны, параметр $|\alpha|^2$ характеризует толщину и оптическую плотность эритроцита;

$$G(kR\theta) = \left(\frac{2J_1(kR\theta)}{kR\theta} \right)^2,$$

где $J_1(\cdot)$ – функция Бесселя первого порядка.

Обозначим $f(\theta) = I(\theta)/I(0)$ – нормированное угловое распределение интенсивности, где $I(0)$ – интенсивность центрального максимума. Разложим функцию $f(\theta)$ вблизи первого минимума ($f'(\theta_0) = 0$):

$$f(\theta) = f(\theta_0) + \frac{1}{2} f''(\theta_0) \cdot (\theta - \theta_0)^2, \quad (3)$$

где θ_0 – угловая координата первого минимума. Обозначим: $f_0 = f(\theta_0)$, $f_2 = f''(\theta_0) \cdot \theta_0^2$.

Нормированное распределение интенсивности света в дифракционной картине $f(\theta)$ представлено в виде: $\langle \rho^4 \rangle f(\theta) = \langle \rho^4 G(\rho\theta) \rangle$, $\rho = kR = 2\pi \frac{R}{\lambda}$, где ρ – волновой параметр размера эритроцита.

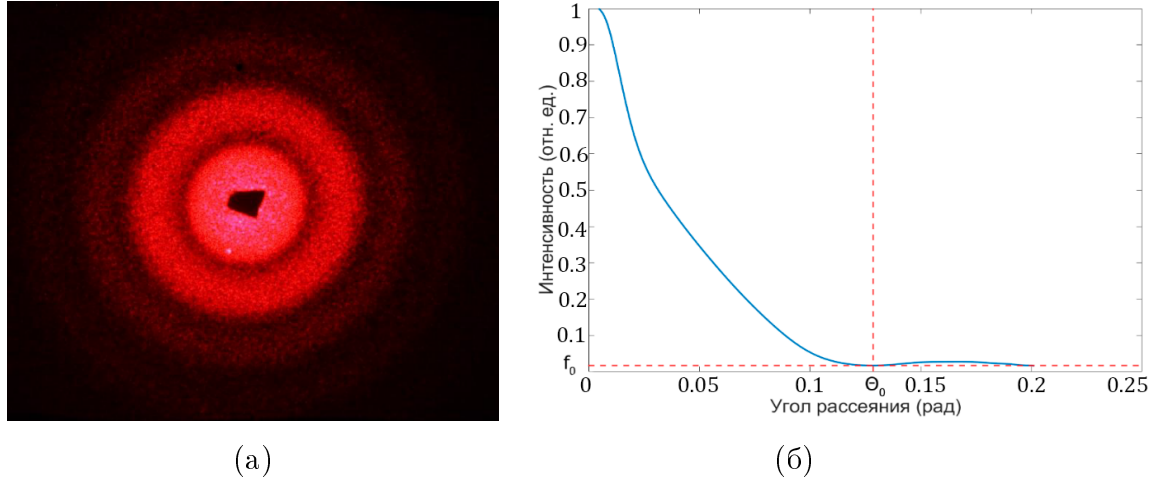


Рис. 7: Слева (а)- дифракционная картина на влажном мазке эритроцитов, справа (б)- угловое распределение интенсивности света.

Рассмотрена часть дифракционной картины, лежащей вблизи первого минимума интенсивности $\rho\theta \approx x_0$, где величина x_0 — первый ноль функции Бесселя первого порядка: $J_1(x_0) = 0$. Раскладывая функцию Бесселя в ряд Тэйлора в окрестности точки x_0 до третьего порядка включительно, получены уравнения, связывающие параметры μ , ν и ρ_0 , с известными параметрами f_0 , f_2 , θ_0 , x_0 . Введены параметры $p_{1\mu}$, $p_{1\nu}$, $q_{2\mu}$, $q_{2\nu}$, $q_{3\mu}$, $q_{3\nu}$, зависящие только от входных параметров f_0 , f_2 , θ_0 , x_0 , тогда:

$$p_{1\mu}\mu + p_{1\nu}\nu = \alpha; \quad q_{2\mu}\mu + q_{2\nu}\nu = f_0; \quad q_{3\mu}\mu + q_{3\nu}\nu = 8\beta^2 - f_2;$$

$$\alpha = \frac{\theta_0}{x_0}\rho_0 - 1; \quad \beta = -J_0(x_0).$$

Формулы для вычисления параметров μ , ν и ρ_0 получены в явном виде:

$$\mu = \frac{(8\beta^2 - f_2)q_{2\nu} - f_0q_{3\nu}}{q_{3\mu}q_{2\nu} - q_{3\nu}q_{2\mu}}; \quad \nu = \frac{1}{q_{2\nu}}(f_0 - q_{2\mu}\mu); \quad \rho_0 = (1 + p_{1\mu}\mu + p_{1\nu}\nu)\frac{x_0}{\theta_0}. \quad (4)$$

Данные формулы были проверены для случая, когда эритроциты делятся на два типа по размерам (бимодальный ансамбль эритроцитов), p_1, p_2 —процентное содержание эритроцитов первого и второго типов; ρ_1, ρ_2 —параметры размеров эритроцитов; $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ —случайные параметры каждого типа эритроцитов, тогда:

$$\rho_0 = \langle \rho \rangle = p_1\rho_1 + p_2\rho_2; \quad \rho_1 = \rho_0(1 + \varepsilon_1); \quad \rho_2 = \rho_0(1 + \varepsilon_2);$$

$$\varepsilon_1 = \frac{\rho_1}{\rho_0} - 1; \quad \varepsilon_2 = \frac{\rho_2}{\rho_0} - 1;$$

$$\mu = \langle \varepsilon^2 \rangle = p_1 \varepsilon_1^2 + p_2 \varepsilon_2^2; \quad \nu = \langle \varepsilon^3 \rangle = p_1 \varepsilon_1^3 + p_2 \varepsilon_2^3; \quad (5)$$

$$f(\theta) = \frac{p_1 \rho_1^4 G(\rho_1 \theta) + p_2 \rho_2^4 G(\rho_2 \theta)}{p_1 \rho_1^4 + p_2 \rho_2^4}.$$

Была оценена погрешность предложенного метода, используя бимодальный ансамбль эритроцитов. Характеристики бимодальных ансамблей (БМА) и результаты расчетов параметров дифракционных картин представлены в таблице 1. Всего рассмотрено пять бимодальных ансамблей, отличающихся, главным образом, шириной распределения эритроцитов по размерам. Численные значения параметров размера эритроцитов выбраны для длины волны лазерного излучения $\lambda = 0.63$ мкм. Найденные значения параметров θ_0 , f_0 и f_2 используются в качестве входных данных для формулы (3). Вычислены параметры ансамбля эритроцитов ρ_0 , μ' , ν' по формулам (4) и полученные значения сравнивались с точными значениями параметров ρ_{0c} , μ'_c , ν'_c , найденными по формулам (5). Результаты расчетов представлены в таблице 1. Погрешности определения параметров ансамбля эритроцитов с помощью алгоритма обозначены $\delta\rho_0$, $\delta\mu'$, $\delta\nu'$. Эти погрешности указаны в процентах.

	БМА1	БМА2	БМА3	БМА4	БМА5
ρ_{0c}	38	38.4	38.6	38.8	39
ρ_0	38	38.5	38.8	39.2	39.8
$\delta\rho_0, \%$	0	0.3	0.5	1	2
$\mu'_c, \%$	6.45	11.5	14.0	16.4	18.8
$\mu', \%$	6.34	10.9	12.9	14.6	15.9
$\delta\mu', \%$	1.7	5.2	7.9	11	15
ν'_c	-0.0478	-0.085	-0.104	-0.122	-0.140
ν'	-0.0458	-0.081	-0.103	-0.124	-0.144
$\delta\nu', \%$	4.2	4.7	1.0	1.6	2.9
p_c	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
p	0.41	0.40	0.37	0.35	0.33
$\delta p, \%$	2.5	0	7.5	12.5	17.5
ρ_{1c}	35	33	32	31	30
ρ_1	35.1	34.1	33.6	33.2	33.0
$\delta\rho_1, \%$	0.3	3.3	5.0	7.1	10
ρ_{2c}	40	42	43	44	45
ρ_2	40	42.6	43.9	45.1	46.5
$\delta\rho_2, \%$	0	1.4	2.1	2.5	3.3

Таблица 1

В **четвертой главе** рассмотрена задача рассеяния монохроматической плоской волны на наборе диэлектрических частиц, деформированных в сдвиговом потоке.

В прямой задаче построена дифракционная картина по известным характеристикам набора частиц, в частности, по средней деформируемости частиц, ширине и асимметрии распределения частиц по деформируемости.

В обратной задаче восстановлены параметры распределения частиц по деформируемости с использованием линии изоинтенсивности дифракционной картины и её характерных особенностей.

Совокупность точек дифракционной картины, в которых интенсивность света имеет одно и то же значение $\tilde{I} = const$ называется линией изоинтенсивности.

Полярными называются точки $P(x, y)$, лежащие на осях симметрии линии изоинтенсивности с координатами $(\pm x_p, 0)$, $(0, \pm y_p)$. Рассмотрен прямоугольник, вершины которого имеют координаты $(\pm x_p, \pm y_p)$, линия изоинтенсивности вписана в прямоугольник, характеристические точки которой $C(x, y)$, лежат на диагоналях прямоугольника и имеют координаты $(\pm x_c, \pm y_c)$. Введены радиусы кривизны линии изоинтенсивности $R(x_p)$ и $R(y_p)$ в полярных точках.

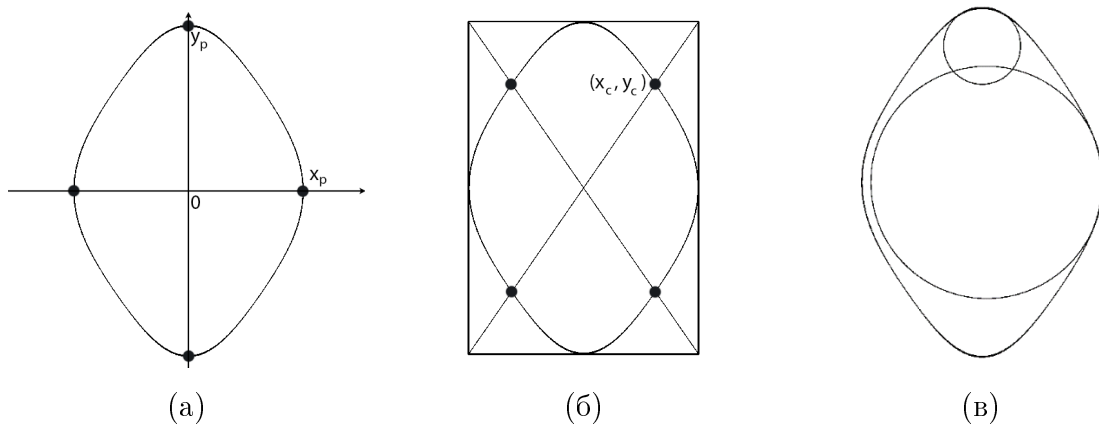


Рис. 8: Характеристики линии изоинтенсивности дифракционной картины – полярные точки (а), характеристические точки (б), окружности кривизны линии в полярных точках (в).

Рассмотрены методы восстановления распределения эритроцитов по деформируемости методом “характеристических точек”, методом “кругов кривизны” и методом построения базы данных смоделированных дифракционных картин.

Линия изоинтенсивности характеризуется параметрами: $D = y_p / x_p$ – мера вытянутости линии изоинтенсивности, $Q = \frac{1}{\sqrt{2}}(x_c/x_p + y_c/y_p)$ – мера “ромбовидности” линии изоинтенсивности. Параметры D и Q имеют связь с характеристиками ансамбля эритроцитов s – средней деформируемостью и μ – шириной распределения эритроцитов по деформируемости:

$$s = D, \quad \mu_p = \frac{2(1-Q)}{5 + (F_0 - 1)Q}, \quad (6)$$

где

$$D = \frac{y_p}{x_p}, \quad Q = \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\frac{x_c}{x_p} + \frac{y_c}{y_p} \right), \quad (7)$$

$$F_0 = \frac{1}{\sqrt{f_0}}, \quad f_0 = \frac{1}{4\beta^2} \cdot \tilde{I}, \quad \beta = -0.4. \quad (8)$$

На рисунке 9 изображены результаты корректного применения предложенного метода восстановления распределения эритроцитов по деформируемости в зависимости от интенсивности, измеренной на линии изоинтенсивности, и жесткости клеток крови. Жирным шрифтом выделены участки, для которых погрешность измерения параметра μ (дисперсия деформируемости эритроцитов) с использованием алгоритма (6) не превышает 10% (в медицинской диагностике погрешность должна быть не более 15%). Абсцисса показывает нормализованную интенсивность света на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. Ордината показывает соотношение сторон мягкого (деформируемого) компонента ансамбля эритроцитов в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра.

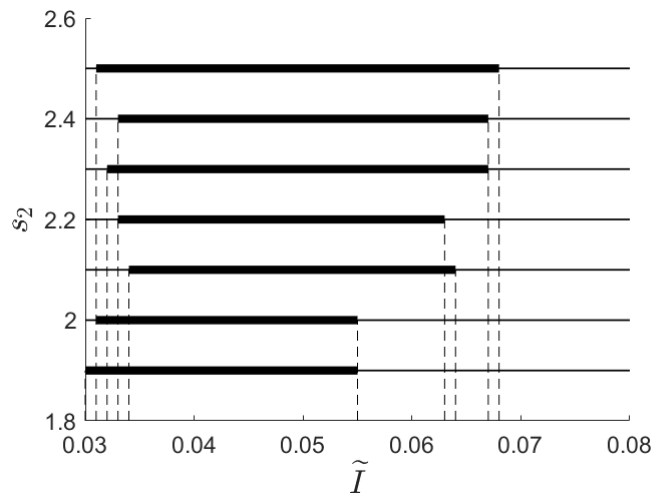


Рис. 9: Область применения алгоритма характеристической точки.

В методе “кругов кривизны” доказана связь между параметрами ансамбля эритроцитов и кругами кривизны в окрестности полярных точек. Введены следующие характеристики:

$$f_0 = \frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{I}{I(0)}, \quad D = \frac{y_p}{x_p}, \quad C_1 = \sqrt{\frac{x_p}{R(x_p)}}, \quad C_2 = \sqrt{\frac{y_p}{R(y_p)}}. \quad (9)$$

В работе использовано уравнение, описывающее форму линии изоинтенсивности:

$$fr^2 = (1 - r)^2 + \mu [H^2 + (r - 1) (-2r + 3(1 - H^2))] + \nu H [-2r + 3(1 - H^2) - 5(r - 1)(1 - H^2)], \quad (10)$$

где $f = f_0 \cdot (1 - 2\mu)$ и $H = \cos 2\varphi$. Введены координаты r и φ :

$$x = \text{Arcos } \varphi, \quad y = Br \sin \varphi, \quad A = \frac{q_1 z}{ka_0}, \quad B = \frac{q_1 z}{kb_0}. \quad (11)$$

В работе доказано, что уравнения (9) – (11) позволяют связать между собой характеристики ансамбля эритроцитов с параметрами дифракционной картины следующими дифрактометрическими уравнениями:

$$\frac{D}{s} = 1 + \nu \cdot q_0, \quad C_1 s = 1 + \mu \cdot q_1 - \nu \cdot q_2, \quad \frac{C_2}{s} = 1 + \mu \cdot q_1 + \nu \cdot q_2, \quad (12)$$

где

$$q_0 = \frac{2}{\sqrt{f_0}}, \quad q_1 = 8 + \frac{2}{\sqrt{f_0}}, \quad q_2 = 16 + \frac{8}{\sqrt{f_0}}. \quad (13)$$

Полученные формулы были успешно использованы при проведении анализа крови.

Для проверки работы нового алгоритма проведено численное моделирование рассеяния лазерного пучка на бимодальном ансамбле эритроцитов. Ансамбль представляет собой смесь недеформируемых и деформируемых эритроцитов, находящихся под определенным сдвиговым напряжением. Форма клеток первой компоненты ансамбля характеризуется числом s_1 , второй компоненты – числом s_2 , а доля клеток первого типа – числом p . На основе этих данных вычислены характеристики ансамбля s, μ, ν по формулам:

$$s = M + \sqrt{M^2 + s_1 s_2}, \quad \mu = p \varepsilon_1^2 + (1 - p) \varepsilon_2^2, \quad \nu = p \varepsilon_1^3 + (1 - p) \varepsilon_2^3, \quad (14)$$

где

$$M = (s_2 - s_1) \cdot \left(p - \frac{1}{2} \right), \quad s = M + \sqrt{M^2 + s_1 s_2},$$

$$\varepsilon_1 = \frac{s_1 - s}{s_1 + s}, \quad \varepsilon_2 = \frac{s_2 - s}{s_2 + s}. \quad (15)$$

Далее строилась дифракционная картина, выбиралась линия изоинтенсивности, соответствующая определенному числу f_0 , и определялись параметры этой линии D , C_1 , C_2 . После этого числа s , μ , ν вычисляются по формулам (12) – (13). Сравнивая результаты, полученные этими двумя способами, была оценена точность работы алгоритма.

На рисунке 10 изображены зависимости параметра μ , характеризующего разброс эритроцитов по деформируемости, от относительной интенсивности света на линии изоинтенсивности. Эти зависимости построены путем анализа дифракционных картин для модельного (бимодального) ансамбля эритроцитов, характеризуемого параметрами

$$s_1 = 1, \quad s_2 = 2.5, \quad p = 0.2. \quad (16)$$

Пунктирная кривая на рис. 10 построена с использованием формул (15). Горизонтальная линия на этом рисунке - истинное значение параметра μ , полученное по формулам (12) – (13).

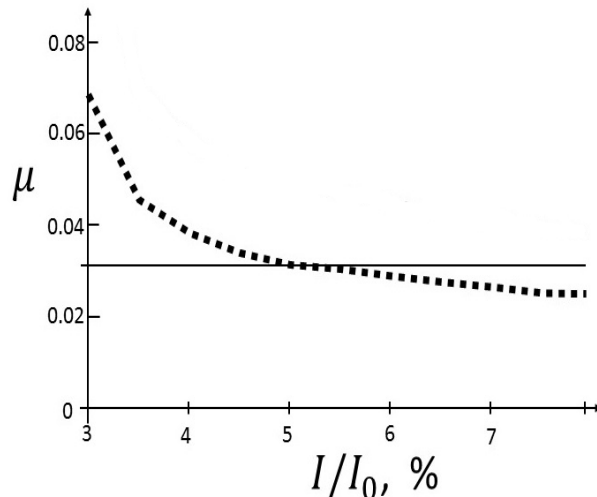


Рис. 10

Следующий подход к решению обратной задачи восстановления функции распределения эритроцитов по деформируемости заключался в разработке

базы данных смоделированных дифракционных картин. База данных представляет собой набор решений прямой задачи рассеяния, когда по известным параметрам ансамбля эритроцитов находят характеристики дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на образце крови. При построении базы данных считались известными параметры ансамбля эритроцитов s_1 , s_2 , p , а также уровень интенсивности света \tilde{I} на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. В работе вычислены геометрические параметры линии изоинтенсивности – параметр полярных точек D и параметр характеристической точки Q . При заданном значении параметра \tilde{I} база данных представляет собой функции двух переменных $D = D(p, s_2)$ и $Q = Q(p, s_2)$, заданные в виде таблиц.

При фиксированном значении параметра s_2 величины D и Q становятся функциями одной переменной – параметра p : $D_{s_2}(p)$ и $Q_{s_2}(p)$. Анализ таблиц показал, что обе эти функции являются монотонно убывающими. С хорошей точностью они были аппроксимированы непрерывными кусочно-линейными функциями. Это дало возможность каждому числу s_2 из базы данных поставить в соответствие число p_D , такое что $D_{s_2}(p_D) = D_e$, и число p_Q , такое что $Q_{s_2}(p_Q) = Q_e$. В качестве примера на рис. 11 показаны графики функций $D_{s_2}(p)$ и $Q_{s_2}(p)$, построенные для $s_2 = 2$ и $\tilde{I} = 0.05$.

Повторяя такие расчеты для разных значений числа s_2 , получены функции $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$, заданные в виде таблиц. В интересующей нас области изменения параметров одна из этих функций является монотонно возрастающей, а вторая – монотонно убывающей. Эти функции также можно с хорошей точностью аппроксимировать непрерывными кусочно-линейными функциями.

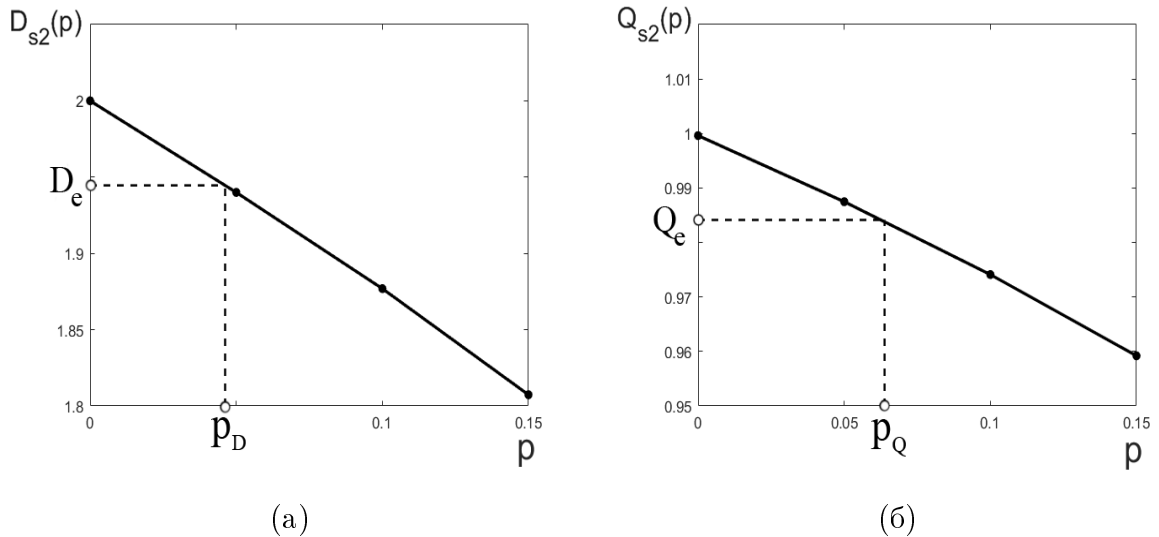


Рис. 11: Графики функций $D_{s_2}(p)$ (а) и $Q_{s_2}(p)$ (б), построенные для $s_2 = 2$ и $\tilde{I} = 0.05$.

Это дало возможность найти число s_2 , при котором $p_D(s_2) = p_Q(s_2)$, и определить соответствующее значение числа p такое, что $p = p_D(s_2) = p_Q(s_2)$. В качестве примера на рис. 12 показаны графики функций $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$, построенные для $\tilde{I} = 0.05$, $D_e = 1.945$ и $Q_e = 0.984$.

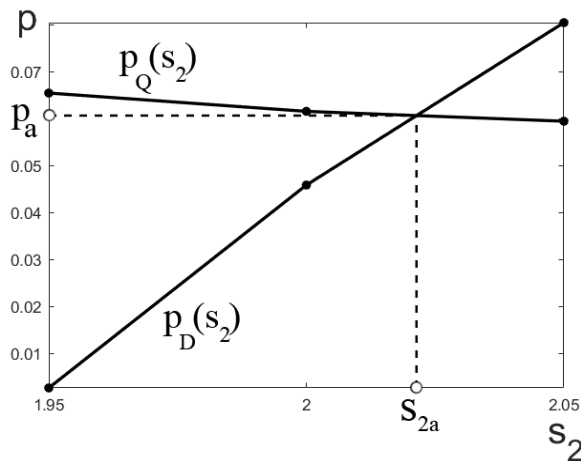


Рис. 12: Графики функций $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$, построенные для $\tilde{I} = 0.05$, $D_e = 1.945$ и $Q_e = 0.984$.

Точность алгоритма и область его применимости характеризуются данными, представленными в таблицах 2 и 3. В этих таблицах указана погрешность определения доли слабо деформируемых эритроцитов в бимодальном ансамбле, найденная путем численного моделирования дифракционных картин и их анализа с помощью алгоритма базы данных.

$\tilde{I} \backslash p$	0.015	0.031	0.062	0.125	0.25
0.03	6.6	5.5	1.8	0.7	1.0
0.05	0.7	9.1	1.4	0.5	0.8
0.07	1.3	4.3	4.5	1.5	0.0
0.09	13.7	2.6	1.5	4.0	2.4
0.15	10.0	39.5	8.2	0.7	0.9

Таблица 2: Погрешность определения доли слабо деформируемых эритроцитов в бимодальном ансамбле (в процентах) на основе алгоритма базы данных – численный эксперимент для $s_1 = 1$ и $s_2 = 2.02$.

$\tilde{I} \backslash p$	0.015	0.031	0.062	0.125	0.25
0.03	17.3	5.0	2.2	12.2	2.2
0.05	0.6	8.7	1.0	1.0	0.1
0.07	10.8	4.5	3.2	1.4	0.2
0.09	23.3	7.6	1.6	0.5	0.4
0.15	36.3	7.1	6.2	1.9	0.2

Таблица 3: Погрешность определения доли слабо деформируемых эритроцитов в бимодальном ансамбле (в процентах) на основе алгоритма базы данных – численный эксперимент для $s_1 = 1$ и $s_2 = 2.92$.

Из этих таблиц видно, что погрешность измерения числа p не превышает 10% в области значений параметров

$$0.03 \leq \tilde{I} \leq 0.09$$

и

$$0.03 \leq p \leq 0.25,$$

что соответствует разбросу эритроцитов по деформируемости

$$0.087 \leq \mu' \leq 0.23 \quad \text{при } s_2 = 3,$$

$$0.058 \leq \mu' \leq 0.15 \quad \text{при } s_2 = 2.$$

Здесь параметр μ' вычислялся по формуле

$$\mu' = \sqrt{p\varepsilon_1^2 + (1-p)\varepsilon_2^2}$$

и имеет смысл стандартного отклонения деформируемости эритроцитов в бимодальном ансамбле от ее среднего значения. Для уровней относительной интенсивности света $\tilde{I} = 0.25$ и $\tilde{I} = 0.40$ ошибка измерения параметра p с помощью алгоритма базы данных, как правило, превышает 10%. Что касается погрешности измерения параметра s_2 , то она во всех случаях не превысила 1%.

В **заключении** изложены основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Диссертация подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации программы Московского центра фундаментальной и прикладной математики по соглашению № 075-15-2022-284.

Научные статьи, опубликованные в журналах Scopus, WoS, RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности

1. Golovina S. G., Zakharov E. V., Tsybrov E. G. The dependence of the antenna directional pattern on the body shape // Computational Mathematics and Modeling. — 2022. — Vol. 33, no. 2. — P. 115–120 [WoS, SJR 0.157].
2. Ustinov V., Tsybrov E. Numerical reconstruction of two-dimensional particle size distributions from laser diffraction data // Inverse Problems in Science and Engineering. — 2020. — Vol. 28, no. 11. — P. 1633–1647 [WoS, SJR 0.426].
3. О возможности измерения асимметрии распределения эритроцитов по размерам методом лазерной дифрактометрии мазка крови / С. Ю. Никитин, Е. Г. Цыбров, М. С. Лебедева и др. // Квантовая электроника. — 2022. — Т. 52, № 7. — С. 664–670 [WoS, SJR 0.395].
4. Ustinov V. D., Tsybrov E. G., Nikitin S. Y. Estimating of fraction of weakly deformable erythrocytes in a blood sample based on the method of laser ektacytometry and a database of simulated diffraction patterns // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. — 2023. — Vol. 9, no. 3. — P. 030303-1–030303-9 [WoS, SJR 0.390].

5. Рассеяние лазерного пучка на ансамбле асимметричных эритроцитов / С. Ю. Никитин, В. Д. Устинов, Е. Г. Цыбров, М. С. Лебедева // Оптика и спектроскопия. — 2021. — Т. 129, № 7. — С. 961–971 [WoS, SJR 0.288].
6. Evgeniy G. Tsybrov, Sergey Y. Nikitin, Maria S. Lebedeva. Calibration problem in laser ektacytometry of erythrocytes // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. — 2022. — Vol. 8, no. 4. — P. 040503-1–040503-9 [WoS, SJR 0.390].
7. Улучшенный алгоритм обработки данных для лазерной эктацитометрии эритроцитов / С. Ю. Никитин, В. Д. Устинов, Е. Г. Цыбров, А. В. Приезжев // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. — 2017. — Т. 17, № 3. — С. 150–157 [WoS, SJR 0.217].

Иные публикации по теме диссертации

8. М. С. Лебедева, Е. Г. Цыбров, С. Ю. Никитин. Измерение ширины распределения эритроцитов по деформируемости методом лазерной эктацитометрии // Труды XVII международной научно-технической конференции “Оптические методы исследования потоков” — НИУ МЭИ Москва, 2023. — С. 595–600.
9. Головина С. Г., Захаров Е. В., Цыбров Е. Г. Исследование связи диаграммы направленности и формы тела // Прикладная Математика и информатика. — Т. 70 из Труды факультета ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова. — МАКС Пресс Москва Москва: 2022. — С. 23–28.
10. Никитин С. Ю., Цыбров Е. Г., Лебедева М. С. Измерение асимметрии распределения эритроцитов по размерам методом лазерной дифрактометрии мазка крови // Сборник материалов международного интернет-симпозиума “Микроциркуляция, реология крови и кислородный гомеостаз” — Ярославль, 2022. — С. 212–220.
11. Никитин С. Ю., Лебедева М. С., Цыбров Е. Г. Калибровка лазерного эктацитометра эритроцитов // сборник материалов международного интернет-симпозиума Микроциркуляция, реология крови и кислородный гомеостаз. — Ярославль, 2022. — С. 150–157.

12. Лебедева М. С., Цыбров Е. Г., Никандрова А. Е. Эксперименты по лазерной дифрактометрии мазков крови // Оптические методы исследования потоков: Труды XVI Международной научно-технической конференции, 28 июня - 02 июля 2021. — Издательство Перо, Москва, 2021. — С. 175–182.

Глава 1. Исследование дифракции электромагнитного поля на одиночной частице

1.1 Постановка прямой задачи дифракции электромагнитного поля на одиночном теле вращения

Рассмотрим трехмерное пространство R^3 , данное пространство заполнено изотропной материальной средой, т. е. обладает электромагнитными свойствами $\varepsilon(P)$, $\mu(P)$, $\sigma(P)$ — электрическая проницаемость, магнитная проницаемость и электропроводность, соответственно, где P — точка в данном пространстве.

Считаем, что $\varepsilon(P) > 0$, $\mu(P) > 0$ и $\sigma(P) \geq 0$ в общем случае кусочно-дифференцируемые ограниченные функции. Границы разрыва электромагнитных параметров являются поверхностями с непрерывной кривизной. Также будем использовать понятие комплексной диэлектрической проницаемости:

$$\varepsilon'(P) = \varepsilon(P) + \frac{i\sigma(P)}{\omega},$$

где ω — частота изменения поля.

Далее будем рассматривать электромагнитное поле, изменяющееся по закону $e^{-i\omega t}$. Это поле описывается комплекснозначными функциями — напряженностью электрического поля $\mathbf{E} = \{E_x(P), E_y(P), E_z(P)\}$ и напряженностью магнитного поля $\mathbf{H} = \{H_x(P), H_y(P), H_z(P)\}$. Источником первичного поля является сторонний электрический ток $\mathbf{j}(P) = \{j_x(P), j_y(P), j_z(P)\}$, изменяющийся по закону $e^{-i\omega t}$. Все эти величины связаны через уравнения Максвелла:

$$\operatorname{rot} \mathbf{H} = -i\omega \varepsilon' \mathbf{E} + \mathbf{j}, \quad (1.1)$$

$$\operatorname{rot} \mathbf{E} = i\omega \mu \mathbf{H}. \quad (1.2)$$

Запишем уравнения Максвелла в цилиндрической системе координат $\{\rho, \varphi, z\}$ ($\rho \geq 0$, $-\infty < z < +\infty$, $\varphi > 0$) и предположим, что сторонние токи отсутствуют:

$$\operatorname{rot}_\rho H = \frac{1}{\rho} \frac{\partial H_z}{\partial \varphi} - \frac{\partial H_\varphi}{\partial z} = -i\omega \varepsilon' E_\rho,$$

$$\operatorname{rot}_\rho E = \frac{1}{\rho} \frac{\partial E_z}{\partial \varphi} - \frac{\partial E_\varphi}{\partial z} = i\omega \mu H_\rho,$$

$$\begin{aligned}
\operatorname{rot}_\varphi H &= \frac{\partial H_\rho}{\partial z} - \frac{\partial E_\varphi}{\partial \rho} = -i\omega\varepsilon' E_\varphi, \\
\operatorname{rot}_\varphi E &= \frac{\partial E_\varphi}{\partial z} - \frac{\partial E_z}{\partial \rho} = i\omega\mu H_\varphi, \\
\operatorname{rot}_z H &= \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho H_\varphi) - \frac{1}{\rho} \frac{\partial H_\rho}{\partial \varphi} = -i\omega\varepsilon' E_z, \\
\operatorname{rot}_z E &= \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho E_\varphi) - \frac{1}{\rho} \frac{\partial E_\rho}{\partial \varphi} = i\omega\mu H_z.
\end{aligned}$$

В силу симметрии вращения первичных источников и среды $\frac{\partial H_z}{\partial \varphi}$, $\frac{\partial H_\rho}{\partial \varphi}$, $\frac{\partial E_z}{\partial \varphi}$, $\frac{\partial E_\rho}{\partial \varphi}$ равны нулю. Следовательно:

$$\begin{aligned}
\operatorname{rot}_\rho H &= -\frac{\partial H_\varphi}{\partial z} = -i\omega\varepsilon' E_\rho, \\
\operatorname{rot}_\rho E &= -\frac{\partial E_\varphi}{\partial z} = i\omega\mu H_\rho, \\
\operatorname{rot}_\varphi H &= \frac{\partial H_\rho}{\partial z} - \frac{\partial H_z}{\partial \rho} = -i\omega\varepsilon' E_\varphi, \\
\operatorname{rot}_\varphi E &= \frac{\partial E_\rho}{\partial z} - \frac{\partial E_z}{\partial \rho} = i\omega\mu H_\varphi, \\
\operatorname{rot}_z H &= \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho H_\varphi) = -i\omega\varepsilon' E_z, \\
\operatorname{rot}_z E &= \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho E_\varphi) = i\omega\mu H_z.
\end{aligned}$$

Таким образом E_ρ, H_ρ, E_z, H_z выражены через E_φ, H_φ . При этом сами E_φ, H_φ должны удовлетворять следующей системе дифференциальных уравнений:

$$\mu \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{1}{\mu \rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho E_\varphi) \right) + \mu \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{\mu} \frac{\partial E_\varphi}{\partial z} \right) + k^2 E_\varphi = 0, \quad (1.3)$$

$$\varepsilon' \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{1}{\varepsilon' \rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho H_\varphi) \right) + \varepsilon' \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{\varepsilon'} \frac{\partial H_\varphi}{\partial z} \right) + k^2 H_\varphi = 0, \quad (1.4)$$

где $k = \omega \sqrt{\mu \varepsilon'}$.

Эта система уравнений рассматривается в полуплоскости $\Pi = \{\rho \geq 0, -\infty < z < +\infty\}$.

В окрестности линии $\{\rho = 0, -\infty < z < +\infty\}$:

$$E_\varphi(\rho = 0, z) = 0, \quad H_\varphi(\rho = 0, z) = 0.$$

Кроме того, потребуем, чтобы решение удовлетворяло условиям на бесконечности, т. е. при $r = \sqrt{\rho^2 + z^2} \rightarrow \infty$. Для локально-неоднородной среды выполняются условия излучения Зоммерфельда:

$$\frac{\partial E_\varphi}{\partial r} - ikE_\varphi \sim o(1/r), E_\varphi \sim O(1/r);$$

$$\frac{\partial H_\varphi}{\partial r} - ikH_\varphi \sim o(1/r), H_\varphi \sim O(1/r).$$

Отсюда, электромагнитное поле в неоднородной среде с симметрией вращения будет определено, если найти $E_\varphi(\rho, z)$ и $H_\varphi(\rho, z)$. В нашем случае имеется две поляризации осесимметричного электромагнитного поля, когда и среда, и источники обладают симметрией вращения. Следовательно, они распадаются на независимые системы полей двух типов.

1. Магнитная мода.

$$\mathbf{E} = \{0, E_\varphi, 0\}, \quad \mathbf{H} = \{H_\rho, 0, H_z\}.$$

2. Электрическая мода.

$$\mathbf{H} = \{0, H_\varphi, 0\}, \quad \mathbf{E} = \{E_\rho, 0, E_z\}.$$

Граничные условия имеют вид:

1. Магнитная мода.

$$[E_\varphi]_C = 0,$$

$$\left[\frac{1}{\mu} \frac{\partial E_\varphi}{\partial v} \right]_C = -\frac{1}{\rho} E_\varphi \cos(\widehat{v, \rho}) \left[\frac{1}{\mu} \right]_C.$$

2. Электрическая мода.

$$[H_\varphi]_C = 0,$$

$$\left[\frac{1}{\varepsilon'} \frac{\partial H_\varphi}{\partial v} \right]_C = -\frac{1}{\rho} H_\varphi \cos(\widehat{v, \rho}) \left[\frac{1}{\varepsilon'} \right]_C.$$

Согласно соотношениям (1.3) – (1.4), компоненты E_φ и H_φ удовлетворяют в полуплоскости ($\rho \geq 0$, $-\infty < z < +\infty$, $\varphi > 0$) следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{\gamma(\rho, z)}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho U) \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\gamma(\rho, z) \frac{\partial U}{\partial z} \right) + k^2 \gamma(\rho, z) U = 0, \quad (1.5)$$

$$U = E_\varphi; \gamma(\rho, z) = \frac{1}{\mu(\rho, z)} \text{ для магнитной моды,}$$

$$U = H_\varphi; \gamma(\rho, z) = \frac{1}{\varepsilon(\rho, z)} \text{ для электрической моды.}$$

Получим интегральное представление для функции $E_\varphi(M)$ в области S полуплоскости $\Pi = \{\rho \geq 0, -\infty < z < +\infty, \varphi = 0\}$. В этом случае уравнение (1.5) запишется в виде:

$$L[E_\varphi] \equiv \Delta E_\varphi + \frac{1}{\rho} \frac{\partial E_\varphi}{\partial \rho} + \left(k^2 - \frac{1}{\rho^2}\right) E_\varphi = 0, \quad (1.6)$$

где $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial \rho^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$.

Операция L несамосопряженная. Сопряженная к ней операция L^* имеет вид:

$$L^*[V] \equiv \Delta E_\varphi - \frac{1}{\rho} \frac{\partial V}{\partial \rho} + k^2 V, \quad (1.7)$$

Пусть область S находится в Π и она ограничена достаточно гладким контуром Γ . Образует операцию:

$$VL[E_\varphi] - E_\varphi L^*[V] = V \Delta E_\varphi - E_\varphi \Delta V + \frac{1}{\rho} V \frac{\partial}{\partial \rho} (E_\varphi V) - \frac{E_\varphi V}{\rho^2} = V \Delta E_\varphi - E_\varphi \Delta V + \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{E_\varphi V}{\rho} \right) = \frac{\partial}{\partial \rho} \left(V \frac{\partial E_\varphi}{\partial \rho} - E_\varphi \frac{\partial V}{\partial \rho} \right) \frac{\partial}{\partial z} \left(V \frac{\partial E_\varphi}{\partial z} - E_\varphi \frac{\partial V}{\partial z} \right) + \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{E_\varphi V}{\rho} \right). \quad (1.8)$$

Проинтегрируем соотношение (1.8) по S и применим теорему Остроградского-Гаусса. Отсюда,

$$\int_S (VL[E_\varphi] - E_\varphi L^*[V]) dq = \int_\Gamma V \frac{\partial E_\varphi}{\partial \nu} - E_\varphi \frac{\partial V}{\partial \nu} + \frac{E_\varphi V}{\rho} \cos(\widehat{\nu, \rho}) dl, \quad (1.9)$$

где dq — элемент объёма области S ; dl — элемент длины дуги контура Γ ; ν — направление внешней нормали к контуру Γ .

Используя (1.9), получим интегральное представление для функции $E_\varphi(M)$, удовлетворяющей в области S неоднородному уравнению

$$L(E_\varphi) = f(M), \quad M(\rho, z) \in S,$$

где $f(M)$ — заданная функция в S .

Фундаментальное решение уравнения (1.6) функция $G(M, P)$ координат двух точек M и P полуплоскости Π , удовлетворяющая по координатам точки

$M(\rho, z)$ уравнению (1.6), а по координатам $P(r, \xi)$ — уравнению (1.7). При совпадении аргументов функция имеет логарифмическую особенность (см. параграф 1.2):

$$G(M, P) = \rho \int_0^{2\pi} \frac{e^{ikr_{MP}}}{r_{MP}} \cos\varphi \, d\varphi.$$

Из (1.9) получим интегральное представление для функции $E_\varphi(M)$ [28]:

$$\begin{aligned} E_\varphi(M) = & \frac{1}{4\pi} \int_{\Gamma} G(M, P) \frac{\partial E_\varphi(P)}{\partial \nu_P} - E_\varphi(P) \frac{\partial G(M, P)}{\partial n_P} dl_P + \\ & + \frac{1}{4\pi} \int_{\Gamma} E_\varphi(P) G(M, P) \frac{\cos(\widehat{n, \rho})}{\rho} dl_P - \frac{1}{4\pi} \int_S G(M, P) f(P) dq_P. \end{aligned} \quad (1.10)$$

1.2 Сведение задачи к интегральному уравнению

Рассмотрим осесимметричную задачу дифракции электромагнитных волн на однородном теле вращения с параметрами ε, μ , расположенном в однородной среде с параметрами ε_0, μ_0 . Тело образовано вращением области S в Π с границей Γ вокруг оси Oz цилиндрической системы координат $\{\rho, \varphi, z\}$. Система источников произвольна, но обладает осевой симметрией и расположена вне тела S . Этой задаче соответствует следующая граничная задача в полуплоскости Π : определить функцию $E_\varphi(M)$, удовлетворяющую уравнениям

$$L[E_\varphi] \equiv \Delta_{\rho, z} E_\varphi + \frac{1}{\rho} \frac{\partial E_\varphi}{\partial \rho} + \left(k_0^2 - \frac{1}{\rho^2} \right) E_\varphi = 0, \quad M \in S; \quad (1.11)$$

$$L_0[E_\varphi] \equiv \Delta_{\rho, z} E_\varphi + \frac{1}{\rho} \frac{\partial E_\varphi}{\partial \rho} + \left(k_0^2 - \frac{1}{\rho^2} \right) E_\varphi = f(M), \quad M \notin S, \quad (1.12)$$

где $f(M)$ определяется плотностью первичных источников. На границе разрыва параметров ε, μ , выполнены условия сопряжения

$$[E_\varphi] = 0; \quad \left[\frac{1}{\mu} \frac{\partial E_\varphi}{\partial n} \right] = - \left[\frac{1}{\mu} \right] \frac{E_\varphi}{\rho} \cos(\widehat{n, \rho}). \quad (1.13)$$

На линии ($\rho = 0, -\infty < z < +\infty$) имеем условие

$$\lim_{\rho \rightarrow 0} E_\varphi(\rho, z) = 0. \quad (1.14)$$

Покажем, что поставленная задача имеет единственное решение. Будем считать, что $Im k_0 > 0$ и потребуем, чтобы

$$\lim_{r \rightarrow \infty} r E_\varphi(Q) = 0. \quad (1.15)$$

Теорема 1. Решение однородного уравнения

$$L_0(E_\varphi) = 0 \text{ вне } S,$$

$$L(E_\varphi) = 0 \text{ внутри } S,$$

удовлетворяющее дополнительным условиям (1.13)–(1.15), тождественно равно нулю [28].

Перейдём к интегральному уравнению Фредгольма 2-го рода по области S , считая, что $\frac{1}{\mu}$ является постоянной величиной во всей полуплоскости. Тогда краевые условия принимают наиболее простой вид:

$$[E_\varphi]_\Gamma = 0; \quad \left[\frac{\partial E_\varphi}{\partial n} \right]_\Gamma = 0. \quad (1.16)$$

Эти условия соответствуют случаю электрического возбуждения в диэлектрической однородной среде или случаю магнитного возбуждения в магнитооднородной среде. Пусть $G = G(M, P)$ – фундаментальное решение уравнения $L(E_\varphi) = 0$ на всей полуплоскости. Рассмотрим уравнение (1.12) в области S , где

$$k = \begin{cases} k_0(P), P \in S; \\ k_1(P), P \notin S, \end{cases}$$

и вычислим значение оператора:

$$\begin{aligned} L_1^*(G) &= \Delta G - \frac{1}{\rho} \frac{\partial G}{\partial \rho} + k_1^2 G = \Delta G - \frac{1}{\rho} \frac{\partial G}{\partial \rho} + k_0^2 G + (k_1^2 - k_0^2) G = \\ &= L_0^*(G) + (k_1^2 - k_0^2) G = (k_1^2 - k_0^2) G. \end{aligned}$$

Далее запишем интегральное представление решения $E_\varphi(M)$ с помощью фундаментального решения $G(M, P)$ внутри и вне S . Интегральное представление решения $E_\varphi(M)$ внутри и вне S имеет вид:

во внешней области

$$E_\varphi(M) = -\frac{1}{4\pi} \int_\Gamma G(M, P) \frac{\partial E_\varphi(P)}{\partial \nu_P} - E_\varphi(P) \frac{\partial G(M, P)}{\partial n_P} dl_P +$$

$$+\frac{1}{4\pi} \int_{\Gamma} E_{\varphi}(P) G(M, P) \frac{\cos(\widehat{n, \rho})}{\rho} dl_P - \frac{1}{4\pi} \int_S G(M, P) f(P) dS_P;$$

в области S

$$E_{\varphi}(M) = \frac{1}{4\pi} \int_C G(M, P) \frac{\partial E_{\varphi}(P)}{\partial \nu_P} - E_{\varphi}(P) \frac{\partial G(M, P)}{\partial n_P} dl_P -$$

$$-\frac{1}{4\pi} \int_{\Gamma} E_{\varphi}(P) G(M, P) \frac{\cos(\widehat{n, \rho})}{\rho} dl_P + \frac{1}{4\pi} \int_S (k_1^2(P) - k_0^2(P)) G(M, P) E_{\varphi}(P) dS_P.$$

Сложив полученные представления, получаем интегральное уравнение для функции $E_{\varphi}(M)$ в любой точке полуплоскости:

$$E_{\varphi}(M) = \frac{1}{4\pi} \int_S (k_1^2(P) - k_0^2(P)) G(M, P) E_{\varphi}(P) dS_P - E_{\varphi_0}(M); \quad (1.17)$$

$$E_{\varphi_0}(M) = \frac{1}{4\pi} \int_S G(M, P) f(P) dS_P. \quad (1.18)$$

$E_{\varphi_0}(M)$ представляет собой первичное поле, возбуждаемое в среде заданными источниками.

Теорема 2. Однородное интегральное уравнение

$$E_{\varphi}(M) - \int_S \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_{\varphi}(P) dS_P = 0, \quad (1.19)$$

имеет в классе $C_H(S)$ (класс функций непрерывных в смысле Гёльдера) только нулевое решение [28].

Отсюда следует теорема 3.

Теорема 3. Решение интегрального уравнения

$$E_{\varphi}(M) - \int_S \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_{\varphi}(P) dS_P = E_{\varphi_0}(M), \quad (1.20)$$

существует и принадлежит $C_H^1(S)$ (класс функций с непрерывными в смысле Гёльдера производными) [28].

Теорема 4. (существование решения дифракционной задачи). Если решение $E_\varphi(Q)$ уравнения $L(E_\varphi) = f(Q)$ с условиями:

$$\begin{aligned} 1) [E_\varphi]_C &= 0; \quad \left[\frac{\partial E_\varphi}{\partial n} \right]_C = 0; \\ 2) E_\varphi(\rho, z) &\sim o(\rho) \text{ при } \rho \rightarrow 0; \\ 3) E_\varphi(Q) &\sim o\left(\frac{1}{r}\right) \text{ при } r \rightarrow \infty; \\ f(Q) &\in C_H^{(1)}, \quad Q \notin S, \end{aligned}$$

является единственным, то оно существует [28].

Пусть $P = P(\rho_0, z_0)$; $M = M(\rho, z)$. Покажем, что фундаментальное решение, введенное как

$$G(M, P) = \rho \int_0^{2\pi} \frac{e^{ikr_{MP}}}{r_{MP}} \cos\varphi \, d\varphi,$$

имеет логарифмическую особенность при $M \rightarrow P$ [29]. Для этого выделим часть интеграла, которая имеет данную особенность через представление в виде суммы:

$$\int_0^{2\pi} \frac{e^{ikr_{MP}}}{r_{MP}} \cos\varphi \, d\varphi = \int_0^{2\pi} \frac{\cos\varphi}{r_{MP}} d\varphi + \int_0^{2\pi} \frac{e^{ikr_{MP}} - 1}{r_{MP}} \cos\varphi \, d\varphi.$$

В данном выражении первое слагаемое имеет особенность при $M \rightarrow P$, а второе слагаемое регулярно. Преобразуем выражение для r_{MP} :

$$\begin{aligned} r_{MP}^2 &= \rho^2 + \rho_0^2 - 2\rho\rho_0\cos\varphi + (z - z_0)^2 = (\rho - \rho_0)^2 + (z - z_0)^2 - 4\rho\rho_0\cos^2\frac{\varphi}{2} = \\ &= r^{*2} \left(1 - \frac{4\rho\rho_0}{r^{*2}} \cos^2\frac{\varphi}{2} \right), \end{aligned}$$

где $r^{*2} = (\rho - \rho_0)^2 + (z - z_0)^2$.

С учетом этого преобразования:

$$\int_0^{2\pi} \frac{\cos\varphi}{r_{MP}} d\varphi = 2 \int_0^\pi \frac{\cos\varphi}{r_{MP}} d\varphi = 2 \int_0^\pi \frac{\cos^2\frac{\varphi}{2} - \sin^2\frac{\varphi}{2}}{r^* \sqrt{1 - \nu^2 \cos^2\frac{\varphi}{2}}} d\varphi,$$

где $\nu^2 = \frac{4\rho\rho_0}{r^{*2}}$.

Заменим переменные и окончательно получаем:

$$\int_0^{2\pi} \frac{\cos\varphi}{r_{MP}} d\varphi = \frac{4}{r^*} \left(\int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{\sin^2 \frac{\varphi}{2}}{\sqrt{1 - \nu^2 \cos^2 \frac{\varphi}{2}}} d\varphi - \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{\cos^2 \frac{\varphi}{2}}{\sqrt{1 - \nu^2 \cos^2 \frac{\varphi}{2}}} d\varphi \right) =$$

$$\frac{4}{r^* \nu^2} (K(\nu) - 2E(\nu) + (1 - \nu^2) K(\nu)) = \frac{r^*}{\rho \rho_0} ((2 - \nu^2) K(\nu) - 2E(\nu)),$$

где K и E — эллиптические интегралы первого и второго рода соответственно.

Для выяснения характера поведения функции $G(M, P)$ при $\rho \rightarrow \rho_0$ и $z \rightarrow z_0$ воспользуемся асимптотическими разложениями эллиптических интегралов K и E . Учитывая, что при $\rho \rightarrow \rho_0$ и $z \rightarrow z_0$, параметр $\nu \rightarrow 1$, будем иметь:

$$K(\nu) \approx \ln \frac{4}{\nu'} - \frac{1}{4} \left(\ln \frac{4}{\nu'} - 1 \right) \nu'^2 + \dots;$$

$$E(\nu) \approx 1 + \frac{1}{2} \left(\ln \frac{4}{\nu'} - \frac{1}{2} \right) \nu'^2 + \dots;$$

где $\nu' = \sqrt{1 - \nu^2} = \frac{r}{r^*}$.

С учетом разложений получим асимптотику при $\rho \rightarrow \rho_0$ и $z \rightarrow z_0$:

$$\int_0^{2\pi} \frac{\cos\varphi}{r_{MP}} d\varphi = \frac{2}{\rho \rho_0} \left(\frac{\rho^2 + \rho_0^2 + (z - z_0)^2}{r^*} K(\nu) - r^* E(\nu) \right) \approx \frac{2}{\rho} \ln \frac{1}{r}.$$

Таким образом, фундаментальное решение $G(M, P)$ имеет следующее асимптотическое поведение при $M \rightarrow P$:

$$G(M, P) \approx 2 \ln \frac{1}{r}.$$

1.3 Дискретизация интегрального уравнения и построение СЛАУ

Дискретизируем интегральное уравнение методом ячеек. Получим систему линейных алгебраических уравнений:

$$E_{\varphi_i} + S_i \sum_{j=1}^N \frac{k_{0j}^2 - k_{1j}^2}{4\pi} G_{ij} E_{\varphi_j} = E_{\varphi_i}^0, \quad i = 1..N,$$

где $E_{\varphi_i} = E_{\varphi}(M_i)$, $G_{i,j} = G(M_i, M_j)$, $M_i = \{\rho_{\text{ср}}^i, z_{\text{ср}}^i\}$, $\rho_{\text{ср}}^i = \frac{\rho_{i+1} + \rho_i}{2}$, $z_{\text{ср}}^i = \frac{z_{i+1} + z_i}{2}$.

Так как все функции, входящие в уравнения, являются комплекснозначными, то каждое уравнение в этой системе можно представить в виде системы:

$$\begin{cases} E_{\varphi iR} + \sum_{j=1}^N \frac{k_{0j}^2 - k_{1j}^2}{4\pi} \left(G_{ijR} E_{\varphi jR} - G_{ijI} E_{\varphi jI} \right) = E_{\varphi iR}^0, & i = 1..N, \\ E_{\varphi iI} + \sum_{j=1}^N \frac{k_{0j}^2 - k_{1j}^2}{4\pi} \left(G_{ijI} E_{\varphi jR} + G_{ijR} E_{\varphi jI} \right) = E_{\varphi iI}^0, & i = 1..N, \end{cases}$$

где U_{iR} , G_{ijR} , U_{iR}^0 –реальные части соответствующих функций, $E_{\varphi iI}$, G_{ijI} , $E_{\varphi iI}^0$ – мнимые части.

Если $\overline{E}_{\varphi} = \begin{pmatrix} E_{\varphi 1R} \\ \dots \\ E_{\varphi NR} \\ E_{\varphi 1I} \\ \dots \\ E_{\varphi NI} \end{pmatrix}$, то данную задачу можно представить в виде: $A \overline{E}_{\varphi} = \overline{E}_{\varphi 0}$, где

$$A = \begin{bmatrix} G_R & -G_I \\ G_I & G_R \end{bmatrix},$$

$$G_R = \begin{bmatrix} 1 + K_1 S_i G_{11R} & K_2 S_i G_{12R} & \dots & K_N S_i G_{1NR} \\ K_1 S_i G_{21R} & 1 + K_2 S_i G_{22R} & \dots & K_N S_i G_{2NR} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ K_1 S_i G_{N1R} & K_2 S_i G_{N2R} & \dots & 1 + K_N S_i G_{NNR} \end{bmatrix},$$

$$G_I = \begin{bmatrix} K_1 S_i G_{11I} & K_2 S_i G_{12I} & \dots & K_N S_i G_{1NI} \\ K_1 S_i G_{21I} & K_2 S_i G_{22I} & \dots & K_N S_i G_{2NI} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ K_1 S_i G_{N1I} & K_2 S_i G_{N2I} & \dots & K_N S_i G_{NNI} \end{bmatrix}, \quad K_j = \frac{k_{0j}^2 - k_{1j}^2}{4\pi}.$$

Данная матрица является блочно-симметричной и является матрицей с диагональным преобладанием, т. к. $|1 + G_{iiR}| > \sum_{j=1, j \neq i}^N |G_{ijR}|$ при довольно мелком разбиении сетки.

1.4 Анализ электромагнитных полей на диэлектриках тестовой формы

В качестве первичного поля берём поле магнитного диполя, вектор напряженности которого определяется как:

$$\vec{E}_0 = -\frac{1}{\varepsilon} \text{rot } \vec{A},$$

где \vec{A} – векторный магнитный потенциал. Магнитный диполь представляет собой короткий, по сравнению с длиной волны, цилиндр, обтекаемый магнитным током, комплексная амплитуда которого равна I (для простоты вычислений будем считать, что комплексная часть I равна нулю). Направление тока будет совпадать с направлением оси Oz . В таком случае векторный потенциал будет определяться как

$$\vec{A} = (0, 0, A_z), \quad A_z = -\frac{\varepsilon I dl}{4\pi} \frac{e^{ikR_{PP_0}}}{R_{PP_0}},$$

где R_{PP_0} – расстояние от центра цилиндра P_0 до точки наблюдения P , dl – длина цилиндра, причем предполагается, что $R_{PP_0} \gg dl$, а $dl \ll \lambda$.

Пусть центр цилиндра находится в начале координат, тогда $R_{PP_0} = \rho^2 + z^2$. Ротор в цилиндрических координатах определяется как

$$\text{rot } \vec{A} = \begin{vmatrix} \frac{1}{\rho} \vec{e}_\rho & \vec{e}_\varphi & \frac{1}{\rho} \vec{e}_z \\ \frac{\partial}{\partial \rho} & \frac{\partial}{\partial \varphi} & \frac{\partial}{\partial z} \\ 0 & 0 & A_z \end{vmatrix} = -\frac{\partial A_z}{\partial \rho} \vec{e}_\varphi.$$

Так как в нашем случае диэлектрическая проницаемость есть постоянная величина, то компонента E_φ поля \vec{E} равна

$$E_{\varphi 0} = -\frac{I dl}{4\pi} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{e^{ikR_{PP_0}}}{R_{PP_0}} \right).$$

Эта функция является правой частью интегрального уравнения (1.17).

Для проверки предложенного метода расчета диаграммы направленности использовались изложенные в статье [30] результаты, полученные в ходе физического эксперимента.

В качестве эталонного тела была использована антенна на основе тороидальной линзы из полиэтилена $\varepsilon_T = 2.3$; $tg\delta = 4 \cdot 10^{-4}$ с диаметром образующей

окружности 76.1 мм и внутренним диаметром 20.2 мм [30]. Измерения проводились на частоте 37.5 ГГц. Ширина диаграммы направленности в плоскости Н равна 6.6 градусов. При проведении расчетов было взято 15 точек на длину волны. Заметим, что дальнейшее увеличение количества точек на длину волны существенно не влияло на конечный результат.

Сравнивая результаты вычислений с экспериментальной диаграммой направленности, можно сделать следующий вывод: ширина главных лепестков диаграммы направленности отличается на 0.1 градуса (6.5 градусов – в вычислительном эксперименте (рис. 1.2) и 6.6 градусов – в физическом эксперименте); уровни первых боковых лепестков совпадают с точностью до 10^{-3} (-11 дБ в обоих случаях).

На рисунке 1.1 приведено распределение $|E_\varphi|$, нормированное на его максимальную величину в области тела, в диэлектрическом цилиндре (сечение – прямоугольник) с радиусом основания 5 мкм, высотой 2 мкм с показателем преломления $n = 1.33$ на расстоянии от диполя в 1 мкм. Излучаемое диполем поле имеет длину волны 0.6 мкм. На рисунке 1.2 приведена диаграмма направленности этого же диэлектрического шара при разном числе точек на длину волны.

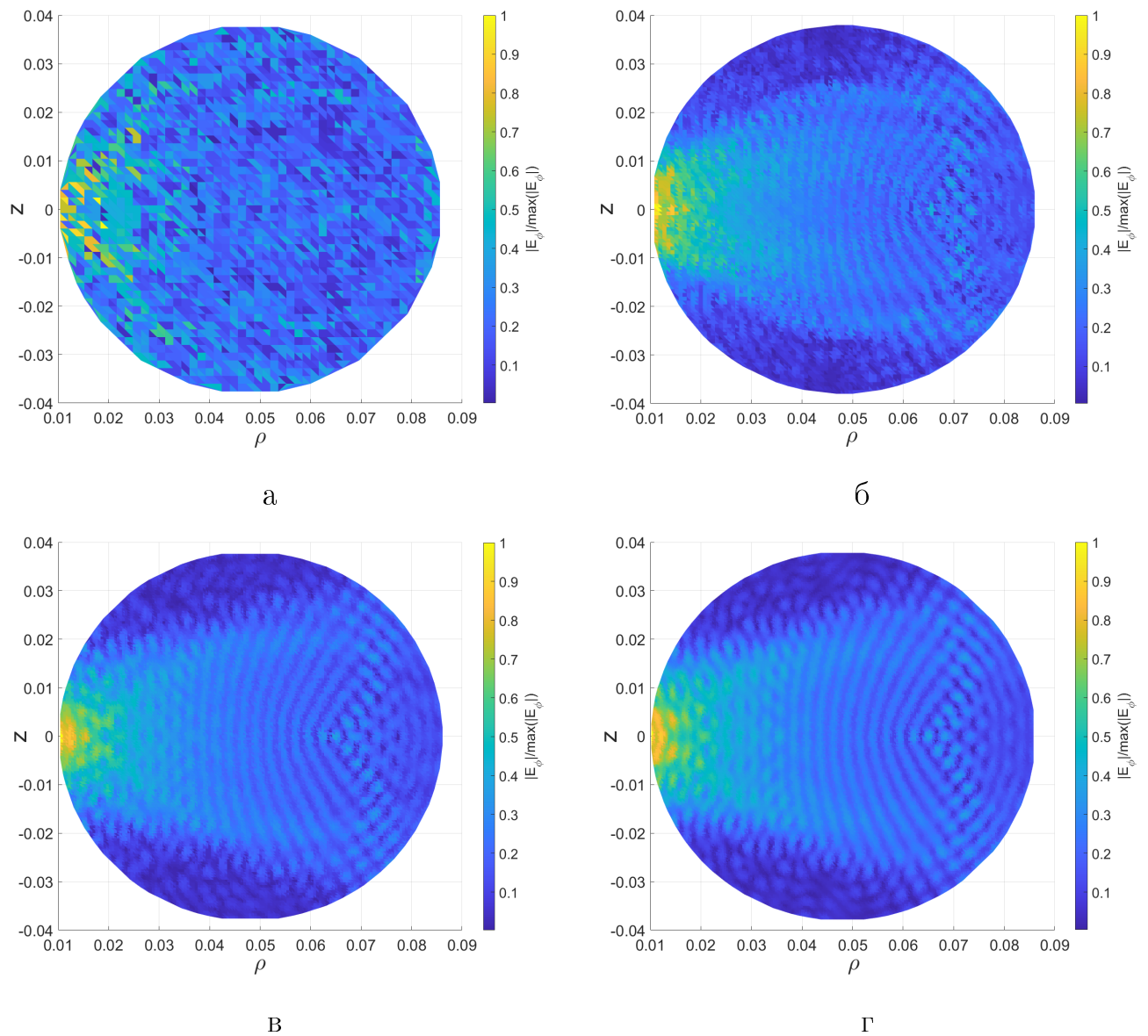


Рис. 1.1: Вторичное поле внутри диэлектрического тора при различном количестве точек на длину волны: (а) – 5 точек на длину волны, (б) – 10 точек на длину волны, (в) – 15 точек на длину волны, (г) – 20 точек на длину волны.

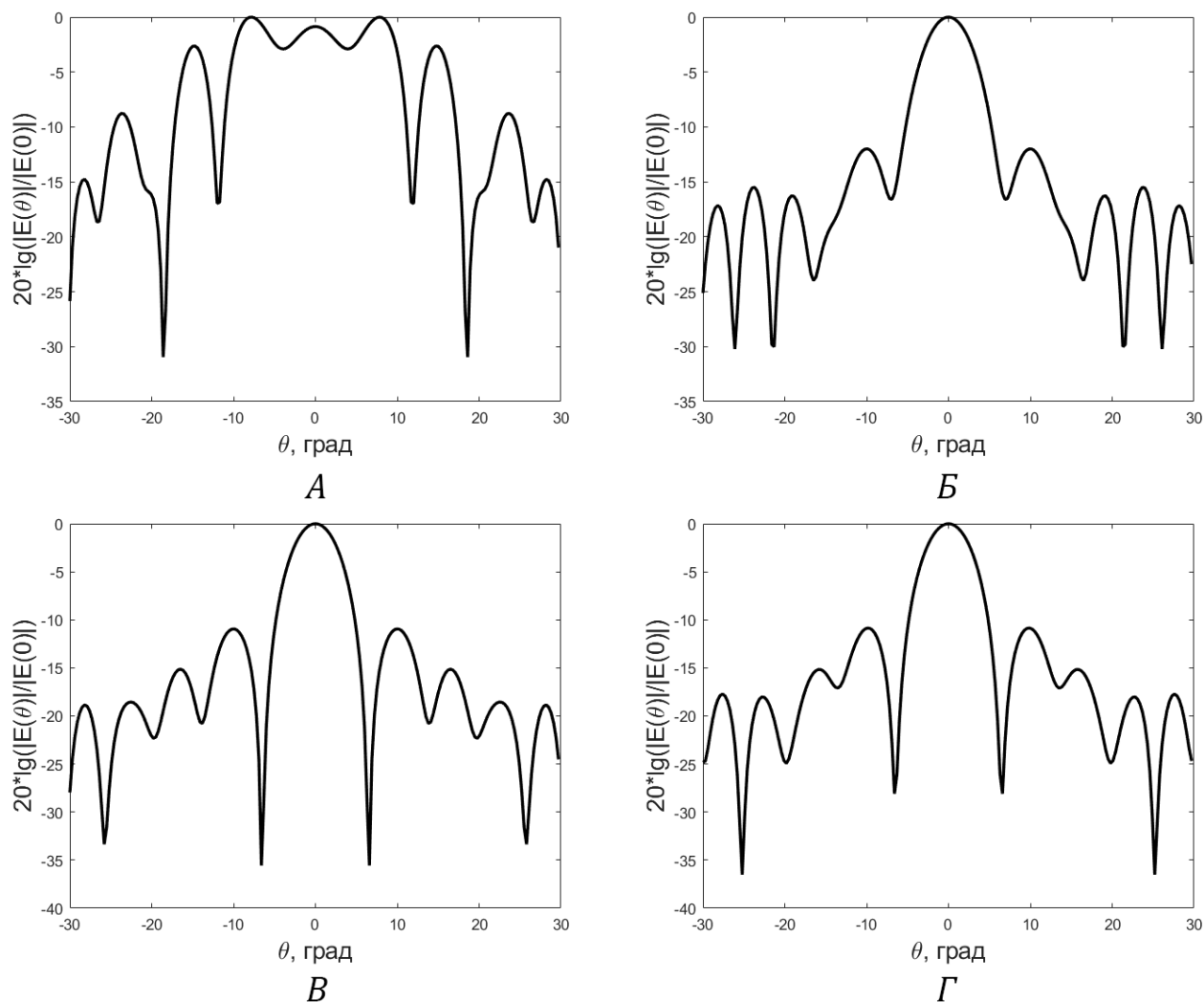


Рис. 1.2: Диаграмма направленности диэлектрического тора при различном количестве точек на длину волны: (а) – 5 точек на длину волны, (б) – 10 точек на длину волны, (в) – 15 точек на длину волны, (г) – 20 точек на длину волны

Также для исследования зависимости диаграммы направленности в работе исследуются шар и конечный цилиндр.

На рисунке 1.3 показана сходимость результатов расчёта уровня первого бокового лепестка от количества точек разбиения на длину волны N/λ . График проведен по серединам зависимостей, имеющих осциллирующий характер. Здесь δ в % означает относительное отличие от численных результатов, значения которых практически не меняются с увеличением N/λ . Из рисунка 1.3 видно, что для расчета боковых лепестков приемлемая погрешность начинается с $N/\lambda = 10$. На рисунке 1.4 приведено распределение $|E_\varphi|$, нормированное на его максимальную величину в области тела, в диэлектрическом шаре (сечение –

полукруг) радиусом 3 мкм с показателем преломления $n = 1.33$ на расстоянии от диполя в 1 мкм. Излучаемое диполем поле имеет длину волны 0.6 мкм. На рисунке 1.5 приведена диаграмма направленности этого же диэлектрического шара при разном числе точек на длину волны.

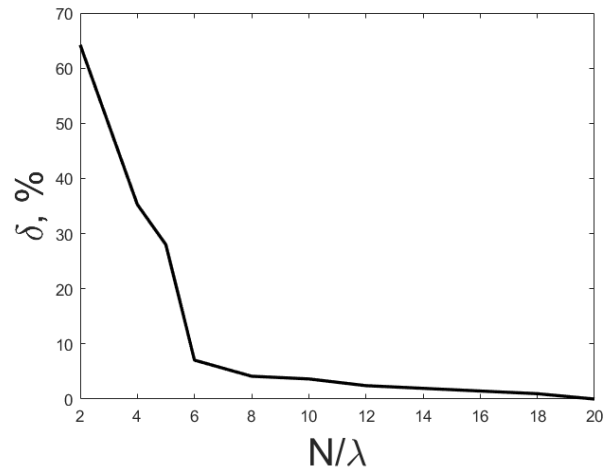


Рис. 1.3: Сходимость результатов расчета уровня первого бокового лепестка от количества точек разбиения на длину волны N/λ .

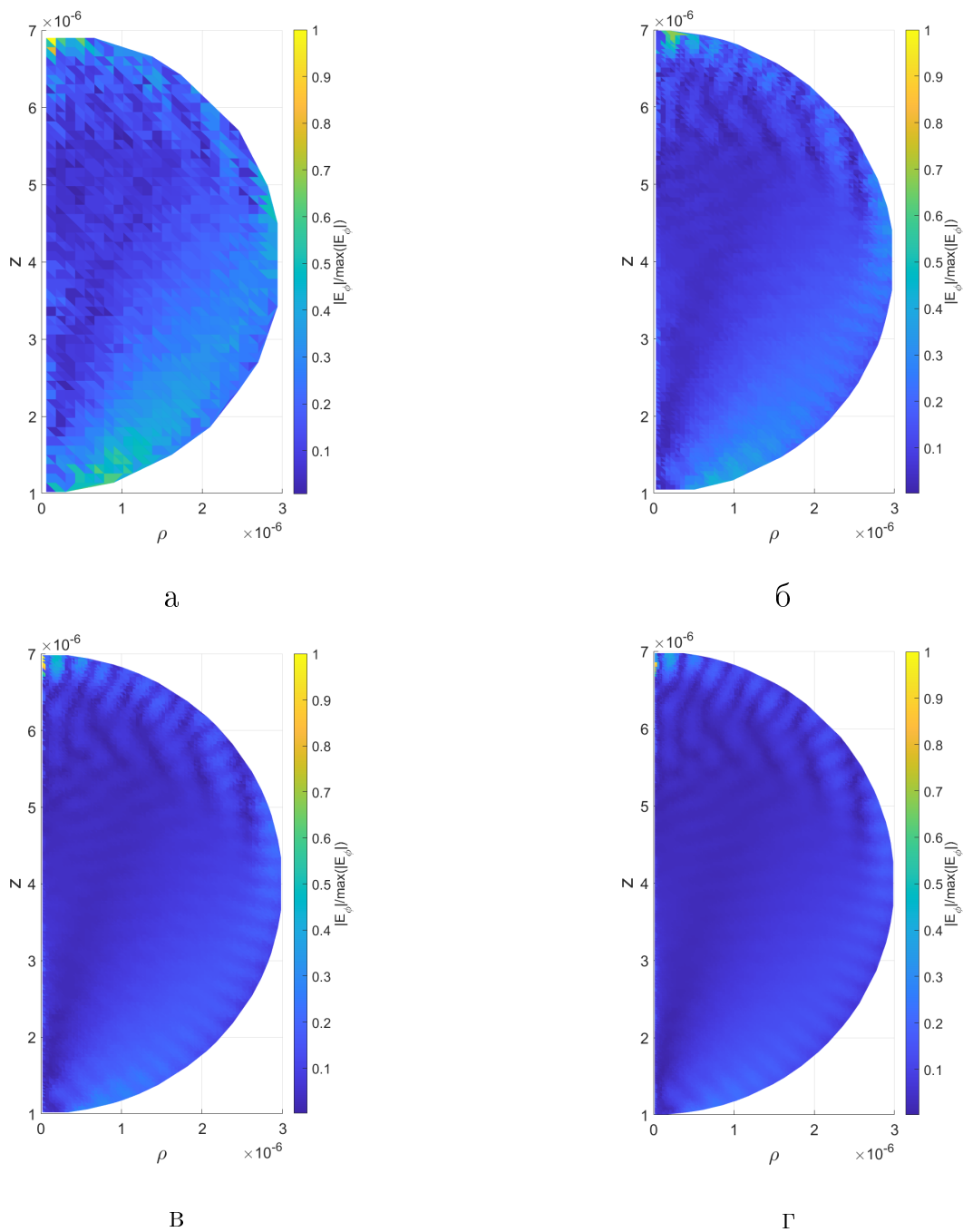


Рис. 1.4: Вторичное поле внутри диэлектрического шара при различном количестве точек на длину волны: (а) – 5 точек на длину волны, (б) – 10 точек на длину волны, (в) – 15 точек на длину волны, (г) – 20 точек на длину волны.

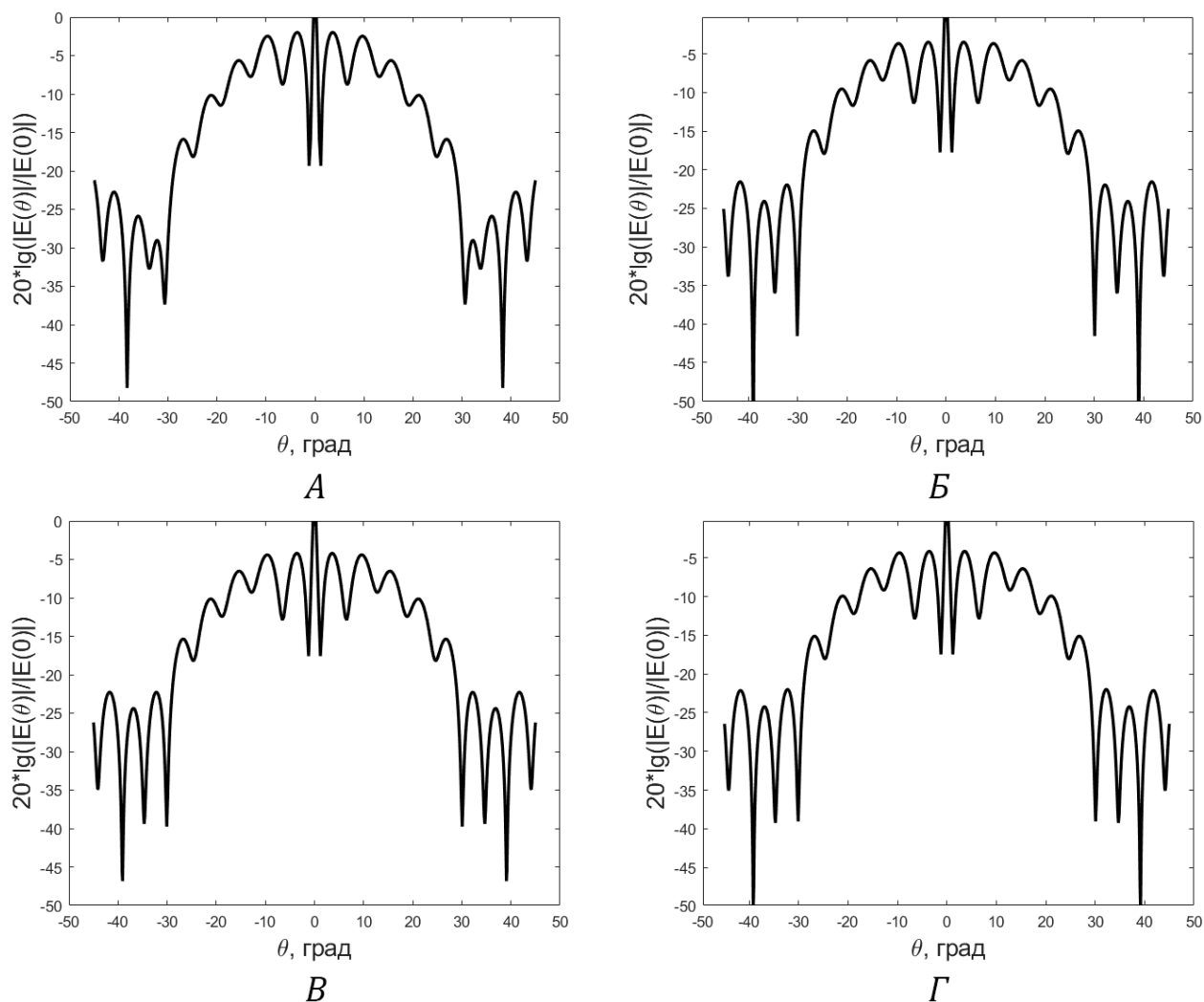


Рис. 1.5: Диаграмма направленности диэлектрического шара при различном количестве точек на длину волны: (а) – 5 точек на длину волны, (б) – 10 точек на длину волны, (в) – 15 точек на длину волны, (г) – 20 точек на длину волны.

На рисунке 1.6 показана сходимость результатов расчёта уровня первого бокового лепестка от количества точек разбиения на длину волны N/λ . Из рисунка 1.6 видно, что для расчета боковых лепестков приемлемая погрешность начинается с $N/\lambda = 10$. На рисунке 1.7 приведено распределение $|E_\varphi|$, нормированное на его максимальную величину в области тела, в диэлектрическом цилиндре (сечение – прямоугольник) с радиусом основания 5 мкм, высотой 2 мкм с показателем преломления $n = 1.33$ на расстоянии от диполя в 1 мкм. Излучаемое диполем поле имеет длину волны 0.6 мкм. На рисунке 1.8 приведена диаграмма направленности этого же диэлектрического шара при разном числе точек на длину волны.

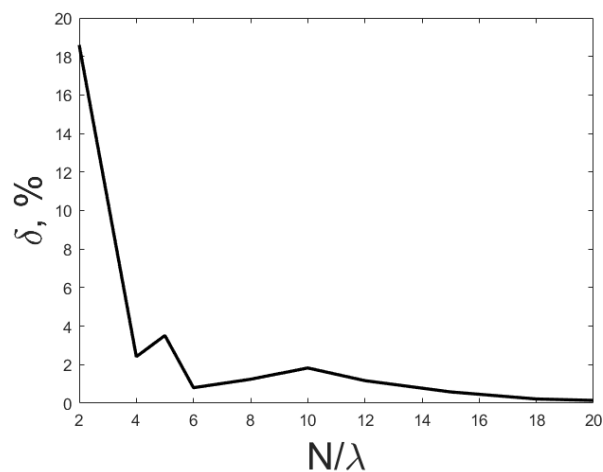


Рис. 1.6: Сходимость результатов расчета уровня первого бокового лепестка от количества точек разбиения на длину волны N/λ .

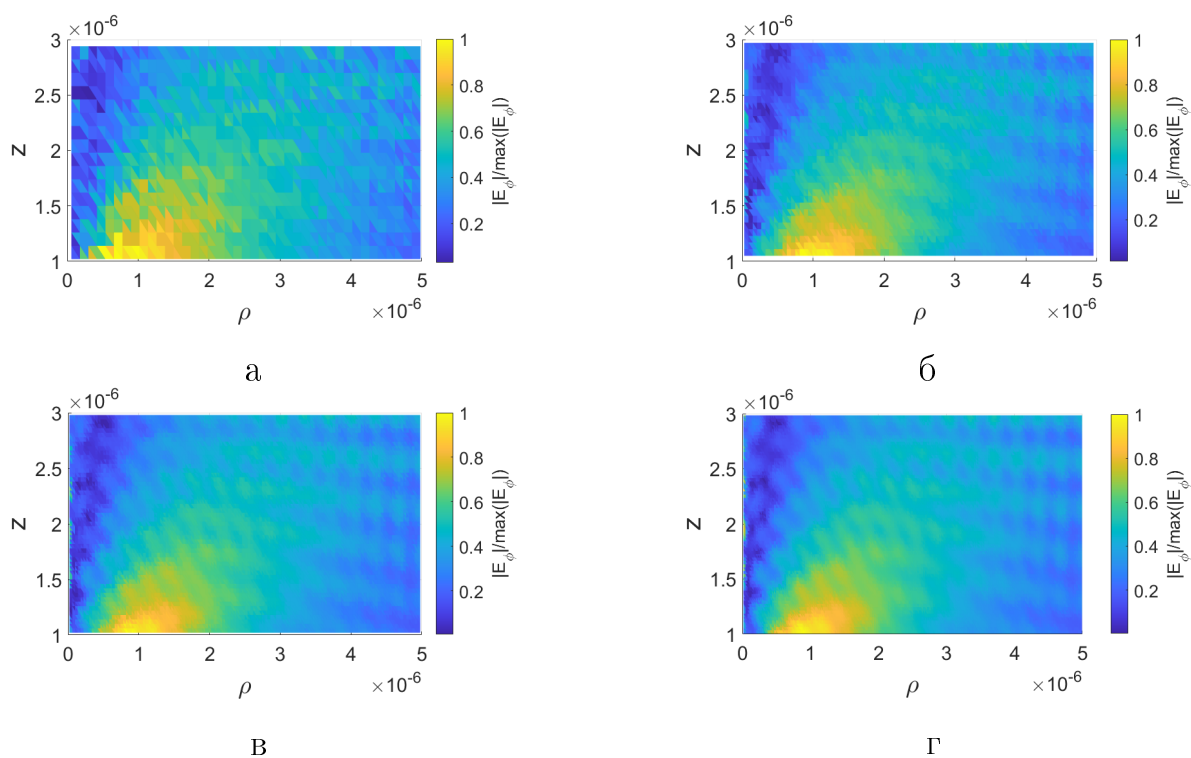


Рис. 1.7: Вторичное поле внутри диэлектрического цилиндра при различном количестве точек на длину волны: (а) – 5 точек на длину волны, (б) – 10 точек на длину волны, (в) – 15 точек на длину волны, (г) – 20 точек на длину волны.

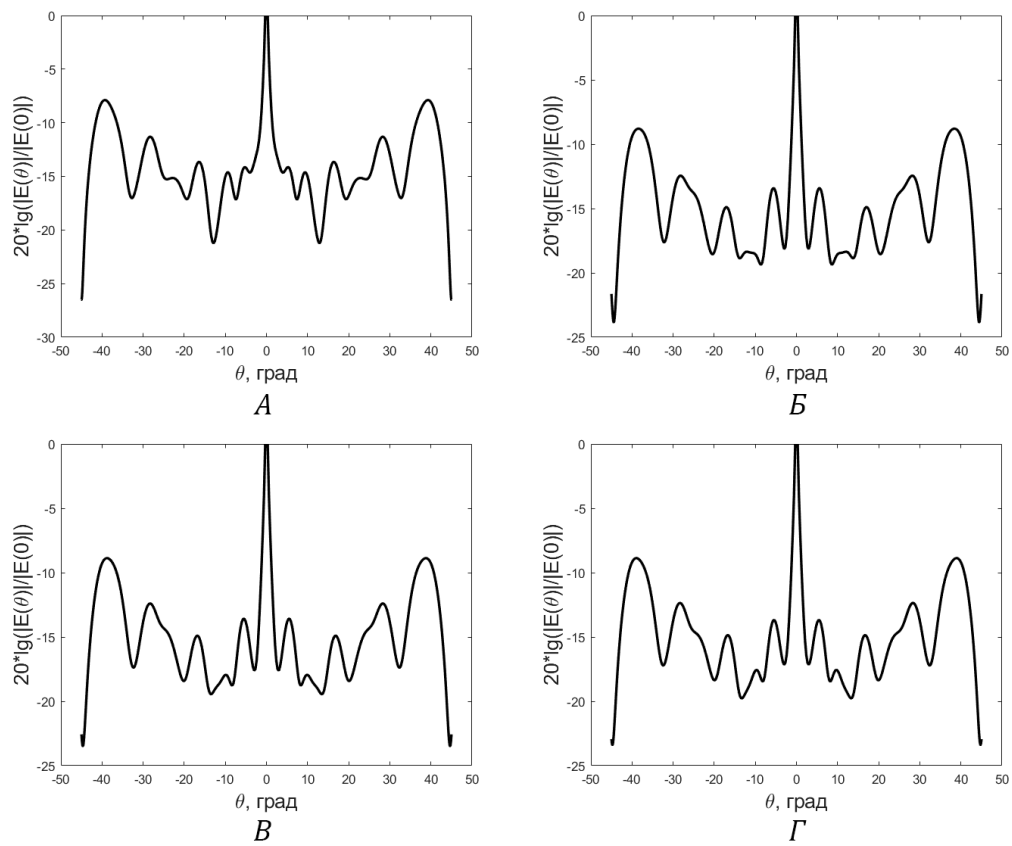


Рис. 1.8: Диаграмма направленности диэлектрического цилиндра при различном количестве точек на длину волны: (а) – 5 точек на длину волны, (б) – 10 точек на длину волны, (в) – 15 точек на длину волны, (г) – 20 точек на длину волны.

1.5 Постановка обратной задачи

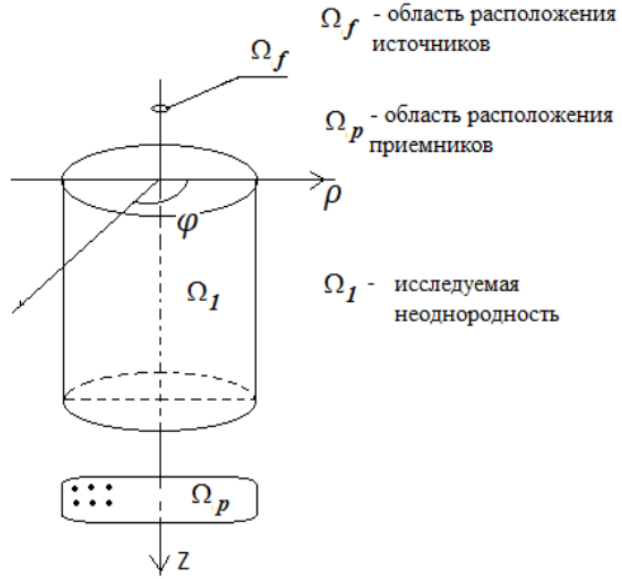


Рис. 1.9: Взаимное расположение исследуемой области Ω_1 , находящейся в однородной среде Ω_0 , области приемников Ω_p и источников Ω_f

Запишем уравнение (1.20) для случаев, когда точка M принадлежит области Ω_1 , в которой находится искомое тело, и области расположения приемников Ω_p (рис.1.9):

$$\begin{cases} E_\varphi(M) - E_\varphi^0(M) = \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) dS_P, & M \in \Omega_1, \\ E_\varphi^p(M) = \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) dS_P, & M \in \Omega_p, \end{cases} \quad (1.21)$$

где $G(M, P) = \rho \int_0^{2\pi} \frac{e^{ikr_{MP}}}{r_{MP}} \cos\varphi d\varphi$.

При решении прямой задачи, когда граница неоднородности Ω_1 , параметры среды и неоднородности k_1 и k_0 известны, необходимо решить интегральное уравнение Фредгольма второго рода и найти функцию $E_\varphi(M)$, $M \in \Omega_1$. Далее необходимо вычислить значения функции $E_\varphi^p(M)$, $M \in \Omega_p$.

Обратная задача состоит в определении границы неоднородности из вышеуказанной системы уравнений (1.21) по индикатрисе рассеяния поля, измеренного в области расположения приемников Ω_p .

Разработка численных методов решения обратной задачи, когда неизвестными являются функции $E_\varphi(M)$ и $k_1(M)$, $M \in \Omega_1$, встречает ряд трудностей:

данные и решение лежат в разных областях, различные размерности множества входных данных и решения, не выполнены обычные условия регулярности [31].

Для решения обратной задачи использован метод Ньютона-Гаусса [32]:

$$z_{n+1} = \operatorname{argmin}_{z \in H} \|F(z_n) + F'_n(z - z_n)\|^2 = z_n - (F_n'^* F_n')^{-1} F_n'^* F(z_n),$$

где система (1.21) представлена в виде операторного уравнения $F(x) = 0$, $F: H_1 \rightarrow H_2$, где H_1, H_2 — гильбертовы пространства, $F'_n = F'(z_n)$, $z = [E_\varphi(M), k_1(M)]^T$ — векторы неизвестных.

В итеративно-регуляризованном методе Ньютона-Гаусса на каждом шаге минимизируется по z функционал:

$$\Phi(\alpha_n, z_n, z) = \|F(z_n) + F'_n(z - z_n)\|^2 + \alpha_n \|z\|^2,$$

где α -параметр регуляризации. Тогда итерационный процесс можно записать как

$$k_{1n+1} = k_{1n} - \left(F_n'^* * F_n' + \alpha I\right)^{-1} \left(F_n'^* * F_n(E_\varphi(k_{1n}), k_{1n}) + \alpha(k_{1n} - \xi_n)\right).$$

При решении задачи данным методом возникают проблемы, связанные с размерностью массивов данных.

1.6 Итерационный метод расчёта обратной задачи

Запишем систему (1.21) в операторном виде:

$$\begin{cases} U_1(E_\varphi, k_1) = E_\varphi^0(M) + \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) dS_P - E_\varphi(M), & M \in \Omega_1, \\ U_2(E_\varphi, k_1) = \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) dS_P - E_\varphi^p(M), & M \in \Omega_p, \end{cases} \quad (1.22)$$

где $E_\varphi = E_\varphi(M)$, $k_1 = k_1(M)$.

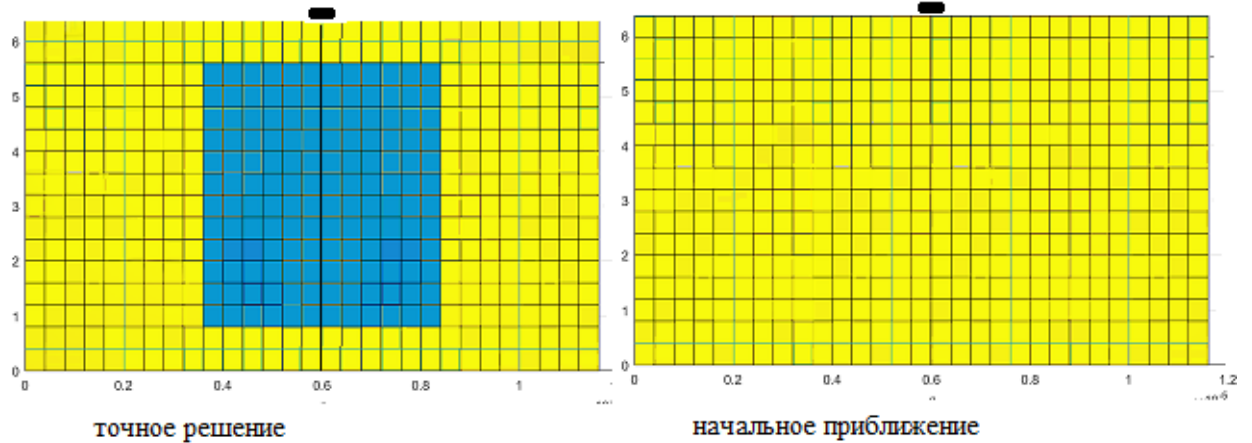


Рис. 1.10: Сечение области Ω_1 , когда неизвестная неоднородность имеет форму цилиндра: слева— точное решение; справа— начальное приближение в итерационном процессе.

Используя априорную информацию о расположении исследуемой неоднородности вводится область $\bar{\Omega}$ достаточно большого размера. Обратная задача является нелинейной, неизвестными являются функции $k_1(P)$ и вторичное поле $E_\varphi(P)$, $P \in \bar{\Omega}$.

Построим итерационный процесс:

1. Зададим начальное приближение $k_1^0(M) = k_0(M)$, $M \in \bar{\Omega}$;
2. Найдем функцию $E_\varphi(M) = E_\varphi^0(M)$, $M \in \bar{\Omega}$, решив уравнение $U_1(E_\varphi^0, k_1^0) = 0$ с использованием стандартных методов;
3. решаем уравнение $U_2(E_\varphi^0, k_1^1) = 0$ с использованием регуляризационного метода Ньютона-Гаусса и находим $k_1^1(M)$, $M \in \bar{\Omega}$;
4. из уравнения $U_1(E_\varphi^1, k_1^1) = 0$ находим $E_\varphi^1(M)$, $M \in \bar{\Omega}$ при $k_1(M) = k_1^1(M)$, $M \in \bar{\Omega}$ и т.д.

Следует заметить, что первый шаг итерационного процесса совпадает с решением обратной задачи в борновском приближении, когда отраженное от неоднородности поле заменяется первичным. Нахождение функции $k_1(M)$ сводится к решению уравнения Фредгольма первого рода:

$$E_\varphi^p(M) = \int_{\Omega_1} \frac{k_1^2(P) - k_0^2(P)}{4\pi} G(M, P) E_\varphi(P) dS_P, \quad M \in \Omega_p.$$

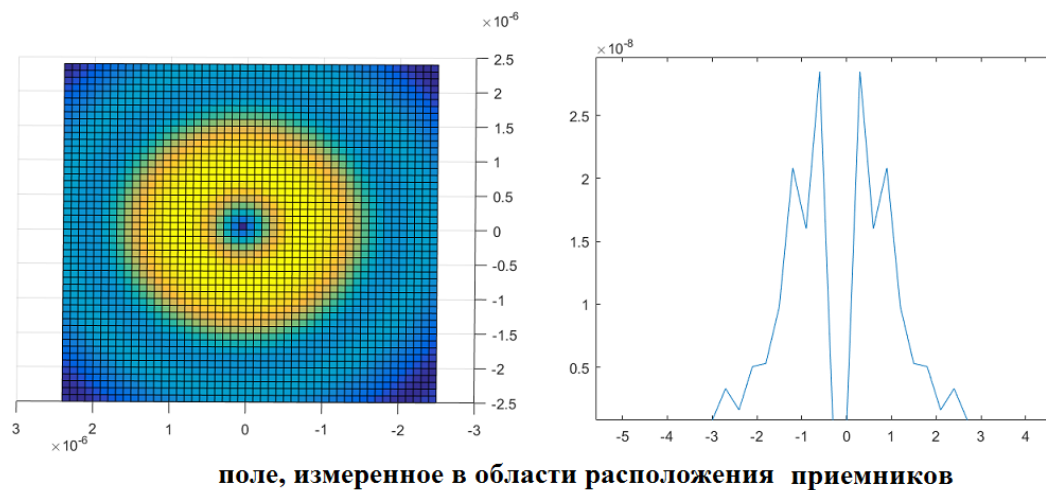


Рис. 1.11



Рис. 1.12

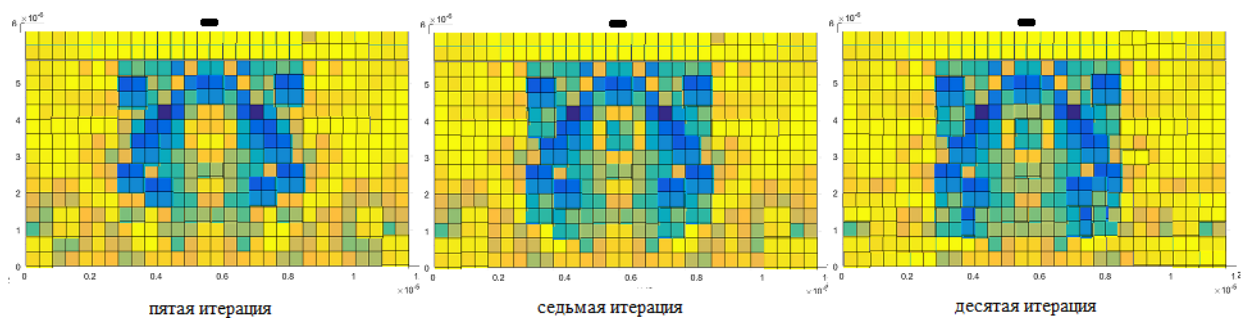


Рис. 1.13

На рисунках 1.11-1.13 приведены результаты работы программы для случая, когда локальная неоднородность представляет собой цилиндр (в сечении прямоугольник) с радиусом основания 3 мкм и высотой 6 мкм, источник представляет собой магнитный диполь на расстоянии 5 мкм, область приемников находится на расстоянии 15 мкм от диполя, относительный показатель преломления $n=1.1$. Область, в которой имелась неоднородность, имеет размеры 9

мкм на 18 мкм, параметр регуляризации $\alpha=0.1$, $k_0 = 1.05 \cdot 10^7 \text{ м}^{-1}$, длина волны источника 0.6 мкм. Результаты численного моделирования показали, что для одночастотного случая при одном источнике область приёмников должна быть достаточно большой в сравнении с размерами неоднородности.

1.7 Программная реализация метода

Для моделирования прямой и обратной задачи рассеяния написаны программы на языках C# и Matlab. На вход программе на языке C# поступают характеристики источника поля и характеристики диэлектрика. Для расчёта функции Грина был написан класс GreenFunc, использующий различные приближения для функции Грина в зависимости от рассматриваемой точки и/или соотношений размеров тела и длины волны. Для решения СЛАУ использовался модуль на языке Matlab, сам процесс перемножения матриц осуществлялся при помощи CUDA. Результаты расчётов по предложенным в первой главе моделям записываются в текстовые файлы, которые используются в качестве входных данных для построения графиков и получения рисунков в Matlab.

Помимо этого было написано прикладное программное обеспечение, позволяющее получить результаты расчётов в графическом виде для построения диаграммы направленности.

1.8 Выводы

В ходе работы было выведено интегральное уравнение относительно компоненты электромагнитного поля E_φ по области диэлектрического тела вращения. Было проанализировано ядро интегрального уравнения и изучены его особенности. Интегральное уравнение было дискретизировано и был создан программный продукт, который численно решает интегральное уравнение. С помощью программного продукта были проведены тесты на специальных формах диэлектрика: шаре, конечном цилиндре, эллипсоиде и торе. С помощью тестов было определено необходимое количество точек для получения устойчивого решения и получены зависимости вторичного поля и дифракционных картин от формы и свойств диэлектрического тела для проверки математической модели. Была поставлена обратная задача и построен итерационный процесс для её решения с использованием регуляризационного метода Ньютона-

Гаусса. С помощью программного продукта были проведены тесты на конечном цилиндре и шаре. С помощью тестов были определены необходимое количество итераций и необходимый параметр регуляризации для получения решения с достаточной точностью.

Результаты данной главы были опубликованы в статье "The dependence of the antenna directional pattern on the body shape" в журнале Computational Mathematics and Modeling.

Глава 2. Исследование дифракции электромагнитного поля на наборе частиц

2.1 Постановка прямой задачи дифракции электромагнитного поля на наборе частиц

В настоящее время измерения лазерной дифракции света массово используются для получения небольших размерных распределений частиц в самых разных научных и технических областях. С помощью данной методики исследуются размеры микроорганизмов в океанской и речной воде, диспергирование порошков лекарственных средств в производстве, скоплений частиц пыли в выбросах продуктов сгорания, осуществляется контроль качества производства цемента и мелких лакокрасочных шаров – см. обзор [7].

В классическом методе каждая частица моделируется с использованием однородной сферы [7]. Лазерный луч освещает частицы, и дифракция света наблюдается в дальней дифракционной зоне – области наблюдения. Угловое распределение интенсивности рассеянного света называется дифракционной картиной. Угол наблюдения θ – это угол отклонения от прямолинейного распространения лазерного луча.

С математической точки зрения лазерный луч представляет собой падающую плоскость монохроматической волны. Обычно длина волны выбирается из видимого спектра излучения. Для корректного применения математических методов, используемых в настоящей работе, необходимо, чтобы частицы имели размеры, совпадающие с длиной волны, или на один порядок больше её. Для более мелких частиц следует использовать приближение Ганса-Дебая, а для более крупных частиц – приближение геометрической оптики.

В классическом методе для реконструкции распределения размеров частиц широко используется следующее интегральное уравнение, см., например, [7] (глава 3) и [33]:

$$\int_0^{\infty} \left(\frac{J_1(kr\theta)}{kr\theta} \right)^2 r^4 \omega(r) dr = I(\theta), \quad (2.1)$$

где θ – угол наблюдения в радианах, может принимать значения от нуля до $\frac{\pi}{6}$, $k = \frac{2\pi}{\lambda}$ – волновое число падающей волны. r – радиус частицы-сферы. Функция $I(\theta)$ описывает дифракционную картину, которая имеет идеальную

круговую симметрию, $J_1(\cdot)$ — функция Бесселя первого рода первого порядка, $\omega(r)$ — распределение частиц по размерам. Ядро интегрального уравнения (2.1) приближённо описывает рассеяние света одной сферой с радиусом r .

Угол θ выражается через соотношение $\frac{x}{z} = \tan\theta \approx \theta$, где x — декартова координата точки наблюдения, z — расстояние от плоскости наблюдения до некоторой области, содержащей все частицы, освещенные лазером. В главе 2 книги [7] даётся обоснование, что большое значение угла $\theta = \pi/6$ можно использовать только для частиц, которые больше длины волны лазера не более чем на 1 порядок. Эритроциты в лазерной эктацитометрии отвечают этому требованию.

Уравнение (2.1) можно использовать только для частиц, имеющих форму сферы. Целью работы было вывести уравнение для исследования эритроцитов, имеющих форму эллиптического диска. Получено уравнение для рассеяния лазерного пучка на эллиптических дисках с размерами полуосей a и b :

$$\int_0^{+\infty} \int_0^{+\infty} a^2 b^2 \left(\frac{J_1 \left(\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2} \right)}{\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}} \right)^2 \omega(a, b) da db = I(x, y), \quad (2.2)$$

где все величины имеют тот же смысл, что и в уравнении (2.1); (x, y) — точка в плоскости наблюдения.

Введём априорные ограничения, позволяющие рассматривать уравнение (2.2) в условиях, близких к реальной практике, когда частицы не могут иметь бесконечно большие или бесконечно малые размеры, а область наблюдения — прямоугольник:

$$\int_{b'}^{b''} \int_{a'}^{a''} a^2 b^2 \left(\frac{J_1 \left(\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2} \right)}{\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}} \right)^2 \omega(a, b) da db = I(x, y), \quad (2.3)$$

$$x \in [x', x''], y \in [y', y''],$$

где a', a'', b', b'' — нижние и верхние границы размеров полуосей рассматриваемых частиц; x', x'', y', y'' — границы области наблюдения. Здесь значения $a', a'', b', b'', x', x'', y', y'', k, z$ считаются априори известными константами.

Постановка прямой задачи: дана функция $\omega(a, b)$ — распределение частиц по размерам в исследуемой области, которая имеет форму прямоугольника, требуется найти функцию $I(x, y)$ из уравнения (2.3).

Обратная задача состоит в вычислении функции $\omega(a, b)$ из уравнения (2.3) с известной правой частью – функцией $I_\delta(x, y)$, измеренной в области прямоугольника $x \in [x', x'']$, $y \in [y', y'']$ с погрешностью δ . Данная задача некорректна поставлена, для её численного решения использовался метод регуляризации Тихонова.

Уравнение (2.3) можно рассматривать как модификацию (2.2). Уравнение (2.3) учитывает априорные данные о верхней и нижней границе размеров рассматриваемых частиц и правая часть вычисляется в некоторой конечной области на плоскости наблюдения.

Основным физическим условием применимости уравнения (2.3) на практике является то, что частицы должны иметь одинаковую и фиксированную ориентацию вдоль параллельных линий. В лазерной эктацитометрии эритроциты ориентированы в одном направлении за счет действия сдвигового потока, поэтому предложенное в данной работе уравнение (2.3) может быть применено непосредственно без какой-либо аппаратной доработки существующих приборов.

Таким образом, предложенное новое уравнение (2.3) позволяет обобщить метод измерения распределения частиц по размерам по данным лазерной дифракции от одномерного до двумерного случая. В случае лазерной эктацитометрии это приведет к более точным и информативным медицинским анализам крови. В то же время это позволит вывести все остальные измерения характеристик дисперсных суспензий и порошков на принципиально новый уровень.

2.2 О существовании и единственности решения интегрального уравнения задачи дифракции на наборе частиц

Рассмотрим интегральное уравнение (2.2) с бесконечными границами интегрирования и бесконечной областью определения функции. Введём функцию $\omega_2(a, b) = a^2 b^2 \omega(a, b)$ и интегральный оператор $A : L_2(\mathbb{R}_+^2) \rightarrow L_2(\mathbb{R}_+^2)$

$$(A\omega_2)(x, y) = \int_0^{+\infty} \int_0^{+\infty} \left(\frac{J_1\left(\frac{k}{z}\sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}\right)}{\frac{k}{z}\sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}} \right)^2 \omega_2(a, b) da db,$$

где \mathbb{R}_+^2 – положительная полуплоскость. Уравнение (2.2) является двумерным уравнением типа свертки Меллина, так как его ядро $K(x, y, a, b) = \frac{J_1\left(\frac{k}{z}\sqrt{x^2a^2+y^2b^2}\right)}{\frac{k}{z}\sqrt{x^2a^2+y^2b^2}}$ зависит только от произведения его аргументов:

$$K(x, y, a, b) = K(xa, yb).$$

Интегрируя ядро уравнения (2.2), используя интеграл Вебера-Шафхейтлина и определение бета-функции, получим выражение

$$\tilde{K}(s_1, s_2) = \frac{\Gamma\left(\frac{1}{4} + i \cdot \frac{s_1}{2}\right) \Gamma\left(\frac{1}{4} + i \cdot \frac{s_2}{2}\right)}{2} \cdot \frac{2^{-2+i \cdot (s_1+s_2)} \Gamma(2 - i \cdot (s_1 + s_2))}{\Gamma^2\left(\frac{3}{2} - i \cdot \frac{(s_1+s_2)}{2}\right) \Gamma\left(2.5 - i \cdot \frac{(s_1+s_2)}{2}\right)},$$

где $s_1 = xa, s_2 = yb$.

Для уравнения (2.2) справедлива теорема о свертке: преобразование Меллина свертки является произведением преобразования Меллина функции ядра и функции решения.

$$\tilde{K}(s_1, s_2) \cdot \tilde{\omega}_2(-s_1, -s_2) = \tilde{I}(s_1, s_2), \quad s_1, s_2 \in \mathbb{R},$$

где символы с волнами обозначают преобразование Меллина соответствующих функций.

В статье [33] приведены аналогичные формулы, но только в случае одномерного уравнения (2.1). В книге [34] описана общая методика анализа и регуляризации уравнений сверточного типа. Как видим, выражение $\tilde{K}(s_1, s_2)$ является произведением функций, которые нигде не равны нулю: $\tilde{K}(s_1, s_2) \neq 0$ для любых $s_1, s_2 \in \mathbb{R}$.

Будем искать решения уравнения (2.2) в $L_2(\mathbb{R}_+^2)$, в этом пространстве известно, что преобразование Меллина переводит функции единственным образом из $L_2(\mathbb{R}_+^2)$ в $L_2(\mathbb{R}^2)$. Путем прямого интегрирования можно проверить, что ядро $K(s_1, s_2) \in L_1(\mathbb{R}_+^2)$. Затем, по известному свойству преобразования Меллина:

$$\begin{aligned} \tilde{K}(s_1, s_2) &\in L_\infty(\mathbb{R}^2), \quad \tilde{\omega}_2(s_1, s_2) \in L_2(\mathbb{R}^2), \\ \tilde{K}(s_1, s_2) \cdot \tilde{\omega}_2(s_1, s_2) &= \tilde{I}(s_1, s_2) \in L_2(\mathbb{R}^2). \end{aligned}$$

Используя обратное преобразование Меллина, приходим к выводу, что $I(s_1, s_2) \in L_2(\mathbb{R}_+^2)$. То есть интегральный оператор A действует из $L_2(\mathbb{R}_+^2)$ в $L_2(\mathbb{R}_+^2)$.

Утверждение: уравнение (2.2) имеет единственное решение.

Доказательство:

Предположим, что для уравнения (2.2) существует два решения: ω'_2 и ω''_2 . Тогда функция $\omega_0 = \omega''_2 - \omega'_2$ является решением уравнения:

$$\int_0^{+\infty} \int_0^{+\infty} K(s_1, s_2) \omega_0(s_1, s_2) ds_1 ds_2 = 0.$$

Используя прямое преобразование Меллина, получим:

$$\tilde{K}(s_1, s_2) \cdot \widetilde{\omega_{zero}}(-s_1, -s_2) = 0,$$

так как $\tilde{K}(s_1, s_2)$ отлична от нуля во всех точках \mathbb{R}_+^2 , следовательно решение однородной задачи $\omega_0(-s_1, -s_2)$ равняется нулю и $\omega'_2 = \omega''_2$, то есть решение уравнения (2.2) единственно. Утверждение доказано.

Выше рассматривалось уравнение (2.3), аналогичное уравнению (2.2), но в конечной области. Ограничение области наблюдения прямоугольником с точки зрения общей теории можно рассматривать как внесение ошибок в правую часть $I(x, y)$, так как функция $I(x, y)$ не может быть измерена в области, окружающей со всех сторон исследуемый образец.

Для уравнений типа свертки существуют специальные регуляризирующие операторы, основанные на модификации обратного преобразования Меллина, см. например, [34]. Однако в данной главе будем использовать классическую регуляризацию Тихонова ввиду того, что она позволяет выбирать любые границы области наблюдения. Это важно, ведь в натуральных экспериментах правая часть измеряется не в прямоугольнике, а только на небольшом участке неправильной формы.

2.3 Численный метод восстановления функции распределения частиц по размерам

Рассмотрим уравнение (2.3). Введем интегральный оператор $A : L_2([a', a''] \times [b', b'']) \rightarrow L_2([x', x''] \times [y', y''])$ в прямоугольнике:

$$(A\omega)(x, y) = \int_{b'}^{b''} \int_{a'}^{a''} a^2 b^2 \left(\frac{J_1\left(\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}\right)}{\frac{k}{z} \sqrt{x^2 a^2 + y^2 b^2}} \right)^2 \omega(a, b) da db.$$

Ядро этого оператора непрерывно. Оператор A — компактный и непрерывный.

Рассмотрим операторное уравнение:

$$(A\omega)(x, y) = I(x, y),$$

$$\omega(a, b) \in L_2([a', a''] \times [b', b'']), \quad I(x, y) \in L_2([x', x''] \times [y', y''])$$

Определим значения всех констант:

$$k = \frac{2\pi}{\lambda}, \quad \lambda = 0.63,$$

$$a' = b' = 0, \quad a'' = b'' = 15,$$

$$x' = y' = 0, \quad \frac{x''}{z} = \frac{y''}{z} = \frac{\pi}{10},$$

$$z = 5 \cdot 10^3.$$

Все значения, используемые здесь, приведены в микронах и взяты при проведении реального эксперимента. На выбор z и k влияет только масштабирование характеристических величин. Область возможных значений изменения длины эритроцитов обозначим как $\omega(a, b)$. Изучение изменения размеров эритроцитов в настоящее время служит основным параметром в лазерной эктацитометрии.

Используем классический метод регуляризации Тихонова для численного решения уравнения (2.3). Так как $\omega(a, b) \geq 0$ будем искать только неотрицательные решения ω_α :

$$\omega_\alpha = \operatorname{argmin}_{[a', a''] \times [b', b'']} \|A\omega - I_\delta\|_{L_2}^2 + \alpha \|\omega\|_{L_2}^2 \quad \text{при } \omega \geq 0, \quad (2.4)$$

где $I_\delta(x, y)$ — известная функция, измеренная в эксперименте, $\delta = \|I - I_\delta\|_{L_2}$, $\alpha > 0$ — параметр регуляризации.

Для минимизации функционала были использованы метод внутренней точки и метод проекции градиента. Метод внутренней точки показал лучшие результаты при обработке реальных образцов крови, проводилось их сравнение с медицинской диагностикой образцов крови, полученных другими методами.

Для численной реализации предложенного метода введем единую сетку для значений переменных x, y с количеством точек N вдоль каждой оси:

$$x_i = x' + \frac{i-1}{N-1} \cdot (x'' - x'), \quad y_j = y' + \frac{j-1}{N-1} \cdot (y'' - y').$$

Выпишем дискретный аналог оператора A и обозначим его A_h :

$$A_h \omega_h = \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^M \frac{(b'' - b')}{M-1} \frac{(a'' - a')}{M-1} a_m^2 b_n^2 \left(\frac{J_1 \left(\frac{k}{z} \sqrt{x_i^2 a_m^2 + y_j^2 b_n^2} \right)}{\frac{k}{z} \sqrt{x_i^2 a_m^2 + y_j^2 b_n^2}} \right)^2 \omega(a_m, b_n),$$

$$a_m = a' + \frac{m-1}{M-1} \cdot (a'' - a'), \quad b_n = b' + \frac{n-1}{M-1} \cdot (b'' - b'),$$

правая часть $-I_{\delta_h}$. Тогда:

$$(A_h^T A_h + \alpha E) \omega_h = A^T I_{\delta_h}, \quad (2.5)$$

где E — единичная матрица, а $\alpha > 0$ — параметр регуляризации. (2.5) сводится к системе линейных уравнений, которая была решена с использованием стандартных функций из Matlab. Так как измельчение сетки приводит к большим размерам системы линейных уравнений, (2.5) была решена методом внутренней точки:

$$\underset{\omega_h}{\operatorname{argmin}} \quad 0.5 \cdot \omega_h^T (A_h^T A_h + \alpha E) \omega_h - I_{h_\delta}^T A_h \omega_h, \quad \text{при } \omega \geq 0.$$

Каждая точка x_i, y_j добавляет в систему одно уравнение. Следовательно, чтобы записать изначально двумерный набор величин в одномерном формате, был введен новый индекс:

$$l = i + N \cdot (j - 1).$$

Таким образом удаётся уменьшить размеры матрицы: $\dim A_h = N^2 \times M^2$, и $\dim \omega_h = M^2 \times 1$, $\dim I_{h_\delta} = N^2 \times 1$.

Параметр регуляризации α был выбран в соответствии с принципом обобщенной невязки [32].

2.4 Результаты численных расчётов и их практическое применение

Для проверки предложенного численного метода использовались 3 функции распределения эритроцитов, которые используются в лазерной эктацитометрии:

$$\omega_s(a, b) = p_{s1} \cdot e^{-\frac{(a-A_1)^2 + (b-B_1)^2}{\sigma_1^2}} + p_{s2} \cdot e^{-\frac{(a-A_2)^2 + (b-B_2)^2}{\sigma_2^2}}, \quad s = 1, 2, 3;$$

$$p_{s1} = \begin{cases} 0.2, & s = 1; \\ 0.5, & s = 2; \\ 0.8, & s = 3; \end{cases} \quad p_{s2} = \begin{cases} 0.8, & s = 1; \\ 0.5, & s = 2; \\ 0.2, & s = 3; \end{cases}$$

$$A_1 = 4, \quad B_1 = 4, \quad A_2 = 6.3, \quad B_2 = 2.5,$$

$$\sigma_1 = 0.8, \quad \sigma_2 = 0.8.$$

Значения p_1, p_2 безразмерны, остальные значения даны в микронах. Функции $\omega_s(a, b)$ представляет собой сумму двух выражений, каждое из которых описывает фракции эритроцитов, вытянутых по-разному. Внутри каждой фракции существует некоторая неоднородность, обусловленная шириной нормального распределения.

Рассмотрен случай, когда $s = 2$ (рисунок 2.1). Значения $(A_1, B_1), (A_2, B_2)$ являются центрами двух гауссовых функций, σ_1 и σ_2 соответствуют их ширине. Выбор $A_1 = B_1$ соответствует реальному случаю, при которой некоторые клетки больны и совсем не удлиняются. Часть таких твердых клеток имеется при серповидно-клеточной анемии, сфероцитозе, тропической малярии и ряде других социально значимых заболеваний, см. [35]. Остальные клетки нормальные и удлиняются в соответствии со значением давления, приложенного к жидкости. Выберем $A_2/B_2 = 2.5$ как имитацию типичного значения давления в эктацитометре Rheoscan, которое рассмотрим в следующем разделе.

При этом значении s , функция распределения содержит два компонента с равными весами $0.5 = p_{21} = p_{22}$. Результаты в остальных случаях были в целом аналогичны.

Показаны результаты применения этого метода на рисунках 2.1, 2.2, 2.3. На рисунке 2.1 показано точное решение, которое было экспериментально получено и с которым сравнивались рисунки 2.2 и 2.3, полученные численными методами, когда в правую часть I_{δ_n} был добавлен шум с фиксированным процентным значением $100\% \cdot \frac{|I_{h\delta} - I_h|}{I_h}$ в каждой точке, сгенерированный случайным образом. На рисунках 2.2 и 2.3 значение N было равно 50, а M равно 200, а максимальный угол наблюдения составлял $\pi/10$.

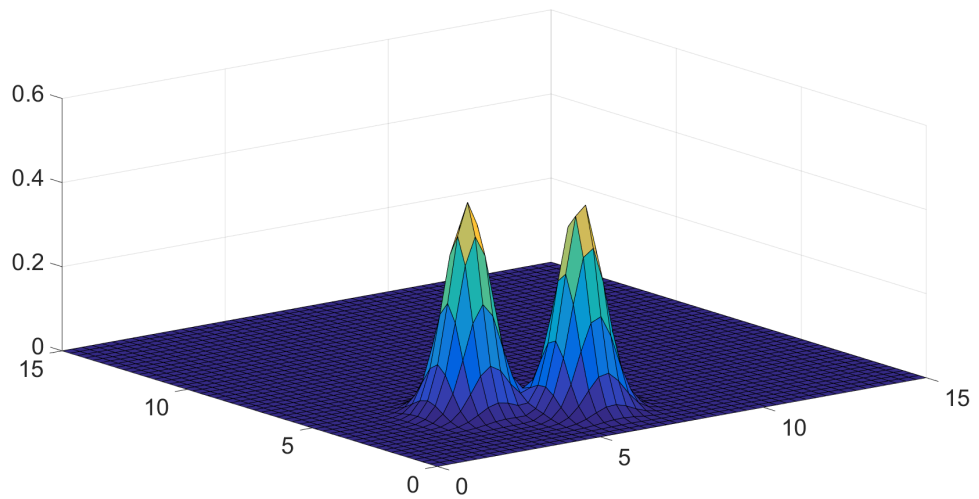


Рис. 2.1: Точное распределение $\omega(a, b)$.

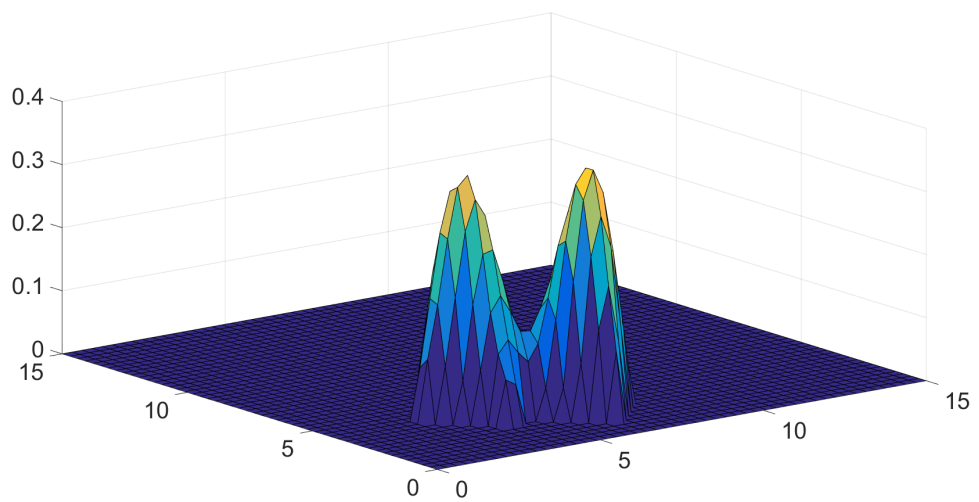


Рис. 2.2: Результат работы метода (2.4) с добавлением 1% погрешности.

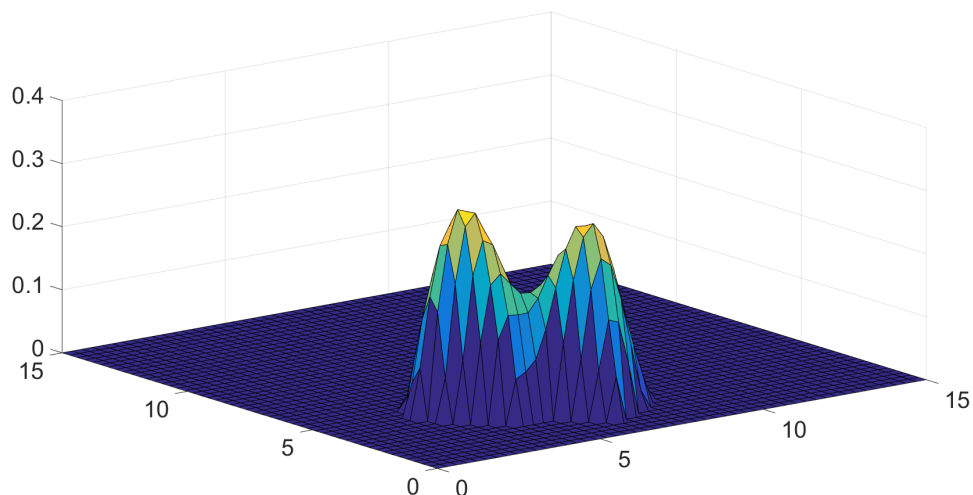


Рис. 2.3: Результат работы метода (2.4) с добавлением 10% погрешности.

В современных лазерных измерителях частиц шум значительно снижается за счет использования точных датчиков, вакуумных камер и т. д. Однако в эктацитометрии, которая служит основным приложением на данный момент, значение шума может быть больше, чем 1%. Рисунок 2.2 содержит результаты численных расчётов (2.4) со случайным шумом, равным 1%, а рисунок 2.3– 10%. Параметр регуляризации α был найден по общему принципу невязки и $\alpha = 0.01$ в случае шума в 1%, $\alpha = 0.1$ в случае шума 10%.

Предложенный численный метод позволяет восстановить решение $\omega(a, b)$ с внесенными погрешностями в 1% и 10%, вершины на графиках и значения их ширины σ_1, σ_2 восстанавливаются с приемлемой точностью в обоих случаях. Соотношение этих пиков $p_{21} : p_{22} \approx 0.9 - 0.99$ составляет как в случае 10% шума, так и в случае 1% шума.

Для экспериментальной проверки предложенного метода был использован лазерный эритроцитарный эктацитометр Rheoscan [36], имеющийся в лаборатории биомедицинской фотоники физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. В устройстве создается сдвиговой поток, ориентирующий и удлиняющий эритроциты. Лазерный луч освещает удлиненные частицы, а свет, рассеянный под небольшими углами, записывается на ПЗС-матрицу. Максимальный угол обзора составляет около 7 градусов. Разрешение камеры — 640 на 480, динамический диапазон — около 1:100.

Кровь здорового донора 29-летнего мужчины использовалась с его добровольного согласия.

В случае серповидноклеточной анемии, а также ряда других заболеваний, некоторые из клеток являются жесткими и вообще не растягиваются в сдвиговом потоке, см., например, [35]. Чтобы смоделировать эту ситуацию, ранее известная часть клеток крови была обработана глутаровым альдегидом. Это вещество фиксирует цитоскелет эритроцитов и делает их жесткими. Остальные эритроциты остались в норме. Таким образом, была получена смесь твердых и нормальных клеток, а пропорция известна заранее. Это позволило проводить тестовые эксперименты с целью проверки предложенного в данной статье подхода на практике.

На рисунке 2.4 показана дифракционная картина, измеренная в реальном эксперименте в случае, когда смесь клеток содержала равное количество жестких и нормальных эритроцитов. Видно, что в центре снимка есть темное пятно, которое поглощает прямой лазерный луч. Интенсивность формально принимает значения от 0 до 255. По бокам картины интенсивность настолько мала, что в памяти компьютера она записывается как константа 7, что означает, что ее нельзя использовать в качестве входных данных в нашей программе. Для того чтобы извлечь полезную часть сигнала, были выбраны те точки, где интенсивность была от 15 до 210. Благодаря симметрии изображения относительно центральной точки можно было выбрать любую четверть изображения. Была выбрана нижняя левая четверть, так как в ней не было световой вспышки и других явных дефектов.

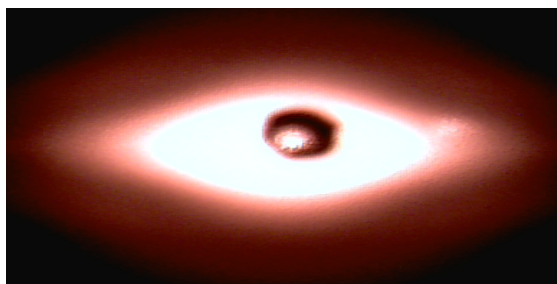


Рис. 2.4: Дифракционная картина с прибора Rheoscan, соответствующая суспензии жестких и нормальных эритроцитов в соотношении 1 к 1.

В эктацитометрии используется стандартный алгоритм обработки изображений, который позволяет вычислить среднее значение удлинения эритроцитов по заданной дифракционной картине. Алгоритм использует набор точек с равной интенсивностью, который называется кривой изоинтенсивности. В случае круглых частиц эта кривая представляет собой окружность. Когда клетки

представляют собой удлинённые сфероиды, эта кривая также удлиняется и становится примерно эллипсом. На практике используется эллипс наилучшего соответствия. Соотношение осей этого эллипса считается равным среднему удлинению частиц. Этот подход применяется во всех коммерчески доступных в настоящее время эктацитометрах [37], включая Rheoscan.

Однако это упрощение. Алгоритм точен только в том случае, когда абсолютно все эритроциты удлинены равномерно. Есть фракции более твердых и более мягких клеток даже в крови здорового человека, см. [35]. Метод, основанный на регуляризации, предложенный в данной работе, позволяет получить двумерное распределение $\omega(a, b)$ без упрощения, а также более точно рассчитать среднее удлинение (a/b) .

Обозначим случай «А», когда в Rheoscan измеряли только затвердевшие эритроциты, обработанные глутаральдегидом. Такие клетки вообще не удлиняются. Как алгоритм регуляризации, так и классический подход эктацитометрии, примененный к одним и тем же изображениям, дали $(a/b) = 1.0$ на всех доступных значениях давления. Это подтверждает, что глутаровый альдегид действительно сделал клетки полностью жесткими.

Пусть «В» обозначает случай, когда были только нормальные клетки. Рассмотрим значение давления 5 Па. В программе Rheoscan дифракционные изображения перечисляются от 1 до 100, соответствующих убывающему значению давления, приложенному к жидкости в измерительной камере. Значение давления 5 Па соответствует изображению под номером 30. При этом значении классический подход эктацитометрии дал $(a/b) = 2.1$ и алгоритм регуляризации $(a/b) = 2.0$. Полное сравнение регуляризации и стандартного алгоритма эктацитометрии приведено на рисунке 2.5 слева. Видно, что два независимых подхода дают близкие результаты.

Наконец, пусть «С» обозначает случай, когда смешиваются нормальные и затвердевшие клетки в пропорции один к одному. Были взяты 3 мкл жестких клеток и 3 мкл нормальных клеток, чтобы сохранить количество клеток в камере неизменным, т.е. 6 мкл эритроцитов.

Поэтому простым, хотя и не точным предсказанием среднего значения удлинения при том же давлении 5 Па является $0.5 \cdot 1.0 + 0.5 \cdot 2.0 = 1.5$. Это связано с тем, что удлинение нормальных клеток известно, равное 2.0, и затвердевших клеток, равное 1.0. В этом случае, используя алгоритм регуляри-

зации, было получено $(a/b) = 1.35$, а с использованием стандартного алгоритма эктацитометрии – $(a/b) = 1.27$. Общее сравнение приведено на рисунке 2.5 справа.

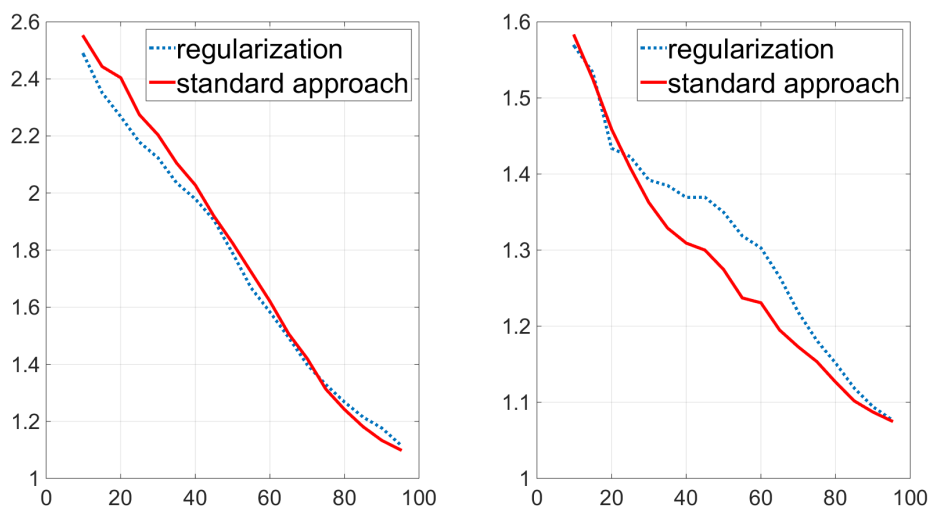


Рис. 2.5: Сплошная линия показывает среднее значение (a/b) , полученное путем регуляризации. Пунктирная линия показывает то же значение, полученное с помощью стандартного метода эктацитометрии. Случай «В» слева, он соответствует нормальным клеткам. Случай «С» справа, он соответствует смещению нормальных и жестких клеток в пропорции 1 к 1.

В целом, значение найденного (a/b) с использованием метода регуляризации отличалось от значения, обнаруженного стандартным алгоритмом эктацитометрии, менее чем на 10% во всех случаях и для всех доступных значений давления в жидкости.

2.5 Программная реализация методов

Для реализации численных методов были написаны программы на языках С# и Matlab. В качестве входных данных программе для решения прямой задачи задаются параметры распределения частиц по размерам и тип этого распределения. Для решения обратной задачи в качестве входных данных задаётся массив, содержащий информацию о пикселях изображения дифракционной картины и размеры области измерения. Для решения СЛАУ использовался модуль на языке Matlab, сам процесс перемножения матриц осуществлялся при помощи CUDA. Результаты расчётов по предложенным в первой главе моделям

записываются в текстовые файлы, которые используются в качестве входных данных для построения графиков и получения рисунков в Matlab.

2.6 Выводы

Предложена математическая модель восстановления распределения частиц по размерам. Выписано интегральное уравнение Фредгольма I рода, которое связывает распределение частиц по размерам с измерением интенсивности света в области наблюдения. Доказана единственность решения интегрального уравнения в $L_2(\mathbb{R}_+^2)$. Обратная задача сведена к минимизации функционала, при решении которой использовался метод регуляризации Тихонова. Численно показано, что распределения частиц в их двух характерных размерах могут быть реконструированы из соответствующих дифракционных картин с добавлением шума. При лазерной эктацитометрии эритроцитов предлагаемый метод дает важную медицинскую информацию о наличии жестких клеток в крови пациентов.

Результаты данной главы опубликованы в статье "Numerical reconstruction of two-dimensional particle size distributions from laser diffraction data" в журнале *Inverse Problems in Science and Engineering*.

Глава 3. Методы восстановления параметров распределения частиц по размерам на основе лазерной дифрактометрии

3.1 Метод фотометрии дифракционной картины вблизи первого минимума

Рассмотрим набор частиц, которые характеризуются функцией $\omega(r)$ – распределение частиц по размерам. В области наблюдений задана функция $I(\theta)$ – угловое распределение интенсивности света. В прямой задаче необходимо вычислить $I(\theta)$ по известной функции $\omega(r)$.

В обратной задаче предполагается, что исследуемые частицы освещены лазером с известной длиной волны, и получена дифракционная картина, из которой можно вычислить угловое распределение интенсивности света $I(\theta)$. По известной $I(\theta)$ требуется найти $\omega(r)$. Дифракция измеряется в дальней зоне в малых углах (примерно до 15–25 градусов отклонения от направления лазерного луча в зависимости от постановки задачи). Решению этой обратной задачи в общем виде посвящено много работ (см., например, обзор [9]). Существуют приборы, известные как лазерные дифрактометры, лазерные гранулометры, или, в английской литературе, laser particle sizers [20].

Хотя производители не раскрывают некоторые особенности своих приборов, в целом все они следуют одному и тому же принципу. Обратная задача сводится к решению интегрального уравнения Фредгольма первого рода следующего вида:

$$\int_{r_1}^{r_2} \tilde{I}(r, \theta) \omega(r) dr = I(\theta),$$

где $\omega(r)$ – искомое распределение частиц по размерам. Функция $\tilde{I}(r, \theta)$ описывает угловое распределение интенсивности света, рассеянного на одной круглой или сферической частице с радиусом r . Функция $I(\theta)$ есть угловое распределение интенсивности света, рассеянного на всем ансамбле частиц. Эта функция измеряется экспериментально. Данная задача считается некорректно поставленной в том смысле, что её решение неустойчиво и сильно зависит от точности измерений [38]. Для её решения применяют различные методы регуляризации [31, 39].

Если в указанном интегральном уравнении заменить интеграл на интегральную сумму с конечным числом слагаемых, а также ввести конечный набор углов наблюдения θ_j , получим систему линейных алгебраических уравнений:

$$\sum_{i=1}^N \tilde{I}(r_i, \theta_j) p_i = I_j, \quad j = \overline{1, M},$$

где $p_i = p(r_i)$ обозначает вероятность того, что радиус эритроцита равен r_i , $I_j = I(\theta_j)$ обозначает интенсивность света, рассеянного под углом равным θ_j . Решая эту систему уравнений, в принципе можно найти всю функцию распределения эритроцитов по размерам, но для этого понадобится измерение распределения интенсивности света в широкой области дифракционной картины. Если же ограничиться измерением интенсивности лишь в двух углах (в темном кольце и в светлом кольце дифракционной картины), то можно найти первые два момента функции распределения эритроцитов по размерам [23].

На рисунке 3.1(б) изображена типичная дифракционная картина, соответствующая рассеянию лазерного пучка с длиной волны 650 нм на влажном мазке эритроцитов. Типичный вид мазка крови под микроскопом показан на рисунке 3.1(а). В центре дифракционной картины всегда наблюдается характерное круглое светлое пятно, по мере удаления от центра видно темное кольцо, ещё дальше светлое кольцо, и так далее темные и светлые кольца чередуются друг с другом. В целом структура напоминает известную картину Эйри (картину рассеяния плоской волны на круглом отверстии) [23]. Видность v такой картины определяется формулой [7]:

$$v = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{max} + I_{min}}, \quad (3.1)$$

где I_{min} – значение интенсивности в первом минимуме дифракционной картины, а I_{max} – значение интенсивности в последующем максимуме дифракционной картины. Видность дифракционной картины можно использовать для оценки разброса частиц по размерам.

В работах [23–25] эритроциты моделировались круглыми дисками. В настоящей главе обобщается теория, рассматривая частицы более сложных форм.

Сначала представим теоретическую модель, описывающую рассеяние лазерного пучка на частицах эллиптической формы со случайными ориентациями в плоскости предметного стекла. Затем введем меру асимметрии частиц

произвольной формы. Наконец, опишем численные расчеты, направленные на проверку теории.

3.1.1 Рассеяние лазерного пучка на ансамбле эллиптических дисков

На рис. 3.1 показаны вид мазка крови под микроскопом и картина рассеяния лазерного пучка на нём (дифракционная картина). Видно, что эритроциты отличаются друг от друга по размерам и формам. Типичная дифракционная картина обладает круговой симметрией и представляет собой систему концентрических темных и светлых колец. Известно, что радиус первого темного кольца определяет средний размер эритроцита на мазке крови, а отношение яркости первого темного и первого светлого колец связано с разбросом клеток по размерам [25]. Возникает вопрос, как влияет различие форм эритроцитов на дифракционную картину. Анализ этого вопроса посвящён текущий параграф. Основное внимание уделяется расчету видности дифракционной картины, которая возникает при рассеянии лазерного пучка на ансамбле частиц, отличающихся друг от друга как по размерам, так и по формам.

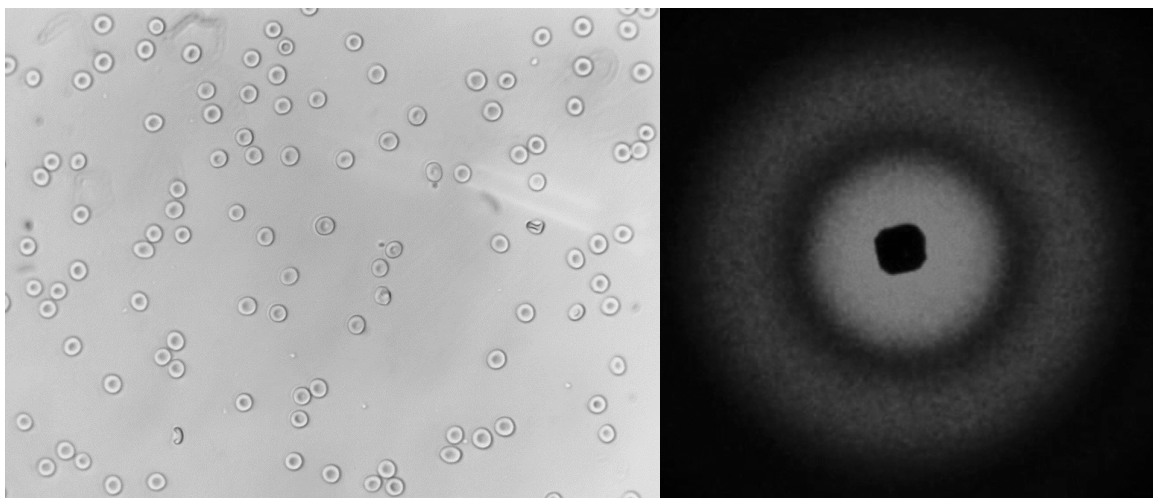


Рис. 3.1: Вид мазка крови под микроскопом (а) и картина рассеяния лазерного пучка на мазке крови (б).

Будем моделировать эритроцит на мазке крови плоским эллиптическим диском. Рассеяние лазерного пучка на таком диске описывается формулой [25]

$$I = I_0 \cdot |\gamma|^2 \cdot \left(ab \frac{k}{z} \right)^2 \cdot \left[\frac{J_1(q)}{q} \right]^2. \quad (3.2)$$

Здесь I_0 – интенсивность падающего пучка, $|\gamma|^2$ – параметр, определяемый толщиной диска и его оптической плотностью, a и b – размеры полуосей диска, k – волновое число световой волны, z – расстояние от мазка крови до экрана наблюдения, $J_1(q)$ – функция Бесселя первого порядка. Аргумент этой функции определяются формулой

$$q = \frac{k}{z} \sqrt{a^2 x^2 + b^2 y^2}, \quad (3.3)$$

где x, y – декартовы координаты точки на экране наблюдения. Формулы (3.2), (3.3) описывают распределение интенсивности света в той части экрана наблюдения, которая лежит за пределами прямого лазерного пучка. Оси координат на экране наблюдения направлены параллельно осям симметрии диска.

Интенсивность света в центре дифракционной картины (далее, ДК) найдем по формулам (3.2), (3.3), полагая $x \rightarrow 0, y \rightarrow 0$. Учитывая асимптотику функции Бесселя [40], получим

$$I(0) = \frac{1}{4} I_0 \cdot |\gamma|^2 \cdot \left(ab \frac{k}{z} \right)^2. \quad (3.4)$$

Величину $I(0)$ удобно использовать в качестве масштаба интенсивности света в ДК. Интенсивность света в произвольной точке ДК, нормированная на интенсивность центрального дифракционного максимума, определяется формулой

$$\frac{I}{I(0)} = \left[\frac{2J_1(q)}{q} \right]^2.$$

Здесь величина q определяется формулой (3.3).

В области первого минимума интенсивности света на ДК функцию Бесселя можно аппроксимировать линейной функцией [40]

$$J_1(q) = \beta \cdot (q - q_1).$$

Здесь

$$\beta = -0.4, \quad q_1 = 3.82. \quad (3.5)$$

В этой области распределение нормированной интенсивности света приобретает вид

$$\frac{1}{4\beta^2} \frac{I}{I(0)} = \left(1 - \frac{q_1}{q} \right)^2. \quad (3.6)$$

Допустим, что рассматриваемый эллиптический диск характеризуется малым эксцентриситетом (т. е. мало отличается от круглого диска). В этом случае

размеры полуосей диска можно представить в виде

$$a = a_0 \cdot (1 + \varepsilon_2), \quad b = a_0 \cdot (1 - \varepsilon_2). \quad (3.7)$$

Здесь ε_2 – малый безразмерный параметр, такой что

$$|\varepsilon_2| \ll 1. \quad (3.8)$$

Подставив (3.7) в (3.3) и учитывая (3.8), получим приближенное выражение для величины q , а именно,

$$q = \frac{k}{z} a_0 \sqrt{x^2 + y^2} \cdot \left(1 + \varepsilon_2 \cdot \frac{x^2 - y^2}{x^2 + y^2} \right). \quad (3.9)$$

Формулы (3.5), (3.6), (3.9) описывают рассеяние лазерного пучка на эллиптическом диске с малым эксцентриситетом.

Теперь предположим, что оси симметрии диска повернуты на некоторый угол φ относительно декартовых осей координат на экране наблюдения. Тогда координаты x, y в формуле (3.9) следует заменить на новые координаты в соответствии с правилом

$$x \rightarrow x \cos \varphi + y \sin \varphi, \quad y \rightarrow -x \sin \varphi + y \cos \varphi. \quad (3.10)$$

При этом выражение для величины q приобретает вид

$$q = \frac{k}{z} a_0 \sqrt{x^2 + y^2} \cdot \left[1 + \varepsilon_2 \cdot \frac{(x^2 - y^2) \cdot \cos 2\varphi + 2xy \cdot \sin 2\varphi}{x^2 + y^2} \right]$$

или

$$q = \sqrt{g} \cdot \left[1 + \varepsilon_2 \cdot \frac{h \cdot \cos 2\varphi + 2uv \cdot \sin 2\varphi}{g} \right], \quad (3.11)$$

где введены величины

$$u = \frac{ka_0}{z} x, \quad v = \frac{ka_0}{z} y \quad (3.12)$$

и

$$g = u^2 + v^2, \quad h = u^2 - v^2. \quad (3.13)$$

Из формул (3.8), (3.11) следует, что величину q_1/q можно приближенно записать в виде

$$\frac{q_1}{q} = \frac{q_1}{\sqrt{g}} - \varepsilon_2 \frac{q_1}{\sqrt{g}} \cdot \frac{h \cdot \cos 2\varphi + 2uv \cdot \sin 2\varphi}{g}. \quad (3.14)$$

Подставив (3.14) в (3.6), получим

$$\frac{1}{4\beta^2} \frac{I}{I(0)} = \left(1 - \frac{q_1}{\sqrt{g}}\right)^2 + 2\varepsilon_2 \frac{q_1}{\sqrt{g}} \cdot \left(1 - \frac{q_1}{\sqrt{g}}\right) \frac{h \cdot \cos 2\varphi + 2uv \cdot \sin 2\varphi}{g} + \left[\varepsilon_2 \frac{q_1}{\sqrt{g}} \cdot \frac{h \cdot \cos 2\varphi + 2uv \cdot \sin 2\varphi}{g}\right]^2. \quad (3.15)$$

Формула (3.15) описывает рассеяние лазерного пучка на произвольно ориентированном эллиптическом диске с малым эксцентриситетом.

Теперь предположим, что угол поворота эллиптического диска относительно осей координат есть случайная величина с распределением плотности вероятности

$$\omega(\varphi) = \frac{1}{2\pi}.$$

Это означает, что все ориентации диска равновероятны. Усредняя выражение (3.15) по углу φ , получим

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_\varphi}{I(0)} = \left(1 - \frac{q_1}{\sqrt{g}}\right)^2 + \frac{1}{2} \varepsilon_2^2 \cdot \left(\frac{q_1}{\sqrt{g}}\right)^2. \quad (3.16)$$

При выводе (3.16) учтены формулы (3.13), а также то, что

$$\langle \cos 2\varphi \rangle_\varphi = \langle \sin 2\varphi \rangle_\varphi = \langle \sin 4\varphi \rangle_\varphi = 0, \quad \langle \cos^2 2\varphi \rangle_\varphi = \langle \sin^2 2\varphi \rangle_\varphi = \frac{1}{2}.$$

Итак, формула (3.16) описывает рассеяние лазерного пучка на хаотически ориентированном эллиптическом диске с малым эксцентриситетом.

Предположим далее, что параметр ε_2 , характеризующий эксцентриситет диска, есть случайная величина с характеристиками

$$|\varepsilon_2| \ll 1, \quad \langle \varepsilon_2 \rangle = 0, \quad \langle \varepsilon_2^2 \rangle = \sigma_2^2. \quad (3.17)$$

Тогда, усредняя выражение (3.16) по параметру ε_2 , получим

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon}}{I(0)} = \left(1 - \frac{q_1}{\sqrt{g}}\right)^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2 \cdot \left(\frac{q_1}{\sqrt{g}}\right)^2. \quad (3.18)$$

Формула (3.18) описывает рассеяние лазерного пучка на хаотически ориентированных эллиптических дисках со случайным эксцентриситетом. В этой формуле параметр g определяется выражениями (3.12), (3.13). Используя эти формулы, получим

$$\sqrt{g} = \frac{ka_0}{z} \sqrt{x^2 + y^2}. \quad (3.19)$$

Здесь величина a_0 характеризует размер эллиптического диска.

Допустим теперь, что параметр a_0 , характеризующий размер эллиптического диска, есть также случайная величина. Определим эту величину формулой

$$a_0 = R_0 \cdot (1 + \varepsilon_1). \quad (3.20)$$

Здесь величина R_0 характеризует средний размер эллиптических дисков, а параметр ε_1 есть случайная величина с характеристиками

$$|\varepsilon_1| \ll 1, \quad \langle \varepsilon_1 \rangle = 0, \quad \langle \varepsilon_1^2 \rangle = \sigma_1^2. \quad (3.21)$$

Формулы (3.21) означают, что неоднородность ансамбля эллиптических дисков, моделирующих эритроциты на мазке крови, относительно мала. Дисперсия (разброс) размеров эритроцитов характеризуется величиной σ_1^2 .

Подставляя (3.20) в (3.19), получим

$$\sqrt{g} = (1 + \varepsilon_1) \frac{kR_0}{z} \sqrt{x^2 + y^2}.$$

Отсюда

$$\frac{q_1}{\sqrt{g}} = \frac{q_1}{(1 + \varepsilon_1) \frac{kR_0}{z} \sqrt{x^2 + y^2}}$$

или

$$\frac{q_1}{\sqrt{g}} = \frac{P_0}{1 + \varepsilon_1}, \quad (3.22)$$

где

$$P_0 = \frac{q_1 z}{kR_0 \sqrt{x^2 + y^2}}.$$

Подставив (3.22) в (3.18), получим

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon}}{I(0)} = \left(1 - \frac{P_0}{1 + \varepsilon_1}\right)^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2 \cdot \left(\frac{P_0}{1 + \varepsilon_1}\right)^2.$$

Учитывая (3.21), представим приближенное выражение в виде

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon}}{I(0)} = (1 - P_0 + P_0 \varepsilon_1)^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2 \cdot P_0^2 \cdot (1 - 2\varepsilon_1 + \varepsilon_1^2)$$

или

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon}}{I(0)} = (1 - P_0)^2 + 2\varepsilon_1 P_0 (1 - P_0) + (P_0 \varepsilon_1)^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2 \cdot P_0^2 \cdot (1 - 2\varepsilon_1 + \varepsilon_1^2).$$

Усредним это выражение по параметру ε_1 . Получим

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon, \varepsilon_1}}{I(0)} = (1 - P_0)^2 + \sigma_1^2 P_0^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2 \cdot P_0^2 \cdot (1 + \mu_1)$$

или, приближенно,

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon, \varepsilon_1}}{I(0)} = (1 - P_0)^2 + \left(\sigma_1^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2 \right) \cdot P_0^2. \quad (3.23)$$

Формула (3.23) описывает распределение нормированной интенсивности света вблизи первого темного кольца дифракционной картины (далее, ДК), возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови. Она учитывает разброс эритроцитов по размерам, формам и ориентациям в пространстве. В этой формуле $\langle I \rangle_{\varphi, \varepsilon, \varepsilon_1}$ – интенсивность света в данной точке экрана наблюдения, $\beta = -0.4$, $q_1 = 3.82$ – постоянные величины (параметры функции Бесселя), $I(0)$ – интенсивность света в центре ДК, σ_2^2 – мера разброса эритроцитов по формам, σ_1^2 – мера разброса эритроцитов по размерам. Параметр P_0 определяется формулой

$$P_0 = \frac{q_1 z}{k R_0 \sqrt{x^2 + y^2}}, \quad (3.24)$$

где x, y – координаты точки на экране наблюдения, R_0 – характеристика среднего размера эритроцитов, k – волновое число световой волны, z – расстояние от мазка крови до экрана наблюдения.

Как видно из формулы (3.23), нормированная интенсивность света в первом минимуме ДК достигается при условии

$$P_0 = 1 \quad (3.25)$$

и определяется формулой

$$\frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{\langle I \rangle_{min}}{I(0)} = \sigma_1^2 + \frac{1}{2} \sigma_2^2. \quad (3.26)$$

Одним из параметров ДК, который может быть измерен экспериментально, является видность этой картины в районе первого минимума интенсивности света (первого темного кольца). Определим этот параметр формулой (3.1). Если учитывать неоднородность ансамбля только по размерам частиц, то видность ДК в районе первого минимума интенсивности света приближенно выражается формулой [25]

$$v = 1 - 76 \cdot \sigma_1^2.$$

Эта формула верна в пределе слабой неоднородности ансамбля, когда

$$\sigma_1^2 = \langle \varepsilon_1^2 \rangle = \frac{\langle (R - \langle R \rangle)^2 \rangle}{\langle R \rangle^2} \equiv \frac{\sigma_R^2}{\langle R \rangle^2} \ll 1. \quad (3.27)$$

Если же учитывать неоднородность ансамбля эритроцитов как по размерам, так и по формам клеток, то формула для видности ДК приобретает вид

$$v = 1 - 76 \cdot \sigma^2. \quad (3.28)$$

Здесь

$$\sigma^2 = \sigma_1^2 + \frac{1}{2}\sigma_2^2, \quad (3.29)$$

где σ_1^2 – мера разброса эритроцитов по размерам, σ_2^2 – мера разброса эритроцитов по формам, σ^2 – комбинированный параметр, характеризующий разброс эритроцитов как по размерам, так и по формам. Из формулы (3.28) следует, что

$$\sigma = \sqrt{\frac{1-v}{76}}. \quad (3.30)$$

Эта формула представляет собой основной результат расчета. Она связывает видность дифракционной картины v в районе первого минимума интенсивности света с параметром неоднородности ансамбля эритроцитов по размерам и формам σ для исследуемого образца крови. Формула (3.30) применима для слабо неоднородных ансамблей эритроцитов. Таким образом, измеряя видность дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови, и используя формулу (3.30), можно оценить разброс эритроцитов по размерам и формам в исследуемом образце крови.

В этом параграфе введем меру асимметрии эритроцита на мазке крови без предположения о какой-либо конкретной форме эритроцита. Это позволит количественно оценивать асимметрию реальных эритроцитов на мазке крови. Такую меру можно ввести на основании сравнения формы эритроцита с равновеликим (по площади) кругом. Определим эту меру так

$$M = \frac{\Delta S}{S} = \frac{S - S_{об}}{S}, \quad (3.31)$$

где $S_{об}$ – площадь общей части эритроцита на мазке крови и равновеликого ему круга, S – площадь круга, равная площади эритроцита. При этом предполагаем, что круг расположен относительно фигуры, изображающей эритроцит, так, что

площадь общей части фигуры и круга является максимально возможной. В частности, мера асимметрии круглого эритроцита равна нулю.

Применим это определение к фигуре, имеющей форму эллипса, и установим связь меры асимметрии M , определяемой формулой (3.31), с параметром асимметрии эллипса ε_2 , определяемым формулами (3.7).

Рассмотрим эллипс с полуосями a и b , и равновеликий круг радиуса \sqrt{ab} . Центр эллипса совпадает с центром круга. Точку пересечения круга и эллипса в области $x > 0$, $y > 0$ будем характеризовать декартовыми координатами x , y , а также полярными координатами r , φ . Тогда

$$\begin{aligned}\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} &= 1, \\ x^2 + y^2 &= ab, \\ \operatorname{tg} \varphi &= \frac{y}{x}, \\ x &= r \cdot \cos \varphi, \quad y = r \cdot \sin \varphi.\end{aligned}$$

Введем также вспомогательный угол ψ , определив его формулами

$$\sin \psi = \frac{y}{b}, \quad \cos \psi = \frac{x}{a}.$$

Полярный угол φ и вспомогательный угол ψ связаны соотношением

$$\frac{y}{x} = \operatorname{tg} \varphi = \frac{b}{a} \operatorname{tg} \psi. \quad (3.32)$$

Уравнение эллипса в полярных координатах

$$r(\varphi) = \frac{ab}{\sqrt{a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi}}.$$

Вычислим площадь сектора эллипса. Используя полярные координаты, получим

$$S_{\text{эл}} = \int_0^\varphi d\varphi \int_0^{r(\varphi)} r dr = \frac{1}{2} \int_0^\varphi r^2(\varphi) d\varphi = \frac{1}{2} a^2 b^2 \int_0^\varphi \frac{d\varphi}{a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi}.$$

Для вычисления этого интеграла перейдем к переменной ψ .

Используем формулы

$$\sin^2 \varphi = \frac{\operatorname{tg}^2 \varphi}{1 + \operatorname{tg}^2 \varphi} = \frac{\frac{b^2}{a^2} \operatorname{tg}^2 \psi}{1 + \frac{b^2}{a^2} \operatorname{tg}^2 \psi} = \frac{b^2 \sin^2 \psi}{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi},$$

$$\cos^2 \varphi = \frac{1}{1 + \operatorname{tg}^2 \varphi} = \frac{1}{1 + \frac{b^2}{a^2} \operatorname{tg}^2 \psi} = \frac{a^2 \cos^2 \psi}{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi},$$

$$a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi = \frac{a^2 b^2}{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi},$$

$$d \operatorname{tg} \varphi = \frac{d\varphi}{\cos^2 \varphi} = \frac{b}{a} d \operatorname{tg} \psi = \frac{b}{a} \frac{d\psi}{\cos^2 \psi},$$

$$d\varphi = \frac{b}{a} \cdot \frac{\cos^2 \varphi}{\cos^2 \psi} d\psi = \frac{b}{a} \cdot \frac{a^2 \cos^2 \psi}{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi} \cdot \frac{d\psi}{\cos^2 \psi} = \frac{ab}{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi} d\psi,$$

$$\frac{d\varphi}{a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi} = \frac{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi}{a^2 b^2} \cdot \frac{ab}{a^2 \cos^2 \psi + b^2 \sin^2 \psi} d\psi = \frac{d\psi}{ab}.$$

Отсюда

$$S_{\text{эл}} = \frac{1}{2} a^2 b^2 \int_0^\varphi \frac{d\varphi}{a^2 \sin^2 \varphi + b^2 \cos^2 \varphi} = \frac{1}{2} ab \int_0^\psi d\psi = \frac{1}{2} ab\psi.$$

Итак, площадь сектора эллипса с полуосями a и b выражается формулой

$$S_{\text{эл}} = \frac{1}{2} ab\psi. \quad (3.33)$$

Здесь угол ψ связан с полярным углом φ формулой (3.32). Площадь сектора круга радиуса \sqrt{ab} , соответствующего полярному углу φ , есть

$$S_{\text{кр}} = \frac{1}{2} ab \cdot \varphi \quad (3.34)$$

Теперь найдем координаты точки пересечения эллипса с равновеликим кругом. Для этого возьмем уравнения эллипса и окружности

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1, \quad x^2 + y^2 = ab$$

и решим их относительно величин x и y . Получим

$$x = a\sqrt{\frac{b}{a+b}}, \quad y = b\sqrt{\frac{a}{a+b}}.$$

Эти формулы определяют декартовы координаты точек пересечения эллипса с равновеликим кругом. Угловая координата этой точки φ определяется формулой

$$\operatorname{tg} \varphi = \frac{y}{x}.$$

Отсюда

$$\operatorname{tg} \varphi = \frac{y}{x} = \frac{b\sqrt{a}}{a\sqrt{b}} = \sqrt{\frac{b}{a}}.$$

При этом

$$\operatorname{tg} \psi = \frac{a}{b} \operatorname{tg} \varphi = \sqrt{\frac{a}{b}}.$$

Вычислим параметр асимметрии эллипса M , определяемый формулой (3.31). В силу симметрии достаточно рассмотреть часть картины, лежащую в области $x > 0$ и $y > 0$. Будем считать, для определенности, что $a > b$. Контуры эллипса и окружности для этого случая показаны на рисунке 3.2.

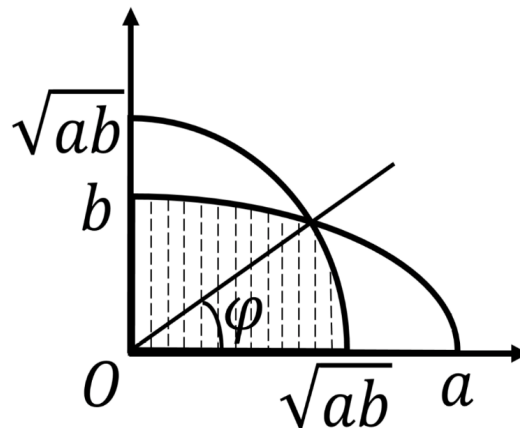


Рис. 3.2: Дуга окружности и равновеликого по площади эллипса. Заштрихована общая часть эллипса и круга.

На этом рисунке заштрихована общая часть эллипса и окружности. Незаштрихованные части эллипса и круга имеют одинаковую площадь ΔS , которая является мерой асимметрии эллипса. Из рисунка видно, что эту площадь можно найти как разность площадей секторов эллипса и круга, соответствующих одному и тому же полярному углу φ , т.е.

$$\Delta S = S_{\text{эл}} - S_{\text{кр}}.$$

Используя формулы (3.33) и (3.34), находим

$$\Delta S = \frac{1}{2}ab \cdot (\psi - \varphi).$$

Площадь четверти окружности $S = \frac{1}{4}\pi ab$. Отсюда

$$M = \frac{\Delta S}{S} = \frac{2}{\pi} \cdot (\psi - \varphi).$$

Итак, получили

$$M = \frac{2}{\pi} \cdot (\psi - \varphi), \quad (3.35)$$

где

$$\operatorname{tg} \varphi = \sqrt{\frac{b}{a}}, \quad \operatorname{tg} \psi = \sqrt{\frac{a}{b}}.$$

Это верно для эллипса с произвольным эксцентриситетом.

Теперь рассмотрим частный случай эллипса с малым эксцентриситетом. Найдем связь параметра M , который может быть измерен для реального эритроцита, с параметром ε_2 , фигурирующим в данной теоретической модели и определяемым формулами (3.7). Считая, что $|\varepsilon_2| \ll 1$, получим

$$\operatorname{tg} \varphi = \sqrt{\frac{b}{a}} = \sqrt{\frac{1 - \varepsilon_2}{1 + \varepsilon_2}} \approx \sqrt{(1 - \varepsilon_2)^2} = 1 - \varepsilon_2 \quad (3.36)$$

и

$$\operatorname{tg} \psi = \sqrt{\frac{a}{b}} = \sqrt{\frac{1 + \varepsilon_2}{1 - \varepsilon_2}} \approx \sqrt{(1 + \varepsilon_2)^2} = 1 + \varepsilon_2. \quad (3.37)$$

Следовательно, углы φ и ψ близки к 45 градусам. Представим эти углы в виде

$$\varphi = \frac{\pi}{4} - \alpha, \quad \psi = \frac{\pi}{4} + \beta, \quad (3.38)$$

где $\alpha, \beta \ll 1$. Тогда

$$\operatorname{tg} \varphi = 1 - 2\alpha, \quad \operatorname{tg} \psi = 1 + 2\beta. \quad (3.39)$$

Из (3.36), (3.37), (3.39) следует, что

$$\alpha = \frac{\varepsilon_2}{2}, \quad \beta = \frac{\varepsilon_2}{2}. \quad (3.40)$$

Используя (3.38) и (3.40), находим

$$\psi - \varphi = \alpha + \beta = \varepsilon_2.$$

Подставив это выражение в формулу (3.35), получим $M = \frac{2}{\pi} \cdot \varepsilon_2$, откуда получаем связь меры асимметрии M с параметром асимметрии эллипса ε_2 :

$$\varepsilon_2 = \frac{\pi}{2} \cdot M. \quad (3.41)$$

Из формулы (3.41) следует, что

$$\sigma_2^2 = \langle \varepsilon_2^2 \rangle = \frac{\pi^2}{4} \langle M^2 \rangle. \quad (3.42)$$

Здесь угловые скобки обозначают усреднение по ансамблю эритроцитов. Подставив (3.42) в (3.29), получим

$$\sigma^2 = \sigma_1^2 + \frac{\pi^2}{8} \langle M^2 \rangle. \quad (3.43)$$

Формулы (3.28) и (3.43) применимы для слабо неоднородных ансамблей эритроцитов. Параметры v , σ_1^2 и M в этих формулах определены формулами (3.1), (3.27), (3.31). В явном виде параметры σ_1^2 и $\langle M^2 \rangle$ можно записать так

$$\sigma_1^2 = \frac{\langle (R - \langle R \rangle)^2 \rangle}{\langle R \rangle^2}, \quad \langle M^2 \rangle = \left\langle \left(1 - \frac{S_{об}}{S} \right)^2 \right\rangle,$$

где

$$\begin{aligned} \langle R \rangle &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N R_i, \\ \langle (R - \langle R \rangle)^2 \rangle &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (R_i - \langle R \rangle)^2, \\ \left\langle \left(1 - \frac{S_{об}}{S} \right)^2 \right\rangle &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(1 - \frac{S_{обi}}{S_i} \right)^2, \\ S_i &= \pi R_i^2. \end{aligned}$$

Здесь индекс « i » нумерует отдельные эритроциты на мазке крови, N – полное число эритроцитов на мазке, S_i – площадь эритроцита на мазке, R_i – радиус эритроцита, $\langle R \rangle$ – средний радиус эритроцита, $S_{обi}$ – максимальная площадь общей части эритроцита и равновеликого круга. Параметр σ^2 , определяемый

формулой (3.43), можно рассматривать как меру неоднородности образца крови по размерам и формам. Как видно из формулы (3.30), параметр σ простым образом связан с видностью v дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови. Таким образом, проведенный анализ показывает, что неоднородность образца крови по размерам и формам эритроцитов может быть экспериментально измерена методом лазерной дифрактометрии.

3.1.2 Результаты численных расчетов

В этом параграфе проведем численное моделирование дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов, и найдем зависимость видности этой картины от параметра неоднородности ансамбля эритроцитов $v = v(\sigma)$.

Будем считать параметры ε_1 и ε_2 данной теоретической модели дискретными случайными величинами с идентичными характеристиками. А именно,

$$\begin{aligned} \varepsilon_{1i} &= \Delta\varepsilon \cdot i, & p_i &= \frac{1}{N}, & -\frac{N}{2} \leq i \leq \frac{N}{2}; \\ \varepsilon_{2j} &= \Delta\varepsilon \cdot j, & p_j &= \frac{1}{N}, & -\frac{N}{2} \leq j \leq \frac{N}{2}. \end{aligned}$$

При этом средние значения и дисперсии этих величин определяются формулами

$$\begin{aligned} \langle \varepsilon_1 \rangle &= \langle \varepsilon_2 \rangle = \sum_i \varepsilon_{1i} p_i = \frac{1}{N} \sum_{i=-N/2}^{N/2} \varepsilon_{1i} = \frac{\Delta\varepsilon}{N} \sum_{i=-N/2}^{N/2} i = 0, \\ \sigma_1^2 &= \sigma_2^2 = \langle \varepsilon_1^2 \rangle = \sum_i \varepsilon_{1i}^2 p_i = \frac{1}{N} \sum_{i=-N/2}^{N/2} \varepsilon_{1i}^2 = (\Delta\varepsilon)^2 \frac{1}{N} \sum_{i=-N/2}^{N/2} i^2. \end{aligned}$$

Для численных расчетов положим $N = 10$. Тогда

$$\frac{1}{N} \sum_{i=-N/2}^{N/2} i^2 = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^{N/2} i^2 = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 i^2 = 11,$$

$\sigma_1^2 = 11(\Delta\varepsilon)^2$ и $\Delta\varepsilon = \sigma_1/\sqrt{11}$. Теперь используем формулу $\sigma^2 = \sigma_1^2 + \frac{1}{2}\sigma_2^2$. Полагая $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$, получим $\sigma_1 = \sigma\sqrt{2/3}$, и $\Delta\varepsilon = \sigma\sqrt{\frac{2}{33}}$. Тем самым значения параметров ε_1 и ε_2 , а вместе с ними характеристики ансамбля

эритроцитов, полностью определены. Используя эти данные, решим прямую задачу дифракции и найдем видность дифракционной картины.

Введем функцию

$$G(x) = \left[\frac{2J_1(x)}{x} \right]^2.$$

Распределение интенсивности света в дифракционной картине найдем по формуле

$$f(u, v) = \frac{I}{I(0)} = \langle G(q) \rangle = \frac{1}{N^2 M} \sum_{i=-N/2}^{N/2} \sum_{j=-N/2}^{N/2} \sum_{k=1}^M G(q_{ijk}),$$

где

$$q_{ijk} = (1 + \varepsilon_{1j}) \cdot \sqrt{(1 + \varepsilon_i)^2 (u \cos \varphi_k + v \sin \varphi_k)^2 + (1 - \varepsilon_i)^2 (-u \sin \varphi_k + v \cos \varphi_k)^2}$$

и

$$\varphi_k = \Delta\varphi \cdot k, \quad \Delta\varphi = \frac{2\pi}{M}, \quad 1 \leq k \leq M.$$

При выводе этих формул были использованы формулы (3.10). Нормированные координаты u и v определяются формулами

$$u = \frac{kR_0}{z}x, \quad v = \frac{kR_0}{z}y.$$

Угол φ задает ориентацию эллипса, моделирующего эритроцит, на мазке крови. Считаем этот угол дискретной случайной величиной с равномерной функцией распределения. Таким образом, имитируется ситуация, когда ориентации клеток на мазке крови полностью случайны. Заметим, что распределение интенсивности света в дифракционной картине обладает круговой симметрией. Поэтому его можно представить в виде распределения интенсивности света на отдельной секущей линии, т. е. на линии, идущей от центра картины к её периферии. В частности, секущую линию можно направить вдоль горизонтальной оси координат на экране наблюдения. Тогда получим функцию

$$f(u) = \frac{1}{N^2 M} \sum_{i=-N/2}^{N/2} \sum_{j=-N/2}^{N/2} \sum_{k=1}^M G(q_{ijk}),$$

где $q_{ijk} = (1 + \varepsilon_{1j}) \cdot \sqrt{(1 + \varepsilon_i)^2 (u \cos \varphi_k)^2 + (1 - \varepsilon_i)^2 (-u \sin \varphi_k)^2}$.

В численных расчетах полагаем $N = 10$ и $M = 100$. Это значит, что рассчитывается дифракционная картина от ансамбля в $N^2 M = 10^4$ эритроцитов

для каждого значения параметра σ . Один такой расчет дает одно значение видности ДК и, следовательно, одну точку зависимости $v = v(\sigma)$. Отметим, что точность измерения видности зависит от разрешения дифракционной картины. В расчетах полагалось разрешение равным 10^6 пикселей. Такое разрешение обеспечивает достаточно высокую точность и на практике может быть достигнуто при использовании стандартной регистрирующей аппаратуры. Повторяя расчет для других значений параметра σ , построим всю зависимость $v = v(\sigma)$. Эта зависимость показана на рисунке 3.3. Для сравнения на этом же рисунке пунктиром показана линия, построенная по формуле (3.28). Видно, что для слабо неоднородных ансамблей эритроцитов эта формула дает хорошую аппроксимацию зависимости видности дифракционной картины от параметра неоднородности ансамбля эритроцитов.

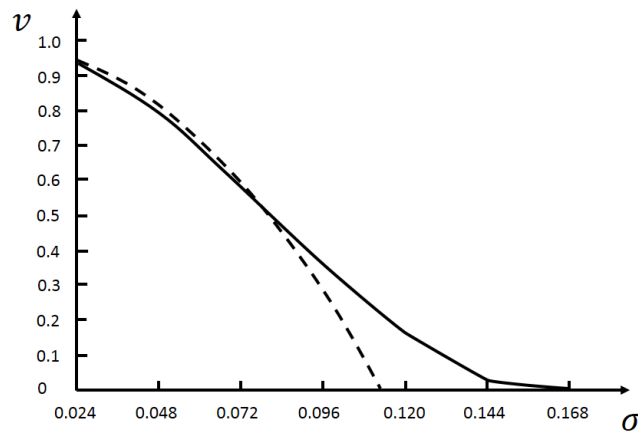


Рис. 3.3: Зависимость видности дифракционной картины от неоднородности ансамбля эритроцитов. Сплошная кривая построена численно. Пунктиром показана линия, построенная по формуле (3.28).

Кроме того, по отдельности рассмотрены случаи, когда ансамбль неоднороден только по размерам или только по формам клеток. Результаты этих расчетов представлены на рисунке 3.4. Из этого рисунка видно, что оценка (3.28) видности дифракционной картины, показанная пунктирной линией, хорошо совпадает с результатами численного расчета в области достаточно малых значений σ_1 и σ_2 , т. е. для слабо неоднородных ансамблей эритроцитов.

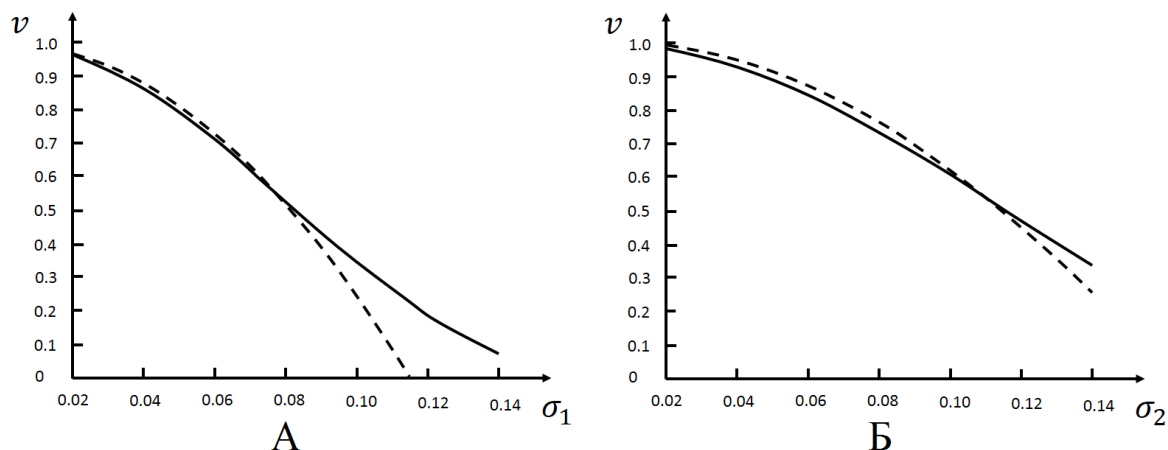


Рис. 3.4: Зависимость видности дифракционной картины от неоднородности ансамбля эритроцитов. Сплошная кривая на рисунке А построена с учетом разброса частиц только по размерам σ_1 . Сплошная кривая на рисунке Б построена с учетом разброса частиц только по формам σ_2 . Пунктирные линии построены по формуле (3.28) при $\sigma_2 = 0$ (А) и при $\sigma_1 = 0$ (Б).

Зависимость видности дифракционной картины от неоднородности ансамбля эритроцитов как по размерам, так и по формам показана на рис. 3.5. На этом рисунке видность изображена в виде поверхности в трехмерном пространстве, а по декартовым осям координат в горизонтальной плоскости отложены значения параметров σ_1 и σ_2 .

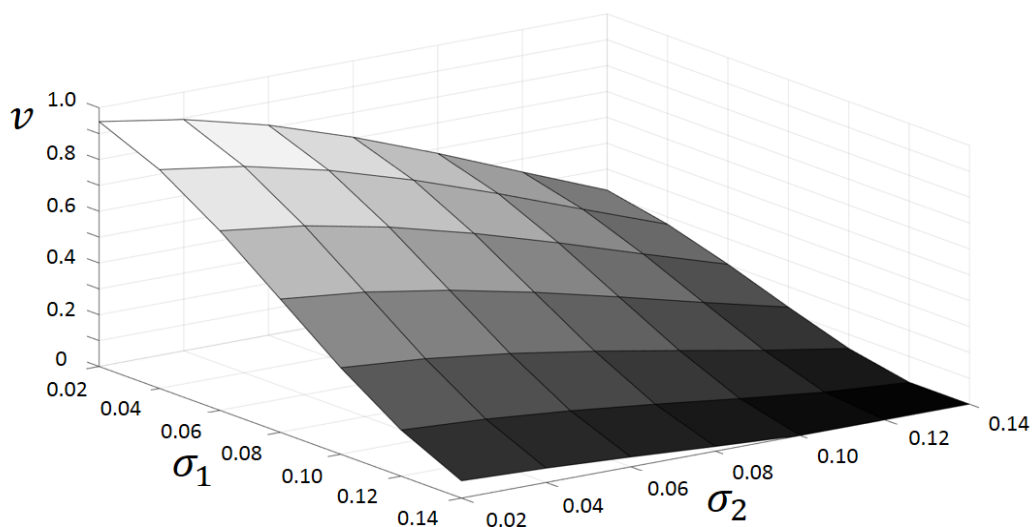


Рис. 3.5: Видность дифракционной картины как функция параметров, характеризующих неоднородность ансамбля эритроцитов по размерам (σ_1) и по формам (σ_2).

Приведём также числовую таблицу 3.1, соответствующую рисунку 3.5. Прочерки сигнализируют о том, что темное кольцо в силу большого значения разброса эритроцитов по размерам и формам настолько размыто, что локального минимума интенсивности в районе темного кольца больше нет, а значит понятие видности дифракционной картины теряет смысл.

$\sigma_2 \backslash \sigma_1$	0.02	0.04	0.06	0.08	0.10	0.12	0.14
0.14	0.3187	0.2715	0.2016	0.1208	0.0458	0.0000	—
0.12	0.4492	0.3901	0.3021	0.1994	0.0995	0.0227	—
0.10	0.5817	0.5110	0.4054	0.2814	0.1589	0.0581	0.0000
0.08	0.7049	0.6238	0.5025	0.3597	0.2171	0.0967	0.0180
0.06	0.8118	0.7220	0.5873	0.4281	0.2684	0.1319	0.0379
0.04	0.8942	0.7977	0.6529	0.4814	0.3087	0.1601	0.0551
0.02	0.9464	0.8456	0.6942	0.5150	0.3344	0.1783	0.0666

Таблица 3.1: Видность дифракционной картины как функция параметров, характеризующих разброс эритроцитов по размерам (σ_1) и формам (σ_2).

В данном параграфе построена аналитическая модель рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов. Модель учитывает разброс эритроцитов по размерам, формам и ориентациям в пространстве. Установлена связь экспериментально измеряемого параметра – видности дифракционной картины – с характеристикой, имеющей смысл меры неоднородности образца крови по размерам и формам эритроцитов. При условии независимого измерения разброса эритроцитов по размерам (например, с помощью счетчика Коултера), с помощью лазерной дифрактометрии можно оценить неоднородность исследуемого мазка крови по формам клеток. Такие измерения могут быть полезны при диагностике заболеваний, связанных с нарушениями форм клеток крови.

3.2 Метод разложения функции углового распределения интенсивности вблизи первого минимума

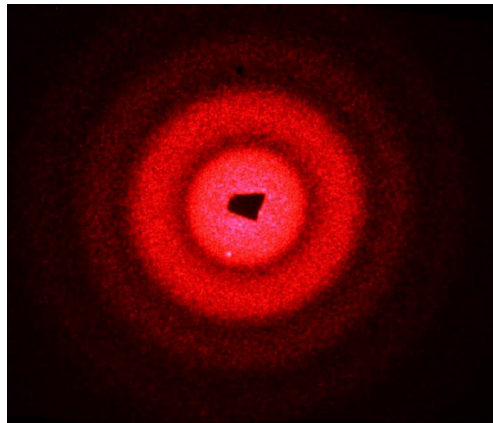
Теория лазерной дифрактометрии эритроцитов развита в работах [18, 19]. Известно, что угловой размер первого темного кольца на дифракционной картине определяет средний размер эритроцита на мазке крови. Видность этого кольца определяет разброс эритроцитов по размерам. В настоящем параграфе

выявляются параметры дифракционной картины, которые определяют асимметрию распределения эритроцитов по размерам. Цель параграфа – построить алгоритм для измерения среднего размера, а также ширины и асимметрии распределения эритроцитов по размерам методом лазерной дифрактометрии мазка крови.

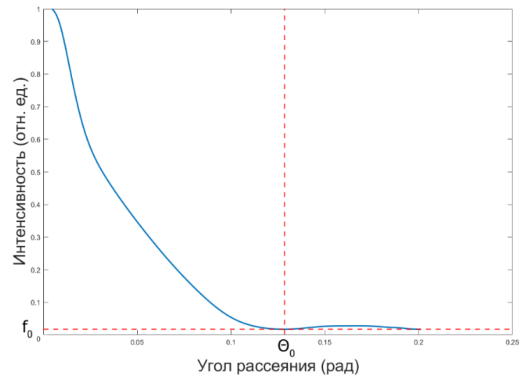
3.2.1 Дифрактометрические уравнения для ансамбля эритроцитов

На рис. 3.6 показан пример дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови, и угловое распределение интенсивности света в этой картине $I = I(\theta)$. Нормируя это распределение на интенсивность центрального дифракционного максимума $I(0)$, получим функцию

$$f(\theta) = \frac{I(\theta)}{I(0)}. \quad (3.44)$$



(a)



(б)

Рис. 3.6: Слева (а) – дифракционная картина на влажном мазке эритроцитов, справа (б) – угловое распределение интенсивности света.

Рассмотрим фрагмент дифракционной картины, лежащий вблизи первого минимума интенсивности света (первое темное кольцо). В этой области функцию $f(\theta)$ можно приближенно представить в виде

$$f(\theta) = f(\theta_0) + \frac{1}{2}f''(\theta_0) \cdot (\theta - \theta_0)^2.$$

Здесь θ_0 – угловая координата первого минимума интенсивности света в дифракционной картине, определяемая условием

$$f'(\theta_0) = 0, \quad (3.45)$$

$f''(\theta_0)$ – вторая производная функции $f(\theta)$ по углу рассеяния, взятая при $\theta = \theta_0$. Введем безразмерный параметр

$$f_2 = f''(\theta_0) \cdot \theta_0^2 \quad (3.46)$$

и обозначим

$$f(\theta_0) = f_0. \quad (3.47)$$

Параметры θ_0 и f_0 показаны на графике функции $f(\theta)$ на рис. 3.6(б). Эти параметры, а также параметр f_2 могут быть измерены экспериментально в опыте по рассеянию лазерного пучка на мазке крови.

Будем считать эритроциты на мазке крови круглыми дисками и характеризовать радиусами R . Учитывая разброс эритроцитов по размерам, будем считать радиус эритроцита случайной величиной и описывать формулой

$$R = R_0 \cdot (1 + \varepsilon).$$

Здесь R_0 – средний радиус эритроцита на мазке крови, ε – случайный параметр, среднее значение которого считаем равным нулю

$$\langle \varepsilon \rangle = 0.$$

Распределение эритроцитов по размерам будем характеризовать параметрами

$$\mu = \langle \varepsilon^2 \rangle$$

и

$$\nu = \langle \varepsilon^3 \rangle.$$

Величина μ характеризует ширину, а величина ν – асимметрию распределения эритроцитов по размерам. При расчетах дифракционных картин будем использовать приближение слабо неоднородного ансамбля эритроцитов. Математически это приближение выражается формулой

$$|\varepsilon| \ll 1. \quad (3.48)$$

Для удобства введем также параметры

$$\mu' = \sqrt{\mu} \quad (3.49)$$

и

$$\nu' = \sqrt[3]{\nu}. \quad (3.50)$$

Задача заключается в том, чтобы выразить параметры эритроцитов R_0, μ, ν через характеристики дифракционной картины θ_0, f_0, f_2 и построить алгоритм измерения среднего радиуса эритроцита, а также ширины и асимметрии распределения эритроцитов по размерам методом лазерной дифрактометрии мазка крови.

Следуя работам [23, 24], будем моделировать эритроциты прозрачными плоскими дисками. Применимость этой модели оправдана тем, что в интересующей нас области дифракционной картины индикатрисы рассеяния света двояковогнутым диском и плоским диском мало отличаются друг от друга [41]. Угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине, возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови, приближенно описывается формулой

$$I(\theta) = \frac{1}{4} I_0 N |\alpha|^2 \left(\frac{k}{z} \right)^2 \langle R^4 G(kR\theta) \rangle. \quad (3.51)$$

Здесь I – интенсивность света в данной точке экрана наблюдения, R – радиус эритроцита, θ – угол рассеяния, I_0 – интенсивность падающего лазерного пучка, N – число эритроцитов на мазке крови, облучаемых лазером, z – расстояние от мазка крови до экрана наблюдения, $k = 2\pi/\lambda$ – волновое число, λ – длина световой волны, параметр $|\alpha|^2$ характеризует толщину и оптическую плотность эритроцита, угловые скобки обозначают усреднение по размерам эритроцитов. Функция G , называемая функцией Эйри, определяется формулой

$$G(x) = \left[\frac{2J_1(x)}{x} \right]^2, \quad (3.52)$$

где $J_1(x)$ – функция Бесселя первого порядка. Функция Эйри удовлетворяет условию $G(0) = 1$. Формула (3.51) получена в приближении однократного рассеяния и описывает распределение интенсивности света в дальней зоне дифракции в той части экрана наблюдения, куда не попадает излучение прямого лазерного пучка. Нормированное распределение интенсивности света в дифракционной картине $f(\theta)$ представим в виде

$$\langle \rho^4 \rangle f(\theta) = \langle \rho^4 G(\rho\theta) \rangle. \quad (3.53)$$

Здесь

$$\rho = kR = 2\pi \frac{R}{\lambda} \quad (3.54)$$

– волновой параметр размера эритроцита.

Рассмотрим ограниченную часть дифракционной картины, лежащую вблизи первого минимума интенсивности света. Математически эта область определяется условием $\rho\theta \approx x_0$, где величина x_0 определяется уравнением

$$J_1(x_0) = 0.$$

Здесь

$$x_0 = 3.8318. \quad (3.55)$$

Раскладывая функцию Бесселя в ряд Тэйлора в окрестности точки x_0 , получим

$$J_1(x) = J_1'(x_0) \cdot (x - x_0) + \frac{1}{2} J_1''(x_0) \cdot (x - x_0)^2 + \frac{1}{6} J_1'''(x_0) \cdot (x - x_0)^3.$$

В области $0.5 \leq x/x_0 \leq 1.3$ погрешность этой аппроксимации не превышает 3%. Входящие в это выражение производные функции Бесселя можно вычислить, используя формулы [48]:

$$J_0'(x) = -J_1(x), \quad J_1'(x) = J_0(x) - \frac{1}{x} J_1(x). \quad (3.56)$$

В этом приближении для функции $f(\theta)$ получаем выражение

$$\langle \rho^4 \rangle f = \langle \rho^4 H(y) \rangle, \quad (3.57)$$

где

$$y = \frac{\rho\theta}{x_0} \quad (3.58)$$

– нормированный угол рассеяния. Функция $H(y)$ определяется формулой

$$H(y) = \frac{1}{x_0^2} \left[\frac{2\psi(y)}{y} \right]^2,$$

где

$$\psi(y) = x_0 J_1'(x_0) \cdot (y - 1) + \frac{1}{2} x_0^2 J_1''(x_0) \cdot (y - 1)^2 + \frac{1}{6} x_0^3 J_1'''(x_0) \cdot (y - 1)^3.$$

Используя формулы (3.56), получим

$$J_1''(x) = -\frac{1}{x} J_0(x) + \left(-1 + \frac{2}{x^2} \right) J_1(x),$$

$$J_1'''(x) = \left(-1 + \frac{3}{x^2}\right) \left[J_0(x) - \frac{2}{x}J_1(x)\right].$$

Здесь $J_0(x)$ – функция Бесселя нулевого порядка. В частности, при $x = x_0$

$$J_1'(x_0) = J_0(x_0), \quad J_1''(x_0) = -\frac{1}{x_0}J_0(x_0), \quad J_1'''(x_0) = \left(-1 + \frac{3}{x_0^2}\right)J_0(x_0).$$

Обозначим

$$J_0(x_0) = -\beta. \quad (3.59)$$

Здесь

$$\beta = 0.40276. \quad (3.60)$$

Тогда

$$J_1'(x_0) = -\beta, \quad J_1''(x_0) = \frac{1}{x_0}\beta, \quad J_1'''(x_0) = \left(1 - \frac{3}{x_0^2}\right)\beta.$$

Функции $\psi(y)$ и $H(y)$ приобретают вид

$$\psi(y) = ay^3 - by^2 + cy - d$$

и

$$H(y) = c_1y^4 - c_2y^3 + c_3y^2 - c_4y + c_5 - \frac{c_6}{y} + \frac{c_7}{y^2}, \quad (3.61)$$

где

$$\begin{aligned} a &= \frac{\beta x_0}{6}(x_0^2 - 3), & b &= \frac{\beta x_0}{6}3(x_0^2 - 4), \\ c &= \frac{\beta x_0}{6}3(x_0^2 - 7), & d &= \frac{\beta x_0}{6}(x_0^2 - 12) \end{aligned} \quad (3.62)$$

и

$$\begin{aligned} a^2 \frac{4}{x_0^2} &= c_1, & ab \frac{8}{x_0^2} &= c_2, & (2ac + b^2) \frac{4}{x_0^2} &= c_3, & (ad + bc) \frac{8}{x_0^2} &= c_4, \\ (c^2 + 2bd) \frac{4}{x_0^2} &= c_5, & cd \frac{8}{x_0^2} &= c_6, & d^2 \frac{4}{x_0^2} &= c_7. \end{aligned} \quad (3.63)$$

Таким образом, нормированное угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине представлено в виде полинома относительно нормированного угла рассеяния. Это распределение выражается формулами (3.57), (3.58), (3.61).

Производные функции $f(\theta)$

$$f^{(n)}(\theta) = \frac{d^n}{d\theta^n} f(\theta)$$

выражаются формулами

$$\langle \rho^4 \rangle x_0 f^{(1)}(\theta) = \langle \rho^5 H^{(1)}(y) \rangle, \quad \langle \rho^4 \rangle x_0^2 f^{(2)}(\theta) = \langle \rho^6 H^{(2)}(y) \rangle,$$

где

$$H^{(1)}(y) = \frac{dH}{dy} = 4c_1 y^3 - 3c_2 y^2 + 2c_3 y - c_4 + \frac{c_6}{y^2} - 2\frac{c_7}{y^3},$$

$$H^{(2)}(y) = \frac{d^2 H}{dy^2} = 12c_1 y^2 - 6c_2 y + 2c_3 - 2\frac{c_6}{y^3} + 6\frac{c_7}{y^4}.$$

Функции $f^{(n)}(\theta)$ также представляют собой полиномы относительно нормированного угла рассеяния.

Найдем угловую координату θ_0 минимума интенсивности света на дифракционной картине. Полагая

$$f^{(1)}(\theta_0) = 0,$$

получим уравнение

$$\langle \rho^5 H^{(1)}(y_0) \rangle = 0,$$

где

$$y_0 = \rho \frac{\theta_0}{x_0}.$$

Отсюда

$$\left\langle \rho^5 \left(4c_1 y_0^3 - 3c_2 y_0^2 + 2c_3 y_0 - c_4 + \frac{c_6}{y_0^2} - 2\frac{c_7}{y_0^3} \right) \right\rangle = 0$$

или

$$4c_1 \langle \rho^5 y_0^3 \rangle - 3c_2 \langle \rho^5 y_0^2 \rangle + 2c_3 \langle \rho^5 y_0 \rangle - c_4 \langle \rho^5 \rangle + c_6 \left\langle \frac{\rho^5}{y_0^2} \right\rangle - 2c_7 \left\langle \frac{\rho^5}{y_0^3} \right\rangle = 0.$$

Здесь

$$\langle \rho^5 y_0^3 \rangle = \frac{\theta_0^3}{x_0^3} \langle \rho^8 \rangle, \quad \langle \rho^5 y_0^2 \rangle = \frac{\theta_0^2}{x_0^2} \langle \rho^7 \rangle, \quad \langle \rho^5 y_0 \rangle = \frac{\theta_0}{x_0} \langle \rho^6 \rangle,$$

$$\left\langle \frac{\rho^5}{y_0^2} \right\rangle = \frac{x_0^2}{\theta_0^2} \langle \rho^3 \rangle, \quad \left\langle \frac{\rho^5}{y_0^3} \right\rangle = \frac{x_0^3}{\theta_0^3} \langle \rho^2 \rangle.$$

Теперь

$$4c_1 \frac{\theta_0^3}{x_0^3} \langle \rho^8 \rangle - 3c_2 \frac{\theta_0^2}{x_0^2} \langle \rho^7 \rangle + 2c_3 \frac{\theta_0}{x_0} \langle \rho^6 \rangle - c_4 \langle \rho^5 \rangle + c_6 \frac{x_0^2}{\theta_0^2} \langle \rho^3 \rangle - 2c_7 \frac{x_0^3}{\theta_0^3} \langle \rho^2 \rangle = 0.$$

Рассмотрим слабо неоднородный ансамбль эритроцитов. Из формул (3.48) и (3.54) следует, что

$$\rho = \rho_0 \cdot (1 + \varepsilon),$$

где

$$\langle \rho \rangle = \rho_0$$

– средний параметр размера эритроцита на мазке крови. Введем параметры

$$m_n = \frac{\langle \rho^n \rangle}{\rho_0^n} = \langle (1 + \varepsilon)^n \rangle.$$

Тогда

$$\langle \rho^n \rangle = m_n \rho_0^n$$

и уравнение для угла θ_0 приобретает вид

$$4c_1 \frac{\theta_0^3}{x_0^3} m_8 \rho_0^8 - 3c_2 \frac{\theta_0^2}{x_0^2} m_7 \rho_0^7 + 2c_3 \frac{\theta_0}{x_0} m_6 \rho_0^6 - c_4 m_5 \rho_0^5 + c_6 \frac{x_0^2}{\theta_0^2} m_3 \rho_0^3 - 2c_7 \frac{x_0^3}{\theta_0^3} m_2 \rho_0^2 = 0$$

или

$$4c_1 \frac{\theta_0^3}{x_0^3} m_8 \rho_0^3 - 3c_2 \frac{\theta_0^2}{x_0^2} m_7 \rho_0^2 + 2c_3 \frac{\theta_0}{x_0} m_6 \rho_0 - c_4 m_5 + c_6 \frac{x_0^2}{\theta_0^2 \rho_0^2} m_3 - 2c_7 \frac{x_0^3}{\theta_0^3 \rho_0^3} m_2 = 0.$$

Обозначим

$$z = \frac{\theta_0}{x_0} \rho_0.$$

Тогда

$$4c_1 m_8 z^3 - 3c_2 m_7 z^2 + 2c_3 m_6 z - c_4 m_5 + c_6 m_3 \frac{1}{z^2} - 2c_7 m_2 \frac{1}{z^3} = 0$$

или

$$4c_1 m_8 z^6 - 3c_2 m_7 z^5 + 2c_3 m_6 z^4 - c_4 m_5 z^3 + c_6 m_3 z - 2c_7 m_2 = 0. \quad (3.64)$$

Действуя так же, как при выводе уравнения (3.64), получим еще два уравнения

$$m_4 z^2 f_0 = c_1 m_8 z^6 - c_2 m_7 z^5 + c_3 m_6 z^4 - c_4 m_5 z^3 + c_5 m_4 z^2 - c_6 m_3 z + c_7 m_2,$$

$$m_4 z^2 f_2 = 12c_1 m_8 z^6 - 6c_2 m_7 z^5 + 2c_3 m_6 z^4 - 2c_6 m_3 z + 6c_7 m_2. \quad (3.65)$$

Здесь параметры f_0 и f_2 определяются формулами (3.47), (3.48). Для слабо неоднородного ансамбля эритроцитов параметры m_n связаны с величинами μ и ν соотношениями

$$m_2 = 1 + \mu, \quad m_3 = 1 + 3\mu + \nu, \quad m_4 = 1 + 6\mu + 4\nu,$$

$$\begin{aligned} m_5 &= 1 + 10\mu + 10\nu, & m_6 &= 1 + 15\mu + 20\nu, \\ m_7 &= 1 + 21\mu + 35\nu, & m_8 &= 1 + 28\mu + 56\nu. \end{aligned} \quad (3.66)$$

Между коэффициентами уравнений (3.64), (3.65) существуют определенные соотношения.

Связь коэффициентов в уравнениях (3.64), (3.65) найдем следующим образом. В частном случае однородного ансамбля эритроцитов, когда $\varepsilon = 0$ и $\rho = \rho_0$ уравнение (3.53) приобретает вид

$$f(\theta) = G(\rho_0\theta).$$

Отсюда

$$f^{(1)}(\theta) = \rho_0 G^{(1)}(\rho_0\theta), \quad f^{(2)}(\theta) = \rho_0^2 G^{(2)}(\rho_0\theta).$$

В частности, полагая $\theta = \theta_0$, получим

$$f'_0 = \rho_0 G^{(1)}(u_0) = 0, \quad f_0 = G(u_0), \quad f''_0 = \rho_0^2 G^{(2)}(u_0),$$

где

$$u_0 = \rho_0\theta_0.$$

Используя формулы (3.52), (3.56), получим

$$\begin{aligned} \frac{1}{8}G^{(1)}(x) &= \frac{J_1(x)J_0(x)}{x^2} - 2\frac{J_1^2(x)}{x^3}, \\ \frac{1}{8}G^{(2)}(x) &= \frac{J_0^2(x)}{x^2} - \frac{J_1^2(x)}{x^2} - 7\frac{J_1(x)J_0(x)}{x^3} + 10\frac{J_1^2(x)}{x^4}. \end{aligned}$$

Положим

$$f_\theta^{(1)}(\theta_0) = 0.$$

Получим

$$\frac{1}{\rho_0}f'_0 = G^{(1)}(u_0) = 0.$$

Отсюда

$$\frac{J_1(u_0)J_0(u_0)}{u_0^2} - 2\frac{J_1^2(u_0)}{u_0^3} = 0$$

и

$$J_1(u_0) = 0, \quad u_0 = x_0, \quad J_0(u_0) = -\beta.$$

При этом

$$G(u_0) = 0, \quad G^{(1)}(u_0) = 0, \quad \frac{1}{8}G^{(2)}(u_0) = \frac{J_0^2(u_0)}{u_0^2} = \frac{\beta^2}{x_0^2}.$$

Итак, для однородного ансамбля эритроцитов с параметром размера ρ_0

$$\theta_0 = \frac{x_0}{\rho_0}, \quad f_0 = 0, \quad f_0'' = 8 \frac{\beta^2}{x_0^2} \rho_0^2$$

или

$$\theta_0 = \frac{x_0}{\rho_0}, \quad f_0 = 0, \quad f_2 = 8\beta^2.$$

С другой стороны, для однородного ансамбля эритроцитов

$$m_2 = m_3 = m_4 = m_5 = m_6 = m_7 = m_8 = 1$$

и уравнения (3.64), (3.65) приобретают вид

$$\begin{aligned} 4c_1z^6 - 3c_2z^5 + 2c_3z^4 - c_4z^3 + c_6z - 2c_7 &= 0, \\ z^2f_0 = c_1z^6 - c_2z^5 + c_3z^4 - c_4z^3 + c_5z^2 - c_6z + c_7, \\ z^2f_2 = 12c_1z^6 - 6c_2z^5 + 2c_3z^4 - 2c_6z + 6c_7. \end{aligned}$$

Здесь

$$z = \frac{\theta_0}{x_0} \rho_0, \quad \theta_0 = \frac{x_0}{\rho_0}.$$

Следовательно, в частном случае однородного ансамбля эритроцитов

$$z = 1$$

и уравнения приобретают вид

$$\begin{aligned} 4c_1 - 3c_2 + 2c_3 - c_4 + c_6 - 2c_7 &= 0, \\ c_1 - c_2 + c_3 - c_4 + c_5 - c_6 + c_7 &= 0, \\ 12c_1 - 6c_2 + 2c_3 - 2c_6 + 6c_7 &= 8\beta^2. \end{aligned}$$

Формулы (3.62) и (3.63) подтверждают эти соотношения.

Эти соотношения выражаются формулами

$$\begin{aligned} 4c_1 - 3c_2 + 2c_3 - c_4 + c_6 - 2c_7 &= 0, \\ c_1 - c_2 + c_3 - c_4 + c_5 - c_6 + c_7 &= 0, \\ 12c_1 - 6c_2 + 2c_3 - 2c_6 + 6c_7 &= 8\beta^2. \end{aligned} \tag{3.67}$$

Для слабо неоднородного ансамбля эритроцитов будем искать решение уравнений (3.64), (3.65) в виде

$$z = 1 + \alpha, \quad (3.68)$$

где

$$|\alpha| \ll 1$$

– малый параметр. Тогда в линейном по этому параметру приближении

$$z^n = 1 + n\alpha. \quad (3.69)$$

Введем величины M_n , определив их формулами

$$m_n = 1 + M_n. \quad (3.70)$$

Из формул (3.66) следует, что

$$|M_n| \ll 1,$$

$$\begin{aligned} M_2 &= \mu, & M_3 &= 3\mu + \nu, & M_4 &= 6\mu + 4\nu, \\ M_5 &= 10\mu + 10\nu, & M_6 &= 15\mu + 20\nu, \\ M_7 &= 21\mu + 35\nu, & M_8 &= 28\mu + 56\nu. \end{aligned} \quad (3.71)$$

Подставляя (3.69), (3.70) в (3.64), (3.65) и принимая во внимание (3.67), (3.71), получим уравнения

$$c_{1\alpha}\alpha + c_{1\mu}\mu + c_{1\nu}\nu = 0,$$

$$(1 + 6\mu + 4\nu + 2\alpha) f_0 = c_{2\alpha}\alpha + c_{2\mu}\mu + c_{2\nu}\nu, \quad (3.72)$$

$$(1 + 6\mu + 4\nu + 2\alpha) f_2 = 8\beta^2 + c_{3\alpha}\alpha + c_{3\mu}\mu + c_{3\nu}\nu.$$

Здесь

$$\alpha = \frac{\theta_0}{x_0} \rho_0 - 1. \quad (3.73)$$

Числа x_0 и β определены формулами (3.55) и (3.60). Остальные коэффициенты определяются формулами

$$c_{1\alpha} = 24c_1 - 15c_2 + 8c_3 - 3c_4 + c_6,$$

$$c_{1\mu} = 112c_1 - 63c_2 + 30c_3 - 10c_4 + 3c_6 - 2c_7, \quad (3.74)$$

$$c_{1\nu} = 224c_1 - 105c_2 + 40c_3 - 10c_4 + c_6,$$

$$c_{2\alpha} = 6c_1 - 5c_2 + 4c_3 - 3c_4 + 2c_5 - c_6,$$

$$c_{2\mu} = 28c_1 - 21c_2 + 15c_3 - 10c_4 + 6c_5 - 3c_6 + c_7, \quad (3.75)$$

$$c_{2\nu} = 56c_1 - 35c_2 + 20c_3 - 10c_4 + 4c_5 - c_6,$$

$$c_{3\alpha} = 72c_1 - 30c_2 + 8c_3 - 2c_6,$$

$$c_{3\mu} = 336c_1 - 126c_2 + 30c_3 - 6c_6 + 6c_7, \quad (3.76)$$

$$c_{3\nu} = 672c_1 - 210c_2 + 40c_3 - 2c_6.$$

Уравнения (3.72) и (3.73) решают поставленную задачу. Они связывают характеристики дифракционной картины θ_0 , f_0 , f_2 с параметрами ансамбля эритроцитов ρ_0 , μ , ν .

3.2.2 Алгоритм измерения характеристик распределения эритроцитов по размерам. Результаты численных расчётов

Преобразуя уравнения (3.72), получим

$$\alpha = p_{1\mu}\mu + p_{1\nu}\nu,$$

$$q_{2\mu}\mu + q_{2\nu}\nu = f_0, \quad (3.77)$$

$$q_{3\mu}\mu + q_{3\nu}\nu = 8\beta^2 - f_2,$$

где

$$q_{2\mu} = p_{2\mu} - p_{2\mu f}f_0, \quad q_{2\nu} = p_{2\nu} - p_{2\nu f}f_0,$$

$$q_{3\mu} = p_{3\mu} + p_{3\mu f}f_2, \quad q_{3\nu} = p_{3\nu} + p_{3\nu f}f_2$$

и

$$p_{1\mu} = -\frac{c_{1\mu}}{c_{1\alpha}}, \quad p_{1\nu} = -\frac{c_{1\nu}}{c_{1\alpha}},$$

$$p_{2\mu} = c_{2\mu} - c_{2\alpha}\frac{c_{1\mu}}{c_{1\alpha}}, \quad p_{2\mu f} = 6 - 2\frac{c_{1\mu}}{c_{1\alpha}},$$

$$p_{2\nu} = c_{2\nu} - c_{2\alpha}\frac{c_{1\nu}}{c_{1\alpha}}, \quad p_{2\nu f} = 4 - 2\frac{c_{1\nu}}{c_{1\alpha}}, \quad (3.78)$$

$$p_{3\mu} = c_{3\alpha}\frac{c_{1\mu}}{c_{1\alpha}} - c_{3\mu}, \quad p_{3\mu f} = 6 - 2\frac{c_{1\mu}}{c_{1\alpha}},$$

$$p_{3\nu} = c_{3\alpha} \frac{c_{1\nu}}{c_{1\alpha}} - c_{3\nu}, \quad p_{3\nu f} = 4 - 2 \frac{c_{1\nu}}{c_{1\alpha}}.$$

Решая уравнения (3.77) относительно параметров μ и ν , находим

$$\mu = \frac{(8\beta^2 - f_2) q_{2\nu} - f_0 q_{3\nu}}{q_{3\mu} q_{2\nu} - q_{3\nu} q_{2\mu}}, \quad \nu = \frac{1}{q_{2\nu}} (f_0 - q_{2\mu} \mu).$$

Из формул (3.73), (3.77) следует, что

$$\rho_0 = (1 + p_{1\mu} \mu + p_{1\nu} \nu) \frac{x_0}{\theta_0}.$$

Сделаем численные оценки. По формулам (3.55), (3.60), (3.62), (3.63), (3.74) – (3.76), (3.78) находим

$$\begin{aligned} x_0 &= 3.8318, & \beta &= 0.40276, \\ p_{1\mu} &= -0.5, & p_{1\nu} &= 9.784, \\ p_{2\mu} &= 0.6489, & p_{2\mu f} &= 5, \\ p_{2\nu} &= 0.6489, & p_{2\nu f} &= 23.58, \\ p_{3\mu} &= 36.81, & p_{3\mu f} &= 5, \\ p_{3\nu} &= 120.4, & p_{3\nu f} &= 23.58. \end{aligned} \tag{3.79}$$

Алгоритм измерения параметров ρ_0 , μ , ν выражается формулами

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{(1.298 - f_2) q_{2\nu} - f_0 q_{3\nu}}{\Delta}, & \nu &= \frac{1}{q_{2\nu}} (f_0 - q_{2\mu} \mu), \\ \rho_0 &= (1 - 0.5\mu + 9.784\nu) \frac{3.8318}{\theta_0}, \end{aligned} \tag{3.80}$$

где

$$\begin{aligned} \Delta &= q_{3\mu} q_{2\nu} - q_{3\nu} q_{2\mu}, \\ q_{2\mu} &= p_{2\mu} - p_{2\mu f} f_0, & q_{2\nu} &= p_{2\nu} - p_{2\nu f} f_0, \\ q_{3\mu} &= p_{3\mu} + p_{3\mu f} f_2, & q_{3\nu} &= p_{3\nu} + p_{3\nu f} f_2. \end{aligned} \tag{3.81}$$

Коэффициенты в формулах (3.80), (3.81) определяются формулами (3.79).

Оценим точность алгоритма с помощью модели бимодального ансамбля эритроцитов. Такой ансамбль содержит эритроциты только двух размеров.

Пусть ρ_1 – параметр размера первой компоненты ансамбля, ρ_2 – параметр размера второй компоненты ансамбля, p – доля частиц первого типа. Параметры бимодального ансамбля находим по формулам

$$\begin{aligned}\rho_0 &= \langle \rho \rangle = p_1 \rho_1 + p_2 \rho_2, \\ \rho_1 &= \rho_0 (1 + \varepsilon_1), & \rho_2 &= \rho_0 (1 + \varepsilon_2), \\ \varepsilon_1 &= \frac{\rho_1}{\rho_0} - 1, & \varepsilon_2 &= \frac{\rho_2}{\rho_0} - 1, \\ \mu &= \langle \varepsilon^2 \rangle = p_1 \varepsilon_1^2 + p_2 \varepsilon_2^2, & \nu &= \langle \varepsilon^3 \rangle = p_1 \varepsilon_1^3 + p_2 \varepsilon_2^3.\end{aligned}\quad (3.82)$$

Угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине, возникающей при рассеянии лазерного пучка на бимодальном ансамбле эритроцитов, описывается формулой

$$f(\theta) = \frac{p_1 \rho_1^4 G(\rho_1 \theta) + p_2 \rho_2^4 G(\rho_2 \theta)}{p_1 \rho_1^4 + p_2 \rho_2^4},$$

где $p_1 = p$, $p_2 = 1 - p$, а функция $G(x)$ определяется формулой (3.52). Задавая параметры бимодального ансамбля ρ_1 , ρ_2 и p , путем численных расчетов находим параметры дифракционной картины θ_0 , f_0 и f_2 , определяемые формулами (3.45) – (3.47). Характеристики бимодальных ансамблей (БМА) и результаты расчетов параметров дифракционных картин представлены в таблице 3.2. Всего рассмотрено пять бимодальных ансамблей, отличающихся, главным образом, шириной распределения эритроцитов по размерам. Численные значения параметров размера эритроцитов выбраны для длины волны лазерного излучения $\lambda = 0.63$ мкм. Найденные значения параметров θ_0 , f_0 и f_2 используются в качестве входных данных для алгоритма, выражаемого формулами (3.80). Вычисляем параметры ансамбля эритроцитов ρ_0 , μ' , ν' по формулам (3.80), (3.49), (3.50) и сравниваем полученные значения с точными значениями параметров, найденными по формулам (3.82), (3.49), (3.50). Результаты расчетов представлены в таблице 3.2. В этой таблице ρ_{0c} , μ'_c , ν'_c – точные значения параметров бимодальных ансамблей эритроцитов, найденные по формулам (3.82), (3.49), (3.50). Приближенные значения этих параметров, найденные с помощью алгоритма (3.80), обозначены ρ_0 , μ' , ν' . Погрешности определения параметров ансамбля эритроцитов с помощью алгоритма (3.80) обозначены $\delta\rho_0$, $\delta\mu'$, $\delta\nu'$. Эти погрешности указаны в процентах.

	БМА1	БМА2	БМА3	БМА4	БМА5
ρ_1	35	33	32	31	30
ρ_2	40	42	43	44	45
p	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
θ_0 , рад	0.1005	0.0984	0.0968	0.0948	0.0923
f_0	0.002501	0.006984	0.009471	0.01181	0.01377
f_2	1.141	0.887	0.7777	0.7011	0.680

Таблица 3.2

Рассмотрим в качестве примера задачу о восстановлении параметров бимодального ансамбля эритроцитов по данным лазерной дифрактометрии мазка крови. Задача состоит в том, чтобы определить параметры бимодального ансамбля p , ρ_1 , ρ_2 по измеренным параметрам дифракционной картины θ_0 , f_0 , f_2 . Используя уравнения

$$p\varepsilon_1 + (1 - p)\varepsilon_2 = 0, \quad \mu = p\varepsilon_1^2 + (1 - p)\varepsilon_2^2, \quad \nu = p\varepsilon_1^3 + (1 - p)\varepsilon_2^3,$$

находим

$$p = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{\nu}{\sqrt{\nu^2 + 4\mu^3}} \right), \quad \varepsilon_1 = \frac{\nu - \sqrt{\nu^2 + 4\mu^3}}{2\mu}, \quad \varepsilon_2 = \frac{\nu + \sqrt{\nu^2 + 4\mu^3}}{2\mu},$$

$$\rho_1 = \rho_0 \cdot (1 + \varepsilon_1), \quad \rho_2 = \rho_0 \cdot (1 + \varepsilon_2). \quad (3.83)$$

Результаты расчетов представлены в той же таблице 3.2. В этой таблице p_c , ρ_{1c} , ρ_{2c} – точные значения параметров бимодальных ансамблей эритроцитов. Приближенные значения этих параметров, найденные по формулам (3.80), (3.83) на основе анализа дифракционных картин, обозначены p , ρ_1 , ρ_2 . Погрешности определения параметров с помощью алгоритма (3.80), (3.83) обозначены δp , $\delta \rho_1$, $\delta \rho_2$. Эти погрешности указаны в процентах. Отметим, что целесообразно проверить предложенный алгоритм на более сложных моделях ансамблей эритроцитов. Что касается экспериментальной проверки, то качество экспериментально полученных дифракционных картин пока не позволяет проводить измерения с высокой точностью. Работа в этом направлении продолжается.

3.3 Программная реализация методов

Основной идеей обработки данных эксперимента было сравнение расчетов, полученных при помощи компьютерного анализа дифракционных картин и фотографий мазка под микроскопом. Задача состояла в том, чтобы понять, насколько отличаются реальные значения разбросов по размерам и формам от тех, что получены путем обработки дифракционных картин. Для реализации вычислительных алгоритмов был написан ряд программ на языках MATLAB, Java и C#.

На вход программы по обработке изображений мазков с микроскопа подается массив изображений и калибровочный коэффициент для перевода длин объектов из пикселей в микрометры. Программа находит контуры всех частиц, попавших в поле зрения микроскопа, анализирует их на выпуклость и находит для всех объектов эллипсы наилучшего правдоподобия. Затем удаляет из массива найденных частиц все не выпуклые и слишком большие или малые по площади. Среди оставшихся объектов находятся полуоси соответствующих им эллипсов, с помощью которых определяется разброс по размерам и формам. Итогом работы программы являются: массивы больших и малых полуосей эритроцитов и величина среднего разброса эритроцитов по размерам и формам.

На вход программы по обработке дифракционных картин подается массив изображений с дифракционными картинками, а также область, в которой данные картины будут анализироваться. Программа находит центр картин и проводит через него ряд секущих линий, вдоль которых измеряется распределение интенсивности света. Распределение интенсивности вдоль каждой секущей линии аппроксимируются полиномом 10 степени и усредняется по всем секущим линиям. На полученном таким образом угловом распределении интенсивности находится уровень интенсивности в первых минимуме и максимуме дифракционных картин. Затем вычисляется видность в этом фрагменте картины, с помощью которой определяется разброс эритроцитов по размерам и формам. На выходе строятся графики углового распределения интенсивности света в дифракционных картин, выводятся рассчитанные значения видности и разбросов эритроцитов по размерам и формам.

На основе этой программы было разработано прикладное программное обеспечение с пользовательским интерфейсом и возможностью добавления маски на изображения для устранения дефектов исходных картин.

3.4 Выводы

В настоящей главе построена аналитическая модель рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов. Модель учитывает разброс эритроцитов по размерам, формам и ориентациям в пространстве. Установлена связь экспериментально измеряемого параметра – видности дифракционной картины – с характеристикой, имеющей смысл меры неоднородности образца крови по размерам и формам эритроцитов. При условии независимого измерения разброса эритроцитов по размерам (например, с помощью счетчика Коултера), с помощью лазерной дифрактометрии можно оценить неоднородность исследуемого мазка крови по формам клеток. Такие измерения могут быть полезны при диагностике заболеваний, связанных с нарушениями форм клеток крови.

Предложен модифицированный метод измерения параметров распределения эритроцитов по размерам на основе данных лазерной дифрактометрии мазка крови. Метод предназначен для измерения среднего размера, а также ширины и асимметрии распределения эритроцитов по размерам. В частном случае бимодального ансамбля эритроцитов эти данные позволяют определить индивидуальный размер обеих компонент ансамбля, а также процентное соотношение между ними. Решение обратной задачи рассеяния представлено в виде явных аналитических выражений, пригодных для слабо неоднородных ансамблей эритроцитов. С математической точки зрения возможность аналитического решения обратной задачи рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов связана с использованием двух приближений. Во-первых, это полиномиальное представление функции Бесселя и функции Эйри, применимое для ограниченной части дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови. Во-вторых, приближение слабо неоднородного (по размерам) ансамбля эритроцитов. Первое из этих приближений дает возможность записать дифрактометрические уравнения через элементарные функции, второе – линеаризовать эти уравнения относительно малых параметров и получить их аналитическое решение. Оба приближения вносят погрешности измерений, которые были оценены методом численного эксперимента. Результаты показывают, что погрешность алгоритма увеличивается с ростом неоднородности ансамбля. Соответствующие данные приведены в таблице 2. Так, при ширине распределения эритроцитов по размерам $\mu' =$

14% погрешность измерения параметров ансамбля не превышает 8%, а при $\mu' = 18.8\%$ погрешность измерения достигает 17.5%. Полученные результаты могут быть использованы для создания лазерных дифрактометров эритроцитов с расширенными функциональными возможностями.

Результаты данной главы опубликованы в статьях "Possibility of measuring asymmetry of the red blood cell size distribution by laser diffractometry of a blood smear" в журнале Quantum Electronics и в статье "Estimating of fraction of weakly deformable erythrocytes in a blood sample based on the method of laser ektacytometry and a database of simulated diffraction patterns" в журнале Journal of Biomedical Photonics & Engineering.

Глава 4. Методы восстановления функции распределения по формам для вытянутых частиц

Одной из основных реологических характеристик крови является деформируемость эритроцитов, определяемая как мера способности клеток крови изменять свою форму под действием внешних сил [42–45]. Измерения этого параметра важны при диагностике и лечении многих заболеваний. Среди них серповидно-клеточная анемия [46–49], талассемия [50], малярия [51], сфероцитоз [52], гемолитическая анемия [53] гипертония [54], ишемия [55], сердечно-сосудистые заболевания [56], диабет [57, 58], панкреатит [59], сепсис [60].

Быстрые измерения характеристик деформируемости эритроцитов возможны на основе метода лазерной дифрактометрии в сдвиговом потоке (эктацитометрии) [48, 61–64]. Этот метод основан на наблюдении и анализе дифракционных картин, возникающих при рассеянии лазерного пучка на суспензии эритроцитов, находящихся в заданном поле сдвиговых напряжений. В настоящее время имеются лазерные эктацитометры эритроцитов – Logica (Голландия) и RheoScan (Корея), с помощью которых можно измерять среднюю деформируемость эритроцитов. Вместе с тем актуальна проблема измерения распределения эритроцитов по деформируемости [9, 12, 35, 65], в частности, задача измерения доли слабо деформируемых эритроцитов в образце крови [66–70]. В настоящей главе предложены алгоритмы измерения доли слабо деформируемых эритроцитов, основанные на сравнении экспериментально наблюдаемой дифракционной картины с картиной, рассчитанной в приближении бимодального ансамбля, когда в образце крови присутствуют эритроциты только двух типов – нормальные (деформируемые) и жесткие (недеформируемые) эритроциты.

4.1 Восстановление функции распределения частиц по деформируемости методом характеристических точек

4.1.1 Постановка прямой задачи лазерной эктацитометрии эритроцитов

В прямой задаче рассматривается ансамбль эритроцитов, освещаемый лазерным пучком. В области малых углов строится дифракционная картина.

Необходимо выписать уравнения, устанавливающие связь между характеристиками ансамбля эритроцитов и характеристиками дифракционной картины.

Опишем физический эксперимент. В лазерной эктацитометрии суспензия эритроцитов в поле напряжения сдвига освещается лазерным лучом и наблюдается картина рассеяния света (дифракционная картина). При увеличении сдвигового напряжения эта картина расширяется в направлении, перпендикулярном направлению сдвигового потока, демонстрируя нарастающую деформацию эритроцитов под воздействием вязких сил трения.

Оптическая схема лазерного эктацитометра показана на рисунке 4.1. Он включает в себя лазер, клетку Куэтта, в которую вливается сильно разбавленная суспензия эритроцитов, и экран наблюдения. Обратим внимание, что дифракционная картина расположена в той части экрана наблюдения, куда прямое излучение лазерного луча не падает.

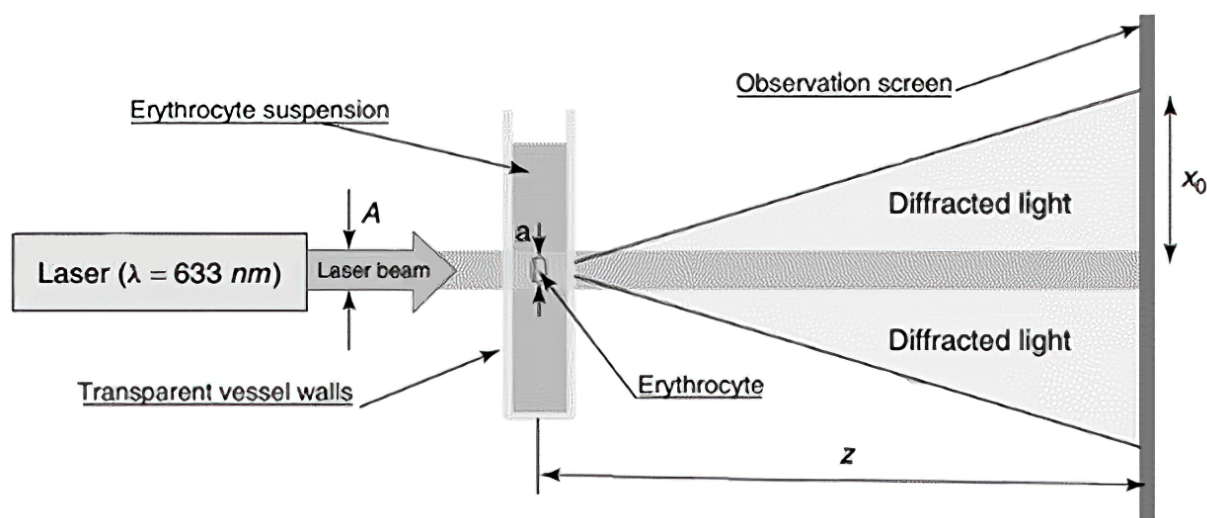


Рис. 4.1: Оптическая компоновка лазерного эритроцитарного эктацитометра

Примеры дифракционных картин, полученных с помощью лазерного эритроцитарного эктацитометра, показаны на рисунке 4.2. Здесь рисунок, полученный при низком напряжении сдвига, показан слева, а рисунок, полученный при высоком напряжении сдвига, показан справа. Растяжение дифракционной картины указывает на деформацию эритроцитов силами вязкого трения.

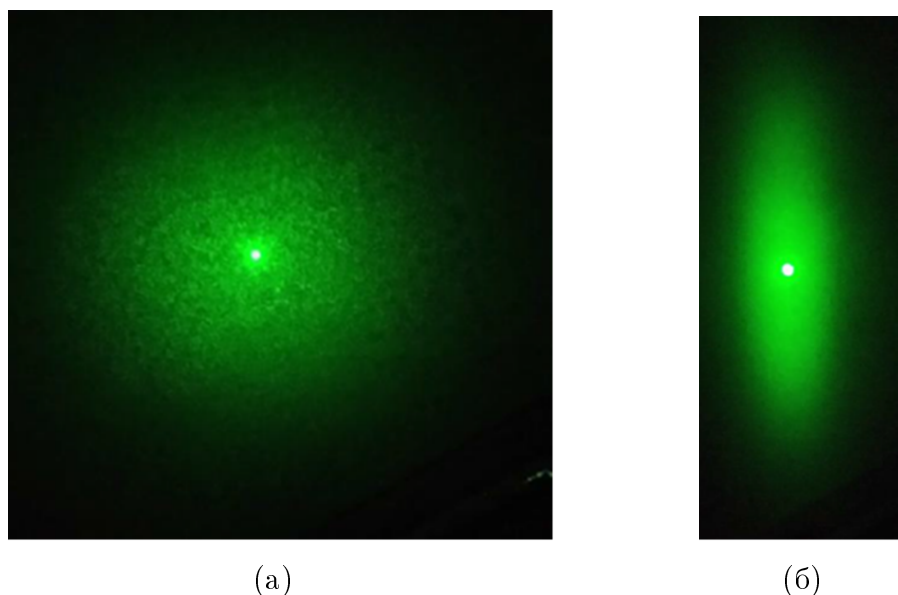


Рис. 4.2: Примеры дифракционных картин, полученных с помощью лазерного эритроцитарного эктацитометра для нормального образца крови при низком напряжении сдвига (а) и при высоком напряжении сдвига (б).

Анализ дифракционной картины проводится на основе понятия линии изоинтенсивности. Так называется множество точек дифракционной картины, в которых интенсивность света имеет одинаковое значение $I=const$. Пример дифракционной картины и линии изоинтенсивности показан на рисунке 4.3.

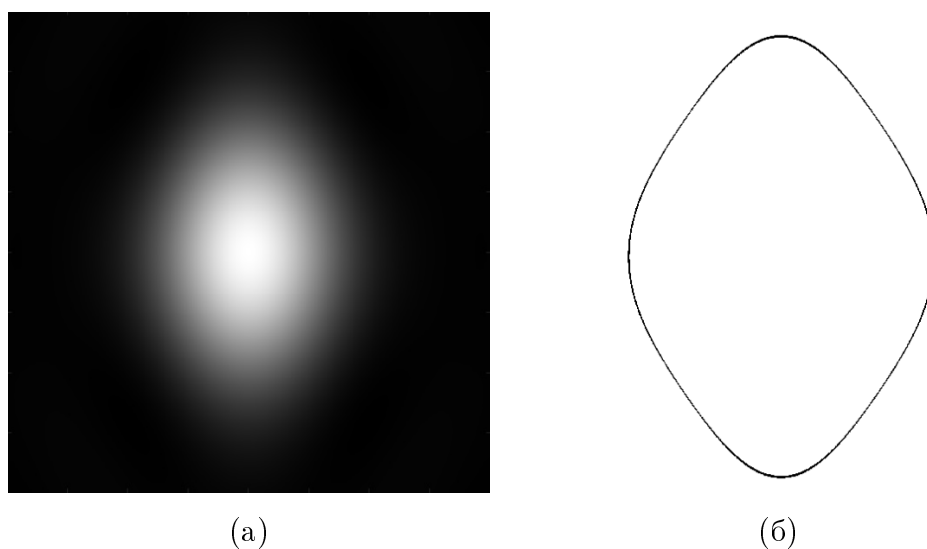


Рис. 4.3: Пример дифракционной картины (а) и линии изоинтенсивности (б).

Существующие лазерные эритроцитарные эктацитометры, например, эктацитометр LORRCA (Голландия) [71], измеряют геометрический параметр линии изоинтенсивности — ее соотношение сторон — и на этой основе опреде-

ляют среднюю деформируемость эритроцитов s в исследуемом образце крови. Более совершенные алгоритмы обработки данных позволяют измерять и другие параметры, в частности ширину μ , асимметрию ν и эксцесс δ распределения эритроцитов по деформируемости [9, 12, 35, 44, 46]. Однако для этого необходимо знать не только геометрические параметры линии изоинтенсивности, но и ее энергетический параметр, который равен отношению интенсивности света на этой линии к интенсивности максимума центральной дифракции $\tilde{I}=I/I(0)$. Другими словами, необходимо откалибровать лазерный эктацитометр, который включает в себя задачу фотометрии центральной части дифракционной картины. Важность параметра \tilde{I} обусловлена тем, что форма линии изоинтенсивности зависит от уровня интенсивности света на этой линии. Это видно из рисунка 4.4, на котором показаны три линии изоинтенсивности, построенные для одного и того же ансамбля эритроцитов, но отличающиеся уровнем интенсивности света.

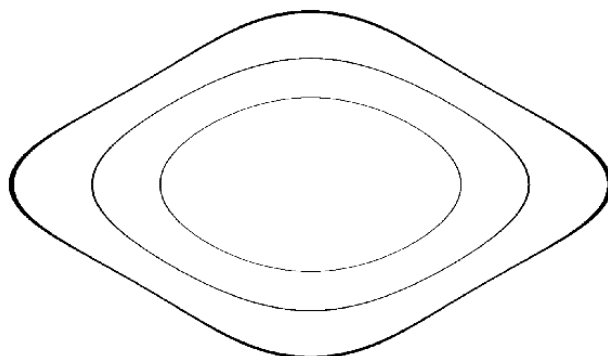


Рис. 4.4: Линии изоинтенсивности дифракционной картины, соответствующей различным уровням интенсивности света на линии (численное моделирование).

Выделим полярные и характеристические точки линии изоинтенсивности. Точки, лежащие на осях симметрии линии изоинтенсивности, называются полярными. Характеристическими – точки, лежащие на диагоналях прямоугольника, окружающего эту линию. Пример линии изоинтенсивности, её полярные и характеристические точки показаны на рисунке 4.5.

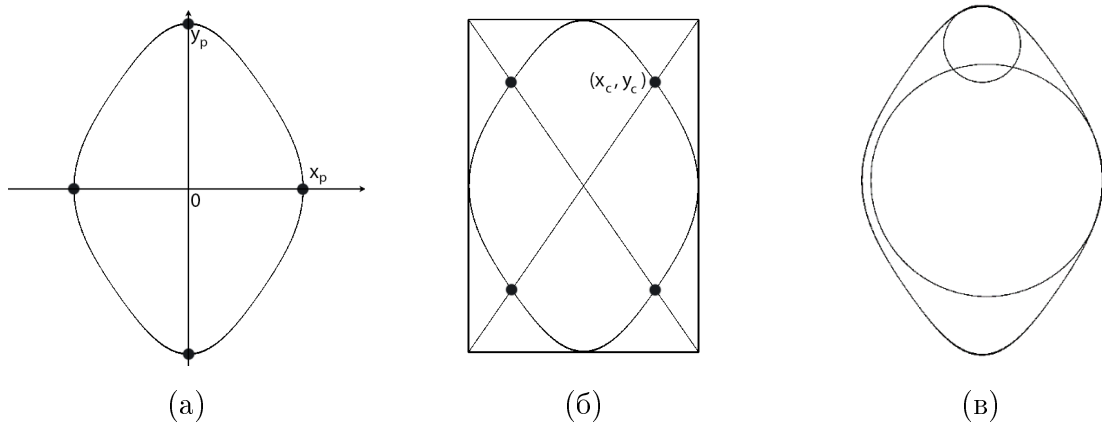


Рис. 4.5: Характеристики линии изоинтенсивности дифракционной картины – полярные точки (а), характеристические точки (б), окружности кривизны линии в полярных точках (в).

Введем декартову систему координат, поместив начало координат в центр дифракционной картины (точку падения прямого лазерного луча на экран наблюдения) и направив оси координат вдоль осей симметрии линии изоинтенсивности. Обозначим координаты полярных точек x_p, y_p , координаты характеристической точки x_c, y_c . Тогда $x_c/x_p = y_c/y_p$. Также введём радиусы кривизны линии изоинтенсивности в полярных точках, обозначая их $R(x_p)$ и $R(y_p)$.

Алгоритмы обработки данных лазерной эктацитометрии строятся на основе решения задачи о рассеянии лазерного пучка на ансамбле эритроцитов. Аналитическое решение этой задачи возможно на основе ряда приближений. К их числу относятся приближение однократного рассеяния света эритроцитами, приближение аномальной дифракции, приближение малоуглового рассеяния, приближение дальней зоны дифракции, приближение слабой неоднородности ансамбля эритроцитов. Кроме того, ограничиваем расчет периферической частью дифракционной картины, в которой интенсивности света примерно на порядок ниже интенсивности центрального дифракционного максимума. Как показывает анализ, именно эта часть дифракционной картины наиболее чувствительна к параметрам ансамбля эритроцитов. В результате оказывается возможным получить приближенные аналитические соотношения между параметрами линии изоинтенсивности $(x_p, y_p, x_c, y_c, R(x_p), R(y_p), \tilde{I})$ и характеристиками ансамбля эритроцитов (s, μ, ν) – дифрактометрические уравнения. Решая эти уравнения, строятся алгоритмы обработки данных. В данном па-

раграфе рассматриваются два таких алгоритма: алгоритм характеристической точки [72] и алгоритм кривизны линии [73].

4.1.2 Вывод калибровочного уравнения для ансамбля эритроцитов

Алгоритм характеристической точки

Алгоритм характеристической точки [72] применим к ансамблям эритроцитов с симметричной функцией распределения деформируемости. Этот алгоритм основан на дифрактометрических уравнениях:

$$s=D, \quad \mu_p = \frac{2(1-Q)}{5+(F_0-1)Q}. \quad (4.1)$$

Здесь

$$D = \frac{y_p}{x_p}, \quad Q = \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\frac{x_c}{x_p} + \frac{y_c}{y_p} \right), \quad (4.2)$$

$$F_0 = \frac{1}{\sqrt{f_0}}, \quad f_0 = \frac{1}{4\beta^2} \cdot \tilde{I}, \quad \beta = -0.4. \quad (4.3)$$

Алгоритм кривизны линии

Алгоритм кривизны линии [73] применим к ансамблям эритроцитов с произвольной функцией распределения по деформируемости. Этот алгоритм основан на дифрактометрических уравнениях

$$\mu = \frac{1}{2q_1} \cdot \left(\frac{C_2}{s} + C_1 s \right) - \frac{1}{q_1}$$

где

$$C_1 = \sqrt{\frac{x_p}{R(x_p)}}, \quad C_2 = \sqrt{\frac{y_p}{R(y_p)}}, \quad q_1 = 2(4+F_0) \quad (4.4)$$

В частности, для ансамбля эритроцитов с симметричной функцией распределения по деформируемости, когда $\nu = 0$, получаем

$$s=D, \quad \mu_l = \frac{C}{4(4+F_0)}, \quad (4.5)$$

где

$$C = \frac{C_2}{D} + C_1 D - 2. \quad (4.6)$$

Калибровочное уравнение

Используя формулы (4.1), (4.5) и предполагая $\mu_p = \mu_l$, получаем уравнение для F_0 , из которого следует, что

$$F_{0c} = \frac{32(1-Q) + (Q-5)C}{QC - 8(1-Q)}. \quad (4.7)$$

Эта формула, применимая к ансамблям эритроцитов с симметричным распределением по деформируемости, выражает энергетический параметр линии изоинтенсивности F_0 (4.3) через геометрические параметры этой линии Q и C . Эти параметры определяются формулами (4.2), (4.4), (4.6). Уравнение (4.7) назовем калибровочным уравнением. Полученный результат можно сформулировать следующим образом: если распределение эритроцитов по деформируемости симметрично («симметричный ансамбль»), то относительная интенсивность света на линии изоинтенсивности определяется ее геометрическими параметрами.

Симметричный ансамбль эритроцитов и комбинированный алгоритм измерения параметров распределения эритроцитов по деформируемости

На основе полученных формул (4.1), (4.7) можно предложить новый алгоритм измерения ширины распределения эритроцитов по деформируемости, который был назван комбинированным алгоритмом. Данный алгоритм применим к ансамблям эритроцитов с симметричной функцией распределения деформируемости и выражается формулой

$$\mu_c = \frac{2}{5} - \frac{QC}{20(1-Q)}. \quad (4.8)$$

Здесь параметры Q и C определяются формулами (4.2), (4.4), (4.6). Как видно из этих формул, комбинированный алгоритм не требует измерения относительной интенсивности света (параметра \tilde{I}) на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. В качестве входных данных нужны только геометрические параметры линии интенсивности: $x_p, y_p, x_c, y_c, R(x_p), R(y_p)$ – координаты полярных и характерных точек, а также радиусы кривизны линии в полярных точках.

Критерий симметрии для ансамбля эритроцитов

Что касается условия применимости комбинированного алгоритма, связанного с симметрией распределения эритроцитов по деформируемости, то это соотношение выполнено при $D = s = const$, т.е. если соотношение сторон

линии изоинтенсивности (параметра D) не зависит от относительной интенсивности света на этой линии (параметра \tilde{I}). Пример такой ситуации показан на рисунке 4.6, на котором показаны две близкие линии изоинтенсивности дифракционной картины с одинаковыми аспектными соотношениями.

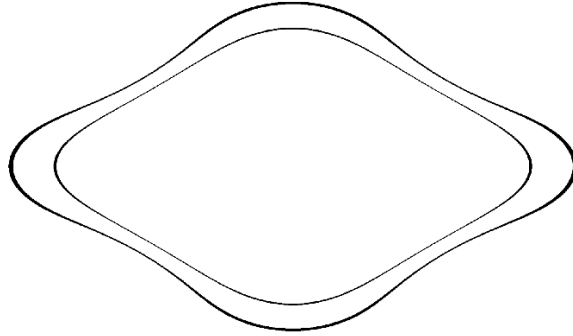


Рис. 4.6: Две близкие линии изоинтенсивности дифракционной картины, построенные для симметричного ансамбля эритроцитов (численное моделирование).

4.1.3 Результаты численных расчётов

Численный эксперимент может быть использован для проверки комбинированного алгоритма и оценки его точности и диапазона применимости как по отношению к допустимой неоднородности ансамбля эритроцитов, так и по отношению к части дифракционной картины, пригодной для измерений. Сделаем это на примере бимодального ансамбля эритроцитов, в котором всего два типа клеток – мягкие (деформируемые) и твердые (недеформируемые) эритроциты. Пропорции частиц в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра будут обозначаться как s_1 (твердые клетки) и s_2 (мягкие клетки). Поставим $s_1=1$, и изменим параметр s_2 в определенном интервале, таким образом моделируя ансамбли эритроцитов с различиями в степени неоднородности. Во всех случаях будем считать пропорции клеток обоих типов в образце крови одинаковыми $p=1/2$, что соответствует модели симметричного ансамбля эритроцитов.

Нормализованное распределение интенсивности света в дифракционной картине описывается формулой (4.9)

$$\tilde{I}(x, y) = \frac{(a_1 b_1)^2 G\left(\frac{k}{z} \sqrt{a_1^2 x^2 + b_1^2 y^2}\right) + (a_2 b_2)^2 G\left(\frac{k}{z} \sqrt{a_2^2 x^2 + b_2^2 y^2}\right)}{(a_1 b_1)^2 + (a_2 b_2)^2}. \quad (4.9)$$

Здесь x, y – декартовы координаты точки на экране наблюдения, z – расстояние от измеряемого объема до экрана наблюдения, $k=2\pi/\lambda$ – волновое число, λ – длина волны. Остальные параметры выражаются формулами

$$a_1=a_0 \cdot (1+\varepsilon_1), \quad b_1=b_0 \cdot (1-\varepsilon_1), \quad (4.10)$$

$$a_2=a_0 \cdot (1+\varepsilon_2), \quad b_2=b_0 \cdot (1-\varepsilon_2), \quad (4.11)$$

$$s=\sqrt{s_2}, \quad \varepsilon_1=\frac{s_1-s}{s_1+s}, \quad \varepsilon_2=\frac{s_2-s}{s_2+s}, \quad b_0=a_0/s. \quad (4.12)$$

В этом случае точное значение параметра μ

$$\mu=\frac{1}{2} (\varepsilon_1^2+\varepsilon_2^2). \quad (4.13)$$

Функция $G(x)$ определяется формулой

$$G(x)=[2J_1(x)/x]^2, \quad (4.14)$$

где $J_1(x)$ – функция Бесселя первого порядка. В расчетах предполагаем $a_0=7$ мкм, $\lambda=0.65$ мкм, $z=10^6$ мкм. Процедура верификации заключается в следующем. Предполагая $\tilde{I}=\text{const}$ и выбирая значение параметра \tilde{I} , по формулам (4.9) – (4.12), (4.14) строится линия изоинтенсивности дифракционной картины, которая описывается функцией $y=y(x)$ или $x=x(y)$. Находим координаты полярных и характеристических точек этой линии, показанные на рисунке 4.4, определяем соотношение сторон линии D и вычисляем параметр Q по формуле (4.2).

В реальном эксперименте параметры кривизны линии изоинтенсивности могут быть рассчитаны по формулам (4.4). В частном случае бимодального ансамбля эритроцитов эти параметры могут быть рассчитаны аналитически по формулам, полученным в [73]. Воспользуемся этими формулами здесь. Сначала находим нормализованные координаты полярных точек U_p и V_p решаем трансцендентные уравнения

$$\tilde{I}=\frac{(1-\varepsilon_1^2)^2 \cdot G[(1+\varepsilon_1)U_p] + (1-\varepsilon_2^2)^2 \cdot G[(1+\varepsilon_2)U_p]}{(1-\varepsilon_1^2)^2 + (1-\varepsilon_2^2)^2}, \quad (4.15)$$

$$\tilde{I}=\frac{(1-\varepsilon_1^2)^2 \cdot G[(1-\varepsilon_1)V_p] + (1-\varepsilon_2^2)^2 \cdot G[(1-\varepsilon_2)V_p]}{(1-\varepsilon_1^2)^2 + (1-\varepsilon_2^2)^2}. \quad (4.16)$$

Затем вычисляем параметры кривизны линии изоинтенсивности по формулам

$$C_1 = \frac{1}{s} \sqrt{\frac{g_{1U}G' [(1+\varepsilon_1) U_p] + g_{2U}G' [(1+\varepsilon_2) U_p]}{h_{1U}G' [(1+\varepsilon_1) U_p] + h_{2U}G' [(1+\varepsilon_2) U_p]}}, \quad (4.17)$$

$$C_2 = s \sqrt{\frac{g_{1V}G' [(1-\varepsilon_1) V_p] + g_{2V}G' [(1-\varepsilon_2) V_p]}{h_{1V}G' [(1-\varepsilon_1) V_p] + h_{2V}G' [(1-\varepsilon_2) V_p]}}. \quad (4.18)$$

Здесь

$$g_{1U} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_1)^4 (1+\varepsilon_1), \quad g_{2U} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_2)^4 (1+\varepsilon_2), \quad (4.19)$$

$$h_{1U} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_1)^2 (1+\varepsilon_1)^3, \quad h_{2U} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_2)^2 (1+\varepsilon_2)^3, \quad (4.20)$$

$$g_{1V} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_1) (1+\varepsilon_1)^4, \quad g_{2V} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_2) (1+\varepsilon_2)^4, \quad (4.21)$$

$$h_{1V} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_1)^3 (1+\varepsilon_1)^2, \quad h_{2V} = \frac{1}{2} (1-\varepsilon_2)^3 (1+\varepsilon_2)^2, \quad (4.22)$$

и функция $G'(x)$ определяется формулой

$$G'(x) = \frac{8}{x^3} \cdot [xJ_0(x) - 2J_1(x)] J_1(x), \quad (4.23)$$

здесь $J_0(x)$ — функция Бесселя нулевого порядка.

Рассмотрим численный пример. Установим $s_2 = 2.1$ и $\tilde{I} = 0.053$. Дифракционная картина и линия изоинтенсивности с такими параметрами показаны на рис. 4.3, 4.5. Производя расчеты по формулам (4.1)–(4.3), (4.5)–(4.23) получаем

$$s = 1.45, \quad \mu = 0.0336, \quad D = 1.45, \quad Q = 0.885, \quad C = 0.953,$$

$$F_0 = 3.47, \quad F_{0c} = 3.28, \quad \mu_p = 0.0319, \quad \mu_l = 0.0319, \quad \mu_c = 0.0327.$$

Здесь все значения округляются до ближайших трех значащих цифр. Видно, что в этом случае погрешность измерения параметра F_0 с использованием калибровочного уравнения (4.7) составляет 5%, погрешность измерения параметра μ по алгоритму характеристической точки (4.1) и алгоритму кривизны линии (4.5) составляет 5%, погрешность измерения параметра μ по комбинированному алгоритму (4.8) составляет 3%. Таким образом, при правильном выборе линии изоинтенсивности точность всех алгоритмов получается достаточно высокой. Более полные данные приведены на рисунках ниже.

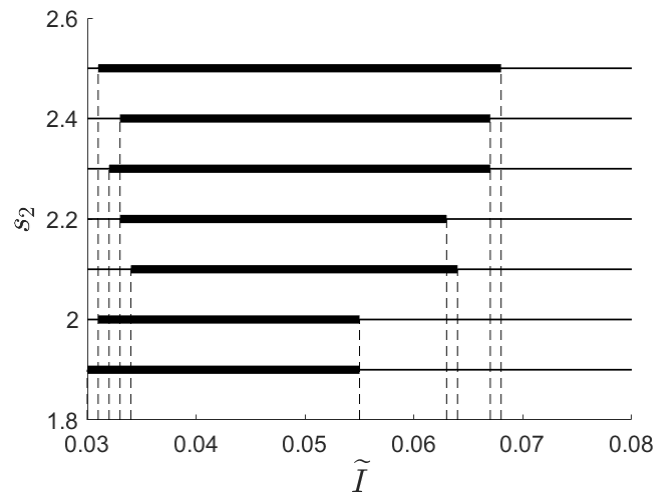


Рис. 4.7: Сфера применения алгоритма характеристической точки. Абсцисса показывает нормализованную интенсивность света на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. Ордината показывает соотношение сторон мягкого (деформируемого) компонента ансамбля эритроцитов в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра. Жирным шрифтом выделены участки, для которых погрешность измерения параметра μ (дисперсия деформируемости эритроцитов) с использованием характеристического точечного алгоритма (4.1) не превышает 10%.

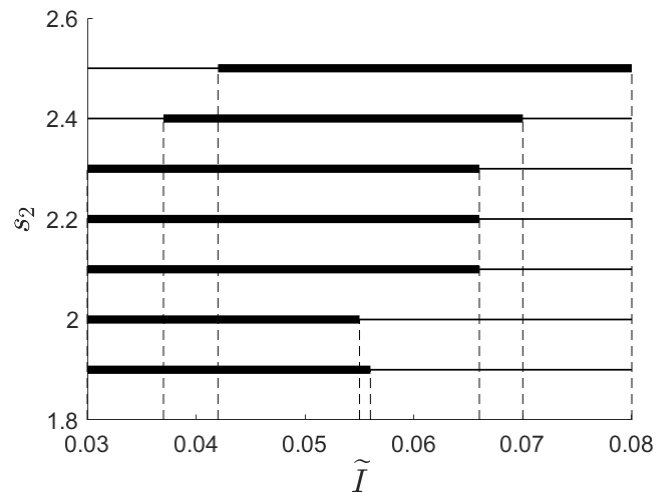


Рис. 4.8: То же, что и на предыдущем рисунке для алгоритма кривизны линии (4.5).

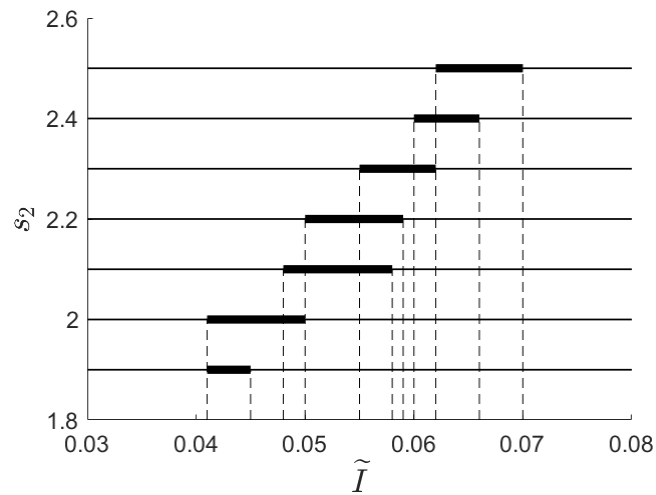


Рис. 4.9: Такой же, как и на предыдущем рисунке для комбинированного алгоритма (4.8).

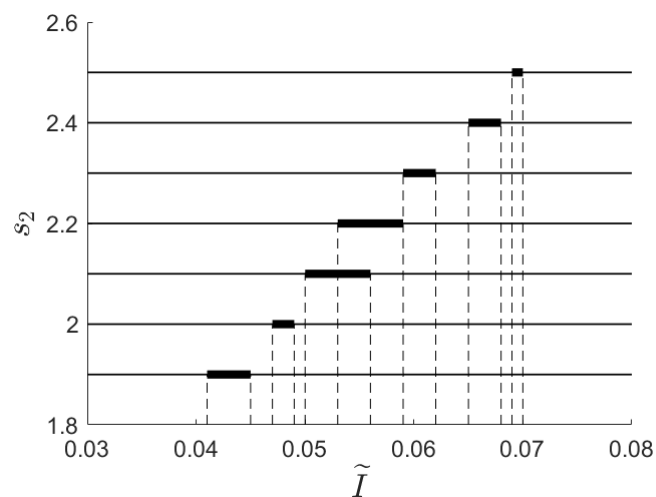


Рис. 4.10: Рассмотрен вопрос о применимости калибровочного уравнения. Абсцисса показывает нормализованную интенсивность света на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. Ордината показывает соотношение сторон мягкого (деформируемого) компонента ансамбля эритроцитов в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра. Жирным шрифтом выделены горизонтальные линии, для которых погрешность измерения параметра F_0 с использованием калибровочного уравнения (4.7) не превышает 10%.

На практике для оценки неоднородности ансамбля эритроцитов с точки зрения деформируемости удобно использовать параметр $\mu' = \sqrt{\mu}$. Этот параметр имеет значение стандартного отклонения или меры разброса эритроцитов по деформируемости в исследуемом образце крови и может быть выражен в

процентах. С помощью комбинированного алгоритма можно измерить параметр $\mu'_c = \sqrt{\mu_c}$. Данные о точности и диапазоне применимости комбинированного алгоритма представлены в таблице 4.1. В данной таблице приведены значения параметров s_2 , \tilde{I} , μ , μ' , μ_c , μ'_c , а также параметр $\delta\mu' = \frac{|\mu' - \mu'_c|}{\mu'} \cdot 100\%$, который является погрешностью измерения ширины распределения эритроцитов по деформируемости с использованием комбинированного алгоритма (4.8). Значения всех величин приведены с точностью до трех значимых цифр. Видно, что во всех рассмотренных случаях погрешность комбинированного алгоритма не превышает 5%. При этом ширина распределения эритроцитов по деформируемости колеблется от 15,9% до 22,5%, а относительная интенсивность света на выбранной для измерений линии изоинтенсивности лежит в диапазоне от 0,04 до 0,07. Входными данными для данного алгоритма являются только геометрические параметры линии изоинтенсивности, выбранной для измерений, и определять уровень интенсивности света на этой линии не требуется. Это исключает необходимость фотометрии центральной части дифракционной картины, что значительно упрощает процедуру измерения лазерной эктацитометрии эритроцитов.

s_2	\tilde{I}	μ	$\mu'(\%)$	μ_c	$\mu'_c(\%)$	$\delta\mu'(\%)$
1.9	0.041	0.0253	15.9	0.0245	15.6	1.9
1.9	0.043	0.0253	15.9	0.0242	15.6	1.9
1.9	0.045	0.0253	15.9	0.0241	15.5	2.5
2.1	0.048	0.0336	18.3	0.0358	18.9	3.2
2.1	0.052	0.0336	18.3	0.0335	18.3	0
2.1	0.056	0.0336	18.3	0.0307	17.5	4.4
2.3	0.055	0.0422	20.5	0.0448	21.2	3.4
2.3	0.058	0.0422	20.5	0.0420	20.5	0
2.3	0.062	0.0422	20.5	0.0386	19.6	4.4
2.5	0.062	0.0507	22.5	0.0555	23.6	4.9
2.5	0.066	0.0507	22.5	0.0520	22.8	1.3
2.5	0.070	0.0507	22.5	0.0466	21.6	4.0

Таблица 4.1: Оценка точности комбинированного алгоритма измерения распространения деформируемости эритроцитов (численный эксперимент)

4.2 Восстановление функции распределения частиц по деформируемости методом кругов кривизны линии изоинтенсивности

4.2.1 Постановка прямой задачи

В настоящем параграфе предлагается улучшенный алгоритм обработки данных для метода лазерной эктацитометрии эритроцитов, в котором информацию о клетках крови получают путем наблюдения и обработки дифракционных картин.

Для количественной интерпретации данных лазерной эктацитометрии необходима теоретическая модель, которая связывает между собой характеристики ансамбля эритроцитов с параметрами наблюдаемой дифракционной картины. Такая модель развита и опробована в работах [14, 65, 74–76]. Эритроциты моделируются плоскими эллиптическими дисками. Эта модель опирается на изображения эритроцитов в сдвиговом потоке, полученные методом реоскопии [9]. Кроме того, как показали расчеты, в интересующей нас области экрана наблюдения картины рассеяния лазерного пучка на плоском и двояковогнутом дисках мало отличаются друг от друга [46]. Полуоси эллипсов a и b считаем случайными величинами и определяем формулами $a = a_0 \cdot (1 + \varepsilon)$, $b = b_0 \cdot (1 - \varepsilon)$. Здесь a_0 и b_0 - средние размеры полуосей, ε - случайный параметр (параметр формы эритроцита), среднее значение которого полагаем равным нулю $\langle \varepsilon \rangle = 0$. Характеристиками ансамбля эритроцитов являются величины

$$s = \frac{a_0}{b_0}, \quad \langle \varepsilon^2 \rangle = \mu, \quad \langle \varepsilon^3 \rangle = \nu. \quad (4.24)$$

Здесь угловые скобки обозначают усреднение по ансамблю частиц. Эти величины характеризуют среднюю деформируемость s , а также ширину μ и асимметрию ν распределения эритроцитов по деформируемости. Задача теории заключается в том, чтобы связать параметры (4.24) с характеристиками дифракционной картины.

4.2.2 Вывод дифрактометрических уравнений для набора вытянутых частиц

Для решения этой задачи используется понятие линии изоинтенсивности (ЛИ). Так называют линию на экране наблюдения, на которой интенсивность

рассеянного света постоянна. Рассматриваем ЛИ, лежащую на периферии центрального максимума дифракционной картины, и вводим следующие ее характеристики

$$f_0 = \frac{1}{4\beta^2} \cdot \frac{I}{I(0)}, \quad D = \frac{y_p}{x_p}, \quad C_1 = \sqrt{\frac{x_p}{R(x_p)}}, \quad C_2 = \sqrt{\frac{y_p}{R(y_p)}}. \quad (4.25)$$

Здесь I – интенсивность света на данной ЛИ; $I(0)$ – интенсивность центрального максимума дифракционной картины; x_p, y_p – координаты полярных точек ЛИ; $R(x_p), R(y_p)$ – радиусы кривизны ЛИ в полярных точках; $\beta = -0.4$ – постоянная величина (параметр функции Бесселя). Указанная область (периферия) дифракционной картины традиционно используется в лазерной эктацитометрии эритроцитов. Ее достоинство состоит в высокой чувствительности формы линий изоинтенсивности к параметрам исследуемого образца крови.

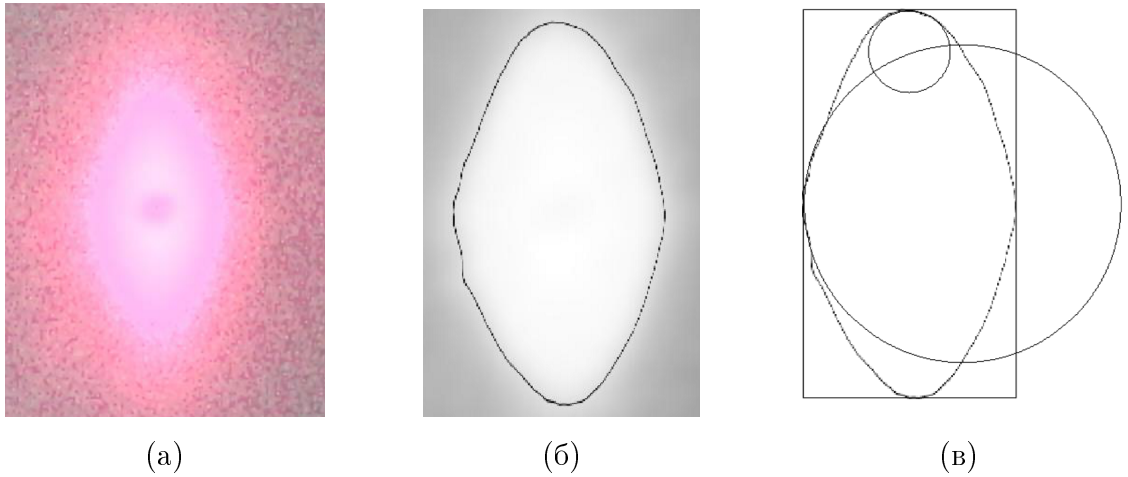


Рис. 4.11: Дифракционная картина (а), линия изоинтенсивности (б) и круги кривизны линии изоинтенсивности в полярных точках (в).

В работе [14] получено уравнение для формы линии изоинтенсивности. Это уравнение имеет вид

$$fr^2 = (1 - r)^2 + \mu [H^2 + (r - 1) (-2r + 3 (1 - H^2))] + \nu H [-2r + 3 (1 - H^2) - 5 (r - 1) (1 - H^2)]. \quad (4.26)$$

Здесь $f = f_0 \cdot (1 - 2\mu)$ и $H = \cos 2\varphi$. Полярные координаты r и φ определяются формулами

$$x = \text{Arcos } \varphi, \quad y = Br \sin \varphi, \quad A = \frac{q_1 z}{ka_0}, \quad B = \frac{q_1 z}{kb_0}. \quad (4.27)$$

В этих формулах x, y – декартовы координаты точки на экране наблюдения в системе координат, начало которой расположено в центре дифракционной картины; z – расстояние от измерительного объема до экрана наблюдения, $k = 2\pi/\lambda$ – волновое число, λ – длина световой волны, $q_1 = 3.82$ – постоянная величина (параметр функции Бесселя). Уравнение (4.26) справедливо для слабо неоднородного ансамбля частиц, когда $\mu \ll 1$ и $|\nu| \ll 1$, и для ограниченной части дифракционной картины, лежащей на периферии центрального дифракционного максимума. Эта область определяется условием $I/I(0) \ll 1$.

В работе [14] рассмотрен приближенный вариант уравнения (4.26), пренебрегая в правой части этого уравнения слагаемыми, пропорциональными величине $(r - 1)$. Это приближение применимо для узкой области на экране наблюдения, лежащей вблизи границы центрального дифракционного максимума. В данном пункте проанализируем полное уравнение (4.26). Это позволит обобщить теорию на более широкую область дифракционной картины.

Используя соотношения [14]

$$x_p = Ar(0), \quad y_p = Br\left(\frac{\pi}{2}\right), \quad C_1 = \sqrt{x_p \left| \frac{d^2 x_p}{dy^2} \right|}, \quad C_2 = \sqrt{y_p \left| \frac{d^2 y_p}{dx^2} \right|} \quad (4.28)$$

и формулы (4.27), получим

$$\frac{D}{s} = \frac{r\left(\frac{\pi}{2}\right)}{r(0)}, \quad C_1 s = \sqrt{1 - \frac{r''(0)}{r(0)}}, \quad \frac{C_2}{s} = \sqrt{1 - \frac{r''\left(\frac{\pi}{2}\right)}{r\left(\frac{\pi}{2}\right)}}, \quad (4.29)$$

где функция $r(\varphi)$ определяется уравнением (4.26). Представим это уравнение в виде

$$\alpha r^2 - 2r \cdot (1 + U) + 1 + V = 0, \quad (4.30)$$

где $\alpha = (1 - f_0) \cdot (1 - 2\mu)$ – постоянная величина, функции $U = \mu \cdot U_\mu + \nu \cdot U_\nu$ и $V = \mu \cdot V_\mu + \nu \cdot V_\nu$ линейны по малым параметрам μ и ν , а тригонометрические функции $U_\mu, U_\nu, V_\mu, V_\nu$ определяются формулами

$$U_\mu = \frac{1}{2} (3H^2 - 5), \quad U_\nu = \frac{1}{2} H \cdot (7 - 5H^2), \quad V_\mu = 4H^2 - 3, \quad (4.31)$$

$$V_\nu = 8H \cdot (1 - H^2), \quad H = \cos 2\varphi.$$

Решение уравнения (4.29) можно представить в виде $r(\varphi) = \frac{R(\varphi)}{(1 + \sqrt{f_0})(1 - 2\mu)}$, где

$$\begin{aligned}
R(\varphi) &= 1 + \mu R_\mu + \nu R_\nu, \\
R_\mu &= \frac{1}{2\sqrt{f_0}} \left[-2U_\mu + (1 + \sqrt{f_0}) \cdot (V_\mu - 2) \right], \\
R_\nu &= \frac{1}{2\sqrt{f_0}} \cdot \left[-2U_\nu + (1 + \sqrt{f_0}) \cdot V_\nu \right].
\end{aligned} \tag{4.32}$$

Отсюда $r(\varphi) = \frac{R(\varphi)}{(1+\sqrt{f_0})(1-2\mu)}$, где $R = \mu R_\mu + \nu R_\nu$ и

$$\begin{aligned}
R_\mu &= \frac{1}{2\sqrt{f_0}} \left[-2U_\mu + (1 + \sqrt{f_0}) V_\mu \right], \\
R_\nu &= \frac{1}{2\sqrt{f_0}} \cdot \left[-2U_\nu + (1 + \sqrt{f_0}) \cdot V_\nu \right].
\end{aligned} \tag{4.33}$$

Используя формулы (4.30), получаем

$$\begin{aligned}
U_\mu &= 12(1 - 2H^2), \quad U_\nu = -2H(7 + 15(2 - 3H^2)), \\
V_\mu &= 32(1 - 2H^2), \quad V_\nu = -32H(1 + 3(2 - 3H^2)).
\end{aligned}$$

Подставив эти выражения в формулы (4.28), получим

$$\begin{aligned}
\frac{D}{s} &= 1 + \mu \cdot \left[R_\mu \left(\frac{\pi}{2} \right) - R_\mu(0) \right] + \nu \cdot \left[R_\nu \left(\frac{\pi}{2} \right) - R_\nu(0) \right], \\
C_1 s &= 1 - \frac{1}{2} R(0), \quad \frac{C_2}{s} = 1 - \frac{1}{2} R \left(\frac{\pi}{2} \right).
\end{aligned} \tag{4.34}$$

Эти соотношения написаны в линейном по малым параметрам μ и ν приближении. Процедура вывода дифрактометрических уравнений показывает, что это приближение применимо, если неоднородность ансамбля эритроцитов по деформируемости является достаточно слабой. Математически это условие можно выразить формулой

$$\mu < \frac{1}{2} f_0, \tag{4.35}$$

где параметры μ и f_0 определены формулами (4.24), (4.25).

Используя формулы (4.28), получаем

$$\frac{D}{s} = 1 + \nu \cdot q_0, \quad C_1 s = 1 + \mu \cdot q_1 - \nu \cdot q_2, \quad \frac{C_2}{s} = 1 + \mu \cdot q_1 + \nu \cdot q_2, \tag{4.36}$$

где

$$q_0 = \frac{2}{\sqrt{f_0}}, \quad q_1 = 8 + \frac{2}{\sqrt{f_0}}, \quad q_2 = 16 + \frac{8}{\sqrt{f_0}}. \tag{4.37}$$

Таким образом, поставленная задача решена. Уравнения (4.35), (4.36) связывают между собой характеристики ансамбля эритроцитов (4.24) с параметрами дифракционной картины (4.25).

4.2.3 Анализ результатов численных расчётов

Решение уравнений (4.35) имеет вид [14]

$$s = \frac{Q}{1 + \sqrt{1 - 2QqC_1}}, \quad \mu = \frac{1}{2q_1} \left(\frac{C_2}{s} + C_1s \right) - \frac{1}{q_1}, \quad \nu = \frac{1}{2q_2} \left(\frac{C_2}{s} - C_1s \right), \quad (4.38)$$

где

$$q = \frac{q_0}{2q_2}, \quad s = \frac{Q}{1 + \sqrt{1 - 2QqC_1}}. \quad (4.39)$$

Формулы (4.36) – (4.38) дают явное выражение искомым характеристик ансамбля эритроцитов (4.24) через экспериментально измеряемые параметры дифракционной картины (4.25). Они математически выражают улучшенный алгоритм обработки данных для лазерной эктацитометрии эритроцитов.

Для проверки работы нового алгоритма проведены численное моделирование рассеяния лазерного пучка на бимодальном ансамбле эритроцитов. Ансамбль представляет собой смесь недеформируемых и деформируемых эритроцитов, находящихся под определенным сдвиговым напряжением. Форма клеток первой компоненты ансамбля характеризуется числом s_1 , второй компоненты – числом s_2 , а доля клеток первого типа – числом p . На основе этих данных вычисляются характеристики ансамбля s, μ, ν по формулам [14]

$$s = M + \sqrt{M^2 + s_1s_2}, \quad \mu = p\varepsilon_1^2 + (1 - p)\varepsilon_2^2, \quad \nu = p\varepsilon_1^3 + (1 - p)\varepsilon_2^3, \quad (4.40)$$

где

$$M = (s_2 - s_1) \cdot \left(p - \frac{1}{2} \right), \quad s = M + \sqrt{M^2 + s_1s_2}, \quad (4.41)$$

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

Затем строится дифракционная картина по методике, описанной в работе [74], выбирается линия изоинтенсивности, соответствующая определенному числу f_0 , и определяются параметры этой линии D, C_1, C_2 . После этого числа s, μ, ν вычисляются по формулам (4.36) – (4.38). Сравнивая результаты, полученные этими двумя способами, можно оценить точность работы алгоритма.

Приведем пример. Для условий

$$s_1 = 1, \quad s_2 = 2.84, \quad p = 0.2, \quad f_0 = 0.077, \quad (4.42)$$

получим

$$D = 2.23, \quad C_1 = 0.92, \quad C_2 = 2.86. \quad (4.43)$$

Отсюда по формулам (4.36) – (4.38) найдём

$$s = 2.44, \quad \mu = 0.047, \quad \nu = -0.012. \quad (4.44)$$

Для этих же условий по формулам (4.39), (4.40) получим

$$s = 2.35, \quad \mu = 0.040, \quad \nu = -0.012. \quad (4.45)$$

Сравнение результатов (4.43) и (4.44) показывает, что алгоритм обработки данных (4.36) – (4.38) обеспечивает достаточно высокую точность измерений.

Оценивая качество нового алгоритма, целесообразно сравнить получаемые с его помощью результаты с данными алгоритма, предложенного в работах [14, 76]. Работа этого алгоритма описывается теми же формулами (4.37), (4.38), однако вместо (4.36) используется другой набор чисел, а именно,

$$q_0 = \frac{2}{\sqrt{f_0}}, \quad q_1 = \frac{2}{(1 - \sqrt{f_0})\sqrt{f_0}}, \quad q_2 = \frac{2(4 - \sqrt{f_0})}{(1 - \sqrt{f_0})\sqrt{f_0}}. \quad (4.46)$$

Сопоставление данных проведем на примере того же бимодального ансамбля, который описывается формулами (4.41). Подстановка чисел (4.41) в (4.45), (4.37), (4.38) приводит к следующему результату

$$s = 2.51, \quad \mu = 0.073, \quad \nu = -0.016. \quad (4.47)$$

Сравнивая данные (4.43), (4.44) и (4.46) видим, что новый алгоритм обеспечивает более высокую точность измерений по сравнению с алгоритмом, предложенным в работах [14, 76].

Еще один пример показан на рисунке 4.12. Здесь изображены зависимости параметра μ , характеризующего разброс эритроцитов по деформируемости, от относительной интенсивности света на линии изоинтенсивности. Эти зависимости построены путем анализа дифракционных картин для модельного (бимодального) ансамбля эритроцитов, характеризуемого параметрами

$$s_1 = 1, \quad s_2 = 2.5, \quad p = 0.2. \quad (4.48)$$

Одна из кривых на рис. 4.12 построена с использованием формул (4.45) и показана пунктиром. Другая зависимость построена с использованием формул (4.36) и показана пунктиром. Горизонтальная линия на этом рисунке - значение параметра μ , вычисленное по формулам (4.39), (4.40).

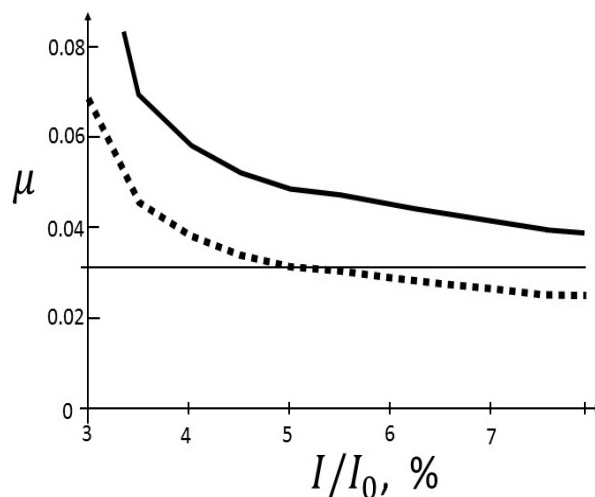


Рис. 4.12: Параметр μ , характеризующий разброс эритроцитов по деформируемости, как функция относительной интенсивности рассеянного света на линии изоинтенсивности. Кривые получены путем анализа дифракционной картины, построенной для модельного (бимодального) ансамбля эритроцитов. Сплошная линия построена с использованием формул (4.45). Линия, показанная пунктиром, - с использованием формул (4.36). Горизонтальная прямая показывает значение параметра μ , вычисленное по формулам (4.39), (4.40), (4.47).

Этот рисунок демонстрирует преимущество нового алгоритма обработки данных для линий изоинтенсивности, лежащих в широкой области дифракционной картины. Увеличение ошибки измерений в области малых интенсивностей рассеянного света связано с нарушением условия (4.34).

4.3 Определение доли слабо деформируемых эритроцитов в образце крови на основе метода лазерной эктацитометрии и базы данных смоделированных дифракционных картин

4.3.1 Модель бимодального ансамбля эритроцитов

Простейшей моделью образца крови, содержащей клетки с пониженной деформируемостью, является модель бимодального ансамбля эритроцитов, предполагающая наличие в крови клеток только двух типов – нормальных (деформируемых) эритроцитов и жестких (недеформируемых) эритроцитов. Эритроциты в сдвиговом потоке приобретают форму, близкую к эллипсо-

идальной [9, 35]. Для простоты будем моделировать эритроциты плоскими эллиптическими дисками. Это позволяет описать рассеяние лазерного пучка на эритроцитах в аналитической форме, и на этой основе строить алгоритмы обработки данных лазерной эктацитометрии. Эллиптический диск характеризуется размерам своих полуосей a и b и аспектным отношением $s = a/b$. В бимодальном ансамбле присутствуют эритроциты двух типов с размерами полуосей a_1 , b_1 и a_2 , b_2 и аспектными отношениями $s_1 = a_1/b_1$ и $s_2 = a_2/b_2$. Долю эритроцитов первого типа в образце крови обозначим p . Считая эритроциты первого типа жесткими (недеформируемыми) клетками, положим

$$s_1 = 1.$$

Эритроциты второго типа считаем нормальными, для них $s_2 > 1$, причем эта величина зависит от сдвигового напряжения в эктацитометре. В расчетах будем менять параметр s_2 в некотором интервале, моделируя таким образом ансамбли эритроцитов с разностей степенью неоднородности.

Картина рассеяния лазерного пучка для бимодального ансамбля описывается формулой

$$\tilde{I}(x, y) = \frac{p \cdot (a_1 b_1)^2 G\left(\frac{k}{z} \sqrt{a_1^2 x^2 + b_1^2 y^2}\right) + (1-p) \cdot (a_2 b_2)^2 G\left(\frac{k}{z} \sqrt{a_2^2 x^2 + b_2^2 y^2}\right)}{p \cdot (a_1 b_1)^2 + (1-p) \cdot (a_2 b_2)^2}.$$

Здесь \tilde{I} – интенсивность света, нормированная на интенсивность центрального максимума дифракционной картины, x , y – декартовы координаты точки на экране наблюдения, z – расстояние от измерительного объема до экрана наблюдения, $k = 2\pi/\lambda$ – волновое число, λ – длина волны лазера. Функция $G(x)$ определена формулой

$$G(x) = [2J_1(x)/x]^2,$$

где $J_1(x)$ – функция Бесселя первого порядка. Остальные параметры выражаются формулами

$$\begin{aligned} a_1 &= a_0 \cdot (1 + \varepsilon_1), b_1 = b_0 \cdot (1 - \varepsilon_1), \\ a_2 &= a_0 \cdot (1 + \varepsilon_2), b_2 = b_0 \cdot (1 - \varepsilon_2), \\ M &= (s_1 - s_2) \cdot \left(p - \frac{1}{2}\right), s = M + \sqrt{M^2 + s_1 s_2}, \end{aligned}$$

$$\varepsilon_1 = \frac{s_1 - s}{s_1 + s}, \varepsilon_2 = \frac{s_2 - s}{s_2 + s},$$

$$b_0 = a_0/s.$$

Здесь a_0 и b_0 – средние размеры полуосей эллиптического диска.

Линия изоинтенсивности, полярные и характеристические точки

Анализ дифракционной картины проводят на основе понятия линии изоинтенсивности (ЛИ). Так называется совокупность точек на экране наблюдения, интенсивность света в которых имеет некоторое определенное значение $\tilde{I} = const$. Уравнение линии изоинтенсивности имеет вид

$$\frac{p \cdot (a_1 b_1)^2 G\left(\frac{k}{z} \sqrt{a_1^2 x^2 + b_1^2 y^2}\right) + (1-p) \cdot (a_2 b_2)^2 G\left(\frac{k}{z} \sqrt{a_2^2 x^2 + b_2^2 y^2}\right)}{p \cdot (a_1 b_1)^2 + (1-p) \cdot (a_2 b_2)^2} = \tilde{I}.$$

Эта формула определяет неявным образом функцию $x = x(y)$ или $y = y(x)$, описывающую форму линии изоинтенсивности. Вид этой функции может быть найден численно. Введем понятия полярных и характеристических точек линии изоинтенсивности. Полярными называются точки пересечения линии изоинтенсивности с декартовыми осями координат (осями симметрии линии изоинтенсивности). Характеристическими точками называются точки пересечения линии изоинтенсивности с диагоналями прямоугольника, охватывающего эту линию. Пример дифракционной картины, линия изоинтенсивности, а также ее полярные и характеристические точки (данные численного моделирования) показаны на рисунке 4.13.

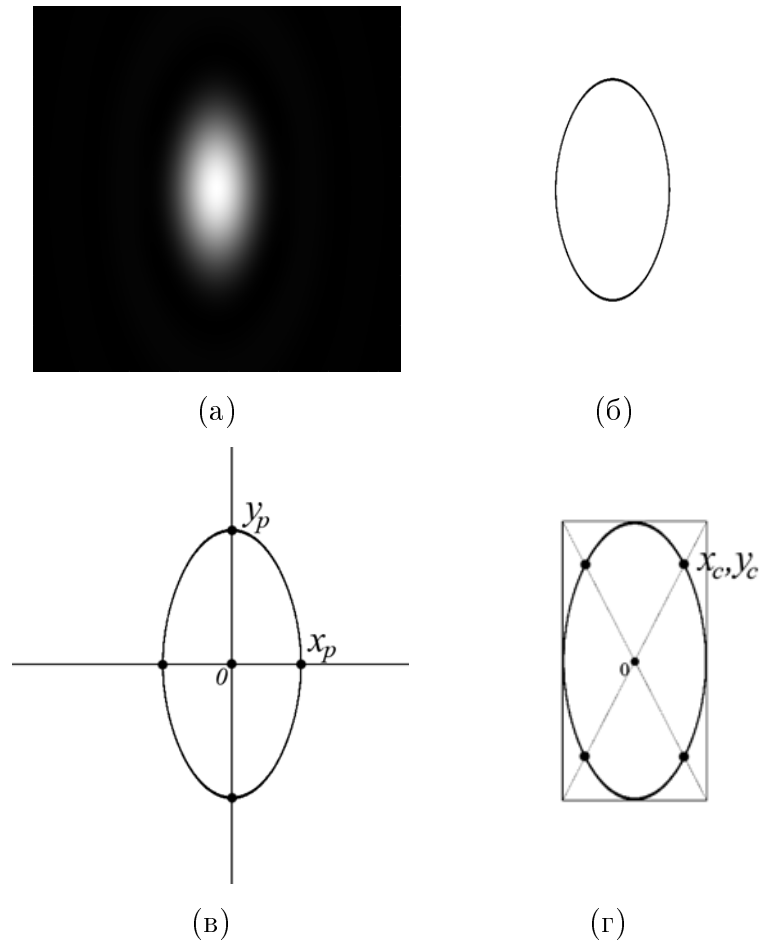


Рис. 4.13: Пример дифракционной картины (а), линия изоинтенсивности (б), ее полярные (в) и характеристические точки (г). Дифракционная картина построена численно для бимодального ансамбля эритроцитов с параметрами $s_1 = 1$, $s_2 = 2.02$, $p = 0.062$. Линия изоинтенсивности соответствует уровню $\tilde{I} = 0.05$. Параметры полярных и характеристической точки этой линии имеют следующие численные значения $D_e = 1.945$, $Q_e = 0.984$.

В силу симметрии линии изоинтенсивности достаточно рассмотреть верхнюю и правую полярные точки, и одну характеристическую точку. Обозначим координаты верхней полярной точки $x = 0$, $y = y_p$, координаты правой полярной точки $x = x_p$, $y = 0$, координаты характеристической точки $x = x_c$, $y = y_c$. Введем параметры

$$D = \frac{y_p}{x_p}, \quad Q = \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\frac{x_c}{x_p} + \frac{y_c}{y_p} \right)$$

Как видно из рис. 4.13,

$$y_c = x_c \frac{y_p}{x_p}$$

Отсюда

$$y_c = x_c D, \quad Q = \sqrt{2} \frac{x_c}{x_p}$$

Параметры D и Q могут быть измерены экспериментально с помощью лазерного эктацитометра эритроцитов или вычислены теоретически на основе той или иной модели. Дальнейшая задача состоит в отыскании связи этих параметров с характеристиками бимодального ансамбля эритроцитов p и s_2 , и разработке на этой основе алгоритма измерения доли слабо деформируемых эритроцитов p в образце крови.

4.3.2 Построение базы данных

База данных представляет собой набор решений прямой задачи рассеяния, когда по известным параметрам ансамбля эритроцитов находят характеристики дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на образце крови. При построении базы данных будем считать известными параметры ансамбля эритроцитов s_1 , s_2 , p , а также уровень интенсивности света \tilde{I} на линии изоинтенсивности, выбранной для измерений. Вычислять будем геометрические параметры линии изоинтенсивности – параметр полярных точек D и параметр характеристической точки Q . При заданном значении параметра \tilde{I} база данных представляет собой функции двух переменных $D = D(p, s_2)$ и $Q = Q(p, s_2)$, заданные в виде таблиц. Определения всех указанных параметров даны выше. Расчеты производятся следующим образом.

Введем нормированные координаты точки на экране наблюдения дифракционной картины U и V , определив их формулами

$$x = \frac{z}{ka_0} U, \quad y = \frac{z}{kb_0} V.$$

В этих координатах уравнение линии изоинтенсивности приобретает вид

$$\frac{pe_1 G\left(\sqrt{e_{1u}^2 U^2 + e_{1v}^2 V^2}\right) + (1-p)e_2 G\left(\sqrt{e_{2u}^2 U^2 + e_{2v}^2 V^2}\right)}{pe_1 + (1-p)e_2} = \tilde{I},$$

где

$$e_1 = (1 - \varepsilon_1^2)^2, \quad e_2 = (1 - \varepsilon_2^2)^2, \\ e_{1u} = 1 + \varepsilon_1, \quad e_{1v} = 1 - \varepsilon_1, \quad e_{2u} = 1 + \varepsilon_2, \quad e_{2v} = 1 - \varepsilon_2.$$

Нормированные координаты верхней полярной точки $U = 0$, $V = V_p$, правой полярной точки $U = U_p$, $V = 0$, характеристической точки $U = U_c$, $V = V_c$. Параметры полярных и характеристической точки

$$D = s \frac{V_p}{U_p}, \quad Q = \sqrt{2} \frac{U_c}{U_p}$$

Уравнения для координат U_p, V_p, U_c полярных и характеристической точки имеют вид

$$\frac{pe_1 G(e_{1u} U_p) + (1-p)e_2 G(e_{2u} U_p)}{pe_1 + (1-p)e_2} = \tilde{I},$$

$$\frac{pe_1 G(e_{1v} V_p) + (1-p)e_2 G(e_{2v} V_p)}{pe_1 + (1-p)e_2} = \tilde{I},$$

$$\frac{pe_1 G\left(\frac{U_c}{U_p} \sqrt{e_{1u}^2 U_p^2 + e_{1v}^2 V_p^2}\right) + (1-p)e_2 G\left(\frac{U_c}{U_p} \sqrt{e_{2u}^2 U_p^2 + e_{2v}^2 V_p^2}\right)}{pe_1 + (1-p)e_2} = \tilde{I}.$$

Задавая параметры бимодального ансамбля эритроцитов s_1, s_2, p , а также уровень интенсивности света на линии изоинтенсивности \tilde{I} , по этим формулам можно вычислить интересующие нас параметры дифракционной картины D и Q . Во всех случаях полагается $s_1 = 1$, что соответствует присутствию в ансамбле эритроцитов жестких (недеформируемых) клеток. В качестве примера в таблицах 4.2 и 4.3 приведен фрагмент базы данных, полученной для $\tilde{I} = 0.05$. Все числа в этих таблицах указаны с точностью до трех знаков после запятой.

$s_2 \backslash p$	0	0.05	0.1
1.95	1.948	1.891	1.831
2.00	2.000	1.940	1.877
2.05	2.049	1.987	1.919

Таблица 4.2: значения параметра D

$s_2 \backslash p$	0	0.05	0.1
1.95	1.000	0.988	0.975
2.00	1.000	0.987	0.974
2.05	1.000	0.987	0.972

Таблица 4.3: значения параметра Q

Алгоритм измерения

Задача эктацитометрии заключается в том, чтобы по известным параметрам дифракционной картины D_e и Q_e найти характеристики ансамбля эритроцитов p и s_2 . Для этого нужно решить уравнения

$$D(p, s_2) = D_e, \quad Q(p, s_2) = Q_e,$$

где функции $D(p, s_2)$ и $Q(p, s_2)$ заданы в виде таблиц базы данных. Задача решается следующим образом. При фиксированном значении параметра s_2 величины D и Q становятся функциями одной переменной – параметра p . Обозначим эти функции $D_{s_2}(p)$ и $Q_{s_2}(p)$. Анализ таблиц показывает, что обе эти функции являются монотонно убывающими. С хорошей точностью их можно аппроксимировать непрерывными кусочно-линейными функциями. Это дает возможность каждому числу s_2 из базы данных поставить в соответствие число p_D , такое, что $D_{s_2}(p_D) = D_e$ и число p_Q , такое, что $Q_{s_2}(p_Q) = Q_e$. В качестве примера на рис. 3 показаны графики функций $D_{s_2}(p)$ и $Q_{s_2}(p)$, построенные для $s_2 = 2$ и $\tilde{I} = 0.05$.

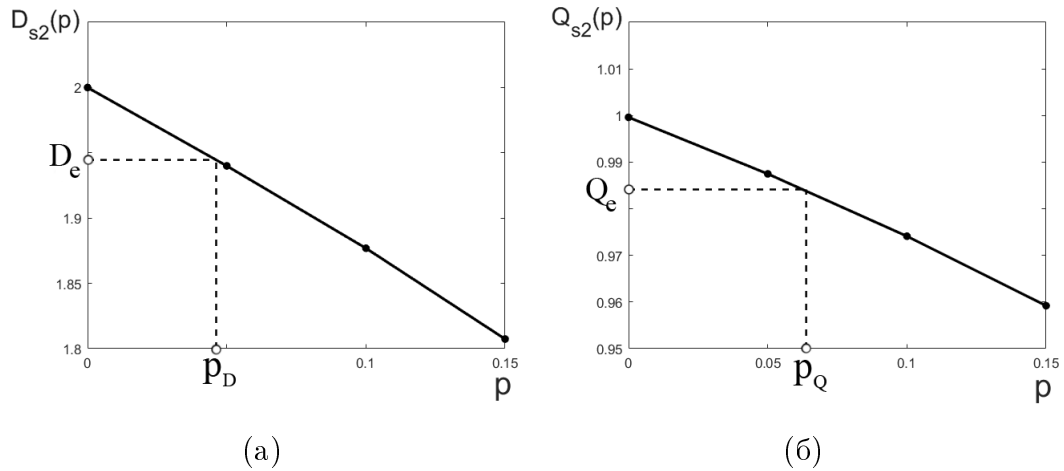


Рис. 4.14: Графики функций $D_{s_2}(p)$ (а) и $Q_{s_2}(p)$ (б), построенные для $s_2 = 2$ и $\tilde{I} = 0.05$.

Повторяя такие расчеты для разных значений числа s_2 , получаем функции $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$, заданные в виде таблиц. В интересующей нас области изменения параметров одна из этих функций является монотонно возрастающей, а вторая – монотонно убывающей. Эти функции также можно с хорошей точностью аппроксимировать непрерывными кусочно-линейными функциями. Это дает возможность найти число s_2 , при котором $p_D(s_2) = p_Q(s_2)$, и определить соответствующее значение числа p такое, что $p = p_D(s_2) = p_Q(s_2)$.

В качестве примера на рис. 4.15 показаны графики функций $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$, построенные для $\tilde{I} = 0.05$, $D_e = 1.945$ и $Q_e = 0.984$.

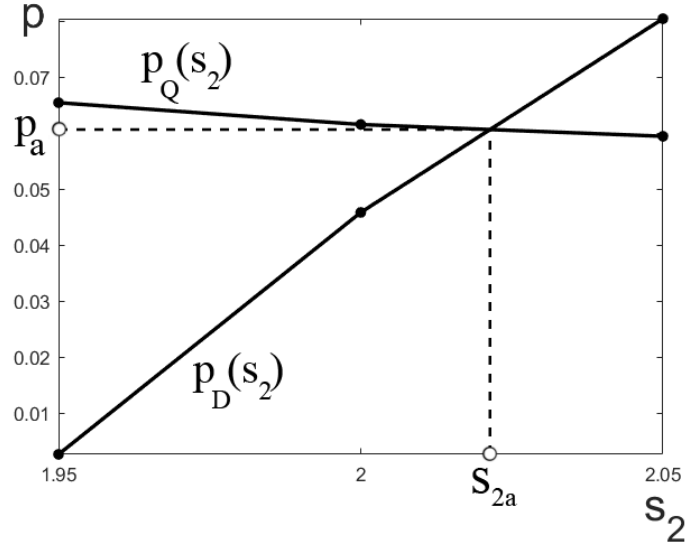


Рис. 4.15: Графики функций $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$, построенные для $\tilde{I} = 0.05$, $D_e = 1.945$ и $Q_e = 0.984$.

Математически эти процедуры выражаются формулами

$$p_D(s_2) = p_{1D} + (p_{2D} - p_{1D}) \frac{(D_e - D_1)}{D_2 - D_1}, \quad (4.49)$$

$$p_Q(s_2) = p_{1Q} + (p_{2Q} - p_{1Q}) \frac{(Q_e - Q_1)}{Q_2 - Q_1}, \quad (4.50)$$

$$p = p_D(s_{21}) + \frac{[p_D(s_{22}) - p_D(s_{21})] \cdot [p_D(s_{21}) - p_Q(s_{21})]}{p_Q(s_{22}) - p_Q(s_{21}) - p_D(s_{22}) + p_D(s_{21})}, \quad (4.51)$$

$$s_2 = s_{21} + \frac{p_D(s_{21}) - p_Q(s_{21})}{p_Q(s_{22}) - p_Q(s_{21}) - p_D(s_{22}) + p_D(s_{21})} \cdot (s_{22} - s_{21}). \quad (4.52)$$

Здесь числа D_1, D_2 – соседние числа из строки s_2 таблицы значений параметра D такие, что

$$D_1 \leq D_e \leq D_2$$

Числа p_{1D}, p_{2D} – значения числа p такие, что

$$D_{s_2}(p_{1D}) = D_1, \quad D_{s_2}(p_{2D}) = D_2.$$

Числа Q_1, Q_2 – соседние числа из строки s_2 таблицы значений параметра Q такие, что

$$Q_1 \leq Q_e \leq Q_2.$$

Числа p_{1Q}, p_{2Q} – значения числа p такие, что

$$Q_{s_2}(p_{1Q}) = Q_1, \quad Q_{s_2}(p_{2Q}) = Q_2.$$

Числа s_{21}, s_{22} – соседние значения числа s_2 из базы данных такие, что величины $p_D(s_{21}) - p_Q(s_{21})$ и $p_D(s_{22}) - p_Q(s_{22})$ имеют разные знаки

Проверка алгоритма методом численного эксперимента

Пусть бимодальный ансамбль эритроцитов характеризуется параметрами

$$s_1 = 1, \quad s_2 = 2.02, \quad p = 0.062$$

Картина рассеяния лазерного пучка на таком ансамбле показана на рис. 4.13(а). Выберем линию изоинтенсивности дифракционной картины на уровне относительной интенсивности света

$$\tilde{I} = 0.05$$

Эта линия показана на рис. 4.13(б), её полярные и характеристические точки – на рис. 4.13(в) и 4.13(г). Параметры полярных и характеристической точки этой линии имеют следующие численные значения

$$D_e = 1.945, \quad Q_e = 0.984$$

Для решения обратной задачи рассеяния воспользуемся данными, приведенными в таблицах 4.2, 4.3. Из таблицы 4.2 для

$$s_2 = 1.95,$$

используя условия

$$D_1 \leq D_e \leq D_2,$$

находим

$$D_1 = 1.891, \quad D_2 = 1.948$$

и соответствующие этим числам значения параметра p

$$p_1 = 0.05, \quad p_2 = 0$$

Далее по формуле (4.49) получаем

$$p_D(s_2 = 1.95) = 0.0026.$$

Действуя аналогично, находим несколько частных значений функций $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$:

$$p_D(s_2 = 1.95) = 0.0026, \quad p_Q(s_2 = 1.95) = 0.0654,$$

$$p_D(s_2 = 2.00) = 0.0458, \quad p_Q(s_2 = 2.00) = 0.0615,$$

$$p_D(s_2 = 2.05) = 0.0804, \quad p_Q(s_2 = 2.05) = 0.0594.$$

Отсюда следует, что разность $p_D(s_2) - p_Q(s_2)$ меняет знак, когда

$$s_{21} \leq s_2 \leq s_{22},$$

где

$$s_{21} = 2.00, \quad s_{22} = 2.05.$$

Частные значения функций $p_D(s_2)$ и $p_Q(s_2)$ в этих точках находим по формулам (4.49), (4.50) и получаем

$$p_D(s_{21}) = 0.0458, \quad p_D(s_{22}) = 0.0804,$$

$$p_Q(s_{21}) = 0.0615, \quad p_Q(s_{22}) = 0.0594.$$

Наконец, по формулам (4.51), (4.52) вычисляем искомые параметры ансамбля эритроцитов

$$p_a = 0.061, \quad s_{2a} = 2.021.$$

Сравнивая эти числа с исходно заданными (истинными) значениями этих параметров

$$p = 0.062, \quad s_2 = 2.021.$$

приходим к выводу, что в данном случае параметр s_2 определен точно, а параметр p определен с погрешностью менее 2%. Таким образом, для типичных экспериментальных условий точность алгоритма, основанного на применении базы данных, оказывается весьма высокой.

4.3.3 Результаты численных расчётов

Расчеты параметров D и Q дифракционных картин выполнены для следующих значений параметров бимодальных ансамблей эритроцитов: $s_1 = 1$, $1.9 \leq s_2 \leq 3$ с шагом $\Delta s_2 = 0.05$ (всего 23 числа s_2), $0 \leq p \leq 0.5$ с шагом

$\Delta p = 0.05$ (всего 11 чисел p) и уровней относительной интенсивности света на линии изоинтенсивности

$$\tilde{I} = 0.03; \quad 0.05; \quad 0.07; \quad 0.09; \quad 0.15; \quad 0.25; \quad 0.4; \quad 0.5.$$

Всего было найдено 1928 чисел D и 1928 чисел Q . Эти числа образуют базу данных, т.е. набор решений прямой задачи дифрактометрии.

Проверка алгоритма базы данных сделана для следующих значений параметров:

$$s_1 = 1,$$

$$s_2 = 2.02; \quad 2.92,$$

$$p = 0.0075; \quad 0.015; \quad 0.031; \quad 0.062; \quad 0.125; \quad 0.25,$$

$$\tilde{I} = 0.03; \quad 0.05; \quad 0.07; \quad 0.09; \quad 0.15; \quad 0.25; \quad 0.4.$$

Точность алгоритма и область его применимости характеризуются данными, представленными в таблицах 4.4 и 4.5. В этих таблицах указана погрешность определения доли слабо деформируемых эритроцитов в бимодальном ансамбле, найденная путем численного моделирования дифракционных картин и их анализа с помощью алгоритма базы данных.

$\tilde{I} \backslash p$	0.015	0.031	0.062	0.125	0.25
0.03	6.6	5.5	1.8	0.7	1.0
0.05	0.7	9.1	1.4	0.5	0.8
0.07	1.3	4.3	4.5	1.5	0.0
0.09	13.7	2.6	1.5	4.0	2.4
0.15	10.0	39.5	8.2	0.7	0.9

Таблица 4.4: Погрешность определения доли слабо деформируемых эритроцитов в бимодальном ансамбле (в процентах) на основе алгоритма базы данных – численный эксперимент $s_1 = 1, s_2 = 2.02$

$\tilde{I} \backslash p$	0.015	0.031	0.062	0.125	0.25
0.03	17.3	5.0	2.2	12.2	2.2
0.05	0.6	8.7	1.0	1.0	0.1
0.07	10.8	4.5	3.2	1.4	0.2
0.09	23.3	7.6	1.6	0.5	0.4
0.15	36.3	7.1	6.2	1.9	0.2

Таблица 4.5: Погрешность определения доли слабо деформируемых эритроцитов в бимодальном ансамбле (в процентах) на основе алгоритма базы данных – численный эксперимент $s_1 = 1$, $s_2 = 2.92$

Из этих таблиц видно, что погрешность измерения числа p не превышает 10% в области значений параметров

$$0.03 \leq \tilde{I} \leq 0.09$$

и

$$0.03 \leq p \leq 0.25,$$

что соответствует разбросу эритроцитов по деформируемости

$$0.087 \leq \mu' \leq 0.23 \quad \text{при } s_2 = 3,$$

$$0.058 \leq \mu' \leq 0.15 \quad \text{при } s_2 = 2.$$

Здесь параметр μ' определен формулой

$$\mu' = \sqrt{p\varepsilon_1^2 + (1-p)\varepsilon_2^2}$$

и имеет смысл стандартного отклонения деформируемости эритроцитов в бимодальном ансамбле от ее среднего значения. Для уровней относительной интенсивности света $\tilde{I} = 0.25$ и $\tilde{I} = 0.40$ ошибка измерения параметра p с помощью алгоритма базы данных, как правило, превышает 10%. Что касается погрешности измерения параметра s_2 , то она во всех случаях не превысила 1%.

4.4 Программная реализация методов

Для моделирования прямой и обратной задачи рассеяния написаны программы на языке Matlab. На вход программе поступают фотографии дифракционных картин. Выходными данными являются основные статистические

моменты распределения частиц по деформируемости, информация о характеристических, полярных точках и радиусах кривизны у полярных точек. Также выходными данными является массив точек, принадлежащих линии изоинтенсивности. Результаты расчётов по предложенным в четвертой главе моделям записываются в текстовые файлы, которые используются в качестве входных данных для построения графиков и получения рисунков в Matlab.

4.5 Выводы

В данной главе рассмотрена проблема измерения деформируемости эритроцитов методом лазерной дифрактометрии в сдвиговом потоке (эктацитометрия). Проведен анализ зависимости формы линии изоинтенсивности в дифракционной картине, возникающей при рассеянии лазерного луча ансамблем эритроцитов, с уровнем интенсивности света на этой линии. Показано, что если распределение эритроцитов по деформируемости симметрично («симметричный ансамбль»), то относительный уровень интенсивности света на линии изоинтенсивности определяется ее геометрическими параметрами. Критерий ансамблевой симметрии заключается в том, что соотношение сторон линии интенсивности не зависит от уровня интенсивности света на этой линии. Получено уравнение, выражающее относительную интенсивность света на линии изоинтенсивности в терминах ее геометрических параметров (калибровочное уравнение). На основе калибровочного уравнения предложен новый метод обработки данных лазерной эктацитометрии эритроцитов (комбинированный алгоритм), входными данными для которого являются только геометрические параметры дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного луча ансамблем эритроцитов в лазерном эктацитометре. Метод предназначен для измерения разброса эритроцитов по деформируемости в исследуемом образце крови в условиях, когда функция распределения эритроцитов в условиях деформируемости симметрична. Используя метод численного моделирования, была оценена точность комбинированного алгоритма и область его применимости как по отношению к допустимой неоднородности ансамбля эритроцитов, так и по части дифракционной картины, пригодной для измерений. Численные расчеты, выполненные для гетерогенных ансамблей эритроцитов, с разбросом деформируемости от 15% до 22%, показали, что при соответствующем выборе линии изоинтенсивности в дифракционной картине ширину распределения

эритроцитов по деформируемости можно измерить с помощью комбинированного алгоритма с погрешностью, не превышающей 5%. При этом интенсивность света на линии изоинтенсивности по отношению к центральному максимуму дифракционной картины составляет от 4% до 7%. Полученные данные могут быть использованы для измерения рассеяния эритроцитов по деформируемости лазерной эктацитометрией в условиях, когда для наблюдения доступна только периферическая часть дифракционной картины, а прямая калибровка лазерного эктацитометра затруднена.

Проведен теоретический анализ рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле частиц, моделирующих эритроциты в сдвиговом потоке лазерного эктацитометра. Выведены новые дифрактометрические уравнения, которые связывают характеристики ансамбля эритроцитов с параметрами наблюдаемой дифракционной картины. Представлен новый алгоритм обработки данных, позволяющий измерять среднюю деформируемость, а также ширину и асимметрию распределения эритроцитов по деформируемости в исследуемом образце крови. Работа нового алгоритма проверена методом численного моделирования на примере бимодального по деформируемости ансамбля эритроцитов. Показано, что новый алгоритм обеспечивает более высокую точность измерения по сравнению с алгоритмом, разработанным ранее.

Рассмотрена проблема измерения доли слабо деформируемых эритроцитов (ДСДЭ) в образце крови методом лазерной дифрактометрии эритроцитов в сдвиговом потоке (эктацитометрии). Выявлены параметры дифракционной картины, наиболее чувствительные к ДСДЭ (параметр « p »). Такими параметрами являются координаты полярных и характеристических точек линии изоинтенсивности. Предложен алгоритм измерения ДСДЭ, основанный на сравнении экспериментально наблюдаемых дифракционных картин с картинками, рассчитанными в приближении бимодального ансамбля, когда в образце крови присутствуют эритроциты только двух типов – нормальные (деформируемые) и жесткие (недеформируемые) эритроциты. Методом численного эксперимента оценена точность алгоритма и определена область его применимости как в отношении допустимой неоднородности ансамбля эритроцитов, так и в отношении части дифракционной картины, пригодной для измерений. Расчеты сделаны для типичных экспериментальных условий, когда аспектное отношение линии изоинтенсивности, выбранной для измерений, $D = 2 \div 3$. Показано, что

погрешность измерения ДСДЭ не превышает 10%, если разброс эритроцитов по деформируемости составляет величину $\mu' = 6 \div 23$ %, а интенсивность света на линии изоинтенсивности составляет величину $\tilde{I} = 3 \div 9$ % относительно интенсивности центрального максимума дифракционной картины. Для уровней интенсивности света $\tilde{I} = 25 \div 40$ % погрешность измерения ДСДЭ, как правило, превышает 10%. Эти данные подтверждают сделанный ранее вывод о том, что наиболее чувствительна к параметрам ансамбля эритроцитов та часть дифракционной картины, где интенсивность света примерно на порядок меньше интенсивности центрального дифракционного максимума. Аспектное отношение для мягкой компоненты ансамбля эритроцитов (параметр « s_2 ») во всех рассмотренных случаях найден с погрешностью, не превышающей 1%.

Результаты данной главы опубликованы в статьях "Рассеяние лазерного пучка на ансамбле асимметричных эритроцитов" в журнале Оптика и спектроскопия, в статье "Calibration problem in laser ektacytometry of erythrocytes" в журнале Journal of Biomedical Photonics & Engineering и в статье "Улучшенный алгоритм обработки данных для лазерной эктацитометрии эритроцитов" в журнале Известия Саратовского университета, новая серия, серия Физика.

Заключение

- Разработана новая математическая модель рассеяния лазерного пучка на неоднородном ансамбле эритроцитов, учитывающая разброс эритроцитов по формам и ориентациям в пространстве, устанавливающая связь экспериментально измеряемой контрастности дифракционной картины с дисперсией распределения эритроцитов по формам. Разработаны новые дифрактометрические уравнения, связывающие характеристики ансамбля эритроцитов с параметрами наблюдаемой дифракционной картины.
- Разработан новый численный метод решения обратной задачи рассеяния электромагнитного поля на теле вращения, установлена зависимость диаграммы направленности от формы исследуемого диэлектрика.
- Разработан численный метод восстановления функции распределения эллиптических частиц по размерам, показавший высокую эффективность и устойчивость к погрешностям входных данных.
- Разработана программная реализация численных методов и алгоритмов в виде комплекса программ для определения неизвестных характеристик отдельной частицы или нескольких частиц, распределения частиц по дифракционной картине или индикатрисе рассеяния, его тестирование и практическое использование в медицинской диагностике.

Список литературы

1. Купразде В.Д. Граничные задачи теории колебаний и интегральные уравнения. — Гостехиздат, 1951. — С. 280.
2. Дмитриев В.И. Электромагнитные поля в неоднородных средах. — Изд-во МГУ, 1969. — С. 131.
3. Дмитриев В.И., Захаров Е.В. Метод решения задач электродинамики неоднородных сред // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 1970. — Т. 10, № 6. — С. 1458–1464.
4. Е.Н. Васильев. Возбуждение тел вращения. — Радио и связь, 1987. — С. 272.
5. Захаров Е.В., Еремин Ю.А. О методе решения осесимметричных задач дифракции электромагнитных волн на телах вращения // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 1970. — Т. 19, № 5. — С. 1344–1348.
6. К.С. Шифрин. Введение в оптику океана / К. С. Шифрин. — Ленинград гидрометеоздат, 1983. — С. 280.
7. R. Xu. Particle Characterization: Light Scattering Methods. — Dordrecht: Springer Netherlands, 2002.
8. Г. И. Козинец В. А. Макарова. Исследование системы крови в клинической практике. — М. Триада-Х, 1997. — Т. 12. — С. 480.
9. Analyzing Red Blood Cell-Deformability Distributions // Blood Cells, Molecules, and Diseases. — 2002. — Vol. 28, no. 3. — Pp. 373–384.
10. Red Cell Distribution Width and Mortality in Older Adults: A Meta-analysis / Kushang Patel, Richard Semba, Luigi Ferrucci et al. // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. — 2009. — 10. — Vol. 65. — Pp. 258–65.
11. В. Н. Лопатин А. В. Приезжев И. В. Апонасенко и др. Методы светорассеяния в анализе дисперсных биологических сред. — М.: Физматлит, 2004. — С. 384.

12. Measuring Deformability and Red Cell Heterogeneity in Blood by Ektacytometry / Nermi Parrow, Pierre-Christian Violet, Hongbin Tu et al. // Journal of Visualized Experiments. — 2018. — 01. — Vol. 2018.
13. Ustinov V. On inverse reconstruction problems of the erythrocyte size distribution in laser diffractometry // Mathematical Models and Computer Simulations. — 2017. — 09. — Vol. 9. — Pp. 561–569.
14. Laser ektacytometry and evaluation of statistical characteristics of inhomogeneous ensembles of red blood cells / Sergey Nikitin, Alexander Priezzhev, Andrei Lugovtsov et al. // Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer. — 2014. — 10. — Vol. 146. — Pp. 365–375.
15. Ustinov Vladislav, Tsybrov Evgeniy. Numerical reconstruction of two-dimensional particle size distributions from laser diffraction data // Inverse Problems in Science and Engineering. — 2020. — 05. — Vol. 28. — Pp. 1–15.
16. Yurkin Maxim A., Hoekstra Alfons G. The discrete-dipole-approximation code ADDA: Capabilities and known limitations // Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer. — 2011. — Vol. 112, no. 13. — Pp. 2234–2247. — Polarimetric Detection, Characterization, and Remote Sensing.
17. Systematic comparison of the discrete dipole approximation and the finite difference time domain method for large dielectric scatterers / Maxim Yurkin, Alfons Hoekstra, R Brock, Jun Lu // Optics express. — 2007. — 12. — Vol. 15. — Pp. 17902–11.
18. Eremina Elena, Eremin Yuri, Wriedt Thomas. Analysis of light scattering by erythrocyte based on discrete sources method // Optics Communications. — 2005. — 01. — Vol. 244. — Pp. 15–23.
19. Light scattering by single erythrocyte: Comparison of different methods / Thomas Wriedt, Jens Hellmers, Elena Eremina, Roman Schuh // Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer. — 2006. — 07. — Vol. 100. — Pp. 444–456.
20. <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/product-range/mastersizer-range>.

21. Numerical Methods for the Solution of Ill-Posed Problems / A.N. Tikhonov, A. Goncharsky, V.V. Stepanov, A.G. Yagola. Mathematics and Its Applications. — Springer Netherlands, 1995.
22. Riley J, Agrawal Y.C. Sampling and inversion of data in diffraction particle sizing // Applied optics. — 1991. — 11. — Vol. 30. — Pp. 4800–17.
23. Nikitin Sergey, Lugovtsov Andrei, Priezzhev Alexander. On the problem of the diffraction pattern visibility in laser diffractometry of red blood cells // Quantum Electronics. — 2011. — 01. — Vol. 40. — P. 1074.
24. Relation between the diffraction pattern visibility and dispersion of particle sizes in an ektacytometer / Sergey Nikitin, Andrei Lugovtsov, Alexander Priezzhev, V. Ustinov // Quantum Electronics. — 2011. — 09. — Vol. 41. — Pp. 843–846.
25. Scattering of a laser beam on a wet smear of blood and measurement of red blood cell distribution width / Yu Yurchuk, V Ustinov, Sergey Nikitin, Alexander Priezzhev // Quantum Electronics. — 2016. — 06. — Vol. 46. — Pp. 515–520.
26. Blood cell counting and classification by nonflowing laser light scattering method / Ye Yang, Zhenxi Zhang, Xinhui Yang et al. // Journal of biomedical optics. — 1999. — 11. — Vol. 9. — Pp. 995–1001.
27. Kang Yang Jun. Simultaneous measurement method of erythrocyte sedimentation rate and erythrocyte deformability in resource-limited settings // Physiological Measurement. — 2020. — 03. — Vol. 41.
28. Дмитриев В.И., Захаров Е.В. Метод интегральных уравнений в вычислительной электродинамике. Прикладная математика и информатика. — МАКС Пресс, 2008.
29. Захаров Е.В. Математическое моделирование в электромагнитном каротаже. — Л.: Недра, 1979. — С. 96.
30. Захаров Е.В., Левченко С.Н., Харланов Ю.Я. Исследование и оптимизация характеристик тороидальных линзовых антенн // Радиотехника и электроника. — 1998. — 05. — Vol. 43. — Pp. 109–115.

31. Численные методы решения некорректных задач / А. Н. Тихонов, А. В. Гончарский, В. В. Степанов, А. Г. Ягола. — Наука, Глав. ред. физико-математической лит-ры, 1990.
32. Бакушинский А.Б., Гончарский А.В. Итеративные методы решения некорректных задач. — Наука, Глав. ред. физико-математической лит-ры, 1989.
33. Bertero M., Pike Roy. Particle Size Distributions from Fraunhofer Diffraction // Journal of Modern Optics. — 1983. — 08. — Vol. 30.
34. Тихонов А.Н. Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. — Наука, Глав. ред. физико-математической лит-ры, 1979.
35. Measurement of the Distribution of Red Blood Cell Deformability Using an Automated Rheoscope / J Dobbe, Geert Streekstra, Max Hardeman et al. // Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology. — 2002. — 12. — Vol. 50. — Pp. 313–25.
36. Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability / Sehyun Shin, J Hou, Jangsoo Suh, Maharam Singh // Clinical hemorheology and microcirculation. — 2007. — 02. — Vol. 37. — Pp. 319–28.
37. Comparison of three commercially available ektacytometers with different shearing geometries / Oguz Baskurt, Max Hardeman, Mehmet Uyuklu et al. // Biorheology. — 2009. — 02. — Vol. 46. — Pp. 251–64.
38. Tikhonov A.N., Glasko V.B. The approximate solution of Fredholm integral equations of the first kind // USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 1964. — Vol. 4, no. 3. — Pp. 236–247.
39. Riley J. B., Agrawal Y. C. Sampling and inversion of data in diffraction particle sizing // Appl. Opt. — 1991. — Nov. — Vol. 30, no. 33. — Pp. 4800–4817.
40. Янке Е. Эмде Ф. Лёш Ф. Специальные функции. — Наука, Глав. ред. физико-математической лит-ры, 1977.

41. П. Саркисян Г. Теоретическое описание дифракции лазерного излучения на монослое эритроцитов. — 2020. — Т. 120, № 1. — С. 45–51.
42. The clinical importance of erythrocyte deformability, a hemorrheological parameter / Fleur Mokken, M Kedaria, Pieter Henny et al. // *Annals of hematology*. — 1992. — 04. — Vol. 64. — Pp. 113–22.
43. Deformability of red blood cells: A determinant of blood viscosity / Sehyun Shin, Yunhee Ku, Myung-Su Park, Jangsoo Suh // *Journal of Mechanical Science and Technology*. — 2005. — 07. — Vol. 19. — Pp. 216–223.
44. New guidelines for hemorrheological laboratory techniques / Oguz Baskurt, Michel Boynard, Giles Cokelet et al. // *Clinical hemorrheology and microcirculation*. — 2009. — 02. — Vol. 42. — Pp. 75–97.
45. McMahon Timothy. Red Blood Cell Deformability, Vasoactive Mediators, and Adhesion // *Frontiers in Physiology*. — 2019. — 11. — Vol. 10. — P. 1417.
46. Importance of methodological standardization for the ektacytometric measures of red blood cell deformability in sickle cell anemia / Céline Renoux, Nermi Parrow, Camille Faes et al. // *Clinical hemorrheology and microcirculation*. — 2015. — 07.
47. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise / Elie Nader, Sarah Skinner, Marc Romana et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2019. — 10. — Vol. 10.
48. Rapid and reproducible characterization of sickling during automated deoxygenation in sickle cell disease patients / Minke Rab, Brigitte Oirschot, Jennifer Bos et al. // *American Journal of Hematology*. — 2019. — 05. — Vol. 94.
49. Shear-Stress-Gradient and Oxygen-Gradient Ektacytometry in Sickle Cell Patients at Steady State and during Vaso-Occlusive Crises / Camille Boisson, Elie Nader, Céline Renoux et al. // *Cells*. — 2022. — 02. — Vol. 11.
50. The ektacytometric elongation Index (EI) of erythrocytes, validation of a prognostic, rheological biomarker for patients with sickle cell disease / Paul Franck,

- Petra Buijs, Annemarie Meenhuis et al. // *European Journal of Haematology*. — 2022. — 01. — Vol. 108.
51. Abnormal Blood Flow and Red Blood Cell Deformability in Severe Malaria / Arjen Dondorp, Piet Kager, Johan Vreeken, Nicholas White // *Parasitology today (Personal ed.)*. — 2000. — 07. — Vol. 16. — Pp. 228–32.
52. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders / Lydie Da Costa, Julie Galimand, Odile Fenneteau, Narla Mohandas // *Blood reviews*. — 2013. — 05. — Vol. 27.
53. Concomitant Hereditary Spherocytosis and Pyruvate Kinase Deficiency in a Spanish Family with Chronic Hemolytic Anemia: Contribution of Laser Ektacytometry to Clinical Diagnosis / Joan Vives-Corrons, Elena Krishnevskaya, Laura Montllor et al. // *Cells*. — 2022. — 03. — Vol. 11. — P. 1133.
54. Impaired Blood Rheology in Pulmonary Arterial Hypertension / Yalin Yaylali, Emine Kilic-Toprak, Yasin Ozdemir et al. // *Heart, Lung and Circulation*. — 2018. — 08. — Vol. 28.
55. Nash Gerard. Blood rheology and ischaemia // *Eye (London, England)*. — 1991. — 02. — Vol. 5 (Pt 2). — Pp. 151–8.
56. Red Blood Cell Morphodynamics: A New Potential Marker in High-Risk Patients / Benedetta Porro, Edoardo Conte, Anna Zaninoni et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2021. — 01. — Vol. 11.
57. Progressive impairment of erythrocyte deformability as indicator of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus / Sehyun Shin, Yun-Hee Ku, Jian-Xun Ho et al. // *Clinical hemorheology and microcirculation*. — 2007. — 02. — Vol. 36. — Pp. 253–61.
58. Singh Megha, Shin Sehyun. Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus: A brief review // *Indian journal of experimental biology*. — 2009. — 02. — Vol. 47. — Pp. 7–15.

59. Hemorheological and Microcirculatory Relations of Acute Pancreatitis / Robert Kotan, Katalin Pető, Adam Deak et al. // *Metabolites*. — 2022. — 12. — Vol. 13. — P. 4.
60. Red blood cell rheology in sepsis / Michael Piagnerelli, Karim Boudjeltia, M. Vanhaeverbeek, Jean-Louis Vincent // *Applied Physiology in Intensive Care Medicine (Second Edition)*. — 2009. — 01. — Vol. 29. — Pp. 273–282.
61. Bessis M., NA Mohandas. A diffractometric method for measurement of cellular deformability // *Blood Cells*. — 1975. — 01. — Vol. 1. — Pp. 307–313.
62. Nemeth Norbert, Kiss Ferenc, Miszti-Blasius Kornel. Interpretation of osmotic gradient ektacytometry (osmoscan) data: A comparative study for methodological standards // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. — 2015. — 01. — Vol. 75. — Pp. 1–10.
63. Automated Oxygen Gradient Ektacytometry: A Novel Biomarker in Sickle Cell Anemia / Alina Sadaf, Katie Seu, Elizabeth Thaman et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2021. — 03. — Vol. 12.
64. Clinical Diagnosis of Red Cell Membrane Disorders: Comparison of Osmotic Gradient Ektacytometry and Eosin Maleimide (EMA) Fluorescence Test for Red Cell Band 3 (AE1, SLC4A1) Content for Clinical Diagnosis / Ahmar Zaidi, Steven Buck, Manisha Gadgeel et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2020. — 06. — Vol. 11.
65. Study of laser beam scattering by inhomogeneous ensemble of red blood cells in a shear flow / Sergey Nikitin, Andrei Lugovtsov, V. Ustinov et al. // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. — 2015. — 03. — Vol. 8. — P. 1550031.
66. Plasek Jaromir, Marik T. Determination of undeformable erythrocytes in blood samples using laser light scattering // *Applied optics*. — 1982. — 12. — Vol. 21. — Pp. 4335–8.
67. Streekstra Geert, Dobbe J, Hoekstra Alfons. Quantification of the fraction poorly deformable red blood cells using ektacytometry // *Optics express*. — 2010. — 06. — Vol. 18. — Pp. 14173–14182.

68. OcclusionChip: A functional microcapillary occlusion assay complementary to ektacytometry for detection of small-fraction red blood cells with abnormal deformability / Yuncheng Man, Ran An, Karamoja Monchamp et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2022. — 08. — Vol. 13.
69. Simple Assessment of Red Blood Cell Deformability Using Blood Pressure in Capillary Channels for Effective Detection of Subpopulations in Red Blood Cells / Yang Jun Kang, Sami Serhrouchni, Asya Makhro et al. // *ACS Omega*. — 2022. — 10. — Vol. 7.
70. Sub-Fractions of Red Blood Cells Respond Differently to Shear Exposure Following Superoxide Treatment / Marijke Grau, Lennart Kuck, Thomas Dietz et al. // *Biology*. — 2021. — 01. — Vol. 10. — P. 47.
71. Comparison between a Camera and a Four Quadrant Detector, in the Measurement of Red Blood Cell Deformability as a Function of Osmolality / Arie Finkelstein, Hugues Talbot, Suat Topsu et al. // *Journal of Medical and Bioengineering*. — 2013. — 03. — Vol. 2. — P. 62.
72. Nikitin Sergey, Ustinov V. Characteristic point algorithm in laser ektacytometry of red blood cells // *Quantum Electronics*. — 2018. — 01. — Vol. 48. — Pp. 70–74.
73. Algorithm of line curvature in laser ektacytometry of erythrocytes / Sergey Nikitin, V Ustinov, Sergei Shishkin, Maria Lebedeva // *Quantum Electronics*. — 2020. — 09. — Vol. 50. — Pp. 888–894.
74. S. Yu. Nikitin, V. D. Ustinov, Yu. S. Yurchuk, A. E. Lugovtsov, M. D. Lin, A. V. Priezzhev. New diffractometric equations and data processing algorithm for laser ektacytometry of red blood cells. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 2016, v. 178, p. 315 - 324. / Sergey Nikitin, V. Ustinov, Yu Yurchuk et al. // *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. — 2016. — 04. — Vol. 178. — P. 315.
75. Nikitin Sergey, Priezzhev Alexander, Lugovtsov Andrei. Analysis of laser beam scattering by an ensemble of particles modeling red blood cells in ektacytometer // *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. — 2013. — 05. — Vol. 121. — P. 1–8.

76. Measuring skewness of red blood cell deformability distribution by laser ektacytometry / Sergey Nikitin, Alexander Priezzhev, Andrei Lugovtsov, V Ustinov // Quantum Electronics. — 2014. — 08. — Vol. 44. — P. 774.