

РАДІОЕЛЕКТРОННІ ПРИЛАДИ БІОМЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

УДК 621.317.7

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ВЗАЄМОДІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ З БІОЛОГІЧНИМИ ОБ'ЄКТАМИ

Зіньковський Ю.Ф., Богомолов М.Ф.

Запропоновано метод математичного аналізу вторинного лазерного випромінювання при взаємодії світла з форменими елементами крові.

Вступ

Метою даної роботи є застосування лазерних джерел випромінювання для експрес – аналізу морфологічного та фізико – хімічного складу крові при дослідженні захворювань кровотворних органів та діагностиці стану здоров'я людини. Методика базується на експериментальному дослідженні оптичних характеристик і особливостей конфігурації розсіювання лазерного випромінювання від клітин крові. Нами запропонований алгоритм математичного моделювання взаємодії когерентних джерел випромінювання з форменими елементами крові, наведені результати для нормального та паталогічного станів організму людини.

Постановка задачі

При проведенні досліджень треба враховувати характерні властивості (геометричні, механічні, оптичні) біологічних об'єктів. Так, при нормальному кровотворенні кров людини є складною гетерогенною системою. Зокрема, вона складається з плазми, в якій у зваженому стані знаходяться зрілі клітини крові (формені елементи): еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, лімфоцити, моноцити [1]. Основними компонентами плазми є білки, органічні кислоти та електроліти. Вміст електролітів змінюється від 0,02 г/л (магній, фосфат, сульфат) до 3,6 г/л (хлориди, натрій). Питома маса плазми дорівнює 1,025...1,029, а рН для артеріальної крові становить 7,4. Осмотичний тиск плазми крові залежить від концентрації розчинних речовин і у нормальному стані дорівнює 5600 мм. рт. ст. Необхідно враховувати, що при патологічних процесах на клітинному рівні змінюється стан внутрішнього середовища (гомеостаз), міжклітинна рідина перерозподіляється, відбувається набряк клітин, збільшується їх розмір. Більшу частину досліджуваного обсягу крові займають клітинні елементи крові з нейтрофілами та нормоцитами. Найбільш численними з них є еритроцити, моноцити, лейкоцити, гранулоцити, лімфоцити та тромбоцити.

Еритроцити у нормальному стані мають кількість (4,6...5,1) мкл⁻¹ для жінок та чоловіків, відповідно; форма – двояковигнутий диск з максималь-

ною товщиною 2 мкм і діаметром 7...8 мкм, площа поверхні до 4000 м², показник заломлення – 1,041...1,067. Конфігурація клітин дозволяє вільно розповсюджуватися по капілярам діаметром 2..5 мкм за допомогою оборотної деформації.

При дослідженнях додатковий внесок у розсіювання випромінювання вносять лейкоцити, які утворюються від стовбурних і складаються з моноцитів (400..500мкл⁻¹), гранулоцитів [(3..8·10³)мкл⁻¹] та лімфоцитів (1000...3000мкл⁻¹). Чисельність лейкоцитів коливається в залежності від стану імунної системи та наявності патологічних процесів в організмі: якщо їх кількість перевищує 10⁴ мкл⁻¹ – лейкоз, менше 4000 – лейкопенія. Лейкоцити мають гранулярну структуру з ядрами діаметром – 12...20 мкм.

Тромбоцити мають кількість 150..300 тис. мкл⁻¹, форма плоских без'ядерних клітин неправильна округла, діаметр 1...4 мкм, товщина 0,5...0,75мкм.

Таким чином, кров людини є складним полідисперсним гетерогенним середовищем, при аналізі якого необхідно враховувати різну концентрацію частинок, різноманітність розмірів і їх форм і складу ретикулярних клітин, ступіні деформування еритроцитів, змін кольорового показника та середнього вмісту гемоглобіну. Сучасні методи гематологічних досліджень широко застосовують оптичне випромінювання для аналізу величин поглинання та розсіювання кров'ю, вимірювання кута заломлення та мутності фізіологічних розчинів [2,3]. Оптичні методи дослідження найбільш поширені і мають численні переваги серед інших через високу інформативність, точність та незбурення об'єктів аналізу.

Виявилось доцільним застосувати лазерні джерела випромінювання, що дозволило суттєво покращити вірогідність результатів вимірювання внаслідок високої монохроматичності та когерентності світла, широкого діапазону енергій та питомої потужності, розвиненої теорії оптичного гетеродинного прийому та лазерного спектрального аналізу, можливістю безпосереднього вимірювання *in vivo* в кровоносних судинах.

Основна наукова задача при проведенні лазерних досліджень є аналіз вторинного випромінювання з метою селекції диференційних параметрів елементів крові, після якого визначаються патологічні зміни в формених елементах крові (розміри, форма, концентрація) і діагностуються захворювання організму людини у цілому.

Теоретичні основи методу

Проблема однозначно зв'язати розміри та форму елементів крові з розсіюванням лазерного випромінювання від біологічних частинок для нормального стану та при патології гемостазу представляє собою фундаментальну наукову задачу, яка може вирішуватися через пізнання законів взаємодії оптичного випромінювання з полідисперсною рідинною системою,

якою є кров. Лазерне випромінювання, що падає на формені елементи крові, для сферичних полярних координат згідно рівнянь Максвелла змінюється за напрямком розповсюдження, поляризацією, інтенсивністю та фазою:

$$\begin{aligned}
 -\bar{K}_\lambda \cdot \bar{E}_r &= \frac{1}{\bar{r}^2 \sin \theta} \left\{ \frac{\partial(\bar{r}\bar{H}_\varphi \sin \theta)}{\partial \theta} - \frac{\partial(\bar{r}\bar{H}_\theta)}{\partial \varphi} \right\} \\
 -\bar{K}_\lambda \cdot \bar{E}_\varphi &= \frac{1}{\bar{r}} \left\{ \frac{\partial(\bar{r}\bar{H}_\theta)}{\partial r} - \frac{\partial \bar{H}_r}{\partial \theta} \right\} \\
 -\bar{K}_\lambda \cdot \bar{E}_\theta &= \frac{1}{\bar{r} \sin \theta} \left\{ \frac{\partial \bar{H}_r}{\partial \varphi} - \frac{\partial(\bar{r}\bar{H}_\varphi \sin \theta)}{\partial r} \right\},
 \end{aligned} \tag{1}$$

де \bar{r} - радіус – вектор; λ – довжина хвилі; θ – кут розсіювання; φ – азимутний кут; \bar{K}_λ - хвильове число розсіяного випромінювання - $\bar{K}_\lambda = 2\pi/\lambda$.

Граничні умови на поверхні частинки, яка знаходиться у ізотропному оточувальному середовищі, відповідають безперервності тангенціальних складових електричних та магнітних полів при $r = r_p$:

$$\bar{E}_\theta^I = \bar{E}_\theta^{II}; \bar{E}_\varphi^I = \bar{E}_\varphi^{II}; \bar{H}_\theta^I = \bar{H}_\theta^{II}; \bar{H}_\varphi^I = \bar{H}_\varphi^{II},$$

де r_p - радіус частинки; індекс I відповідає оточувальному біологічному середовищу; індекс II – відноситься до частинки.

Розв'язок рівнянь (1) за допомогою комбінованих функцій Ханкеля та зв'язаних функцій Лежандра відносно кута розсіювання θ може бути представлено, як

$$\begin{aligned}
 \bar{E}_{p\perp} &= i\bar{S}_\perp(\theta) \cdot \frac{\bar{E}_0}{k\bar{r}} \sin \varphi \cdot \exp[-i(\omega t - k\bar{r})] \\
 \bar{E}_{p\parallel} &= i\bar{S}_\parallel(\theta) \cdot \frac{\bar{E}_0}{k\bar{r}} \cos \varphi \cdot \exp[-i(\omega t - k\bar{r})],
 \end{aligned} \tag{2}$$

де $\bar{S}_\perp(\theta)$ та $\bar{S}_\parallel(\theta)$ - залежність амплітуди розсіяного випромінювання від кута θ ; ω - кругова частота.

Розв'язання рівнянь (2) здійснювалося відносно парціальних хвиль, амплітуда яких залежить від параметрів зовнішнього біологічного середовища та фізичних властивостей розсіюючих об'єктів. Враховувалися найбільш важливі з них – комплексний показник заломлення \bar{m} ($\bar{m} = \bar{n} - i\bar{\chi}$), де \bar{n} - дійсна частина, а $\bar{\chi}$ - уявна частина показника заломлення) і параметр дифракції q ($q = 2\pi r_p/\lambda$).

Параметр дифракції q визначає закон розсіювання лазерного випромінювання: для дуже малих частинок ($r \ll \lambda$) і високодисперсних колоїдних розчинів – розсіювання Релея ($q \ll \lambda$); для великих частинок ($r_p \gg \lambda$) і суспензій з них – розсіювання Мі ($q \gg 1$). Для основних клітинних елементів крові на довжині хвилі $\lambda = 0,545 \mu\text{м}$ (зелений колір) розраховано значення параметру q : тромбоцити (23,2); лейкоцити (69,7); еритроцити (46,4); лімфоцити (69,7); моноцити (116,4). Таким чином для основних елементів крові параметр $q \gg 1$ є доцільним застосовувати апроксимації закону розсіювання Мі.

Для розсіяння у дальній зоні при $r \gg r_p$ інтенсивність розсіяного світла $I_s(\theta)$ залежить від перерізу розсіювання випромінювання частинкою $\sigma(\theta, \varphi)$:

$$I_s(\theta) = \frac{I_0 \sigma(\theta, \varphi)}{r^2},$$

де I_0 – інтенсивність світла, що падає.

Індикатриса розсіювання $f(\theta, \varphi)$ обумовлює відносний розподіл по кутам інтенсивності світла і визначається через відношення перерізу розсіювання частинкою $\sigma(\theta, \varphi)$ до повного перерізу розсіювання:

$$f(\theta, \varphi) = \frac{\sigma(\theta, \varphi)}{\int_0^\pi \int_0^{2\pi} \sigma(\theta, \varphi) \sin \theta d\varphi d\theta}.$$

Розрахунок розсіяного лазерного випромінювання проводимо згідно теорії Мі [4] залежно від параметрів частинок – розмірів, орієнтації відносно первинного оптичного пучка, їх концентрації, форми і конфігурації зовнішньої поверхні граничного шару елементів крові. Для сферичної частинки поперечні перерізи розсіювання σ_s та загасання G_{ext} , визначалися як

$$G_s = \frac{2\pi}{k^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) (|a_n|^2 + |b_n|^2);$$

$$G_{ext} = \frac{2\pi}{k^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) \text{Re}(a_n + b_n);$$

$$p(\theta) = \frac{1}{k^2 r^2} (|S_1(\theta)|^2 + |S_2(\theta)|^2),$$

де a_n та b_n коефіцієнти, які визначаються через функції:

$$a_n = \frac{P_n(p)P_n(q) - m P_n'(q)P_n(p)}{P_n'(p)Q_i(q) - m Q_i'(q)P_n(p)},$$

$$b_n = \frac{m P_i'(p) P_i(q) - P_i'(q) P_i(p)}{m P_i'(p) Q_i(q) - Q_i'(q) P_i(p)},$$

де $p = mq$; P_i, Q_i, P_i', Q_i' - функції Рікати – Бесселя та їх похідні.

Оптичні хвилі $S_1(\theta)$ та $S_2(\theta)$ при заданих значеннях визначаються як

$$S_1(\theta) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} \left[a_n \frac{P_n'(\cos\theta)}{\sin\theta} + b_n \frac{dP_n'(\cos\theta)}{d\theta} \right]$$

$$S_2(\theta) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} \left[b_n \frac{P_n'(\cos\theta)}{\sin\theta} + a_n \frac{dP_n'(\cos\theta)}{d\theta} \right],$$

де $P_n'(\cos\theta)$ - приєднувальний поліном Лежандра.

Таким чином, у дальній зоні на відстані r розсіяне лазерне випромінювання буде мати вигляд:

$$\bar{E}_S(r) = \bar{F}(\bar{k}, \bar{k}_0) \left[\exp(i\bar{k}\bar{r})/r \right],$$

де \bar{k} і \bar{k}_0 - хвильові вектори розсіяного та первинного світла відповідно; $\bar{E}_S(r)$ - розсіяне поле; $\bar{F}(\bar{k}, \bar{k}_0)$ - амплітудна функція, яка визначається:

$$\bar{F}(\bar{k}, \bar{k}_0) = \frac{1}{4\pi_V} \int (k^2 + \nabla \cdot \nabla) \left[\frac{\varepsilon(r')}{\varepsilon_0} - 1 \right] \bar{E}(r') \exp(-i\bar{k}\bar{r}') d^3r',$$

де $\varepsilon(r')$ – відносна діелектрична проникність частинки, що розсіює світло; $\nabla \cdot \nabla$ - оператор Лапласа.

Для розрахунку розсіяного лазерного випромінювання з довільною поляризацією використовувалися матричний вигляд світлового поля та параметри Стокса (I, Q, U, V). Розподіл підсумкового поля у дальній зоні визначалися за допомогою матриці розсіювання Мюллера:

$$\begin{pmatrix} I_S \\ Q_S \\ U_S \\ V_S \end{pmatrix} = \frac{1}{k^2 r^2} \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} & S_{13} & S_{14} \\ S_{21} & S_{22} & S_{23} & S_{24} \\ S_{31} & S_{32} & S_{33} & S_{34} \\ S_{41} & S_{42} & S_{43} & S_{44} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}.$$

Для крові з форменими елементами різних розмірів можна пропонувати матрицю розсіювання випромінювання у загальному вигляді:

$$F_{ij}(\lambda, \alpha) = \int_{m_{\min}}^{m_{\max}} \int_{\alpha_{\min}}^{\alpha_{\max}} f(a, m) \cdot F_{ij}(\lambda, \alpha, a, m) dm d\alpha,$$

де $\bar{m} = \bar{n} + i\bar{x}$ - комплексний показник заломлення; $F_{ij}(\lambda, \alpha, a, m)$ - компоненти матриці окремої частинки, $f(a, m)$ - функція розподілу частинок за розмірами a та за значеннями дійсної частини відносного показника заломлення.

При дослідженні патологічних деформацій еритроцитів і лейкоцитів ми застосовували у загальному вигляді відповідно куту повороту напрямку поляризації таку матрицю розсіювання:

$$F_{ij} = F_{11} \begin{vmatrix} 1 & f_{12} & 0 & 0 \\ f_{21} & f_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & f_{33} & f_{34} \\ 0 & 0 & f_{43} & f_{44} \end{vmatrix}.$$

Проведено математичні розрахунки елементів f_{ij} матриць розсіювання для еритроцитів здорової і хворої людини відносно кутів розсіювання θ . В таблиці наведені результати розрахунків розсіювання лазерного випромінювання для крові здорової та хворої людини:

Таблиця

f_{ij}	Еритроцити здорової людини				Еритроцити хворої людини			
	f_{22}	f_{12}	f_{33}	f_{44}	f_{22}	f_{12}	f_{33}	f_{44}
$\theta=40^\circ$	0,85	-0,1	0,78	0,81	0,91	-0,05	0,85	0,91
$\theta=80^\circ$	0,58	-0,18	0,35	0,43	0,89	-0,1	0,64	0,53
$\theta=120^\circ$	0,41	-0,48	-0,26	-0,2	0,85	-0,18	0,38	0
$\theta=160^\circ$	0,38	-0,6	-0,71	-0,62	0,71	-0,2	0,11	-0,21

Висновки

Таким чином, при застосуванні лазерних методів *in vitro* та *in vivo* можна діагностувати морфологічні та біохімічні зміни кровотворної та кровоносної систем людини, наприклад, визначити патологічні деформації формених елементів крові лише при розв'язанні таких наукових задач:

1. Розробка алгоритму дослідження індикатриси розсіювання вторинного лазерного випромінювання, за допомогою якого можна проводити селекцію різних типів формених елементів крові та розподіл їх за розмірами та конфігурацією.

Пропонується використовувати для виділення окремих елементів крові визначення параметра дифракції q , величина якого прямо пропорційна радіусу об'єктів дослідження. Крім того, для різних формених елементів визначено, що q змінюється від нуля до нескінченності і експериментальна

індикатриса розсіювання різко змінює форму – від симетричної релеевської до різко асиметричної при розсіюванні Мі.

2. Розробка критерію виділення розсіяного лазерного випромінювання від „хворих”, патологічних біологічних частинок. Пропонується врахувати, що при патологічних перетвореннях формених елементів крові змінюються їх розміри і форма наближається до сферичної. Цей процес обумовлює зміни залежності коефіцієнтів f_{ij} від кута розсіювання θ , а також просторового розподілу інтенсивності світла залежно від функціонального стану крові людини.

3. Врахування в математичних рівняннях взаємодії лазерного випромінювання з елементами характеристик навколишнього середовища, наприклад, плазми крові при нормальному та патологічному станах організму людини. Пропонується при математичному аналізі використовувати особливості закону розподілу комплексного показника заломлення \bar{m} і зміни функції $f(a, m)$. Крім того, визначено, що зміни розподілу \bar{E} і \bar{H} для ближнього поля лазерного випромінювання однозначно пов'язані з характеристиками частинки і оточуючого середовища.

Література

1. Клетки крови и костного мезга: Атлас. Г.И. Козинец, З.Г. Шишканова, Т.Г. Сарычева. – М.: Медицинское информ. агенство, 2004. - 203 с.
2. Лазерная диагностика в биологии и медицине. А.В. Приезжев, В.В. Тучин, Л.П. Шубочкин. - М.: Наука, 1989. - 240с.
3. Ключков В.П., Козлов Л.Ф., Попыкевич И.В. Лазерная анемометрия, дистанционная спектроскопия и интерференция. Справочник. – Киев: Наукова думка, 1985. – 758 с.
4. Борен К., Хафмен Д. Поглощение и рассеяние света малыми частицами. Пер с англ., М.: Мир. – 620 с.

Зиньковский Ю.Ф., Богомолов М.Ф. Математическое моделирование процессов взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами. Предложен метод математического анализа вторичного лазерного излучения при взаимодействии света с элементами крови.	Zinkovskiy Y.F., Bogomolov M.F. The mathematic model of process of the interconnection of the laser radiation with the biologics objects. The method of the mathematic analysis of the second laser radiation, which interconnection with blood elements, are purposed.
---	--

Надійшла до редакції 20 травня 2006 року