

УДК 535.015 + 57.087.1 + 004.418

© Д. А. Кравчук, 2019

МОДЕЛИРОВАНИЕ АКУСТИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ ПРИ ОПТОАКУСТИЧЕСКОМ ПРЕОБРАЗОВАНИИ ДЛЯ ОСЕСИММЕТРИЧНЫХ НЕСФЕРИЧЕСКИХ ФОРМ ЭРИТРОЦИТОВ

В работе проведено моделирование промежуточных форм при трансформации эритроцитов на примере трехмерных фигур для последующего исследования изменения оптоакустических сигналов. Смоделированы пространственные фигуры эритроцитов с помощью полинома Чебышева. Разработана модель изменения формы эритроцитов для моделирования акустического сигнала с целью определения формы эритроцитов, используя оптоакустический эффект. Известно, что эритроциты переносят кислород и углекислый газ. Кислород переносится из легких в ткани, где он обменивается на CO_2 . Здоровый эритроцит имеет двояковогнутую форму, клетка является гибкой и принимает форму колокола, когда она проходит через очень маленькие кровеносные сосуды. Эритроцит покрыт мембраной, состоящей из липидов и белков, без ядра и содержит гемоглобин — красный, богатый железом белок, который связывает кислород. Перед выделением из костного мозга в периферическую кровь эритроциты теряют свои ядра, что дает преимущества уменьшенного веса и превращения в двояковогнутый диск с повышенной деформируемостью по сравнению с более жестким сфероидальным.

Кл. сл.: оптоакустический эффект, акустический сигнал, эритроциты, лазер

ВВЕДЕНИЕ

При воздействии короткого лазерного импульса на тканевую жидкую среду происходит поглощение света, и в результате термоупругого расширения излучается импульс акустического давления, который можно зарегистрировать ультразвуковым преобразователем. Форма и длительность акустического сигнала может говорить о форме и количестве объектов в жидкости, участвующих в поглощении лазерного импульса в биожидкости. В работах [1–11] проводились расчеты сформированного акустического сигнала в результате оптоакустического преобразования для математических моделей неагрегированных и агрегированных эритроцитов, в том числе с учетом кислородонасыщения. В этих исследованиях для упрощения использовалась сферическая модель формы эритроцита. В настоящей работе приведена математическая модель патологических форм эритроцитов для исследования изменения форм эритроцитов с помощью оптоакустического метода.

Структурная организация мембраны эритроцитов человека позволяет ей претерпевать большие обратимые деформации, сохраняя при этом свою структурную целостность в течение 4-месячного пребывания в кровообращении. Мембрана обладает высокой эластичностью, быстро реагирует на приложенные гидравлические напряжения. В то время как нормальные эритроциты могут деформироваться с линейным расширением примерно до 250 %, увеличение площади поверхности на 3–4 % приводит к лизису клеток. Следовательно, важной особенностью индуцированных деформаций эритроцитов как *in vitro*, так и *in vivo* является то, что они не вызывают значительного изменения площади поверхности мембраны [12].

Снижение отношения площади поверхности клеток к объему и, как следствие, увеличение сферичности клеток является отличительной чертой эритроцитов при наследственных сфероцитозе (HS), эллиптоцитозе (HE) и гипергидратированном стоматоцитозе (OHS). В случае HS и HE повышенная сферичность является результатом потери площади поверхности ячейки, в то время как

в случае ОНС она является результатом увеличенного объема ячейки.

НС является распространенной наследственной гемолитической анемией, поражающей все этнические группы, но особенно распространена у людей североευропейского происхождения (1 на 3000 человек). НС обычно ассоциируется с доминантным наследованием (75 %), хотя случаи, когда наследование не является доминантным (25 %), — не редкость. Типичная НС характеризуется наличием гемолиза с анемией, желтухой, желчными камнями и наличием сфероцитов на мазках периферической крови. Тем не менее клинические проявления НС варьируются от легкой до очень тяжелой анемии. Общей чертой всех форм НС является потеря площади поверхности мембраны и результирующее изменение формы клеток от дискоцитов к стоматоцитам, к сфероцитам. Поскольку эритроциты с уменьшенной площадью поверхности мембраны не могут эффективно пройти через селезенку, они изолируются и удаляются из кровотока селезенкой. Важно отметить, что тяжесть анемии связана со степенью уменьшения площади поверхности мембраны [12].

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Оптоакустический эффект описывается уравнением [13, с. 282], [14], которое можно записать через потенциал скорости ϕ как:

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \right) \phi = \frac{\beta}{\rho C_p} H_t, \quad (1)$$

где c — скорость звука, ρ — плотность жидкости, β — коэффициент расширения изобарического объема, C_p — удельная теплоемкость, t — время и H_t — функция нагрева, определяемая как тепловая энергия, внесенная оптическим лучом; $p = -\rho \partial \phi / \partial t$.

Если оптическое излучение с интенсивностью I_0 распространяется вдоль оси X и изменяется со временем синусоидально, то функция нагрева может быть выражена как $H_t(x, t) = \mu I_0 e^{-\omega t}$. Здесь μ — коэффициент оптического поглощения освещенной среды. Для такой функции нагрева поле звукового давления в установившемся режиме сводится к выражению [15]:

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \right) \phi = \begin{cases} \frac{i\omega\mu\beta I_0}{C_p} & \text{(внутри поглотителя),} \\ 0 & \text{(снаружи поглотителя).} \end{cases} \quad (2)$$

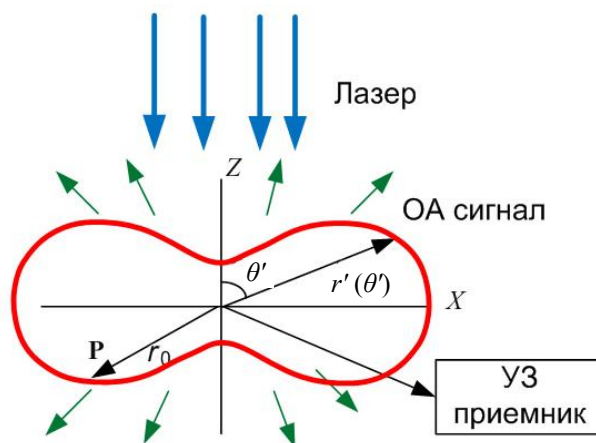


Рис. 1. Геометрия формирования акустического сигнала при оптоакустическом преобразовании

Рассмотрим геометрию нерегулярного поглотителя лазерного излучения в жидкости с азимутальной симметрией. Запишем в сферических полярных координатах (r', θ', φ') с помощью замены $r' = F(\theta')$; $F(\theta')$ — функция, связывающая r' и θ' (рис. 1).

Используем сферические гармоники для параметризации морфологии клеток [16, 17]. Этот набор функций может соответствовать как симметричным, так и несимметричным объектам. В этом случае контур ячейки можно разложить по полиномам Лежандра

$$r'(\theta') = R_e \left[1 + \sum_n \alpha_n P_n(\cos \theta') \right], \quad (3)$$

где R_e — радиус сферической оболочки, охватывающей эритроцит; α_n — параметр, описывающий форму; P_n — многочлен Лежандра степени n . Любая произвольная функция между $0 \leq \theta' \leq \pi$ может быть выражена через базисные векторы. Используем это условие для получения нормальной формы дискоцита. Двумерное поперечное сечение фигуры и трехмерная фигура приведены на рис. 2.

Расстояние $r'(\theta')$ точки на поверхности для сфероидальной частицы запишем в виде:

$$r'(\theta') = \frac{ab}{\sqrt{b^2 \sin^2 \theta' + a^2 \cos^2 \theta'}}, \quad (4)$$

где a и b — полуоси.

На рис. 3, 4 приведены сфероиды с различными пропорциями, причем у всех частиц объем неизменный. Уравнения для несферического объекта имеют вид:

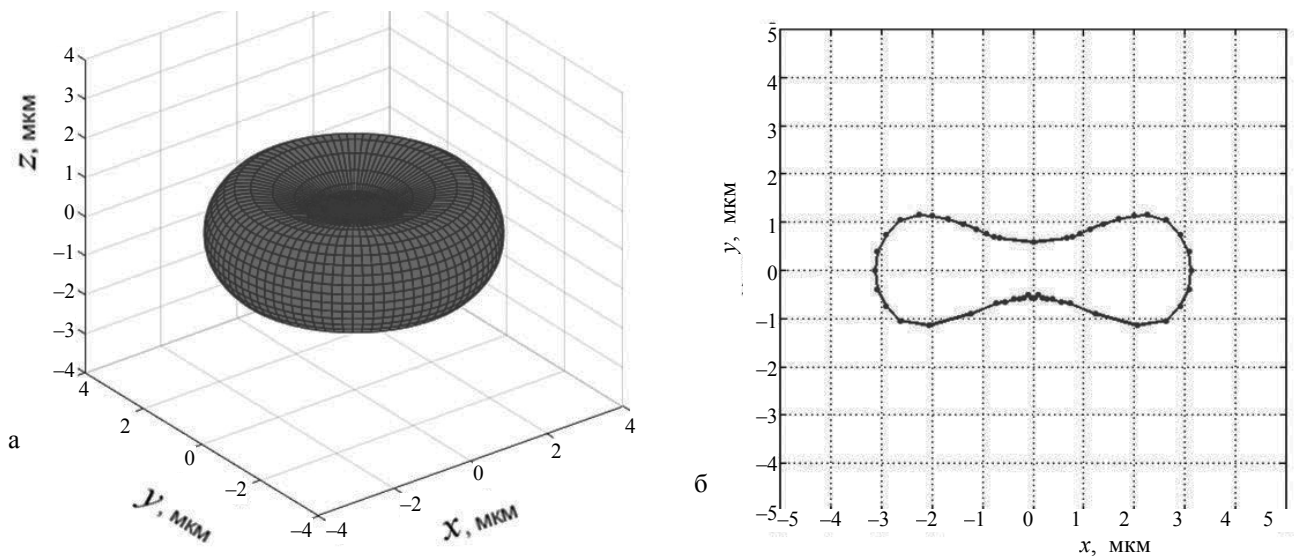


Рис. 2. Моделируемая форма здорового эритроцита.
а — изометрия, б — поперечное сечение

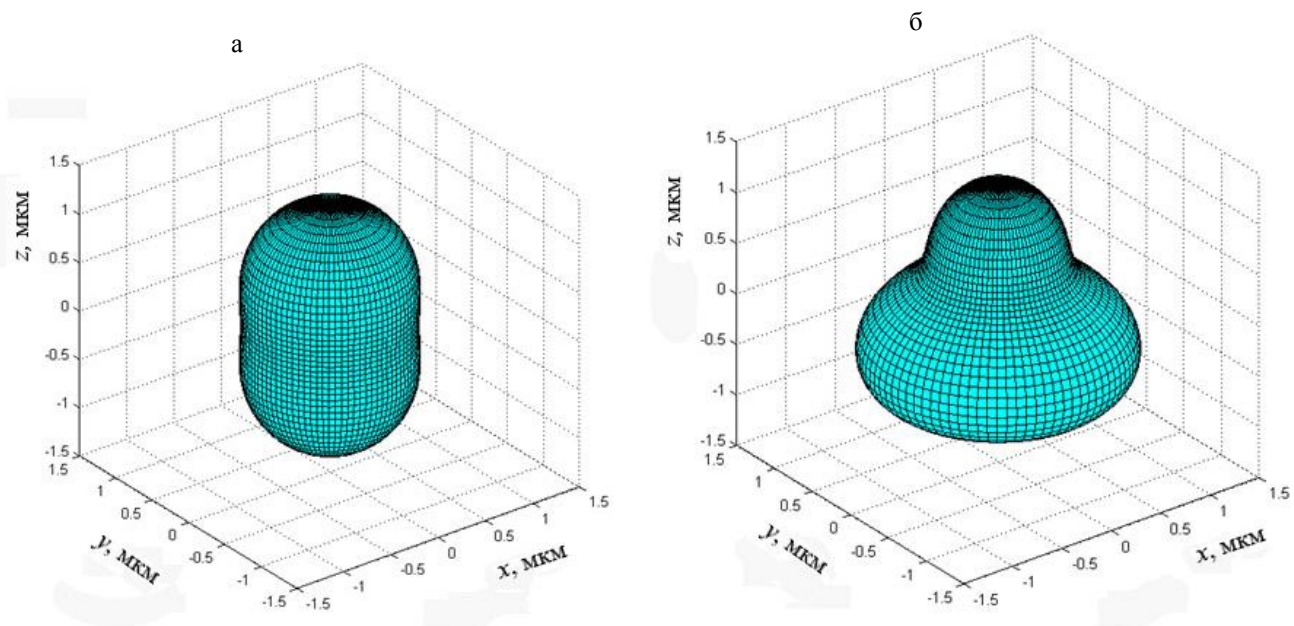


Рис. 3. Частицы, построенные с помощью многочлена Чебышева с $\varepsilon = 0.25$.
а — $n = 2$, б — $n = 3$

$$p(r, k) = -\frac{e^{ikr}}{4\pi r} A \int_0^\pi \sin \theta d\theta \int_0^{F(\theta_0)} r_0^2 dr_0 \int_0^{2\pi} e^{-ikr_0} d\varphi. \quad (5)$$

Расчет интеграла проводится численным методом с использованием полинома Чебышева для различных сферических и осесимметричных несферических частиц, поглощающих лазерное излучение и формирующих акустическое поле.

МОДЕЛИРОВАНИЕ

Для построения фигуры с помощью многочлена Чебышева расстояние от точки на поверхности можно записать в виде [18]:

$$r'(\theta') = R_c [1 + \varepsilon T_n(\cos \theta')], \quad (6)$$

где $T_n(\cos \theta') = \cos n\theta'$ — многочлен Чебышева

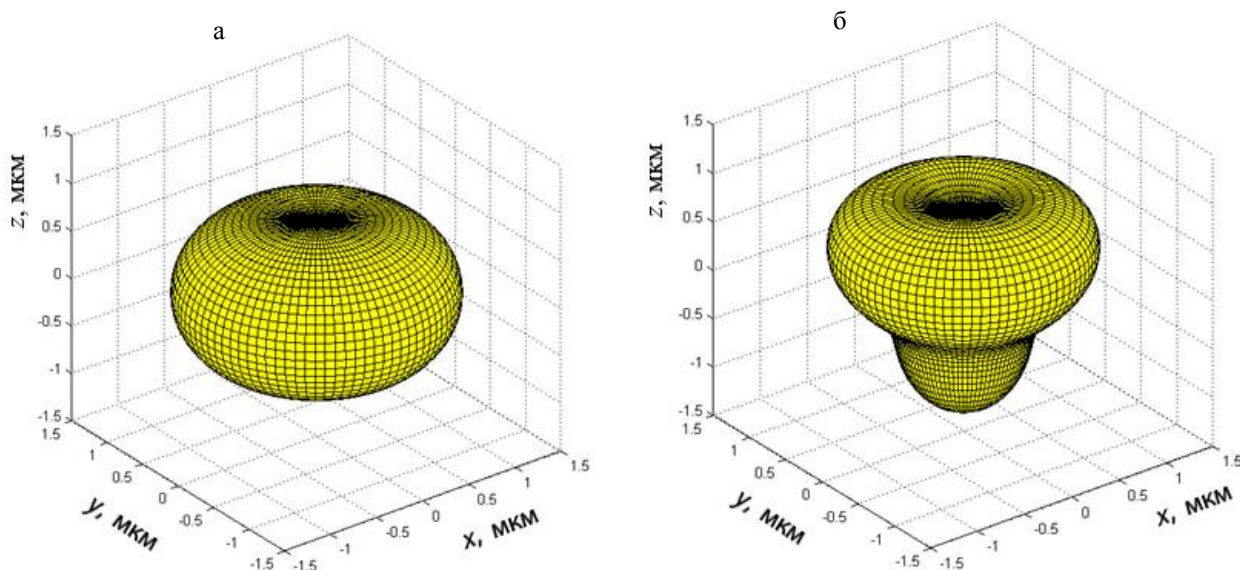


Рис. 4. Частицы, построенные с помощью многочлена Чебышева с $\varepsilon = -0.25$.
а — $n=2$, б — $n=3$

степени n , где n определяет параметр волнистости, R_c — радиус невозмущенной сферы, а ε — параметр деформации.

Частица формируется непрерывным деформированием сферы с использованием многочлена Чебышева степени n .

Частицы с фиксированным объемом приведены на рис. 3 для $\varepsilon = 0.25$ и рис. 4 для $\varepsilon = -0.25$. При четном значении n частицы симметричны относительно плоскости, перпендикулярной оси симметрии. Значения пиков, прогибов (кривизны

поверхности) возрастают по мере увеличения величины ε .

Зрелая клетка имеет ширину около 7.8 мкм и толщину 1.7 мкм. Двояковогнутая форма (рис. 2) обеспечивает максимальную гибкость, а форма колокола используется для прохождения самых маленьких капилляров, которые имеют диаметр всего 5 мкм. Способность эритроцитов восстанавливаться после повторяющихся напряжений турбулентной циркуляции зависит от конструкции мембраны.

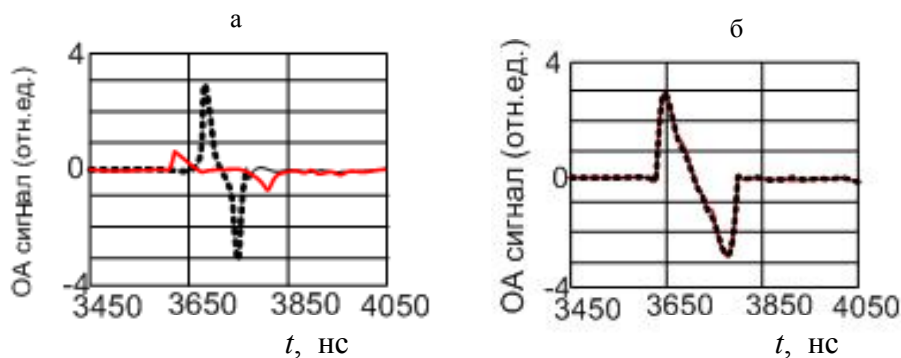


Рис. 5. Моделируемый акустический сигнал, формируемый дискоцитом и патологически измененным эритроцитом при оптоакустическом преобразовании (ОА).

Приведены сигналы в направлениях $\theta = 0$ (пунктир) и $\theta = \pi/2$ (сплошная линия) на ось симметрии: (а) дискоцит; (б) сфера

На рис. 5 приведен рассчитанный акустический сигнал, формируемый в результате оптоакустического преобразования в жидкости от дискоцитов и сфероидальных моделей эритроцитов с одинаковым объемом. В моделировании использовались параметры лазерной установки LIMO 100-532/1064U [1, 8–10]. Моделирование проводилось в среде Matlab 2017.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для определения формы эритроцитов с помощью оптоакустического эффекта была разработана двумерная модель изменения формы эритроцитов для моделирования акустического сигнала.

Рассчитанные акустические сигналы отличаются для разных частиц в зависимости от их ориентации. Акустический импульс рассчитан, когда приемник расположен при $\theta = 0$, как показано на рис. 5, а. Амплитуда сигнала уменьшается в четыре раза, а длительность акустического сигнала в три раза увеличивается при зондировании в направлении $\theta = \pi/2$. Для однородной сферы сигналы идентичны со всех сторон (рис. 5, б). Моделирование параметрической поверхности является активной областью исследований в анализе медицинских изображений [16–20]. Поэтому сложные формы могут быть смоделированы с использованием сферических гармонических функций. Можно также предположить, что акустические сигналы от клеток и органелл могут быть получены через сферические гармонические функции для количественной оценки их морфологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Starchenko I.B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A.* An optoacoustic laser cytometer prototype // *Biomed Eng.* 2018. Vol. 51, is. 5. P. 308–312. DOI: 10.1007/s10527-018-9737-8
2. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Теоретическая модель для диагностики эффекта кислородонасыщения эритроцитов с помощью оптоакустических сигналов // *Прикл. физ.* 2018. № 4. С. 89–94.
3. *Кравчук Д.А.* Математическая модель обнаружения внутриэритроцитарных инфекций с помощью оптоакустического метода // *Biomed. Photonics.* 2018. Т. 7, № 3. С. 36–42. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-3-36-42
4. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Модель формирования оптоакустического сигнала от эритроцитов для лазерного цитомера // *Лазер. мед.* 2018. Т. 22, № 1. С. 57–61.
5. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Математическое моделирование оптоакустического сигнала от эритроцитов // *Вест. нов. мед. техн.* 2018. № 1. С. 96–101. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15947
6. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Математическое моделирование оптоакустического сигнала от агрегированных эритроцитов для оценки уровня агрегации // *Научн. приборостр.* 2018. Т. 28, № 1. С. 30–36. URL: <http://iairas.ru/mag/2018/full1/Art4.pdf>
7. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Моделирование процесса насыщения кислородом биологических тканей с помощью оптоакустического метода // *Научн. приборостр.* 2018. Т. 28, № 2. С. 20–24. URL: <http://iairas.ru/mag/2018/full2/Art3.pdf>
8. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Модель формирования оптоакустического сигнала от агрегированных эритроцитов // *Изв. Юго-Запад. гос. ун-та. Серия "Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение"*. 2018. Т. 8, № 2 (27). С. 82–90.
9. *Орда-Жигулина Д.В., Орда-Жигулина М.В., Старченко И.Б., Кравчук Д.А.* Экспериментальная установка для исследования оптоакустической проточной цитометрии // *Моделирование, оптимизация и информационные технологии.* 2018. Т. 6, № 3 (22). С. 21–29.
10. *Старченко И.Б., Кравчук Д.А., Кириченко И.А.* Прототип оптоакустического лазерного цитомера // *Мед. техн.* 2017. № 5. С. 4–7.
11. *Кравчук Д.А., Старченко И.Б.* Математическая модель формирования оптоакустического сигнала для оценки уровня агрегации эритроцитов // *Вест. новых медицинских технологий.* 2019. № 1. С. 119–123.
12. *Mohandas N., Gallagher P.G.* Red cell membrane: past, present, and future // *Blood.* 2008. Vol. 112. P. 3939–3948. DOI: 10.1182/blood-2008-07-161166
13. *Morse P.M., Ingard K.U.* *Theoretical Acoustics.* Princeton, 1968. 949 p.
14. *Westervelt P.J., Larson R.S.* Laser-excited broadside array // *J. Acoust. Soc. Am.* 1973. Vol. 54, is. 1. P. 121–122. DOI: 10.1121/1.1913551
15. *Diebold G.J.* Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions // *Photoacoustic imaging and spectroscopy.* Ed. by L.V. Wong. London. 2009. P. 3–17. DOI: 10.1201/9781420059922.pt1
16. *Khairy K., Howard J.* Spherical harmonics-based parametric deconvolution of 3D surface images using bending energy minimization // *Med. Image Anal.* 2008. Vol. 12. P. 217–227.
17. *Khairy K., Foo J., Howard J.* Shapes of red blood cells: comparison of 3D confocal images with the bilayer-couple model // *Cell Mol Bioeng.* 2008. Vol. 1, is. 2-3. P. 173–181. DOI: 10.1007/s12195-008-0019-5
18. *Mugnai A., Wiscombe W.J.* Scattering from nonspherical Chebyshev particles. I: cross sections, single-scattering albedo, asymmetry factor, and backscattered fraction // *Appl. Opt.* 1986. Vol. 25, is. 7. P. 1235–1244. DOI: 10.1364/AO.25.001235

19. Zhang H.F., Maslov K., Sivaramakrishnan M., Stoica G., Wang L.V. Imaging of hemoglobin oxygen saturation variations in single vessels in vivo using photoacoustic microscopy // *Appl. Phys. Lett.* 2007. Vol. 90, is. 5. P. 1–3. DOI: 10.1063/1.2435697
20. Savary D., Cloutier G. Effect of red blood cell clustering and anisotropy on ultrasound blood backscatter: A Monte Carlo study // *IEEE Trans. Sonics Ultrason.* 2005. Vol. 52, no. 1. P. 94–103. URL: <https://www.lbum-crchum.com/publications-fichiers/w62ieeueffc005Savery.pdf>

Институт нанотехнологий, электроники и приборостроения, Южный федеральный университет, Таганрог, Россия

Контакты: Кравчук Денис Александрович,
kravchukda@sfedu.ru, denik545@ya.ru

Материал поступил в редакцию 4.04.2019

MODELING OF ACOUSTIC SIGNALS DURING OPTOACOUSTIC CONVERSION FOR AXISYMMETRIC NON-SPHERICAL FORMS OF ERYTHROCYTES

D. A. Kravchuk

*Institute of Nanotechnologies, Electronics and Equipment Engineering,
Southern Federal University, Taganrog, Russia*

In this paper, the modeling of intermediate forms in the transformation of red blood cells using the example of three-dimensional figures for the subsequent study of changes in optoacoustic signals was carried out. The spatial shapes of erythrocytes are modeled using the Chebyshev polynomial. A model for changing the shape of erythrocytes has been developed for modeling an acoustic signal in order to determine the shape of erythrocytes using an optoacoustic effect. Erythrocytes are known to carry oxygen and carbon dioxide (CO₂). Oxygen is transferred from the lungs to the tissue, where it is exchanged for CO₂. A healthy red cell is biconcave, the cell is flexible and takes the form of a bell when it passes through very small blood vessels. The erythrocyte is covered with a membrane consisting of lipids and proteins, without nucleus and contains hemoglobin — a red, iron-rich protein that binds oxygen. Before isolation from the bone marrow into the peripheral blood, the erythrocytes lose their nuclei, which gives the advantages of reduced weight and transformation into a biconcave disc with increased deformability compared to the more rigid spheroidal.

Keywords: optoacoustic signal, erythrocytes, power spectral density, laser

Fig. 1. Geometry of acoustic signal formation during optoacoustic conversion

Fig. 2. Simulated form of healthy red blood cell. a — isometry, б — cross section

Fig. 3. Particles formed with the use of the Chebyshev polynomial with $\varepsilon = 0.25$; $n = 2$ (a), $n = 3$ (б)

Fig. 4. Particles formed with the use of the Chebyshev polynomial with $\varepsilon = -0.25$; $n = 2$ (a), $n = 3$ (б)

Fig. 5. A simulated acoustic signal generated by the discocyte and the pathologically altered red blood cells during optoacoustic conversion. Signals are given in directions $\theta = 0$ (dotted line) and $\theta = \pi/2$ (solid line) on the axis of symmetry: (a) discocyte; (б) sphere

REFERENCES

1. Starchenko I.B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A. An optoacoustic laser cytometer prototype. *Biomed Eng.*, 2018, vol. 51, is. 5, pp. 308–312. DOI: 10.1007/s10527-018-9737-8
2. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [Theoretical model for

- diagnostics of the oxygen saturation of erythrocytes with the help of optoacoustic signals]. *Prikladnaya fizika* [Applied physics], 2018, no. 4, pp. 89–94. (In Russ.).
3. Kravchuk D.A. [Mathematical model of detection of intra-erythrocyte pathologies using optoacoustic method]. *Bio-med. Photonics*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 36–42. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-3-36-42 (In Russ.).
 4. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [The model of the formation of an optoacoustic signal from erythrocytes for a laser cytometer]. *Lazernaya medicina* [Laser medicine], 2018, vol. 22, no. 1, pp. 57–61. (In Russ.).
 5. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [Mathematical modeling of optoacoustic signal from erythrocytes]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 2018, vol. 25, no. 1, pp. 96–101. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15947 (In Russ.).
 6. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [Mathematical modeling of the optoacoustic signal from aggregated erythrocytes to assess the level of aggregation]. *Nauchnoe Priborostroenie* [Scientific Instrumentation], 2018, T. 28, no. 1, pp. 30–36. DOI: 10.18358/np-28-1-i3036 (In Russ.).
 7. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [The model for determining oxygen saturation of biological tissues with the help of an optoacoustic method]. *Nauchnoe Priborostroenie* [Scientific Instrumentation], 2018, vol. 28, no. 2, pp. 20–24. DOI: 10.18358/np-28-2-i2024 (In Russ.).
 8. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [The model of the formation of an optoacoustic signal from aggregated erythrocytes]. *Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Medicinskoe priborostroenie"* [Proceedings of the Southwest State University Control, Computer engineering, Information Science. Medical instruments engineering], 2018, vol. 8, no. 2 (27), pp. 82–90. (In Russ.).
 9. Orda-Zhigulina D.V., Orda-Zhigulina M.V., Starchenko I.B., Kravchuk D.A. [Experimental studies of moving model liquid for optoacoustic flow cytometry]. *Modelirovanie, optimizatsiya i informatsionnye tekhnologii* [Modeling, Optimization and Information Technology], 2018, vol. 6, no. 3 (22), pp. 21–29. (In Russ.).
 10. Starchenko I.B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A. [Prototype optoacoustic laser cytometer]. *Meditsinskaya tekhnika* [Medical equipment], 2017, no. 5, pp. 4–7. (In Russ.).
 11. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. [Mathematical model of the formation an optoacoustic signal for evaluating the level of erythrocyte aggregation]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 2019, no. 1, pp. 119–123. (In Russ.).
 12. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*, 2008, vol. 112, pp. 3939–3948. DOI: 10.1182/blood-2008-07-161166
 13. Morse P.M., Ingard K.U. *Theoretical Acoustics*. Princeton, 1968. 949 p.
 14. Westervelt P.J., Larson R.S. Laser-excited broadside array. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1973, vol. 54, is. 1, pp. 121–122. DOI: 10.1121/1.1913551
 15. Diebold G.J. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions. *Photoacoustic imaging and spectroscopy*. Ed. by L.V. Wong. London, 2009, pp. 3–17. DOI: 10.1201/9781420059922.pt1
 16. Khairy K., Howard J. Spherical harmonics-based parametric deconvolution of 3D surface images using bending energy minimization. *Med. Image Anal.*, 2008, vol. 12, pp. 217–227. DOI: 10.1016/j.media.2007.10.005
 17. Khairy K., Foo J., Howard J. Shapes of red blood cells: comparison of 3D confocal images with the bilayer-couple model. *Cell Mol Bioeng.*, 2008, vol. 1, is. 2-3, pp. 173–181. DOI: 10.1007/s12195-008-0019-5
 18. Mugnai A., Wiscombe W.J. Scattering from nonspherical Chebyshev particles. I: cross sections, single-scattering albedo, asymmetry factor, and backscattered fraction. *Appl. Opt.*, 1986, vol. 25, is. 7, pp. 1235–1244. DOI: 10.1364/AO.25.001235
 19. Zhang H.F., Maslov K., Sivaramakrishnan M., Stoica G., Wang L.V. Imaging of hemoglobin oxygen saturation variations in single vessels in vivo using photoacoustic microscopy. *Appl. Phys. Lett.*, 2007, vol. 90, is. 5, pp. 1–3. DOI: 10.1063/1.2435697
 20. Savery D., Cloutier G. Effect of red blood cell clustering and anisotropy on ultrasound blood backscatter: A Monte Carlo study. *IEEE Trans. Sonics Ultrason.*, 2005, vol. 52, no. 1, pp. 94–103. DOI: 10.1109/TUFFC.2005.1397353

Contacts: Kravchuk Denis Aleksandrovich,
kravchukda@sfedu.ru

Article received by editing board on 4.04.2019