

УДК 535.36

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАССЕЯНИЯ СВЕТА НА СУСПЕНЗИЯХ АГРЕГИРУЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ

О.Е. Федорова, А.В. Приезжев

(кафедра общей физики и волновых процессов)

E-mail: avp2@mail.ru

Разработана модель и программа для численного расчета светорассеяния методом Монте-Карло на слое цельной крови с учетом образования линейных агрегатов, длина которых изменяется со временем в процессе агрегации в соответствии с гамма-распределением. Рассчитана зависимость интенсивности сигнала рассеяния от времени для различных значений альbedo рассеяния и сделана оценка скорости агрегации. На этапе образования линейных агрегатов результаты расчета кинетики агрегации хорошо согласуются с экспериментом.

Введение

В экспериментальной и клинической биомедицине исследование агрегатного состояния эритроцитов в пробах цельной крови часто проводят методами обратного светорассеяния [1–4]. Корректная интерпретация экспериментальных данных должна основываться на адекватных модельных представлениях о кинетике агрегации клеток и связи ее с параметрами регистрируемого сигнала фотодетектора. Точная теория поглощения и рассеяния света биологическими частицами произвольных размеров и структур в настоящее время отсутствует, однако важную информацию об их оптических свойствах можно получить на основе исследования взаимодействия излучения с модельными объектами.

В работах [5, 6] проводилось численное моделирование рассеяния света в модельных средах, близких по основным параметрам к крови. При этом учитывалось, что светорассеивающие свойства крови в основном определяются эритроцитами. В настоящей работе на основе моделей [5, 6] выполнено моделирование обратного светорассеяния на суспензии агрегирующих эритроцитов.

Для моделирования распространения света используется метод стохастического моделирования Монте-Карло. Расчет траекторий 1 миллиона фотонов занимал около 10 мин машинного времени на компьютере с процессором Intel Celeron (450 МГц).

В связи с тем что кровь представляет собой сложный в оптическом отношении объект, встает вопрос о замене суспензии эритроцитов при расчетах некими модельными частицами. С некоторой потерей в точности можно заменить эритроциты и их агрегаты близкими по размерам сфероидами, а затем, в соответствии с теоремой об эквивалентности оптических свойств [7], заменить набор сфероидов одинакового размера соответствующим полидисперсным набором шаров. Расчет рассеяния света в такой модельной среде можно проводить по строгой теории Ми.

Метод моделирования

Метод Монте-Карло базируется на численном моделировании транспорта фотонов в рассеивающей среде [8]. Случайное блуждание фотонов внутри образца биоткани прослеживается от точки влета в образец до его поглощения или выхода из образца. При этом не учитываются детали распространения энергии излучения внутри отдельной клетки.

Моделирование распространения света с длиной волны λ осуществляется следующим образом. Фотон характеризуется направлением распространения (θ, φ) и точкой, в которой он находится в данный момент (x, y, z) . Фотон влетает в исследуемый образец перпендикулярно поверхности в точке $(x_0, y_0, 0)$ так, что вероятность координат точки x_0, y_0 определяется гауссовой формой пучка и точка влета ограничена кругом радиуса R с центром в точке $(0, 0)$ на поверхности образца толщиной 1 мм. В процессе пролета фотона вычисляется случайная длина свободного пробега L_{rnd} , затем с учетом альbedo рассеяния α случайным образом выбирается ситуация: рассеялся фотон или поглотился, и если он рассеялся, вычисляется случайный угол рассеяния согласно задаваемой фазовой функции рассеяния $P(s, s')$. Полет каждого фотона прослеживается до тех пор, пока он не поглотится или не выйдет за пределы слоя (т.е. крови), или не попадет на детектор.

В связи с тем что входной пучок имеет в сечении гауссовское распределение по интенсивности, вероятность фотона оказаться на расстоянии r от оси пучка пропорциональна e^{-r^2/w^2} , при этом распределение по азимутальному углу равномерное. Вероятность пролететь расстояние L пропорциональна $e^{-L/\langle L \rangle}$, где $\langle L \rangle$ — длина свободного пробега.

Среда характеризуется величиной альbedo рассеяния $\alpha = \mu_s / (\mu_a + \mu_s)$, где μ_s — коэффициент рассеяния, μ_a — коэффициент поглощения.

Будем предполагать, что в суспензии эритроцитов агрегаты имеют гамма-распределение по размерам: $F(n) = n \exp(-\sigma n)$, где n — число эритроцитов в агрегате, максимальное количество которых увеличивается пропорционально времени: $n_{\max} = 1 + \eta t$, величина η имеет смысл скорости агрегации (рис. 1). Величина σ в показателе экспоненты подбирается таким образом, чтобы максимум гамма-функции соответствовал $n_{\max} H$, т. е. $\max(F) = F(n_{\max} H)$, где H — гематокрит (объемная концентрация эритроцитов в цельной крови).

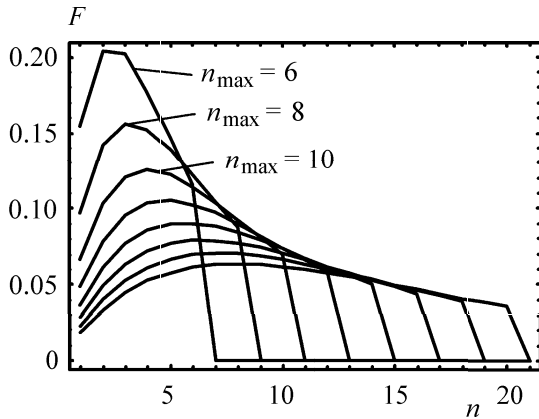


Рис. 1. Гамма-распределение эритроцитов по размерам. Агрегаты, присутствующие в крови, состоят не более чем из n_{\max} эритроцитов

Для описания процесса рассеяния цельной кровью необходимо построить модель светорассеивающей среды так, чтобы максимально приблизить оптические свойства модельной среды к реальности. Следуя работе [5], отдельные эритроциты и линейные агрегаты их — «монетные столбики» заменим сфероидами с полуосями a и b , где a — радиус эритроцита, а b — половина длины «монетного столбика». Далее, как показано в работе [7], взвесь хаотично ориентированных сфероидальных частиц, удовлетворяющих условиям РГД-аппроксимации*), можно заменить полидисперсным ансамблем шаров с плотностью распределения

$$w(\rho_s) = \frac{1}{\rho_s^5 \sqrt{|\rho^2 \varepsilon^2 - \rho_s^2|}},$$

где ρ — дифракционный параметр сфероида вдоль оси вращения, $\varepsilon = a/b$,

$$\rho_s \in \begin{cases} [2\pi b/\lambda, \rho\varepsilon], & \varepsilon > 1, \\ [\rho\varepsilon, 2\pi b/\lambda], & \varepsilon < 1. \end{cases}$$

Таким образом, весь набор сфероидов разного размера заменяем полидисперсным набором шаров (рис. 2) с плотностью распределения

$$W(\rho_s) = \sum_n \frac{n e^{-\sigma n}}{\sum_k k e^{-\sigma k}} \frac{w_n(\rho_s)}{\int w_k(\rho_s) d\rho_s}. \quad (1)$$

*) Аппроксимация Рэлея-Ганса-Дебая (РГД) — один из приближенных методов описания светорассеяния малыми частицами (см., напр., [7]).

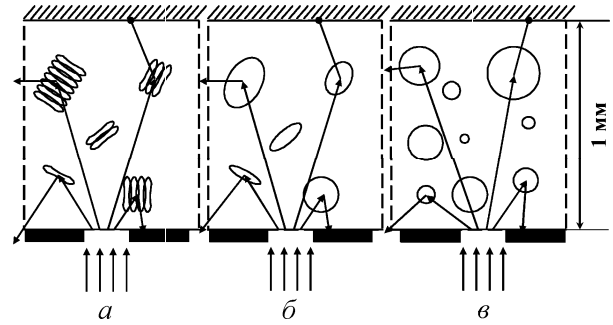


Рис. 2. Схема редукции модели путем замены эритроцитарных агрегатов (а) сфероидами (б) и полидисперсным набором шаров (в)

В работе [9] исследованы различные приближения фазовой функции рассеяния, применяемые для описания оптических свойств цельной крови. Измерения проводились с помощью интегрирующей сферы, при моделировании использовался метод Монте-Карло. Сравнение фазовых функций Ми, Гегенбауэра и Хени-Гринштейна показало, что фазовая функция Ми наилучшим образом описывает экспериментальные данные. Поэтому для получения хорошего приближения при описании светорассеяния на цельной крови авторы работы [9] рекомендуют использовать фазовую функцию Ми, несмотря на то, что при этом увеличивается время вычислений, и предполагают, что учет полидисперсности и несферичности красных клеток крови приведет к еще лучшему результату.

В настоящей работе моделирование ведется с использованием фазовой функции Ми, причем факторы полидисперсности и несферичности учтены. Суспензия эритроцитарных агрегатов заменяется эквивалентным полидисперсным набором шаров, и рассеяние происходит по строгой теории Ми для шара; радиус шара выбирается в соответствии с эквивалентным распределением.

Предполагая, что агрегаты эритроцитов имеют гамма-распределение по длине, и учитывая, что полное число эритроцитов постоянно, можно оценить, как меняется длина свободного пробега $\langle L \rangle$ в зависимости от n_{\max} . Количество эритроцитов в единичном объеме постоянно, и поэтому плотность агрегатов меняется со временем; как следствие, изменяется и среднее расстояние между ними. Легко видеть, что это изменение описывается формулой

$$\langle L \rangle = L_0 \sqrt[3]{\frac{\left(\sum_{n=1}^{n_{\max}} n^2 e^{-\sigma n} \right)}{\left(\sum_{n=1}^{n_{\max}} n e^{-\sigma n} \right)}}, \quad (2)$$

где L_0 — длина свободного пробега в среде, в которой эритроциты полностью дезагрегированы.

Результаты и обсуждение

При моделировании параметры системы и среды задавались близкими к их значениям в эксперименте. При этом некоторые из них варьировались. Так,

задавалась различная форма детектора: круг радиуса 1 мм, расположенный рядом с зондирующим пучком, и кольцо вокруг зондирующего пучка, внутренний радиус которого 1 мм, а внешний — 2 мм. В силу симметрии модельной схемы были получены сходные результаты, хотя в случае кругового детектора число попавших в него фотонов было меньше, что приводило к большей погрешности результата. Ниже представлены результаты, полученные при использовании кругового фотодетектора.

Нормированная интенсивность сигнала I/I_0 определяется отношением числа фотонов, попавших на фотодетектор, к общему числу запущенных фотонов для каждой точки. При расчете кинетики исследовался только первый этап процесса линейной агрегации, на котором образуются максимальные агрегаты, состоящие из 20–30 эритроцитов (затем этот процесс сменяется ветвлением «монетных столбиков» и образованием трехмерных структур). Кинетика трехмерной агрегации не подчиняется использованному для моделирования гамма-распределению и поэтому нами не рассматривалась.

Были использованы следующие значения параметров: $\alpha = 0.95, 0.99, 0.995, 0.999$ и 1.0 ; $\mu_a = 0.6 \text{ мм}^{-1}$ [10], $\mu_s = 80 \text{ мм}^{-1}$ [10]; $H = 40\%$; $\lambda = 0.6, 0.85$ и 1.0 мкм .

Полученные зависимости интенсивности обратного светорассеяния на суспензии агрегирующих эритроцитов от максимального числа эритроцитов в агрегате n_{max} , пропорционального времени, для различных значений альbedo рассеяния α представлены на рис. 3. Длина волны в данном случае принята равной 0.6 мкм . Как и следовало ожидать, с ростом α , т.е. с увеличением степени рассеяния света кровью, кинетика агрегации прослеживается более отчетливо, так как большая доля фотонов возвращается назад на детектор при низких значениях n_{max} .

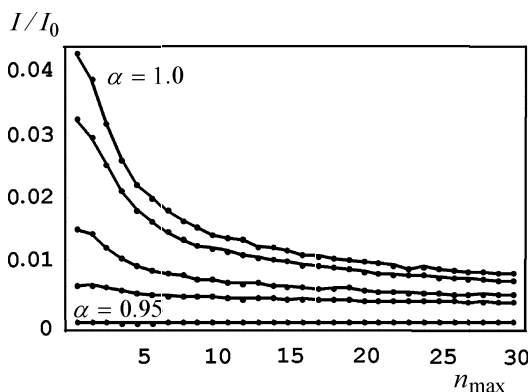


Рис. 3. Зависимость интенсивности сигнала на фотодетекторе (радиусом 1 мм) от n_{max} , пропорционального времени, для различных значений альbedo рассеяния (сверху вниз соответственно): $\alpha = 1.0, 0.999, 0.995, 0.99$ и 0.95 при длине волны $\lambda = 0.6 \text{ мкм}$

Сравнение с экспериментальными данными позволило определить значение скорости агрегации η (согласно выражению $n_{\text{max}} = 1 + \eta t$). Полученные

значения η для разных образцов крови лежали в интервале от 0.2 до 0.8 с^{-1} . На рис. 4 приведены экспериментальные данные, полученные нами на образцах крови здорового донора и донора с патологией — острым инфарктом миокарда (гематокрит был приведен к значению $H = 0.4$, в качестве зонда использован He-Ne лазер), и результаты моделирования, в котором длина волны $\lambda = 0.6$, альbedo $\alpha = 0.99$, $\eta = 0.2$ (а) и $\eta = 0.5$ (б). Видно, что экспериментальные данные совпадают с результатами расчета в течение первых 15 с. Это ожидаемый результат, так как наша модель учитывает только образование линейных агрегатов, и следовательно, не претендует на описание кинетики агрегации при больших временах.

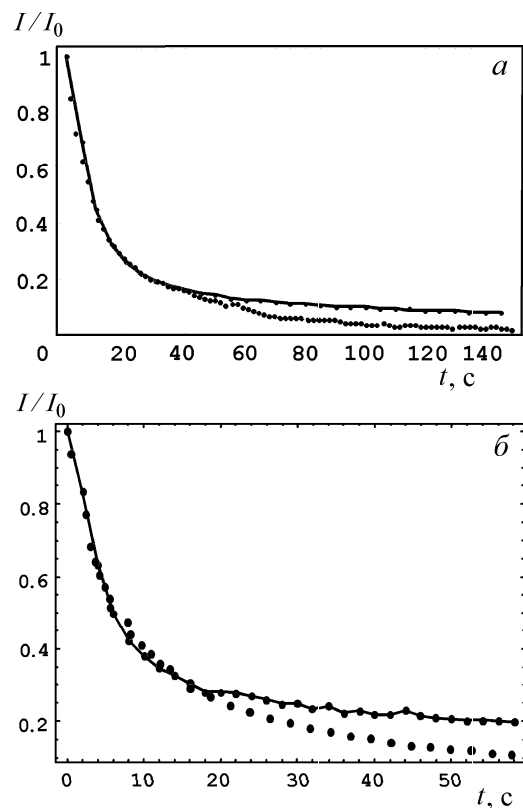


Рис. 4. Экспериментальные данные (точки) и результаты моделирования (сплошная линия) кинетики агрегации при $H = 0.4$. Эксперименты проведены на образцах крови здорового донора — а) и крови донора с патологией (острый инфаркт миокарда) — б); моделирование проведено при $\lambda = 0.6, \alpha = 0.99$

Выводы

В настоящей работе методом Монте-Карло проведено численное моделирование сигнала обратного светорассеяния на суспензии агрегирующих частиц, моделирующих эритроциты. Сигнал обратного рассеяния связан с кинетикой агрегации частиц на основе предположения о гамма-распределении агрегатов по размеру. Получены следующие результаты.

1. Зависимость интенсивности рассеянного назад света от времени соответствует росту линейных агрегатов в течение примерно 15 секунд [1].

2. Скорость агрегации для разных образцов крови, оцененная из сравнения этой зависимости с экспериментальными данными, имеет значения, лежащие в интервале от 0.2 до 0.8 с⁻¹. Для выяснения причины столь широкого диапазона значений скорости агрегации эритроцитов и их связи с другими параметрами крови требуются дополнительные исследования.

Изменение формы детектора в силу симметрии представленной модели не приводит к качественным изменениям результатов.

Следует отметить, что построенная модель не полностью учитывает кинетику агрегации, так как в крови кроме линейных эритроцитарных агрегатов присутствуют еще и двумерные и трехмерные, которые образуются вслед за образованием линейных агрегатов (характерное время образования составляет примерно 45 секунд [1]). Для построения полной кинетики необходимы дальнейшие теоретические и экспериментальные исследования механизмов агрегации эритроцитов. Следующим шагом в построении модели рассеяния на агрегирующих эритроцитах станет учет эритроцитов и эритроцитарных агрегатов, приближенных по форме к действительным.

Применение данного метода моделирования и разработанных программ не ограничивается случаем рассеяния на эритроцитах. Возможен переход к расчету взаимодействия света и ионизирующего излучения с другими клетками и структурами живых тканей.

Авторы выражают благодарность Н.Н. Фирсову и Ю.И. Гурфинкелю за помощь в проведении экс-

периментов, а также В.В. Лопатину за обсуждение результатов.

Работа выполнена при поддержке гранта «Ведущие научные школы России» (00-15-97-843), а также гранта по Междисциплинарному научному проекту МГУ «Оптика крови».

Литература

1. *Priezzhev A.V., Ryaboshapka O.M., Firsov N.N., Sirko I.V.* // J. Biomed. Opt. 1999. **4**, No. 1. P. 76.
2. *Priezzhev A.V., Firsov N.N., Vyshlova M.A. et al.* // Proc. SPIE. 1999. **3599**. P. 9.
3. *Murata T., Secomb T.W.* // Biorheol. 1988. No. 25. P. 113.
4. *Фирсов Н.Н.* // Совр. пробл. биомех. 1994. № 9. С. 85.
5. *Лопатин В.В., Приезжев А.В.* // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 1999. № 5. С. 19 (Moscow University Phys. Bull. 1999. No. 5. P. 21).
6. *Кудинов Д.В., Приезжев А.В.* // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 1998. № 3. С. 30 (Moscow University Phys. Bull. 1998. No. 3. P. 39).
7. *Лопатин В.Н., Сидько Ф.Я.* Введение в оптику взвесей клеток. Новосибирск: Наука, 1988.
8. *Кандидов В.П.* // УФН. 1996. **166**, № 12. С. 1309.
9. *Yaroslavsky A.N., Yaroslavsky I.V., Goldbach T., Schwarzmair H.-J.* // J. Biomed. Opt. 1999. **4**, No. 1. P. 47.
10. *Roggan A., Friebel M., Dorschel K. et al.* // J. Biomed. Opt. 1999. **4**, No. 1. P. 34.

Поступила в редакцию
25.07.01

УДК 621.373.826

ДИНАМИКА ПОЛЯРИЗАЦИИ ИЗЛУЧЕНИЯ ИТТЕРБИЕВОГО ВОЛОКОННОГО ЛАЗЕРА С ДВОЙНОЙ ОБОЛОЧКОЙ

**В.Г. Воронин, О.Е. Наний, А.Н. Туркин, А.С. Курков, С.Е. Васильев,
О.И. Лобадецкий, Д.А. Губанков, М.Н. Николаев**

(кафедра оптики и спектроскопии)

E-mail: nanii@optictelcom.ru

Экспериментально обнаружен режим спонтанных периодических переключений поляризации выходного излучения иттербиевого волоконного лазера с двойной оболочкой. Установлено, что переключения между двумя ортогональными линейными поляризациями возникают при мощности накачки, превышающей некоторое критическое значение, и период переключений уменьшается с ростом мощности накачки. При мощности накачки выше пороговой, но меньше критической выходное излучение иттербиевого волоконного лазера линейно поляризовано (степень поляризации 0.95 ± 0.03).

Последнее десятилетие XX в. характеризовалось появлением большого числа новых типов твердотельных лазеров и стремительным улучшением их выходных параметров и эксплуатационных характеристик [1–6]. В большой степени эти достижения связаны с появлением полупроводниковых лазеров

и линеек полупроводниковых лазеров с высокими мощностью и к.п.д. и с большим сроком службы [7]. Доступность мощных полупроводниковых источников излучения с узким спектром не только привела к быстрому повышению качества выходных характеристик твердотельных лазеров с традицион-