

ПРИБОРОСТРОЕНИЕ, МЕТРОЛОГИЯ И ИНФОРМАЦИОННО-ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ И СИСТЕМЫ

УДК: 535.015 + 57.087.1 + 004.418

МОДЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ОПТОАКУСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Статья поступила в редакцию 03.02.2018, в окончательном варианте – 15.02.2018.

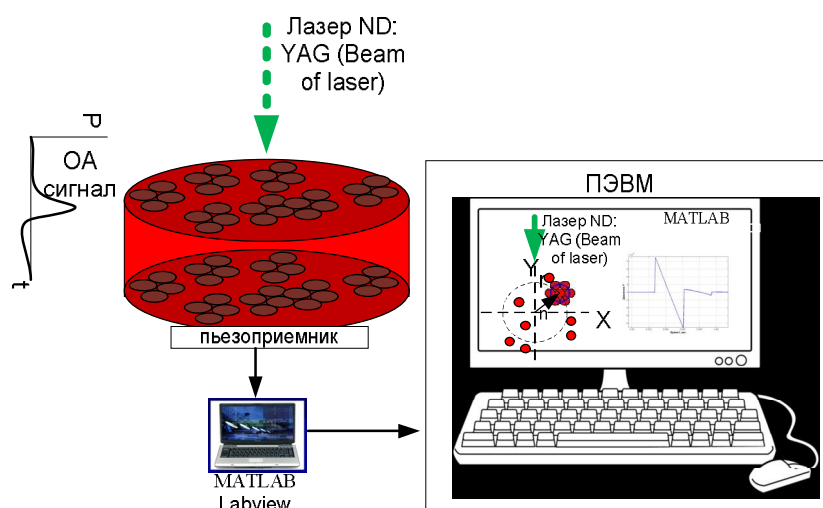
Кравчук Денис Александрович, Южный федеральный университет, 347922, Российская Федерация, г. Таганрог, ул. Шевченко, 2,
кандидат технических наук, доцент, e-mail: Kravchukda@sfnu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0656-8919>

Старченко Ирина Борисовна, Южный федеральный университет, 347922, Российская Федерация, г. Таганрог, ул. Шевченко, 2,
доктор технических наук, профессор, E-mail: ibstarchenko@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-8447-5972>

В работе исследованы вопросы математического моделирования процесса агрегации одного из форменных элементов крови человека – эритроцитов. Результаты вычислительных экспериментов позволяют сделать вывод о возможности регистрации степени агрегации эритроцитов с помощью оптоакустического эффекта, возникающего в результате воздействия лазерного излучения ИК-диапазона на модельные образцы клеток в жидкой среде. Методики, использующие оптоакустический метод, дают возможность обеспечить лучшую точность и контрастность по сравнению с ультразвуковыми методами; увеличить глубину проникновения по сравнению с оптическими методами. Приемы (технологии), которые могут быть использованы при формировании оптоакустического сигнала, имеют различную эффективность для разных процессов: абсорбционных (абляция и диэлектрический пробой) и неабсорбционных (электрострикция и воздействие оптического радиационного давления). Изменения температуры возникают из-за локального нагрева жидкой среды в месте воздействия импульсов лазерного излучения. При этом происходят процессы термического расширения облучаемого объема. Это порождает возникновение ультразвуковых волн, которые могут распространяться как в самой жидкой среде (крови), так и в мягких тканях организма. Последнее, в свою очередь, дает потенциальную возможность проведения неинвазивных исследований в клинической практике.

Ключевые слова: лазер, диагностика, оптоакустические волны, биожидкость, сферический поглотитель, гематокрит, спектральная плотность сигнала, эритроциты, агрегация, гематокрит, уровень агрегации

Графическая аннотация (Graphical Annotation)



MODEL FOR ESTIMATION OF ERYTHROCYTES AGGREGATION LEVEL
BY OPTOACOUSTIC METHOD

The article was received by editorial board on 03.02.2018, in the final version – 15.02.2018.

Kravchuk Denis A., Southern Federal University, 2 Shevchenko St., Taganrog, 347922, Russian Federation, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, e-mail: Kravchukda@sfsedu.ru

Starchenko Irina B., Southern Federal University, 2 Shevchenko St., Taganrog, 347922, Russian Federation, Doct. Sci. (Engineering), Professor, e-mail: star@sfsedu.ru

The paper dwells on issues of mathematical modeling of aggregation of erythrocytes - one of human blood formed elements. The results of computational experiments allow to conclude that it is possible to register the degree of erythrocytes aggregation with the use of an optoacoustic effect that arises as a result of the action of IR laser radiation on model cells in a liquid medium. The optoacoustic method techniques make it possible to provide better accuracy and contrast in comparison with ultrasonic methods and to increase the depth of penetration in comparison with optical methods. Techniques that can be used during the formation of an optoacoustic signal have different efficiency for different processes: absorption (ablation and dielectric breakdown) and nonabsorption (electrostriction and exposure to optical radiation pressure). Changes in temperature are due to local heating of the liquid at the spot of the laser radiation pulses effect. In this case, the processes of thermal expansion of the volume under radiation occur. This generates the appearance of ultrasonic waves, which can spread both in the liquid itself (blood) and in the soft tissues of the body. The latter, in turn, provides the potential for conducting non-invasive studies in clinical practice.

Keywords: laser, diagnostics, optoacoustic waves, biofluid, spherical absorber, hematocrit, spectral signal density, erythrocytes, aggregation, hematocrit, aggregation level

Введение. Обнаружение и установление уровня агрегации эритроцитов (АЭ) в крови имеет важное значение при различных заболеваниях, сопровождающихся усиленной АЭ. К таким патологиям относятся, в частности, большинство социально значимых заболеваний: сахарный диабет, гипертензия, серповидная анемия, сепсис, ишемия, сердечнососудистые заболевания, различные типы воспалений и др. Кроме того, усиление АЭ может быть и результатом «побочных воздействий» применения в клинической практике некоторых медикаментозных средств. Значительная АЭ может иметь два основных негативных следствия: закупорку мелких сосудов (капилляров) агрегатами – в т.ч. и в альвеолах легких; ухудшение условий транспортировки кислорода в крови человека – за счет уменьшения суммарной площади контакта совокупности эритроцитов с кровью. Поэтому контроль уровня АЭ целесообразно осуществлять для следующих категорий пациентов: находящихся на диспансерном учете в связи с наличием перечисленных выше заболеваний; проходящих амбулаторной лечение или лечение в «стационарах на дому»; находящихся на лечении в стационарных медучреждениях [1]. Для проведения периодических оценок уровней АЭ в крови человека требуются соответствующие методики (по-возможности, не инвазивные) и медицинское оборудование. В свою очередь для их разработки необходимо проведение соответствующих исследований с помощью математического моделирования.

Модели АЭ в крови могут быть построены с использованием различных подходов/методов, причем некоторые вопросы в существующих публикациях рассмотрены недостаточно полно. Одним из таких малоисследованных направлений является использование оптоакустических методов. Поэтому целью настоящей статьи является комплексный анализ математических моделей (и реализующих их вычислительных алгоритмов) для исследования оптоакустических сигналов на агрегатах эритроцитов при разных размерах таких агрегатов.

Общая характеристика предметной области. Изменение степени АЭ в крови при патологиях связывают, в основном, с изменением концентрации белков плазмы крови и, в меньшей степени, с изменением свойств самих эритроцитов. Степень АЭ обуславливается в основном двумя факторами. (1) Фактор среды, определяемый концентрацией и типом макромолекул. (2) Фактор клетки, определяемый ее склонностью к образованию агрегата [10–13].

Конфигурация распределения агрегированных эритроцитов в моделируемом образце крови может быть получена различными путями. Например, в [11–15] эмпирически моделировали энергию взаимодействия клеточных пар как комбинацию стерического и притягивающего потенциалов. Затем применяли технику метода Монте-Карло для представления процессов развития системы в течение большого количества итераций – для получения двумерных распределений АЭ. В других работах [15–18] исследовалось взаимодействие клеток с помощью потенциала типа Морса – для изучения образования трехмерных распределений АЭ.

Оба метода являются вычислительно сложными, а также не всегда порождают компактные кластеры эритроцитов. Результаты моделирования процесса АЭ можно получить только при случайной конфигурации свободной упаковки. В двух измерениях потенциально можно обеспечить плотность упаковки ячеек 54–55 %, тогда как в трех измерениях она в максимальном варианте составляет около 60 %. Таким образом, указанные методы не способны обеспечить компактные кластеры. Однако для создания плотно упакованных кластеров эритроцитов можно использовать обычные схемы упаковки. Например, в двух измерениях

плотность упаковки кругов почти в 90 % может быть достигнута с помощью схемы гексагональной упаковки. Следует отметить, что это соответствует очень быстрому методу в вычислительном отношении, потому что ячейки (объекты) размещаются в фиксированных местоположениях в агрегате, а также способны формировать компактные кластеры. Блок-схема алгоритма генерации пространственного распределения красных кровяных телец (эритроцитов) в кластерах представлена на рисунке 1.

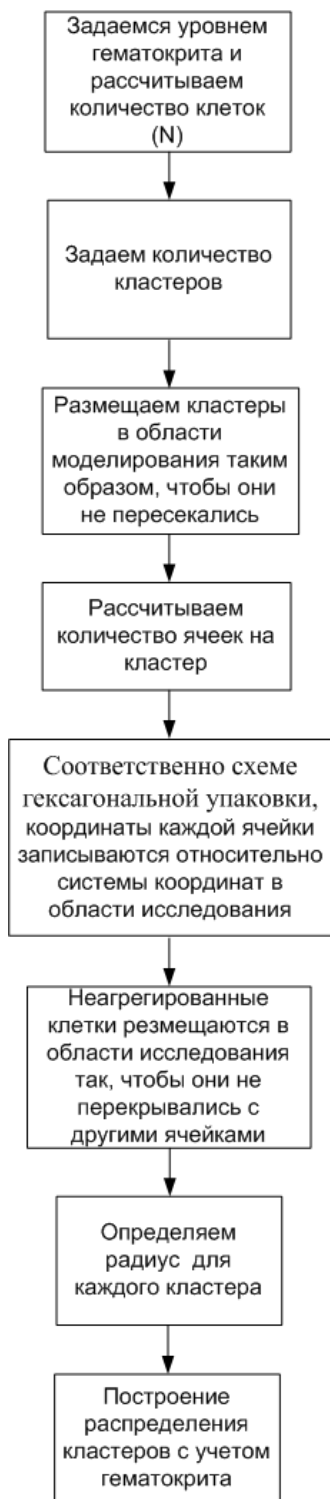


Рисунок 1 – Блок-схема, демонстрирующая способ генерации пространственного распределения красных кровяных телец в кластерах, которые имитируют образец крови с агрегированными эритроцитами

Принципы получения оптоакустического сигнала в рамках исследования агрегатов эритроцитов. Опто-акустический эффект, приводит к возбуждению акустических волн при поглощении средой переменного светового потока [8, 26, 27].

Опто-акустический метод представляет собой гибридный метод визуализации, который сочетает в себе преимущество ультразвукового изображения высокого разрешения в глубоких тканях с высококонтрастным преимуществом оптической визуализации. Метод позволяет обнаружить короткоимпульсные лазерно-индуцированные оптоакустические волны, амплитуды которых отражают локализованное поглощение энергии лазера жидкой средой. Пространственное разрешение определяется ультразвуковой фокальной способностью и ультразвуковой полосой пропускания.

В процессе термического расширения изменения температуры происходят из-за местного нагрева, управляемого поглощением энергии в среде. Поле напряжений, которое впоследствии распространяется через образец, является результатом неоднородного распределения температуры. Интенсивность и форма волны создаваемого давления зависят от временного профиля лазерного облучения и распределения энергии в среде. В жидкой среде эффективность преобразования оптической в акустическую энергию обычно ниже 0,01 % [8, 13].

Для неинвазивности в биомедицине используют ОА волны, генерируемые процессом термического расширения. Для биологических тканей, содержащих до 70 % воды, характеристики ОА волны считаются аналогичными характеристикам в водной среде. При визуализации в ОА, ткани обычно облучаются лазером, использующим короткие импульсы. Ткани поглощают энергию падающего излучения, нагреваются, подвергаются термоупругим расширениям и затем испускают волны давления. По существу, оптические и термоупругие свойства ткани исследуются путем обнаружения волн давления с использованием ультразвуковых технологий после освещения лазерным излучением. ОА изображение не содержит спекл-шума, который сильно снижает контрастное разрешение ультразвукового изображения [16–25].

Моделирование проводилось с учетом воздействия лазера Nd:YAG лазера с длиной волны 1064 нм, длительностью импульса 84 нс, частота следования импульсов лазера, составляла 10 кГц [6].

Метод моделирования. Сначала общее количество клеток для вычислительных экспериментов было получено путем фиксации гематокрита и размера области исследования. В этой серии вычислительных экспериментов были исследованы свойства оптоакустического сигнала (ОАС) для образцов крови при 40%-м гематокрите и при различных условиях кластеризации или агрегации. Уровень гематокрита равный 40 % был выбран потому, потому что он близок к величине 45% для нормальной крови человека [19, 28–31]. Следующий шаг заключался в том, чтобы найти пространственные положения случайно распределенных, хорошо разделенных изотропных кластеров одинакового размера в пределах области исследования 100*100 мкм с использованием алгоритма по рисунку 1. Количество кластеров также определяло число ячеек, которые могли быть присоединены к одному кластеру. Это количество ячеек было получено с использованием для расположения эритроцитов схемы гексагональной упаковки по каждому кластеру – при моделировании двумерного распределения клеток (в виде кругов).

Для этого в рамках двумерной задачи изначально большое количество кругов, представляющих собой эритроциты, укладывалось в прямоугольник по схеме гексагональной упаковки. После этого были выбраны координаты центра круга, расположенного в центральной области этой прямоугольника (рис. 2).

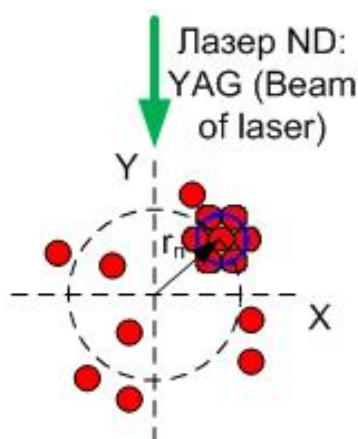


Рисунок 2 – Схема регистрации оптоакустического сигнала

Координаты центров других кругов регистрировались в соответствии с их расстояниями относительно этой контрольной точки для формирования таблицы поиска. Следующим шагом было получение координат для каждого формируемого круга, входящего в кластер и размещение их относительно центра

кластера. Координаты окружностей относительно начала координат области исследования необходимы для вычисления давления создаваемого клетками [2–6, 12, 13]. Поле давления ОАС, создаваемое совокупностью поглощающих сфер, можно записать в виде линейной суперпозиции сферических волн, испускаемых отдельными источниками, в виде

$$p_f^z(q) = \frac{i\mu\beta I_0 v_s^2 \alpha}{c_p} \frac{[\sin q - q \cos q]}{q^2 \left[(1-\rho) \left(\frac{\sin q}{q} \right) - \cos q + i v \sin q \right]} \sum_{n=1}^N \frac{e^{ik_f(|r-r_n|-\alpha)}}{|r-r_n|}, \quad (1)$$

где $q = \omega\alpha / v_s$, α – радиус поглощающей сферы, k_f – волновое число в жидкой среде для волны давления с частотой ω и определяется выражением $k_f = \omega / v_f$, μ – коэффициент оптического поглощения освещенной среды, I_0 интенсивность оптического излучения, r_n – радиус вектор расстояния от центра агрегата до пьезопреобразователя (рис. 2) [11, 22, 23]. Будем считать что: сферические поглотители освещаются светом с постоянной интенсивностью; акустические волны, генерируемые светопоглощающей частицей, не взаимодействуют с другими частицами в среде.

Круги, не принадлежащие какому-либо кластеру, были размещены в пределах области исследования при соблюдении условия их «неперекрывания» с другими кругами. Таким образом, были получены пространственные распределения неперекрывающихся кластеров, содержащих неперекрывающиеся ячейки. Кроме того, для каждого агрегата был рассчитан средний радиус вращения кластеров – с целью количественного определения среднего размера кластера (рис. 3–4).

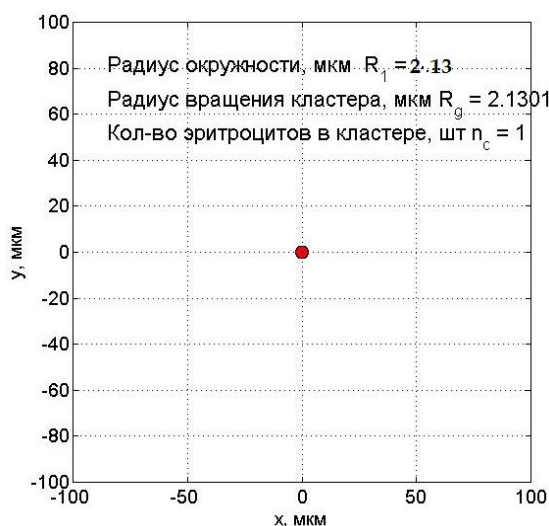
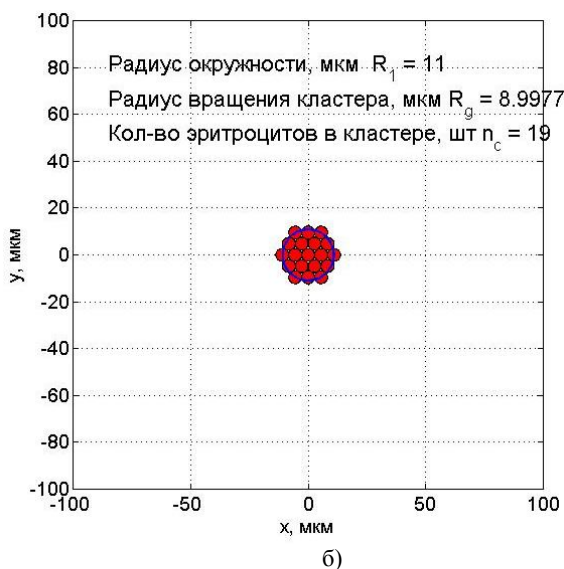
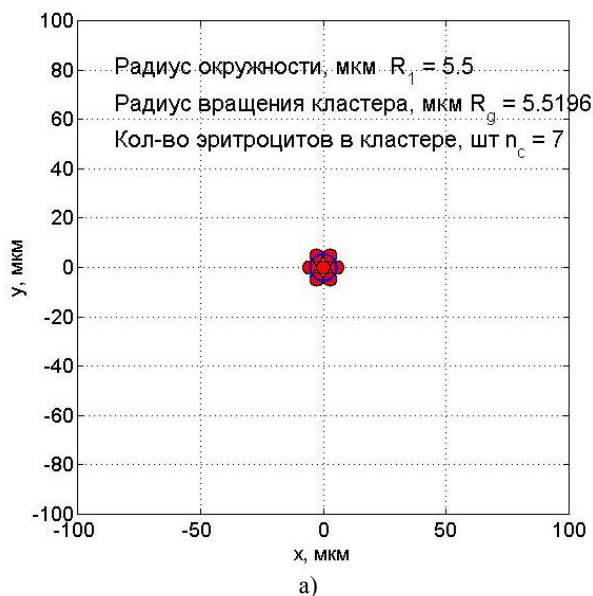


Рисунок 3 – Неагрегированный эритроцит. Радиус кластера равен радиусу эритроцита (R_1 – радиус окружности)



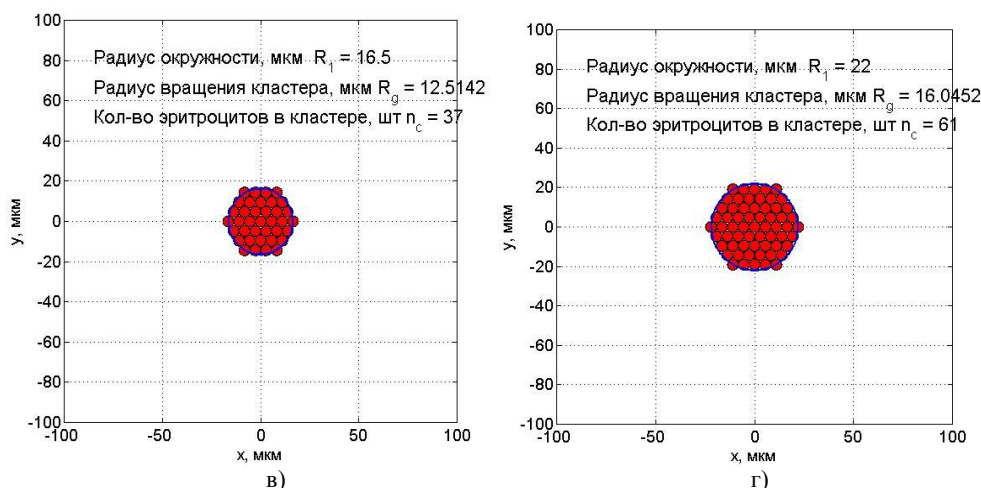


Рисунок 4 – Характеристики агрегатов при разном количестве агрегированных эритроцитов: 7; 19, 37, 61

Радиус вращения кластера определяли, используя квадрат расстояний ячеек от центра кластера по формуле:

$$R_g = \left(\frac{3}{5} a^2 + \frac{1}{n_c} \sum_{j=1}^{n_c} r_j^2 \right)^{1/2}, \quad (2)$$

где n_c – число ячеек, присоединенных к кластеру, а r_j – расстояние центра j -ой ячейки от центра кластера.

На рисунке 3 приведена модель одиночного эритроцита в области исследования 100×100 мкм. Рисунок 4 (а, б, в, г) демонстрирует модель агрегированных эритроцитов упакованных в кластеры гексагональным методом, также на этом рисунке (и последующих) приведены результаты расчета радиусов кластера и количества эритроцитов в нем.

Результаты моделирования. Численные значения R_g были получены для всех кластеров, связанных с различными вариантами формирования распределения агрегированных эритроцитов. Затем было вычислено среднее значение. Отметим, что не агрегированные эритроциты не рассматривались при оценке среднего радиуса агрегации кластеров (табл.).

Таблица – Размеры агрегированных ячеек

N - количество агрегированных эритроцитов	a, мкм	R_g , мкм
1	2,75	–
7	–	5,51
19	–	8,99
37	–	12,51
61	–	16,06

На рисунке 5 приведена модель ткани с максимальной степенью агрегации эритроцитов. Размер кластера, в котором находятся 7 эритроцитов (каждый радиусом 2,7 мкм), т.е. радиус агрегата $R_g = 5,5$ мкм. При этом количество не агрегированных эритроцитов равно 5 шт., а уровень агрегации составляет 97 %. Приведенная модель позволяет провести моделирование ОАС сигнала по формуле (2) – для последующей оценки спектральной составляющей сигнала в зависимости от уровня агрегации.

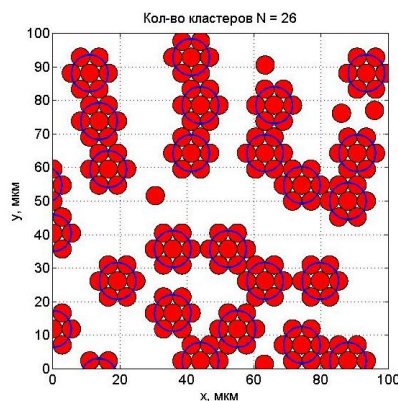


Рисунок 5 – Максимальные уровни агрегации а) 26 агрегатов (5 неагрегированных эритроцита)

На рисунке 6 представлен ОАС рассчитанный по соотношениям приведенным в [2, 5, 12, 20] для количества эритроцитов в кластере $N = 7$.

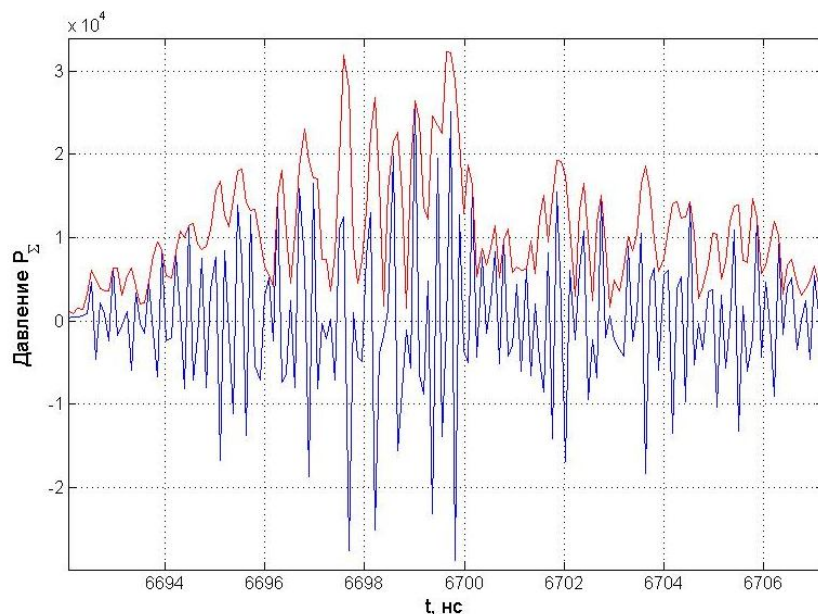


Рисунок 6 – ОАС от агрегированных эритроцитов (красным цветом выделена огибающая сигнала)

Опτικοакустический сигнал на рисунке 6 представляет собой решение уравнения (1) и является суперпозицией сигналов от эритроцитов расположенных в области исследования 100×100 мкм в результате воздействия излучения лазера. Суммирование акустических сигналов от источников (эритроцитов) происходит в зависимости от расстояния и направления вектора r_n , который обуславливает вклад в общий сигнал каждого источника. Расчеты проводились в среде MATLAB [2–4].

Ранее в работах [2, 4] проводили математическое моделирование ОАС от не агрегированных эритроцитов для различных значений гематокрита. При этом спектральная плотность мощности ОАС увеличивалась по мере увеличения числа клеток (гематокрита) в области размером 100×100 мкм. Монотонное увеличение ОАС наблюдается при повышенной концентрации красных кровяных телец. Также наблюдалось изменение частоты главного максимума энергетического спектра в зависимости от количества эритроцитов и их размеров. Таким образом, можно определять уровень гематокрита и подсчитывать количество эритроцитов с помощью оптического цитомера.

Выводы. Результаты вычислительных экспериментов, проведенных для математической модели формирования ОАС от сферических поглотителей [5] в виде агрегированных эритроцитов, позволяют сделать вывод о возможности регистрации уровня АЭ в крови с помощью анализа сигнала от оптического эффекта, возникающего в результате воздействия импульсного лазерного излучения.

Результаты моделирования показывают целесообразность продолжения экспериментальных исследований ОАС в биологических средах [5–7].

Список литературы

1. Брумштейн Ю. М. Парк медоборудования в медицинских учреждениях: анализ целей и подходов к управлению; состава информации, учитываемой при принятии решений / Ю. М. Брумштейн, Е. В. Пфандер // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2017. – № 3. – С. 19–35.
2. Кравчук Д. А. Математическое моделирование оптического акустического сигнала от сферических поглотителей на примере эритроцитов / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2017. – Т. 7, № 3 (24). – С. 101–107.
3. Кравчук Д. А. Система проточной лазерной диагностики жидкостей при генерации оптического акустического сигнала на рассеивателях сферической формы / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2017. – № 4. – С. 74–78.
4. Кравчук Д. А. О методе моделирования оптических акустических сигналов от источников сферической формы на примере эритроцитов / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2017. – № 4. – С. 78–80.
5. Кравчук Д. А. Исследование генерации оптического акустического сигнала на рассеивателях различной формы для диагностики клеток методом проточной цитометрии in vivo / Д. А. Кравчук // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2017. – № 3 (39). – С. 139–147.
6. Старченко И. Б. Прототип оптического акустического лазерного цитомера / И. Б. Старченко, Д. А. Кравчук, И. А. Кириченко // Медицинская техника. – 2017. – № 5. – С. 4–7.

7. Starchenko I. B. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype / I. B. Starchenko, D. A. Kravchuk, I. A. Kirichenko // Biomedical Engineering. – January, 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 308–312.
8. Karabutov A. Time-resolved laser optoacoustics tomography of inhomogeneous media / A. Karabutov, N. Pldymova, V. Letokhov // Appl. Phys. B: Lasers Opt. – 1996. – № 63. – P. 545–563.
9. Ba umler H. Basic phenomena of red blood cell rouleaux formation / Ba umler H., Neu B., Donath E., Kieseewetter H. // Biorheology. – 1999. – № 36. – P. 439–442.
10. Bishop J. J. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: A review of recent studies / J. J. Bishop, A. S. Popel, M. Intaglietta, P. C. Johnson // Biorheology. – 2001. – № 38. – P. 263–274.
11. Diebold G. J. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions / Diebold G. J. // Photoacoustic Imaging and Spectroscopy / ed. by L. V. Wong. Taylor & Francis Group, LLC. – London, 2009. – P. 3–17.
12. Diebold G. The photoacoustic effect generated by an incompressible sphere / G. Diebold, A. Beveridge, T. Hamilton // J. Acoust. Soc. Am. – 2002. – № 112. – P. 1780–1786.
13. Destrepes F. A critical review and uniformized representation of statistical distributions modeling the ultrasound echo envelope / F. Destrepes, G. Cloutier // Ultrasound Med. Biol. – 2010. – № 36. – P. 1037–1051.
14. Hinrichsen E. L. Random packing of disks in two dimensions / E. L. Hinrichsen, J. Feder, T. Jøssang // Phys. Rev. A. – 1990. – № 41. – P. 4199–4209.
15. Hruska D. P. Improved parameter estimates based on the homodyned K distribution / D. P. Hruska, M. L. Oelze. // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. – 2001. – № 48. – P. 1716–1720.
16. Kim S. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules / Kim S., Popel A. S., Intaglietta M. and Johnson P. C. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – № 288. – P. 584–590.
17. Lagarias J. C., Reeds J. A., Wright M. H., and Wright P. E. Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions / Lagarias J. C., Reeds J. A., Wright M. H., and Wright P. E. // SIAMJ. Optim. – 1998. – № 9(1). – P. 112–147.
18. Meiselman H. J. Red blood cell aggregation: 45 years being curious / Meiselman H. J. // Biorheology. – 2009. – № 46. – P. 1–19.
19. Saha Ratan K., Kolios M.C. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells. The Journal of the Acoustical Society of America. 2011. Vol. 129. № 5. pp.2935–2943.
20. Savary D. and Cloutier G. Effects of red blood cell clustering and anisotropy on ultrasound blood backscatter: A Monte Carlo study. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control 52, pp.94–103. 2005.
21. Shung K. K., Yuan Y. W., Fei D. Y., and Tarbell J. M. Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood J. Acoust. Soc. Am. 75, pp. 1265–1272. 1984.
22. Shankar P. M. Ultrasonic tissue characterization using a generalized Nakagami model. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control 48, pp.1716–1720. 2001.
23. Seiyama A., Hazeki O., M. Tamura Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. J. Biochem. (Tokyo) 103, 419–424 (1988).
24. P. M. Shankar, “Ultrasonic tissue characterization using a generalized Nakagami model,” IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control 48, 1716–1720 (2001).
25. Tunis A. S., Czarnota G. J., Giles A., Sherar M. D., Hunt J. W., and Kolios M. C. Monitoring structural changes in cells with high frequency ultrasound signal statistics. Ultrasound Med. Biol. 31, pp.1041–1049. 2005.
26. Xu X., Yu L., and Chen Z., “Velocity variation assessment of red blood cell aggregation with spectral domain Doppler optical coherence tomography,” Ann. Biomed. Eng. 38, 3210–3217 (2010).
27. Wang L., High-resolution functional photoacoustic tomography. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro, Vol. 2, pp. 1479–1481. 2004
28. Wang L. V. Prospects of photoacoustic tomography. Med. Phys. 35, 5758–5767 (2008).
29. R. M. Weight, P. S. Dale, and J. A. Viator, “Detection of circulating melanoma cells in human blood using photoacoustic flowmetry,” Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 106–109 (2009).
30. 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. PP. 1–3.
31. Z. Zhao, S. Nissilä, O. Ahola, R. Myllylä Production and detection theory of pulsed photoacoustic wave with maximum amplitude and minimum distortion in absorbing liquid. IEEE Trans. Instrum. Meas. 47, pp. 578–583 1998.

Reference

1. Brumshteyn Yu. M., Pfander E. V. Park medoborudovaniya v medicinskih uchrezhdeniyakh: analiz tseley i podkhodov k upravleniyu; sostava informatsii, uchityvaemoy pri prinyatii resheniy [Medical equipment park in medical institutions: analysis of goals and approaches to management; the composition of information considered in decision-making]. *Prikaspiyskiy zhurnal: upravlenie i vysokie tekhnologii* [Caspian Journal: Control and High Technologies], 2017, no. 3, pp. 19–35.
2. Kravchuk D. A., Starchenko I. B. Matematicheskoe modelirovanie optikoakusticheskogo signala ot sfericheskikh poglotiteley na primere eritrotsitov [Mathematical modeling of optoacoustic signal from spherical absorbers on the example of erythrocytes]. *Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Meditsinskoe priborostroenie* [Proceedings of the southwest state university control, computer engineering, information science. medical instruments engineering], 2017, vol. 7, no. 3 (24), pp. 101–107.

3. Kravchuk D. A. Sistema protochnoy lazernoy diagnostiki zhidkostey pri generatsii optoakusticheskogo signala na rasseivatelyakh sfericheskoy formy [System for flow-through laser diagnostics of liquids during generation of an optoacoustic signal on spherical scatterers]. *Kachestvo i zhizn* [Quality and Life], 2017, no. 4, pp. 74–78.
4. Kravchuk D. A. O metode modelirovaniya optoakusticheskikh signalov ot istochnikov sfericheskoy formy na primere eritrotsitov [On the method of modeling of optoacoustic signals from spherical sources using the example of erythrocytes]. *Kachestvo i zhizn* [Quality and Life], 2017, no. 4, pp. 78–80.
5. Kravchuk D. A. Issledovanie generatsii optoakusticheskogo signala na rasseivatelyakh razlichnoy formy dlya diagnostiki kletok metodom protochnoy tsitometrii in vivo [Investigation of the generation of an optoacoustic signal on diffusers of various shapes for the diagnosis of cells by the method of flow cytometry in vivo]. *Prikaspiyskiy zhurnal: upravlenie i vysokie tekhnologii* [Caspian Journal: Control and High Technologies], 2017, no. 3 (39), pp. 139–147.
6. Starchenko I. B., Kravchuk D. A., Kirichenko I. A. Prototip optoakusticheskogo lazernogo citomera [Prototype of optoacoustic Laser Cytometer]. *Meditsinskaya tekhnika* [Biomedical Engineering], 2017, no. 5, pp. 4.
7. Starchenko I. B., Kravchuk D. A., Kirichenko I. A. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype. *Biomedical Engineering*, January, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 308–312.
8. Karabutov A., Pldymova N., Letokhov V., Time-resolved laser optoacoustics tomography of inhomogeneous media. *Appl. Phys. B: Lasers Opt.*, 1996, no. 63, pp. 545–563.
9. Baumler H., Neu B., Donath E., Kieseewetter H. Basic phenomena of red blood cell rouleaux formation. *Biorheology* 36, pp. 439–442. 1999.
10. Bishop J. J., Popel A. S., Intaglietta M., and Johnson P. C. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: A review of recent studies. *Biorheology* 38, pp. 263–274. 2001.
11. Diebold G.J. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions. in *Photoacoustic Imaging and Spectroscopy*, edited by L. V. Wong. Taylor & Francis Group, LLC, London. 2009. PP. 3-17.
12. G. Diebold, A. Beveridge, and T. Hamilton. The photoacoustic effect generated by an incompressible sphere. *J. Acoust. Soc. Am.* 112, pp.1780–1786. 2002.
13. Destremes F. and Cloutier G.. A critical review and uniformized representation of statistical distributions modeling the ultrasound echo envelope. *Ultrasound Med. Biol.* 36, pp. 1037–1051. 2010.
14. Hinrichsen E. L., Feder J., and Jøssang T. Random packing of disks in two dimensions. *Phys. Rev. A* 41, pp. 4199–4209. 1990.
15. Hruska D. P. and Oelze M. L. Improved parameter estimates based on the homodyned K distribution. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 52, pp.94–103. 2005.
16. Kim S., Popel A. S., Intaglietta M. and Johnson P. C. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288, H584–H590. 2005.
17. Lagarias J. C., Reeds J. A., Wright M. H., and Wright P. E. Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions. *SIAMJ. Optim.* 9(1), pp. 112–147. 1998.
18. Meiselman H. J. Red blood cell aggregation: 45 years being curious. *Biorheology* 46, pp. 1–19. 2009.
19. Saha Ratan K., Kolios M.C. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2011. Vol. 129. № 5. pp.2935-2943.
20. Savery D. and Cloutier G. Effects of red blood cell clustering and anisotropy on ultrasound blood backscatter: A Monte Carlo study. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 52, pp.94–103. 2005.
21. Shung K. K., Yuan Y. W., Fei D. Y., and Tarbell J. M. Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood. *J. Acoust. Soc. Am.* 75, pp. 1265–1272. 1984.
22. Shankar P. M. Ultrasonic tissue characterization using a generalized Nakagami model. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 48, pp.1716–1720. 2001.
23. Seiyama A., Hazeki O., M. Tamura Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. *J. Biochem. (Tokyo)* 103, 419–424 (1988).
24. P. M. Shankar, “Ultrasonic tissue characterization using a generalized Nakagami model,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 48, 1716–1720 (2001).
25. Tunis A. S., Czarnota G. J., Giles A., Sherar M. D., Hunt J. W., and Kolios M. C. Monitoring structural changes in cells with high frequency ultrasound signal statistics. *Ultrasound Med. Biol.* 31, pp.1041–1049. 2005.
26. Xu X., Yu L., and Chen Z., “Velocity variation assessment of red blood cell aggregation with spectral domain Doppler optical coherence tomography,” *Ann. Biomed. Eng.* 38, 3210–3217 (2010).
27. Wang L., High-resolution functional photoacoustic tomography. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro*, Vol. 2, pp. 1479–1481. 2004
28. Wang L. V. Prospects of photoacoustic tomography. *Med. Phys.* 35, 5758–5767 (2008).
29. R. M. Weight, P. S. Dale, and J. A. Viator, “Detection of circulating melanoma cells in human blood using photoacoustic flowmetry,” *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pp. 106–109 (2009).
30. 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. PP. 1-3.
31. Z. Zhao, S. Nissilä, O. Ahola, R. Myllylä Production and detection theory of pulsed photoacoustic wave with maximum amplitude and minimum distortion in absorbing liquid. *IEEE Trans. Instrum. Meas.* 47, pp. 578–583 1998.

РЕДАКЦИОННЫЙ КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ

Работа посвящена вопросам модельной оценки уровней агрегации эритроцитов (АЭ) в крови оптоакустическим методом. Результаты исследований (в виде серии вычислительных экспериментов) представлены для модельной жидкости, содержащей АЭ различного размера. Рассматриваемый в статье подход позволяет в перспективе реализовать неинвазивный оперативный контроль уровня АЭ в крови человека – это весьма важно для клинической практики.

По данной статье целесообразно сделать следующие замечания. 1) Непрерывный контроль уровней АЭ может быть очень важен при проведении хирургических операций с использованием аппаратов искусственного кровообращения (АИК). При этом характеристики крови могут существенно меняться по следующим причинам: из-за введения различных препаратов (в т.ч. регулирующих уровень свертываемости крови); из-за работы механических частей АИК, которые могут непосредственно воздействовать на форменные элементы крови – в первую очередь, на эритроциты. 2) Проблема контроля уровней АЭ может быть важна и при использовании АИК длительного действия, предназначенных для того, чтобы дотянуть «пациента» до операции по трансплантации сердца от донора. 3) Кроме того, такой контроль важен и в случае трансплантации других органов, т.к. прием различных иммунодепрессантов также может сопровождаться нежелательными изменениями характеристик крови. 4) Еще одно возможное направление применения предлагаемого подхода – контроль донорской крови, хранящейся в специальных пластиковых пакетах. 5) Вероятно следовало бы в явной форме сказать об абсолютном преобладании эритроцитов по количеству в крови человека. Это позволяет не учитывать в рассматриваемых моделях оптоакустические сигналы от других форменных элементов крови. 6) Выбор типа лазера, его длины волны, длительности импульсов и частоты их повторения в статье никак не обоснованы. При этом существенно, что длина волны в 1064 нм (инфракрасное излучение) потенциально позволяет осуществлять исследования «через ткани» (неинвазивным методом). 7) Формула «1» в статье появляется без какого-либо теоретического обоснования; ссылок на литературные источники (однако предположения, принятые при получении этой формулы, отражены после расшифровок обозначений в ней). 8) В работе не приведены результаты патентного поиска по теме статьи. Однако, по крайней мере в русскоязычном Интернет-пространстве, оборудование, основанное на использовании описанного метода, не предлагается.