

Лазерная дифрактометрия и измерение ширины распределения эритроцитов по размерам

© С.Ю. Никитин¹, Е.Г. Цыбров², М.С. Лебедева¹

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет вычислительной математики и кибернетики, Москва, Россия

e-mail: tsybrovevgeniy@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.07.2024 г.

В окончательной редакции 22.04.2025 г.

Принята к публикации 29.04.2025 г.

Предложен новый алгоритм измерения ширины распределения эритроцитов по размерам, основанный на анализе дифракционной картины, возникающей в дальней зоне при рассеянии лазерного пучка на мазке крови. Алгоритм применим для анализа слабо неоднородных образцов крови с симметричной функцией распределения по размерам. Входными данными для алгоритма являются характеристики углового распределения интенсивности света вблизи первого темного кольца на дифракционной картине. Особенностью алгоритма является пониженная чувствительность к шумам дифракционной картины, что важно для его экспериментальной реализации.

Ключевые слова: лазерная дифрактометрия, мазок крови, измерение ширины распределения эритроцитов по размерам.

DOI: 10.61011/OS.2025.07.61114.6944-25

Введение

Важной характеристикой крови является относительная ширина распределения эритроцитов по размерам. В норме этот параметр, обозначаемый RDW (Red Blood Cell Distribution Width), составляет 12–14%, а его превышение над этим уровнем указывает на неблагополучие системы кровообращения. В работах [1–3] отмечается важность параметра RDW для оценки общего состояния организма и вероятности осложнений при различных заболеваниях.

Параметр RDW входит в стандартный анализ крови. Обычно его измеряют на автоматических гемоанализаторах с помощью счетчика Коултера или методом проточной цитометрии. Однако эти методы требуют сложной аппаратуры. Альтернативным методом является лазерная дифрактометрия, основанная на наблюдении картины рассеяния лазерного пучка на мазке крови. Этот метод не требует сложной аппаратуры и позволяет быстро проводить измерения для больших ансамблей клеток. Экспериментальные исследования по лазерной дифрактометрии мазков крови представлены в работах [4–9]. Теоретические аспекты рассеяния лазерного пучка на эритроцитах и моделирующих их частицах рассматриваются в работах [10–17]. В работах [7, 18–21] предложены способы измерения характеристик распределения эритроцитов по размерам на основе лазерной дифрактометрии мазков крови. Для практической реализации таких измерений требуется высокое качество

дифракционных картин и систем их видеорегистрации, а также надежные и точные алгоритмы обработки данных.

В настоящей работе предложен новый алгоритм измерения ширины распределения эритроцитов по размерам, применимый для анализа слабо неоднородных образцов крови с симметричной функцией распределения по размерам. Входными данными для алгоритма являются характеристики углового распределения интенсивности света вблизи первого темного кольца на дифракционной картине.

Экспериментальные данные

В экспериментах мы используем влажные мазки крови. Эритроциты располагаются в тонком слое жидкости между предметным и покровным стеклами таким образом, что образуют разреженный монослой. Изображение эритроцитов здорового донора, полученное с помощью микроскопа, показано на рис. 1, *a*. На рис. 1, *b* показано распределение эритроцитов по размерам (диаметрам), измеренное с помощью микроскопа для образца крови молодого здорового донора. В качестве меры разброса эритроцитов по размерам принимаем величину μ' , определяемую формулой

$$\mu' = \sqrt{\langle (D - \langle D \rangle)^2 \rangle / \langle D \rangle}.$$

Здесь D — диаметр эритроцита на мазке крови, угловые скобки обозначают усреднение по ансамблю

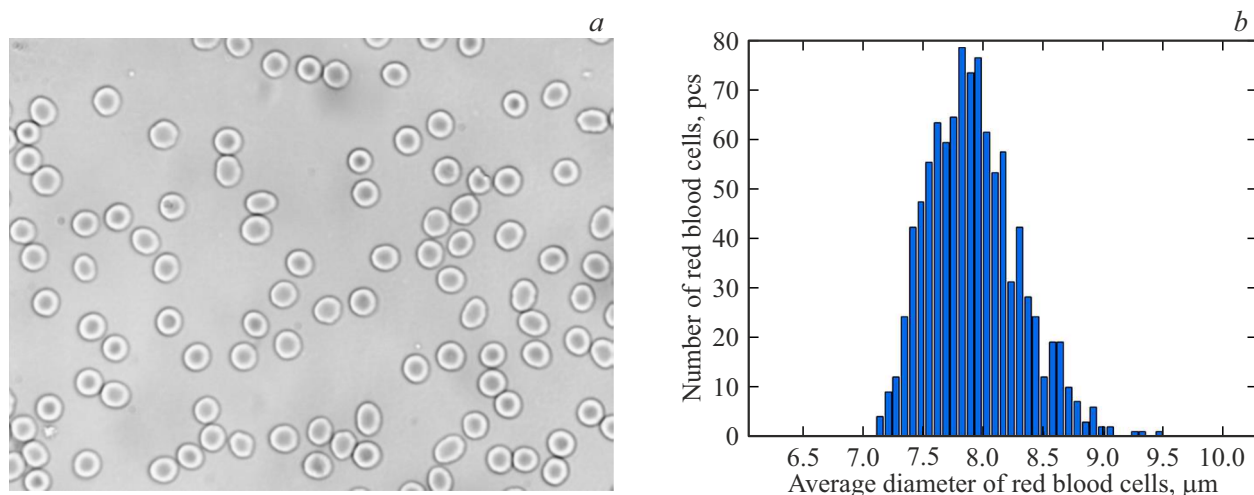


Рис. 1. Вид мазка крови под микроскопом (а) и распределение эритроцитов по размерам (b).

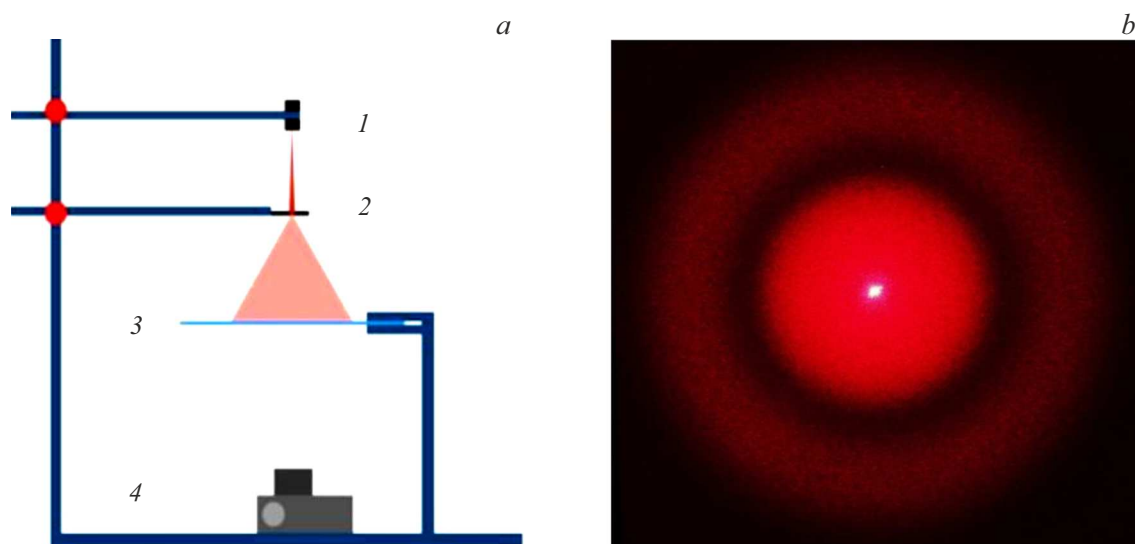


Рис. 2. Схема экспериментальной установки для лазерной дифрактометрии мазка крови (а) и вид дифракционной картины (b).

эритроцитов. Величина μ' безразмерна, ее удобно выражать в процентах. Например, для данного образца крови $\mu' = 4.8\%$. На рис. 2, а показана схема экспериментальной установки для лазерной дифрактометрии мазка крови. Установка включает в себя лазер (1), исследуемый образец (2), полупрозрачный экран (3) и цифровой фотоаппарат (4).

На рис. 2, b показана картина рассеяния лазерного пучка влажным мазком крови. На рис. 3 показано угловое распределение интенсивности света в этой картине. Для анализа мы используем часть дифракционной картины, расположенную вблизи первого темного кольца. В экспериментах измеряем угловую координату первого минимума интенсивности света θ_0 , относительную интенсивность света в минимуме f_0 , а также относительную кривизну углового распределения интенсивности света f_2 в точке с координатой θ_0 . Смысл этих пара-

метров поясняет рис. 3. Математически эти параметры определяются формулами

$$f(\theta) = \frac{I(\theta)}{I(0)}, \quad f'(\theta_0) = 0, \\ f_0 = f(\theta_0), \quad f_2 = f''(\theta_0)\theta_0^2. \quad (1)$$

Здесь I — интенсивность света в данной точке экрана наблюдения, θ — угол рассеяния.

Модель ансамбля эритроцитов

Будем считать радиус эритроцита случайной величиной и описывать формулой

$$R = R_0(1 + \varepsilon). \quad (2)$$

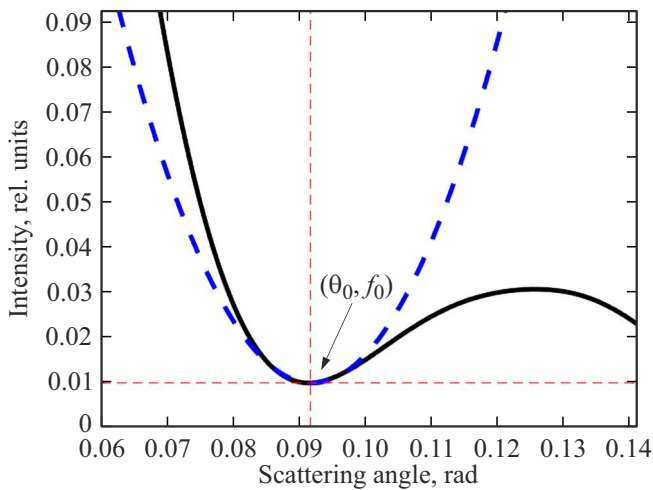


Рис. 3. Угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине. Штрихами показана параболическая аппроксимация распределения вблизи первого минимума интенсивности света.

Здесь R_0 — средний радиус эритроцита, ε — случайный параметр, среднее значение которого считаем равным нулю:

$$\langle \varepsilon \rangle = 0. \quad (3)$$

Ширину распределения эритроцитов по размерам характеризуем параметрами

$$\mu = \langle \varepsilon^2 \rangle \quad (4)$$

и

$$\mu' = \sqrt{\mu}. \quad (5)$$

Параметр μ' характеризует относительную ширину распределения эритроцитов по размерам. Для слабо неоднородного ансамбля параметр μ удовлетворяет условию

$$\mu \ll 1. \quad (6)$$

Для образцов крови, близких к образцам крови здоровых доноров, условие (6) хорошо выполняется. Наша дальнейшая задача состоит в нахождении связи параметров R_0 и μ' с характеристиками дифракционной картины θ_0, f_0, f_2 , доступными для измерения. На этой основе мы построим алгоритмы измерения среднего радиуса эритроцита и ширины распределения эритроцитов по размерам.

Угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине

Используя результаты работы [21], представим нормированное угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине $f(\theta)$ в виде

$$\frac{1}{4} \theta^2 \langle \rho^4 \rangle f(\theta) = \langle \rho^2 J_1^2(\rho\theta) \rangle. \quad (7)$$

Здесь $I(0)$ — интенсивность центрального максимума дифракционной картины, $\rho = kR$ — волновой параметр размера эритроцита, R — радиус эритроцита, $k = 2\pi/\lambda$ — волновое число, λ — длина волны лазерного излучения, $J_1(x)$ — функция Бесселя первого порядка, угловые скобки в формуле (7) обозначают усреднение по ансамблю эритроцитов. Интенсивность центрального максимума дифракционной картины определяется формулой

$$I(0) = \frac{1}{4} I_0 N |\alpha|^2 \left(\frac{kR^2}{z} \right)^2.$$

Здесь I_0 — интенсивность падающего лазерного пучка, N — число эритроцитов на мазке крови, облучаемых лазером, z — расстояние от мазка крови до экрана наблюдения, параметр $|\alpha|^2$ характеризует толщину и оптическую плотность эритроцита.

Модель (7) основана на представлении эритроцита в виде плоского круглого диска. Численные расчеты [17], выполненные для двояковогнутого диска, показывают, что модель плоского диска обеспечивает хорошую точность в той области дифракционной картины, которая располагается вблизи первого темного кольца. Именно эту область мы используем для анализа. На качественном уровне в пользу нашей модели говорит то, что картина рассеяния лазерного пучка на мазке крови в общих чертах похожа на картину дифракции плоской волны на круглом отверстии (так называемая „картина Эйри“).

Приближение однородного ансамбля

Рассмотрим сначала частный случай однородного ансамбля эритроцитов, когда $\rho = \rho_0 = \text{const}$. Выражение для функции $f(\theta)$ приобретает вид

$$\frac{1}{4} \rho_0^2 f(\theta) = \frac{1}{\theta^2} J_1^2(\rho_0\theta).$$

Найдем производные углового распределения интенсивности по углу рассеяния:

$$\frac{1}{8} \rho_0^2 f'(\theta) = -\frac{1}{\theta^3} J_1^2 + \frac{1}{\theta^2} J_1 J_1' \rho_0,$$

$$\frac{1}{8} \rho_0^2 f''(\theta) = \frac{3}{\theta^4} J_1^2 - \frac{4}{\theta^3} J_1 J_1' \rho_0 + \frac{\rho_0^2}{\theta^2} (J_1' J_1' + J_1 J_1'').$$

Здесь аргументом функций Бесселя является величина $\rho_0\theta$, штрих обозначает производную функции Бесселя по всему ее аргументу. Пусть θ_0 — угол, под которым виден первый минимум интенсивности света на дифракционной картине. Тогда $f'(\theta_0) = 0$, откуда $J_1(\rho_0\theta_0) = 0$ и $\rho_0\theta_0 = x_0$, где x_0 — корень уравнения

$$J_1(x_0) = 0. \quad (8)$$

Обозначим

$$J_0(x_0) = -\beta. \quad (9)$$

Известно [22], что

$$x_0 = 3.8318, \quad \beta = 0.40276. \quad (10)$$

Полагая $\theta = \theta_0$, получим

$$f(\theta_0) = 0$$

и

$$f''(\theta_0)\theta_0^2 = 8J_1'(x_0)J_1'(x_0).$$

Используя выражения для производных функций Бесселя [22]

$$J_0'(x) = -J_1(x), \quad J_1'(x) = J_0(x) - \frac{1}{x}J_1(x), \quad (11)$$

находим

$$f''(\theta_0)\theta_0^2 = 8\beta^2.$$

Обозначим для краткости

$$f(\theta_0) = f_0, \quad f'(\theta_0) = f'_0, \quad f''(\theta_0)\theta_0^2 = f_2.$$

Тогда для случая однородного ансамбля эритроцитов получаем

$$\rho = \rho_0, \quad \theta_0 = \frac{x_0}{\rho_0}, \quad f_0 = 0, \quad f'_0 = 0, \quad f_2 = 8\beta^2. \quad (12)$$

Здесь параметры x_0 и β определяются формулами (11). Радиус эритроцита на мазке крови можно найти по формуле

$$R_0 = x_0\lambda/2\pi\theta_0$$

или

$$R_0 = 0.61 \frac{\lambda}{\theta_0}. \quad (13)$$

Здесь λ — длина волны лазера, θ_0 — угол, под которым виден первый минимум интенсивности света на дифракционной картине.

Дифрактометрические уравнения

Обратимся теперь к анализу рассеяния лазерного пучка на неоднородном по размерам ансамбле эритроцитов. Уравнения, связывающие параметры дифракционной картины с характеристиками распределения эритроцитов по размерам, имеют вид

$$\frac{1}{4\beta^2} (1 + \alpha)^2 (1 + 6\mu) f_0 = \mu, \quad (14)$$

$$\frac{1}{\beta^2} (1 + \alpha)(1 + 6\mu) f_0 = 2\alpha + 5\mu, \quad (15)$$

$$\frac{1}{\beta^2} (1 + 6\mu) \left(f_0 + \frac{1}{8} f_2 \right) = 1 + 2(3 - x_0^2)\mu. \quad (16)$$

Здесь параметры дифракционной картины f_0 и f_2 определены формулами (1), числа x_0 и β определены

формулами (10), параметр μ определен формулой (4). Параметр α определен формулой

$$\frac{\theta_0}{x_0} \rho_0 = 1 + \alpha, \quad (17)$$

где $\rho_0 = kR_0$ — средний параметр размера эритроцита. Параметр α описывает влияние неоднородности ансамбля эритроцитов на угловую координату θ_0 первого минимума интенсивности света в дифракционной картине. Вывод уравнений (14)–(16) дан в Приложении к настоящей статье.

Алгоритмы измерения

Из уравнений (14), (15) следует, что

$$\alpha = -\frac{1}{2}\mu. \quad (18)$$

Эта приближенная формула верна в предположении слабо неоднородного ансамбля эритроцитов, когда $\alpha, \mu \ll 1$. Подставим выражение (18) в уравнения (15), (16). Получим

$$\left(1 + \frac{11}{2}\mu\right) f_0 = 4\beta^2\mu,$$

$$\frac{1}{\beta^2} (1 + 6\mu) \left(f_0 + \frac{1}{8} f_2 \right) = 1 + 2(3 - x_0^2)\mu.$$

Отсюда получаем два алгоритма измерения параметра μ .

Первый алгоритм

$$\mu_1 = \frac{2f_0}{8\beta^2 - 11f_0}, \quad \mu'_1 = \sqrt{\mu_1} = \sqrt{\frac{2f_0}{8\beta^2 - 11f_0}}.$$

Второй алгоритм

$$\mu_2 = \frac{8\beta^2 - f_2}{2[8\beta^2(x_0^2 - 1) + 3f_2]},$$

$$\mu'_2 = \sqrt{\mu_2} = \sqrt{\frac{8\beta^2 - f_2}{2[8\beta^2(x_0^2 - 1) + 3f_2]}}.$$

Или с учетом (10)

$$\mu'_1 = \sqrt{\frac{f_0}{0.649 - 5.5f_0}}, \quad (19)$$

$$\mu'_2 = \sqrt{\frac{1.2977 - f_2}{35.52 + 6f_2}}. \quad (20)$$

При этом средний радиус эритроцита на мазке крови определяется формулой

$$\rho_0 = (1 - 0.5\mu) \frac{3.83}{\theta_0}. \quad (21)$$

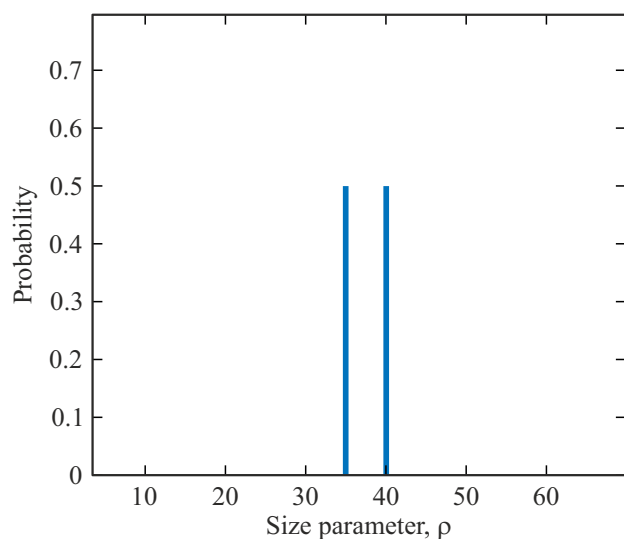


Рис. 4. Бимодальный ансамбль эритроцитов — распределение эритроцитов по размерам.

Отсюда средний диаметр эритроцита

$$D_0 = \frac{\lambda}{\theta_0} \frac{3.83}{\pi} \left(1 - \frac{1}{2}\mu\right)$$

или

$$D_0 = 1.22 \frac{\lambda}{\theta_0} \left(1 - \frac{1}{2}\mu\right).$$

Здесь λ — длина волны лазера, θ_0 — угловая координата минимума интенсивности света на дифракционной картине, параметр μ имеет смысл квадрата ширины распределения эритроцитов по размерам.

Проверка алгоритмов методом численного эксперимента

Проверка алгоритма в общих чертах сводится к следующему. Задаем параметры ансамбля эритроцитов. Решаем прямую задачу рассеяния. Находим параметры дифракционной картины. Подставляем эти параметры в качестве входных данных в алгоритм решения обратной задачи рассеяния. Находим параметры ансамбля эритроцитов. Сравниваем их с исходно заданными параметрами. Таким путем можно оценить работоспособность и точность алгоритма, а также определить область его применимости в отношении допустимой неоднородности ансамбля эритроцитов.

Для проверки алгоритмов мы использовали модель симметричного бимодального ансамбля (БМА), когда в образце в равных количествах присутствуют клетки двух типов — с параметрами размера ρ_1 и ρ_2 . Пример бимодального распределения показан на рис. 4. Точные значения параметров такого ансамбля определяются формулами

$$\rho_0 = \frac{1}{2}(\rho_1 + \rho_2), \quad \mu = \langle \varepsilon^2 \rangle = \frac{1}{2}(\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2),$$

Таблица 1. Параметры дифракционных картин, найденные методом численного эксперимента

Параметры	БМА1	БМА2	БМА3	БМА4	БМА5
ρ_1	35	34	33	32	31
ρ_2	40	41	42	43	44
p	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ρ_0	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5
μ' , %	6.67	9.33	12.0	14.7	17.3
θ_0 , rad	0.102	0.102	0.101	0.101	0.100
f_0	0.00275	0.00515	0.00802	0.0111	0.0143
f_2	1.12	0.955	0.760	0.556	0.354

Таблица 2. Результаты расчетов

Рассчитанные параметры	БМА1	БМА2	БМА3	БМА4	БМА5
ρ_0	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5
ρ_{0a}	37.5	37.4	37.7	37.5	37.7
μ' , %	6.67	9.33	12.0	14.7	17.3
μ'_1 , %	6.59	9.11	11.5	13.7	15.8
μ'_2 , %	6.49	9.11	11.6	13.8	15.8

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

Отсюда

$$\mu = \left(\frac{\rho_2 - \rho_1}{\rho_1 + \rho_2}\right)^2, \quad \mu' = \sqrt{\mu} = \frac{\rho_2 - \rho_1}{\rho_1 + \rho_2}.$$

Для симметричного БМА нормированное угловое распределение интенсивности света в дифракционной картине описывается формулой

$$f(\theta) = \frac{4[\rho_1^2 J_1^2(\rho_1 \theta) + \rho_2^2 J_1^2(\rho_2 \theta)]}{(\rho_1^4 + \rho_2^4) \theta^2}.$$

Мы находили координату минимума этой функции $\theta = \theta_0$ и определяли параметры $f_0 = f(\theta_0)$ и $f_2 = f''(\theta_0)\theta_0^2$. Всего мы рассмотрели пять разных бимодальных ансамблей, отличающихся шириной распределения частиц по размерам (μ'). Полученные данные приведены в табл. 1. В этой таблице ρ_1 — параметр размера первой компоненты ансамбля, ρ_2 — параметр размера второй компоненты ансамбля, p — доля частиц первого типа, ρ_0 — средний параметр размера для ансамбля частиц, μ' — разброс частиц по размерам, θ_0 — угловая координата первого минимума интенсивности света на дифракционной картине, f_0 — относительная интенсивность первого минимума, f_2 — нормированная кривизна углового распределения интенсивности света вблизи первого минимума интенсивности света на дифракционной картине.

Эти данные мы использовали как входные параметры для алгоритмов (19)–(21). Результаты расчетов по формулам (19)–(21) представлены в табл. 2. В этой таблице

ρ_0 — точное значение среднего параметра размера для бимодального ансамбля частиц, ρ_{0a} — среднее значение параметра размера, найденное путем анализа дифракционной картины с помощью алгоритма (21), μ' — точное значение разброса частиц по размерам, μ'_1 — разброс частиц по размерам, найденный путем анализа дифракционной картины с помощью алгоритма (19), μ'_2 — разброс частиц по размерам, найденный путем анализа дифракционной картины с помощью алгоритма (20). Из табл. 2 следует, что при условии точных входных данных погрешность алгоритмов не превышает 10% в области $\mu' \leq 17\%$.

Анализ влияния шума дифракционной картины

На практике дифракционная картина всегда содержит случайную (шумовую) компоненту. Шумы могут быть обусловлены особенностями лазера и системы видеорегистрации дифракционных картин, рассеянием лазерного пучка на частицах пыли и т. п. Поэтому важно оценить устойчивость предлагаемых алгоритмов обработки данных по отношению к шумам дифракционной картины. Мы провели такое исследование методом численного эксперимента. Угловое распределение интенсивности света на дифракционной картине моделировали функцией

$$f(\theta) = \frac{4[\rho_1^2 J_1^2(\rho_1 \theta) + \rho_2^2 J_1^2(\rho_2 \theta)]}{(\rho_1^4 + \rho_2^4) \theta^2} + \xi(\theta),$$

где $\xi(\theta)$ — случайная функция угла рассеяния с распределением плотности вероятности

$$w(\xi) = \begin{cases} \frac{1}{\xi_0}, & \text{если } 0 \leq \xi \leq \xi_0, \\ 0, & \text{если } \xi < 0, \xi > \xi_0. \end{cases}$$

При этом значения этой функции для разных углов рассеяния считали статистически независимыми (пространственный белый шум). На практике в интересующей нас области дифракционной картины интенсивность шума слабо зависит от угла рассеяния. Поэтому модель пространственного белого шума адекватна условиям эксперимента. При численных расчетах значения параметров ρ_1 и ρ_2 брали равными значениям, указанным в табл. 1. Расчеты провели для значений параметра ξ_0 , равных 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005. Параметры θ_0 , f_0 , f_2 рассчитанных дифракционных картин для уровня шума $\xi_0 = 0.005$ представлены в табл. 3. Там же представлены результаты расчетов параметров μ'_1 и μ'_2 по формулам (19), (20).

Обсуждение результатов

В настоящей работе представлен новый алгоритм для измерения ширины распределения эритроцитов по раз-

Таблица 3. Анализ влияния шума дифракционной картины

Параметры рассчитанных дифракционных картин	БМА1	БМА2	БМА3	БМА4	БМА5
θ_0 , rad	0.102	0.101	0.101	0.101	0.101
f_0	0.00533	0.00767	0.0105	0.0136	0.0168
f_2	1.101	0.902	0.749	0.550	0.379
μ' , %	6.67	9.33	12.0	14.7	17.3
μ'_1 , %	9.3	11.2	13.3	15.4	17.3
μ'_2 , %	6.8	9.8	11.7	13.9	15.6

мерам методом лазерной дифрактометрии мазка крови. Основным результатом выражается формулами (19), (20). В этих формулах μ' — ширина распределения эритроцитов по размерам, f_0 и f_2 — параметры дифракционной картины, возникающей при рассеянии лазерного пучка на мазке крови. Оба параметра характеризуют угловое распределение интенсивности света на дифракционной картине вблизи первого минимума интенсивности света. Это область темного кольца, охватывающего центральный максимум дифракционной картины. Параметр f_0 представляет собой относительную интенсивность света в первом минимуме интенсивности, параметр f_2 имеет смысл относительной кривизны углового распределения интенсивности света в первом минимуме интенсивности света на дифракционной картине. Математически параметры μ' , f_0 и f_2 определяются формулами (1)–(5). Алгоритмы (19), (20) применимы для анализа слабо неоднородных образцов крови с симметричной функцией распределения по размерам.

Методом численного эксперимента мы оценили точность алгоритмов (19), (20). Результаты представлены в табл. 2. Анализ показал, что при условии точных входных данных погрешность алгоритмов не превышает 10% в области $\mu' \leq 17\%$.

Кроме того, мы исследовали устойчивость алгоритмов по отношению к шумам дифракционной картины. Результаты представлены в табл. 3. Данные этой таблицы показывают, что для ансамблей с разбросом эритроцитов по размерам $7\% \leq \mu' \leq 17\%$ и уровнем шума $\xi_0 = 0.005$ ошибка алгоритма (20) не превышает 9.8%, тогда как ошибка алгоритма (19) достигает 39.4%. Таким образом, алгоритм (20) демонстрирует более слабую чувствительность к шумам дифракционной картины, чем алгоритм (19). Отметим также, что алгоритм (20) в отличие от алгоритма (19) не требует фотометрии дифракционной картины в широком диапазоне углов рассеяния. Это обстоятельство упрощает процедуру измерений.

Приложение

Вывод дифрактометрических уравнений

Используем уравнение для нормированного углового распределения интенсивности света в дифракционной картине $f(\theta)$:

$$\frac{1}{4} \langle \rho^4 \rangle \theta^2 f = \langle \rho^2 J_1^2 \rangle.$$

Здесь $J_1 = J_1(\rho\theta)$ — функция Бесселя первого порядка, ρ — параметр размера эритроцита (случайная величина), угловые скобки обозначают усреднение по ансамблю эритроцитов. Дифференцируя правую и левую части этого равенства по углу рассеяния θ , получим уравнения

$$\frac{1}{8} \langle \rho^4 \rangle (2f + \theta f') \theta = \langle \rho^3 J_1 J_1' \rangle,$$

$$\frac{1}{8} \langle \rho^4 \rangle (2f + 4\theta f' + \theta^2 f'') = \langle \rho^4 J_1 J_1'' \rangle + \langle \rho^4 J_1' J_1' \rangle.$$

Используя формулы (11), исключим из уравнений производные функций Бесселя. Получим

$$\frac{1}{4} \langle \rho^4 \rangle f \theta^2 = \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{8} \langle \rho^4 \rangle (2f + \theta f') \theta = \langle \rho^3 J_1 J_0 \rangle - \frac{1}{\theta} \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{8} \langle \rho^4 \rangle (2f + 4\theta f' + \theta^2 f'') = \frac{3}{\theta^2} \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle - \langle \rho^4 J_1 J_1 \rangle$$

$$- \frac{3}{\theta} \langle \rho^3 J_1 J_0 \rangle + \langle \rho^4 J_0 J_0 \rangle.$$

Рассмотрим область дифракционной картины, близкую к первому минимуму интенсивности света. Используя обозначения (1) и полагая $\theta = \theta_0$, получим

$$\frac{1}{4} \langle \rho^4 \rangle f_0 \theta_0^2 = \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{4} \langle \rho^4 \rangle f_0 \theta_0 = \langle \rho^3 J_1 J_0 \rangle - \frac{1}{\theta_0} \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{8} \langle \rho^4 \rangle (2f_0 + f_2) = \frac{3}{\theta_0^2} \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle - \langle \rho^4 J_1 J_1 \rangle$$

$$- \frac{3}{\theta_0} \langle \rho^3 J_1 J_0 \rangle + \langle \rho^4 J_0 J_0 \rangle$$

или

$$\frac{1}{4} \langle \rho^4 \rangle f_0 \theta_0^2 = \langle \rho^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{2} \langle \rho^4 \rangle f_0 \theta_0 = \langle \rho^3 J_1 J_0 \rangle,$$

$$\langle \rho^4 \rangle f_0 + \frac{1}{8} \langle \rho^4 \rangle f_2 = \langle \rho^4 J_0 J_0 \rangle - \langle \rho^4 J_1 J_1 \rangle. \quad \text{П1}$$

Здесь аргументом функций Бесселя является величина $x = \rho\theta_0$.

Запишем приближенные выражения для функций Бесселя вблизи точки $x = x_0$, определяемой условием (8). Делая разложение функций в ряд Тэйлора, получим

$$J_0(x) = -a_3 y^3 + a_2 y^2 - a_1 y + a_0,$$

$$J_1(x) = b_3 y^3 - b_2 y^2 + b_1 y - b_0.$$

Здесь коэффициенты разложения определяются формулами

$$a_3 = \frac{\beta}{6} x_0^2, \quad a_2 = \frac{\beta}{6} 6x_0^2, \quad a_1 = \frac{\beta}{6} 9x_0^2, \quad a_0 = \frac{\beta}{6} 2(2x_0^2 - 3), \quad (\text{П2})$$

$$b_3 = \frac{\beta}{6} x_0(x_0^2 - 3), \quad b_2 = \frac{\beta}{6} x_0 3(x_0^2 - 4),$$

$$b_1 = \frac{\beta}{6} x_0 3(x_0^2 - 7), \quad b_0 = \frac{\beta}{6} x_0(x_0^2 - 12)$$

и

$$y = \frac{\rho\theta_0}{x_0}. \quad (\text{П3})$$

В этом же приближении билинейные комбинации функций Бесселя определяются формулами

$$J_0 J_0 = c_{06} y^6 - c_{05} y^5 + c_{04} y^4 - c_{03} y^3 + c_{02} y^2 - c_{01} y + c_{00},$$

$$J_1 J_1 = c_{16} y^6 - c_{15} y^5 + c_{14} y^4 - c_{13} y^3 + c_{12} y^2 - c_{11} y + c_{10},$$

$$J_0 J_1 = c_{26} y^6 - c_{25} y^5 + c_{24} y^4 - c_{23} y^3 + c_{22} y^2 - c_{21} y + c_{20}. \quad (\text{П4})$$

Здесь

$$c_{06} = a_3^2, \quad c_{05} = 2a_3 a_2, \quad c_{04} = 2a_3 a_1 + a_2^2,$$

$$c_{03} = 2(a_3 a_0 + a_2 a_1),$$

$$c_{02} = 2a_2 a_0 + a_1^2, \quad c_{01} = 2a_1 a_0, \quad c_{00} = a_0^2,$$

$$c_{16} = b_3^2, \quad c_{15} = 2b_3 b_2, \quad c_{14} = 2b_3 b_1 + b_2^2,$$

$$c_{13} = 2(b_3 b_0 + b_2 b_1),$$

$$c_{12} = 2b_2 b_0 + b_1^2, \quad c_{11} = 2b_1 b_0, \quad c_{10} = b_0^2,$$

$$c_{26} = a_3 b_3, \quad c_{25} = a_3 b_2 + a_2 b_3,$$

$$c_{24} = a_3 b_1 + a_2 b_2 + a_1 b_3,$$

$$c_{23} = a_3 b_0 + a_2 b_1 + a_1 b_2 + a_0 b_3,$$

$$c_{22} = a_2 b_0 + a_1 b_1 + a_0 b_2,$$

$$c_{21} = a_1 b_0 + a_0 b_1, \quad c_{20} = a_0 b_0. \quad (\text{П5})$$

Используя обозначение (П3), перепишем уравнения (П1) в виде

$$\frac{1}{4} \langle y^4 \rangle f_0 x_0^2 = \langle y^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{2} \langle y^4 \rangle f_0 x_0 = \langle y^3 J_1 J_0 \rangle,$$

$$\langle y^4 \rangle f_0 + \frac{1}{8} \langle y^4 \rangle f_2 = \langle y^4 J_0 J_0 \rangle - \langle y^4 J_1 J_1 \rangle. \quad (\text{П6})$$

Здесь угловые скобки обозначают усреднение по случайной величине y , пропорциональной параметру размера эритроцита. Используя формулу (2), получим

$$y = \frac{\rho_0 \theta_0}{x_0} (1 + \varepsilon),$$

где $\rho_0 = kR_0$ — средний параметр размера эритроцита. В приближении однородного ансамбля угол θ_0 зависит только от размера эритроцитов ρ_0 . Если же ансамбль неоднороден, то угол θ_0 , под которым виден минимум интенсивности света на дифракционной картине, зависит от среднего размера эритроцитов ρ_0 , а также от ширины распределения эритроцитов по размерам. Для слабо неоднородного ансамбля представим эту зависимость в виде

$$\frac{\rho_0 \theta_0}{x_0} = 1 + \alpha,$$

где α — малый параметр, подлежащий определению. Теперь

$$y = (1 + \alpha)(1 + \varepsilon). \quad (\text{П7})$$

Здесь α и ε — малые параметры, т.е.

$$|\alpha| \ll 1, \quad |\varepsilon| \ll 1. \quad (\text{П8})$$

Заметим, что случайной величиной является только параметр ε . Его характеристикой является дисперсия $\langle \varepsilon^2 \rangle = \mu$. Остальные моменты параметра ε в принятой нами модели считаем равными нулю:

$$\langle \varepsilon^n \rangle = \begin{cases} \mu, & n = 2, \\ 0, & n = 1, 3, \dots \end{cases}.$$

Подставив выражение (П7) в уравнения (П6), получим

$$\frac{1}{4} (1 + \alpha)^2 \langle (1 + \varepsilon)^4 \rangle f_0 x_0^2 = \langle (1 + \varepsilon)^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{2} (1 + \alpha) \langle (1 + \varepsilon)^4 \rangle f_0 x_0 = \langle (1 + \varepsilon)^3 J_1 J_0 \rangle,$$

$$\langle (1 + \varepsilon)^4 \rangle \left(f_0 + \frac{1}{8} f_2 \right) = \langle (1 + \varepsilon)^4 J_0 J_0 \rangle - \langle (1 + \varepsilon)^4 J_1 J_1 \rangle. \quad (\text{П9})$$

Пренебрегая степенями параметра ε выше второй степени, получим

$$(1 + \varepsilon)^n = 1 + n\varepsilon + \frac{1}{2} n(n-1)\varepsilon^2.$$

В частности,

$$(1 + \varepsilon)^2 = 1 + 2\varepsilon + \varepsilon^2, \quad (1 + \varepsilon)^3 = 1 + 3\varepsilon + 3\varepsilon^2,$$

$$(1 + \varepsilon)^4 = 1 + 4\varepsilon + 6\varepsilon^2.$$

Отсюда

$$\langle (1 + \varepsilon)^4 \rangle = 1 + 6\mu.$$

Уравнения (П9) приобретают вид

$$\frac{1}{4} (1 + \alpha)^2 (1 + 6\mu) f_0 x_0^2 = \langle (1 + 2\varepsilon + \varepsilon^2) J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{2} (1 + \alpha) (1 + 6\mu) f_0 x_0 = \langle (1 + 3\varepsilon + 3\varepsilon^2) J_1 J_0 \rangle,$$

$$(1 + 6\mu) \left(f_0 + \frac{1}{8} f_2 \right) = \langle (1 + 4\varepsilon + 6\varepsilon^2) J_0 J_0 \rangle$$

$$- \langle (1 + 4\varepsilon + 6\varepsilon^2) J_1 J_1 \rangle$$

или

$$\frac{1}{4} (1 + \alpha)^2 (1 + 6\mu) f_0 x_0^2 = \langle J_1 J_1 \rangle + 2\langle \varepsilon J_1 J_1 \rangle + \langle \varepsilon^2 J_1 J_1 \rangle,$$

$$\frac{1}{2} (1 + \alpha) (1 + 6\mu) f_0 x_0 = \langle J_1 J_0 \rangle + 3\langle \varepsilon J_1 J_0 \rangle + 3\langle \varepsilon^2 J_1 J_0 \rangle,$$

$$(1 + 6\mu) \left(f_0 + \frac{1}{8} f_2 \right) = \langle J_0 J_0 \rangle + 4\langle \varepsilon J_0 J_0 \rangle + 6\langle \varepsilon^2 J_0 J_0 \rangle$$

$$- \langle J_1 J_1 \rangle - 4\langle \varepsilon J_1 J_1 \rangle - 6\langle \varepsilon^2 J_1 J_1 \rangle.$$

(П10)

Для вычисления средних воспользуемся приближенными выражениями

$$\langle y^n \rangle = 1 + n\alpha + \frac{1}{2} n(n-1)\mu, \quad \langle \varepsilon y^n \rangle = n\mu, \quad \langle \varepsilon^2 y^n \rangle = \mu,$$

справедливыми при условиях (П8).

Далее воспользуемся формулами для коэффициентов c_0, c_1, c_2 , вытекающими из (П2) и (П4):

коэффициенты c_0 (для краткости опущены множители $(\beta/6)^2$):

$$c_{06} = x_0^4, \quad c_{05} = 12x_0^4, \quad c_{04} = 54x_0^4, \quad c_{03} = 4x_0^2(29x_0^2 - 3),$$

$$c_{02} = 3x_0^2(43x_0^2 - 24), \quad c_{01} = 36x_0^2(2x_0^2 - 3),$$

$$c_{00} = 4(4x_0^4 - 12x_0^2 + 9);$$

коэффициенты c_1 (для краткости опущены множители $x_0^2(\beta/6)^2$):

$$c_{16} = x_0^4 - 6x_0^2 + 9, \quad c_{15} = 6(x_0^4 - 7x_0^2 + 12),$$

$$c_{14} = 3(5x_0^4 - 44x_0^2 + 90),$$

$$c_{13} = 4(5x_0^4 - 57x_0^2 + 144), \quad c_{12} = 3(5x_0^4 - 74x_0^2 + 243),$$

$$c_{11} = 6(x_0^4 - 19x_0^2 + 84), \quad c_{10} = (x_0^4 - 24x_0^2 + 144);$$

коэффициенты c_2 (для краткости опущены множители $(\beta/6)^2$):

$$c_{26} = x_0^3(x_0^2 - 3), \quad c_{25} = 3x_0^3(3x_0^2 - 10),$$

$$c_{24} = 30x_0^3(x_0^2 - 4), \quad c_{23} = 2x_0^3(25x_0^2 - 132) + 18x_0,$$

$$c_{22} = 3x_0^3(15x_0^2 - 109) + 72x_0,$$

$$c_{21} = 21x_0^3(x_0^2 - 10) + 126x_0,$$

$$c_{20} = 2x_0^3(2x_0^2 - 27) + 72x_0.$$

Применяя эти формулы, находим

$$\langle J_1 J_1 \rangle = x_0^2 \beta^2 \mu, \quad \langle \varepsilon J_1 J_1 \rangle = 0, \quad \langle \varepsilon^2 J_1 J_1 \rangle = 0,$$

$$\langle J_1 J_0 \rangle = \left(\alpha x_0 - \frac{1}{2} x_0 \mu \right) \beta^2,$$

$$\langle \varepsilon J_1 J_0 \rangle = \beta^2 x_0 \mu, \quad \langle \varepsilon^2 J_1 J_0 \rangle = 0, \quad \langle J_0 J_0 \rangle = (1 - x_0^2 \mu) \beta^2,$$

$$\langle \varepsilon J_0 J_0 \rangle = 0, \quad \langle \varepsilon^2 J_0 J_0 \rangle = \beta^2 \mu. \quad (\text{П11})$$

Подставляя выражения (П11) в уравнения (П10), получим уравнения (14)–(16).

Финансирование работы

Теоретическая часть, разработка методики численного эксперимента, анализ данных поддержаны грантом Российского научного фонда (№ 22-15-00120). Компьютерное моделирование дифракционных картин поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках программы Московского центра фундаментальной и прикладной математики по соглашениям № 075-15-2022-284 и № 075-15-2025-345.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] K.V. Patel, R.D. Semba, L. Ferrucci, A.B. Newman, L.P. Fried, R.B. Wallace et al. *Biological Sciences and Medical Sciences*, **65** (3), 258–265 (2010). DOI: 10.1093/gerona/glp163
- [2] S. Huang, Q. Zhou, N. Guo, Z. Zhang, L. Luo, Y. Luo et al. *Medicine (Baltimore)*, **100** (15), e25404 (2021). DOI: 10.1097/MD.00000000000025404
- [3] Н.А. Каранадзе, Ю.Л. Бегамбекова, Е.Н. Борисов, Я.А. Орлова. *Кардиология*, **62** (4), 30–35 (2022). DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n1813
- [4] Ye Yang, Zhenxi Zhang, Xinhui Yang, Joon Hock Yeo, Li Jun Jiang, Dazong Jiang. *J. Biomed. Optics*, **9** (5), 995–1001 (2004). DOI: 10.1117/1.1782572
- [5] Е.Т. Аксенов, Д.В. Мокрова. *Письма в ЖТФ*, **34** (20), 38 (2008).
- [6] M. Kinnunen, A. Kauppila, A. Karmenyan, R. Myllylä. *Biomed. Opt. Express*, **2** (7), 1803–1814 (2011). DOI: 10.1364/BOE.2.001803
- [7] Ю.С. Юрчук, В.Д. Устинов, С.Ю. Никитин, А.В. Приезжев. *Квант. электрон.*, **46** (6), 515–520 (2016). DOI: 10.1070/QEL16108
- [8] А.Е. Штанько, Г.С. Каленков, А.Е. Луговцов, М.А. Карпилова. *Медицинская техника*, **1**, 5–6 (2020).
- [9] М.С. Лебедева, Е.Г. Цыбров, А.Е. Никандрова. В сб.: *Труды XVI Международной научно-технической конференции „Оптические методы исследования потоков“* (Перо, М., 2021), с. 175–182.
- [10] C.E.T. Krakau. *Biophys. J.*, **6**, 801–811 (1966). DOI: 10.1016/S0006-3495(66)86696-1
- [11] G.J. Streekstra, A.G. Hoekstra, E.-J. Nijhof, R.M. Heethaar. *Appl. Opt.*, **32** (13), 2266–2272 (1993). DOI: 10.1364/AO.32.002266
- [12] A.G. Borovoi, E.I. Naats, U.G. Oppel. *J. Biomed. Opt.*, **3** (3), 364–72 (1998). DOI: 10.1117/1.429883
- [13] E. Eremina, Y. Eremin, W. Thomas. *Opt. Commun.*, **244**, 15–23 (2005). DOI: 10.1016/j.optcom.2004.09.037.
- [14] P. Tarasov, M. Yurkin, P. Avrorov, K. Semyanov, A. Hoekstra, V. Maltsev. *Optics of Biological Particles*, ed. by A. Hoekstra et al. (Springer, 2007), p. 243–259. DOI: 10.1007/978-1-4020-5502-7_8
- [15] A.V. Priezzhev, S.Yu. Nikitin, A.E. Lugovtsov. *J. Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, **110**, 1535 (2009). DOI: 10.1016/j.jqsrt.2009.02.027
- [16] С.Ю. Никитин, А.Е. Луговцов, А.В. Приезжев. *Квант. электрон.*, **40** (12), 1074–1076 (2010).
- [17] S.Yu. Nikitin, A.V. Priezzhev, A.E. Lugovtsov. *J. Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, **121**, 1–8 (2013). DOI: 10.1016/j.jqsrt.2013.02.014
- [18] С.Ю. Никитин, А.Е. Луговцов, А.В. Приезжев, В.Д. Устинов. *Квант. электрон.*, **41** (9), 843–846 (2011).
- [19] V.D. Ustinov, E.G. Tsybrov. *Inverse Problems in Science and Engineering*, **28** (11), 1633–1647 (2020). DOI: 10.1080/17415977.2020.1761801
- [20] С.Ю. Никитин, В.Д. Устинов, Е.Г. Цыбров, М.С. Лебедева. *Опт. и спектр.*, **129** (7), 961–971 (2021). DOI: 10.21883/OS.2021.07.51089.269-20
- [21] С.Ю. Никитин, Е.Г. Цыбров, М.С. Лебедева, А.Е. Луговцов, А.В. Приезжев. *Квант. электрон.*, **52** (7), 664–670 (2022).
- [22] Е. Янке, Ф. Эмде, Ф. Лёш. *Специальные функции* (Наука, М., 1977).