

Тема работы

Характеризация эритроцитов человека по светорассеянию с помощью сканирующей проточной цитометрии

Состав коллектива

Гилев Константин Викторович, н.с. ИХКГ (старший преподаватель в НГУ), к.ф.-м.н., kgilev@gmail.com уч. запись: kvgilev

Ястребова Екатерина Сергеевна, м.н.с., ИХКГ (аспирант в НГУ)

Грант: РНФ №18-75-10030, «Влияние структурно-функциональных свойств эритроцитов на формирование нестабильных атером в патогенезе атеросклероза»

Аннотация:

Подсчёт количества эритроцитов и измерение их морфологических характеристик позволяют оценить состояние крови и выявить сердечно-сосудистые, наследственные и другие заболевания, оценить функциональные свойства клеток. Однако в настоящий момент не существует доступного для клинической диагностики метода, позволяющего определить морфологические характеристики эритроцитов. Предлагаемый метод, основанный на технологии сканирующей проточной цитометрии и решении обратной задачи светорассеяния позволяет производить анализ морфологические характеристики клеток крови с высокой точностью и скоростью. Существенной частью метода характеризации является решение обратной задачи светорассеяния, используя параметрическую модель измеряемых клеток. Реализовано численное решение обратной задачи светорассеяния для эритроцитов, основанное на интерполяции по предварительно рассчитанной базе данных и методе оценки погрешности решения обратной задачи. Для каждой индикатрисы была решена обратная задача интерполяцией по базе данных, определены характеристики эритроцитов и погрешности определения характеристик

Научное содержание работы

1. Постановка задачи

Подсчёт количества эритроцитов и измерение таких характеристик, как объём, площадь, форма, концентрация гемоглобина позволяют оценить состояние крови и выявить сердечно-сосудистые, наследственные и другие заболевания, оценить функциональные свойства эритроцитов. Однако в настоящий момент не существует доступного для клинической диагностики метода, позволяющего определить морфологические характеристики эритроцитов (диаметр, толщина, объём, площадь, форма, содержание гемоглобина) с высокой точностью и скоростью.

2. Современное состояние проблемы

Световой микроскоп и интерференционные методы являются сложными для использования в ежедневной диагностической практике. Кондуктометрический метод, активно использующийся в лабораторной диагностике, не позволяет оценить форму эритроцита и содержание гемоглобина в эритроцитах. Методом проточной цитометрии по анализу светорассеяния в передние и боковые углы возможно измерение объёма

сферизованных эритроцитов, но не формы и концентрации гемоглобина нативных эритроцитов.

Сканирующая проточная цитометрия (СПЦ) является перспективным подходом для полной и быстрой характеристики эритроцитов. Данный подход основывается на измерении рассеяния лазерного излучения от каждой клетки пробы с высокой скоростью (около 10^2 клеток в секунду). В связи с тем, что пространственное распределение света, рассеянного клеткой (индикатриса светорассеяния), чувствительно к морфологии (форме, размеру, показателю преломления и внутренней структуре), существует возможность восстановить характеристики измеряемых объектов по индикатрисам светорассеяния. Существенной частью метода характеристики является решение обратной задачи светорассеяния, используя параметрическую модель измеряемых клеток. Так как обратная задача светорассеяния для одиночной частицы не имеет ни аналитического, ни явного численного решения даже для сферических частиц, требуется разработать численный метод, основанный на приближённом обращении прямой задачи. При этом прямая задача должна решаться много (тысячи) раз, каждый раз требуя значительных вычислительных ресурсов, в связи с тем, что клетки крови значительно больше длины волны видимого света и имеют сложную морфологию. Поэтому выбор методов моделирования светорассеяния клеток крови с учётом точности, вычислительной сложности и требованиям к размеру оперативной памяти также является актуальной проблемой.

На предыдущем этапе проекта реализовано численное решение обратной задачи светорассеяния для эритроцитов, основанное на интерполяции по предварительно рассчитанной базе данных и оценке погрешности решения обратной задачи. Однако заявленные диапазоны характеристик эритроцитов в базе данных оказались недостаточны для всей популяции клеток. В связи с этим необходим дополнительный расчёт индикатрис светорассеяния в расширенном диапазоне характеристик.

3. Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы.

Реализовано численное решение обратной задачи светорассеяния для эритроцитов, основанное на интерполяции по предварительно рассчитанной базе данных и методе оценки погрешности решения обратной задачи в расширенном диапазоне параметров. Модель эритроцита описана пятью параметрами: диаметр d , минимальная толщина h_1 , максимальная толщина h_2 , показатель преломления n , угол ориентации относительно падающего излучения Ψ , из которых три первых параметра определяют форму частицы, показатель преломления – внутреннее содержание, а угол ориентации не представляет биологической ценности, но необходим для решения обратной задачи светорассеяния. Выбор диапазонов параметров модели основан на литературных данных, а также на результатах предыдущих этапов исследований. База данных рассчитана в диапазоне параметров, показанном в Таблице 1, и содержит 905000 записей. Расчёт осуществлён с использованием метода дискретных диполей в параллельной реализации на кластере Новосибирского Государственного Университета. Исследована зависимость погрешности решения обратной задачи от размера базы данных.

Для каждой частицы решением обратной задачи могут быть определены 5 характеристик, заданные в базе данных (d, h_1, h_2, n, Ψ), а также производные параметры (объём V , площадь S , индекс сферичности SI , спонтанная кривизна c_0 , безразмерная спонтанная кривизна c_d , концентрация гемоглобина CHC , содержание гемоглобина в эритроците HC), однозначно вычисляемые из первичных характеристик. Кроме того, могут быть вычислены погрешности определения характеристик, полученные из регрессионного анализа, а также соответствующие формы эритроцитов. Приведены результаты характеризации эритроцитов человека. Измерены морфологические характеристики эритроцитов 48 условно-здоровых доноров и пациентов с патологиями кровообращения. Для каждой индикатрисы была решена обратная задача интерполяцией по базе данных, определены характеристики эритроцитов и погрешности определения характеристик.

Параметр	Минимальное значение	Максимальное значение
Диаметр d , мкм	4.0	10.01
Минимальная толщина h_1 , мкм	0.01	7.0
Максимальная толщина h_2 , мкм	1.3	7.0
Показатель преломления n	1.005	1.2
Угол ориентации Ψ , градусы	70	90

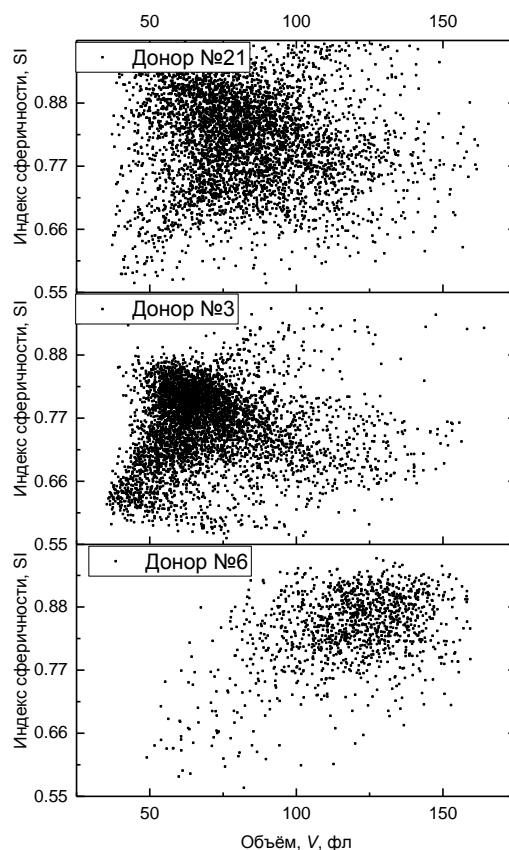
Таблица 1 Диапазоны параметров для построения базы данных индикатрис

4. Полученные результаты.

- a. Оптимизирован численный метод решения параметрической обратной задачи интерполяцией по предварительно рассчитанной базе данных, обладающий заданной точностью решения;
- b. Разработан и программно реализован численный метод решения обратной задачи светорассеяния для эритроцитов;
- c. База данных индикатрис светорассеяния расширена для характеризации эритроцитов в расширенном диапазоне параметров.

5. Иллюстрации, визуализация результатов.

На иллюстрации представлен пример характеризации трёх доноров, имеющих разные значения объёма и индекса сферичности.



Карта параметров $V \times SI$ для трёх доноров.

Эффект от использования кластера в достижении целей работы.

Некоторые из целей работы можно было бы достичь и на обычных компьютерах, но только потратив месяцы вычислений и ограничивая себя по уровню дискретизации, а значит, и по достижимой точности моделирования и решения обратной задачи. Наличие суперкомпьютера в режиме постоянной доступности принципиально упрощает все эти задачи и изменяет саму постановку задач. В частности, практически для всех задач моделирования заранее неявно предполагается, что будет достигнута хорошая точность (вследствие доступных вычислительных мощностей).

Перечень публикаций, содержащих результаты работы (если есть).

1 статья:

Andrey V. Romanov, Anastasiya I. Konokhova, Ekaterina S. Yastrebova, Konstantin V. Gilev, Dmitry I. Strokotov, Valeri P. Maltsev, Maxim A. Yurkin, Sensitive detection and estimation of particle non-sphericity from the complex Fourier spectrum of its light-scattering profile
 Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer. 235 , 317-331 (2019) DOI: 10.1016/j.jqsrt.2019.07.001, Impact Factor - 2.955 Q1 (JCR 2018)

Ваши впечатления от работы вычислительной системы и деятельности ИВЦ НГУ, а также Ваши предложения по их совершенствованию.

Не всегда хватает ресурсов. Сотрудники ИВЦ оперативно реагируют на обращения пользователей.