

## ПРИБОРОСТРОЕНИЕ, МЕТРОЛОГИЯ И ИНФОРМАЦИОННО-ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ И СИСТЕМЫ

УДК: 535.015 +57.087.1 + 004.418

### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕРАЦИИ ОПТОАКУСТИЧЕСКОГО СИГНАЛА НА РАССЕИВАТЕЛЯХ РАЗЛИЧНОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КЛЕТОК МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ *IN VIVO*

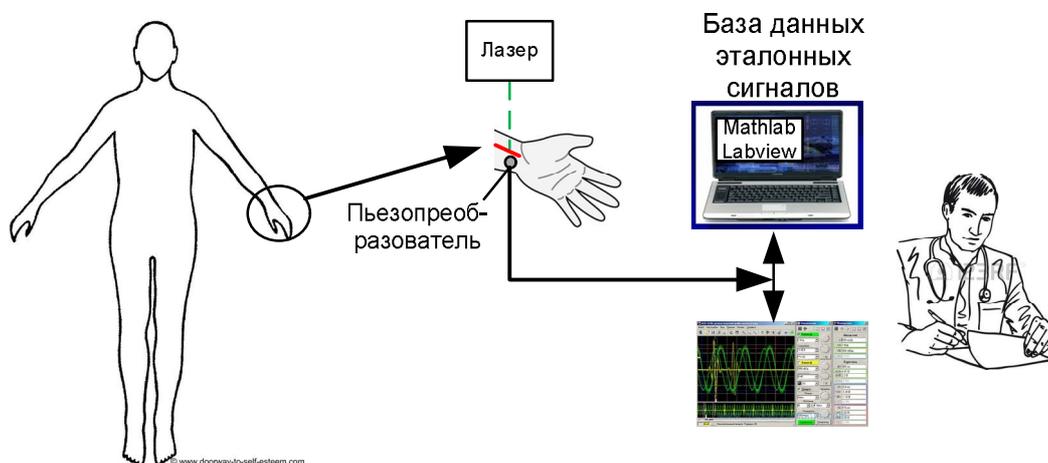
Статья поступила в редакцию 21.07.2017, в окончательном варианте – 01.10.2017.

**Кравчук Денис Александрович**, Южный федеральный университет; 347922, Российская Федерация, г. Таганрог, ул. Шевченко, 2Е,  
доцент, e-mail: Kravchukda@sfnu.ru

Генерация оптоакустического сигнала (ОАС), обусловлена локальным тепловым расширением в водных средах под воздействием лазерного излучения. Этот механизм также называется генерированием термоупругого ОАС. Представлено новое физическое объяснение сферического профиля ОАС. Используя этот профиль можно вывести сигналы, генерируемые другими геометрическими формами источника и временными профилями. Представлен ОАС, генерируемый сферической, цилиндрической и линейной формой поглотителя. Дано физическое объяснение этой сферической формы ОАС. Исследованный теоретически ОА эффект от поглотителей разной формы можно практически применить в методе проточной цитометрии *in vivo*. Показана возможность практического использования ОА методов для диагностики тканей организма на примере разработанной функциональной схемы диагностики клеток в кровотоке методом проточной цитометрии *in vivo* на основе анализа ОАС.

**Ключевые слова:** оптоакустический сигнал, сферический источник, цилиндрический источник, линейный источник, лазерный импульс, диффузия, временной профиль, дисперсия, источник-рассеиватель, диагностика, проточная цитометрия

#### Графическая аннотация (Graphical annotation)



### RESEARCH OF GENERATION OF AN OPTOACOUSTIC SIGNAL ON LENSES OF VARIOUS FORM FOR DIAGNOSTICS OF CAGES BY METHOD OF A FLOWING TSITOMETRIYA *IN VIVO*

The article has been received by editorial board 21.07.2017, in the final version – 01.10.2017.

**Kravchuk Denis A.**, Southern Federal University, 2E Schevchenko St., Taganrog, 347922, Russian Federation,  
Associate Professor, e-mail: Kravchukda@sfnu.ru

The generation of the optoacoustic signal (OAS) is caused by local thermal expansion in aqueous media under the influence of laser radiation. This mechanism is also called the generation of a thermoelastic OAS. A new physical explanation of the spherical profile of the OAS is presented. Using this profile, you can output signals generated by other geometric forms of the source and time profiles. The OAS is presented, which is generated by the spherical, cylindrical and linear form of the absorber. A physical explanation of this spherical form of the OSA is given. The theoretically OAS effect from absorb-

ers of different shapes can be practically applied in a flow cytometry method in vivo. The possibility of practical use of OA methods for diagnostics of body tissues is shown on the example of the developed functional scheme for diagnosing cells in the blood stream using the method of flow cytometry in vivo on the basis of OAS analysis.

**Key words:** optoacoustic signal, spherical source, curd source, linear source, laser pulse, diffusion, time profile, dispersion, source-scatterer, diagnostics, flow cytometry

**Введение.** Генерация оптоакустического (ОА) сигнала обычно является результатом оптического нагрева жидкости в результате поглощения оптического излучения. Возможны несколько механизмов [1, 7, 10, 13, 14, 17, 25] с различной эффективностью генерации, включая процессы поглощения (электрострикция, тепловое расширение, абляция, образование плазмы и кавитация) и неабсорбционные процессы (радиационное давление и рассеяние Бриллюэна).

Методы анализа ОА сигнала (ОАС) могут использоваться для изучения характеристик материала, для визуализации поверхности или внутренней части образца. Новое приложение - визуализация формы мягких биологических тканей и иных биообъектов и их состояния. Однако эти вопросы слабо исследованы в литературе, ранее проводимые исследования не учитывали формы поглощающих элементов в жидкости, которые являются источником формирования ОАС [7-10]. Поэтому целью данной работы является представление алгоритма построения системы проточной цитометрии для диагностики состояния крови.

**Теоретические основы используемого подхода.** Термическое расширение в жидкости, при воздействии на нее лазерным импульсом, представляет собой процесс поглощения света в ограниченном объеме с последующей тепловой релаксацией. Повышение температуры жидкости в локальном объеме вызывает напряжение, которое будет распространяться через образец (жидкость). При воздействии коротких лазерных импульсов давление пропорционально плотности поглощенной энергии. Форма переходного процесса ОАС в жидкости зависит от распределения поглощения, но в целом биполярный сигнал генерируется сферическими или цилиндрическими источниками. Начальная амплитуда сжатия акустического переходного процесса составляет около половины первоначально сформированной амплитуды. Это происходит из-за того, что половина возмущения начинает распространяться наружу от центра объема источника, а другая половина распространяется вовнутрь. В большинстве случаев этот фактор не учитывается в простых описаниях процесса. В целом акустическая амплитуда измеряется, а выходной сигнал детектора пропорционален поглощенной оптической энергии. Термоупругое расширение является наиболее доминирующим механизмом при мощности излучения ниже порога испарения. В жидкостях эффективность преобразования оптической энергии в акустическую обычно ниже  $10^{-4}$  [22].

Электрострикция - это процесс, при котором объем образца изменяется пропорционально интенсивности излучения, обусловленного поляризуемостью образца. Для относительных амплитуд электрострикционного давления и давления теплового расширения было показано [10], что для цилиндрического источника оптоакустического сигнала в таких жидкостях, как вода  $|P_{el}|/|P_{th}| \approx k(\mu_\alpha \tau_0)^{-1}$ , где  $k = 10^{-9} \text{ s/m}$ ,  $\mu_\alpha$  - коэффициент поглощения, а  $\tau_0$  - ширина импульса. Используя цилиндрическую модель в качестве приближения для других случаев, получаем, что для  $\tau_0 > 10 \text{ нс}$  и  $\mu_\alpha > 10 \text{ м}^{-1}$  электрострикционное давление пренебрежимо мало по сравнению с давлением теплового расширения.

По сравнению с твердыми телами (характеристика материалов) или газами (спектроскопия) применение оптоакустики в жидкостях мало обсуждается, за исключением исследования свойств материала [1, 7, 10, 13, 14, 17, 22, 24]

Механизм теплового расширения представляет интерес для применения в медицинской диагностике, т.к. он является неинвазивным методом исследований. Поскольку ткань имеет много характеристик, близких к свойствам воды, то генерация ОАС в водных растворах имеет большое значение для развития методов визуализации тканей и анализа состава биожидкостей [1-6].

Как модулированные, так и импульсные ОАС широко используются для определения параметров газов и жидкостей [14, 17]. Генерация ОАС в жидкостях по сравнению с твердыми телами или газами имеет два отличия: твердые частицы поддерживают распространение сдвиговых и поверхностных волн; геометрии источников-рассеивателей в большинстве случаев сильно отличаются.

В ткани импульсные ОАС могут использоваться для изображения пространственного распределения оптических поглотителей. Точная локализация (микро-) сосудистой системы должна быть возможной из-за больших оптических различий между кровью и кожей.

На основе ОАС, генерируемого однородным сферическим источником, ниже в статье выводятся необходимые формулы и обсуждаются сигналы, которые могут генерироваться несколькими сферическими и цилиндрическими источниками.

В большинстве теоретических рассмотрений генерации ОАС рассматривается одна из двух крайностей: длительность лазерного импульса  $\tau_\alpha = 1/\nu$  мала по сравнению с  $\tau_L$  временем прохождения звука по характеристической длине  $l$  источника с продольной акустической фазовой скоростью  $\nu$  или наоборот. Разработанная в [16] теория о генерации сферических оптоакустических импульсов (ОАИ) в жидкостях не учитывает  $\tau_\alpha$  и поэтому может применяться только к небольшим источникам.

Для короткого времени освещения, при сферических гауссовских источниках, эта теория была усовершенствована в [23] и затем экспериментально подтверждена. Для продолжительных световых импульсов в [18, 19] было показано, что временные профили ОАИ пропорциональны первой производной по времени лазерного импульса  $\theta(\tau)$ , т. е. ОАС пропорциональны  $\theta(\tau)$ ,  $(d/d\tau)^{1/2}(\theta(\tau))$ , и  $(d/d\tau)(\theta(\tau))$ , где  $\tau$  - запаздывающее время. Для цилиндрической формы источника в [14, 24] решались волновые уравнения с учетом длительности лазерного импульса, а также диаметра источника. Результаты решений показали, что для гауссовского временного и пространственного распределений важным параметром для временного профиля ОА-импульса является эффективное время  $\tau_e$ , связанное с  $\tau_L$  и  $\tau_\alpha$  в соответствии с соотношением

$$\tau_e = \sqrt{\tau_L^2 + \tau_\alpha^2} \quad (1)$$

где  $\tau_L$  - половина длительности импульса между  $1/e$  - точками временного распределения амплитуды,  $\tau_\alpha$  - половина времени прохождения звука между  $1/e$  - точками распределения радиальной амплитуды. Для сферической геометрии такое соотношение еще не получено аналитически. Помимо размеров источника и длительности лазерного импульса необходимо учитывать время релаксации поглощенной энергии при расчете формы ОАС. Если время релаксации является быстрым (коротким) по сравнению с длительностью лазерного импульса и временем распространения звука по диаметру источника ОАС, то время релаксации замаскировано временем распространения звука в среде и, таким образом, не наблюдается в форме ультразвуковых волн. В другом случае функция нагрева должна быть описана как комбинированная функция ширины лазерного импульса и релаксации (в частности, как свертка временного профиля лазерных импульсов и экспоненциально затухающего тепловыделения, описывающего процесс релаксации).

Для генерации ОА сигнала в газах и невязких жидкостях локальное напряжение в среде является вращательно-симметричным и поэтому может быть представлено (скалярным) избыточным давлением  $P$ . Для малых деформаций отношение напряжение-деформация характеризуется модулем объемного сжатия  $B$ , также называемым коэффициентом несжимаемости:  $P = -B\Delta_V$ , который является первым членом ряда Тейлора в  $\Delta_V$ , где  $\Delta_V$  - это изменение дилатации или дробного изменения объема  $\Delta V/V$ . Для невязких сред модуль упругости при сдвиге равен нулю, а модуль объемного сжатия  $B$  равен выражению для постоянной упругой жесткости «с» твердых материалов. Модуль объемного сжатия  $B$  связан с плотностью  $\rho$  и продольной акустической фазовой скоростью  $\nu$  в соответствии с [22] по  $B = \rho\nu^2$ . Изменение изобарного дробного объема из-за изменения температуры при воздействии лазерного импульса выражается как  $\Delta_V = \beta\Delta T$ , где  $\beta$  - коэффициент теплового объемного расширения. Для мгновенного нагрева результирующее давление  $P_0$  может быть выражено как

$$P_0 = \beta\rho\nu^2\Delta T_0 \quad (2)$$

Если нагрев индуцируется коротким лазерным импульсом, а диффузия тепла медленна по сравнению с длительностью импульса, то повышение температуры  $\Delta T$  пропорционально поглощенной плотности энергии  $E_\alpha$

$$\Delta T = E_\alpha / (\rho c_p) \quad (3)$$

и поглощенная энергия определяется лучистой плотностью мощности и коэффициентом поглощения среды в указанном месте.

Требование о малом изменении дробного объема применимости аппроксимации напряжений и деформаций первого порядка эквивалентно требованию небольшой амплитуды избыточного давления относительно гидростатического или внутреннего давления среды  $P_0$  [22]. Для воды  $P_0$  составляет около 3100 бар, и в большинстве случаев амплитуды ОАС значительно меньше.

Таким образом, необходимо разработать методику численных расчетов для сферического, цилиндрического гауссовского и линейного источника ОАС с целью практического применения при разработке метода проточной цитометрии *in*.

**Сферические источники, генерирующие ОАС.** Распределение температуры, происходящее от теплового нагрева, в момент  $t = \tau$ , представляющего собой пространственное распределение Гаусса со значением  $e^{-1}$ , расположенным при  $r = (4k_T\tau)^{1/2}$ , где  $k_T = [M^2 / c]$  - коэффициент кинематической вязкости. Это распределение использовалось в [23], чтобы описать распределение температуры при  $t = 0$  для случая лазерного нагрева некоторого конечного объема источника. Если  $E_\alpha$  представляет собой энергию лазерного импульса, поглощенную объемом источника за «короткое» время, то пространственное и временное распределение температуры после нагрева при  $t = 0$  описывается формулой

$$\Delta T(r, t) = \frac{E_\alpha}{\rho c_p \pi^{3/2} (r_0^2 + 4k_T\tau)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{r_0^2 + 4k_T\tau}\right) \quad (4)$$

При  $t = 0$  это соответствует гауссовскому распределению в пространстве  $1/e$  с радиусом  $r_0$ . Предположение о коротком лазерном импульсе подразумевает, что температурный профиль источника ОАС существенно не изменяется во время нагрева лазерным импульсом и что длительность нагрева, равная длительности лазерного импульса, намного меньше длительности генерируемого звука. Характерное время сигнала  $r_0 / v$ , и если оно намного меньше  $r_0^2 / k_T$ , то диффузия тепла медленна по сравнению с длительностью ОАС. Это приводит к минимальному значению для  $r_0$ :  $r_0 \square k_T / v = 9,3 * 10^{-11} \text{ м}$  для воды или  $6,4 * 10^{-11} \text{ м}$  для мягкой ткани [9]. Для всех практически важных случаев это будет верно. Используя эти предположения и применяя начальное распределение Гаусса по температуре, которое описывается формулой (4) при нулевом времени для сферически-симметричной геометрии, было найдено решение волнового уравнения (справедливое для малых амплитуд):

$$P(r, t) = -P_{max} \frac{\sqrt{2ev}}{r_0} \left(t - \frac{r}{v}\right) \exp\left\{-\left[\frac{v}{r_0} \left(t - \frac{r}{v}\right)\right]^2\right\}; \quad (5)$$

$$P_{max} = -P_{min} = \frac{\beta E_\alpha v^2}{(2\pi)^{3/2} \sqrt{ec_p} r_0^2 r},$$

где давление задается в виде амплитудного коэффициента  $P_{max}$ , умноженного на нормированную функцию. Эта функция эквивалентна первой производной гауссовской функции с запаздывающим временем  $t - r/v$  как переменной, состоящей, таким образом, из положительного (сжатия) импульса с последующим отрицательным (разрежение) пиком (рис. 1).

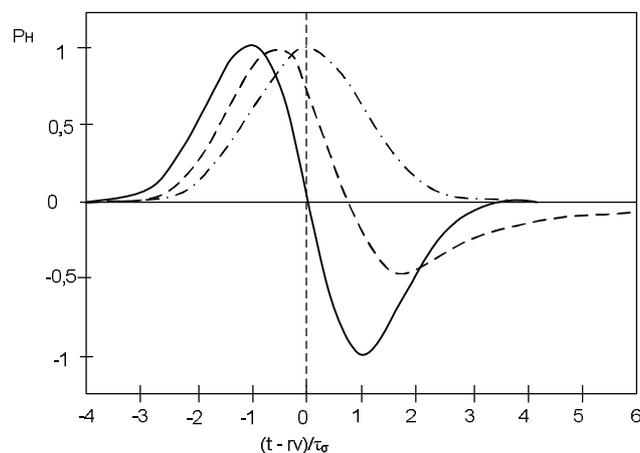


Рисунок 1 – Временные профили нормированных ОА-импульсов, генерируемых сферическим (сплошная линия), цилиндрическим (пунктирная) и плоским источником (пунктир с точкой) для временной функции дельта-импульсного нагрева. Происходит запаздывание времени прохождения звука от центра источника до точки наблюдения

Точка изгиба нормального распределения расположена в точке  $x = \sigma$ , (квадратный корень дисперсии). Пиковые амплитуды сферического ОАИ расположены при  $t = r/v \pm \tau_{pp}/2$ , где  $\tau_{pp} = 2\sigma = 2^{1/2}r_0/v$ . Таким образом, положение максимумов соответствует максимумам градиента распределения поглощения. Из этого можно сделать вывод, что ОАИ, генерируемый мгновенно нагретым сферическим источником, является абсолютно антисимметричным в зависимости от времени относительно времени прохождения звука  $t = r/v$  от центра источника до точки наблюдения. Импульс не показывает эту симметрию как функцию сферической координаты  $r$ , обусловленную зависимостью амплитуд импульсов давления от  $r^{-1}$ . Для цилиндрического источника пик сжатия имеет более широкий, но меньший по амплитуде пик разрежения.

Пик разрежения ОАИ не обусловлен охлаждением источника, поскольку диффузия тепла пренебрежимо мала по временному масштабу импульса. В работе [16] предполагали, что разрежение вызвано инерцией массы источника, в то время как многие авторы (например, в [15,21,23]) после публикации [16] вообще не учитывали физическую интерпретацию оптоакустической генерации с учетом массы.

Легко убедиться в том, что в одномерном случае (в частности, при плоском ОАИ конечной толщины, внедренном в бесконечную среду с одинаковым акустическим сопротивлением) генерируются два импульса сжатия, которые распространяются в противоположных направлениях, а инерция массы не объясняет разрежение в явном виде. С другой стороны, граничные условия для генерации ОАИ плоским, цилиндрическим или сферическим источником практически идентичны, если источник не расположен вблизи границы раздела с различным акустическим сопротивлением. Именно геометрию источника ОАС необходимо рассматривать как решающий фактор в формировании оптоакустического сигнала. В принципе, с решением волнового уравнения для временной и пространственной дельта-импульсной функции нагрева все остальные источники ОАС могут быть построены по принципу суперпозиции элементарных источников.

На рисунке 1 показаны три теоретических зависимости, характерные для различных геометрических форм источников ОАС (представлены нормированные зависимости). Сферический сигнал соответствует теории [23]. Цилиндрический сигнал численно генерируется линейным источником, состоящим из перекрывающихся гауссовских сферических источников. По отношению к сферическому сигналу для цилиндрического сигнала максимальное сжатие, точка перехода через ноль и максимальное разрежение наступают позже, а пик разрежения расширяется и уменьшается по амплитуде. Полученный результат хорошо согласуется с теорией в [21] для гауссова цилиндрического источника.

Количественные расчеты, касающиеся цилиндрических ОА волн на основе теоретических результатов, являются сложными и нецелесообразными при решении задач с изменяемой геометрией источников и размерами источника. Кроме того, распределение источников может быть представлено небольшими объемами элементарных источников, которые все вносят вклад в сигнал в точке наблюдения путем наложения (суперпозиции) отдельных сигналов. Проведенные расчеты для цилиндрического гауссовского источника ОАС показали уменьшение амплитуды и увеличение ширины импульса для соответствующих периодов спада, в то время как профиль сигнала не оказывал большого влияния на эти характеристики (для расчетов использовалась среда MATLAB и LabView). Таким образом, ОАС, генерируемый небольшим сферическим объемом источника, имеет большее значение для приложений визуализации оптоакустики, например в экспериментальной онкологии и медицинской диагностике. Анализ ОАС можно использовать для обнаружения циркулирующих клеток меланомы в крови человека и лимфатических узлах [25]. В другом исследовании ОА метод наряду с обычным ультразвуковым отображением был применен для обнаружения и стадирования тромбоза глубоких вен [20]. Преимущества - неинвазивность (при разумных дозах излучения), высокое пространственное разрешение, возможность визуализации на глубине (оптическая томография), возможность определения компонентного состава биологических тканей (при использовании нескольких длин волн), возможность использования оптических контрастов (контрастирующих веществ), наноагнетов.

**Разработка алгоритма диагностики клеток в кровотоке методом проточной цитометрии *in vivo*.** Функционально установка для диагностики клеток в кровотоке состоит из следующих частей: лазерного комплекса, персонального компьютера (ПК) с программой для записи данных, ультразвукового (УЗ) датчика с усилителем; фильтра низкой частоты (ФНЧ), подключенного к цифровому осциллографу. На рисунке 2 представлена схема метода обнаружения бактериальных клеток в кровотоке.

Блок-схема алгоритма диагностики бактериальных клеток крови методом проточной цитометрии приведена на рисунке 3.

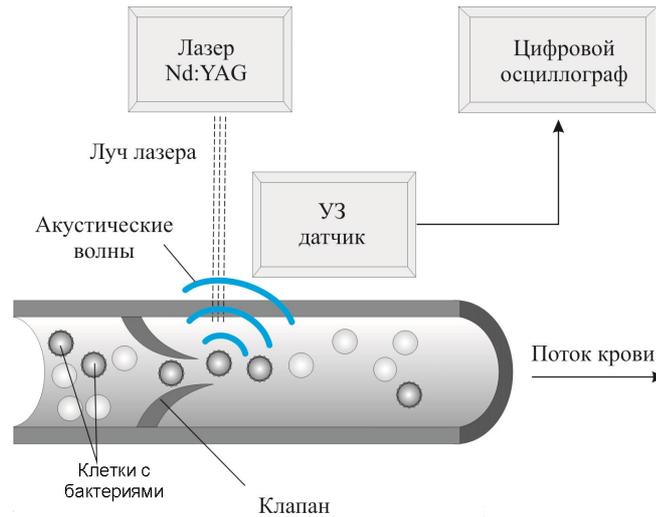


Рисунок 2 – Схема обнаружения бактериальных клеток в кровотоке

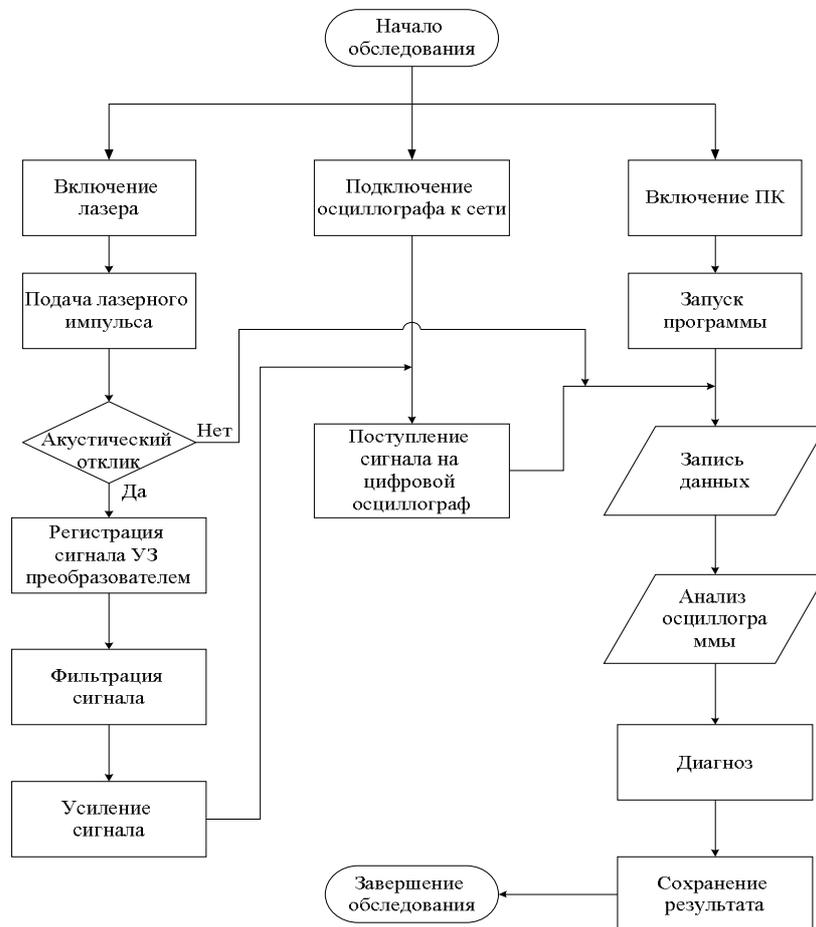


Рисунок 3 - Блок-схема алгоритма методики проведения проточной цитометрии

Реализация алгоритма проточной цитометрии начинается с одновременного запуска лазера, ПК и цифрового осциллографа, которые работают в непрерывном режиме (рис. 3). Далее лазер, с длиной волны 1064нм и длительностью импульса 84нс, частота следования импульсов 10кГц, формирует световые импульсы, направляемые на кровеносный сосуд, (например проходящий на запястье) пациента в течение 24 секунд, т.е. времени полного оборота крови по большому и малому кругам кровообращения. На прохождение через малый круг затрачивается около 1/5, а на прохождение через большой — 4/5 этого времени. В кровотоке генерируется акустический отклик, который регистрируется УЗ преобразователем

и далее проходит фильтрацию, усиление, анализ акустического отклика. Затем сигнал поступает на цифровой осциллограф, который после обработки и фильтрации, выводит его на ПК. Одновременно сигнал сверяется (сравнивается) с уже имеющейся базой эталонных ОА сигналов для крови и устанавливается диагноз. В реальном времени мы можем просматривать осциллограмму и сохранять данные, поступившие на ПК, для дальнейшей обработки и анализа акустического отклика, для сравнения с базой данных откликов с применением различных алгоритмов, в т.ч. «распознавания образов». Далее подсчитываются пики амплитуды, соответствующие акустическим откликам от скоплений бактериальных клеток, сигнал сравнивается с эталонной базой данных, затем выводится и сохраняется диагноз.

**Взаимодействие лазерного излучения с кровью и генерация ОАС.** Так как лазерный пучок характеризуется совокупностью параметров (мощностью, поляризацией, длиной волны, частотой, фазой и направлением распространения), то по изменению этих параметров можно судить о процессах, происходящих в исследуемом потоке. Если облучать лазерным импульсом биожидкость, содержащую гемоглобин, то ОАС в крови будет иметь уникальный вид, соответствующий вполне определенному количеству красных кровяных телец. Таким образом, можно оценить состав крови и количество кровяных телец (например, эритроциты лишены ядра и по форме напоминают вогнутый с двух сторон диск, диаметр которого в среднем составляет около 7-7,5 мкм). Большая часть эритроцитов (до 80 %) имеет двояковогнутую сферическую форму. Остальные 20 % могут иметь другую: овальную, чашеобразную, сферическую простую, серповидную, поэтому нами и проводились исследования генерации оптоакустического сигнала для рассеивателей различной формы (сферических, цилиндрических), при этом размеры бактерий в среднем составляют 0,5–5 мкм.

**Выводы.** 1. Найдено решение волнового уравнения при коротком лазерном импульсе, которое описано формулой (4) при нулевом времени для сферически-симметричной геометрии источника оптоакустического сигнала в жидкости. Рассчитаны профили давления оптоакустического сигнала сгенерированные сферическими, цилиндрическими и линейными источниками. Решение волнового уравнения для цилиндрически источников будет представлено в следующих публикациях.

2. Установлено, что для сферического источника интервал времени между пиками определяется длительностью лазерного импульса и временем прохождения звука через источник в направлении наблюдения.

3. Показаны возможности неинвазивного исследования характеристик форменных элементов крови и бактериальных загрязнений с помощью серий коротких лазерных импульсов, подробное описание проведенных экспериментов приведено в [4–6].

4. Предложена функциональная схема устройства и алгоритм диагностики клеток в кровотоке методом проточной цитометрии *in vivo*. Принцип диагностики состоит в том, что исследуемый поток зондируется лазерным пучком, в этом потоке измеряются параметры акустического отклика от прошедшего через среду излучения. Таким образом, описанный в данном исследовании метод возбуждения ОАС имеет большой потенциал для проведения исследований состава крови, а также для исследования биопроб взятых у пациентов.

#### Список литературы

1. Джушлина Г.Ю., Старченко И.Б. Теоретическая модель оптикоакустического эффекта в среде с наноразмерными рассеивателями. Известия ЮФУ. Технические науки. Таганрог: Изд-во ТТИ ЮФУ. 2009. № 10. С. 189-192.
2. Кравчук Д.А. Экспериментальные исследования и моделирование процесса генерации оптоакустических волн. Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона», №2 (2017). URL: [ivdon.ru/ru/magazine/archive/n2y2017/4234](http://ivdon.ru/ru/magazine/archive/n2y2017/4234)
3. Кравчук Д.А. Теоретические исследования генерации оптоакустических волн жидкости цилиндрическими поглотителями. Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона», №3 (2017). URL: <http://www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/N3y2017/4350>
4. Кравчук Д.А. Система регистрации оптоакустического эффекта в жидкости. результаты эксперимента. Успехи современной науки и образования. 2016. Т. 5. № 12. С. 131-133.
5. Кравчук Д.А. Моделирование системы регистрации акустического сигнала в результате возбуждения оптико-акустического эффекта в жидкости. // Успехи современной науки. 2016. Т. 4. № 11. С. 121-123.
6. Кравчук Д.А., Орда-Жигулина Д.В., Слива Г.Ю. Экспериментальные исследования оптоакустического эффекта в движущейся жидкости. Известия ЮФУ. Технические науки №4 (189), 2017. С. 246-254
7. Новиков Б.К., Руденко О.В., Тимошенко В.И. Нелинейная гидроакустика. Л.: Судостроение. 1981. с. 264.
8. T. Asshauer, K. Rink, and G. Delacré taz, "Acoustic transient generation by holmium-laser-induced cavitation bubbles," J. Appl. Phys. 76, 5007–5013. 1994.
9. Balageas D. L., Krapez J. C., and P. Cielo, "Pulsed photothermal modelling of layered materials," J. Appl. Phys. 59, 348–357. 1986.
10. Davies S. J., Edwards C., Taylor G. S., and S. B. Palmer, "Lasergenerated ultrasound: Its properties, mechanisms and multifarious applications," J. Phys. D 26, 329–348. 1993 .
11. Diebold G. J. and Sun T., "Properties of photoacoustic waves in one, two and three dimensions," Acustica 80, 339–351. 1994.

12. G. J. Diebold, T. Sun, and M. I. Khan, "Photoacoustic waveforms generated by fluid bodies," in *Photoacoustic and Photothermal Phenomena III*, edited by D. Bic'anic', Springer Series in Optical Sciences ~Springer, Berlin, 1992, Vol. 69, pp. 263–269.
13. Gusev V. E. and Karabutov A. A., *Laser Optoacoustics* ~American Institute of Physics, New York, 1993.
14. Hutchins D. A. and Tam A. C., "Pulsed photoacoustic materials characterization," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **UFFC-33**, 429–449, 1986.
15. Heritier J.-M., "Electrostrictive limit and focusing effects in pulsed photoacoustic detection," *Opt. Commun.* **44**, 267–272, 1983.
16. Hu C.-L., "Spherical model of an acoustical wave generated by rapid laser heating in a liquid," *J. Acoust. Soc. Am.* **46**, 728–736, 1969.
17. C. K. N. Patel and A. C. Tam, "Pulsed optoacoustic spectroscopy of condensed matter," *Rev. Mod. Phys.* **53**, 517–550, 1981.
18. Ristic V. M., *Principles of Acoustic Devices* Wiley, New York, 1983.
19. C.-Y. Kuo, M. M. F. Vieira, and C. K. N. Patel, "Transient optoacoustic pulse generation and detection," *J. Appl. Phys.* **55**, 3333–3336 ~1984.
20. A. B. Karpiouk, S. R. Aglyamov, S. Mallidi, J. Shah, W. G. Scott, J. M. Rubin, and S. Y. Emelianov, "Combined ultrasound and photoacoustic imaging to detect and stage deep vein thrombosis: Phantom and ex vivo studies," *J. Biomed. Opt.* **13**(5), 1–8 (2008).
21. Lai H. M. and Young K., "Theory of the pulsed optoacoustic technique," *J. Acoust. Soc. Am.* **72**, 2000–2007, 1982.
22. Sigrist M. W., "Laser generation of acoustic waves in liquids and gases," *J. Appl. Phys.* **60**, R83–R121, 1986.
23. Sigrist M. W. and Kneubühl F. K., "Laser generated stress waves in liquids," *J. Acoust. Soc. Am.* **64**, 1652–1663, 1978.
24. Tam A. C., "Signal enhancement and noise suppression considerations in photothermal spectroscopy," in *Photoacoustic and Photothermal Phenomena III*, edited by D. Bic'anic', Springer Series in Optical Sciences ~Springer, Berlin, 1992, Vol. 69, pp. 447–462.
25. Weight R. M., Dale P. S., and Viator J. A., "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).

#### Reference

1. Dzhuplina G.Ju., Starchenko I.B. Teoreticheskaja model' optikoakusticheskogo jeffekta v srede s nanorazmernymi rasseivateljami. [Theoretical model of the optical-acoustic effect in a medium with nanosized scatterers] *Izvestija JuFU. Tehniceskie nauki. [Izvestiya SFedU. Engineering sciences]* Taganrog: Izd-vo TTI JuFU. 2009. № 10. S. 189-192.
2. Kravchuk D.A. Jeksperimental'nye issledovanija i modelirovanie processa generacii optoakusticheskikh voln. [Experimental research and simulation of the process of generation of optoacoustic waves] *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Inzhenernyj vestnik Dona» [Electronic scientific journal «Engineering Journal of Don*, №2 (2017). URL: [ivdon.ru/magazine/archive/n2y2017/4234](http://ivdon.ru/magazine/archive/n2y2017/4234)
3. Kravchuk D.A. Teoreticheskije issledovanija generacii optoakusticheskikh voln zhidkosti cilindricheskimi poglotiteljami [Theoretical studies of the generation of optoacoustic waves of a liquid by cylindrical absorbers]. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Inzhenernyj vestnik Dona» [Electronic scientific journal «Engineering Journal of Don*, №3 (2017). URL: <http://www.ivdon.ru/magazine/archive/N3y2017/4350>
4. Kravchuk D.A. Sistema registracii optoakusticheskogo jeffekta v zhidkosti. rezultaty jeksperimenta [System for recording the optoacoustic effect in a liquid. results of the experiment]. *Uspehi sovremennoj nauki i obrazovanija [Success of modern science and education]*. 2016. T. 5. № 12. S. 131-133.
5. Kravchuk D.A. Modelirovanie sistemy registracii akusticheskogo signala v rezul'tate vzbuzhdenija optikoakusticheskogo jeffekta v zhidkosti [Modeling of the acoustic signal recording system as a result of excitation of the optoacoustic effect in a liquid]// *Uspehi sovremennoj nauki [Success of modern science and education]*. 2016. T. 4. № 11. S. 121-123.
6. Kravchuk D.A., Orda-Zhigulina D.V., Sliva G.Ju. Jeksperimental'nye issledovanija optoakusticheskogo jeffekta v dvizhushhejsja zhidkosti [Experimental studies of the optoacoustic effect in a moving fluid]. *Izvestija JuFU Tehniceskie nauki [Izvestiya SFedU. Engineering sciences]*. №4 (189), 2017. S. 246-254
7. Novikov B.K., Rudenko O.V., Timoshenko V.I. Nelinejnaja gidroakustika [Nonlinear hydroacoustics]. L.: Sudostroenie. 1981. s. 264.
11. T. Asshauer, K. Rink, and G. Delacré'taz, "Acoustic transient generation by holmium-laser-induced cavitation bubbles," *J. Appl. Phys.* **76**, 5007–5013, 1994.
8. T. Asshauer, K. Rink, and G. Delacré'taz, "Acoustic transient generation by holmium-laser-induced cavitation bubbles," *J. Appl. Phys.* **76**, 5007–5013, 1994.
9. Balageas D. L., Krapez J. C., and P. Cielo, "Pulsed photothermal modelling of layered materials," *J. Appl. Phys.* **59**, 348–357, 1986.
10. Davies S. J., Edwards C., Taylor G. S., and S. B. Palmer, "Lasergenerated ultrasound: Its properties, mechanisms and multifarious applications," *J. Phys. D* **26**, 329–348, 1993.
11. Diebold G. J. and Sun T., "Properties of photoacoustic waves in one, two and three dimensions," *Acustica* **80**, 339–351, 1994.
- 12 G. J. Diebold, T. Sun, and M. I. Khan, "Photoacoustic waveforms generated by fluid bodies," in *Photoacoustic and Photothermal Phenomena III*, edited by D. Bic'anic', Springer Series in Optical Sciences ~Springer, Berlin, 1992, Vol. 69, pp. 263–269.
13. Gusev V. E. and Karabutov A. A., *Laser Optoacoustics* ~American Institute of Physics, New York, 1993.

14. Hutchins D. A. and Tam A. C., "Pulsed photoacoustic materials characterization," IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control **UFFC-33**, 429–449, 1986.
15. Heritier J.-M., "Electrostrictive limit and focusing effects in pulsed photoacoustic detection," Opt. Commun. **44**, 267–272, 1983.
16. Hu C.-L., "Spherical model of an acoustical wave generated by rapid laser heating in a liquid," J. Acoust. Soc. Am. **46**, 728–736, 1969.
17. C. K. N. Patel and A. C. Tam, "Pulsed optoacoustic spectroscopy of condensed matter," Rev. Mod. Phys. **53**, 517–550, 1981.
18. Ristic V. M., Principles of Acoustic Devices Wiley, New York, 1983.
19. C.-Y. Kuo, M. M. F. Vieira, and C. K. N. Patel, "Transient optoacoustic pulse generation and detection," J. Appl. Phys. **55**, 3333–3336 ~1984.
20. A. B. Karpouk, S. R. Aglyamov, S. Mallidi, J. Shah, W. G. Scott, J. M. Rubin, and S. Y. Emelianov, "Combined ultrasound and photoacoustic imaging to detect and stage deep vein thrombosis: Phantom and ex vivo studies," J. Biomed. Opt. **13**(5), 1–8 (2008).
21. Lai H. M. and Young K., "Theory of the pulsed optoacoustic technique," J. Acoust. Soc. Am. **72**, 2000–2007, 1982.
22. Sigrist M. W., "Laser generation of acoustic waves in liquids and gases," J. Appl. Phys. **60**, R83–R121, 1986.
23. Sigrist M. W. and Kneubühl F. K., "Laser generated stress waves in liquids," J. Acoust. Soc. Am. **64**, 1652–1663, 1978.
24. Tam A. C., "Signal enhancement and noise suppression considerations in photothermal spectroscopy," in Photoacoustic and Photothermal Phenomena III, edited by D. Bicanic, Springer Series in Optical Sciences ~Springer, Berlin, 1992, Vol. 69, pp. 447–462.
25. Weight R. M., Dale P. S., and Viator J. A., "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).

#### РЕДАКЦИОННЫЙ КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ

Публикуемая работа фактически состоит из трех частей.

В первой из них приведен подробный теоретический материал, характеризующий предлагаемые автором подходы, основанные на использовании оптоакустических эффектов. Во второй части представлен «алгоритм диагностики клеток в кровотоке методом проточной цитометрии *in vivo*». Представляется, что схему, показанную на рис. 2 проще реализовать в аппаратах искусственного кровообращения, чем для того варианта, который показан в графической аннотации. Также не совсем понятно, почему нужно проводить исследование для «времени полного оборота крови по большому и малому кругам кровообращения». Видимо это следует понимать так, что метод позволяет обнаруживать даже единичную бактериальную клетку. Кроме того, существенно, что определение «диагноза» по акустическому отклику на основе сравнения с «базой данных откликов» носит нечеткий характер – в общем случае может быть распределение вероятностей для диагнозов, а не один диагноз. Не лишним было бы и рассмотрение (хотя бы в теоретическом плане) целесообразности использования лазеров с перестраиваемой длиной излучения – можно предположить что сравнение оптоакустических эффектов для разных длин волн позволило бы получить некоторую дополнительную информацию. Третья часть работы очень короткая и выглядит по своему содержанию несколько поверхностной. В частности не совсем понятно, как описание характеристик форменных элементов крови может быть использовано для диагностических целей.

Кроме того, представляется, что теоретические положения работы можно было бы «подкрепить» экспериментальными исследованиями на некоторых модельных жидкостях, в т.ч. содержащих объекты, которые имитируют форменные элементы крови и/или «клетки с бактериями».