

100...200 кэВ и газотермического оксидирования на воздухе при температурах 500 и 600 °С с продолжительностью 1 ч приводит к формированию структурно-гетерогенного открытопористого оксидного покрытия, способствующего эффективному приживлению имплантатов в костной ткани.

*Исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания образовательным организациям высшего образования, подведомственным Минобрнауки РФ (проект № 11.1943.2017/ПЧ).*

#### Список литературы:

1. Биосовместимые материалы / Уч. пособие. Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 544 с.
2. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. 400 с.
3. Gerasimenko A. Yu., Zhurbina N.N., Kurilova U.E., Ichkitidze L.P., Selishchev S.V., Suetina I.A., Mezentseva M.A., Russu L.I., Zar V.V., Podgaetskii V.M. Knee joint ligament implants with composite nanocoatings // Biomedical Engineering. 2016. Vol. 50. № 3. PP. 206-209.
4. Artamonov V., Klyui N., Perez-Rodriguez A., Romanyuka A., Semenovich V., Valakh M., Visotski V. Raman spectroscopy and microhardness of ion-implanted a-C:H-films // Ceramics International. 2000. Vol. 26. № 1. PP. 29-32.
5. Родионов И.В., Бутовский К.Г. Коррозионное поведение оксидных биопокровов костных титановых имплантатов, получаемых паротермическим оксидированием // Технологии живых систем. 2006. Т. 3. № 5-6. С. 74-78.
6. Родионов И.В., Бутовский К.Г. Основные функциональные свойства пароксидных биопокровов костных титановых имплантатов // Инженерная физика. 2006. № 5. С. 37-46.

7. Родионов И.В., Бутовский К.Г. Морфологические характеристики оксидных биопокровов, получаемых паротермическим оксидированием костных титановых имплантатов // Технологии живых систем. 2006. Т. 3. № 5-6. С. 66-73.
8. Feng B., Weng J., Yang B.C., Qu S.X., Zhang X.D. Characterization of surface oxide films on titanium and adhesion of osteoblast // Biomaterials. 2003. Vol. 24. № 25. PP. 4663-4670.
9. Fomin A., Dorozhkin S., Fomina M., Koshuro V., Rodionov I., Zakharevich A., Petrova N., Skaptsov A. Composition, structure and mechanical properties of the titanium surface after induction heat treatment followed by modification with hydroxyapatite nanoparticles // Ceramics International. 2016. Vol. 42. № 9. PP. 10838-10846.

*Игорь Владимирович Родионов,  
д-р техн. наук, профессор,  
Ирина Владимировна Перинская,  
канд. техн. наук, доцент,  
Любовь Евгеньевна Куц,  
канд. техн. наук, доцент,  
Владимир Владимирович Перинский,  
д-р техн. наук, профессор,  
Иван Святославович Егоров,  
студент,  
Александр Александрович Фомин,  
канд. техн. наук, доцент,  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный  
технический университет им. Гагарина Ю.А.»,  
г. Саратов,  
e-mail: afominalex@rambler.ru*

*И.Б. Старченко, Д.А. Кравчук, И.А. Кириченко*

## Прототип оптоакустического лазерного цитометра

#### Аннотация

Рассмотрен оптико-акустический эффект, который приводит к возбуждению акустических волн при поглощении переменного светового потока. Этот метод вызывает интерес с точки зрения прикладного использования в области медико-биологических измерений как перспективный неинвазивный метод диагностики биообъектов. Приведены результаты эксперимента по возбуждению оптоакустического сигнала в жидкости с помощью лазера для лазерной диагностики потока. Разработан алгоритм методики проведения проточной цитометрии.

#### Постановка задачи

Принцип диагностики состоит в том, что исследуемый поток зондируется лазерным пучком, в котором измеряются параметры прошедшего через среду излучения. 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.

Рассмотрим генерацию звука лучом лазера, падающим на плоскую жесткую или мягкую границу раздела сред, из поглощающей среды в поглощающую. При малой интенсивности звука можно воспользоваться линеаризованными уравнениями гидродинамики, которые вместе с уравнением баланса энергии приводят к следующему основному уравнению задачи для избыточного давления [1], [2]:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = \frac{\beta}{c_p} \frac{\partial H}{\partial t},$$

где  $c_0$  – скорость звука;  $\beta$  – коэффициент теплового расширения среды;  $c_p$  – удельная теплоемкость единицы массы;  $H$  – энергия, выделяющаяся в единице объема среды в единицу времени;  $H(t, z) = \alpha I_0 e^{-\alpha z} e^{-i\omega t}$ , где  $\alpha$  – коэффициент поглощения света;  $I_0$  – интенсивность световой волны, падающей на границу раздела;  $\omega$  – частота модуляции. Если влиянием теплопроводности мы пренебрегаем, то решение рассматриваемой задачи можно написать в виде

$$p = \frac{1}{4\pi} \int_V \frac{\beta}{c_p} \frac{\partial H}{\partial t} G(R, R') dV',$$

где  $G(R, R')$  – функция Грина.

Генерация звука происходит за счет теплового расширения нагреваемых оптическим излучением участков среды. При увеличении плотности энергии, выделившейся в веществе, становятся существенными эффекты, обусловленные возрастанием скорости расширения нагреваемого объема среды, а также изменения термодинамических параметров вещества в процессе действия лазерного излучения. При дальнейшем росте плотности энергии развиваются более сложные процессы генера-

ции звука, связанные с фазовыми переходами и оптическим пробоем.

Будем считать, что коэффициент поглощения света  $\mu$  много больше коэффициента рассеяния, и предположим, что диффузией тепла можно пренебречь [3].

В этом случае среда нагревается согласно уравнению

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\mu}{\rho c_{y\partial}} I(r),$$

где  $\rho$  – плотность среды;  $c_{y\partial}$  – удельная теплоемкость среды;  $I(r)$  – интенсивность света в среде.

Теория возбуждения звука в жидкостях при поглощении импульсного оптического излучения внутри среды описана в [4]-[6]. Приведем выражение для максимального давления в звуковом импульсе в предположении сферической симметрии

$$P_m \approx \frac{3E_n \beta c}{16\pi\tau R R_0 J c_p},$$

где  $E_n$  – поглощенная энергия;  $\beta$  – коэффициент теплового расширения;  $c$  – скорость звука в жидкости;  $\tau$  – длительность импульса излучения;  $R$  – расстояние от центра сферы до точки наблюдения;  $R_0$  – радиус фокальной области;  $c_p$  – удельная теплоемкость;  $J$  – механический эквивалент теплоты. Формула получена при следующих основных предположениях: жидкость считается невязкой; теплопроводность не учитывается; испарения нет; импульс воздействующего лазерного излучения является прямоугольным. Рассмотрим теперь возбуждение звука при поглощении излучения внутри среды, когда вся поглощенная энергия мала и вещество не испаряется. В этом случае генерация звука происходит из-за расширения быстро нагретого объема вещества и формула примет следующий вид [5]:

$$P_m > \frac{3E\beta c}{8\pi\tau R_0 r c_p}.$$

Полная поглощенная энергия должна быть меньше критической (для воды 2260 Дж/см<sup>3</sup> [3]), соответствующей полному испарению. Для численных оценок  $\tau = 84$  нс;  $R_0 = 3 \cdot 10^{-2}$  см; расстояние до точки наблюдения  $r = 0,02$  м;  $c = 1500$  м/с;  $\beta = 1,4 \cdot 10^{-4}$  град<sup>-1</sup>;  $c_p = 4,18$  Дж/г·град. Используя формулу, получим  $P_m > 390$  кПа.

### Обсуждение результатов эксперимента

Результаты экспериментальных исследований оптоакустического эффекта, полученные авторами на модельных суспензиях нанотрубок и нановолокон, были представлены в [7]. Разработанная экспериментальная установка по исследованию

оптоакустического эффекта в жидких средах в присутствии нанотрубок и нановолокон также подробно описана в [7]-[10]. Установка включает в себя две части: источник лазерного излучения и широкополосный приемный акустический тракт.

Измерительная установка была построена, как описано ранее [7]-[13], с использованием лазера, модель LIMO 100-532/1064-U, на основе Nd:YAG-лазера с фиксированной длиной волны 1064 нм, длительностью импульса 84 нс и энергией в импульсе, которая могла задаваться программно в диапазоне 0,1...100 Вт. Значение частоты следования импульсов лазера составляло 10 кГц.

На рис. 1 приведена кювета, наполненная жидкостью, которая расположена в универсальном лазерном комплексе «LIMO», состоящем из двух твердотельных Nd:YAG-лазеров, работающих в инфракрасном диапазоне с длиной волны 1062 нм.

На поверхность биожидакости падает лазерный луч (рис. 1). Жидкость приводится в движение с помощью насоса, через трубки поступает в кювету, где на движущийся поток воздействует лазер. Действие света на вещество вызывает возмущение среды, сопровождающиеся излучением звука.

Расстояние от лазерного пятна до ультразвукового преобразователя составляло 1 см. Сигнал, принятый ультразвуковым преобразователем, усиливался и записывался с помощью системы графического программирования и последовательного соединения функциональных блоков на блок-диаграмме в среде Labview фирмы «National Instruments». Блок-схема программы приведена в [12], [13]. Энергия светового импульса не превышала 0,5 мДж. Большие энергии могут приводить, к нагреву образцов жидкостей, что может негативно сказываться на биожидакостях и приводить к повреждению ткани.

Приемник представляет собой пьезочувствительный элемент из пьезокерамики. Полоса регистрации приемного тракта не превышает 5 МГц при чувствительности приемника 5 мкВ/Па. Результат формирования оптико-акустического сигнала в однородной среде показан на рис. 2.

В результате воздействия лазера на жидкость наблюдается термооптическое возбуждение звука, которое мы регистрируем широкополосным ультразвуковым преобразователем, помещенным в кювету с исследуемой модельной жидкостью.

Полученные результаты экспериментальных исследований дополняют результаты [7]-[9] и позволяют сделать вывод о формировании высокочастотных гармоник оптико-акустического сигнала в однородной среде; зарегистрированный сигнал представлен на рис. 3. По результатам экспериментов после обработки был построен спектр оптико-акустического сигнала

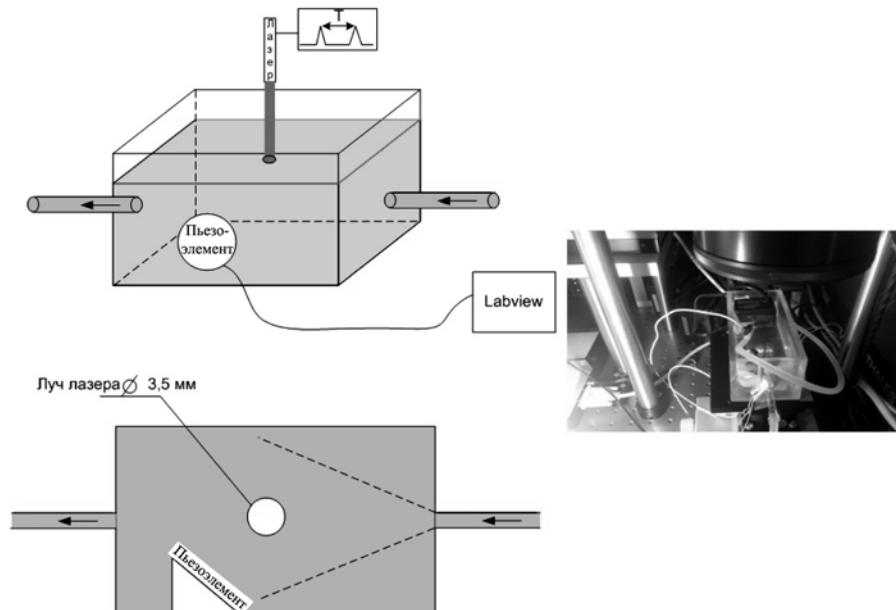


Рис. 1. Основные узлы системы: лазер; система регистрации и записи сигнала Labview; PZT – пьезокерамический преобразователь

ла в неподвижной жидкости и в движущейся жидкости. Жидкость приводилась в движение с помощью насоса.

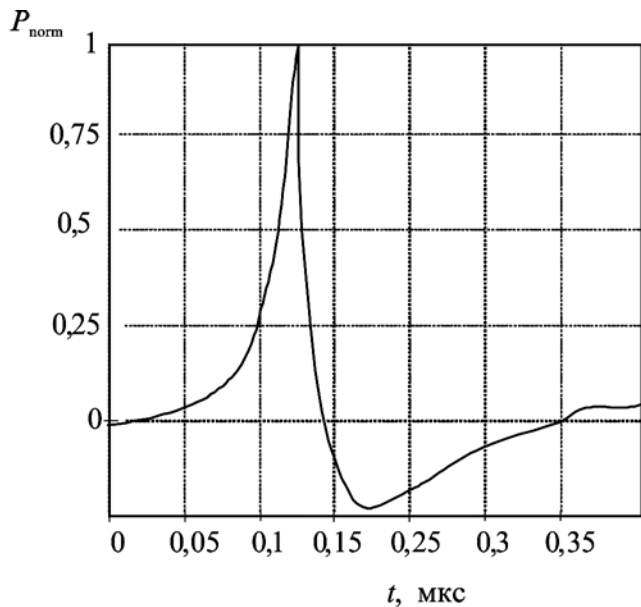


Рис. 2. Оптоакустический сигнал

На рис. 3 приведен амплитудно-частотный спектр ОА-сигнала, построенный для случаев воздействия лазерного луча на неподвижную и движущуюся жидкость; сплошной линией показан спектр сигнала в неподвижной жидкости, пунктиром показан спектр сигнала движущейся жидкости. В результате нами было замечено, что при скорости жидкости свыше 100 мл/мин наблюдалось снижение амплитуды оптоакустического сигнала вследствие воздействия потока на область теплового расширения среды при поглощении светового импульса лазера в месте образования опто-акустического сигнала. Насос, с помощью которого жидкость приводилась в движение, позволял менять скорость прокачки от 10 до 500 мл/мин. Также мы наблюдали спад амплитуды регистрируемого сигнала в движущейся жидкости за счет движения частиц жидкости, интерференции и охлаждения участков жидкости, на которую действует лазер. Полученные результаты экспериментальных исследова-

ний, представленные на рис. 2 и 3, дополняют результаты, полученные ранее в [1], [4], [9], [11].

### Разработка алгоритма диагностики клеток в кровотоке методом проточной цитометрии *in vivo*

Функционально установка для диагностики клеток в кровотоке состоит из следующих частей: лазерного комплекса, ПК с программой для записи данных, УЗ-датчика с усилителем и ФНЧ, подключенного к цифровому осциллографу.

Алгоритм обследования начинается с одновременного запуска этих частей. ПК и цифровой осциллограф работают в непрерывном режиме. Далее лазер формирует световые импульсы, направленные на кровеносный сосуд пациента в течение 24 с – времени полного оборота крови. При наличии бактериальных клеток с наночастицами в кровотоке генерируется акустический отклик, который регистрируется УЗ-преобразователем и далее проходит фильтрацию и усиление. Далее сигнал поступает на цифровой осциллограф, который формирует осциллограмму и выводит ее на ПК. В реальном времени мы можем просматривать осциллограмму и сохранять данные, поступившие на ПК, для дальнейшей обработки и анализа. Далее подсчитываются пики амплитуды, соответствующие акустическим откликам от скоплений наночастиц на бактериальных клетках, выводится и сохраняется диагноз. На рис. 4 представлена блок-схема алгоритма проведения обследования методом проточной цитометрии.

Таким образом, описанный в данном исследовании метод возбуждения опто-акустического сигнала имеет большой потенциал для исследований и измерения кровотока внутри сосудов. Если облучать лазерным импульсом биожидкость, содержащую гемоглобин, то опто-акустический сигнал в крови будет иметь уникальный вид, соответствующий вполне определенному количеству кровяных телец; таким образом можно оценить состав крови и количество кровяных телец.

Излучая лазерные импульсы, с течением времени можно отследить движение эритроцитов вдоль сосуда по изменению оптоакустического сигнала в биожидкости. Например, при известном оптическом поглощении гемоглобина, в зависимости от длины поглощаемого света, можно подсчитать количество гемоглобина. Если использовать углеродные нанотрубки, которые имеют сильную адгезию к бактериальным клеткам, наблюдается повышение уровня акустического сигнала, что свидетельствует о наличии бактериальных (или других больных) клеток в кровотоке.

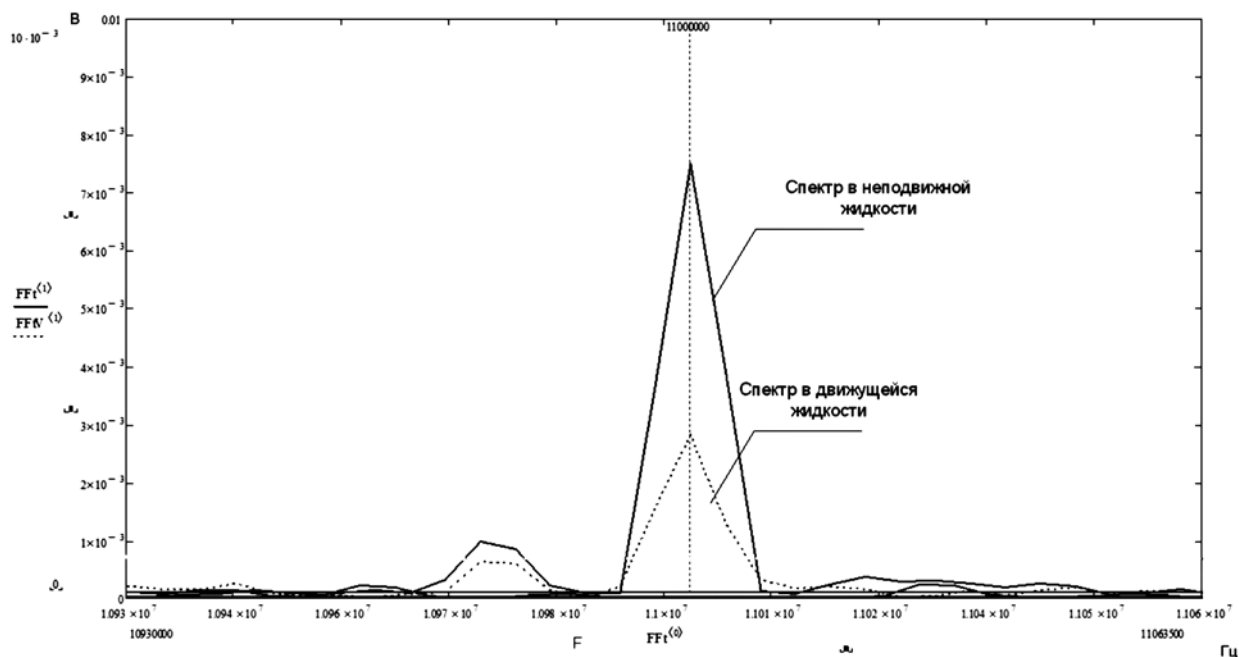


Рис. 3. Частотный спектр сигналов в жидкости: сплошная линия – неподвижная жидкость; пунктирная линия – движущаяся жидкость

Список литературы:

1. Beard P. Biomedical photoacoustic imaging // Interface Focus. 2011. Vol. 1. PP. 602-631.
2. Ляшнев Л.М. Лазеры в акустике // УФН. 1987. Т. 151. № 3. С. 479-527.
3. Гусев В.Э., Карабутов А.А. Лазерная оптоакустика. – М.: Наука, 1991. 304 с.
4. Тучин В.В. Оптическая биомедицинская диагностика. – Физматлит, 2007. 511 с.
5. Карабутов А.А., Пеливанов И.М., Подымова Н.Б., Скипетров С.Е. Измерение оптических характеристик рассеивающих сред опико-акустическим методом // Квантовая электроника. 1999. Т. 29. № 3. С. 215.
6. Грашин П.С., Карабутов, А.А., Пеливанов И.М., Подымова Н.Б. Измерение оптических характеристик рассеивающих сред по временному профилю опико-акустического сигнала // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2001. № 2. С. 39-42.
7. Старченко И.Б., Малоков С.П., Орда-Жигулина Д.В., Саенко А.В. Измерительный комплекс для лазерной диагностики биообъектов с использованием наночастиц на базе LIMO100 // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. 2013. № 2 (22). С. 166-172.
8. Джуплина Г.Ю., Старченко И.Б. Система и методика исследования наноразмерных артефактов в кровотоке // Известия ЮФУ. Технические науки, 2010. № 8. С. 61-64.
9. Джуплина Г.Ю., Старченко И.Б. Теоретическая модель опико-акустического эффекта в среде с наноразмерными

- рассеивателями // Известия ЮФУ. Технические науки. 2009. № 10. С. 189-192.
10. Кравчук Д.А., Кириченко И.А., Орда-Жигулина Д.В. Обзор методов использования наноразмерных объектов в биомедицинских исследованиях // Научные труды SWorld. 2015. Т. 5. № 4 (41). С. 24-27.
11. Кравчук Д.А. Система регистрации акустического сигнала в результате возбуждения опико-акустического эффекта в жидкости / В сб.: Проблемы автоматизации. Региональное управление. Связь и автоматика (Паруса-2016). Сборник трудов V Всероссийской научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, 2016. С. 116-119.
12. Кравчук Д.А. Система регистрации оптоакустического эффекта в жидкости. Результаты эксперимента // Успехи современной науки и образования. 2016. Т. 5. № 12. С. 131-133.
13. Кравчук Д.А. Моделирование системы регистрации акустического сигнала в результате возбуждения опико-акустического эффекта в жидкости // Успехи современной науки. 2016. Т. 4. № 11. С. 121-123.

Ирина Борисовна Старченко,  
 д-р техн. наук, профессор, директор,  
 ОКБ «Ритм» Южного федерального университета,  
 Денис Александрович Кравчук,  
 канд. техн. наук, доцент,  
 Игорь Алексеевич Кириченко,  
 канд. техн. наук, доцент,  
 кафедра электрогидроакустической и медицинской техники,  
 ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Таганрог,  
 e-mail: Kravchukda@sfnedu.ru

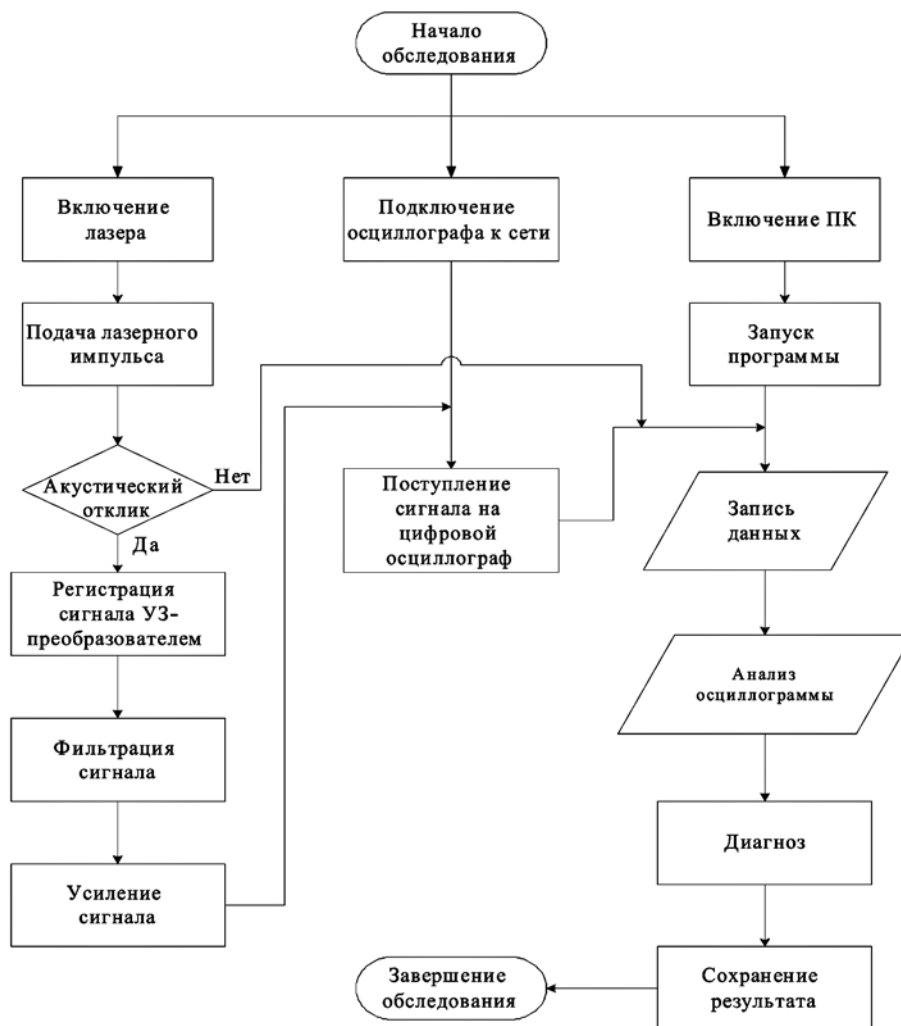


Рис. 4. Блок-схема алгоритма методики проведения проточной цитометрии