

На правах рукописи



Кравчук Денис Александрович

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ
ЭРИТРОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ОПТОАКУСТИЧЕСКОГО
ЭФФЕКТА И РАЗРАБОТКА БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА**

Специальность: 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского
назначения»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Таганрог – 2023

Работа выполнена на кафедре электрогидроакустической и медицинской техники в Институте нанотехнологий, электроники и приборостроения ФГАУ ВО «Южный федеральный университет».

Научный консультант: **Чернов Николай Николаевич**, доктор технических наук, профессор, Южный федеральный университет Институт нанотехнологий электроники и приборостроения г. Таганрог.

Официальные оппоненты: **Зимняков Дмитрий Александрович**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой физики ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»

Пересёлков Сергей Алексеевич доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой Математической физики и информационных технологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Филист Сергей Алексеевич доктор технических наук, профессор кафедры «Биомедицинская инженерия» ФГБОУ ВО «Юго-западный государственный университет» (ЮГЗУ).

Защита диссертации состоится 12.10. 2023 г. в 14⁰⁰ на заседании диссертационного совета ЮФУ801.02.04 техническим наукам при ИНЭП ЮФУ по адресу Ростовская область, г. Таганрог, ул. Шевченко, д. 2, "Точка кипения" ИТА ЮФУ.

Отзыв на автореферат в 2-х экз., заверенный печатью учреждения с указанием ФИО (полностью) лица, представившего отзыв, ученой степенью, наименованием организации и его должности, почтового адреса и e-mail просим направлять учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ801.02.04 по адресу: 347922, Ростовская область, г. Таганрог, ул. Шевченко, д. 2, ЮФУ, ИНЭП, корпус «Е», лаб. Е-301.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. Ю.А. Жданова Южного федерального университета по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зогре, 21Ж и на сайте по ссылке: <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1317418/>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Марченко Б.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Эритроциты обладают уникальными свойствами, влияющими на кровоток, а именно агрегируемостью, деформируемостью и адгезией к эндотелиальным клеткам, которые играют важную роль в кровотоке. При нормальных условиях, эритроциты рассредоточены, они достаточно деформируемы, чтобы обеспечить перфузию тканей, но при патологических состояниях, связанных с состояниями пониженного кровотока, повышенным содержанием компонентов плазмы или измененными свойствами эритроцитов (гемоглобинопатии, окислительный стресс, воспаление, диабет), текучесть эритроцитов ухудшается, эти изменения и представляют опасность для кровообращения. Одно из наиболее распространенных осложнений серповидно-клеточной анемии возникает, когда деформированные эритроциты слипаются вместе, блокируя крошечные кровеносные сосуды и вызывая сильную боль и отек в пораженных частях тела. Выработка чрезмерного количества эритроцитов (полицитемия) приводит к повышению содержания всех кровяных телец, что несёт опасность тромбов. Малярия – поражение красных кровяных телец внутренними паразитами, после чего эритроциты начинают лопаться, и ухудшается общее состояние.

В последние годы использование оптоакустического эффекта в биомедицине вызывает большой интерес. Это связано с требованиями в этой области к диагностическим экспресс анализам в реальном времени, которые обеспечивают эффективные результаты исследований для принятия терапевтических решений.

Использование биомедицинской оптики имеет ряд важных применений в диагностике и терапии, это происходит из-за высокого контраста оптической абсорбции хромофоров ткани. Высокий эндогенный контраст является основным преимуществом методов оптической диагностики по сравнению с другими методами диагностики, такими как ультразвукография. Использование только оптической технологии диагностики имеет ограничение, связанное с пределом разрешения из-за сильного рассеяния света в тканях на глубинах, превышающих предел оптической диффузии. Оптоакустическая диагностика основана на регистрации сформированных ультразвуковых волн в биологических пробах посредством поглощения коротких оптических импульсов на основе, термоупругого механизма.

Использование нано- и микрочастиц, сильно поглощающих световые волны применяют для оптоакустической диагностики патологий,

опухолевых клеток, при этом основой метода является высокая чувствительность оптоакустического метода к изменениям поглощения света.

Исследования в области оптоакустической диагностики биологических тканей проводила группа авторов А.А. Карабутов, Т.Д. Хохлова, И.М. Пеливанов. Саватеева Е.В., Карабутов А.А. с соавторами исследовали возможность создания комбинированной антенны для оптико-акустической и лазерной ультразвуковой томографии биологических сред. Исследования оптоакустического преобразования в суспензиях с расчетом кавитационного вклада проводили С.В. Егеров, О.Б. Овчинников, А.В. Фокин. Возможность определения эндотоксинов с помощью фотоакустической спектрометрии исследовала группа авторов Н.В. Орлова, А.В. Брусничкин, А.В. Фокин, О.Б. Овчинников, М.А. Проскурин, С.В. Егеров. Авторами рассмотренных исследований не проводились клеточные моделирования биологических тканей, с подсчетом клеток и обнаружением внутриклеточных неоднородностей (инфекций) оптоакустическим методом.

Количественный анализ оптических свойств биологических сред дает необходимую физиологическую информацию для эффективной диагностики. В настоящее время наиболее часто используемые методы определения оптических свойств на основе инвазивных процедур и автономного анализа *in vitro*, основанных на затухании с использованием спектрофотометрии, коэффициента отражения, флуоресцентной спектроскопии, рамановской спектроскопии. Потенциальные преимущества оптоакустического метода заключаются в простоте реализации и помогут ускорить время принятия терапевтического решения. Таким образом, оптоакустические методы являются перспективными в области исследования состава крови, а именно установления уровня гематокрита, определения процента агрегации эритроцитов и др. В работе разработаны численные методы моделирования этих процессов с экспериментальным подтверждением.

Немаловажным достоинством оптоакустических методов является возможность обнаружения внутриэритроцитарных инфекций в пробах крови без использования прибороемких лабораторных исследований. С помощью наноконтрастных агентов, которые имеют большое поглощение оптического излучения, оптоакустическим методом возможно определение наличие опухолевых частиц в составе образца. В результате исследования особенностей оптоакустического эффекта в присутствии поглотителей разной формы в работе продемонстрирована модель определения патологий формы развития эритроцитов до форм стоматоцитов. Таким образом, теоретические и экспериментальные исследования и разработка принципов

диагностики эритроцитов с помощью оптоакустических методов является перспективной научно-технической задачей для разработки новых биотехнических систем экспресс-анализа.

Решена научная проблема, имеющая важное социально-экономического значение, посвященная разработке нового вида экспресс-диагностики крови, дающего широкий спектр диагностических показателей при минимальном времени анализа с возможностью интеграции в сегмент электронного здравоохранения в рамках цифровизации экономики страны

Цель диссертационной работы заключается в развитии принципов методологии аналитической диагностики форменных элементов крови на основе оптоакустического эффекта и построение системы экспресс анализа, позволяющей получить качественно новые результаты для определения уровня гематокрита, агрегации и кислородонасыщения эритроцитов, обнаружения внутриэритроцитарных инфекций и патологий формы эритроцитов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи исследования**:

1. Теоретически исследовать процесс оптоакустического преобразования энергии оптического излучения в присутствии эритроцитов разной степени агрегации. Сформировать модельную картину распределения эритроцитов в жидкости в зависимости от гематокрита.

2. Теоретически исследовать способ определения степени насыщения кислородом биологических тканей с помощью оптоакустического метода. Разработать модели пространственной организации случайно распределенных смесей оксигенированных и дезоксигенированных эритроцитов в двумерном пространстве.

3. Провести теоретические исследования модели обнаружения внутриэритроцитарной инфекции малярийного паразита с использованием оптоакустического метода на различных длинах волн оптического излучения.

4. Разработать математическую модель взаимодействия лазерного излучения с клетками содержащими наночастицы для увеличения контраста акустического сигнала в крови.

5. Экспериментально исследовать процесс лазерного возбуждения акустических импульсов в пробах крови и модельных биологических средах при измерении гематокрита и кислородонасыщения, для валидации предложенных моделей. Разработать модельные биологические жидкости на основе синтезированных полистирольных микросфер и дисков как моделей эритроцитов с соответствующими размерами и теплофизическими параметрами.

6. Разработать методику и алгоритм диагностики жидких биологических сред оптоакустическим методом.

7. Разработать принципы построения системы экспресс-анализа форменных элементов крови.

8. Разработать алгоритм восстановления изображения форменных частиц крови путем преобразования оптоакустического сигнала на основе нейронных сетей.

Объект исследования – форменные частицы крови человека, оптоакустический эффект от их взаимодействия с лазерным излучением.

Предметом исследования являются форменные элементы крови человека, в частности, эритроциты, обнаружение патологий форм эритроцитов и внутриэритроцитарных инфекций, определение уровня их агрегации и кислородонасыщения.

Методы исследования.

Для решения поставленных научно-исследовательских задач в работе использовались методы обработки сигналов, системного анализа, математической статистики. При математическом моделировании в качестве инструментария использовалась среда Matlab R2017a. В ходе проведения экспериментов запись оптоакустического сигнала осуществлялась с помощью модульного измерительного комплекса NI PXI 1042Q, для которого была разработана структурная схема "виртуального" прибора на базе LabVIEW.

Научная новизна работы. В рамках диссертационной работы были получены следующие основные результаты, обладающие научной новизной.

1. Разработаны математические модели оптоакустического преобразования оптического излучения в присутствии неагрегированных и агрегированных эритроцитов с установлением степени агрегации, а также с учетом кислородонасыщения и дезоксигенации эритроцитов в крови, с использованием метода Монте-Карло, включающие:

- теоретическую модель распределения эритроцитов в зависимости от гематокрита;
- алгоритм построения компактных кластеров для моделирования процесса агрегации эритроцитов, сформированы модельные образцы биологических тканей с различной степенью агрегации и размерами агрегатов;
- алгоритм для моделирования крови, состоящей из оксигенированных эритроцитов и дезоксигенированных эритроцитов;
- исследованы профили акустических сигналов и спектральных плотностей мощности, сформированных в результате оптоакустического эффекта.

- расчет спектральной плотности мощности позволяет установить уровень гематокрита, провести подсчет количества неагрегированных эритроцитов, установить уровень агрегации и кислородонасыщения оптоакустическим методом;

- разработана теоретическая модель оценки здоровых и инфицированных эритроцитов с разными стадиями поражения соответствующими нормальным, кольцевым, трофозоитовым и шизонтным стадиям;

- разработан метод выявления внутриэритроцитарного развития малярийного паразита с использованием оптоакустического эффекта;

- установлено, что наличие эндоцитозных наночастиц в концентрации до $20 \cdot 10^4$ наночастиц/клетка позволяет увеличить глубину обнаружения сформированного оптоакустического сигнала до 12 мм;

- экспериментально установлено высокая корреляция между измеренным фактическим гематокритом крови, полученным в лабораторных условиях и измеренным оптоакустическим методом $R^2 = 0,92$, при этом систематическая ошибка $\langle \Delta \rangle = 4,1\%$ и стандартное отклонение $SD = 2\%$. Корреляция между измерением оптоакустическим методом и фактическим кислородонасыщением составила $R^2 = 0,96$.

2. Теоретически исследован оптоакустический эффект в модельной биологической жидкости с использованием разработанных поглотителей моделей форм эритроцитов, включающий:

- двухмерную модель изменения формы эритроцитов;

- моделирование пространственного распределения двояковогнутых эритроцитов при условии не перекрытия частиц;

- рассчитанные акустические сигналы и спектральные плотности мощности для гематокрита 45% с эритроцитами сферической и двояковогнутой формы позволяют определить изменения формы эритроцитов на ранних стадиях.

3. Разработан метод экспресс-диагностики состояния форменных элементов на основе оптоакустического эффекта, включающий:

- разработку двухлучевой системы экспресс анализа форменных элементов крови, отличающуюся наличием двух источников лазерного излучения на различных длинах волн (532 нм и 1064 нм), позволяющую визуализировать исследуемые образцы ткани по результатам измерения оптоакустических сигналов;

- программы для обработки и отображения информации системы экспресс анализа для персонального компьютера (зарегистрированные в Роспатент, заявка № 2023610836) и отличающаяся наличием приложения для мобильных устройств (ОС Android) для получения услуг мобильной медицины;

- алгоритм восстановления изображения при оптоакустическом преобразовании сигнала на базе нейронных сетей, позволяющий реконструировать оптоакустическое изображение по акустическому сигналу, полученному от агрегированных эритроцитов и от эритроцитов, имеющих зараженные стадии малярии. Проведено ускорение расчетов, с помощью открытого кода, на основе распараллеливания задач графическим ускорителем на плате GPU (графического ускорителя), отличающаяся ускорением расчетов в несколько раз в сравнении с CPU.

Практическая значимость диссертационной работы.

1. Разработана методика установления уровней гематокрита и агрегации форменных частиц на основе исследований оптоакустического эффекта в присутствии неагрегированных и агрегированных моделей эритроцитов, а также методика установления уровня кислородонасыщения и дезоксигенации эритроцитов.

2. Разработан алгоритм моделирования образцов крови с агрегированными и единичными эритроцитами с помощью компактных кластеров.

3. Разработана методика исследования оптоакустического сигнала для обнаружения внутриэритроцитарных инфекций на ранних стадиях на примере моделирования трех фаз заражения малярийным паразитом.

4. Разработана методика увеличения контраста и глубины формирования акустического сигнала при оптоакустическом эффекте в присутствии наночастиц. Установлено, что при использовании наночастиц в концентрации до $20 \cdot 10^4$ наночастиц/клетка позволяет увеличить амплитуду акустического сигнала, глубину прозвучивания исследуемого материала и соответственно обнаружения сформированного оптоакустического сигнала до 12 мм.

5. Предложен метод трехмерного моделирования изменения формы эритроцитов для регистрации патологических форм оптоакустическим методом.

6. По результатам экспериментальных измерений значений гематокрита в крови человека установлена высокая корреляция между измерением оптоакустическим методом и фактическим гематокритом крови, измеренным в лабораторных условиях составила $R^2 = 0,92$. Корреляция между измерением оптоакустическим методом и фактическим кислородонасыщением составила $R^2 = 0,96$.

Установлено, что точность измерения оптоакустическим методом гематокрита и кислородонасыщения в крови и на модельных полистирольных дисках приближается к точности измерений инвазивными методами.

7. Разработана структура построения биотехнической системы экспресс-анализа состава крови с помощью оптоакустического метода. Разработан алгоритм восстановления изображения форменных частиц крови на основе оптоакустического сигнала с помощью нейронных сетей. Разработано и зарегистрировано в Роспатент приложение для ПК «Система оптоакустического анализа и диагностики жидкостей (биожидкостей)» № 2023611761 приложения для ПК и мобильных телефонов (ОС Android) для реализации удаленной связи пациент/доктор.

Положения, выносимые на защиту.

1. Исследования оптоакустического преобразования энергии оптического диапазона в присутствии сферических источников в биологической среде при различных уровнях оптического воздействия.

2. Математическая модель оптоакустического преобразования в присутствии агрегированных и не агрегированных эритроцитов, позволяющая оценить степень агрегации и уровень гематокрита.

3. Результаты решения задачи математического моделирования оптоакустического эффекта в присутствии эритроцитов с учетом их кислородонасыщения и дезоксигенации, позволяющие определить уровень кислородонасыщения крови и обнаружить внутриэритроцитарные инфекции.

4. Трехмерное моделирование форм эритроцитов, позволившее установить различие оптоакустического отклика от сферических и двояковогнутых поглотителей в модельной биологической жидкости для раннего обнаружения патологий формы эритроцитов.

5. Результаты экспериментальных исследований процесса лазерного возбуждения акустических импульсов в биологических и модельных средах в присутствии полимерных микрообъектов для целей диагностики оптоакустическим методом.

6. Принципы построения системы экспресс-анализа форменных элементов крови.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность результатов подтверждается соответствием результатов теоретических исследований данным экспериментов, а также теоретическим расчетам и экспериментальным данным, полученным в работах других авторов; обработкой большого массива данных в среде Matlab.

Полученные научные результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения, а именно: Приборы и аппаратно-программные комплексы лабораторного анализа;

Технические средства и системы, обеспечивающие повышение точности медицинской диагностики, воспроизводимости и сопоставимости результатов биомедицинских исследований; Метода, модели и алгоритмы, включая распознавание образов, для медицинских информационных и интеллектуальных систем обеспечивающих повышение эффективности медико-биологических исследований и врачебных решений; Математическое моделирование медико-биологических процессов и врачебных решений с целью оптимизации лечебно-диагностических процессов; Специальное программное обеспечение, предназначенное для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека и проведения медицинских исследований;

Внедрение и реализация результатов работы.

Результаты диссертационной работы внедрены на предприятиях, в том числе при разработке опытного образца и проведении клинических исследований:

- "Tiara Medical" (г. Санкт-Петербург);
- НПП "Монитор" (г. Ростов-на-Дону);
- ЗАО ОКБ "РИТМ", (г. Таганрог);
- ООО "МРТ диагностика" (г. Воронеж),
- ООО "Т Сервис" (г. Воронеж);
- ООО "Эксперт плюс" (г. Воронеж);
- ООО "Медицинская диагностика" (г. Воронеж);
- В ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.
- Государственная регистрация программы для ЭВМ Кравчук Д.А. Система оптоакустического анализа и диагностики жидкостей (биожидкостей) заявка № 2023610836, свидетельство № 2023611761;
- ООО «Медторг+» (г. Воронеж) - **создание опытного образца прибора экспресс анализа.**
- В ФГБУ «СКК «Северокавказский» Министерства обороны РФ – **испытания опытного образца экспресс анализа.**

Апробация работы.

Основные научные результаты работы обсуждались на научно-технических конференциях всероссийского и международного уровня, а именно: Научно-практическая конференция «Нелинейная акустика – 50 лет» (Таганрог, 2015); XIV Всероссийская научно-техническая конференция «Медицинские информационные системы», МИС-2016 (Таганрог, 2016); «Экология море и человек» (Таганрог, 2017); «Проблемы автоматизации. Региональное управление. Связь и автоматика» (Геленджик, 2016, 2017, 2018, 2019); 17-ая международная молодежная научно-практическая

конференция «Фундаментальные исследования, методы и алгоритмы прикладной математики в технике, медицине и экономике (Новочеркасск, 2018); XXXI Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биомедсистемы – 2018» (г. Рязань, 2018); V Всероссийской конференции и школы для молодых ученых (с международным участием «Системы обеспечения техносферной безопасности» (г. Таганрог, 2018, 2019); XIII Всероссийской конференции молодых ученых "Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика", Саратов; Международной IEEE-Сибирской конференции по управлению и связи (SIBCON-2019) Новосибирск; XXXII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биомедсистемы – 2019» (Рязань, 2019); Всероссийской научно-технической конференции «Медицинские информационные системы» (г. Таганрог, 2019), Международная конференция «Современные технологии и инновации в науке и промышленности» (Красноярск, 2019); «Physics and mechanics of new materials» PHENMA, 2018, 2019. Нанотехнологии: образование, наука, инновации (г. Курск 2019). Сессия Российского акустического общества (г. Санкт-Петербург), Биомедсистемы (г. Рязань, 2020г.), XI Всероссийская научная конференция и молодежная школа-семинар «Экология-2021 – море и человек» (г. Таганрог); XXVII Международная научно-техническая конференция «Радиолокация, навигация, связь» 2021, 2022 (г. Воронеж); Биомедсистемы (г. Рязань, 2021г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 69 печатных работ, из них 33 публикации в журналах из «Перечня ...» ВАК (в том числе 28 публикаций из перечня рекомендованных диссертационным советом ЮФУ801.02.04), 18 публикаций индексируемых в базах Scopus; главы в коллективных монографиях Nova Publishing, Springer (США) 2019, 2020, 2021; более 26 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Личный вклад автора.

Результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и опубликованы в ряде работ без соавторов и в соавторстве с коллегами, аспирантами, студентами и научным консультантом. Постановка, планирование, проведение экспериментов, разработка системы отображения и записи экспериментальных данных выполнены автором лично. Разработка математических моделей и компьютерных алгоритмов вычисления, обработки экспериментальных данных проводилась автором лично под руководством научного консультанта.

Структура и объем работы.

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка литературы из 254 наименований и приложений. Диссертация содержит 242 страницы основного текста, в том числе 152 рисунка и 15 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Введение содержит обоснование актуальности выбора предмета исследования, постановку цели и задач научного исследования. Приведена структура и кратко изложено содержание диссертационной работы.

В первой главе проведен обзор литературных источников по использованию оптоакустических (ОА) методов в биомедицинских исследованиях, подробно рассмотрены характеристики эритроцитов как объекта исследования, рассмотрены биохимические процессы присущие форменным элементам крови, рассмотрены основные методы качественного и количественного анализа состава крови. Изучены особенности формирования акустических сигналов при оптоакустическом эффекте и применение оптоакустических методов в биологических тканях на примерах публикаций ведущих мировых специалистов в области оптоакустических биомедицинских исследований. Выяснено, что акустические сигналы, формируемые в результате оптоакустического эффекта, имеют большее прикладное значение для диагностики. Согласно анализу опубликованных результатов исследований в этой области необходимо провести моделирование тканей организма содержащих форменные элементы крови, для диагностики оптоакустическим методом на предмет установления уровня гематокрита, кислородонасыщения, обнаружения внутриэритроцитарных инфекций, в том числе с использованием наночастиц, обнаружение патологий формы эритроцитов.

Во второй главе проведены теоретические исследования генерации акустических волн сферическими поглотителями при различных функциях нагрева. Представлен акустический сигнал, генерируемый различными сферическими формами с различными распределениями поглощения и функциями временного нагрева. Таким образом, сигнал, генерируемый при облучении сферического, был рассчитан для нескольких длительностей импульсов света. Результаты моделирования для источников с различными диаметрами от 10 до 200 мкм, где для наименьших источников длительность импульса нагрева (порядка 10 нс) вносит существенный вклад в длительность акустического импульса. Рассчитаны формы акустических сигналов, генерируемых при воздействии коротких лазерных импульсов в воде на слой жидкости, сферы внутри жидкостного цилиндра.

Проведен расчёт акустического сигнала, сформированного в результате воздействия лазерным импульсом на жидкость с источниками расположенными в цилиндре диаметром 3,5 мм и 100 полистирольными сферами (ти ≈ 880 нс). По результатам исследования воздействия лазерного излучения на жидкость содержащую поглотители, возможно перейти к разработке математических моделей эритроцитов с учетом агрегации, кислородонасыщения, внутриэритроцитарными инфекциями, патологиями форм для диагностики оптоакустическим методом.

В третьей главе проведено моделирование акустических сигналов сформированных при оптоакустическом преобразовании от *неагрегированных и агрегированных эритроцитов*. Для решения этой задачи рассмотрен вопрос практического использования ОА методов для диагностики тканей организма с помощью оптического цитометра, для измерения гематокрита и количества эритроцитов на основе анализа акустического сигнала.

Разработана модель образцов крови с неагрегированными эритроцитами с использованием метода Монте-Карло. Эритроциты в образце крови можно считать доминирующими поглотителями падающего оптического излучения и источниками излучения акустического сигнала (рис.1).

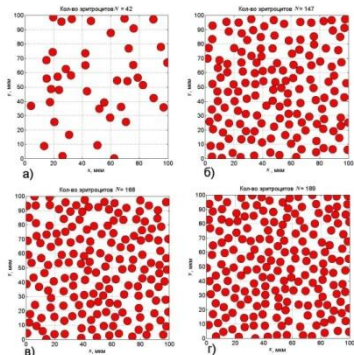


Рисунок 1 - Распределение

неагрегированных эритроцитов на плоскости 100·100 мкм в зависимости от гематокрита а) 10 %; б) 35 %; в) 40 %; г) 45 %.

Если оптическое излучение с интенсивностью I_0 распространяется вдоль оси x и изменяется со временем синусоидально, то функция нагрева может быть выражена как $H(x,t) = \mu I_0 e^{-i\omega t}$. Здесь μ – коэффициент оптического поглощения освещенной среды и ω – частота модуляции оптического луча, k – волновое число. Для такой функции нагрева поле давления (1) в установившемся режиме сводится к следующей независимой от времени форме:

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \right) \phi = \begin{cases} \frac{i\alpha\beta I_0}{C_p} & \text{- внутри поглотителя,} \\ 0 & \text{- снаружи поглотителя,} \end{cases} \quad (1)$$

Поле давления акустического сигнала, создаваемое совокупностью поглощающих сфер, записывается в виде линейной суперпозиции сферических волн, генерируемых отдельными источниками:

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

где поле давления представлено как функция безразмерного запаздывающего времени τ от края сферы и определяется как $\tau = (v_s/\alpha) \cdot [t - (r - \alpha)/v_f]$, F - флюенс оптического излучения, $q = \omega\alpha/v_s$ – безразмерная частота, α – радиус поглощающей сферы $k_f = \omega/v_f$ – волновое число в жидкой среде, r_n представляет собой вектор положения n -й частицы, а область исследования содержит N источников акустического сигнала. Безразмерные величины $\rho = \rho_s/\rho_f$ и $v = v_s/v_f$ представляют собой отношения плотности и скорости звука, соответственно. Индексы s и f описывают свойства поглотителя и жидкой среды соответственно. Поля рассеяния на случайных неоднородностях можно выразить, как суперпозицию сферических волн, создаваемых рассеивателями. Результат моделирования для различных уровней гематокрита приведен на рис.2.

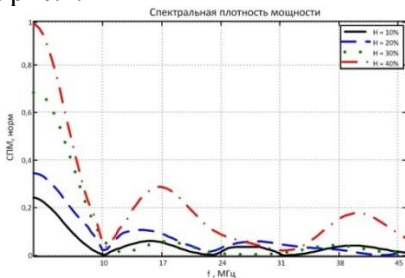


Рисунок 2 - Спектральная плотность мощности (СПМ) при различных значениях гематокрита (нормированная при $H = 40\%$).

Рассчитана математическая модель формирования оптоакустического сигнала от эритроцитов, сформировано теоретическое распределение эритроцитов в зависимости от гематокрита. Рассчитан отклик оптоакустического сигнала от одиночного эритроцита и от моделей образцов крови при разных значениях гематокрита. Установлено, что амплитуда акустического сигнала и спектральная плотность мощности увеличивается с ростом количества неагрегированных эритроцитов (рис.3). Таким образом, можно говорить о возможности фиксации различных уровней гематокрита, исследование состава крови, а именно подсчет количества неагрегированных эритроцитов.

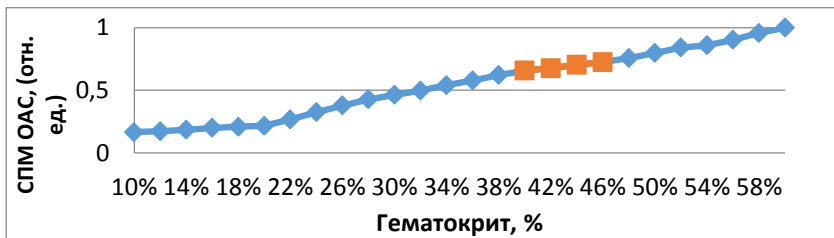


Рисунок 3 - Изменение нормированной амплитуды СПМ акустического сигнала от гематокрита (СПМ нормирована при $H=60\%$)

Разработан алгоритм моделирования пространственного распределения красных кровяных телец в кластерах, которые имитируют образец агрегированной ткани крови. Сформированы модельные образцы биологических тканей с различной степенью агрегации и размерами агрегатов на основе метода Монте-Карло.

Рассчитаны численные значения различных радиусов кластеров, характеризующих агрегированные образцы крови (рис.4). Среднее число эритроцитов в кластере изменялось от 7 до 61 от самого низкого до самого высокого уровня кластеризации. Среднее число частиц, связанных с кластером, составляло диапазон от 7 до 61. Минимальное значение среднего радиуса кластеров составляло 5,51 мкм, а крупнейшего агрегата - 16,06 мкм.

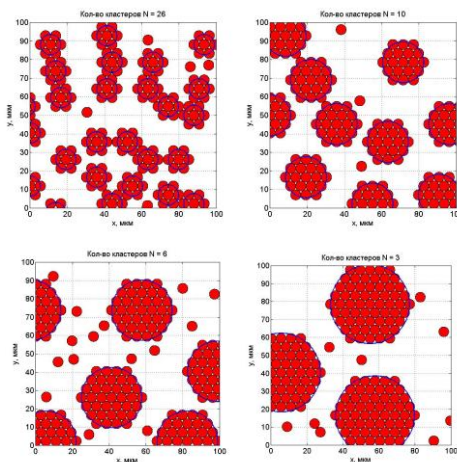


Рисунок 4 - Максимальные уровни агрегации: а) 26 агрегатов (5 неагрегированных эритроцитов), б) 10 агрегатов (3 неагрегированных эритроцита), в) 6 агрегатов (15 неагрегированных эритроцитов), г) 3 агрегата (9 неагрегированных эритроцитов)

Акустический сигнал представляет собой решение уравнения (1) и является суперпозицией сигналов от эритроцитов (в области исследования 100×100 мкм) в результате воздействия излучения лазера. Расчет вклада от источников (эритроцитов) происходит в зависимости от расстояния и направления вектора r_n , который обуславливает вклад в общий сигнал каждого источника. Расчеты проводились в среде Matlab.

На рисунке 5 приведены моделируемые эритроциты с 8,3% и 22,6% агрегации.

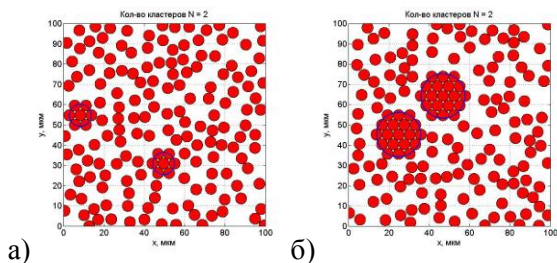


Рисунок 5 - а) Количество эритроцитов в кластере $N = 7$, радиус агрегата $R_g = 5,51$ мкм. Не агрегированных эритроцитов – 154. Процент агрегации 8,3 %. б) Количество эритроцитов в кластере $N = 19$, радиус агрегата $R_g = 8,99$ мкм. Количество не агрегированных эритроцитов – 130. Процент агрегации 22,6 %.

Результаты вычислительных экспериментов для сформированных модельных образцов биологических тканей с различной степенью агрегации и размерами агрегатов приведены на рисунках 6 и 7.

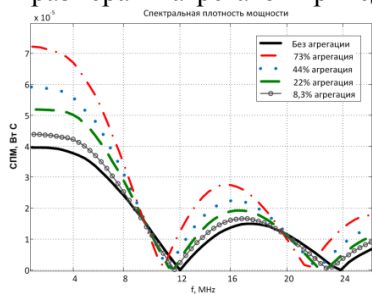


Рисунок 6 - Спектральная плотность мощности акустического сигнала при различных уровнях агрегации и размерах агрегатов

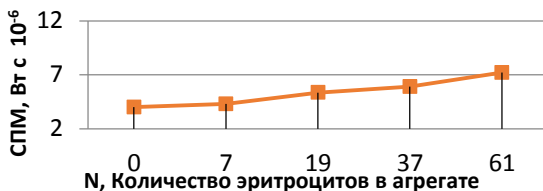


Рисунок 7 –Амплитуда СПМ акустического сигнала при оптоакустическом преобразовании в зависимости от размеров агрегата и количества эритроцитов в нем

Сформированы модельные образцы биологических тканей с различной степенью агрегации и размерами агрегатов. Было обнаружено, что амплитуда спектра возросла примерно в 1,45 раза для агрегированного

образца крови с 45% гематокрита (средний радиус вращения кластеров 12,06 мкм) по сравнению с неагрегатной кровью при том же гематокрите (средний радиус - 2,75 мкм). Аналогично, увеличение амплитуды акустического сигнала в 1,32 раза наблюдалось для радиуса агрегата 8,99 мкм. Эти численные значения показывают, что оценка уровня агрегации эритроцитов в крови человека с использованием методов ОА спектроскопии возможна.

Предполагалось, что насыщение кислородом для оксигенированных эритроцитов составляет 100 % и 0 % для дезоксигенированных, их доля, такой смеси, определяла уровень SO₂. Генерируемое давление акустического поля выражено через линейную суперпозицию волн, излучаемых отдельными ячейками, где N_0 - количество эритроцитов с кислородонасыщением с коэффициентом поглощения μ_0 .

Поле звукового давления при равномерном освещении импульсом нагрева дельта-функции может быть получено с помощью преобразования Фурье:

$$p_f(r, k_f) \approx \frac{i\beta F I_0 N_s \alpha^2}{2\pi C_p r} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{[q \sin - q \cos q] e^{ik_f(r-\alpha)}}{q^2 \left[(1-\rho) \left(\frac{\sin q}{q} \right) - \cos q + i\rho v \sin q \right]} \left(\mu_0 \sum_{n=1}^{N_0} e^{-ik_f r_n} + \mu_D \sum_{n=N_0+1}^N e^{-ik_f r_n} \right) d\omega \quad . (3)$$

Размер области моделирования был взят 100 мкм на 100 мкм и состоял из смесей кислородонасыщенных и бескислородных эритроцитов, при гематокрите $H = 45\%$ (рисунок 8). Клетки суспензировали в солевом растворе, и его физические свойства приведены в диссертации.

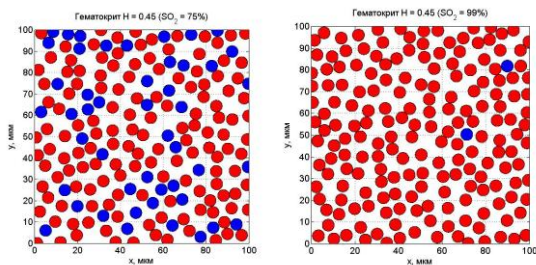


Рисунок 8 - Моделируемые реализации тканей, соответствующие уровням SO₂ 75 % и 99 % при 45 % гематокрите (темные/красные круги представляют собой оксигенированные эритроциты, а серые/голубые круги обозначают дезоксигенированные эритроциты).

Спектральная плотность мощности для различных уровней кислородонасыщения SO₂ при длине волны лазера 700 нм приведены на рис. 9 и амплитуды сигнала на рис 10.

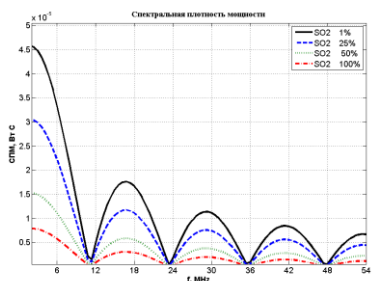


Рисунок 9 - Спектральная плотность мощности акустического сигнала при 1%, 25%, 50% и 100% SO2 при облучении оптическим излучением с длиной волны 700 нм.

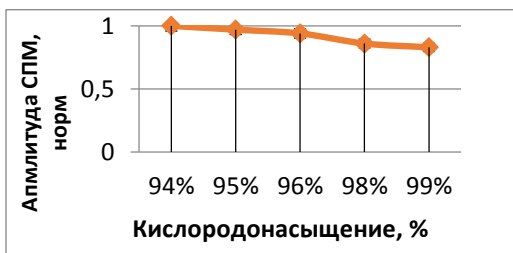


Рисунок 10 - Изменение средней амплитуды спектральной плотности мощности акустического сигнала в зависимости от кислородонасыщения SO2 (нормировано на 94% SO2) при облучении оптическим излучением с длиной волны 700 нм.

При этом спектральная плотность мощности уменьшалась по мере увеличения кислородонасыщения SO2. Спектральная плотность мощности при SO2 = 0% на каждой частоте почти в 6 раз больше, чем у SO2 = 100%, так как в этом случае отношение $\mu_0 : \mu_D = 1 : 6$. На рис. 11 показаны спектральные плотности мощности акустического сигнала при 1%, 25%, 50% и 100% для источника света с длиной волны 1064 нм. Рисунок 12 иллюстрирует диапазон изменения амплитуды СПМ акустического сигнала от 94% до 99% SO2, нормированной на критическое значение кислородонасыщения при 94%. Валидизация разработанных моделей была проведена путем сравнения полученных результатов с известными литературными данными и далее подтверждена в экспериментальных исследованиях.

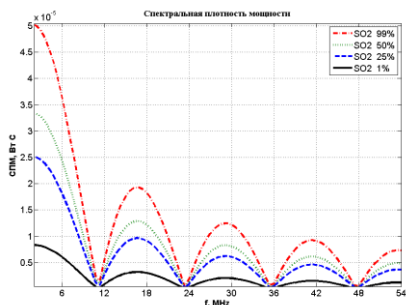


Рисунок 11 - Спектральная плотность мощности акустического сигнала при 1%, 25%, 50% и 99% SO2 при облучении оптическим излучением 1064 нм

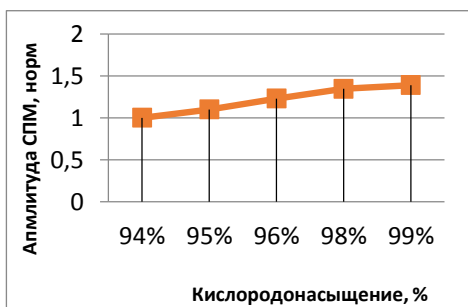


Рисунок 12 - Зависимость амплитуды акустического сигнала от кислородонасыщения относительно уровня кислородонасыщения 94% (1064нм)

В четвертой главе проведены теоретические исследования генерации ОАС с нормальными и патологически измененными эритроцитами крови человека.

Разработана математическая модель здоровых и инфицированных эритроцитов с разными стадиями поражения малярией. Рассчитаны акустические сигналы из смоделированных конфигураций тканей, генерируемых с помощью алгоритма Монте-Карло. Размер объема 3D моделирования был взят за $100 \times 100 \times 100$ мкм³, объем моделирования был разделен на несколько подблоков объемом $100 \times 10 \times 10$ мкм для каждого. Этот объем заполняли эритроцитами, аппроксимированными в виде жидкостных сфер с 40% -ной упаковочной фракцией. Малярийный паразит во время его развития в клетке эритроцитов перерабатывает большое количество гемоглобина (Hb) для его метаболизма и вырабатывает гемозоин (малярийный пигмент HZ), который является полимеризованной формой гема. На рис. 13 показаны моделируемые конфигурации тканей, соответствующие нормальным, кольцевым, трофозоитовым и шизонтным стадиям. Здесь сплошные заполненные круги представляют собой эритроциты, а внутренние окружности обозначают вакуоли.

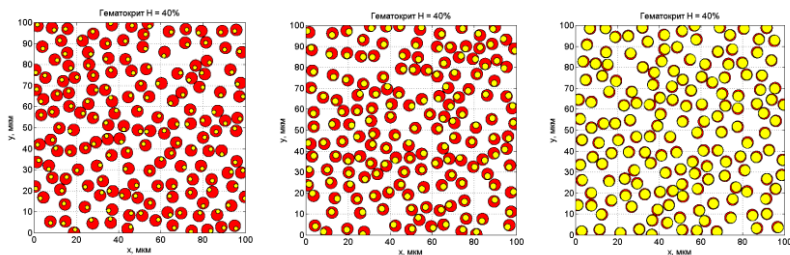


Рисунок 13 - Случайно помещенные неперекрывающиеся эритроциты, моделирующие реализацию 2D-ткани с внутриэритроцитарными инфекциями (кольцо, трофозоит, шизонт).

Звуковое давление в зависимости от времени, при равномерном освещении поглотителей импульсом нагрева в виде дельта-функции, может быть выражено как

$$p_f^{\Sigma}(r, k_f) \approx \frac{i\mu_s \beta_s F v_s a_s^2}{2\pi C_p r} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{j_1(q) e^{\beta_{kf}(r - a_s - v_f t)}}{[(1 - \rho)(\sin q / q) - \cos q + i p v \sin q]} \times \sum_{n=1}^N e^{-\beta_{kf} r_n} d\omega \quad (4)$$

где j_1 – сферическая функция Бесселя первого порядка. описывает теоретическую модель акустического сигнала от моделируемых эритроцитов на разных стадиях малярийной инфекции.

Интегрирование в выражении (6) было численно рассчитано путем реализации метода трапеций. Для каждой стадии были созданы 200

различных конфигураций трехмерной ткани. Рассчитанные акустические сигналы для 532 нм и 700 нм приведены на рисунке 14.

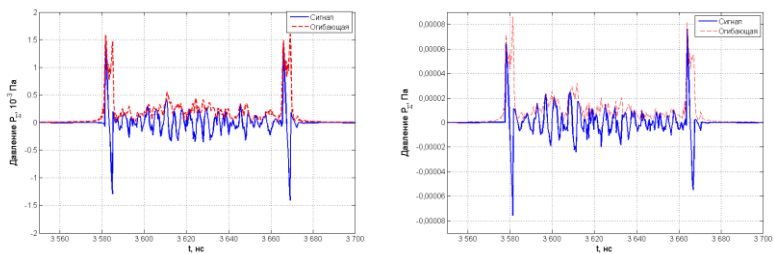


Рисунок 14 - Моделируемый акустический сигнал для 532 нм падающего оптического излучения для образца, для клеток со стадией кольца (слева), Моделируемый акустический сигнал для 700 нм падающего оптического излучения для образца, для клеток со стадией шизонта (справа)

Спектральная плотность мощности сигнала, усредненная по 200 проведенным расчетам, показаны на рисунке 15 для нормальных и зараженных клеток. Спектральные линии между нормальным и кольцевой степенью поражения плохо различаются при 532 нм. Тем не менее, другие линии отчетливо отделимы.

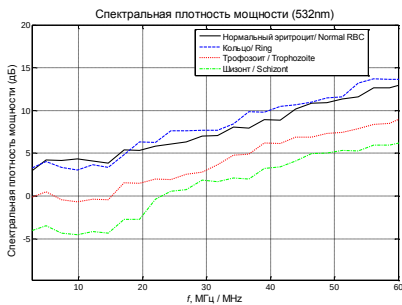


Рисунок 15 - Спектральная плотность мощности акустического сигнала, полученного при оптоакустическом преобразовании (скользящие средние), 532 нм

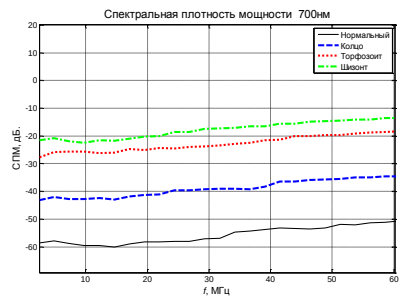


Рисунок 16 - Спектральная плотность мощности акустического сигнала, полученного при оптоакустическом преобразовании (скользящие средние), 700 нм

На рисунке 16 показано изменение спектральной интенсивности для источника облучения на длине волны 700 нм. Спектральные линии полностью разделяются, что указывает на то, что ОА метод может быть полезен для дифференциации различных интраэритроцитарных стадий малярийного паразита на практике.

Амплитуда ОА сигнала уменьшается по мере того, как малярийный паразит растет внутри клеток при длине волны 532 нм (рис. 17) и растет при длине волны лазера 700 нм (рис. 18).

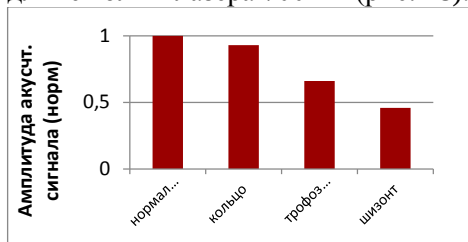


Рисунок 17 - Амплитуда акустического сигнала на разных стадиях поражения эритроцитов при $\lambda=532$ нм

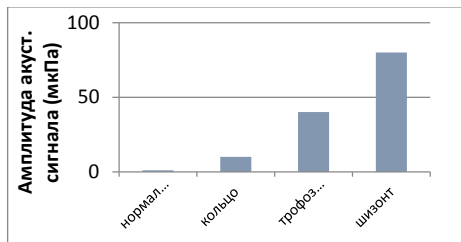


Рисунок 18 - Амплитуда ОАС на разных стадиях поражения эритроцитов при $\lambda = 700$ нм

Разработан метод для выявления внутриэритроцитарного развития малярийного паразита с использованием ОА эффекта. Разработана теоретическая модель здоровых и инфицированных эритроцитов с разными стадиями поражения соответствующими нормальным, кольцевым, трофозоитовым и шизонтным стадиям. Рассчитаны акустические сигналы из смоделированных конфигураций тканей.

Проведено математическое моделирование оптоакустического эффекта в клетках с эндоцитозными наночастицами. Применение наночастиц позволяет ОА методу зарегистрировать акустический сигнал на больших расстояниях в образце крови за счет высокого поглощения оптического излучения наночастицами. Давление акустического сигнала при оптоакустическом преобразовании, создаваемое поглотителями с радиусом a , может быть выражено суммированием интерферирующих волн как

$$p(r, \omega) = \frac{AI_0}{r} \cdot \phi e^{ik_{cr}r} \cdot \sum_{n=1}^N e^{-ik_{cn}r_n} \quad (5)$$

где $\phi = j_1(\hat{q})e^{-\hat{q}a} / [(1-p)\frac{\sin(\hat{q})}{\hat{q}} - \cos(\hat{q}) + i p \nu \sin(\hat{q})]$, $q = k_s a$ и $A = i\mu\beta v_s a^2 / C_p$, μ , β и C_p - коэффициент оптического поглощения, коэффициент теплового расширения и изобарическая удельная теплоемкость для каждого поглотителя соответственно; j_1 - сферическая функция Бесселя первого рода порядка единицы, I_0 - интенсивность падающего пучка с частотой модуляции, ω . Размер ячейки фиксировали до $a = 5$ мкм, и клетки «насыщали» наночастицами с радиусом 25 нм (рис. 19). В диссертации представлены параметры для расчета, рассмотренные в этом исследовании.

На рис. 20 показана зависимость дальности регистрации акустического сигнала в образце.

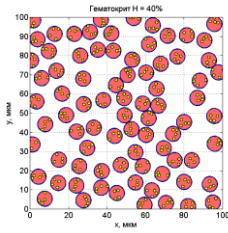


Рисунок 19 - Моделируемая ткань с углеродными нанотрубками

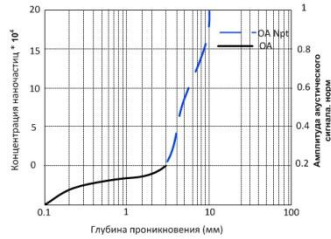


Рисунок 20 –Дальность регистрации ОАС при наличии концентрации наночастиц (пунктирная кривая), без наночастиц (сплошная).

Установлено, что дальность регистрации оптоакустического сигнала, с учетом коэффициентов поглощения в пробе крови, при использовании наночастиц возрастает, при максимальной концентрации наночастиц, до 12 мм, а при отсутствии контрастных наноагентов дальность формирования ОА сигнала не превышает 4 мм (рис. 20). Было установлено, что амплитуда акустического сигнала возрастала с ростом концентрации наночастиц (рис. 21).

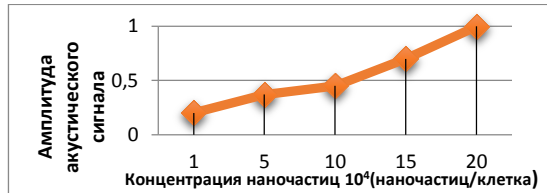


Рисунок 21 - Зависимость амплитуды акустического сигнала от концентрации наночастиц в клетках

Проведено исследование формирования акустического сигнала при оптоакустическом преобразовании для нормальных и патологически измененных эритроцитов с использованием метода функции Грина. Геометрия нерегулярного поглотителя описывается в сферических полярных координатах (r', θ', ϕ') , полагая $r' = F(\theta')$, где $F(\theta')$ – функция, связывающая r' и θ' .

Для нерегулярного источника акустического сигнала при оптоакустическом преобразовании невозможно получить аналитическое решение, однако можно получить численное решение:

$$p(r, k) \approx \frac{i\mu\beta F}{2\pi C_p} \int_{-\infty}^{\infty} \alpha e^{-i\omega t} d\omega \times \left[-\frac{e^{ikr}}{4\pi r} \int e^{-ikr_0} d^3r_0 \right] = \frac{e^{ikr}}{r} M(k) \quad (6)$$

Разработана двумерная модель изменения формы эритроцитов для последующего моделирования акустического сигнала при ОА эффекте, проводимое моделирование позволяет дополнить разработанную модель в 3 главе.

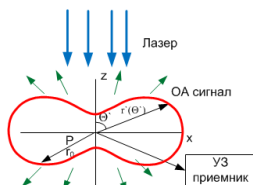


Рисунок 22 - Геометрия ОА задачи.

Контур ячейки можно разложить по полиномам Лежандра, где R_e - радиус сферической оболочки, охватывающей эритроцит; α_n - параметр, описывающий форму, а P_n - многочлен Лежандра степени n . Используем вышеупомянутое решение для получения нормальной формы дискоцита и двух разных форм, имитирующих стоматоциты. Трехмерные фигуры приведены на рисунках 23 (а) - (в).

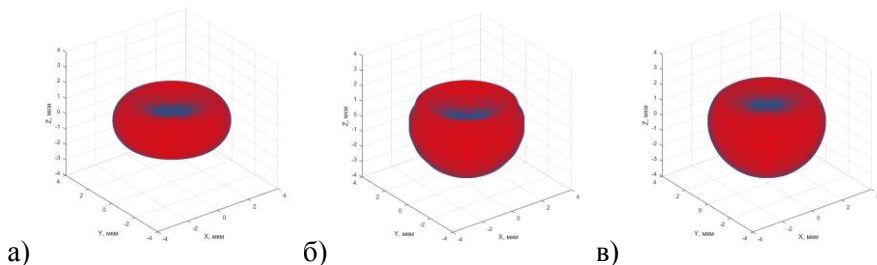


Рисунок 23 - Моделируемые формы нормального эритроцита и стоматоцитов. а) - эритроцит, б) - Стоматоцит1, в) - Стоматоцит2.

ОА сигналы для нормальных и патологических эритроцитов были вычислены путем численного решения уравнения (10) и показаны на рисунке 26.

$$p(r, k) \approx \frac{i\mu\beta F}{2\pi C_p} \int_{-\infty}^{\infty} \omega e^{-i\omega t} d\omega \times \left[-\frac{e^{ikr}}{4\pi r} \int e^{-ikr_0} d^3 r_0 \right] = \frac{e^{ikr}}{r} M(k) \quad (7)$$

Острый и узкий N-образный импульс был рассчитан, когда приемник расположен при $\theta = 0$, как показано на рисунке 24 (а). Импульс удлиняется при зондировании от $\theta = \pi/2$. Его амплитуда уменьшается в четыре раза, а длительность ОА сигнала в три раза больше, чем у прежнего импульса. Разница между ОА сигналами, излучаемыми Стоматоцит1 и Стоматоцит2, является небольшой, поскольку они аналогичны (как показано на рисунках 24 (б) и (в)). Для однородной сферы, сигналы идентичны со всех сторон, как показано на рисунке 24 (г).

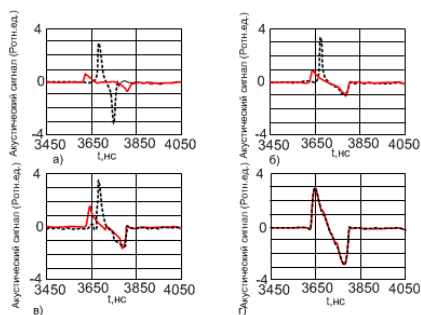


Рисунок 24 - Акустические сигналы, генерируемые нормальными и патологически измененными эритроцитами при оптоакустическом преобразовании. Показаны сигналы в направлениях $\theta = 0$ (пунктир) и $\theta = \pi/2$ (красная сплошная линия) на ось симметрии: (а) дискоцит; (б) стоматоцит1; (в) стоматоцит2; (г) сфера.

В главе проведено трехмерное моделирование агрегации эритроцитов для исследования поведения акустического сигнала и дополнения теории разработанной в главе 3. Рассмотрены одинаковые ячейки, распределенные случайным образом внутри агрегата. Форму ячейки аппроксимируем сферой радиуса α , имеющей эквивалентный объем $V_c = 4/3\pi\alpha^3$. Клетки имеют плотность ρ_c и сжимаемость k_c , а их окружающая среда характеризуется плотностью ρ_0 и сжимаемостью k_0 . Совокупность клеток, обозначаемых V_{ag} , считается сферической, как это происходит в некоторых тканях. С помощью математического описания форм двояковогнутых эритроцитов, полученных в разделе 4.4, проведено моделирование пространственного распределения эритроцитов, с условием не перекрытия частиц. На рисунке 25 представлены пространственные распределения эритроцитов и спектральные плотности мощности для гематокрита 45% для эритроцитов сферической и двояковогнутой формы.

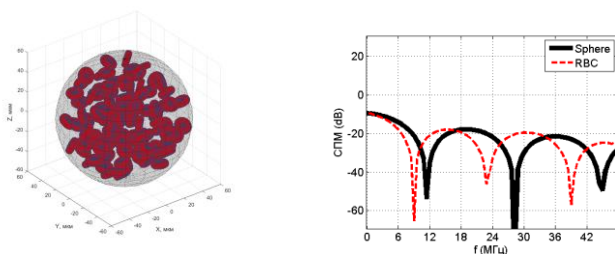


Рисунок 25 – Клеточные агрегаты двояковогнутых эритроцитов (слева), СПМ для сферических и двояковогнутых эритроцитов при гематокрите 45% (справа).

В пятой главе разработана схема эксперимента, лабораторная установка, проведены лабораторные и экспериментальные исследования форменных элементов крови.

Разработана экспериментальная установка для исследования оптоакустического сигнала в жидкости на базе лазера LIMO 100-532/1064-4 (рис. 26). Разработана блок-диаграмма прибора в LabView для отображения и записи акустического сигнала с помощью измерительного цифрового осциллографа NI PXI5152 на базе системы 1042Q.

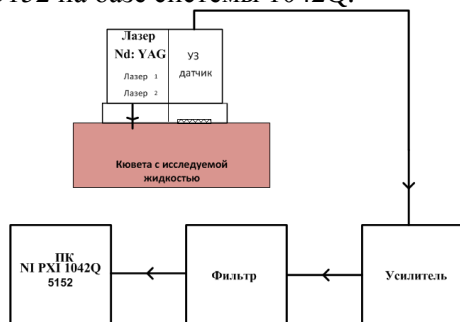


Рисунок 26- Структурная схема экспериментальной установки для исследований ОА сигнала в суспензиях

Исследования генерации акустического сигнала при оптоакустическом эффекте проводились в Центре коллективного пользования «Лазерные технологии» ЮФУ.

При подготовке к экспериментам была проведено исследование изменения температуры в зоне действия лазерного излучения. Изменение температуры поверхности, рассчитанное для импульса ND:YAG лазера с длиной волны 1064 нм и серии импульсов с частотой повторения 10кГц в течении 1 мин., представлено на рис. 27, при значении интенсивности ε_L взятой из ГОСТ Р МЭК 60825-1- 2009.

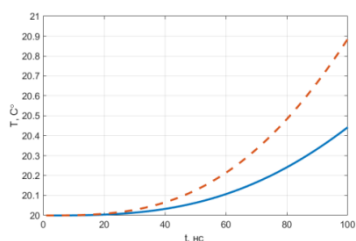


Рисунок 27 Зависимость температуры жидкости от длительности воздействия лазера (сплошная линия для одиночного импульса, пунктир - для серии импульсов с частотой 10 кГц).

Для проведения экспериментов были подготовлены растворы, содержащие полистирольные (ПСт) микросферы, моделирующие эритроциты и углеродные нанотрубки, как контрастные поглотители лазерного излучения.

Размер полистирольных сфер сопоставим с размерами красных кровяных телец, диаметром 5-6 мкм и толщиной 2,0 мкм (рис. 28). Коэффициент оптического поглощения сфер и акустический частотный спектр, которые они генерируют, также хорошо согласуются со значениями

коэффициентов эритроцитов в эквивалентных концентрациях. Микросферы в растворе предварительно размешивались в ультразвуковой ванне.

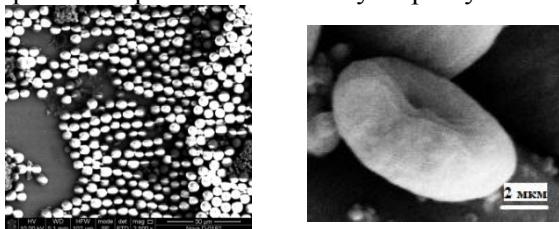


Рисунок 28 – Снимок полистирольных микросфер в модельном растворе (слева), (справа) полистирольные диски (микроскоп Nova Nanolab 600)

На рисунке 29 приведены профили оптоакустического сигнала генерируемого в натрий-фосфатном растворе и натрий-фосфатном растворе с 52% микросфер, что может соответствовать показателям гематокрита.

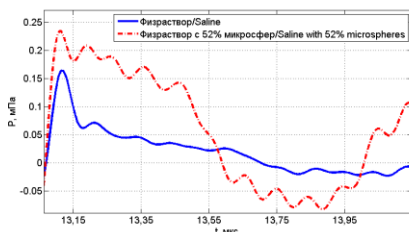


Рисунок 29 – Акустический сигнал в натрий-фосфатном растворе (сплошная линия), акустический сигнал в 52%-м растворе микросфер (Слева).

Из рис. 29 видно, что в растворе без микросфер время релаксации составляет 1,05мкс, в присутствии микросфер время релаксации акустического сигнала уменьшается (0,93 мкс) за счет поглощения и рассеяния сферами оптического сигнала, при этом наблюдается увеличение амплитуды сигнала и смещение спектра сигнала в сторону уменьшения частоты, что также говорит о большей поглощающей способности раствора.

На рисунке 30 приведен акустический сигнал, зарегистрированный в натрий-фосфатном растворе, заполненном полистирольными дисками на 45%, время релаксации сигнала составил 1,4 мкс, максимальная амплитуда давления составила 0,12 мкПа. В растворе, заполненном полистирольными дисками на 40%, время релаксации составило 1,1 мкс и значение давления снизилось до 0,11 мкПа.

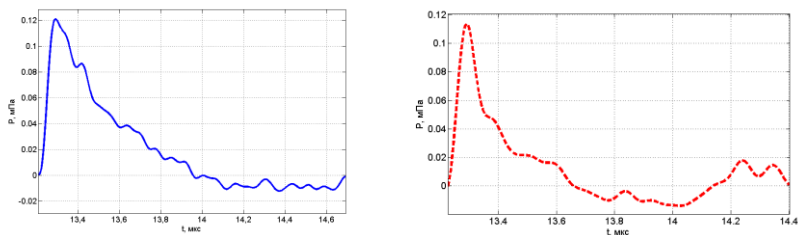


Рисунок 30 – Акустический сигнал в натрий-фосфатном растворе, заполненном полистирольными дисками на 45% (слева), заполненном полистирольными дисками на 40% (справа).

По итогам экспериментальных исследований, с помощью разработанного в профессиональной среде Matlab математического аппарата были построены акустические сигналы и их спектры в модельных жидкостях. Установлено, что в растворах с микросферами уменьшается время релаксации акустического сигнала за счет поглощения и рассеяния сферами оптического сигнала, при этом наблюдается увеличение амплитуды акустического сигнала и смещение спектра серии импульсов в сторону уменьшения частоты. Проведенные исследования влияния контрастных веществ, на основе наночастиц, на формирование акустического сигнала, показали рост амплитуды акустического сигнала, вследствие увеличения поглощения наночастицами.

В экспериментах также использовалась цельная кровь свиней, поскольку ее свойства очень похожи на свойства человеческой крови (рис 31б). Для остановки свертывания крови использовали гепарин (~ 0,08 мл / 20 мл крови). Значения гематокрита в образцах цельной крови свиньи составляло 20%. Максимальные значения акустического давления в свиной крови составляло 0,08 мПа, при введении гепарина максимум давления акустического сигнала составил 0,11 мПа (рис. 31а). На рис. 31в приведена фотография осциллограммы зарегистрированного акустического сигнала. Рост давления обусловлен снижением вязкости крови и увеличением скорости звука в исследуемом образце.

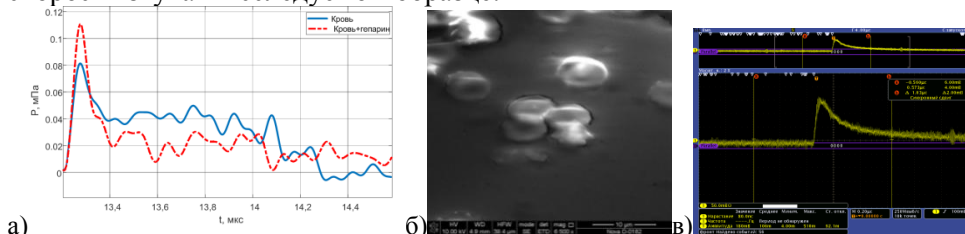


Рисунок 31 – Акустический сигнал в свиной крови (сплошная линия), с добавлением (1000 ME) гепарина (пунктирная линия)

В кювету добавляли 0,02 мл раствора глюкозы (что соответствует увеличению концентрации глюкозы на ~ 40 мг/дл). Концентрация глюкозы в растворе составила 37,55%. Количество добавленной глюкозы находилось в диапазоне 0–560 мг/дл, допустимый уровень для человека (20–400 мг/дл). Изображение эритроцитов, в составе крови с глюкозой, полученное с помощью микроскопа Nova Nanolab 600 приведено на рисунке 32б.

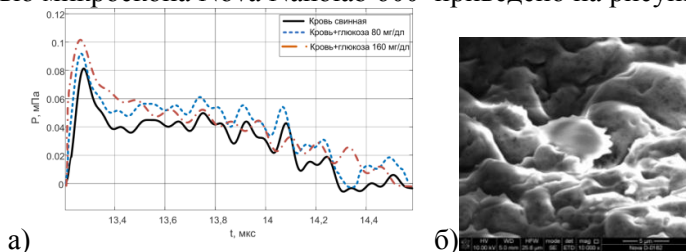


Рисунок 32 – а) Акустический сигнал в свиной крови (сплошная линия), с добавлением глюкозы 40мг/дл (пунктирная линия), с добавлением глюкозы 60мг/дл (пунктир с точкой), б) эритроцитов, эритроциты в составе крови с глюкозой

Как видно из рисунка 32а, увеличение содержания глюкозы увеличивает размах главного максимума акустического сигнала, но в то же время положение максимума импульса смещается в более раннее время. На рис. 32а приведены изменения акустического сигнала, вызванные добавлением глюкозы, в цельную кровь свиньи при длине волны 1064 нм. Сигналы были достаточно стабильными и усреднены после 20 измерений, также были замечены небольшие колебания сигнала из-за влияния кровотока. Увеличение концентрации глюкозы на 80 мг/дл привело к росту максимума давления акустического сигнала до 0,09 МПа - увеличение 12,5%, при концентрации на 160 мг/дл давления главного максимума акустического сигнала 0,1 МПа, при этом рост составил 25% по сравнению с чистой кровью. На рисунке 33 приведены усреднённые результаты (по 20 измерениям) измерения давления акустического сигнала сформированного в свиной крови при концентрациях глюкозы от 0 до 560 мг/дл.

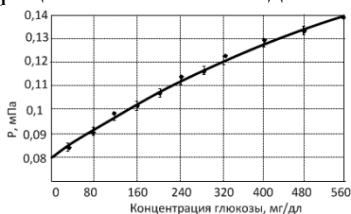


Рисунок 33 – Зависимость максимума амплитуды давления акустического сигнала в свиной крови от концентрации глюкозы.

На рисунке 34 приведены результаты экспериментальных измерений акустического сигнала сформированного в результате оптоакустического эффекта в физрастворе и в физрастворе с добавлением 80 мг/дл глюкозы. Максимум давления акустического сигнала в физрастворе составил 0,16 мПа, в физрастворе с глюкозой - 0,2 мПа. В наших измерениях значения гематокрита образца свиной крови составляло 20%, т.е. были вдвое ниже типичных значений для крови человека.

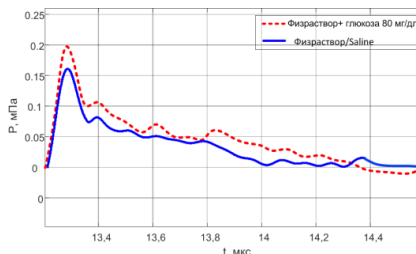


Рисунок 34 – Акустический сигнал в физрастворе и физрастворе с добавлением глюкозы 80мг/дл

На рисунке 35 приведены результаты теоретических расчетов проведенных в главе 2 в сравнении с экспериментальными значениями, полученными в физрастворе с 52%-м растворе полистирольных микросфер. Как видно результаты моделирования показали хорошее согласие с проведенными экспериментами.

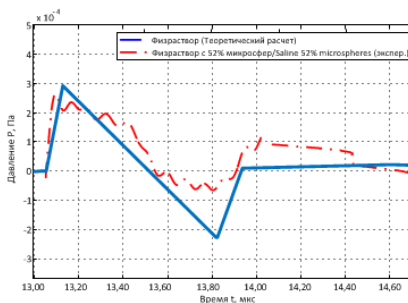


Рисунок 35 –Акустический сигнал в натрий-фосфатном растворе теоретический расчет (сплошная линия), акустический сигнал в 52%-м растворе полистирольных микросфер (пунктирная линия).

Сравнение результатов теоретических расчетов проведенных по моделям из второй и третьей главы с экспериментальными измерениями показали хорошее согласие расчетом (рисунок 35).

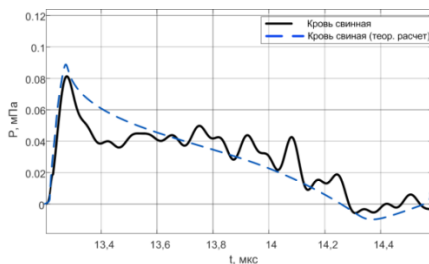


Рисунок 36—Акустический сигнал в свиной крови (сплошная линия), акустический сигнал в свиной крови (пунктирная линия).

Для подтверждения возможности создания лабораторной системы экспресс анализа на основе оптоакустического эффекта был разработан прототип устройства, на основе модернизированного прибора лазерной терапии «Улей 2к». Измерения с помощью экспериментального прототипа системы проводились для анализа кислородонасыщения и гематокрита. Пример регистрируемого сигнала приведен на рисунке 37.

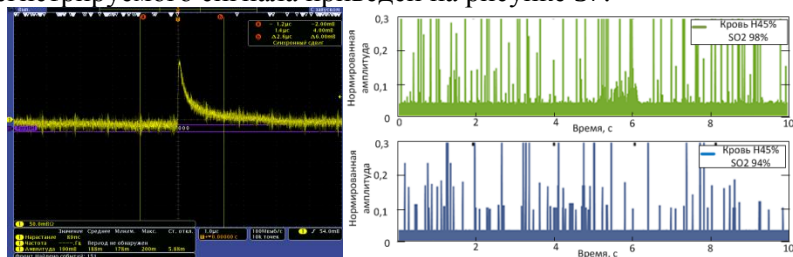


Рисунок 37 – Фотография осциллограммы одиночного акустического импульса в пробирке с кровью (слева); (справа) Сигнал в пробирке с кровью, гематокрит 45%, сатурация 98% (зеленый-верхний), сигнал в пробирке с кровью, гематокрит 45%, сатурация 94% (синий-нижний).

Измерения уровня гематокрита и кислородонасыщения проводились на образцах крови взятых у пациентов разных возрастных групп и полов, а именно у мужчин 40-80 лет и женщин 38-70 лет. Одновременно эти же заборы крови были исследованы в клинических условиях диагностического центра. Были проведены расчеты значений гематокрита и проведена оценка точности оптоакустических измерений.

На рис.38 приведены результаты расчета корреляции между оптоакустическим анализом и фактическим гематокритом крови, измеренным в лабораторных условиях ($R^2 = 0,92$). Измерения проводились на разных длинах волн лазерного излучения (1064нм и 700нм), чтобы определить оксигенацию крови, мы рассчитали отношение пика амплитуды, измеренной при 1064 нм, к амплитуде, измеренной при 700 нм.

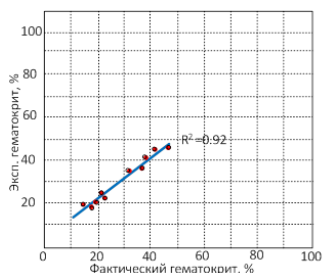


Рисунок 38 – Корреляция между оптоакустическим анализом и фактическим гематокритом крови

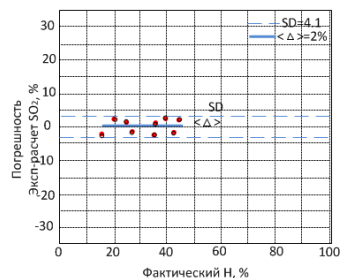


Рисунок 39 – Стандартное отклонение и погрешность разницы между экспериментальным и фактическим гематокритом крови

Исследованы результаты измерения кислородонасыщения крови используя отношения амплитуд при 1064 нм и 700 нм, измеренное *in vitro*, для определения ошибки измерений. Полученные результаты расчета оксигенации крови экспериментальным ОА методом по сравнению с фактической оксигенацией приведены на рис. 40.

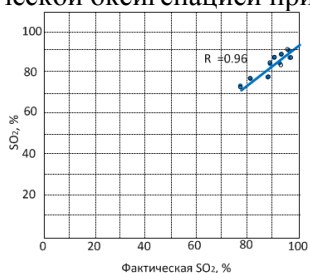


Рисунок 40 – Корреляция между оптоакустическим исследованием и фактической оксигенацией крови

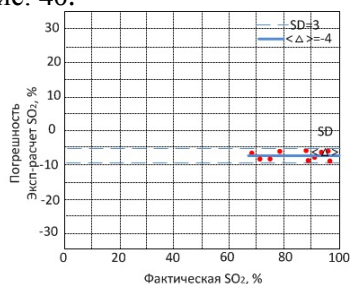


Рисунок 41 – Стандартное отклонение и погрешность разницы между прогнозируемой и фактической оксигенацией крови

Расчеты стандартного отклонения, для определения точности оптоакустических измерений приведены на рис. 41. Корреляция между оптоакустическим измерением и фактическим кислородонасыщением составила $R^2 = 0,96$ (рис. 40). Чтобы оценить систематическую ошибку ($\langle \Delta \rangle$) и стандартное отклонение (SD) оптоакустических измерений, мы рассчитали разницу Δ между оптоакустическим исследованием и фактической оксигенацией, измеренной в лабораторных условиях. Эти результаты ($\langle \Delta \rangle = -4\%$, $SD = 3\%$) демонстрируют, что точность оптико-акустического измерения оксигенации крови приближается к точности инвазивных измерений стандартными методами.

В шестой главе разработана система экспресс диагностики эритроцитов на основе оптоакустического эффекта. Система состоит из двух лазеров с длиной волны 532 нм и 1064 нм. Количество крови для анализа составляет 3 мл. Оптические сигналы подаются на датчик, и регистрируются приемным преобразователем. Данные о вычисленных уровнях оксигенации, кислородонасыщения, агрегации, гемоглобина выводятся на монитор с помощью программы интерфейса. Фото прототипа системы ОА диагностики приведено на рисунке 43. Получены акты внедрения по итогам клинических испытаний опытного образца системы экспресс-анализа оптоакустическим методом в ФГБУ «СКК «Северокавказский» МО РФ.

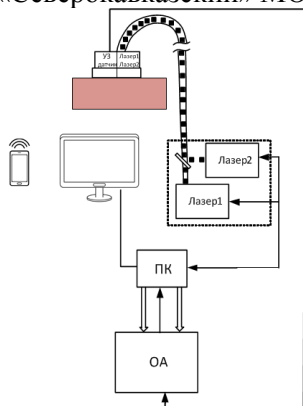


Рисунок 42 – Блок-схема, оптоакустической системы



Рисунок 43 – Фото опытного образца системы ОА диагностики

Предлагаемый алгоритм разделен на три этапа: отображение, экстраполяция и реконструкция. На первом этапе, входные данные преобразуются в область волновых чисел посредством трехмерного преобразования Фурье, затем проводится экстраполяция волнового поля в неоднородных средах и компенсирует фазовый сдвиг сфокусированного преобразователя. Экстраполяция для многослойных сред фактически переносит преобразователь между различными слоями и может быстро восстанавливать оптоакустическое изображение в каждом слое.

На рисунке 44 приведены результаты расчетов по реконструкции оптоакустического изображения эритроцитов с различной степенью агрегации с использованием пакета Matlab 2017 (k-wave).

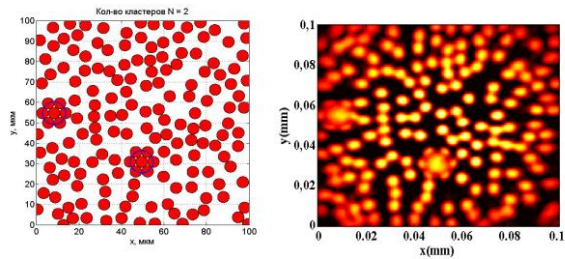


Рисунок 44 – Двумерные модели ткани агрегированных эритроцитов (слева). Реконструированное изображение, полученное в результате восстановления акустического сигнала после оптоакустического эффекта (справа)

Реконструкция оптоакустического изображения эритроцитов с различной степенью инфицирования малярийным паразитом показана на рисунке 45.

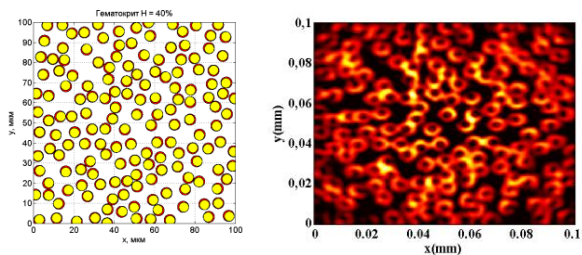


Рисунок 45 – Реализация 2D-ткани с внутриэритроцитарными инфекциями - шизонт (слева). Реконструированное изображение, полученное в результате восстановления акустического сигнала после оптоакустического эффекта (справа)

Разработаны программы отображения акустического сигнала при оптоакустическом преобразовании (свидетельство № 2023610836) рис 46.



Рисунок 46 – Интерфейс программы для четырех изображений и их обработки.

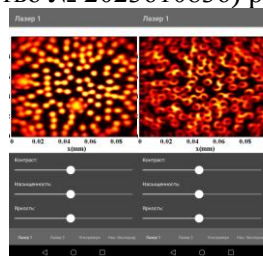


Рисунок 47 - Интерфейс программы для мобильного телефона на ОС Android.

На рисунке 47 приведены примеры пользовательского интерфейса программы, разработанного для мобильных телефонов с ОС Android для мобильной медицины.

В заключении содержатся основные результаты диссертационной работы и выводы по ним, показаны направления дальнейших научных исследований.

Приложение содержит сведения об апробации и использовании результатов диссертации.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Рассмотрены методы диагностики форменных элементов крови с использованием лазерного излучения в биомедицинских исследованиях, подробно рассмотрены характеристики эритроцитов как объекта исследования. Изучены особенности формирования акустических волн при оптоакустическом преобразовании и применение оптоакустических методов в биологических тканях. Показана возможность диагностики форменных элементов в пробах крови с помощью оптоакустических методов.

Исследованы оптоакустические эффекты, наблюдаемые в жидких средах от поглотителей сферической формы, при различных функциях нагрева.

Разработана модельная картина распределения эритроцитов в крови в зависимости от гематокрита, рассчитан акустический сигнал от эритроцитов и от моделей образцов крови при разных значениях гематокрита. Теоретически смоделирован процесс агрегации форменных элементов крови человека - эритроцитов. Изучен процесс изменения амплитуды и спектра мощности акустического сигнала в зависимости от уровня агрегации эритроцитов. Теоретически исследована возможность установления степени насыщения кислородом проб крови с помощью оптоакустического метода. Разработаны модели пространственных организаций тканей, случайно распределенных смесей оксигенированных и дезоксигенированных эритроцитов в двумерном пространстве. Разработанные модели и их исследование позволяют сделать вывод об эффективном методе оптоакустической регистрации уровня гематокрита, агрегации и кислородонасыщения в крови.

Разработана модель пространственной организаций тканей с внутриэритроцитарными инфекциями на примере малярии и проведены теоретические исследования, по обнаружению внутриэритроцитарной инфекции малярийного паразита с использованием оптоакустического метода на различных длинах волн оптического излучения, позволяющие обнаруживать ранние стадии малярии в пробах крови вдали от

специализированных лабораторий со сложными лабораторными процедурами.

Теоретически исследована трансформация акустического сигнала для патологически измененных несферических форм эритроцитов. Разработана математическая модель оптоакустического эффекта в клетках с эндоцитозными наночастицами.

Экспериментально исследован процесс возбуждения акустических сигналов при помощи лазера в модельных средах и биологических пробах. Исследован состав модельных жидкостей с использованием полистирольных микросфер, дисков и углеродных наночастиц. Разработан алгоритм и методика диагностики жидких биологических сред оптоакустическим методом на примере измерения значений гематокрита в пробах крови человека. При этом установлена высокая корреляция, в пробах, между измерением оптоакустическим методом и фактическим гематокритом, измеренным в лабораторных условиях составила $R^2 = 0,92$, систематическая ошибка составила $\langle \Delta \rangle = 4,1\%$ и стандартное отклонение $SD = 2\%$. Эффективность измерения кислородонасыщения оптоакустическим методом доказана, достаточно высоким уровнем корреляции, между измерением оптоакустическим методом и фактическим кислородонасыщением, и составила $R^2 = 0,96$, систематическая ошибка $\langle \Delta \rangle = -4\%$, стандартное отклонение $SD = 3\%$.

Установлено, точность измерения оптоакустическим методом гематокрита и кислородонасыщения в крови приближается к точности измерений стандартными методами определения кислородонасыщения и гематокрита в крови.

Разработаны принципы построения двухлучевой системы экспресс-анализа форменных элементов крови на основе использования двух лазеров на различных длинах волн излучения.

Разработаны программы для обработки и отображения информации системы экспресс-анализа для ПК и мобильных устройств (ОС Android) для мобильной медицины. Получено свидетельство № 2023610836 о регистрации программы для ЭВМ «Система оптоакустического анализа и диагностики жидкостей (биожидкостей)» заявка №2023610836.

Полученные результаты могут быть применены для создания портативных систем экспресс-анализа состояния форменных элементов крови проводимых условиях лаборатории.

**Основные публикации по теме диссертационной работы:
Статьи в журналах из перечня изданий ЮФУ801.02.04, в
международной наукометрической базе Scopus**

1. Starchenko, I. B. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype / I. B. Starchenko, D. A. Kravchuk, I. A. Kirichenko // Biomedical Engineering. – 2018. – Vol. 51. – No 5. – P. 308-312. – DOI 10.1007/s10527-018-9737-8.
2. Kravchuk, D.A. 3D simulation of aggregation of red blood cells for the study of the optoacoustic response / D. A. Kravchuk, I. B. Starchenko // Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1353. – No 1. – Art. No 012088. – DOI 10.1088/1742-6596/1353/1/012088
3. Kravchuk, D. A. Mathematical model of detection of intra-erythrocyte pathologies using optoacoustic method / D. A. Kravchuk // Biomedical Photonics. – 2018. – Vol. 7. – No 3. – P. 36-42. – DOI 10.24931/2413-9432-2018-7-3-36-42
4. Kravchuk, D. A. Theoretical model for diagnostics of the oxygen saturation of erythrocytes with the help of optoacoustic signals / D. A. Kravchuk, I. B. Starchenko // Applied Physics. – 2018. – № 4. – P. 89-93
5. Kravchuk, D. A. Experimental studies on the excitation and registration of an optoacoustic signal in a liquid / D. A. Kravchuk // 2019 International Siberian Conference on Control and Communications, SIBCON 2019 - Proceedings. – 2019. – Art. No 8729639. – DOI 10.1109/SIBCON.2019.8729639
6. Kravchuk, D. A. Simulation of acoustic signals with an optoacoustic effect for the detection of red blood cells of various shapes by a laser cytometer = Моделирование акустических сигналов при оптоакустическом эффекте для обнаружения эритроцитов различной формы лазерным цитометром / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2019. – № 5. – С. 93-99.
7. Kravchuk, D. A. Experimental studies of optoacoustic effect on the model of erythrocytes in the presence of carbon nanoparticles / D. A. Kravchuk, D. V. Orda-Zhigulina // Biomedical Photonics. – 2019. – Vol. 8. – No 3. – P. 11-18. – DOI 10.24931/2413-9432-2019-8-3-11-18
8. Kravchuk, D. A. Studies of red blood cell aggregation and blood oxygenation on the basis of the optoacoustic effect in biological media / D. A. Kravchuk, K. A. Voronina // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2020. – Vol. 6. – No 1. – Art. No 10307. – DOI 10.18287/JBPE20.06.010307
9. Kravchuk, D. A. An experimental study of acoustic signals with an optoacoustic effect in suspension with polystyrene disks as models of red blood cells / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2020. – № 4. – P. 70-73.
10. Study of Optoacoustic Signals Using Models of Erythrocytes in a Liquid with Contrast Nanoagents / D. A. Kravchuk, K. A. Voronina, I. B. Starchenko, D. V. Orda-Zhigulina // Acoustical Physics. – 2021. – Vol. 67. – No 3. – P. 336-339. – DOI 10.1134/S1063771021030088.
11. Kravchuk, D. A Modeling the recovery of the optoacoustic image of oxygenated erythrocytes = Моделирование восстановления оптоакустического изображения оксигенированных эритроцитов / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2021. – № 2. – P. 73-77. – DOI 10.51368/1996-0948-2021-2-73-77

12. Kravchuk, D. A. Application of the optoacoustic effect to measure glucose concentration = Использование оптоакустического эффекта для измерения концентрации глюкозы / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2021. – № 6. – P. 63-66. – DOI 10.51368/1996-0948-2021-6-63-66.
13. Kravchuk, D. A. Construction of an optoacoustic image of biological tissues based on an algorithm for a graphics processor = Построение оптоакустического изображения биологических тканей на основе алгоритма для графического процессора / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2021. – № 5. – P. 106-109. – DOI 10.51368/1996-0948-2021-5-106-109
14. Kravchuk, D. A. Reconstruction of the Optical acoustic signal for visualization of biological tissues / D. A. Kravchuk, I. B. Starchenko // Springer Proceedings in Materials. – 2021. – Vol. 10. – P. 473-479. – Режим доступа: https://doi.org/10.1007/978-3-030-76481-4_39 (дата обращения 06.12.2022)
15. Kravchuk, D. A. Results of experimental studies of optoacoustic response in biological tissues and their models = Результаты экспериментальных исследований оптоакустического отклика в биологических тканях и их моделях / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2022. – № 3. – P. 63-66. – DOI 10.51368/1996-0948-2022-3-63-66
16. Kravchuk, D. A. Model of the influence of the absorption coefficient of the medium at various concentrations of glucose and saturation level on the optoacoustic signal in the blood = Модель влияния коэффициента поглощения среды на оптоакустический сигнал при различных концентрациях глюкозы и уровня сатурации / D. A. Kravchuk // Applied Physics. – 2022. – № 5. – P. 63-66. – DOI 10.51368/1996-0948-2022-5-63-66.
17. Kravchuk, D. A. Model of the Influence of the absorption coefficient of the medium at various concentrations of glucose and saturation level on the optoacoustic signal in the blood / D. A. Kravchuk // Journal of Communications Technology and Electronics. – 2022. – № 67 (Suppl 1). – P. S88-S90. – DOI 10.1134/S1064226922130186
18. Kravchuk, D. A. The Results of Calculations of Visualization of Biological Tissues Based on the Optoacoustic Effect / Kravchuk D. A., Starchenko I. B. // Springer Proceedings in Materials. – 2023. – Vol. 20. – P. 241-247. – DOI 10.1007/978-3-031-21572-8_20

Публикации в журналах, включенных в перечень ВАК РФ, ЮФУ 801.02.04

19. Кравчук, Д. А. Экспериментальные исследования и моделирование процесса генерации оптоакустических волн / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2017. – № 2(45). – С. 20.
20. Кравчук, Д. А. Экспериментальные исследования оптоакустического эффекта в движущейся жидкости / Д. А. Кравчук, Д. В. Орда-Жигулина, Г. Ю. Слива // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2017. – № 4(189). – С. 246-254. – DOI 10.23683/2311-3103-2017-4-246-254.
21. Кравчук, Д. А. Теоретические исследования генерации оптоакустических волн в жидкости цилиндрическими поглотителями / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2017. – № 3(46). – С. 13.

22. Старченко, И. Б. Прототип оптоакустического лазерного цитометра / И. Б. Старченко, Д. А. Кравчук, И. А. Кириченко // Медицинская техника. – 2017. – № 5(305). – С. 4-7.
23. Кравчук, Д. А. Аналитический результат генерации оптоакустических волн для сферических поглотителей в дальнем поле / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2017. – № 4(47). – С. 36.
24. Кравчук, Д. А. Применение оптоакустических методов в биомедицинских исследованиях / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2017. – № 4(47). – С. 40.
25. Кравчук, Д. А. Система проточной лазерной диагностики жидкостей при генерации оптоакустического сигнала на рассеивателях сферической формы / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2017. – № 4(16). – С. 78-82.
26. Кравчук, Д. А. О методе моделирования оптоакустических сигналов от источников сферической формы на примере эритроцитов / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2017. – № 4(16). – С. 82-84.
27. Кравчук, Д. А. Математическое моделирование оптико-акустического сигнала от сферических поглотителей на примере эритроцитов / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2017. – Т. 7. – № 3(24). – С. 101-107.
28. Кравчук, Д. А. Исследование генерации оптоакустического сигнала на рассеивателях различной формы для диагностики клеток методом проточной цитометрии in vivo / Д. А. Кравчук // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2017. – № 3(39). – С. 139-147.
29. Кравчук, Д. А. Модельная оценка уровня агрегации эритроцитов оптоакустическим методом / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2017. – № 4(40). – С. 174-183.
30. Кравчук, Д. А. Модель формирования оптоакустического сигнала от эритроцитов для лазерного цитометра / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Лазерная медицина. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 57-60/
31. Кравчук, Д. А. Математическое моделирование оптикоакустического сигнала от эритроцитов / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 96-101. – DOI 10.24411/1609-2163-2018-15947.
32. Кравчук, Д. А. Математическое моделирование оптоакустического сигнала от агрегированных эритроцитов для оценки уровня агрегации / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Научное приборостроение. – 2018. – Т. 28. – № 1. – С. 30-36. – DOI 10.18358/np-28-1-i3036.
33. Кравчук, Д. А. Математическая модель агрегации эритроцитов для исследования оптоакустическим методом / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2018. – № 1(17). – С. 41-43.
34. Кравчук, Д. А. Математическая модель изменения формы эритроцитов для регистрации патологии оптоакустическим методом / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2018. – № 1(17). – С. 44-46.

35. Кравчук, Д. А. Особенности формирования оптоакустических волн в биологических тканях / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 1(48). – С. 23.
36. Кравчук, Д. А. О возможности обнаружения вирусов оптоакустическим методом с использованием углеродных наночастиц / Д. А. Кравчук, А. М. Созинова // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 1(48). – С. 26.
37. Кравчук, Д. А. Моделирование процесса насыщения кислородом биологических тканей с помощью оптоакустического метода / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Научное приборостроение. – 2018. – Т. 28. – № 2. – С. 20-24.
38. Кравчук, Д. А. Модель формирования оптоакустического сигнала от агрегированных эритроцитов / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2018. – Т. 8. – № 2(27). – С. 82-90.
39. Кравчук, Д. А. О возможности использования оптоакустических методов для исследования свойств биологических тканей / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 2(49). – С. 39.
40. Кравчук, Д. А. Исследование профиля оптоакустического сигнала в биологических тканях / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 2(49). – С. 43.
41. Экспериментальная установка для исследования оптоакустической проточной цитометрии / Д. В. Орда-Жигулина, М. В. Орда-Жигулина, И. Б. Старченко, Д. А. Кравчук // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2018. – Т. 6. – № 3(22). – С. 19-29.
42. Старченко, И. Б. Моделирование распределения наночастиц в дисперсной жидкости для повышения эффекта от физиотерапии / И. Б. Старченко, Д. А. Кравчук, А. М. Созинова // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2018. – Т. 6. – № 1(20). – С. 21-29.
43. Кравчук, Д. А. Математическая модель формирования оптоакустического сигнала для оценки уровня агрегации эритроцитов / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 119-123. – DOI 10.24411/1609-2163-2019-16098.
44. Кравчук, Д. А. Моделирование акустических сигналов при оптоакустическом преобразовании для осесимметричных несферических форм эритроцитов / Д. А. Кравчук // Научное приборостроение. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 83-89. – DOI 10.18358/np-29-2-i8389.
45. Кравчук, Д. А. Направления в исследовании оптоакустического эффекта для медицинской диагностики (обзор) / Д. А. Кравчук // Инженерный вестник Дона. – 2019. – № 5(56). – С. 4.
46. Кравчук, Д. А. Моделирование акустического сигнала от источников различной формы при оптоакустическом эффекте в жидкости / Д. А. Кравчук // Научное приборостроение. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 124-128. – DOI 10.18358/np-29-4-i124128.

47. Кравчук, Д. А. Метод повышения помехоустойчивости в оптоакустической системе визуализации / Д. А. Кравчук // Научное приборостроение. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 119-123. – DOI 10.18358/nr-29-4-i119123.
48. Кравчук, Д. А. Восстановление акустического сигнала при оптоакустическом взаимодействии для визуализации биологических тканей / Д. А. Кравчук // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2019. – Т. 9. – № 4(33). – С. 67-75.
49. Кравчук, Д. А. Математическая модель внутриэритроцитарных инфекций для оптоакустической диагностики крови / Д. А. Кравчук // Качество и жизнь. – 2020. – № 4(28). – С. 36-39. – DOI 10.34214/2312-5209-2020-28-4-36-39.
50. Кравчук, Д. А. Тенденции применения оптоакустического метода для визуализации биологических тканей / Д. А. Кравчук // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2020. – Т. 10. – № 3/4. – С. 64-74.
51. Кравчук, Д. А. Обработка оптоакустического сигнала для восстановления изображения на основе нейронных сетей / Д. А. Кравчук // Прикладная физика. – 2023. – № 1. – С. 10-14. – DOI 10.51368/1996-0948-2023-1-10-14.

Публикации в изданиях, входящих в базу данных научного цитирования РИНЦ

52. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023611761 Российская Федерация. Система оптоакустического анализа и диагностики жидкостей (биожидкостей) : № 2023610836 : заявл. 16.01.2023 : опубл. 24.01.2023 / Д. А. Кравчук.
53. Kravchuk, D. A. Application of optoacoustic method for model calculation of non-aggregated erythrocytes and determination of hematocrit level / D. A. Kravchuk, I. B. Starchenko // Proceedings of the 2018 international conference on "Physics, mechanics of new materials and their applications", Busan, South Korea / editors: Ivan A. Parinov, Shun-Hsyung Chang, Yun-Hae Kim. – New York : Nova Scientia publishers, 2019. – P. 307-316.
54. Kravchuk, D. A. Simulation of Optoacoustic Response from Axisymmetric Non-spherical Shapes of Red Blood Cells / D. A. Kravchuk, K. A. Voronina // Proceedings of the 2019 International Conference on "Physics, Mechanics of New Materials and Their Applications" : eBook / edited by Ivan A. Parinov, Shun-Hsyung Chang, Binh Tien Long. – New York : Nova Science Publishers, 2020. – Ch. 11.
55. Kravchuk, D. A. Modeling an Acoustic Signal from Sources of Various Shapes with an Optoacoustic Effect in a Liquid / D. A. Kravchuk, I. B. Starchenko // 10th Anniversary International Conference on "Physics and Mechanics of New Materials and Their Applications" (PHENMA 2021-2022), Divnomorsk, Russia, May 23-27, 2022 : Abstracts and Schedule / edited by I. A. Parinov, A. N. Soloviev, S.-H. Chang. – Rostov-on-Don ; Taganrog : Southern Federal University Press, 2022. – P. 172-173.
56. Kravchuk, D. A. The Results of Calculations of Visualization of Biological Tissues Based on the Optoacoustic Effect / D. A. Kravchuk, I. B. Starchenko // 10th

Anniversary International Conference on "Physics and Mechanics of New Materials and Their Applications" (PHENMA 2021-2022), Divnomorsk, Russia, May 23-27, 2022 : Abstracts and Schedule / edited by I. A. Parinov, A. N. Soloviev, S.-H. Chang. – Rostov-on-Don ; Taganrog : Southern Federal University Press, 2022. – P. 173-174.

57. Кравчук, Д. А. Исследование патологического изменения формы эритроцитов с помощью оптоакустического метода / Д. А. Кравчук // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. Биомедсистемы-2018 : XXXI Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов : материалы конференции / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Рязанский государственный радиотехнический университет ; [под общей редакцией В. И. Жулева]. – Рязань : Коняхин А. В. (Book Jet), 2018. – С. 276-278.

58. Кравчук, Д. А. Обзор оптоакустических методов и приборов в биомедицине / Д. А. Кравчук // Проблемы автоматизации. Региональное управление. Связь и автоматика (ПАРУСА-2017) : сборник трудов VI Всероссийской научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, (Геленджик, 9-10 ноября 2017 г.) : [в 2 т.]. Т. 2 / Минобрнауки России, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Южный федеральный университет, филиал ЮФУ в г. Геленджике Краснодарского края, Инженерно-технологическая академия ЮФУ [и др.] ; [редакционная коллегия: О. А. Фоменко, С. В. Кирильчик, А. Я. Номерчук]. – Ростов-на-Дону ; Таганрог : Издательство Южного федерального университета, 2017. – С. 314-317.

59. Кравчук, Д. А. Система регистрации акустического сигнала в результате возбуждения оптико- акустического эффекта в жидкости / Д. А. Кравчук // Проблемы автоматизации. Региональное управление. Связь и автоматика (Паруса-2016) : сборник трудов V Всероссийской научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов (Геленджик, 10-12 ноября 2016 г.), посвященной 10-летию создания проекта федеральных университетов / Минобрнауки России, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Южный федеральный университет", Филиал ЮФУ в г. Геленджике Краснодарского края [и др.] ; редакционная коллегия: О. А. Фоменко, С. В. Кирильчик, А. Я. Номерчук. – Ростов-на-Дону : Издательство Южного федерального университета, 2016. – С. 116-119.

60. Мякинин, В. А. Обзор оптоакустических методов и приборов в области диагностики биологических структур / В. А. Мякинин, А. С. Вторушин, Д. А. Кравчук // Экология, проблемы приморских территорий : Всероссийская молодежная школа-семинара, Таганрог, Россия, 15-18 сентября 2015 : сборник трудов / Министерство образования и науки РФ, Российский фонд фундаментальных исследований, Международная Академия наук экологии, безопасности человека и природы, Южный федеральный университет, Институт нанотехнологий, электроники и приборостроения [и др.]. – Ростов-на-Дону : Издательство Южного федерального университета, 2015. – С. 136-141.

61. Метод экспресс анализа крови с использованием контрастных агентов - наночастиц / К. А. Воронина, Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко, Д. В. Орда-Жигулина // Нанотехнологии: образование, наука, инновации : сборник статей X Всероссийской научно-практической конференции (10-11 октября 2019 г.) / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный университет" ; ответственный редактор: П. А. Белов. – Курск, 2019. – С. 59-61.
62. Кравчук, Д. А. Система регистрации оптоакустического эффекта в жидкости. Результаты эксперимента / Д. А. Кравчук // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 5. – № 12. – С. 131-133.
63. Кравчук, Д. А. Исследование патологического изменения формы эритроцитов с помощью оптоакустического метода / Д. А. Кравчук // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. Биомедсистемы-2019 : XXXII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов : материалы конференции / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, ФГБОУ ВО "Рязанский государственный радиотехнический университет им. В. Ф. Уткина" ; [под общей редакцией В. И. Жулева]. – Рязань : Коняхин А.В. (BookJet), 2019. – С. 531-533.
64. Созинова, А. М. Применение оптоакустического метода с использованием углеродных наночастиц для обнаружения вирусов / А. М. Созинова, Д. А. Кравчук // Фундаментальные исследования, методы и алгоритмы прикладной математики в технике, медицине и экономике : материалы 17-ой Международной молодежной научно-практической конференции, Новочеркасск, 6-7 сентября 2018 г. – Новочеркасск : Лик, 2018. – С. 308-309.
65. Кравчук, Д. А. Использование оптоакустического эффекта для биомедицинских исследований состава крови / Д. А. Кравчук // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. Биомедсистемы-2019: XXXII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов : материалы конференции / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, ФГБОУ ВО "Рязанский государственный радиотехнический университет им. В. Ф. Уткина" ; [под общей редакцией В. И. Жулева]. – Рязань : Коняхин А.В. (BookJet), 2019. – С. 331-333.
66. Кравчук, Д. А. Применение оптоакустического метода в медицине / Д. А. Кравчук, К. А. Воронина // Проблемы автоматизации. Региональное управление. Связь и автоматика (ПАРУСА-2018) : сборник трудов VII Всероссийской научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, (Геленджик, 2018) : в 2 томах. Т. 1 / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Южный федеральный университет", Филиал ЮФУ в г. Геленджике Краснодарского края [и др.] ; составители: Ю. Б. Щемелева, С. В. Кирильчик. –

Ростов-на-Дону ; Таганрог : Издательство Южного федерального университета, 2018. – С. 286-289.

67. Рассеяние оптоакустических сигналов на моделях эритроцитов в потоке жидкости с контрастными наноагентами / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко, Д. В. Орда-Жигулина, К. А. Воронина // Труды Всероссийской акустической конференции, [Санкт-Петербург, 21-25 сентября 2020 г. : материалы III Всероссийской конференции]. – Санкт-Петербург : Политех-Пресс, 2020. – С. 305-308.

68. Кравчук, Д. А. Возможности оптоакустической визуализации тканей / Д. А. Кравчук, И. Б. Старченко // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. (Биомедсистемы-2021) : XXXIV Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов : материалы конференции / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, ФГБОУ ВО "Рязанский государственный радиотехнический университет им. В. Ф. Уткина" ; [под общей редакцией В. И. Жулева]. – Рязань : Коняхин А. В. (BookJet), 2021. – С. 110-112.

69. Кравчук, Д. А. Применение оптоакустического эффекта для диагностики крови / Д. А. Кравчук // Радиолокация, навигация, связь : сборник трудов XXVII Международной научно-технической конференции, посвященной 60-летию полетов в космос Ю. А. Гагарина и Г. С. Титова, (г. Воронеж, 28 сентября - 30 сентября 2021 г.) : [RLNC-2021 : в 4 томах]. Т. 2 / Министерство науки и высшего образования РФ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет", Физический факультет, АО "Концерн "Созвездие". – Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2021. – С. 171-175.

В перечисленных работах лично автору принадлежат: разработка теоретической модели [1-6, 9-17, 20, 21, 25-28]; расчеты математических моделей образцов крови эритроцитов и расчеты ОА сигналов в программной среде Matlab [6-23, 25-30]; разработка экспериментальной установки, разработка блок-диаграммы прибора в LabView проведение экспериментальных исследований, создание и исследование модельных жидкостей, обработка результатов и сопоставление их с теоретическими расчетами в программной среде Matlab [1,2,4,5,24,32,34,36,38-48, 53,59-69]; разработка системы экспресс диагностики [33, 47, 55, 57, 58]

Автор выражает благодарность научному консультанту профессору, д.т.н. Чернову Николаю Николаевичу. Благодарность коллективу **кафедры электрогидроакустической и медицинской техники** за помощь в консультировании в теоретических вопросах. Благодарность кафедре нанотехнологий и микросистемной техники Института нанотехнологий, электроники и приборостроения ЮФУ, НОЦ «Лазерные технологии» и ЦКП «Нанотехнологии» за оказанную помощь в ходе проведения экспериментальных исследований.