

# Широкополосные (100 кГц–100 МГц) ультразвуковые ПВДФ-детекторы для сканирующей оптико-акустической ангиографии с ультразвуковым разрешением

А.А.Курников, К.Г.Павлова, А.Г.Орлова, А.В.Хилов,  
В.В.Перекатова, А.В.Ковальчук, П.В.Субочев

*Для регистрации широкополосных сигналов, генерируемых содержащимися в крови молекулами гемоглобина при поглощении ими импульсного оптического излучения, в сканирующей оптико-акустической (ОА) ангиографии используются сферические ультразвуковые антенны. В зависимости от размера гемоглобинсодержащих структур характерные частоты ОА сигналов могут довольно сильно различаться (от сотен килогерц до сотен мегагерц). В то же время ширина приемной полосы частот стандартных пьезоэлектрических датчиков, как правило, не превышает значения центральной частоты. Расширить приемную полосу ультразвуковых детекторов до необходимых 0.1 кГц–100 МГц можно за счет использования нерезонансных пьезоматериалов на основе поливинидиленфторида (ПВДФ). В настоящей работе проведено экспериментальное сравнение двух сверхширокополосных детекторов на основе ПВДФ-пьезопленок разной толщины (9 и 25 мкм), обладающих сходными полосами приема частот при различающихся амплитудно-частотных характеристиках. Путем сравнительной ОА визуализации биоподобного фантома продемонстрировано, что низкочастотный датчик (толщина пленки  $l = 25$  мкм) обладает большей глубиной резкости, тогда как высокочастотный датчик ( $l = 9$  мкм) имеет лучшую чувствительность в диапазоне 40–100 МГц. С помощью ОА визуализации экспериментальной опухоли *in vivo* показано, что датчик с  $l = 25$  мкм лучше подходит для исследований нормальной ткани, содержащей относительно крупные кровеносные сосуды, а датчик с  $l = 9$  мкм – для визуализации опухолевой ткани, содержащей большое количество разнонаправленных кровеносных сосудов минимальных размеров, сравнимых с максимальным пространственным разрешением системы.*

**Ключевые слова:** оптоакустическая ангиография, оптоакустическая микроскопия, ПВДФ-пленки, модельный эксперимент, опухолевый ангиогенез, карцинома кишечника мышей СТ26.

## 1. Введение

Патогенез ряда заболеваний сопровождается нарушением баланса роста сосудов, что может рассматриваться как один из основных критериев диагностики. В норме наиболее активный ангиогенез наблюдается в период эмбрионального развития и при восстановлении поврежденных тканей [1]. Неоангиогенез (васкуляризация опухолей) обуславливает рост, пролиферацию злокачественных новообразований, облегчает метастатическое распространение опухоли. Процесс ангиогенеза включает в себя миграцию и деление эндотелиальных клеток, образование новой базальной мембраны, организацию трубчатых структур [2]. Формирующиеся в опухолевых тканях сосуды имеют ряд существенных отличий от сосудов нормальных тканей: для них характерно отсутствие иерархии, извитость и неполноценное строение сосудистых трубок.

А.А.Курников, К.Г.Павлова. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, Россия, 603022 Н.Новгород, просп. Гагарина, 23; e-mail: 780pavlova@gmail.com

А.Г.Орлова, А.В.Хилов, В.В.Перекатова, А.В.Ковальчук, П.В.Субочев. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46

Поступила в редакцию 16 февраля 2021 г.

В 70-е годы прошлого века было высказано предположение [3] о важности ангиогенеза в процессе роста опухолевого узла объемом более 1–2 мм<sup>3</sup>. Впоследствии была доказана зависимость устойчивого роста солидных опухолей от неоваскуляризации, что изменило подход к лечению, в результате чего основное внимание было сконцентрировано на антиангиогенной терапии [4–6].

Понимание процесса неоваскуляризации как ключевого фактора развития опухоли выявило необходимость привлечения диагностических методов, позволяющих осуществлять неинвазивную оценку структурного и функционального состояний сосудистого русла злокачественных новообразований.

Размер кровеносных сосудов в организме может варьироваться в широких пределах. К примеру, у мелких лабораторных животных диаметр капилляров составляет несколько микрон, а диаметр артерий и вен достигает нескольких сотен микрон [7]. Для комплексной диагностики сосудистого русла желательнее использовать методы многомасштабной ангиографии, способные визуализировать сосуды любых размеров, что довольно затруднительно для многих существующих ангиографических методов.

Традиционные методы КТ [8] и МРТ [9] ангиографии обладают недостаточным разрешением для визуализации капиллярной сети. Методы оптической когерентной ангиографии имеют увеличенную глубину проникновения, однако значительное рассеяние света внутри ткани [10, 11] затрудняет получение изображений на глубинах

~1 мм. Новейшие методы оптической микроскопии [12] пока еще далеки от использования *in vivo*.

Ультразвуковые системы визуализации, основанные на эффекте Доплера, позволяют проводить ангиографическое исследование на достаточной глубине [13], но, как правило, им свойственно низкое пространственное разрешение, поскольку они не способны различать сигналы от мелких сосудов с малой скоростью кровотока. Из-за схожести механических свойств сосудов и окружающих тканей реализация классических принципов ультразвуковой локализации на масштабах менее 100 мкм [14] достаточно затруднительна.

Более универсальным способом визуализации кровеносной системы организмов на уровне микро- и макроскопических масштабов является метод оптико-акустической (ОА) ангиографии [15, 16]. Последний основан на преобразовании поглощенного света в акустические волны, что позволяет получать изображения гемоглобинсодержащих структур с оптическим контрастом при ультразвуковых разрешениях и глубине исследования. Использование для ОА зондирования нескольких оптических длин волн позволяет разделять основные содержащиеся в крови хромофоры – окси- и дезоксигемоглобин [17, 18].

В настоящее время ОА ангиография успешно используется в экспериментальной онкологии для анализа васкуляризации опухоли в разные сроки роста [19, 20] и на фоне лечения [21, 22], а также в клинической онкологии для диагностики новообразований и выработки новых прогностических критериев [23].

Для реализации многомасштабного потенциала ОА ангиографии необходимо использовать ультразвуковые антенны, рассчитанные на разные частотные диапазоны. К примеру, кровоизлияния с поперечным размером свыше 1 мм, часто появляющиеся в результате некоторых терапевтических воздействий, генерируют частоты ультразвука ~0.1 МГц, а мельчайшие кровеносные сосуды размером ~15 мкм, преобладающие на ранних стадиях опухолевого роста, – частоты ~100 МГц. К сожалению, ширина приемной полосы частот стандартных пьезоэлектрических датчиков достаточно ограничена и, как правило, не превышает значения центральной частоты [24]. Расширить приемную полосу ультразвуковых детекторов до необходимых 0.1–100 МГц можно за счет использования нерезонансных пьезоматериалов на основе поливинилденфторида (ПВДФ) [25]. Настоящая работа посвящена экспериментальному сравнению двух широкополосных детекторов на основе пьезополимерных ПВДФ-пленок разной толщины (9 и 25 мкм), обладающих сходными полосами приема частот при различающихся амплитудно-частотных характеристиках.

## 2. Материалы и методы

### 2.1. Пьезополимерные ПВДФ-пленки

Пьезополимерные ПВДФ-пленки изготавливаются в виде листов разных размеров и толщин, на поверхность которых, как правило, осуществляется заводское напыление металлических электродов. Относительно низкий акустический импеданс ПВДФ по сравнению с твердыми пьезоматериалами обеспечивает лучшее акустическое согласование материала с водой и биологическими тканями. Сам пьезоматериал весьма мягок и эластичен, что по-

зволяет придавать детекторам произвольную геометрическую форму, а низкая механическая добротность обеспечивает ПВДФ-детекторам важную нерезонансность частотных характеристик. Максимальную частоту ПВДФ-антенны можно определить как отношение скорости звука в пленке ( $c \approx 2200$  м/с) к ее толщине  $l$ :  $f_{\max} = c/l$ .

Чувствительность ПВДФ-антенн при их одинаковой геометрии определяется толщиной  $l$ , емкостью  $C$  и пьезоэлектрической постоянной  $d_{33}$  пленки. С использованием известных параметров сферического датчика шумовой эквивалент давления (порог чувствительности) детектора можно определить по формуле [26]

$$NEP = \frac{4}{d_{33}} \sqrt{\frac{kTC}{SS'}}, \quad (1)$$

где  $S'$  и  $S$  – площади участков пленки, для которых измерялась емкость и оценивалась чувствительность;  $k$  – постоянная Больцмана;  $T = 300$  К.

В настоящей работе мы использовали пьезополимерные ПВДФ-пленки толщиной 9 и 25 мкм, изготовленные по одинаковой технологии одним и тем же производителем (Precision Acoustics, Великобритания). Толщина золотого электрода, нанесенного на каждую пленку, составляла ~1 мкм.

Параметры, характеризующие пороги чувствительности обеих пленок, таковы: для детектора ПВДФ-9  $d_{33} = 12.9$  пКл/Н, диэлектрическая постоянная  $\epsilon = 10$ ,  $NEP = 8.38$  Па; для ПВДФ-25  $d_{33} = 11.6$  пКл/Н,  $\epsilon = 12.37$ ,  $NEP = 6.52$  Па. Для определения значения  $NEP$  емкость каждой из пленок измерялась при помощи мультиметра GDM-8245 (GW Instek, Китай), а пьезоэлектрическая постоянная  $d_{33}$  – пьезометра РКД3-2000 (Poly-K, США). Шумовой эквивалент давления  $NEP$  рассчитывался по формуле (1) с использованием измеренных значений  $C$ ,  $d_{33}$  и известной толщины пленки  $l$ . Полученные значения  $NEP$  обеих пленок оказались достаточно близки.

### 2.2. Производство ПВДФ-антенн

При изготовлении антенн детекторов ПВДФ-25 и ПВДФ-9 (из пленок толщиной 25 и 9 мкм) каждой пленке придавалась одинаковая сферическая форма. Фокусное расстояние и апертура для каждой антенны составляли 6.7 и 8 мм соответственно. Каждая из антенн имела внутренний пластмассовый корпус, на котором фиксировалась ПВДФ-пленка, и внешний металлический корпус. Заземляющий электрод пленки соединялся с внешним корпусом токопроводящим клеем. В металлический корпус каждой антенны помещался одинаковый широкополосный усилитель, который экранировался внешним корпусом. Схема ПВДФ-детектора приведена на рис. 1.

Для детекторов ПВДФ-25 и ПВДФ-9 верхние частоты полосы приема составили 88 и 244 МГц соответственно. При этом полоса приема обеих антенн дополнительно ограничивалась полосой усиления согласующего усилителя (от 100 кГц до 100 МГц), выбранной из следующих соображений. Более низкочастотные (по сравнению со 100 кГц) ОА сигналы фильтровались, поскольку они соответствовали структурам, размеры которых превышали диапазон сканирования (10 мм). Более высокочастотные (свыше 100 МГц) ОА сигналы обрезались частотным фильтром по причине малости их амплитуды, обусловленной сильным затуханием ультразвука в воде на этих частотах.

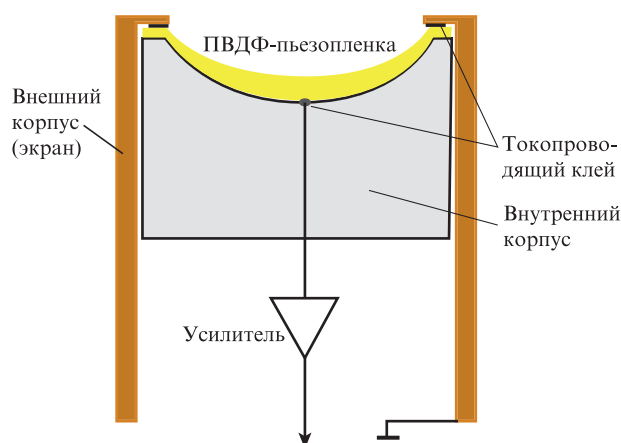


Рис.1. Схема ПВДФ-детектора.

### 2.3. Модельные эксперименты

Для количественного сравнения амплитудно-частотных характеристик двух антенн проводилось ОА сканирование микроволокон диаметром 7 мкм и микросфер диаметром 15 мкм (Cospether, США), расположенных на разных (500 и 1000 мкм) глубинах биоподобного фантома. Фантомная среда, моделирующая акустические и оптические свойства биологической ткани, изготавливалась на основе 1.5%-ного водного раствора агар-агара (Sigma-Aldrich, США) и 4%-ного водного раствора липофундина. Сканирование фантома проводилось в области размером  $3 \times 3$  мм с шагом 10 мкм. Характерные полосы принимаемых частот для каждой из антенн определялись по результатам усреднения спектров от нереконструированных ОА сигналов одной из микросфер, расположенной вблизи акустического фокуса датчика.

### 2.4. Эксперименты in vivo

Для качественного сравнения ангиографических возможностей обеих антенн осуществлялась in vivo-визуализация экспериментальной опухоли с частью сосудов окружающих ее нормальных тканей (сканирование опухоли проводилось в области площадью  $1 \text{ см}^2$  с шагом 25 мкм). Объектом исследования служили мыши линии Balb/c с привитой опухолью мышинной карциномы кишечника CT26 (ATCC No CRL-2638). Для создания опухолевой модели в наружную сторону левого бедра мыши были подкожно введены  $5 \times 10^5$  клеток CT26 в 50 мкл PBS. Эксперименты проводились на пятый день роста новообразования. Перед исследованием в зоне привитой опухоли удалялся шерстный покров. Во время эксперимента проводилась анестезия животных с использованием 1.5%-ного изофлурана (Laboratorios Karizoo, Испания) в 100%-ном  $\text{O}_2$  при скорости подачи газа 0.1 л/мин на наркозно-дыхательном аппарате Zoomed Minor Vet (Zoomed, Россия). Животные были закреплены на опорной пластине в положении на боку, на область исследования был нанесен ультразвуковой гель.

Эксперимент проходил в соответствии с требованиями норм и правил, регулирующих научно-исследовательские работы по безопасности и эффективности лекарственных средств (Постановление Минздравсоцразвития РФ № 708-н от 23.08.2010), и международно-правовых норм и этических кодексов экспериментального

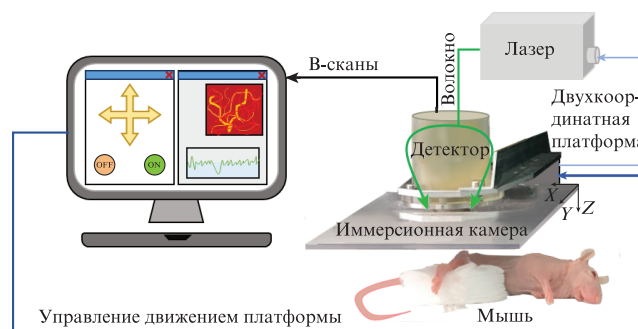


Рис.2. Схема сканирующей оптико-акустической микроскопии.

использования животных (Публикации NIH № 8023, пересмотренные, 1978 г.).

### 2.5. Оптико-акустическая установка

Сканирующая система ОА микроскопии (рис.2) была аналогична используемым в работах [27, 28]. При проведении ОА экспериментов зондирующие импульсы генерировались лазером Wedge HB (Bright Solutions, Италия) (длина волны 532 нм, частота следования и длительность импульсов 2 кГц и 1 нс). Зондирующее лазерное излучение доставлялось к исследуемой области с помощью оптоволоконного жгута (CeramOptec, Германия), в который по очереди вставлялись сравниваемые антенны детекторов ПВДФ-9 и ПВДФ-25. Оптические волокна были расположены так, чтобы зондирующие лучи пересекались в фокальной перетяжке одноэлементного акустического детектора [29]. Электрические сигналы с ПВДФ-детекторов оцифровывались двухканальным 16-разрядным аналого-цифровым преобразователем Razor16 (GaGe, США) с частотой дискретизации 200 МГц. Для получения трехмерного изображения собранный ОА зонд размещался на двух скрепленных между собой линейных платформах – M-664 (PI-micos, Германия) и LS-40 (PI-micos, Германия), позволяющих осуществлять механическое сканирование в плоскости XY.

### 2.6. Обработка и представление данных

Для всех В-сканов необработанных трехмерных наборов данных осуществлялась двумерная фурье-реконструкция [30], проводимая последовательно в двух взаимно перпендикулярных плоскостях [31] отдельно для трех частотных диапазонов: 0.1–5 МГц (диапазон I), 5–40 МГц (диапазон II) и 40–100 МГц (диапазон III); совмещение данных, соответствующих разным частотам, осуществлялось при помощи программного обеспечения Avizo (Thermo Scientific). Характерные размеры объектов оценивались по отношению скорости звука в биотканях ( $c \approx 1500$  м/с) к принимаемой детектором частоте. Для приведенных частотных диапазонов размеры объектов составляли: 15–0.3 мм (диапазон I), 300–37.5 мкм (II), 37.5–15 мкм (III).

## 3. Результаты и их обсуждение

На рис.3 представлены результаты реконструкции трехмерных наборов данных, полученных при сканировании фантома с использованием детекторов ПВДФ-9 и

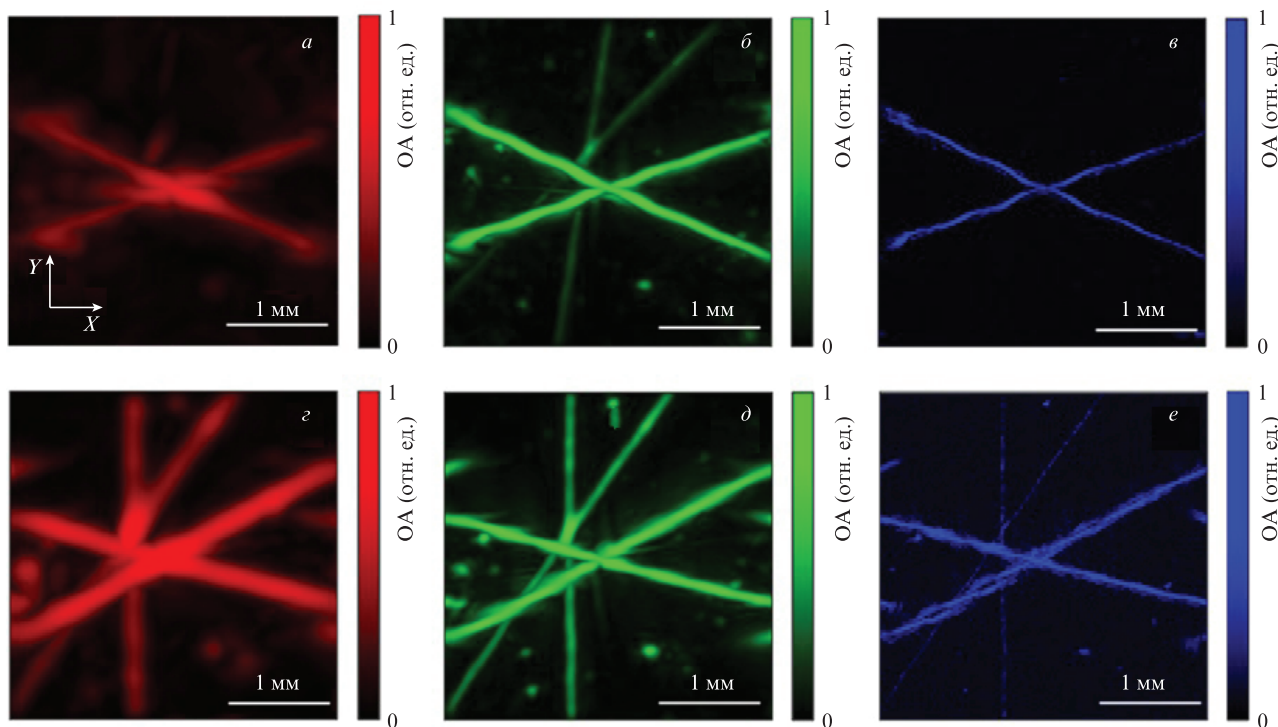


Рис.3. OA визуализация фантома при использовании антенн детекторов ПВДФ-9 (а–в) и ПВДФ-25 (г–е). Изображения восстановлены для частотных диапазонов 0.1–5 МГц (а, г), 5–40 МГц (б, д), 40–100 МГц (в, е). Цветные варианты рис.3–6 помещены на сайте нашего журнала <http://www.quantum-electron.ru>.

ПВДФ-25. Изображение фантома показано в частотных диапазонах I, II, III.

Изображения фантома (рис.3) демонстрируют различия амплитудно-частотных характеристик детекторов в одних и тех же полосах частот. Так, благодаря существенно большей чувствительности антенны на низких частотах (0.1–5 МГц) детектор ПВДФ-25 обеспечивает большую глубину резкости (1.5 мм), чем ПВДФ-9 (1 мм). На средних частотах (5–40 МГц) антенны демонстрируют сходные чувствительность, пространственное разрешение и глубину резкости. На высоких частотах (40–100 МГц) антенна детектора ПВДФ-9 визуализирует тонкую структуру фантома с большей (по сравнению с ПВДФ-25) чувствительностью и пространственным разрешением.

Рабочие полосы частот антенн детекторов ПВДФ-25 и ПВДФ-9 по уровню 0.01 составили 56.5 и 96.5 МГц соответственно. Из рис.4,а видно, что в диапазоне высоких частот (40–100 МГц) в спектре детектора ПВДФ-9 наблюдается плато на уровне 1%–10% от максимума сигнала, что позволяет при высоком отношении сигнала к шуму (SNR) получать изображения мельчайших объектов размером порядка нескольких десятков микрон. На рис.4,б приведены SNR для трех частотных диапазонов, позволяющие количественно сравнивать частотные характеристики антенн детекторов. Величина SNR определяется по формуле

$$SNR = 10 \lg \left( \frac{\max(OA_{\text{signal}})}{\langle \text{std}(OA_{\text{noise}}) \rangle_{N=100}} \right).$$

Здесь  $\max(OA_{\text{signal}})$  – максимальное значение сигнала из трехмерного набора данных для каждого частотного диапазона;  $\langle \text{std}(OA_{\text{noise}}) \rangle_{N=100}$  – среднее квадратичное отклонение шума, усредненное по 100 OA А-сканам, которое

также определялось для каждого частотного диапазона. Для нахождения среднее квадратичного отклонения шума

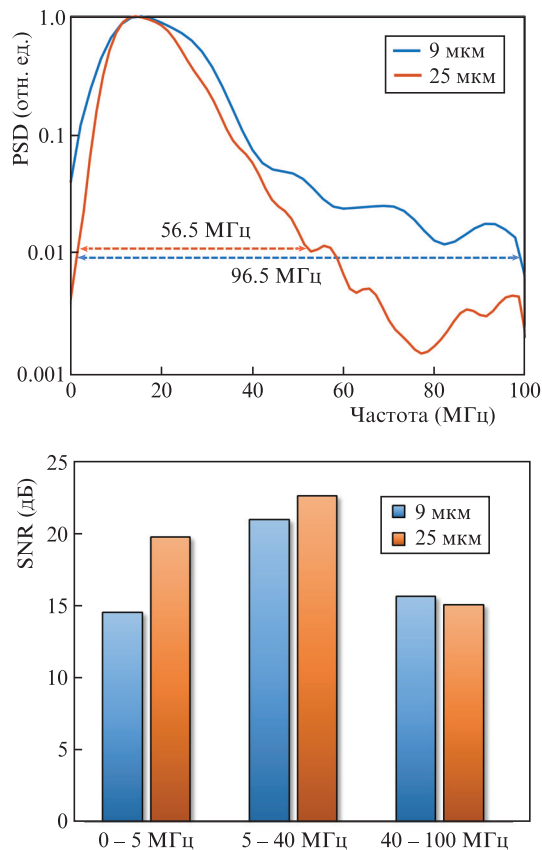


Рис.4. Частотные характеристики ПВДФ-детекторов: спектральная плотность мощности PSD (а) и SNR для трех частотных диапазонов (б).



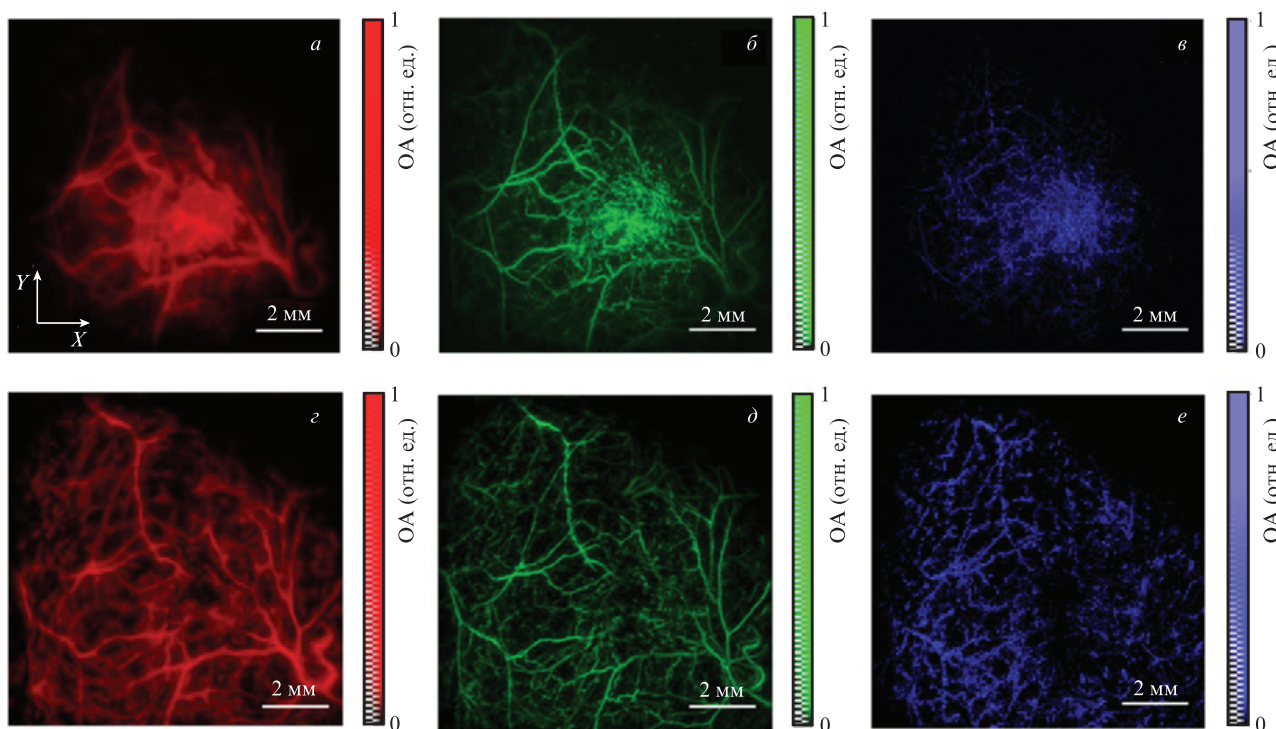


Рис.5. OA визуализации опухоли мыши с использованием антенн детекторов ПВДФ-9 (*а–в*) и ПВДФ-25 (*г–е*). Изображения восстановлены для частотных диапазонов 0.1–5 МГц (*а, г*), 5–40 МГц (*б, д*), 40–100 МГц (*в, е*).

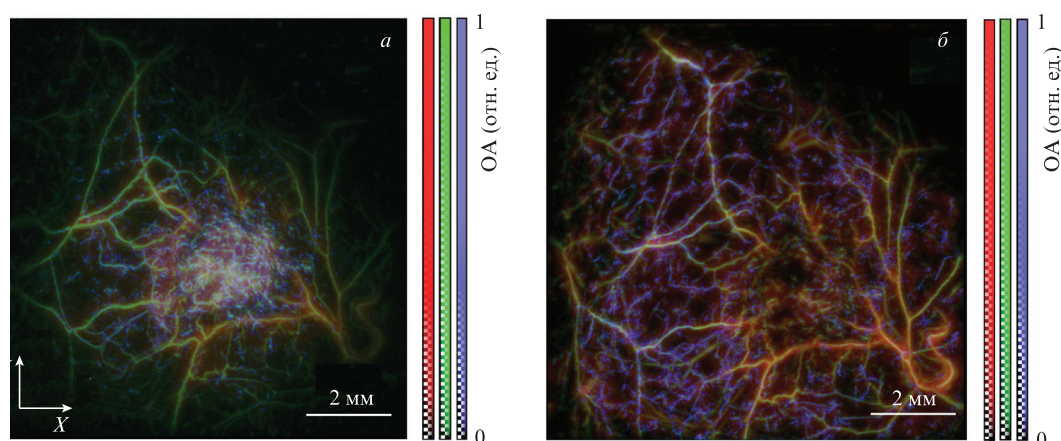


Рис.6. Широкополосная OA визуализация опухоли мыши с использованием антенн детекторов ПВДФ-9 (*а*) и ПВДФ-25 (*б*).

выбирались OA А-сканы, где заведомо отсутствовал полезный сигнал.

Для обоих детекторов на рис.5 приведены результаты реконструкции трехмерных данных опухоли для трех частотных диапазонов, а на рис.6 – данные реконструкции той же опухоли во всем частотном диапазоне, отражающие преимущества и недостатки сравнительных амплитудно-частотных характеристик детекторов.

На изображении, полученном с помощью детектора ПВДФ-25 (рис.5, *г–е*), хорошо различима сосудистая сеть поверхностных тканей – видна явная иерархия сети, визуализируется дифференциация размеров сосудов и их форма. В результате 3D-реконструкции в диапазоне высоких частот (40–100 МГц) выявляются контуры наиболее крупных магистралей, видимых в диапазонах 0.1–5 и 5–40 МГц, а также более мелкие кровеносные сосуды. Однако кровеносная система опухоли, представленная кровеносными сосудами минимального размера, визуализируется плохо, что связано с относительно низкой спектральной чувствительностью антенны ПВДФ-25 на частотах более 50 МГц (см. рис.4,а).

Изображения в трех диапазонах, полученные с использованием детектора ПВДФ-9, имеют более существенные различия. В первую очередь заметен хорошо различимый опухолевый узел, наблюдаемый во всех частотных диапазонах (рис.5, *а–в*). На низких частотах опухоль представляет собой недифференцированное скопление гемоглобина, видны лишь крупнейшие сосуды нормальных тканей. Эти же сосуды (наряду с мелкими венами и артериями) более детально визуализируются в диапазоне 5–40 МГц. Переход в высокочастотный (40–100 МГц) диапазон позволяет получить контрастные изображения мельчайших капилляров опухолевой ткани. Визуализируемая структура опухолевых сосудов может быть результатом специфики строения кровеносных сосудов опухоли СТ26 на этом этапе роста: в стенке изви-

тых капилляров присутствуют синусоиды [32] – крупные щели, размер которых позволяет эритроцитам и некоторым белкам свободно выходить из сосудистой трубки в паренхиму.

Частичное отсутствие сосудов в опухоли при визуализации с использованием антенны детектора ПВДФ-25 могло быть связано с различной степенью прижатия опухоли к иммерсионной камере, поскольку в используемой экспериментальной установке контроль прижатия предусмотрен не был [33]. Достаточно сильное прижатие (его в данном эксперименте старались не допускать) могло повлиять на кровенаполненность всех находящихся в непосредственном контакте с иммерсионной камерой сосудов (особенно – мельчайших сосудов опухоли).

Васкуляризация нормальных тканей строго организована и представляет собой упорядоченную систему кровеносного русла [34]. Диаметр артерий, вен и капилляров в нормальных тканях мышей Balb/c составляет 150, 250 и 4 мкм соответственно [7]. Опухолевая кровеносная сеть обладает нарушенной иерархией, структурой, специфической формой и строением. В работе [32] с использованием морфологических методов показано, что на пятый день роста карциномы кишечника СТ26 формируются единичные сосуды синусоидного типа, чей размер варьируется от 7 до 20 мкм, что сравнимо с размерами артериол и венул здоровой мышцы (18 мкм/14 мкм) [7]. В нашей работе сосудистая система СТ26 была визуализирована с использованием прижизненного неинвазивного метода. Однако поскольку циркуляторное русло на данной относительно ранней стадии развития новообразования представлено, главным образом, вновь сформированными мелкими сосудами, то для визуализации опухоли предпочтительнее использовать антенну детектора ПВДФ-9.

#### 4. Выводы

Оптико-акустическое исследование микроциркуляторного русла сверхширокополосными антеннами детекторов ПВДФ-25 и ПВДФ-9 позволило осуществить разномасштабную диагностику сосудов диаметром от 30 до 200 мкм. Для детальной визуализации сосудов разного диаметра ультразвуковой сигнал с обоих ОА датчиков был разделен на три диапазона: низкий (0.1–5 МГц), средний (5–40 МГц) и высокий (40–100 МГц). Прямое сравнение датчиков показало, что для ОА ангиографии нормальных тканей предпочтительней представляется антенна детектора ПВДФ-25, обеспечивающая большую глубину резкости за счет ее повышенной чувствительности на частотах 0.1–40 МГц. Для ангиографии экспериментальных новообразований лучше показала себя антенна детектора ПВДФ-9, выполненная из более тонкой (9 мкм) ПВДФ-пленки и обладающая повышенной чувствительностью в частотной области 40–100 МГц, наиболее информативной для изучения сосудистой микроструктуры неоангиогенеза.

Работа поддержана НЦМУ «Центр фотоники» при финансировании Министерством науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2020-906). Авторы выражают благодарность А.Б.Воловецкому за предоставленные опухолевые модели.

- Carmeliet P. *Nature*, **438**, 932 (2005).
- Kuol N., Stojanovska L., Apostolopoulos V., Nurgali K. *Cancer Microenviron.*, **11**, 1 (2018).
- Folkman J. *Annals Surgery*, **175**, 409 (1972).
- Li T., Kang G., Wang T., Huang H. *Oncol. Lett.*, **16**, 687 (2018).
- Leunig M., Yuan F., Menger M., Boucher Y., Goetz A., Messmer K., Jain R. *Cancer Res.*, **52**, 23 6553 (1992).
- Folkman J. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **6**, 273(2007).
- Müller B., Lang S., Dominietto M., Rudin M., Schulz G., Deyhle H., Germann M., Pfeiffer F., David C., Weitkamp T. *Proc. SPIE*, **7078**, 70780B (2008).
- Schambach S.J., Bag S., Schilling L., Groden C., Brockmann M.A. *Methods*, **50**, 2 (2010).
- Johnson G.A., Cofer G.P., Gewalt S.L., Hedlund L.W. *Radiology*, **222**, 789 (2002).
- Matveev L.A., Zaitsev V.Yu., Gelikonov G.V., Matveyev A.L., Moiseev A.A., Ksenofontov S.Yu., Gelikonov V.M., Sirotkina M.A., Gladkova N.D., Demidov V., Vitkin A. *Opt. Lett.*, **40**, 1472 (2015).
- Орлова А.Г., Субочев П.В., Моисеев А.А., Смолина Е.О., Ксенонфонов С.Ю., Кириллин М.Ю., Шахова Н.М. *Квантовая электроника*, **49**, 25 (2019) [*Quantum Electron.*, **49**, 25 (2019)].
- Gigan S. *Nature Photon.*, **11** (1) 14 (2017).
- Hwang J.Y. *Ultrasonography*, **36**, 111 (2017).
- Kumagai K., Koike H., Nagaoka R., Sakai S., Kobayashi K., Saijo Y. *Ultrasound Med., Biol.*, **38**, 1833 (2012).
- Wang L.V., Yao J. *Nat. Methods*, **13**, 627 (2016).
- Khokhlova T.D., Pelivanov I.M., Karabutov A.A. *Acoust. Phys.*, **55**, 674 (2009).
- Luis Deán-Ben X., Razansky D. *Light Sci. Appl.*, **3**, e137 (2014).
- Perekatova V.V., Subochev P.V., Kirillin M.Y., Sergeeva E.A., Kurakina D.A., Orlova A.G., Postnikova A.S., Turchin I.V. *Laser Phys. Lett.*, **16**, 116201 (2019).
- Orlova A., Sirotkina M., Smolina E., Elagin V., Kovalchuk A., Turchin I., Subochev P. *Photoacoustics*, **13**, 25 (2019).
- Lin R., Chen J., Wang H., Yan M., Zheng W., Song L. *Quant. Imaging Med. Surg.*, **5**, 23 (2015).
- Haedicke K., Agemy L., Omar M., Berezhnoi A., Roberts S., Longo-Machado C., Skubal M., Nagar K., Hsu H.T., Kim K., Reiner T., Coleman J., Ntziachristos V., Scherz A., Grimm J. *Nat. Biomed.*, **4**, 286 (2020).
- Zhou H.C., Chen N., Zhao H., Yin T., Zhang J., Zheng W., Song L., Liu C., Zheng R. *Photoacoustics*, **15**, 100143 (2019).
- Toi M., Asao Y., Matsumoto Y., Sekiguchi H., Yoshikawa A., Takada M., Kataoka M., Endo T., Kawaguchi-Sakita N., Kawashima M., Fakhrehani E., Kanao S., Yamaga I., Nakayama Y., Tokiwa M., Torii M., Yagi T., Sakurai T., Togashi K., Shiina T. *Sci. Rep.*, **7**, 1 (2017).
- Ku G., Wang X., Stoica G., Wang L.V. *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1329 (2004).
- Subochev P., Prudnikov M., Vorobyev V., Postnikova A., Sergeev E., Perekatova V., Orlova A., Kotomina V., Turchin I. *J. Biomed. Opt.*, **23**, 1 (2018).
- Orlovsky A.A., Karabutov A.A. *Proc. SPIE*, **3916**, 228 (2000).
- Subochev P., Katichev A., Morozov A., Orlova A., Kamensky V., Turchin I. *Opt. Lett.*, **37**, 4606 (2012).
- Subochev P. *Opt. Lett.*, **41**, 1006 (2016).
- Subochev P., Fiks I., Frenz M., Turchin I. *Laser Phys. Lett.*, **13**, 025605 (2016).
- Spadin F., Jaeger M., Nuster R., Subochev P., Frenz M. *Photoacoustics*, **17**, 100149 (2020).
- Perekatova V.V., Kirillin M.Yu., Turchin I.V., Subochev P.V. *J. Biomed. Opt.*, **23**, 1 (2018).
- Кузнецов С.С., Снопина Л.Б., Карабут М.М., Сироткина М.А., Буянова Н.Л., Калганова Т.И., Елагин В.В., Сенина-Волжская И.В., Барбашова Л.Н., Загайнова Е.В., Vitkin A., Gladkova N.D. *Соврем. технол. мед.*, **7**, 32 (2015) [*Sovrem. Tehnol. Med.*, **7**, 32 (2015)].
- Anosov A.A., Kirillin M.Y., Orlova A.G., Erofeev A.V., Sharakshane A.S., Shcherbakov M.I., Sergeeva E.A., Saijo Y., Subochev P.V. *Laser Phys. Lett.*, **17**, 085601 (2020).
- Viallard C., Larrivé B. *Angiogenesis*, **20**, 409 (2017).