

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики
им. А. В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»

На правах рукописи

Курников Алексей Александрович

**ВЛИЯНИЕ АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНЫХ И ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК ПЬЕЗОПОЛИМЕРНЫХ ДЕТЕКТОРОВ НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТОАКУСТИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ**

1.3.7 – Акустика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
кандидат физико-математических наук
Субочев Павел Владимирович

Нижний Новгород – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Чувствительность пьезополимерных детекторов.....	16
1.1. Теоретическое описание пьезоэлектрического детектора методом электромеханического четырехполюсника.....	17
1.2. Шумовой эквивалент давления пьезоэлектрического детектора	21
1.3. Основные параметры пьезополимерных и пьезокерамических детекторов	22
1.4. Теоретические расчеты чувствительности пьезополимерных детекторов	25
1.5. Методология экспериментального измерения чувствительности пьезополимерных детекторов.....	27
1.6. Результаты экспериментальных измерений чувствительности пьезополимерных детекторов.....	30
ГЛАВА 2. Влияние характеристик пьезополимерных детекторов на качество визуализации оптоакустических микроскопов акустического разрешения	38
2.1. Системы сканирующей оптоакустической ангиографии акустического разрешения	40
2.2. Влияние амплитудно-частотной характеристики детектора на эффективность оптоакустической визуализации	42
2.2.1. Анализ регистрации ультразвуковых сигналов детекторами с разной частотной характеристикой	42
2.2.2. Оптоакустическая визуализация биоподобных фантомов и сосудистой сети экспериментальной опухоли <i>in vivo</i> с использованием пьезополимерных детекторов с разной амплитудно-частотной характеристикой	44
2.2.3. Оптоакустическая визуализация сосудов биологических тканей человека и использованием широкополосных пьезополимерных детекторов	49

2.3. Влияние числовой апертуры фокусирующего пьезополимерного детектора на эффективность оптоакустической визуализации	52
2.3.1. Обнаружение ультразвуковых сигналов от протяженных источников в зависимости от числовой апертуры фокусирующего детектора	52
2.3.2. Оптоакустическая визуализация биоподобных фантомов и сосудистой сети экспериментальной опухоли <i>in vivo</i> с использованием пьезополимерных детекторов с разной числовой апертурой.....	54
ГЛАВА 3. Повышение чувствительности оптоакустических микроскопов оптического разрешения на основе короткофокусных объективов	61
3.1. Системы сканирующей оптоакустической ангиографии оптического разрешения	62
3.2. Детектор на основе прозрачной ПВДФ-ИТО пьезопленки для оптоакустических микроскопов с короткофокусными объективами	63
3.3. Игольчатый гидрофон на основе ПВДФ-ТрФЭ пьезопленки для оптоакустических микроскопов с короткофокусными объективами	69
ГЛАВА 4. Повышение чувствительности оптоакустических микроскопов оптического разрешения с протяженной глубиной резкости	77
4.1. Исследование оптимальной геометрии ультразвуковых детекторов для оптоакустических микроскопов на основе GRIN линз	79
4.2. Экспериментальная реализация оптоакустического микроскопа на основе GRIN линзы и детектора с геометрией тонкого кольцевого сегмента	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Оценка состояния периферических сосудов является важной задачей при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная и венозная недостаточность, сахарный диабет, посттромботический синдром и др. Кроме того, приоритетными направлением являются исследования в области онкологических заболеваний на примере изучения морфологии микрососудистой сети в экспериментальных опухолях. Для выполнения таких задач необходимы неинвазивные методы визуализации, способные обеспечивать детальные изображения сосудов размером от десятков до сотен микрометров на глубине до нескольких миллиметров.

Существующие неинвазивные методы визуализации такие, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковые исследования (УЗИ) и различные оптические методы обладают своими преимуществами и недостатками. МРТ является неинвазивным методом, позволяющим осуществлять трехмерную ангиографию человека без ограничений по глубине исследования. Однако пространственное разрешение современных МРТ ограничено примерно 500 мкм и как правило требует экзогенного контрастирования [1]. КТ позволяет визуализировать с высоким разрешением и глубиной, но все еще не подходит для детальной визуализации микроциркуляторного русла, а также кроме экзогенного контрастирования оказывает вредное ионизирующее лазерное воздействие [2]. Оптические когерентные методы (микроскопия, ОКТ) обеспечивают высокий контраст и субмикронное пространственное разрешение, но ограничены глубиной визуализации до нескольких сотен микрон из-за сильного оптического рассеяния в биологических тканях [3-5], тем самым не предоставляя информацию о более глубокорасположенных сосудах. Метод оптической диффузионной спектроскопии (ОДС) позволяет неинвазивно исследовать биологические ткани [6, 7], получая информацию о спектральных характеристиках тканей (концентрация окси-

/дезоксигемоглобина, коэффициенты поглощения и рассеяния функциональные характеристики). Однако ОДС не предоставляет пространственного поперечного разрешения. Ультразвуковые (УЗ) системы визуализации обладают достаточной глубиной ангиографического исследования, но как правило страдают от низкого пространственного разрешения, поскольку неспособны различать сигналы от мелких сосудов с низкой скоростью кровотока [8]. Также контраст УЗИ, как правило, значительно уступает контрасту оптических методов МРТ/КТ/ОКТ/ОДС.

Тема проводимых в диссертации исследований сосредоточена в области биомедицинской оптоакустической (ОА) визуализации сосудов (ангиографии). ОА ангиография – это перспективный, быстроразвивающийся, неинвазивный метод визуализации, основанный на оптоакустическом эффекте [9-11]. В методе биологические ткани зондируются короткими наносекундными лазерными импульсами, а детектируются ультразвуковые импульсы от оптических поглотителей. Такими поглотителями являются гемоглобин-содержащие сосуды, которые при взаимодействии с лазерным излучением испытывают нагрев с последующим термоупругим расширением, что приводит к генерации широкополосной ультразвуковой волны. ОА визуализация сочетает в себе преимущества оптических и ультразвуковых методов, обеспечивая оптический контраст без существенной потери пространственного разрешения на больших глубинах, связанных с рассеянием фотонов [12]. Таким образом ОА метод предоставляет детальные изображения как микрососудистой сети, так и более крупных глубокозалегающих (>1 мм) сосудов. Глубина визуализации ограничена в основном проникновением рассеянного оптического излучения в биологических тканях, а также чувствительностью УЗ детекторов. Так, например, для длины волны 532 нм глубина визуализации достигает 2 мм [13], а для 1064 нм может достигать более 1 см [14].

Степень разработанности темы

Одним из способов реализации оптоакустического метода визуализации является технология сканирующей оптоакустической микроскопии (ОАМ) [15]. На

сегодняшний день существуют коммерческие ОАМ для клинических и доклинических исследований. Примерами являются системы [16] коммерциализированные компанией iThera Medical (Германия) и системы компании Advantest (Япония). Похожие устройства находят широкое применение в исследованиях кожных заболеваний [17-20] исследованиях онкологических заболеваний на опухолевых моделях [21, 22] и в нейровизуализации [23, 24]. Помимо биомедицинских исследований с использованием коммерческих систем проводятся научно-исследовательские работы, направленные на разработку новых и совершенствование текущих ОА систем. Одним из важнейших направлений в таких исследованиях является разработка новых УЗ детекторов [25, 26].

Ключевые задачи, решаемые исследователями при разработке новых УЗ детекторов – теоретический расчет и экспериментальная реализация амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) детекторов под конкретные медицинские приложения [27]. Для регистрации ОА импульсов от поглотителей света различного размера (от нескольких микрон до сотен микрон) полоса приема детектора должна быть от нескольких мегагерц до ~ 100 мегагерц [28]. Такая частотная полоса, например, необходима для одновременного отслеживания изменений как в мелких сосудистых сплетениях дермы, так и в более крупных сосудах подкожно-жировой ткани. Амплитуды давления достигающие поверхности детекторов в ОА визуализации, как правило, невелики и ограничены допустимой дозой освещенности лазерного излучения на поверхности биологических тканей (20 мДж/см^2 для длины 532 нм, 100 мДж/см^2 для длины волны 1064 нм в соответствии со стандартами лазерной безопасности ANSI [29]). Чувствительность детектора обычно определяется как минимальная обнаруживаемая амплитуда давления сигнала относительно уровня шума, и называется эквивалентным шумовым давлением (NEP). Для регистрации сигналов с высоким отношением сигнала к шуму (SNR) чувствительность должна быть порядка нескольких паскаль или суб-паскаль.

Ширина полосы стандартных пьезоэлектрических детекторов обычно не превосходит 50 % от центральной частоты, а чувствительности не всегда бывает

достаточно для обнаружения слабых сигналов от мельчайших сосудов [27]. Так, например, чувствительность пьезоэлектрического зонда с апертурой 1 мм, предназначенного для внутрисосудистого обнаружения ультразвука, составляет всего 1.8 кПа в полосе 16 МГц [30]. Игольчатый гидрофон на основе поливинилиденфторида (ПВДФ) с апертурой 1 мм от компании Precision Acoustics (Великобритания) обеспечивает заметно лучшую чувствительность ~50 Па в полосе 12 МГц, но все еще не достаточную для эффективной ОА ангиографии. Сферически фокусирующий детектор на основе ниобата лития (LiNbO_3) компании Olympus NDT panametrics (США) демонстрирует пиковую чувствительность 1.5 Па на центральной частоте 50 МГц при ширине полосы ~50 МГц по уровню -6 дБ. Однако чувствительность на низких частотах (<25 МГц) для такого детектора заметно снижена, из-за чего визуализация сосудов диаметром порядка более 100 мкм затруднена.

В различных исследованиях были также предложены полностью оптические интерферометрические методы регистрации ОА сигналов с использованием микрокольцевых резонаторов [31-34] или датчиков Фабри-Перо [30, 35], которые могут обеспечить широкую полосу приема и довольно высокую чувствительность (достигнуто среднее значение $\text{NEP}=105$ Па в полосе 350 МГц для микрокольцевого резонатора, достигнуто пиковое значение $\text{NEP}=2$ Па в полосе 20 МГц для датчика Фабри-Перо). Такие системы в свою очередь очень сложны и дороги, требуют множества дополнительных оптических устройств, что затрудняет их интеграцию в двухмодальные системы визуализации или использование в томографических системах с сотнями элементов [36].

Еще одним критическим параметром во многих оптоакустических приложениях является угол приема УЗ детектора, в котором приемник может эффективно обнаруживать сигналы. Пьезоэлектрические элементы, как правило, являются направленными и обеспечивают углы приема ниже $\pm 20^\circ$ [37]. Для мониторинга подкожно пересеженных опухолей чаще применяются системы сканирующей ОАМ с акустическим разрешением, в которых используются фокусирующие пьезоэлектрические детекторы с акустическими линзами. Область

обнаружения и пространственное разрешение системы сильно зависит от числовой апертуры (NA) линзы. Однако числовая апертура коммерческих УЗ детекторов обычно не превосходит 0.5 (приведено значение для одноэлементных детекторов компании Olympus NDT panametrics). В работах [38, 39] было показано, что качество изображения заметно улучшается при использовании детекторов с более высоким угловым покрытием (достигнутая числовая апертура $NA \sim 0.74$). Увеличивая угол акустического сбора, система может лучше отображать произвольно ориентированные структуры, генерирующие оптоакустические сигналы с сильной направленностью. Это особенно важно при исследовании экспериментальных опухолей, содержащих сложно извитые сосудистые сети.

Исходя из вышеперечисленных проблем, можно сказать, что совершенствование детектирующей части ОАМ является крайне актуальной задачей. Параметры ультразвуковых приемников играют ключевую роль в обеспечении качества и достоверности записи оптоакустических сигналов. Однако большинство коммерческих детекторов не обладают одновременно необходимыми характеристиками, такими как высокая чувствительность, широкая полоса частот и оптимальное угловое покрытие. Поэтому исследования, проводимые в данной работе сосредоточены на теоретическом и экспериментальном анализе характеристик пьезополимерных детекторов с последующей их апробацией в сканирующих оптоакустических установках и оценкой эффективности предлагаемых подходов.

Цели и задачи

Цель диссертационной работы – оптимизация пьезополимерных детекторов для сканирующей оптоакустической визуализации, направленная на расширение ее функциональных возможностей для конкретных биомедицинских приложений за счет управления амплитудно-частотными и геометрическими характеристиками.

Задачи, решаемые в ходе выполнения работы:

1. Анализ чувствительности и частотной полосы приема пьезополимерных детекторов с использованием теоретической модели описания

пьезоэлектрических преобразователей методом электромеханического четырехполюсника.

2. Экспериментальное измерение чувствительности поршневых детекторов на основе ПВДФ и поливинилиденфторид-трифторэтилена (ПВДФ-ТрФЭ) материалов методом сравнения с эталонным гидрофоном.
3. Разработка численной модели на основе программного пакета k-Wave для исследования влияния амплитудно-частотных характеристик и геометрии ультразвуковых детекторов на качество визуализации сосудистой сети в ОАМ акустического разрешения.
4. Апробация разработанных пьезополимерных детекторов в системах сканирующей оптоакустической микроскопии: оценка пространственного разрешения, отношения сигнала к шуму, глубины диагностики, глубины резкости.
5. Исследование эффективности ОАМ оптического разрешения с использованием детектора на основе оптически прозрачной ПВДФ-ИТО пьезопленки и игольчатого гидрофона на основе ПВДФ-ТрФЭ пьезопленки.
6. Разработка численной модели на основе программных пакетов k-Wave и Монте-Карло для исследования оптимизации геометрии ультразвуковых детекторов в ОАМ на основе GRIN линз.
7. Экспериментальное исследование возможностей системы ОАМ на основе GRIN линзы и кольцевого детектора.

Научная новизна

Впервые для эффективной оптоакустической визуализации сосудистой сети экспериментальных опухолей разработан пьезополимерный сферически фокусирующий детекторы с высокой числовой апертурой $NA = 0.9$.

Для эффективного приема ультразвуковых сигналов в сканирующем оптоакустическом микроскопе, использующем короткофокусный оптический объектив ($NA \sim 1$), предложены детекторы двух типов: детектор на основе

оптически прозрачной ПВДФ-ИТО пьезопленки и игольчатый гидрофон на основе ПВДФ-ТрФЭ пьезопленки.

Для повышения чувствительности оптоакустических микроскопов оптического разрешения с протяженным оптическим фокусом впервые предложен пьезополимерный детектор с геометрией сферически фокусирующего тонкого кольцевого сегмента.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретические и численные результаты проводимых исследований могут быть использованы для проектирования и последующего изготовления ультразвуковых детекторов, применяемых в системах ультразвуковой и оптоакустической визуализации, где важны высокая чувствительность и широкая полоса приема.

Экспериментальные измерения, подтверждающие теоретические выводы, а также апробация предложенных подходов вносят существенный вклад в развитие оптоакустического метода, приближая его к практическому применению в доклинических и клинических исследованиях. Повышение эффективности неинвазивной визуализации, включая увеличение чувствительности, пространственного разрешения и глубины диагностики, позволит проводить более точный анализ трехмерных сосудистых структур.

Методология и методы исследования

Разработка численных моделей осуществлялась в среде Matlab (R2023a) на основе программных пакетов k-Wave и Монте-Карло, принцип которых подробно изложен в работах [40, 41]. При теоретических расчетах чувствительности пьезополимерных детекторов использовалась модель описания преобразователя в виде электромеханического четырехполюсника [42]. Для проведения экспериментов по измерению чувствительности, а также для осуществления оптоакустической визуализации использовалось современное оборудование такое, как импульсный твердотельный лазер с длиной волны 532 нм (Onda 532, Bright

Solutions), аналого-цифровой преобразователь (CSE25216, GaGe), высокоскоростные пьезосканеры (V-408.132020, PI micos), механические подвижки (Thorlabs), оптические крепления (Thorlabs) и др. Для анализа полученных данных использовалась программная среда Matlab. Для разработки детекторов использовались высококачественные материалы такие, как пьезополимерные пленки ПВДФ и ПВДФ-ТрФЭ (PolyK), пьезокерамические диски (Stem Inc.), эпоксидные смолы и электропроводящие клеи.

Положения, выносимые на защиту

1. Пьезополимерные детекторы, имеющие высокую чувствительность (более 1 мкВ/Па) в широкой частотной полосе (1-30 МГц), обеспечивают возможность оптоакустической визуализации светопоглощающих структур на пространственных масштабах 50-1500 мкм.

2. Сферически фокусирующие пьезополимерные детекторы с высоким угловым покрытием $>90^\circ$ и полосой приема 1-30 МГц обеспечивают эффективную регистрацию сигналов в сканирующей оптоакустической микроскопии акустического разрешения от протяженных структур, ориентированных под углами свыше 45° относительно плоскости сканирования.

3. Применение пьезополимерных детекторов с геометрией тонкого ($L/\lambda \sim 2$) кольцевого сегмента в оптоакустической микроскопии оптического разрешения позволяет расширить глубину резкости и повысить эффективность регистрации сигналов от аксиально протяженных оптоакустических источников по сравнению с полноапертурными сферически фокусирующими детекторами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов в проводимых исследованиях обусловлена хорошим согласованием экспериментальных результатов с теоретическими расчетами и численными результатами, а также хорошей повторяемостью результатов фантомных и *in vivo* экспериментов.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на следующих международных и российских конференциях: «XXV Нижегородская сессия молодых ученых» (10-13 ноября 2020 года), «European Conference on Biomedical Optics» (20-24 июня 2021 года), «Asia Communications and Photonics Conference» (4-11 ноября 2023 года), «INTERNATIONAL CONFERENCE LASER OPTICS» (1-5 июля 2024 года), «ФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ» (8-11 сентября 2024 года), «International conference on Laser Applications in Life Sciences» (11-14 октября 2024 года).

Результаты работ были отмечены наградами: лучший стендовый доклад (конференция «ФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ»), премия за лучший постер (конференция «Asia Communications and Photonics Conference»).

По полученным результатам опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в базы Web of Science, Scopus или RSCI.

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 19-75-10055 и при поддержке Центра компетенций «Центр фотоники», финансируемого Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2020-906.

Личный вклад автора

Все результаты диссертационной работы получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Анализ и интерпретация полученных результатов проводились совместно с научным руководителем к.ф.-м.н. П.В. Субочевым. Разработка экспериментальных стендов и пьезополимерных детекторов были выполнены совместно с М.Б. Прудниковым, В.А. Воробьев и д.т.н. В.В. Казаковым. Исследования, включающие работы с лабораторными животными проводились совместно с биологами К.Г. Павловой и к.б.н. А.Г. Орловой.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и списка публикаций по теме диссертации. Объем диссертации

составляет 108 страниц, включая 39 рисунков и 7 таблиц. Список литературы содержит 102 наименований. Список публикаций по теме диссертации содержит 9 наименований, включая 7 статей и 2 тезиса конференций.

Краткое содержание

Во введении обосновывается актуальность темы диссертационной работы, формулируются цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, кратко излагается содержание диссертации, приводятся основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена теоретическому и экспериментальному анализу чувствительности ультразвуковых пьезополимерных детекторов на основе ПВДФ и ПВДФ-ТрФЭ. В разделе 1.1 приведена теоретическая модель описания пьезоэлектрических поршневых преобразователей в виде электромеханического четырехполюсника. В разделе 1.2 вводится определение шумового эквивалентного давления (NEP), характеризующего минимально обнаруживаемое детектором давление. Раздел 1.3 содержит основные параметры пьезополимерных и пьезокерамических материалов, необходимые для численных расчетов чувствительности. В разделе 1.4 рассмотрены результаты теоретических расчетов чувствительности пьезополимерных детекторов в зависимости от параметров детекторов. Показано, как входное сопротивление, паразитная емкость детектора и толщина пьезопленки влияют на чувствительность. Детекторы на основе тонкой пьезопленки обеспечивают широкую полосу приема, однако имеют меньшую чувствительность. Входное сопротивление определяет нижнюю частоту отсечки полосы приема, а увеличение паразитной емкости снижает чувствительность детектора. В разделе 1.5 описан метод экспериментального измерения чувствительности и представлена схема экспериментальной установки. Раздел 1.6 содержит экспериментальные результаты измерения чувствительности детекторов на основе пленок ПВДФ и ПВДФ-ТрФЭ в полосе 1–30 МГц. Экспериментальные значения хорошо согласуются с теоретическими расчетами. Показано, что пленки ПВДФ-ТрФЭ обеспечивают примерно в два раза лучшую чувствительность по

сравнению с пленками ПВДФ. Также приведено сравнение чувствительности пьезополимерного детектора на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм с пьезокерамическим детектором с толщиной пьезоэлемента 100 мкм. Пьезополимерный детектор демонстрирует как большую чувствительность, так и более широкую полосу приема.

Глава 2 посвящена исследованию влияния характеристик пьезополимерных детекторов на эффективность оптоакустической визуализации. Рассматривается влияние чувствительности, полосы приема и числовой апертуры фокусирующих детекторов на формирование ОА изображений. В разделе 2.1 представлено описание оптоакустических микроскопов (ОАМ) акустического разрешения, предназначенных для ангиографии экспериментальных опухолей, привитых мышам, и ангиографии биологических тканей человека. В разделе 2.2 исследуется качество ОА визуализации в зависимости от амплитудно-частотной характеристики (АЧХ) детектора. Приведены результаты численного моделирования (раздел 2.2.1) и результаты экспериментов на биоподобных фантомах и *in vivo* на опухолях (раздел 2.2.2). Из фантомных экспериментов определяются АЧХ детекторов, а в *in vivo* экспериментах исследуется как эта характеристика влияет на качество визуализации. В разделе 2.2.3 продемонстрированы возможности широкополосной ОА ангиографии нормальных тканей человека и тканей пациента с посттромботическим синдромом (ПТС). В разделе 2.3 рассматривается способность реконструкции ОА изображений в зависимости от числовой апертуры детектора. Исследования проводились как с помощью численного моделирования (раздел 2.3.1), так и в экспериментах на фантомах и *in vivo* (раздел 2.3.2). Оценены пространственное разрешение, глубина резкости системы и качество визуализации протяженных наклонных структур в зависимости от числовой апертуры.

Глава 3 посвящена способам повышения чувствительности ОАМ оптического разрешения, использующих остросфокусированное лазерное излучения для генерации ОА импульсов. В разделе 3.1 представлены схемы ОАМ оптического разрешения с гальванометрическим сканированием и

короткофокусным объективом. В разделе 3.2 предложен детектор на основе оптически прозрачной пленки ПВДФ-ИТО, обеспечивающий субмикронную ангиографию с высоким SNR без усреднения сигналов. В разделе 3.3 представлен способ повышения чувствительности ОАМ за счет использования миниатюрного гидрофона на основе ПВДФ-ТрФЭ с минимальной паразитной емкостью и встроенным предусилителем. Гидрофон демонстрирует NEP 14 Па в полосе 1–25 МГц, что в 9 раз лучше, чем у коммерческих аналогов, и позволяет визуализировать сосудистую сеть с микронным разрешением у лабораторной мыши.

Глава 4 посвящена повышению чувствительности ОАМ оптического разрешения на основе GRIN линзы с протяженной оптической длиной Рэлея (более 100 мкм). В разделе 4.1 методами Монте-Карло и k-Wave моделирования рассматривается оптимальная геометрия ультразвукового детектора для регистрации сигналов от аксиально протяженного источника. В разделе 4.2 приведена экспериментальная реализация системы ОАМ на основе GRIN линзы и кольцевого детектора и рассмотрены основные преимущества этой системы.

В **заключении** сформулированы основные результаты диссертации.

ГЛАВА 1. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПЬЕЗОПОЛИМЕРНЫХ ДЕТЕКТОРОВ

Пьезоэлектрические преобразователи являются неотъемлемой частью современных систем ультразвуковой и оптоакустической визуализации [43-47]. Их основная задача заключается в генерации и детектировании ультразвуковых волн, что позволяет получать информацию о внутренней структуре тканей. В отличие от УЗ визуализации, в ОА методе пьезоэлектрические преобразователи используются исключительно для обнаружения коротких (до нескольких десятков наносекунд) УЗ импульсов, возбуждаемых с помощью коротких лазерных импульсов. Это требует в свою очередь высокой чувствительности и широкой (десятки мегагерц) полосы приема. Чувствительность детектора обычно определяется как отношение электрического напряжения, возникающего между электродами пьезоэлектрического элемента, к амплитуде падающего давления. В области ОА визуализации вместо чувствительности детектора часто фигурирует его шумовой эквивалент давления, характеризующий уровень шума, выраженный в единицах давления. Стандартные пьезокерамические детекторы сталкиваются с ограничениями в сочетании высокой чувствительности и широкой полосы пропускания, что критически важно для повышения эффективности оптоакустической визуализации.

Развитие пьезополимерных материалов, таких как ПВДФ и ПВДФ-ТрФЭ, открыло новые возможности для создания ультразвуковых детекторов с улучшенными характеристиками. Эти материалы обладают высокой гибкостью, низким акустическим импедансом и низкой диэлектрической проницаемостью, что позволяет изготавливать преобразователи различной геометрии с широкой частотной полосой и высокой чувствительностью. В данной главе представлены результаты теоретического и экспериментального анализа чувствительности пьезополимерных детекторов, включая сравнительный анализ с эталонным гидрофоном и стандартными пьезокерамическими детекторами. Особое внимание уделено детекторам на основе ПВДФ-ТрФЭ, которые продемонстрировали высокую чувствительность (до десятков мкВ/Па) и широкую частотную полосу

пропускания (до десятков МГц), что делает их перспективным решением для использования в оптоакустических системах.

Основные результаты главы опубликованы в работе [A1].

1.1. Теоретическое описание пьезоэлектрического детектора методом электромеханического четырехполюсника

В общем случае пьезоэлектрические преобразователи можно описать с помощью уравнений прямого и обратного пьезоэффекта [48-50]:

$$\begin{aligned} E &= \beta^S D - hS \\ T &= -hD + C^D S \end{aligned} \quad \text{или} \quad \begin{aligned} D &= \varepsilon^S E + eS \\ T &= -eE + C^E S' \end{aligned} \quad (1.1)$$

где E [В/м], D [Кл/м²] – напряженность электрического поля и индуктивность, T [Н/м²] – упругое напряжение, S – линейная деформация, ε^S [Ф/м], β^S [м/Ф] – диэлектрическая проницаемость и непроницаемость при постоянной деформации, C^E [Н/м²], C^D [Н/м²] – упругая константа при постоянной напряженности электрического поля и индуктивности, e [Кл/м²] – пьезоэлектрическая постоянная, h [В/м] – пьезоэлектрическая постоянная деформации.

Наиболее удобный способ описания продольно колеблющейся пьезоэлектрической пластины является представление ее в виде электромеханического гексаполя [51] или квадруполя [42]. При таком анализе акустических систем обычно используют электромеханические аналогии. В случае одностороннего излучения или приема удобнее описывать пьезоэлектрический преобразователь с помощью модели электромеханического квадруполя, представляя электрическое напряжение U через силу вибрации F , а электрический ток I через колебательную скорость V [52]. При этом эти параметры связаны между собой с помощью цепной матрицы преобразователя с частотно-зависимыми комплексными коэффициентами A_{11} , A_{12} , A_{21} , A_{22} . В общем случае матрица преобразователя в режимах передачи и приема выражается следующим образом

$$\begin{aligned} U_{in} &= A_{11}F_{out} + A_{12}V_{out} & F_{in} &= A_{22}U_{out} + A_{12}I_{out} \\ I_{in} &= A_{21}F_{out} + A_{22}V_{out} & V_{in} &= A_{21}U_{out} + A_{11}I_{out} \end{aligned} \quad (1.2)$$

где U_{in} , I_{in} — входное напряжение и ток, подаваемые на пьезоэлектрическую пластину, V_{out} , F_{out} — скорость колебаний и сила, возникающие на рабочей поверхности преобразователя в режиме излучения, V_{in} , F_{in} — скорость колебаний и сила, возникающие на рабочей поверхности преобразователя в режиме приема, U_{out} — напряжение, возникающее на пластинах пьезоэлемента в режиме приема, I_{out} — ток, протекающий через электрическую нагрузку пьезоэлектрического приемника. В случае пассивного четырехполосника должно выполняться условие обратимости матрицы, а именно, $(A_{11}A_{22} - A_{12}A_{21}) = 1$. Система матриц для пьезоэлектрического приемника существенно упрощается при сведении ее к схеме П-типа:

$$\begin{aligned} F_{in} &= A_{22}U_{out} \\ V_{in} &= A_{21}U_{out} \end{aligned} \quad (1.3)$$

Также при расчете чувствительности пьезоэлектрического приемника необходимо учитывать, что давление, создаваемое на рабочей поверхности, отличается от давления падающей волны, т. е.

$$p_t = p_{inc} + p_{ref}, \text{ или } p_t = p_{inc} \frac{2z_0}{z_0 + z_2} \quad (1.4)$$

где p_t , p_{inc} , p_{ref} — давления прошедшей, падающей и отраженной волн, z_0 , z_2 — акустические сопротивления пьезоэлемента и рабочей среды. Из уравнений (1.2-1.4) коэффициент передачи K_{rad} и чувствительность K_{rec} можно рассчитать через коэффициенты матрицы преобразователя как

$$K_{rad} [\text{Па/В}] = \left| \frac{p_{out}}{U_{in}} \right| = \left| \frac{F_{out}}{S_0 \cdot U_{in}} \right| = \left| \frac{1}{A_{11}S_0 + A_{12}/z_2} \right| \quad (1.5)$$

$$\begin{aligned} K_{rec} \left[\frac{\text{В}}{\text{Па}} \right] &= \left| \frac{U_{out}}{p_{inc}} \right| = \left| \frac{2z_0}{z_0 + z_2} \cdot \frac{U_{out}}{p_t} \right| = \left| \frac{2z_0}{z_0 + z_2} \cdot \frac{S_0 \cdot U_{out}}{F_{in}} \right| = \\ &= \left| \frac{2S_0}{A_{21}z_2S_0 + A_{22}} \right| \end{aligned} \quad (1.6)$$

где S_0 — площадь поверхности преобразователя, $z_2 = F_{out}/(S_0 \cdot V_{out})$, $z_0 = F_{in}/(S_0 \cdot V_{in}) = A_{22}/(S_0 \cdot A_{21})$. Коэффициенты матрицы теоретически получены из уравнения движения пьезоэлектрической пластины и уравнений прямого и обратного пьезоэффектов [42].

$$\begin{aligned}
A_{11} &= \frac{l}{k_t v \sqrt{\varepsilon \varepsilon_0 \rho} S_0} \left[\frac{k_t^2 f_0}{\pi f} (a_{11} + j b_{11}) + (b_{21} - j a_{21}) \right] \\
A_{12} &= \frac{l z_0}{k_t v \sqrt{\varepsilon \varepsilon_0 \rho}} \left[\frac{k_t^2 f_0}{\pi f} (a_{12} + j b_{12}) + (b_{22} - j a_{22}) \right] \\
A_{21} &= \frac{2 \pi f C_0 l}{k_t v \sqrt{\varepsilon \varepsilon_0 \rho} S_0} (a_{21} + j b_{21}) \\
A_{22} &= \frac{2 \pi f C_0 l z_0}{k_t v \sqrt{\varepsilon \varepsilon_0 \rho}} (a_{22} + j b_{22})
\end{aligned} \tag{1.7}$$

Здесь $C_0 = \frac{\varepsilon \varepsilon_0 S_0}{l}$ – емкость преобразователя, $f_0 = \frac{v}{2l}$ – антирезонансная частота, ε_0 – диэлектрическая проницаемость в вакууме, $l, \rho, k_t, \varepsilon, v$ – толщина, плотность, коэффициент электромеханической связи, диэлектрическая проницаемость и скорость звука пьезоматериала. Коэффициенты a_{mn}, b_{mn} ($m, n = 1, 2$) выражаются в следующем виде

$$\begin{aligned}
a_{11} &= \frac{tg \frac{\pi f}{2 f_0}}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} & b_{11} &= \frac{k_1}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} \\
a_{12} &= - \frac{k_1 tg \frac{\pi f}{2 f_0}}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} & b_{12} &= \frac{k_1^2 + 2tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} \\
a_{21} &= \frac{k_1 \left(ctg \frac{\pi f}{f_0} + tg \frac{\pi f}{2 f_0} \right)}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} & b_{21} &= \frac{k_1^2 - ctg \frac{\pi f}{f_0} \cdot tg \frac{\pi f}{2 f_0}}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} \\
a_{22} &= \frac{k_1^2 ctg \frac{\pi f}{f_0} + tg \frac{\pi f}{2 f_0}}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}} & b_{22} &= \frac{k_1 \left(1 - ctg \frac{\pi f}{f_0} \cdot tg \frac{\pi f}{2 f_0} \right)}{k_1^2 + tg^2 \frac{\pi f}{2 f_0}}
\end{aligned} \tag{1.8}$$

Здесь $k_1 = \frac{z_1}{z_0}$ — отношение удельных комплексных сопротивлений пьезоматериала z_0 и демпфера z_1 . При учете параллельно включенных входного сопротивления R и параллельно включенной паразитной емкости C_1 в электрической цепи пьезопреобразователя коэффициент передачи и чувствительность будут вычисляться через матричные коэффициенты $\tilde{A}_{mn}$ ($m, n = 1, 2$), выражаемые через коэффициенты A_{mn} следующим образом [42]

$$\begin{vmatrix} \tilde{A}_{11} & \tilde{A}_{12} \\ \tilde{A}_{21} & \tilde{A}_{22} \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ (1/R + j2\pi f C_1) & 1 \end{vmatrix} \times \begin{vmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{vmatrix} \quad (1.9)$$

или после умножения матриц в следующем виде

$$\begin{aligned} \tilde{A}_{11} &= A_{11} \\ \tilde{A}_{12} &= A_{12} \\ \tilde{A}_{21} &= \left(\frac{1}{R} + j2\pi f C_1 \right) A_{11} + A_{21} \\ \tilde{A}_{22} &= \left(\frac{1}{R} + j2\pi f C_1 \right) A_{12} + A_{22} \end{aligned} \quad (1.10)$$

При расчете чувствительности и коэффициента излучения можно также учитывать механические и диэлектрические потери пьезоматериала. Для этого в коэффициенты матрицы A_{mn} следует подставить комплексную диэлектрическую проницаемость ε^* и комплексную скорость звука c^* , выраженную через упругую постоянную C^D . Однако такие потери не вносят существенного вклада в общую величину чувствительности. Комплексную диэлектрическую проницаемость и упругую постоянную можно определить через их действительные части и тангенсы диэлектрических потерь $\text{tg}\delta_e$ и механических потерь $\text{tg}\delta_m$ [53].

$$\begin{aligned} \varepsilon^* &= \varepsilon(1 - j\text{tg}\delta_e) \\ c^{D*} &= c^D(1 + j\text{tg}\delta_m) \end{aligned} \quad (1.11)$$

Наглядная схема, изложенного выше метода описания пьезоэлектрических преобразователей, представлена на Рис. 1.1.

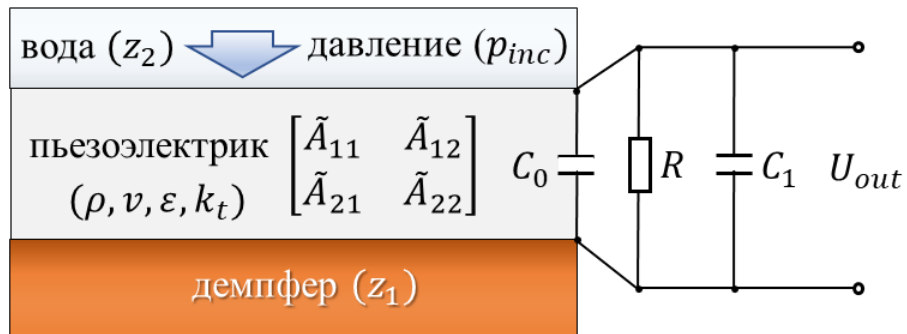


Рис. 1.1. Схема описания пьезоэлектрического детектора методом электромеханического четырехполюсника.

1.2. Шумовой эквивалент давления пьезоэлектрического детектора

Другая величина, используемая для характеристики пьезоэлектрических приемников, является шумовой эквивалент давления (NEP). NEP — это уровень шума пьезоэлектрического преобразователя, выраженный в единицах давления. Чем ниже это значение, тем чувствительнее детектор. При расчете общего уровня шума пьезоэлектрического преобразователя для начала нужно оценить тепловой шум электрической цепи. Определить тепловой шум при комнатной температуре и мегагерцовых частотах можно по формуле Найквиста [54], т. е.,

$$\sqrt{\langle U^2 \rangle} = \sqrt{4k_B T \int_{f_1}^{f_2} \operatorname{Re}[Z(jf)] df} \quad (1.12)$$

Импеданс электрической цепи $Z(f)$ детектора можно определить по формуле

$$Z(f) = \frac{R}{1 + (2\pi fCR)^2} - j \frac{2\pi fCR^2}{1 + (2\pi fCR)^2} \quad (1.13)$$

где $C = C_0 + C_1$. Подставляя (1.13) в (1.12), получаем следующую оценку теплового шума рассматриваемой электрической цепи

$$\sqrt{\langle U^2 \rangle}_{[f_1, f_2]} = \sqrt{\frac{k_B T}{C} \frac{2}{\pi} \operatorname{atan}[2\pi RCf] \Big|_{f_1}^{f_2}} \quad (1.14)$$

Фактический шум детектора $\sqrt{\langle U_{\Sigma}^2 \rangle}_{[f_1, f_2]}$ определяется не только тепловым шумом $\sqrt{\langle U^2 \rangle}_{[f_1, f_2]}$, но и шумом транзистора предусилителя $\sqrt{\langle U_{tr}^2 \rangle}_{[f_1, f_2]}$, к которому он подключен.

$$\sqrt{\langle U_{\Sigma}^2 \rangle}_{[f_1, f_2]} = \sqrt{\left(\sqrt{\langle U_{tr}^2 \rangle}_{[f_1, f_2]} \right)^2 + \left(\sqrt{\langle U^2 \rangle}_{[f_1, f_2]} \right)^2} \quad (1.14)$$

Чтобы определить NEP в полосе частот, необходимо знать также среднюю чувствительность в той же полосе. Среднюю чувствительность теоретически можно вычислить по формуле

$$\langle K_{rec} \rangle_{[f_1, f_2]} = \frac{1}{(f_2 - f_1)} \int_{f_1}^{f_2} K_{rec}(f) df \quad (1.15)$$

Теоретически NEP рассчитывается как отношение общего шума в выбранной полосе частот к среднему значению чувствительности в той же полосе, основываясь на формулах (1.14) и (1.15).

$$\langle NEP \rangle_{[f_1, f_2]} = \sqrt{\langle U_{\Sigma}^2 \rangle_{[f_1, f_2]}} / \langle K_{rec} \rangle_{[f_1, f_2]} \quad (1.16)$$

1.3. Основные параметры пьезополимерных и пьезокерамических детекторов

В таблице 1.1 приведены основные параметры пьезополимерных материалов и детекторов, изготовленных на их основе. Для экспериментального измерения чувствительности и NEP были изготовлены четыре поршневых детектора с апертурой 5 мм (эффективная площадь 19.6 мм²). Два детектора были выполнены на основе пьезопленки ПВДФ (PolyK) с толщинами 25 мкм и 120 мкм, и два детектора были выполнены на основе пьезопленки ПВДФ-ТрФЭ (PolyK) с толщинами 20 мкм и 120 мкм (Рис. 1.2). Каждый детектор был демпфирован эпоксидной смолой с акустическим сопротивлением ~4 МПа·с/м³, что обеспечивало превосходное акустическое согласование и соответственно широкую частотную полосу приема.

Для облегчения теоретических расчетов были измерены емкости четырех изготовленных детекторов и емкости самих пленок (диски диаметром 5 мм). На основе емкости, площади и толщины пленок были определены диэлектрические проницаемости используемых пьезоматериалов. В ходе измерений для подключения детекторов к аналого-цифровому преобразователю использовался соответствующий двухкаскадный усилитель. Первый каскад на основе полевого транзистора с высоким входным сопротивлением 500 кОм обеспечивал согласование электрических импедансов пьезопленки и второго каскада, а также усиливал сигнал в 5 раз. Шум транзистора составлял 1.4 нВ/√Гц в его эффективной полосе частот (до 200 МГц). Второй каскад на основе операционного усилителя обеспечивал дополнительное 6-кратное усиление при подключении к считывающему устройству с входным сопротивлением 50 Ом. Таким образом, достигался равномерный коэффициент усиления $K = 30$ в широком диапазоне

частот (более 100 МГц). Питание усилителя осуществлялось от однополярного источника 5 В.

Таблица 1.1. Основные параметры пьезополимерных материалов и детекторов на их основе

	ПВДФ-ТрФЭ 120 мкм	ПВДФ-ТрФЭ 20 мкм	ПВДФ 120 мкм	ПВДФ 25 мкм
Плотность ρ , кг/м ³		1780		
Скорость v , м/с	2250		2300	
Коэффициент электрохимической связи k_t	0.25		0.15	
Диэлектрические потери $\tan \delta_e$		0.015		
Механические потери $\tan \delta_m$		0.065		
Эффективная площадь S_0 , мм ²		19.6		
Входное сопротивление R , кОм		500		
Емкость детектора C , пФ	22	72	32	88
Емкость пленки C_0 , пФ	10	65	17	78
Паразитная емкость C_1 , пФ	12	7	15	10
Диэлектрическая проницаемость ϵ	6.9	7.5	11.7	11.2
Акустический импеданс демпфера z_1 , МПа · с/м ³		≈ 4		
Акустический импеданс воды z_2 , МПа · с/м ³		1.5		

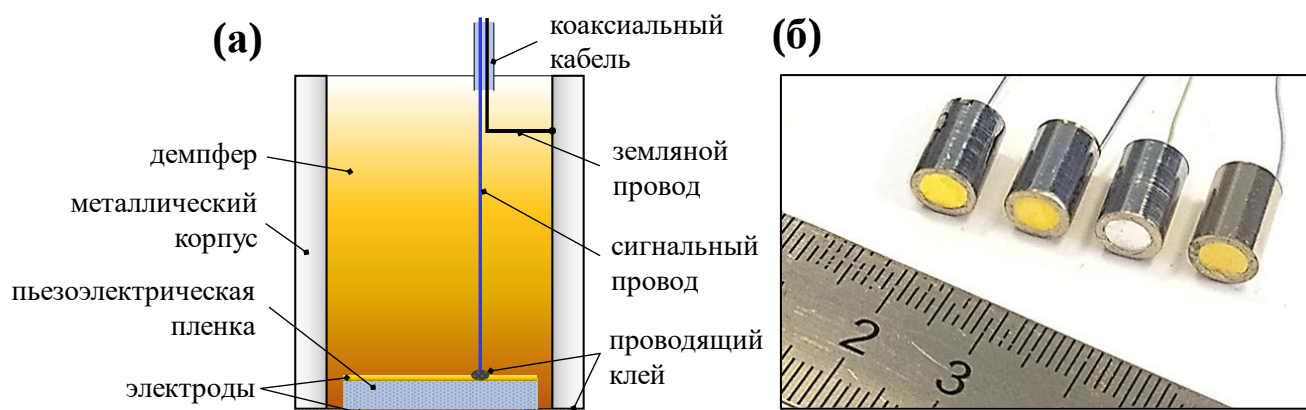


Рис. 1.2. (а) Схема пьезополимерного поршневого детектора. (б) Фотография поршневых детекторов.

В таблице 1.2 приведены параметры пьезокерамики (Stem Inc., США) и детектора на его основе с диаметром области обнаружения 3 мм. Диэлектрическая проницаемость определялась на основе измеренной емкости пьезокерамического диска 1.2 нФ, его площади 7 мм² и толщины 100 мкм. Плотность и коэффициент электромеханической связи, не указанные производителем, были взяты из [42]. Поскольку пьезокерамический детектор имел высокую емкость (паразитная емкость была значительно меньше емкости пьезокерамического диска), то он не требовал специального двухкаскадного согласующего усилителя и был подключен к усилителю с одним каскадом, имеющим усиление $K=25$ и входное сопротивление 50 Ом. Пьезокерамический детектор был демпфирован тем же материалом с акустическим импедансом 4 МПа·с/м³, который использовался для пьезополимерных детекторов.

Таблица 1.2. Основные параметры пьезокерамики и детектора на его основе

ρ , кг/м ³	ν , м/с	ϵ	k_t	l , мкм	S_0 , мм ²	z_1 , МПа·с/м ³	R , Ом
7330	4200	1900	0.43	100	7	≈ 4	50

1.4. Теоретические расчеты чувствительности пьезополимерных детекторов

На основе методологии, описанной в разделе 1.1, были построены профили чувствительности для различных значений входного импеданса R (Рис. 1.3а), паразитной емкости C_1 (Рис. 1.3б) и толщины пьезоэлектрической пленки l (Рис. 1.3в). В расчетах использовались характеристики, приведенные в таблице 1.1 для пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм. Акустическое сопротивление демпфера было равно импедансу пленки. Результаты наглядно демонстрируют, что, когда демпфер и пьезопленка акустически согласованы, профили чувствительности широкополосные без выраженных резонансов. В таких случаях значение чувствительности и полоса пропускания зависят от толщины пленки. Более тонкая пленка обеспечивает более широкую полосу приема, но более низкую чувствительности ($\Delta f \sim v/l$, $K_{rec} \sim l$). Результаты показывают, что уменьшение входного сопротивления приводит к снижению чувствительности в области нижних частот. Это объясняется тем, что пьезоэлектрический детектор, подключенный параллельно активному сопротивлению, действует как параллельная RC-цепь, характеризующаяся своим коэффициентом передачи и частотой среза. Частота среза f_{cut} , в свою очередь, определяется емкостью пьезоэлемента и его входным сопротивлением ($f_{cut} = \frac{1}{2\pi RC}$). Чувствительность также уменьшается по мере увеличения паразитной емкости C_1 , которая возникает из-за электрических соединительных кабелей. Эта емкость действует как делитель сигнала. Регистрируемый детектором сигнал пропорционален отношению емкости пьезоэлемента к общей емкости детектора $C_0/(C_1 + C_0)$. Для пьезоматериалов с высокой диэлектрической проницаемостью, таких как пьезокерамика, паразитная емкость кабелей относительно мала по сравнению с собственной емкостью стандартных пьезодисков. Однако для пьезополимерных материалов с низкой диэлектрической проницаемостью учет паразитной емкости является ключевым фактором в достижении высокой чувствительности обнаружения.

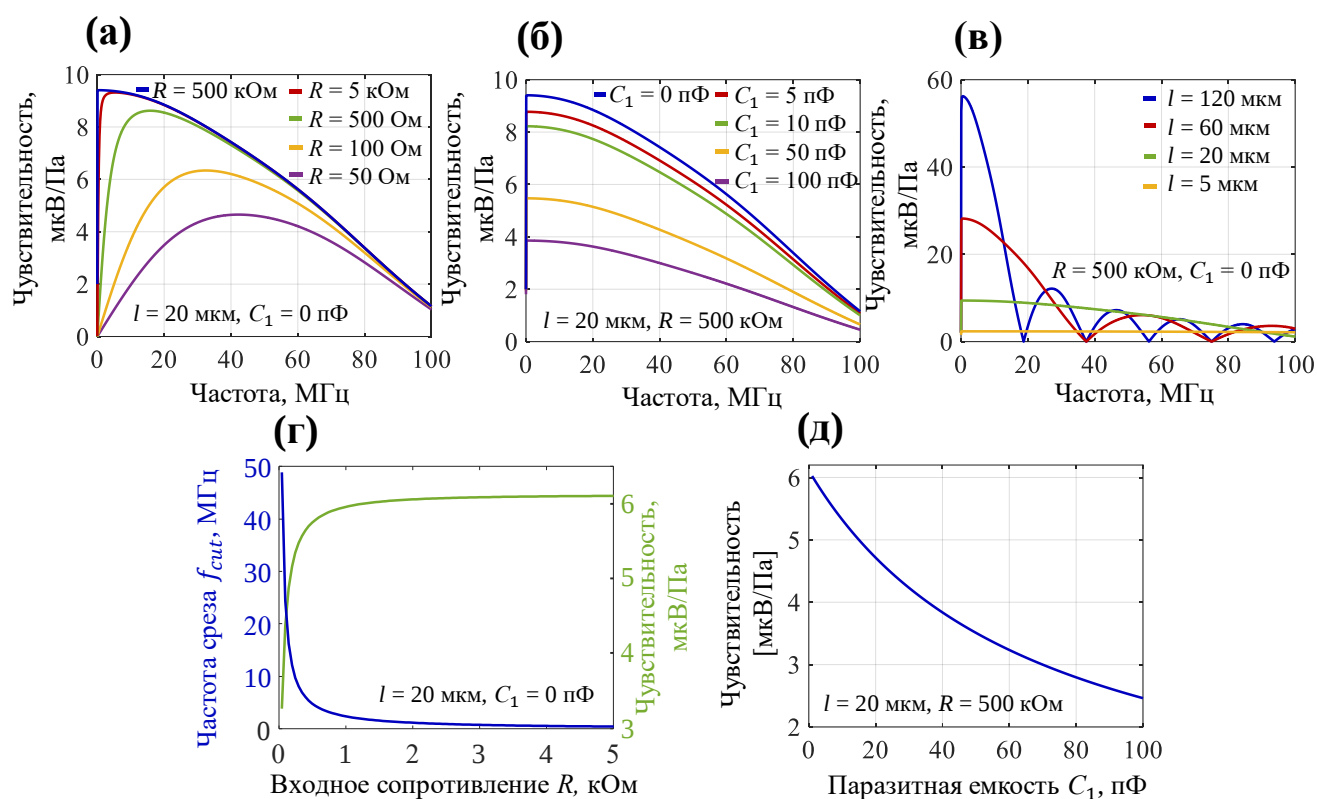


Рис. 1.3. Теоретическая чувствительность детекторов на основе пьезопленки ПВДФ-ТрФЭ. (а, б, в) Зависимость чувствительности от входного сопротивления R , паразитной емкости C_1 и толщины пьезоэлектрической пленки l . (г) Зависимость частоты среза f_{cut} и средней чувствительности $\langle K_{rec} \rangle$ от входного сопротивления. (д) Зависимость средней чувствительности $\langle K_{rec} \rangle$ от паразитной емкости C_1 .

Теоретическая модель была применена затем для описания изготовленных пьезополимерных поршневых детекторов, изображенных на Рис. 1.2. Рассчитанный RMS шума, средняя чувствительность и шумовой эквивалент давления были получены, исходя из формул (1.14-1.15) и характеристик пьезополимерных материалов. Результаты приведены в таблице 1.3.

Таблица 1.3. Теоретическая чувствительность детекторов на основе пьезопленок ПВДФ и ПВДФ-ТрФЭ

	Чувствительность, мкВ/Па		RMS шума, мкВ		NEP, Па	
	1-10 МГц	1-30 МГц	1-10 МГц	1-30 МГц	1-10 МГц	1-30 МГц
ПВДФ-ТрФЭ 120 мкм	22.8	11	4.6	7.8	0.2	0.7
ПВДФ-ТрФЭ 20 мкм	8.5	8.2	4.3	7.7	0.5	0.9
ПВДФ 120 мкм	11.9	5.9	4.5	7.7	0.4	1.3
ПВДФ 25 мкм	5	4.7	4.3	7.6	0.9	1.6

1.5. Методология экспериментального измерения чувствительности пьезополимерных детекторов

Экспериментально чувствительность изготовленных детекторов определялась относительным методом. Он заключался в сравнении измеренных спектров ОА-сигналов от черной полиэтиленовой пленки со спектром, полученным с помощью калиброванного гидрофона для той же пленки. При облучении тонкой светопоглощающей пленки короткими лазерными импульсами в результате ОА-эффекта генерируются короткие ультразвуковые импульсы. Длительность таких ультразвуковых импульсов может достигать нескольких десятков наносекунд, что обеспечивает широкий частотный спектр сигнала. Сравнивая ОА-спектр исследуемого детектора со спектром эталонного детектора, можно легко определить чувствительность в широком диапазоне частот. Экспериментальная установка (Рис. 1.4) включала в себя лазер с диодной накачкой ONDA532 (Bright Solutions) с длиной волны 532 нм и длительностью импульса 2 нс. Частота следования импульсов в ходе эксперимента составляла 1 кГц. Лазерное излучение подавалось через многомодовое оптоволокно на черную полиэтиленовую пленку толщиной 15 мкм, обеспечивая диаметр светового пятна (≈ 10 мм) на поверхности

пленки, значительно превышающий апертуру детектора. Пленка равномерно натягивалась на плоскую поверхность в камере, заполненной водой, с которой пленка контактировала по обеим границам. Камера устанавливалась на механических ХУ-направляющих для регулировки светового пятна по центру черной пленки. Детекторы последовательно помещались в камеру на расстоянии 10 мм от полиэтиленовой пленки. Приемная поверхность каждого детектора была ориентирована параллельно относительно источника импульсов ОА (полиэтиленовая пленка) с помощью двухуглового поворотного крепления. Для экранирования сигнала от внешних помех коаксиальный кабель и усилитель помещались в металлическую трубку. Затем сигналы оцифровывались с помощью 16-разрядного аналого-цифрового преобразователя CSE25216 (GaGe) с частотой дискретизации 500 МГц. Для каждого детектора регистрировались шумы при выключенном лазерном источнике и регистрировались 100-кратно усредненные сигналы $\langle S_{OA} \rangle_{N=100}$ при подаче лазерных импульсов на черную пленку. ОА импульсы также регистрировались с коммерческого калиброванного гидрофона NH0500 (Precision Acoustics) с известной чувствительностью в диапазоне частот 1–30 МГц (среднее значение 0.18 мкВ/Па без усиления). Сигналы с гидрофона усиливались встроенным усилителем с $K=2$ и дополнительным каскадом усиления с $K=25$ (общий коэффициент усиления $K=50$). Для анализа все сигналы нормировались на соответствующие коэффициенты усиления.

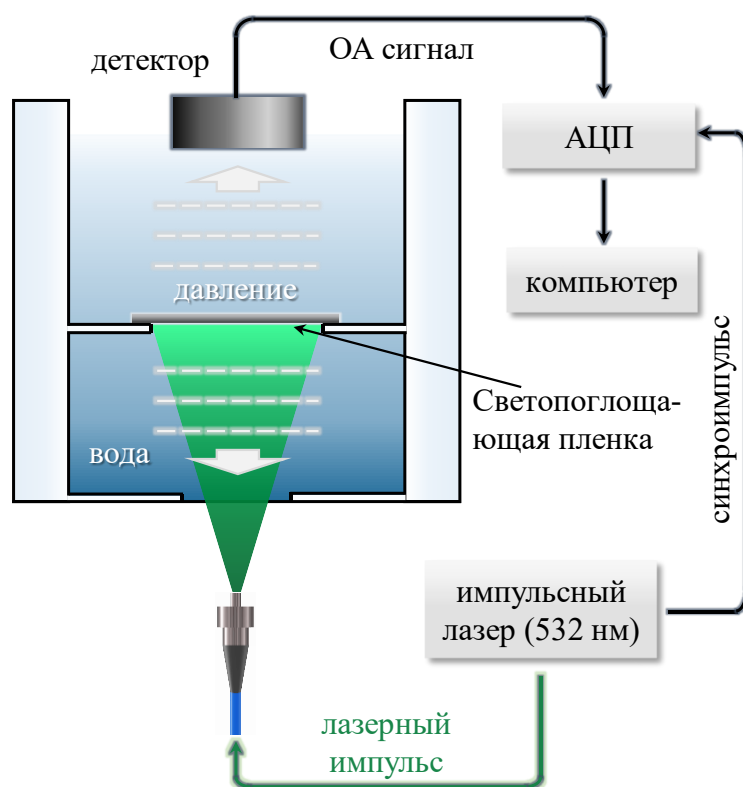


Рис. 1.4. Схема экспериментальной установки для измерения чувствительности пьезополимерных детекторов.

Чувствительность на каждой частоте $K_{rec}^d(f)$ определялась как отношение спектров сигналов ОА пьезополимерных детекторов $\mathcal{F}\{\langle S_{OA}^d \rangle_{N=100}\}$ к спектру, полученному для гидрофона $\mathcal{F}\{\langle S_{OA}^h \rangle_{N=100}\}$, с последующим умножением на известную чувствительность гидрофона на той же частоте $K_{rec}^h(f)$, а именно:

$$K_{rec}^d(f)[\text{мкВ/Па}] = \frac{\mathcal{F}\{\langle S_{OA}^d \rangle_{N=100}\}}{\mathcal{F}\{\langle S_{OA}^h \rangle_{N=100}\}} \times K_{rec}^h(f)[\text{мкВ/Па}] \quad (1.17)$$

Для экспериментальных измерений шума детекторы были подключены к дополнительному каскаду усиления $K=25$ (общий коэффициент усиления $K_{\Sigma} = 750$) для устранения влияния внутреннего шума АЦП. Затем записанный шум был численно отфильтрован в требуемом диапазоне частот и нормирован на коэффициент усиления. Экспериментально NEP определялся как отношение среднеквадратичного шума в полосе частот к средней чувствительности в той же полосе частот.

$$\langle NEP \rangle_{[f_1, f_2]} [\text{Па}] = \frac{RMS_{\text{шума}}[f_1, f_2] [\text{мкВ}]}{\langle K_{rec}^d \rangle_{[f_1, f_2]} [\text{мкВ/Па}]} \quad (1.18)$$

Были также рассчитаны относительные погрешности для экспериментальных измерений чувствительности δK_{rec}^d и шумового эквивалента давления $\delta \langle NEP \rangle$, которые определялись через относительные погрешности измерений оптоакустических сигналов δS_{OA} и относительной погрешности чувствительности эталонного гидрофона δK_{rec}^h .

$$\delta K_{rec}^d = \sqrt{\left(\frac{\delta S_{OA}^d}{10}\right)^2 + \left(\frac{\delta S_{OA}^h}{10}\right)^2 + (\delta K_{rec}^h)^2} \quad (1.19)$$

$$\delta \langle NEP \rangle = \sqrt{(\delta K_{rec}^d)^2 + (\delta ADC)^2} \quad (1.20)$$

Относительная погрешность эталонного гидрофона $\delta K_{rec}^h = 0.15$. Относительная погрешность измерения оптоакустического сигнала определялась погрешностями лазера ($\delta Laser = 0.05$) и аналого-цифрового преобразователя ($\delta ADC < 0.01$).

$$\delta S_{OA} = \sqrt{(\delta Laser)^2 + (\delta ADC)^2} \quad (1.21)$$

Погрешности измерений чувствительности и шумового эквивалента давления в основном определялись погрешностью чувствительности эталонного гидрофона и составили 0.15.

1.6. Результаты экспериментальных измерений чувствительности пьезополимерных детекторов

На Рис. 1.5а показан пример ОА импульса, зарегистрированного детектором на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм. Сигнал являлся однополярным, что характерно при регистрации плоской волны плоским детектором. Небольшие искажения в конце импульса могли быть связаны с ограниченностью размера источника и прохождением самого импульса через границу раздела вода-пьезопленка. На Рис. 1.5б и Рис. 1.5в сравниваются шумы АЦП и детектора после 750-кратного усиления. Усиленный шум детектора значительно превышает шум считывающего устройства, что позволило правильно определить NEP.

Нормированный на усиление шум детектор был рассчитан в трех диапазонах частот: 0.1-100 МГц (Рис. 1.5г), 1-30 МГц (Рис. 1.5д) и 1-10 МГц (Рис. 1.5е). Первый диапазон частот представляет широкий интерес для исследований в ОА визуализации, второй диапазон частот соответствует известным значениям чувствительности для калиброванного гидрофона, а третий диапазон частот соответствует чувствительности -6 дБ для детектора на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 120 мкм.

ОА сигналы и их спектры, зарегистрированные пьезополимерными детекторами и эталонным гидрофоном, показаны на Рис. 1.6. В соответствии с результатами теоретических расчетов, спектры от более тонкой пленки (20/25 мкм) характеризуются более широкой полосой, но меньшей чувствительностью, чем от более толстой пленки (120 мкм). На Рис. 1.7 приведены результаты чувствительности, рассчитанные теоретически по формуле (1.6) и экспериментально по формуле (1.17), основываясь на калибровочной характеристике эталона. Сравнивая экспериментальные и теоретические результаты, реальная измеренная чувствительность оказалась немного ниже теоретически рассчитанной. Это может быть обусловлено различными факторами, такими как возникновение дополнительной паразитной емкости от радиодеталей в усилителе или соединительных проводах, а также отклонение от предполагаемых свойств пленок (например, коэффициента электромеханической связи k_t).

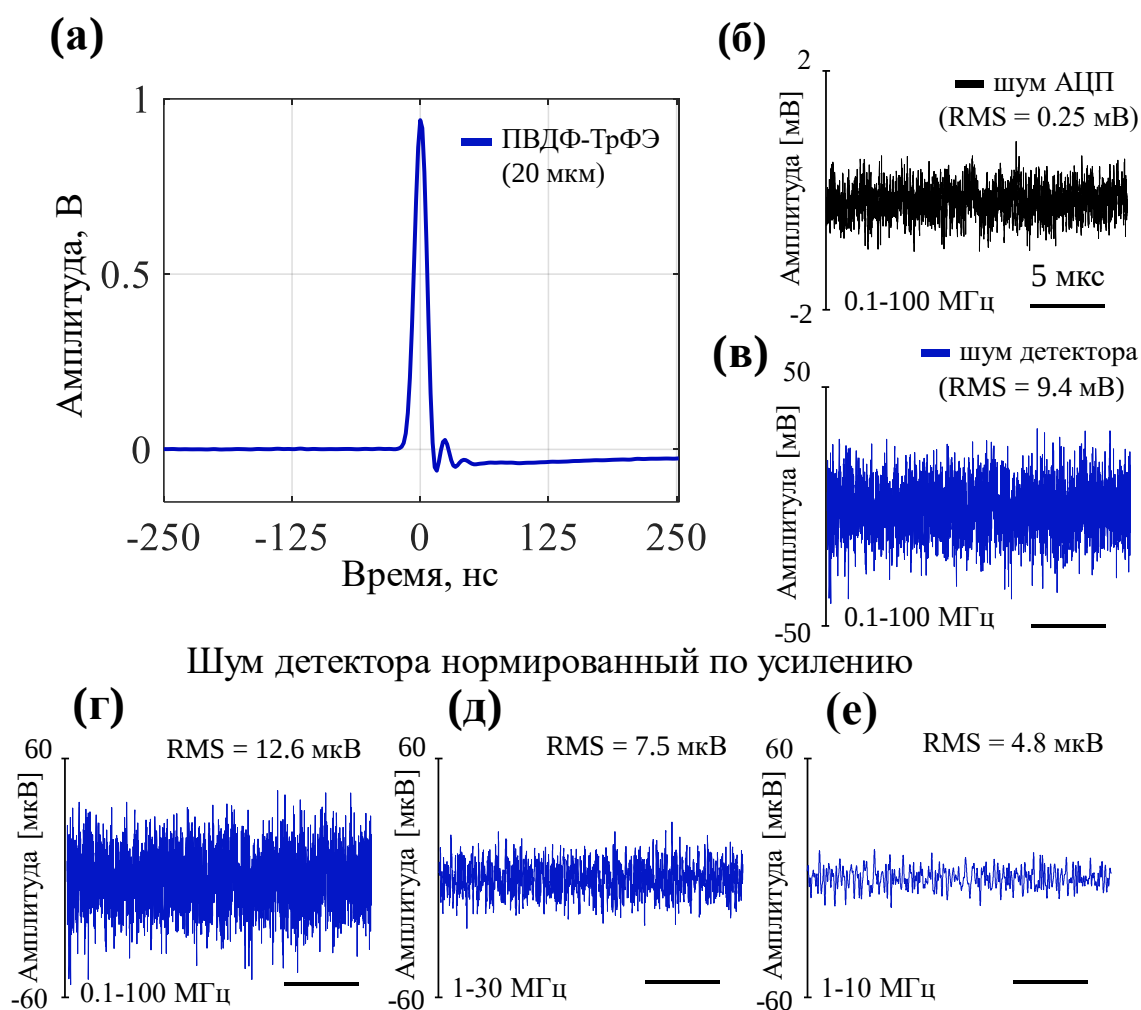


Рис. 1.5. Экспериментальная характеристика детектора. (а) Записанный оптоакустический сигнал. (б,в) Шум цифрового преобразователя и детектора. (г-е) Шум детектора, нормированный по усилению в диапазоне частот 0.1-100 МГц, 1-30 МГц и 1-10 МГц.

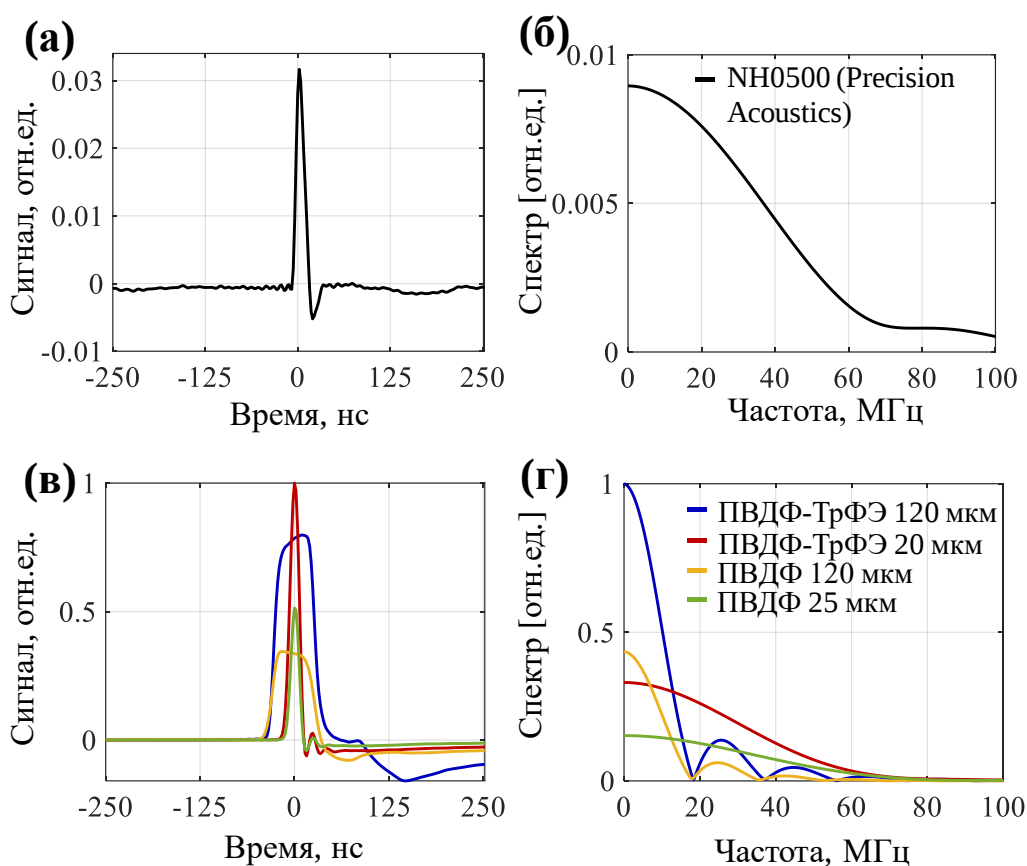


Рис. 1.6. Оптоакустические сигналы, зарегистрированные с черной полиэтиленовой пленки толщиной 15 мкм. (а,б) Сигнал и спектр, полученные с помощью коммерческого гидрофона NH0500. (в,г) Сигналы и спектры, полученные с помощью изготовленных пьезополимерных детекторов.

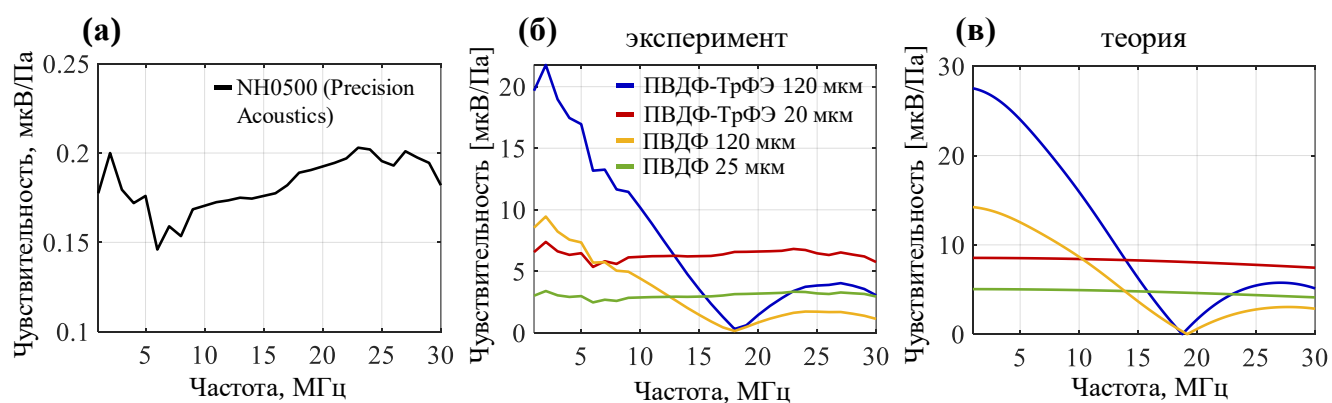


Рис. 1.7. Результаты чувствительности пьезополимерных детекторов. (а) Калибровочная кривая чувствительности для коммерческого гидрофона NH0500 (Precision Acoustics). (б,в) Экспериментальная и теоретическая чувствительность пьезополимерных детекторов.

В таблице 1.4 представлены экспериментальные значения RMS шума, средней чувствительности и NEP. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что чувствительность детекторов на основе материала ПВДФ-ТрФЭ примерно в два раза выше, чем у детекторов на основе материала ПВДФ. Это различие можно объяснить более высоким значением коэффициента электромеханической связи k_t и более низкой диэлектрической проницаемостью ε ПВДФ-ТрФЭ. Дело в том, что чувствительность K_{rec} , рассчитанная по формуле (1.6) с учетом матричных коэффициентов (1.7), прямо пропорциональна k_t и обратно пропорциональна квадратному корню из диэлектрической проницаемости $\sqrt{\varepsilon}$.

$$K_{rec} \sim \frac{k_t}{\sqrt{\varepsilon}} \quad (1.22)$$

Для детектора на основе пьезопленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 120 мкм средняя чувствительность и NEP в диапазоне частот 1-10 МГц были измерены и составили 15.5 мкВ/Па и 0.3 Па соответственно. В той же полосе частот для детектора из ПВДФ материала толщиной 120 мкм чувствительность составляла 6.7 мкВ/Па, а NEP составил 0.8 Па.

Таблица 1.4. Экспериментальная чувствительность детекторов на основе пьезопленок ПВДФ и ПВДФ-ТрФЭ

	Чувствительность, мкВ/Па		RMS шума, мкВ		NEP, Па	
	1-10 МГц	1-30 МГц	1-10 МГц	1-30 МГц	1-10 МГц	1-30 МГц
ПВДФ-ТрФЭ 120 мкм	15.5	7.4	4.8	7.4	0.3	1
ПВДФ-ТрФЭ 20 мкм	6.2	6.4	4.8	7.5	0.8	1.2
ПВДФ 120 мкм	6.7	3.2	4.8	7.5	0.7	2.3
ПВДФ 25 мкм	2.9	3	5.3	7.8	1.8	2.6

В проводимом исследовании были достигнуты высокие значения чувствительности и низкие значения NEP для детекторов на основе пьезопленок ПВДФ-ТрФЭ в широкой полосе частот. Был преодолен порог в 1 Па в полосе 1-10 МГц. Для сравнения NEP эталонного гидрофона составляло примерно 166 Па. Такие низкие значения NEP, обеспечиваемые пьезополимерными детекторами особенно необходимы для регистрации слабых сигналов от сосудов в оптоакустической визуализации.

Стоит отметить, что значения чувствительности пьезополимерных детекторов могут быть дополнительно увеличены за счет снижения паразитной емкости, особенно для пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 120 мкм с небольшой собственной емкостью 10 пФ. Целью данного исследования было продемонстрировать достижимые значения чувствительности детекторов на основе пьезополимерных материалов. В экспериментах использовался один усилитель для всех детекторов, подключенных к нему через длинные микрокоаксиальные кабели. Для максимизации чувствительности необходим располагать усилитель в непосредственной близости от самой пьезопленки, используя соединительные провода минимальной длины.

На рисунке 1.8 показано сравнение амплитудно-частотных характеристик пьезокерамического детектора с антирезонансной частотой вблизи 20 МГц и детектора на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм. Оба детектора были демпфированы материалом с акустическим импедансом ~ 4 МПа·с/м³. Сигнал, полученный с пьезополимерного детектора, характеризуется одиночным однополярным коротким импульсом. Сигнал с пьезокерамического детектора имеет периодическую форму, затухающую со временем. Для достижения плавной широкополосной частотной характеристики при изготовлении пьезокерамического детектора демпфер должен иметь гораздо более высокое значение акустического сопротивления (~ 30 МПа·с/м³). Однако превосходство чувствительности детектора на основе ПВДФ-ТрФЭ в таком случае будет еще более выраженным.

Средняя чувствительность в диапазоне частот 1-30 МГц для пьезокерамического детектора составила 1.92 мкВ/Па, что почти в 3 раза ниже

значения для пьезополимерного детектора. Низкая чувствительность пьезокерамического детектора в основном объясняется высокой диэлектрической проницаемостью ϵ этого материала ($\epsilon \approx 1900$ для ЦТС). Это сравнение демонстрирует эффективность использования пьезополимерных материалов с низкой диэлектрической проницаемостью для пассивной ультразвуковой регистрации.

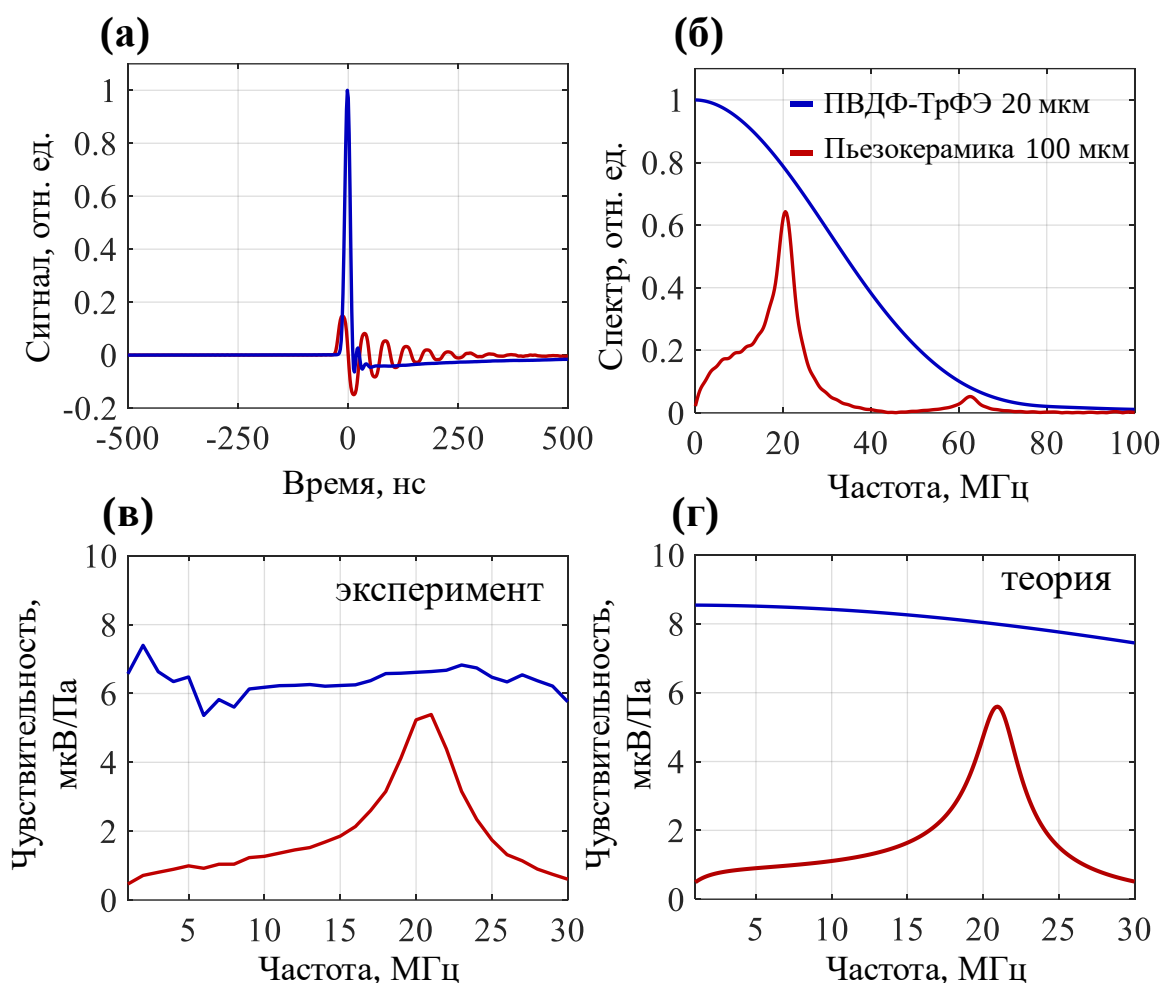


Рис. 1.8. Сравнение чувствительности детекторов на основе ПВДФ-ТрФЭ и пьезокерамики. (а,б) Оптоакустические сигналы и их спектры. (в,г) Экспериментальная и теоретическая чувствительность.

Теоретическая чувствительность пьезокерамического детектора (Рис. 1.8в) составила 1.75 мкВ/Па, что свидетельствует о высокой точности экспериментальных измерений ($<10\%$). Точность измерений в основном определялась погрешностью калибровочной характеристики гидрофона NH0500

(~15%). Меньшее расхождение результатов для пьезокерамики (по сравнению с пьезополимерными результатами) также объясняется фактическим отсутствием затухания электрического сигнала, связанного с паразитной емкостью в электрическом тракте.

ГЛАВА 2. ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ПЬЕЗОПОЛИМЕРНЫХ ДЕТЕКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПТОАКУСТИЧЕСКИХ МИКРОСКОПОВ АКУСТИЧЕСКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Оптоакустические микроскопы (ОАМ) акустического разрешения представляют собой важный инструмент для исследования сосудистой сети биологических тканей, включая ангиографию поверхностных участков и изучение экспериментальных опухолей [12]. Эти системы обеспечивают формирование трехмерных изображений с разрешением в несколько десятков микрометров за счет применения фокусирующих ультразвуковых детекторов и растрового сканирования в плоскости. В процессе зондирования биотканей используются короткие лазерные импульсы, которые вызывают генерацию оптоакустических сигналов. Амплитуда давления p , возникающего в результате оптоакустического эффекта, зависит от свойств среды и поглотителей. Оценить это давление можно по формуле [10]:

$$p \sim \Gamma \tilde{\mu}_a(\lambda) \eta \Phi e^{-\mu_{eff}(\lambda)z} \quad (2.1)$$

где $\mu_{eff}(\lambda) = \sqrt{3\mu_a(\lambda)[\mu_a(\lambda) + (1 - g)\mu_s(\lambda)]}$ – коэффициент экстинкции среды, g – фактор анизотропии, $\mu_a(\lambda)$, $\mu_s(\lambda)$ – показатели оптического поглощения и рассеяния среды, $\tilde{\mu}_a(\lambda)$ – показатель оптического поглощения поглотителя, Φ – локальная оптическая освещенность, Γ – безразмерный параметр Грюнайзена.

Эффективность ОАМ во многом определяется характеристиками ультразвуковых детекторов, такими как чувствительность, ширина полосы приема и числовая апертура. Так, например, пространственное разрешение метода ограничивается центральной частотой f_A , полосой приема Δf_A , числовой апертурой (NA) детектора и определяется формулами [55, 56]:

$$R_{L,AR} \sim 0.7 \frac{v_A}{NA * f_A} \quad (2.2)$$

$$R_A \sim 0.9 \frac{v_A}{\Delta f_A} \quad (2.3)$$

Здесь $R_{L,AR}$ – латеральное акустическое разрешение, R_A – осевое разрешение, v_A – скорость звука в среде. NA определяется как половина угла раскрытия сферического детектора ($NA = \sin \frac{\alpha}{2}$).

В данной главе представлены результаты численных и экспериментальных исследований, направленных на оценку влияния характеристик ультразвуковых пьезополимерных детекторов на качество визуализации. В исследованиях показано, что использование широкополосных детекторов позволяет регистрировать сигналы как от крупных сосудов (диаметром более 300 мкм), так и от мельчайших капилляров (диаметром около 15 мкм). Выявлены оптимальные области применения детекторов с различной толщиной пьезополимерных пленок: тонкие пленки (9 мкм) лучше подходят для визуализации мелкой сосудистой сети, тогда как более толстые пленки (25 мкм) обеспечивают высокую чувствительность на низких частотах и эффективны для исследования крупных сосудов. Также в работе продемонстрировано, что высокая числовая апертура в сочетании с широкой полосой приема существенно улучшает латеральное разрешение и снижает количество артефактов при визуализации сложных извитых сосудистых структур, таких как сосуды опухолей.

Основные результаты главы опубликованы в работах [A2, A3, A4, A8, A9].

2.1. Системы сканирующей оптоакустической ангиографии акустического разрешения

Схемы оптоакустических микроскопов (ОАМ) акустического разрешения, предназначенных для поверхностной (до ~2 мм) ангиографии биологических тканей приведены на Рис. 2.1 и Рис. 2.2. В качестве источника зондирующей энергии используется лазер с диодной накачкой (Onda 532, Bright Solutions), работающий на длине волны 532 нм с длительностью импульса 2 нс, максимальной энергией в импульсе 0.5 мДж и частотой повторения импульсов до 100 кГц. Фактическая частота повторения лазерных импульсов при сканировании определяется частотой запуска синхроимпульсов с контроллера

пьезоэлектрических подвижек, тем самым определяя пространственный шаг дискретизации вдоль быстро движущейся оси сканирования. Лазерное излучение доставляется до объекта исследования с помощью многомодового оптоволокну (FG550LEC, Thorlabs), выступающего через отверстие диаметром 1 мм в ультразвуковом детекторе. Ультразвуковые волны, испускаемые поглотителями в результате воздействия лазерных импульсов, регистрируются сферически фокусирующим ультразвуковым детектором. Детектор фиксируется на сканирующем модуле и герметично выносится в иммерсионную камеру, заполненную дистиллированной водой. Сигналы с ультразвукового приемника сначала проходят через предварительный согласующий усилитель с коэффициентом усиления $K=30$ и равномерной полосой усиления (от 0.1 до 100 МГц), а затем через второй каскада усиления с $K=4$. Сканирование осуществляется автоматически по двум ортогональным осям линейными подвижками (V-408.132020, PI micos) в диапазоне до 25 мм по обеим осям и с шагом сканирования до 20 мкм. Регистрируемые детектором сигналы оцифровываются 16-разрядным аналого-цифровым преобразователем (CSE25216, GaGe) с частотой дискретизации 500 МГц. К оцифрованным сигналам в последствии применяется алгоритм реконструкции, реализованный на базе программной среды Matlab.

На Рис. 2.1. показана схема ОАМ для визуализации сосудистой сети участка биологической ткани небольших животных. Такая система подходит для исследования развития онкологических заболеваний и оценки эффективности методов лечения на опухолевых моделях, привитых мышам. Визуализация в таком случае осуществляется через верхнюю открытую грань иммерсионной камеры. Мышь размещается на адаптере, изготовленном из фотополимерной смолы на 3D-принтере (Sonic Mighty 4K, Phrozen). В адаптере предусмотрено окно для участка визуализации и дыхательная маска, куда подводится смесь изофлурана с кислородом.

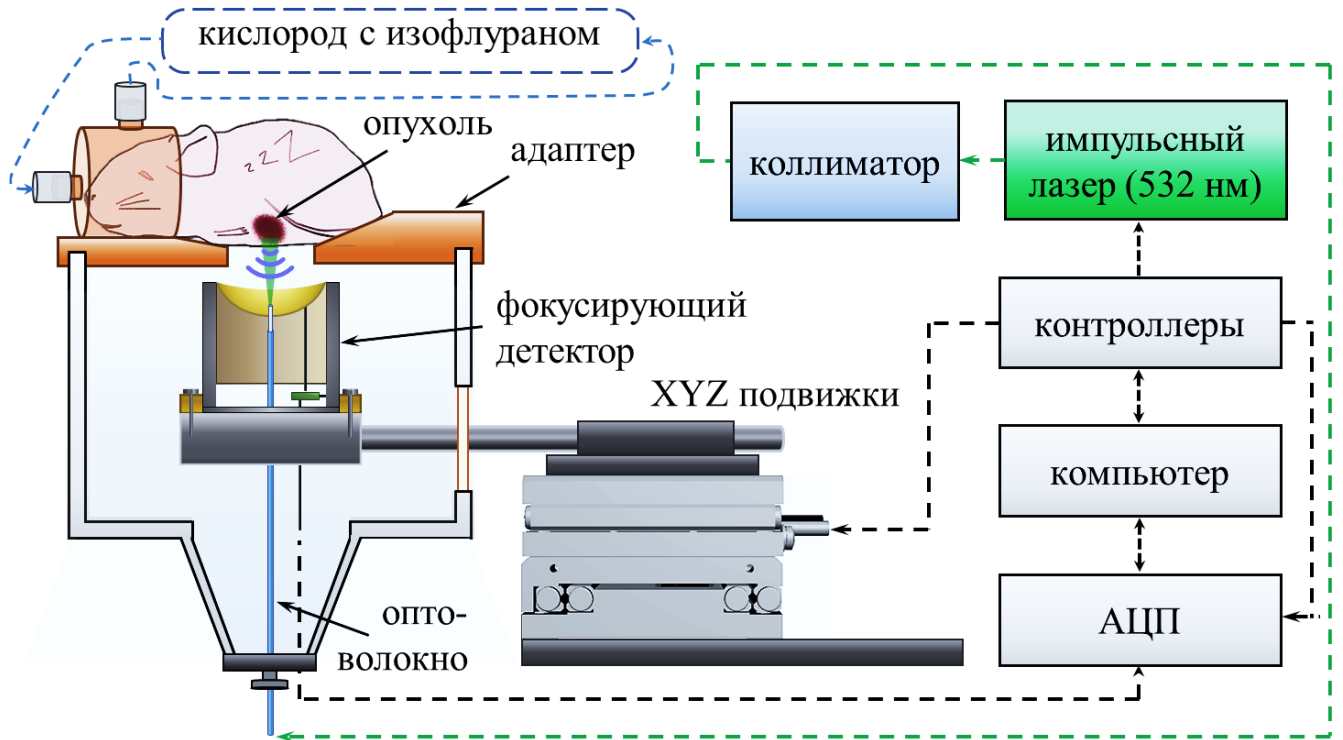


Рис. 2.1. Схема сканирующего оптоакустического микроскопа акустического разрешения для визуализации сосудистой сети экспериментальных опухолей.

На Рис. 2.2. изображена схема мобильного ОАМ предназначенного для ангиографии участка биологической ткани человека. В данной системе сканирующий модуль фиксируется на манипуляторе для возможности удобного перемещения к исследуемому участку биотканей. Визуализация осуществляется через съёмную иммерсионную камеру со светопрозрачным окном. Мобильный ОАМ подходит для исследования и диагностики сосудистых заболеваний таких как артериальная и венозная недостаточность, посттромботический синдром и др.

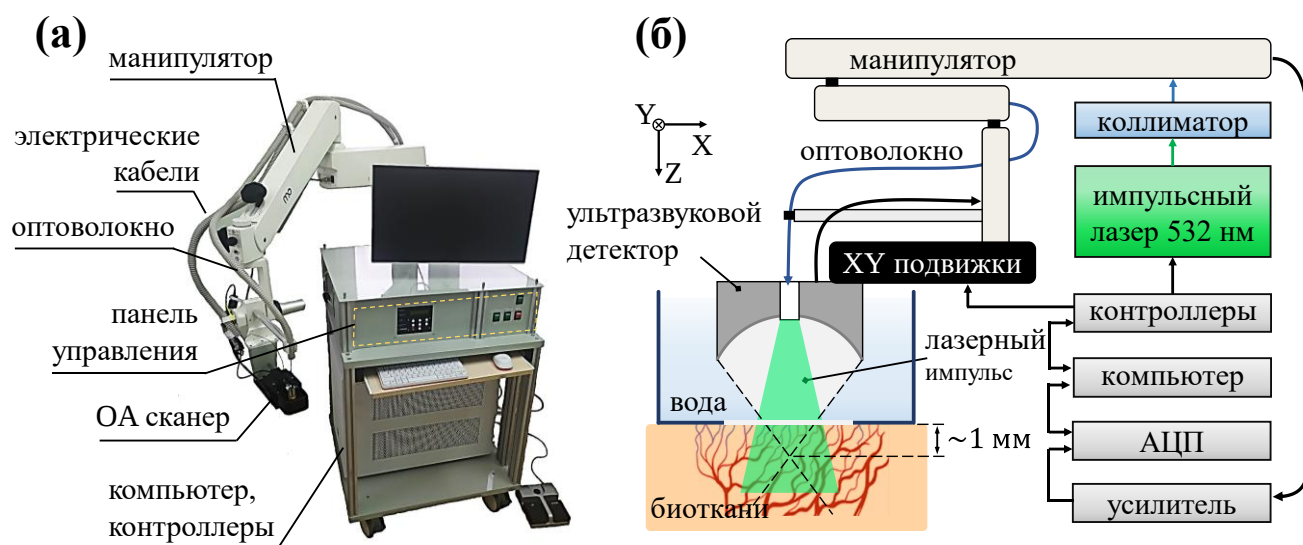


Рис. 2.2. Схема мобильного сканирующего оптоакустического микроскопа для ангиографии биологических тканей человека.

2.2. Влияние амплитудно-частотной характеристики детектора на эффективность оптоакустической визуализации

2.2.1. Анализ регистрации ультразвуковых сигналов детекторами с разной частотной характеристикой

Зависимость ОА визуализации от амплитудно-частотной характеристики (АЧХ) детектора для начала была исследована с помощью численной модели. Распространение ультразвуковых импульсов от источников разных масштабов с последующей их регистрацией моделировалось в среде Matlab на базе программного пакета k-Wave [40]. Было проведено двумерное моделирование распространения сигналов от 3 дисков разного диаметра и их регистрация фокусирующим детектором в виде дуги. Размер двумерной сетки составлял $7 \text{ мм} \times 7 \text{ мм}$, пространственный шаг сетки — 7.5 мкм , временной шаг сетки — 1.5 нс . Средой распространения акустических волн являлась вода со средней скоростью звука 1500 м/с и с частотно-зависимым затуханием звука $0.0022 \text{ дБ}/(\text{МГц}^2 \times \text{см})$ [57]. Детектор имел фокусное расстояние 3 мм , угловой обзор 90° и был сфокусирован на источнике ультразвуковых сигналов в центре моделируемой области. Диаметры дисков составляли 300 , 70 и 15 мкм . Для получения 2D-изображения источники перемещались с шагом 7.5 мкм вдоль горизонтальной оси в диапазоне 2 мм от

центра моделируемой области. Все полученные 2D-данные были реконструированы в частотной области с использованием метода задержки и суммы [58]. Полученные из моделирования сигналы были отфильтрованы в трех частотных диапазонах: 0.1-5 МГц, 5-20 МГц и 20-100 МГц. Такие частотные фильтры частично характеризуют полосы детекторов с различной собственной резонансной частотой. Выбранные частотные диапазоны соответствуют пространственным масштабам 15-75 мкм, 75-300 мкм и 0.3-15 мм, которые охватывают сосуды разного масштаба от венул и артериол до крупных артерий и вен.

На Рис. 2.3 показаны результаты моделирования. Приведены 2D изображения реконструированных объектов в разном частотном диапазоне (Рис. 2.3а). На Рис. 2.3б приведены сигналы от объектов разного масштаба и их изменения при частотной фильтрации в разных диапазонах. Наибольшая амплитуда сигнала после фильтрации для объекта диаметром 300 мкм соответствовала частотному диапазону 0.1-5 МГц, для объекта диаметром 75 мкм – 5-20 МГц, для объекта диаметром 15 мкм – 20-100 МГц. Это также следует и из спектров необработанных сигналов (Рис. 2.3в). Из полученного результата следует, что детекторы с ограниченной полосой приема могут эффективно визуализировать лишь объекты определенного диаметра, а для визуализации всех объектов размером от 15 мкм до 300 мкм необходимо использовать детектор с широкой частотной полосой от 0.1 до 100 МГц.

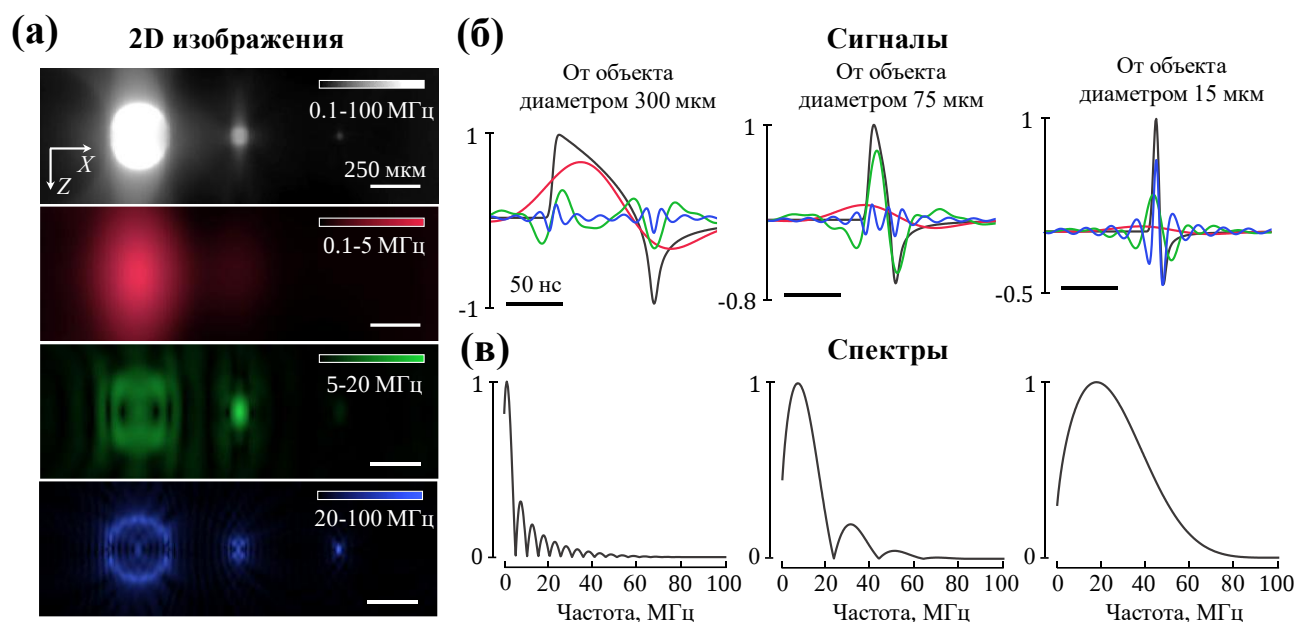


Рис. 2.3. (а) Численное 2D моделирование визуализации объектов разного масштаба (дисков диаметром 15, 75, 300 мкм). (б) Сигнала от объектов во всем частотном диапазоне (0.1-100 МГц – черный цвет) и те же сигналы после фильтрации в разных частотных диапазонах (0.1-5 МГц – красный, 5-20 МГц – зеленый, 20-100 МГц – синий). (в) Спектры необработанных сигналов.

2.2.2. Оптоакустическая визуализация биоподобных фантомов и сосудистой сети экспериментальной опухоли *in vivo* с использованием пьезополимерных детекторов с разной амплитудно-частотной характеристикой

Экспериментально качество ОА ангиографии в зависимости от ширины приемной полосы частот было исследовано на ОАМ акустического разрешения (Рис. 2.1) с использованием двух сферически фокусирующих ультразвуковых детекторов на основе пьезополимерных ПВДФ пленок разной толщины (9 мкм и 25 мкм), обладающих разной АЧХ. Для изготовления детекторов ПВДФ-25 (из 25 мкм пленки) и ПВДФ-9 (из 9 мкм пленки) каждой пленке придавалась идентичная сферическая поверхность. Фокусное расстояние и апертура составляли 6.7 мм и 8 мм соответственно. Каждый ультразвуковой приемник состоял из внутреннего пластикового корпуса, на котором фиксировалась ПВДФ пленка, и внешнего экранирующего корпуса. Земляной электрод пленки соединялся с внешним корпусом токопроводящим клеем. Детекторы содержали в корпусе идентичные широкополосные предусилители.

Количественное сравнение АЧХ детекторов осуществлялось в ходе сканирования микроволокон диаметром 7 мкм и микросфер диаметром 15 мкм (Cospether), расположенных на разных глубинах (500 мкм и 1000 мкм) в фантоме на основе агара и липофундина. Сканирование фантома осуществлялось в диапазоне 3×3 мм² с шагом 10 мкм. Характерные полосы принимаемых частот определялись по спектрам от нереконструированных ОА сигналов одной из микросфер, расположенной вблизи акустического фокуса каждого из ультразвуковых приемников.

На Рис. 2.4 приведен результат реконструкции трехмерных наборов данных фантома для детекторов ПВДФ-25 и ПВДФ-9. Реконструкция осуществлялась отдельно в трех частотных диапазонах. Цветом показаны частотные диапазоны, по которым проходило сравнение АЧХ приемников: 0.1-5 МГц – красным, 5-40 МГц – зеленым и 40-100 МГц – синим. На полученных изображения отчетливо прослеживаются различия в ОА визуализации в зависимости от АЧХ детектора. К примеру, за счет существенно большей чувствительности на низких частотах (0.1-5 МГц) детектор ПВДФ-25 обладает большей глубиной резкости и обеспечивает лучше качество изображения. На средних частотах (5-40 МГц) ультразвуковые приемники демонстрируют схожие результаты как по пространственному разрешению, так и по глубине визуализации. На высоких частотах (40-100 МГц) ПВДФ-9 визуализирует тонкую структуру микроволокон с лучшим разрешением и контрастом по сравнению с ПВДФ-25.

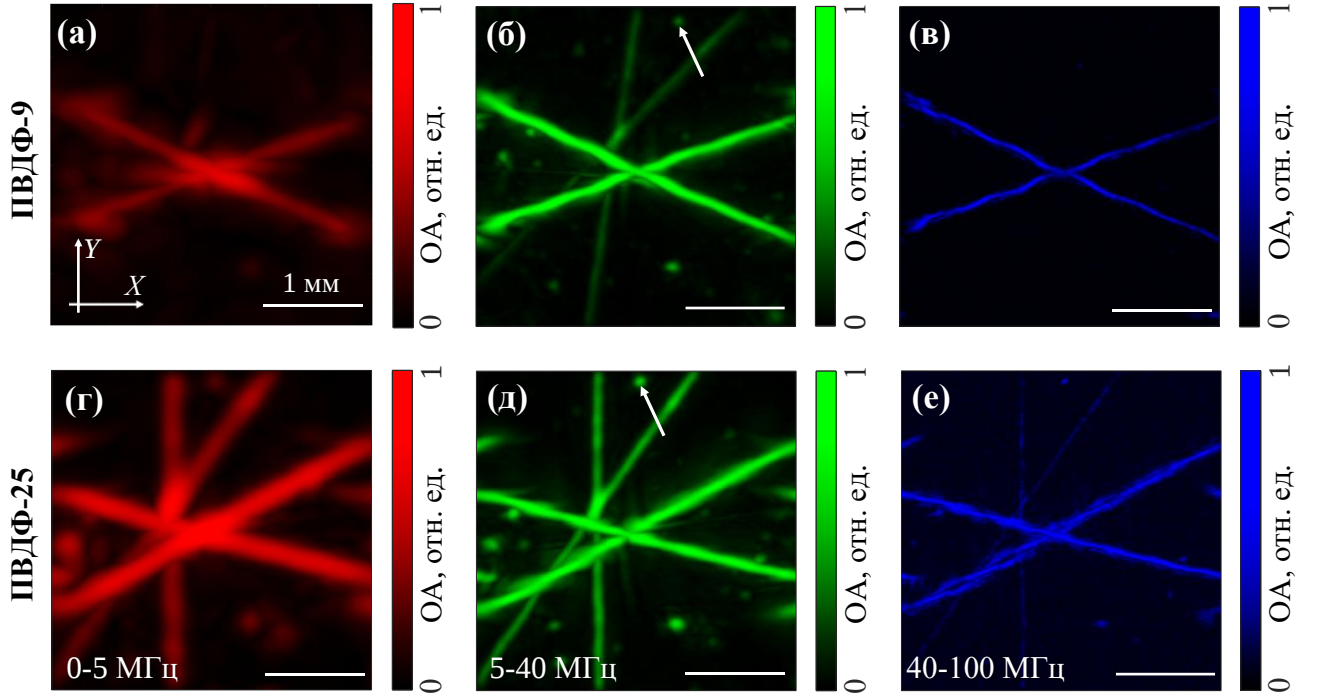


Рис. 2.4. ОА визуализация фантома. (а-в) Результаты визуализации с помощью детектора ПВДФ-9. (г-е) Результаты визуализации с помощью детектора ПВДФ-9.

Рабочие полосы частот ПВДФ-25 и ПВДФ-9 (56.5 МГц и 96.5 МГц по уровню 0.01) были оценены по спектрам сигналов от микросферы, расположенной в акустическом фокус детекторов. В диапазоне высоких частот (40-100 МГц) для ПВДФ-9 наблюдалась широкая относительно равномерная частотная характеристика. Это позволяет при высоком отношении сигнала к шуму получать изображения мельчайших объектов размером порядка нескольких десятков микрон.

На Рис. 2.5б приведены отношения сигналов к шуму (SNR) для 3-х частотных диапазонов, отражающие количественное сравнение частотных характеристик детекторов. SNR вычислялся по следующей формуле:

$$SNR = 10 \log_{10} \left(\frac{\max(OA^{signal})}{\langle std(OA^{noise}) \rangle_{N=100}} \right) \quad (2.4)$$

Здесь OA^{signal} – максимальное значение сигнала из трехмерного набора данных для каждого частотного диапазона; $std(OA^{noise})$ – среднеквадратичное отклонение

шума определяемое по сигналам из области, где отсутствовал полезный сигнал от микроволокон или микросфер.

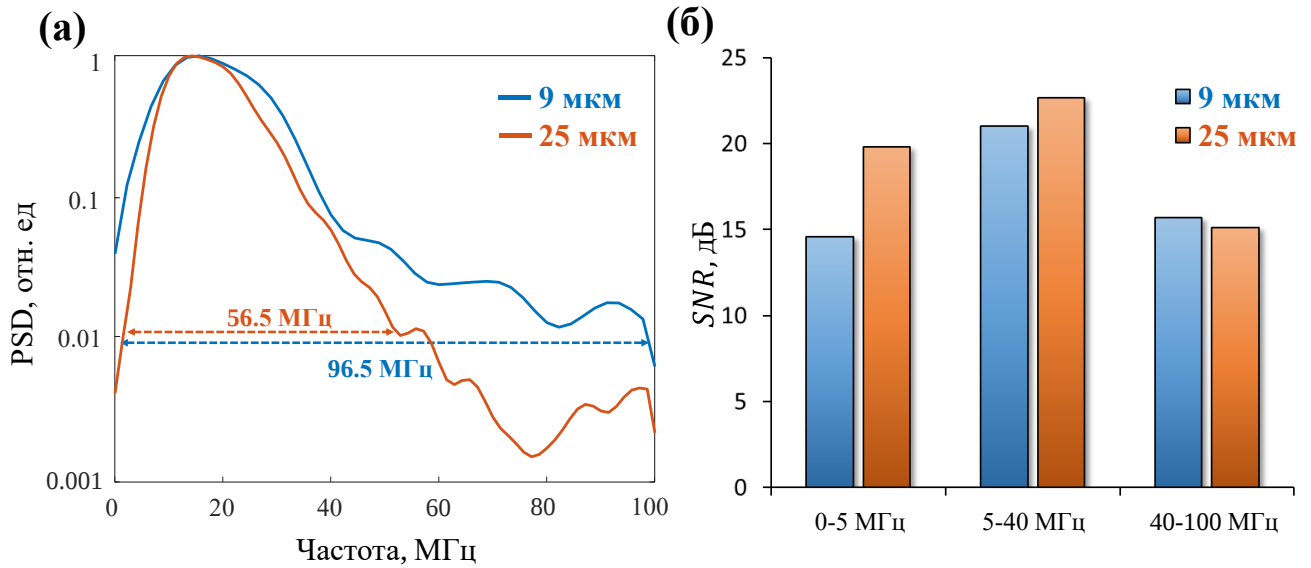


Рис. 2.5. Частотные характеристики ПВДФ детекторов. (а) Спектральная плотность мощности. (б) Отношение сигнал к шуму для трех частотных диапазонов.

На Рис. 2.6, аналогично Рис. 2.4, приведены результаты реконструкции трехмерных данных опухоли, разбитых на три частотных диапазона и представленных в проекциях максимальной интенсивности на плоскости ХУ. На изображениях, полученном с детектора ПВДФ-25 (Рис. 2.7г-е), хорошо различима сосудистая сеть поверхностных тканей. 3D-реконструкция в диапазоне высоких частот (40–100 МГц) повторяет контуры наиболее крупных сосудов, отчетливо различимых в диапазонах 0.1–5 МГц и 5–40 МГц, а также демонстрирует более мелкие кровеносные сосуды. Однако, кровеносная система опухоли визуализируется плохо, что связано с относительно низкой спектральной чувствительностью ПВДФ-25 на высоких частотах более 50 МГц (Рис. 2.5). Изображения в трех диапазонах, полученных детектором ПВДФ-9, обладают более существенными взаимными различиями. В первую очередь заметен хорошо различимый опухолевый узел, видимый на всех частотных диапазонах (Рис. 2.6а-в). На низких частотах опухоль представляется как недифференцированное скопление гемоглобина, а также видны крупнейшие сосуды нормальных тканей. Эти же сосуды более детально визуализированы в диапазоне 5–40 МГц вместе с

мелкими венами и артериями. Высокочастотный диапазон (40–100 МГц) детектора ПВДФ-9 позволяет дифференцировать мельчайшие капилляры опухолевой ткани. Также на Рис. 2.7 приведены результаты визуализации во всем частотном диапазоне для обоих детекторов, отражающие преимущества и недостатки их амплитудно-частотных характеристик.

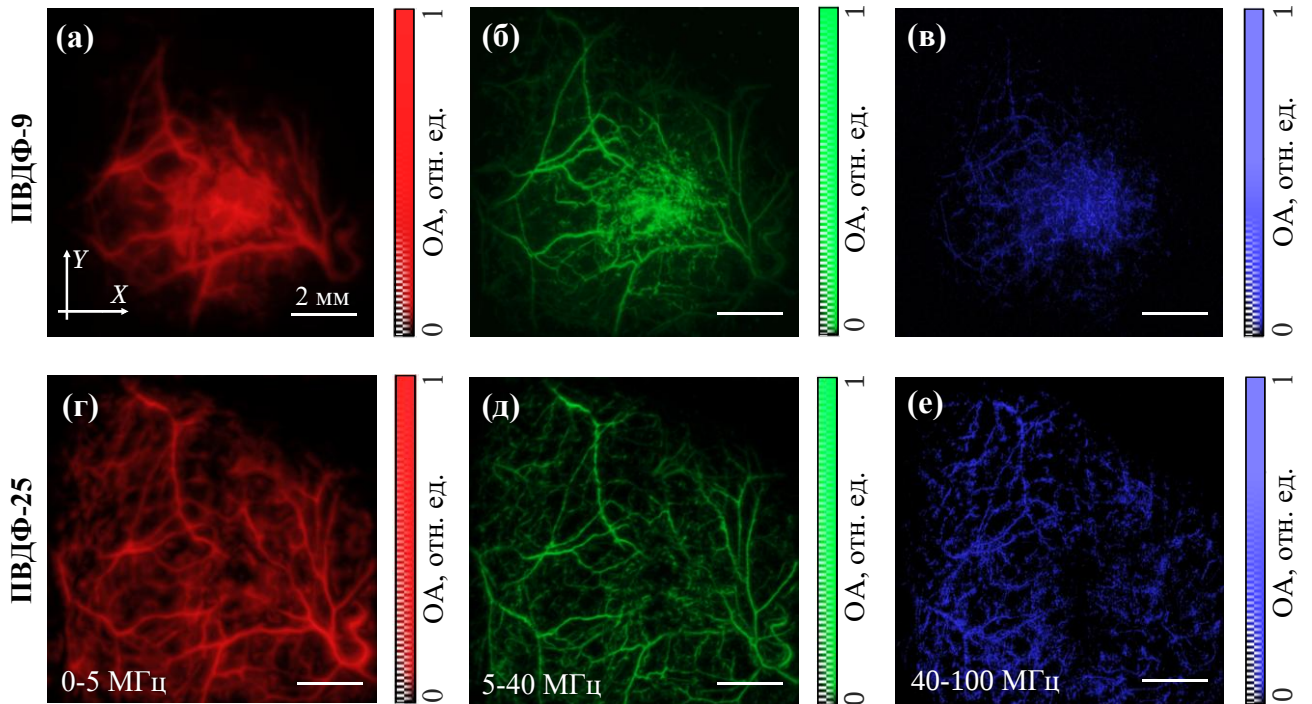


Рис. 2.6. ОА визуализации опухоли мыши. (а-в) Результаты для детектора ПВДФ-9. (г-е) Результаты для детектора ПВДФ-25. Изображения восстановлены отдельно для трех частотных диапазонов: красный - 0.1-5 МГц (а, г), зеленый - 5-40 МГц (б, д), синий - 40-100 МГц (в, е).

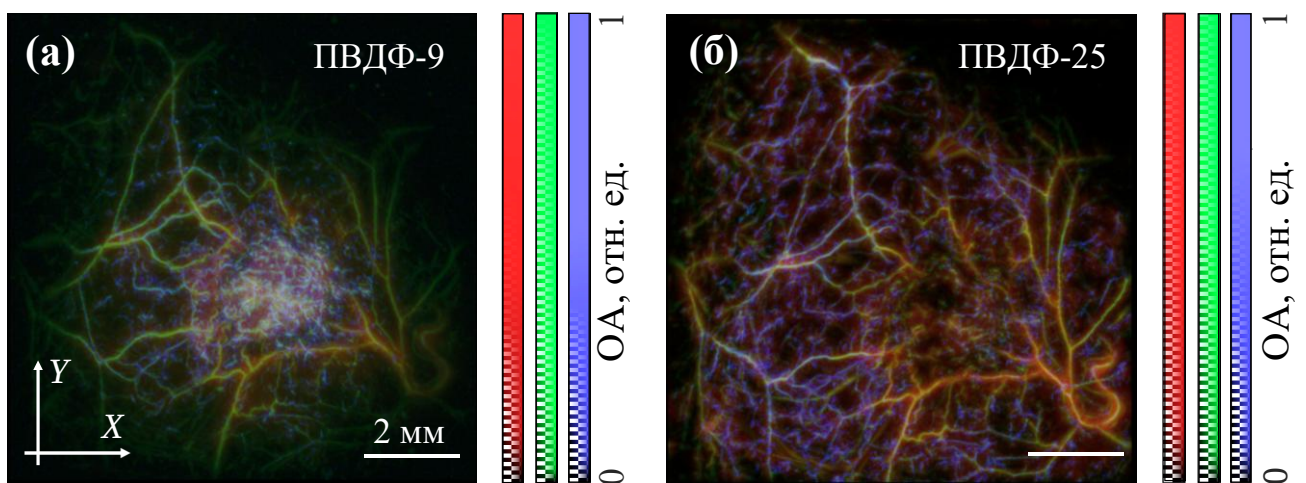


Рис. 2.7. Широкополосная ОА визуализация опухоли мыши. (а) Результат визуализации для детектора ПВДФ-9. (б) Результат визуализации для детектора ПВДФ-25.

Изображение полученное для ПВДФ-9 (Рис. 2.7а) предоставляет подробную информацию о сосудах опухолевого узла, в тоже время сосуды нормальных тканей лучше визуализировались с использованием детектора ПВДФ-25. При исследовании морфологических особенностей роста опухолей целесообразней все же использовать детектор с более широким спектром (ПВДФ-9) для детальной визуализации мельчайших капилляров, особенно на ранних стадиях формирования сосудистой сети. При исследовании морфологии более крупных сосудов, например при визуализации биологических тканей человека, эффективнее использовать детектор с АЧХ подобным, как у ПВДФ-25.

Частичное отсутствие сосудов в опухоли при визуализации с использованием ПВДФ-25 могло быть связано с различной степенью прижима опухоли, поскольку в используемой экспериментальной установке не был предусмотрен контроль прижатия между иммерсионной камерой и исследуемым объектом [59]. Достаточно сильное прижатие (которого старались не допускать в данном эксперименте) могло повлиять на кровенаполненность всех находящихся в непосредственном контакте с иммерсионной камерой сосудов (особенно - мельчайших сосудов опухоли).

2.2.3. Оптоакустическая визуализация сосудов биологических тканей человека с использованием широкополосных пьезополимерных детекторов

ОА ангиография, как было отмечено ранее, может использоваться не только для исследования опухолевых узлов, но и для оценки морфологии поверхностных сосудов биологических тканей человека. Возможности визуализации сосудистой сети человека были исследованы с помощью разработанного мобильного ОАМ акустического разрешения, приведенного на Рис. 2.2. Для регистрации оптоакустических сигналов использовался детектор на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм, обеспечивающий широкую полосу приема схожую с полосой детектора ПВДФ-25 (раздел 2.2.2), но при этом обладающий большей чувствительностью. Фокусное расстояние и апертура детектора составляли 7 и 8.6 мм. На Рис. 2.8 представлена ОА визуализация участка ладони человека в

диапазоне 10×10 мм². Показаны результаты проекции максимальной интенсивности в низкочастотном (Рис. 2.8а) и высокочастотном диапазонах (Рис. 2.8б), а также объединенное изображение во всем частотном диапазоне (Рис. 2.8в). Результат, полученный в диапазоне частот 10-100 МГц, демонстрирует возможность визуализации мельчайшей сосудистой сети расположенной в верхний слоях (порядка нескольких сотен микрон) биологических тканях. В тоже время диапазон частот 0.1-10 МГц позволяет получить изображение более крупных и глубоко залегающих сосудов (на глубине вплоть до $\sim 1-2$ мм). Изображение, полученное во всем частотном диапазоне, демонстрирует возможности пьезополимерных детекторов осуществлять одновременную многомасштабную ангиографию как мелких, так и крупных сосудов. Этот фактор особенно важен при исследовании сосудистых заболеваний, которые могут проявляться в морфологических особенностях сосудистого русла различного диаметра.

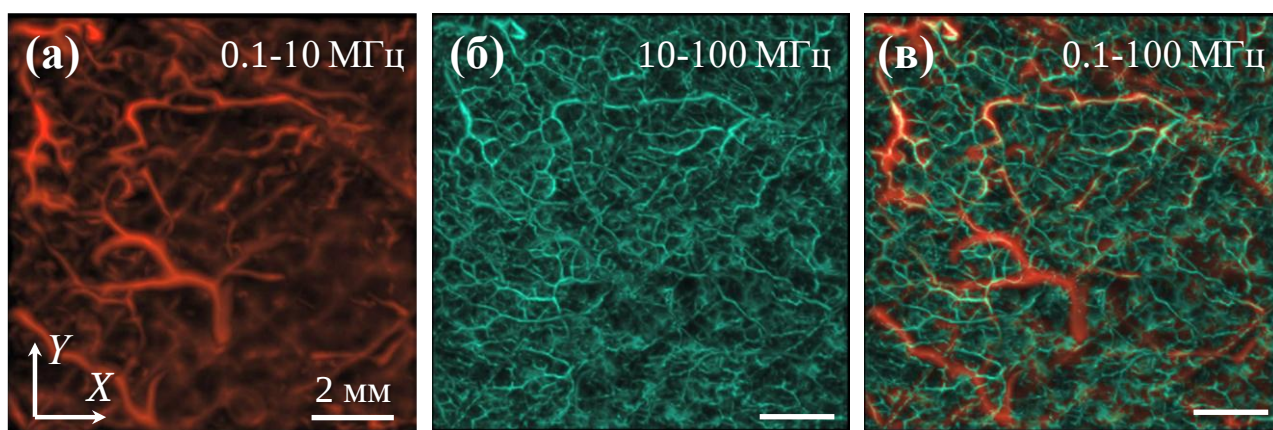


Рис. 2.8. Широкополосная ОА визуализация участка ладони человека. (а) ОА изображение, полученное в низкочастотном диапазоне (0.1-10 МГц). (б) ОА изображение, полученное в высокочастотном диапазоне (10-100 МГц). (в) Объединенное ОА изображение во всем частотном диапазоне.

Дальнейшие исследования включали в себя оценку возможности ОАМ на выявление структурно-функциональных различий сосудов поверхностных тканей между здоровым добровольцами и пациентами с отклонениями. Были проведены эксперименты по визуализации участка стопы (5×5 мм²) у здоровых людей и у больных с посттромботическим синдромом (ПТС) [60]. На Рис. 2.9 приведен

процесс визуализации и примеры ОА изображений в разных проекциях, иллюстрирующих дермальные и подкожные кровеносные сосуды стопы здорового добровольца по сравнению с пациентом с посттромботическим синдромом. Поверхностно расположенные сосуды сплетений в дерме (на глубине до 1 миллиметра) имеют меньший диаметр по сравнению с нижележащими сосудами в подкожной жировой ткани диаметром до 300 микрон. Существенным критерием, отличающим посттромботический синдром от нормы, являлось невозможность пространственного разграничения сосудистых сплетений дермы и подкожно-жировой клетчатки. В нормальных тканях сосуды подкожной жировой ткани и сосудистые сплетения дермы четко различимы. При ПТС вены подкожной ткани резко расширены и извилисты, сосудистые слои перекрывают друг друга и неразличимы.

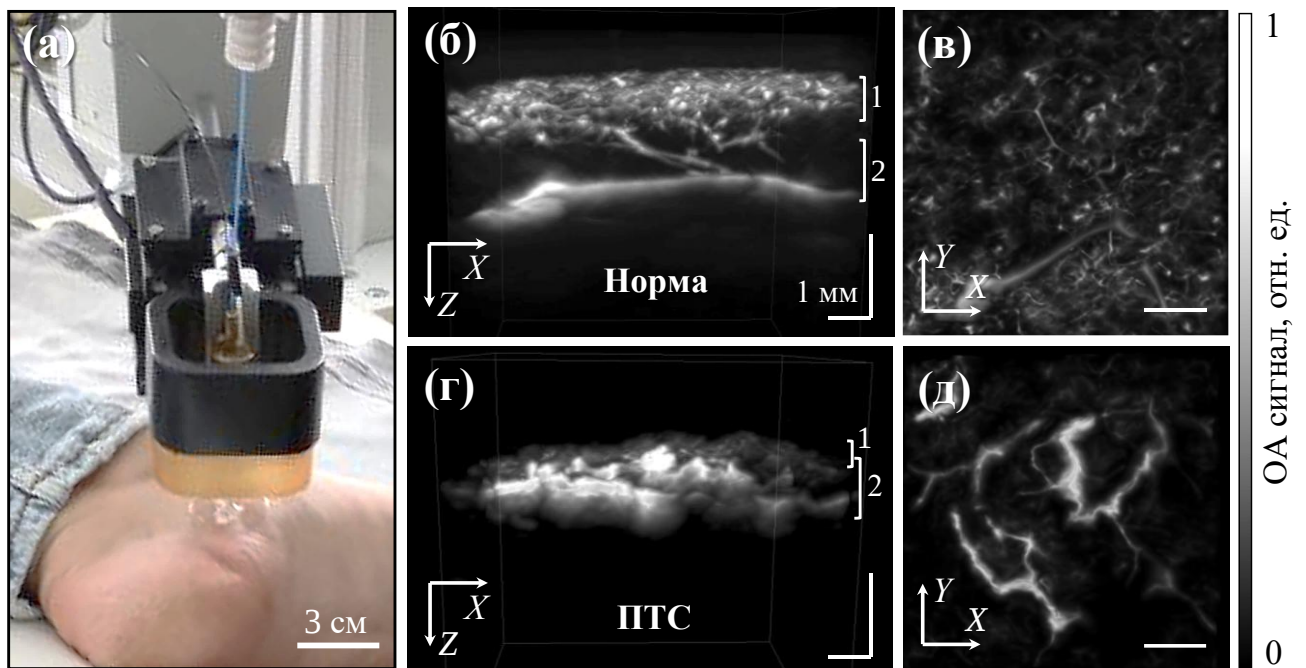


Рис. 2.9. Сканирующая оптоакустическая ангиография стопы человека. (а) Фотография процесса визуализации. (б, в) ОА изображения здоровых сосудов стопы, представленные в различных проекциях. (г, д) Соответствующие изображения, полученные у пациента с ПТС. (1 - сосудистые сплетения дермы, 2 - сосуды подкожной жировой клетчатки)

2.3. Влияние числовой апертуры фокусирующего пьезополимерного детектора на эффективность оптоакустической визуализации

2.3.1. Обнаружение ультразвуковых сигналов от протяженных источников в зависимости от числовой апертуры фокусирующего детектора

Не мало важной проблемой в ОА визуализации также является проблема ограниченного угла обзора УЗ детекторов. Осуществляя ОА ангиографию, источниками ОА сигналов преимущественно являются протяженные объекты. Поэтому, чтобы учесть особенности визуализации таких объектов в сканирующей ОАМ, было проведено 2D-моделирование, которое было выполнено в программной среде Matlab на базе пакета k-Wave [40]. Размер двумерной сетки составлял $5 \text{ мм} \times 5 \text{ мм}$, а шаг сетки — 25 мкм. Были смоделированы два случая. В первом варианте источник состоял из 3 линий разной длины (1, 0.75 и 0.5 мм), расположенных на разной глубине и вытянутых вдоль оси сканирования. Во втором варианте источник состоял из пяти линий длиной 1 мм, ориентированных под разными углами относительно оси сканирования (0° , 30° , 60°), и двух дуг с радиусом кривизны 0.75 мм и центральными углами 90° и 180° . Толщина линий и дуг были равны шагу сетки 25 мкм. Детектор имел радиус 2 мм и был сфокусирован в центре источника ультразвуковых сигналов. Для получения изображения источник перемещался с шагом 25 мкм вдоль горизонтальной X-оси в диапазоне 2 мм от центра моделируемой области. Изображения были получены для детекторов с различной числовой апертурой 0.3, 0.7 и 1. Соответствующие угловые покрытия детекторов составляли 35° , 90° и 180° . Все полученные двумерные данные были реконструированы в частотной области методом задержки и суммы [58].

На Рис. 2.10 показаны бинарные маски источников ультразвукового сигнала с результатами моделирования визуализации таких источников фокусирующими детекторами с разной числовой апертурой. Результаты, полученные для первого источника (Рис. 2.10а), оказались довольно схожими и отличались только степенью размытости изображения в латеральном направлении. Это связано с разным латеральным разрешением для детекторов с разной числовой апертурой. Результаты полученные для второго источника (Рис. 2.10б) сильно различались.

Изображение, полученное для детектора с $NA=0.3$, очень размыто, что связано как с ухудшенным пространственным разрешением, так и с ограниченным эффективным угловым покрытием в 35° . Только линия, параллельная оси сканирования, и небольшие части дуг могли быть четко визуализированы. Детектор с $NA=0.7$ продемонстрировал лучшее пространственное разрешение, причем как горизонтальная линия, так и линии с углом наклона $\pm 30^\circ$, а также вся дуга с меньшим центральным углом 90° были четко различимы на изображениях. Однако линии с углом наклона $\pm 60^\circ$ и часть дуги с большим центральным углом 180° все еще не могли быть четко восстановлены. Изображение, полученное для детектора с $NA=1$, полностью воспроизводило исходную конфигурацию источника.

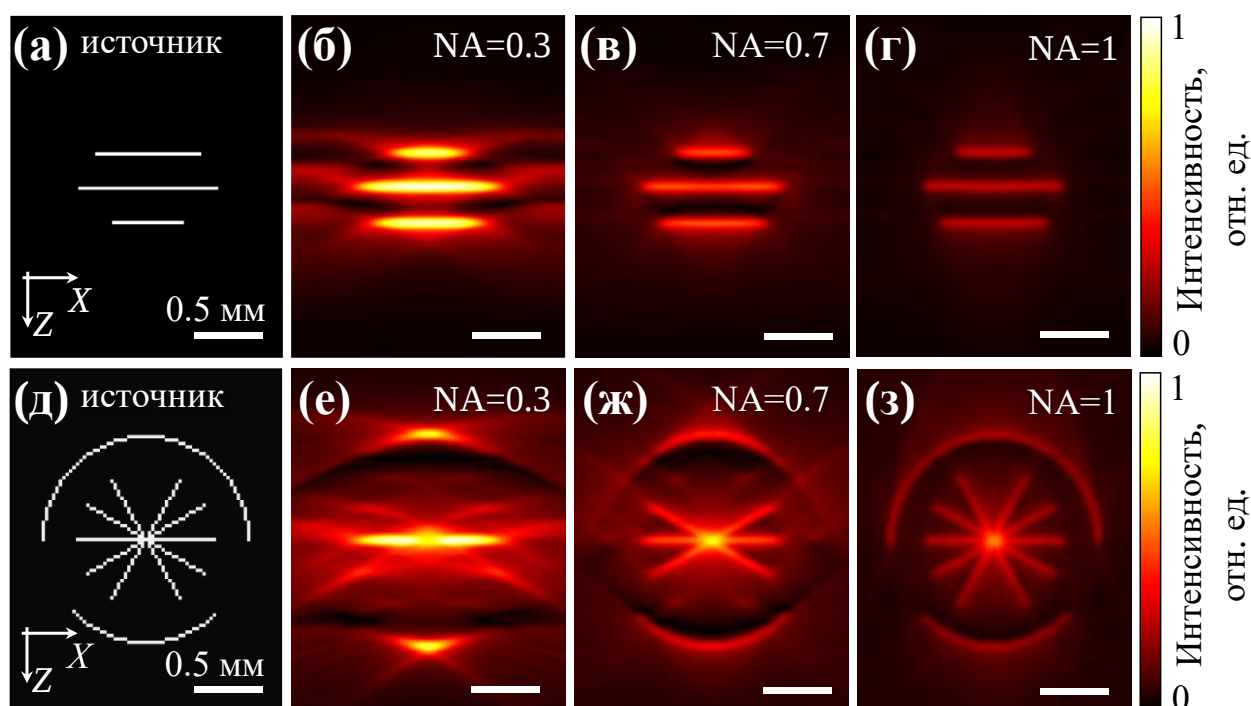


Рис. 2.10. Моделирование обнаружения ультразвуковых сигналов детекторами с различной числовой апертурой (NA) от протяженных источников. (а) Бинарная маска источника, содержащая 3 горизонтальные линии разной длины (0.5, 0.75 и 1 мм). (д) Бинарная маска сложно структурированного источника. (б-г) Результаты моделирования визуализации первого источника. (е-з) Результаты моделирования визуализации второго источника.

Такой результат объясняется тем, что протяженные источники имеют дипольный характер излучения. Излучение преимущественно направлено

перпендикулярно главной оси источника. Поэтому ультразвуковой детектор с малым углом обзора не может эффективно обнаруживать акустические волны от источников, расположенных под значительными углами к оси (или плоскости) сканирования.

2.3.2. Оптоакустическая визуализация биоподобных фантомов и сосудистой сети экспериментальной опухоли *in vivo* с использованием пьезополимерных детекторов с разной числовой апертурой

Пространственное разрешение сканирующего ОАМ (Рис. 2.1 в разделе 2.1) количественно было оценено в зависимости от числовой апертуры детектора. Для этого были изготовлены и затем использованы в системе два детектора (Рис. 2.11) с существенно разной числовой апертурой (0.9 и ≈ 0.4).

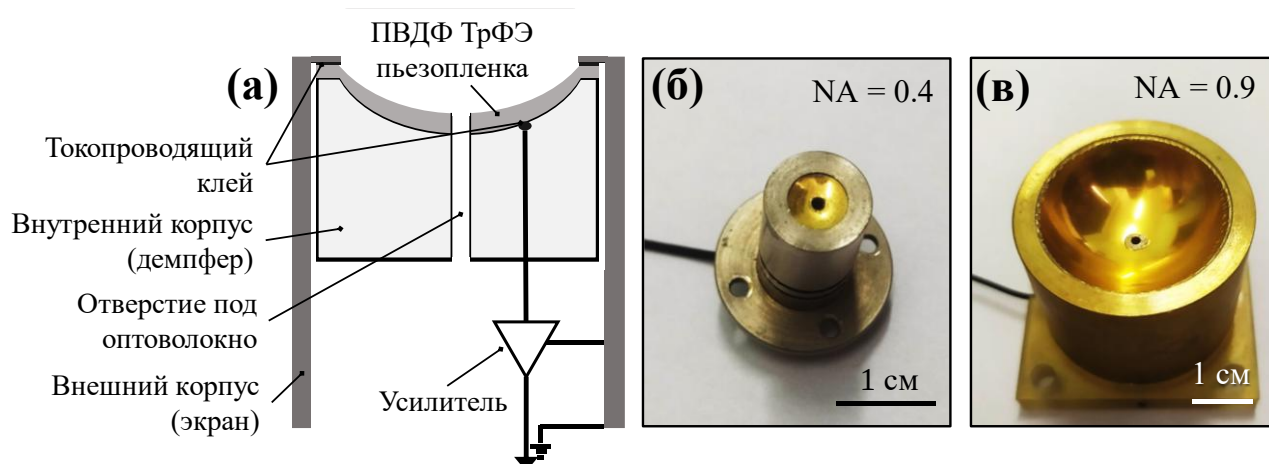


Рис. 2.11. (а) Схема сферически фокусирующего пьезополимерного детектора. (б, в) Фотографии детекторов с $NA=0.4$ и $NA=0.9$.

Характеристики детекторов приведены в таблице 2.1. Фокусное расстояние F , апертура A и угловое покрытие α для каждого из приемников составляли 15 мм, 27 мм, 128° и 8 мм, 6 мм, 44° соответственно. Детектор со сверхвысокой числовой апертурой был изготовлен на основе пьезополимерной пленки ПВДФ толщиной 25 мкм с золотым напылением электродов, а детектор с низкой числовой апертурой на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм также с электродами из золотого напыления. Материал ПВДФ был выбран для детектора с $NA=0.9$ из-за его лучшей гибкости и эластичности (по сравнению с ПВДФ-ТрФЭ). Как показали

последующие эксперименты, даже несмотря на то, что детектор из более чувствительного материала (ПВДФ-ТрФЭ) и с меньшим фокусным расстоянием должен обеспечивать значительно лучший SNR, более качественные результаты демонстрировал детектор с высокой числовой апертурой.

Таблица 2.1. Параметры сферически фокусирующих пьезополимерных детекторов

	Толщина l , мкм	Фокус F , мм	Апертура A , мм	Угловое покрытие α , °	Материал
Детектор 1	20	8	6	44	ПВДФ-ТрФЭ
Детектор 2	25	15	27	128	ПВДФ

Пространственное разрешение ОАМ с использование изготовленных детекторов оценивалось путем сканирования с шагом 20 мкм фантома на основе агара, содержащего черные полистироловые микросферы диаметром 50 мкм. Латеральное и аксиальное разрешение (Рис. 2.12а и Рис. 2.12б) определялось как полная ширина на половине максимума (FWHM) для профилей сигналов вдоль осей X и Z, проходящих через центр одной из микросфер, расположенной в фокусе детектора. Пространственное латеральное разрешение составило 120 мкм и 60 мкм, а аксиальное – 58 мкм и 70 мкм для детекторов с $NA=0.4$ и $NA=0.9$ соответственно. На Рис. 2.12в и Рис. 2.12г также показаны временные сигналы от микросферы и их спектры, демонстрирующие сверхширокополосные свойства обнаружения пьезополимерного материала. Различие в представленных спектрах может быть связано с различной толщиной пьезопленок (20/25 мкм) и различным фокусным расстоянием детекторов (8/15 мм).

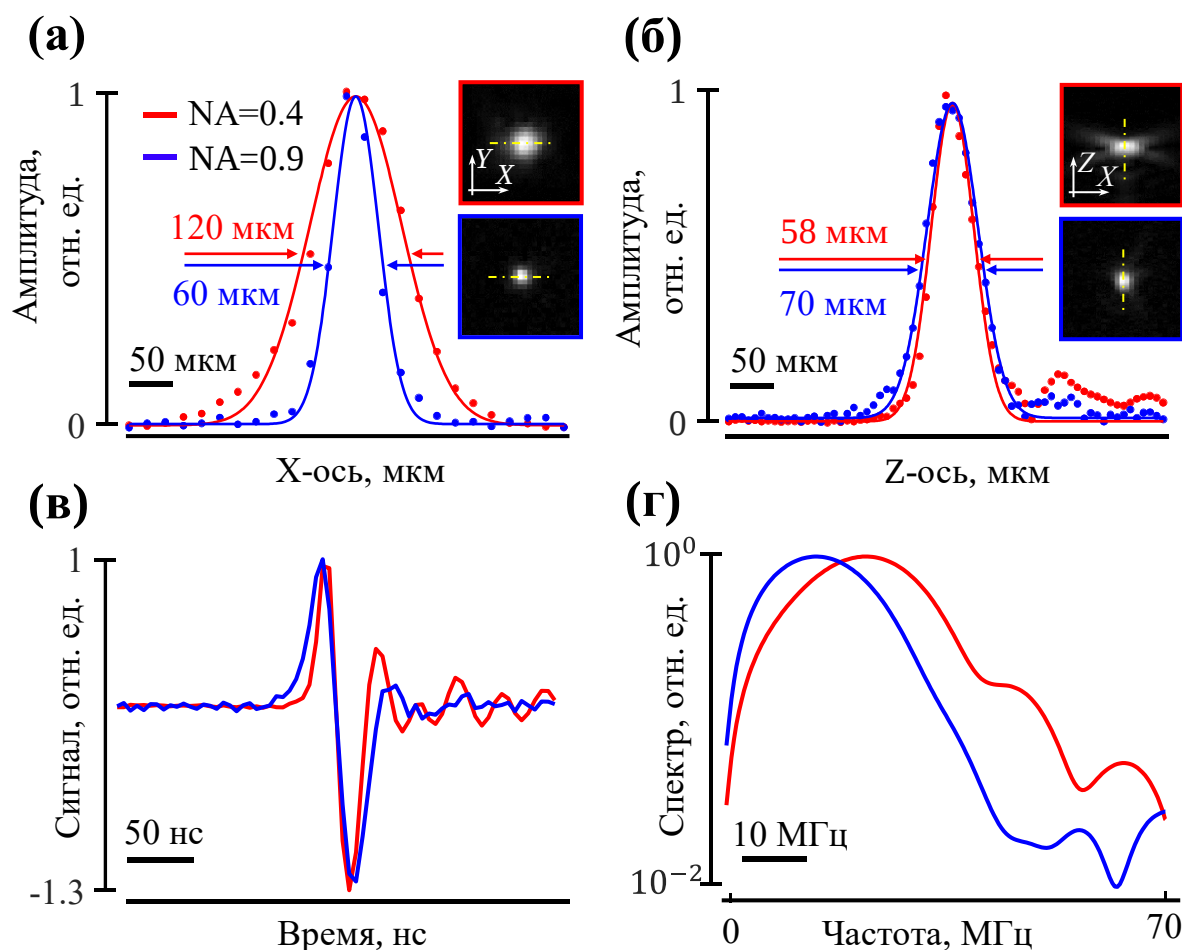


Рис. 2.12. ОА визуализация светопоглощающей микросферы диаметром 50 мкм. (а) Профили сигналов от микросферы вдоль X-оси. (б) Профили сигналов от микросферы вдоль Z-оси. (в, г) Необработанные ОА сигналы и их спектры от микросферы в фокусе детекторов.

Затем на фантоме, содержащем на разной глубине несколько медных проволочек (диаметром 50 мкм), была оценена глубина резкости для детекторов с существенно разной числовой апертурой. На рис. 2.13 показаны необработанные и реконструированные В-сканы (поперечные XZ-сечения трехмерных объемов данных), с профилями локальных максимумов, нанесенными рядом вдоль Z-оси. Для необработанных данных глубины резкости (DOF) определялась по значениям сигналов из координат, соответствующих максимумам на реконструированных данных, с небольшим отклонением в точках, попадающих на пересечение дуг. Под глубиной резкости в данной случае понимается расстояние от фокуса, на котором амплитуда сигнала уменьшается в 2 раза. На Рис. 2.13а точками отмечены экспериментальные данные, тогда как сплошные кривые указывают на

аппроксимацию этих значений функцией Лоренца. Значение DOF измерялось как FWHM для аппроксимирующих кривых и составило 0.5 мм и 1.7 мм для детекторов с $NA=0.9$ и $NA=0.4$ соответственно. Зарегистрированные сигналы быстро уменьшаются по амплитуде при выходе из фокальной области детектора с высокой числовой апертурой. Однако для реконструированных данных профили максимумов сигналов вдоль Z -оси характеризуются равномерным распределением для обоих детекторов (Рис. 2.13б). Дело в том, что в акустической реконструкции участвуют сигналы разных частот, собранные детекторами с разных направлений. Это позволяет восстановить изображение источников с высоким SNR, которые физически расположены далеко за пределами уровня DOF .

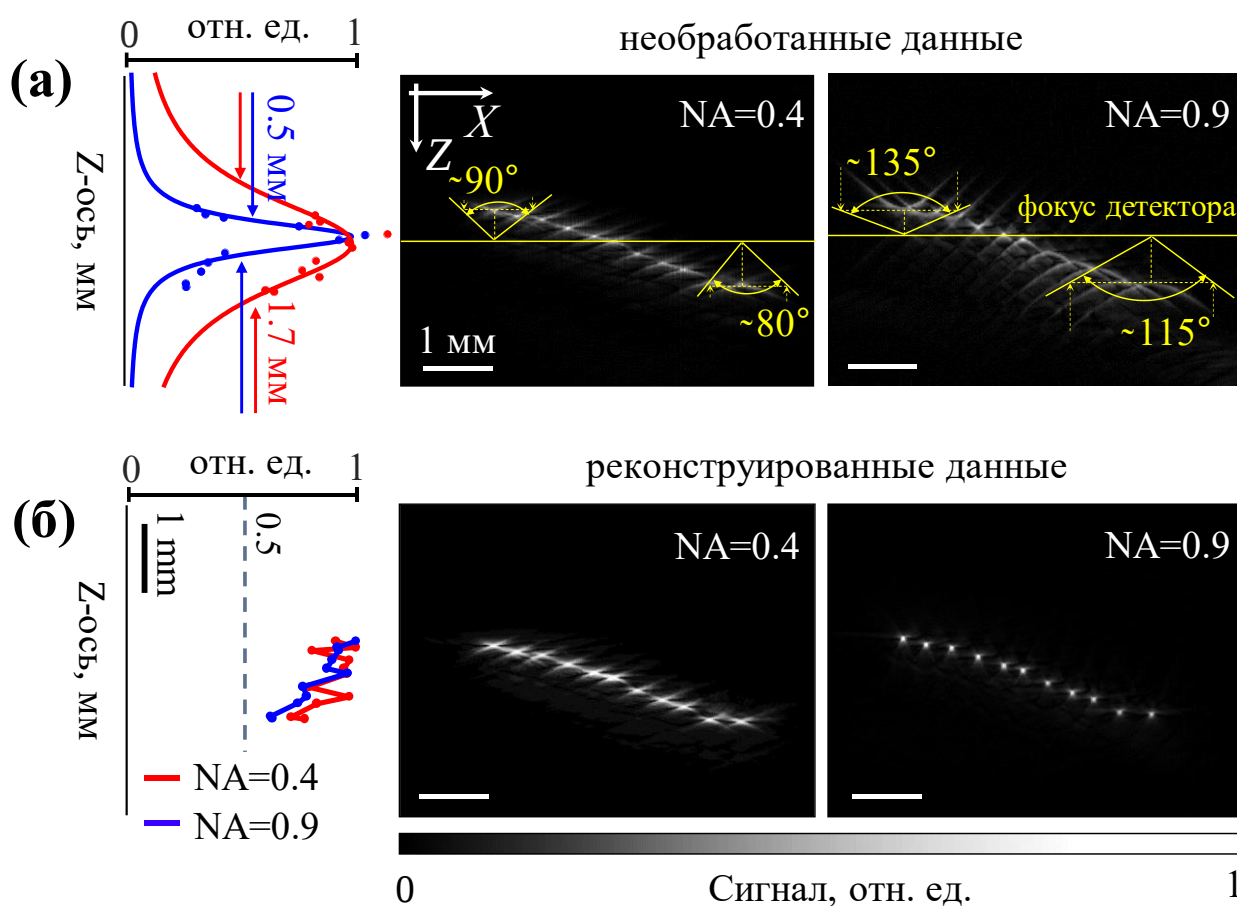


Рис. 2.13. Визуализация медных проволок диаметром 50 мкм. (а, б) Необработанные В-сканы с углами, измеренными для дуг кромок, а также профили сигнала вдоль Z -оси с оценочными необработанными значениями DOF . (б) Соответствующие результаты для реконструированных В-сканов.

Результат, приведенный на Рис. 2.13, также показывает, что применение реконструкции становится более эффективным для детекторов с большей числовой апертурой. Детектор с высоким NA имеет больший угловой охват, а соответственно и собирает больше количества сигналов от одного и того же источника. Эффективный угол обзора для двух детекторов был экспериментально оценен по необработанным В-сканам. Результаты показали, что для детектора с большой числовой апертурой объекты вне фокальной плоскости выглядят как протяженные дуги, чего не происходит для детектора с низкой числовой апертурой. Углы были измерены для крайних верхних и нижних дуг от фокальной плоскости и составили $135^\circ/115^\circ$ для детектора с $NA=0.9$ и $90^\circ/80^\circ$ для детектора с $NA=0.4$.

Способность каждого детектора визуализировать более сложные объекты была исследована на спиральном фантоме (Рис. 2.14). Результат, полученный с помощью детектора с $NA=0.9$ (Рис. 2.14б), демонстрируют почти точную визуализацию спиральных витков. Отсутствие замыкания нижних и верхних дуг витков на изображении было обусловлено неполным угловым покрытием (128°) и соответствующим снижением контрастности изображения для расширенных углов. Также нельзя исключить влияние оптического и ультразвукового затенения. Детектор с меньшей числовой апертурой позволил визуализировать лишь небольшие участки дуг спирали. Для наглядности также приведена фотография исследуемой спирали (Рис. 2.14в).

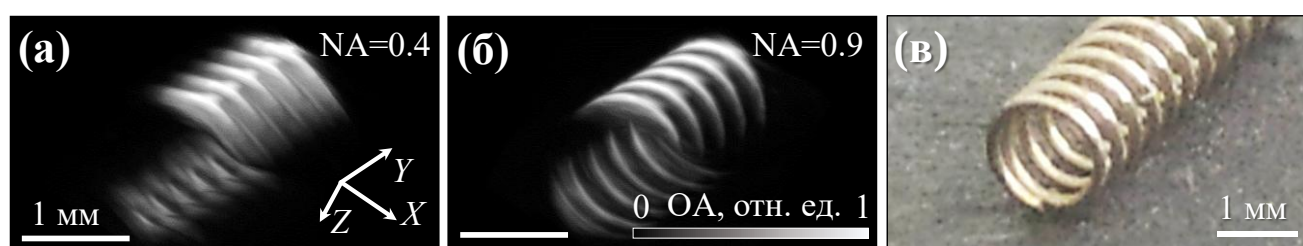


Рис. 2.14. Реконструированные ОА изображения спирального фантома. (а) Результат визуализации с использованием детектора с $NA=0.4$. (б) Результат визуализации с использованием детектора с $NA=0.9$. (в) Фотография спирального фантома.

Эффективность ОА ангиографии с помощью разработанных детекторов была затем оценена в *in vivo* визуализации привитой мыши опухоли. На Рис. 2.15

отображены результаты визуализации в проекциях максимальной интенсивности на плоскости XY и XZ. Результат, полученный с использованием детектора с $NA=0.9$ (Рис. 2.15б и Рис. 2.15г), продемонстрировал детальное и непрерывное изображение всей сосудистой сети опухоли, четко визуализируя как самые мелкие извитые капилляры, так и крупные протяженные кровеносные сосуды. Результат, полученный с помощью детектора $NA=0.4$ (Рис. 2.15а и Рис. 2.15в), характеризовался размытым изображением, содержащим местами отдельные прерывистые фрагменты сосудов. Невозможность визуализировать самые мелкие капилляры с помощью детектора с низкой NA была связана как с плохим разрешением, так и с высокой извитостью. Крупные наклонные сосуды, простирающиеся от центра опухоли к ее периферии, также частично исчезли с изображения из-за малого углового покрытия детектора.

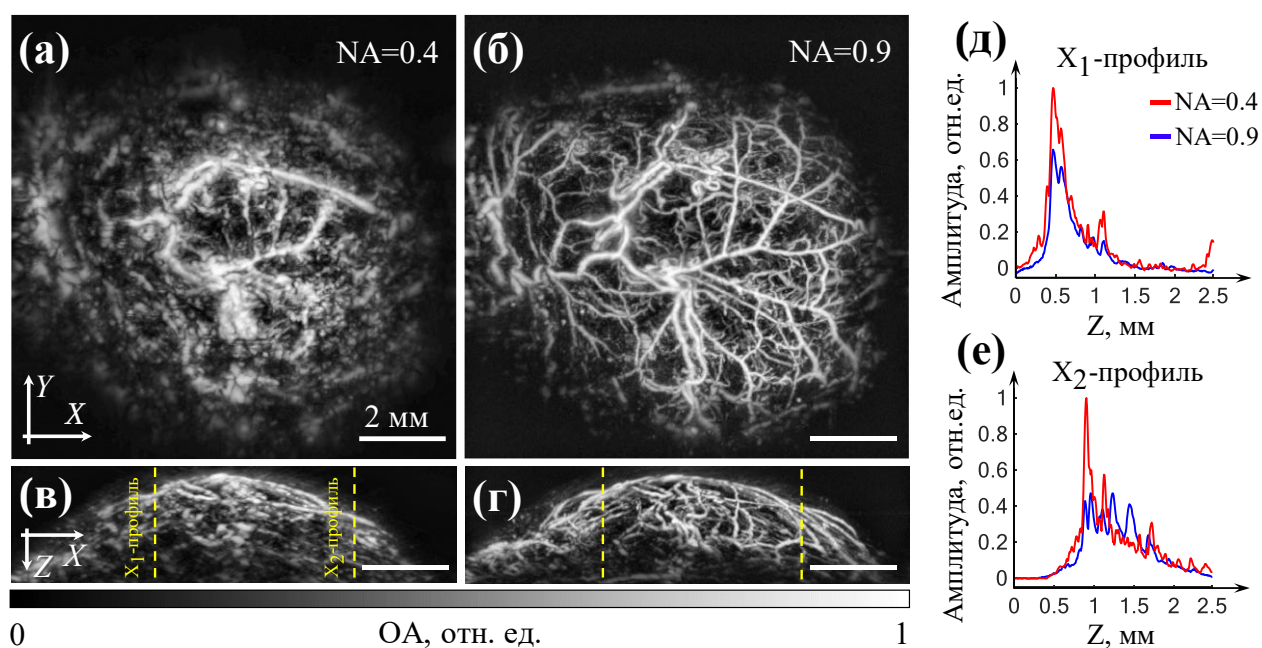


Рис. 2.15. Визуализация сосудистой сети экспериментальной опухоли SN-12C. (а, в) Изображения в разных проекция, полученные с помощью детектора с $NA=0.4$. (б, г) Изображения в разных проекция, полученные с помощью детектора с $NA=0.9$. (е, д) Профили сигналов вдоль Z-оси при фиксированных значения X_1 и X_2 .

Это также наблюдалось на индивидуальных профилях сигнала для каждого из детекторов (Рис. 2.15д и Рис. 2.15е). X_1 -профиль в основном пересекал сосуды, параллельные плоскости сканирования, тогда как X_2 -профиль отображал сигналы

от сосудов, расположенных под разными углами к той же плоскости. В результате, в то время как профили на Рис. 2.15д были похожи для обоих детекторов, X_2 -профиль для детектора с малой числовой апертурой содержал меньшую часть генерируемых ОА сигналов. Из полученных результатов следует, что при исследовании более сложных объектов, таких как сосудистая сеть опухоли, высокая числовая апертура детектора существенно повышает эффективность ОА визуализации.

ГЛАВА 3. ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПТОАКУСТИЧЕСКИХ МИКРОСКОПОВ ОПТИЧЕСКОГО РАЗРЕШЕНИЯ НА ОСНОВЕ КОРОТКОФОКУСНЫХ ОБЪЕКТИВОВ

Глава посвящена исследованию эффективных методов детектирования сигналов в оптоакустических микроскопах оптического разрешения (ОАМ-ОР) [61]. ОАМ-ОР позволяют получать сосудистые изображения в биологических тканях на глубинах до сотен микрон с разрешением от нескольких микрон до дифракционного предела. В этом случае латеральное разрешение системы $R_{L,OR}$ определяется оптической длиной волны λ_o и числовой апертурой объектива NA_o , а не параметрами УЗ детектора [62]:

$$R_{L,OR} \sim 0.5 \frac{\lambda_o}{NA_o} \quad (3.1)$$

Требуемая лазерная энергия для генерации ОА сигналов от поглотителей в таких установках небольшая (порядка несколько сотен нДж). Однако локальная освещенность, как правило, достаточно высокая (по сравнению с ОАМ акустического разрешения) и может превосходить порог безопасности (>20 мДж/см²) из-за острой фокусировки излучения.

В главе рассматривается система ОАМ на основе короткофокусного объектива и сканирования гальванометрическими зеркалами [63]. Такие системы демонстрирует высокое латеральное разрешение до 0.5 мкм и быструю скорость сканирования. Использование MEMS-зеркал со спиральной траекторией движения [64] или полигонального сканера [65] в системах ОАМ-ОР позволяют изучать быстрые динамические процессы, такие как визуализация гемодинамики всего мозга мелких животных при нейроваскулярных исследованиях. Высокая чувствительность ультразвуковых приемников особенно важна в подобных системах [66, 67], поскольку размеры источников ультразвуковых импульсов сопоставимы с размерами оптического фокуса (порядка нескольких микрон), что вызывает быстрое затухание амплитуды акустического давления с расстоянием.

Дополнительные сложности связаны с интеграцией ультразвуковых детекторов в системы ОАМ оптического разрешения [66].

В главе представлены два практических решения для повышения чувствительности ОАМ-ОР с оптическими объективами: использование детекторов с оптически прозрачным приемным элементом и применение миниатюрных ультразвуковых гидрофонов, которые не вносят существенных искажений в пути распространения как акустических, так и оптических импульсов.

Результаты главы опубликованы в работах [А5, А6].

3.1. Системы сканирующей оптоакустической ангиографии оптического разрешения

Схема ОАМ-ОР, использующего для получения изображений короткофокусный объектив и сканирование на основе гальванометрических зеркал, приведена на Рис. 3.1. В качестве источника накачки для генерации ОА сигналов использовался наносекундный твердотельный лазер с модуляцией добротности (Onda 532, BrightSolutions). На выходе лазера для регулировки формы импульсного луча была помещена диафрагма (SM1D12D, Thorlabs), а для регулировки энергии импульса использовалась комбинация полуволновой пластины (WPH05M-532, Thorlabs) и поляризационного расщепителя луча (CCM1-PBS25-532-NP/M, Thorlabs). Для компенсации флуктуации энергии лазера за импульс небольшая часть лазерного луча отбиралась пробоотборником луча (BSF10-A, Thorlabs) и регистрировалась фотодетектором (DET10A2, Thorlabs). Лазерный луч сканировался 2-осевым Гальво-сканером (6215H, Cambridge Technology) и затем последовательно проходил через сканирующую линзу (AC508-075-B, Thorlabs), 2 трубчатые линзы (AC508-300-B и AC508-400-B, Thorlabs) и объектив микроскопа с водной иммерсией (W Plan Apochromat 20×/1.0 DIC, Zeiss) для фокусировки на объект. Пьезостолик (P-628.1CD, Physik Instrumente) использовался для выполнения точного сканирования по оси Z. ОА сигналы регистрировались пьезоэлектрическим детектором (прозрачный ПВДФ-ИТО детектор или ПВДФ-ТрФЭ гидрофон), устанавливаемым вблизи оптического

объектива. Многофункциональные платы сбора данных (NI 6110 и NI 6229, National Instruments) использовались в качестве контроллеров для запуска срабатывания лазерных импульсов, сканирования и сбора данных с помощью АЦП (M4i.4420-x8, Spectrum).

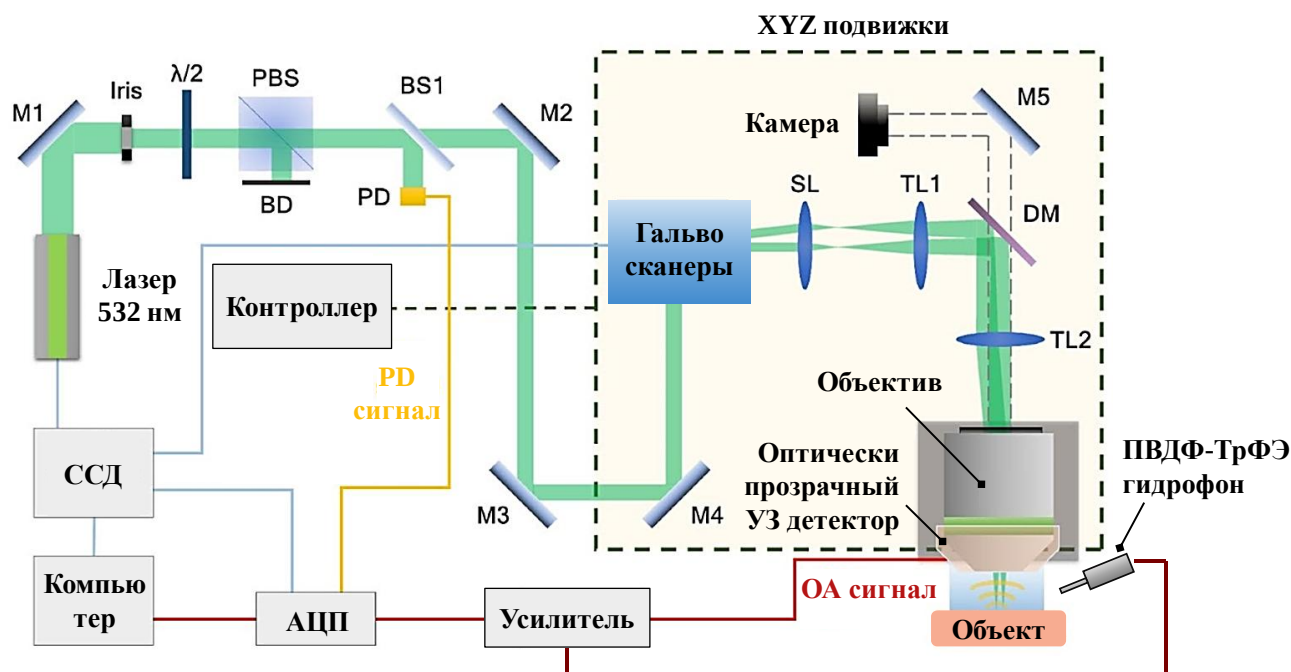


Рис. 3.1. Схема оптоакустического микроскопа оптического разрешения со сканированием на основе Гальво-зеркал (M-зеркало, Iris-диафрагма, $\lambda/2$ -полуволновая пластинка, SL-сканирующая линза, TL-трубчатая линза, ССД-система сбора данных).

3.2. Детектор на основе прозрачной ПВДФ-ИТО пьезопленки для оптоакустических микроскопов с короткофокусными объективами

Для системы с короткофокусным (~ 2 мм) объективом, подробно описанной в разделе 3.1, использование стандартных пьезоэлектрических детекторов и оптико-акустических объединителей становится затруднительным. Одним из предлагаемых решений в проводимых исследованиях было разработать и испытать детектор с оптически прозрачным приемным элементом. Детектор был изготовлен на основе пленки ПВДФ (PolyK) толщиной 48 мкм с покрытием оксида индия-олова (ИТО), выполняющем роль электродов. Корпус детектора был напечатан на 3D-принтере (Shuffle, Phrozen). Геометрия и размеры внешнего корпуса были точно

спроектированы на основе спецификации коммерческого объектива, что позволило напрямую монтировать его на объектив.

Схема прозрачного детектора приведена на Рис. 3.2. Пьезоэлектрическая пленка ПВДФ-ИТО была закреплена между двумя пластиковыми шайбами на проводящем клее. Шайбы имели внешний диаметр 5 мм и внутренний диаметр 2.5 мм (соответствует эффективной площади чувствительности детектора) и толщину 0.5 мм и 1 мм для двух слоев. Сигнальный и земляной провода были подключены к двухкаскадному усилителю (коэффициент усиления $K=30$) с размерами 13 мм × 7 мм × 2 мм, размещенном в том же корпусе детектора. Корпус детектора был покрыт, как на внешней, так и на внутренней поверхности, серебряными чернилами (PolyK) для защиты от внешних электрических помех. Тонкий слой лака был нанесен поверх серебряных чернил для предотвращения повреждения защитного слоя окружающей средой.

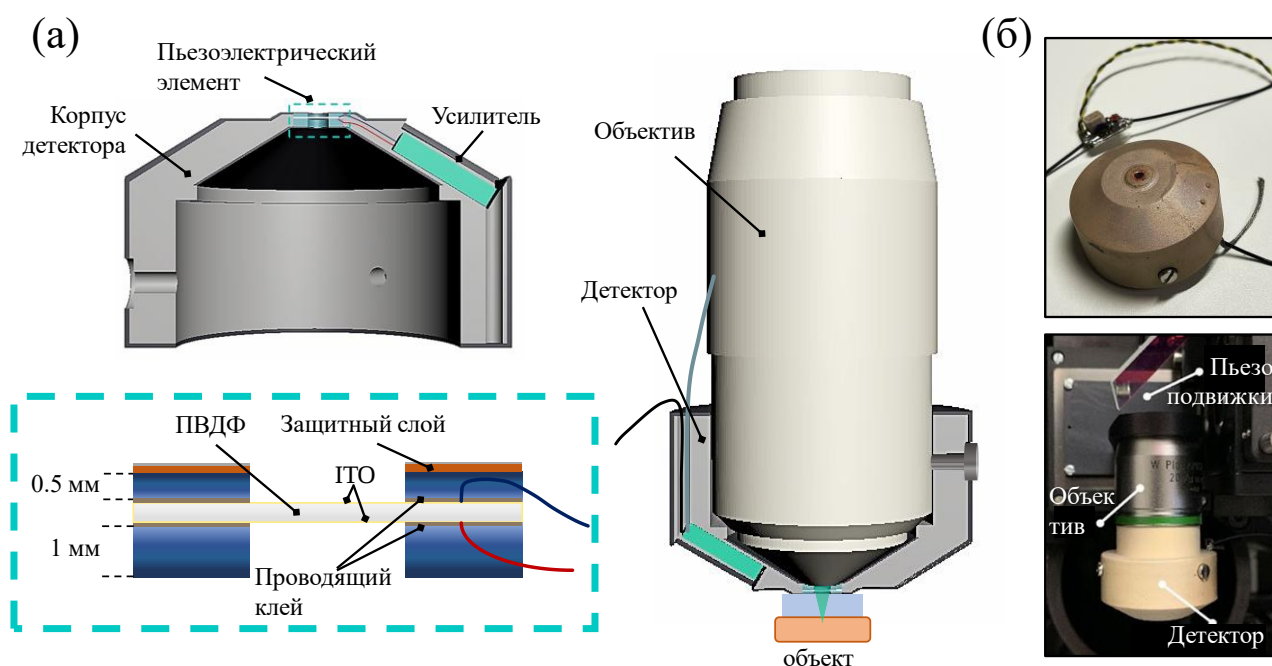


Рис. 3.2. Пьезоэлектрический детектор на основе ПВДФ-ИТО. (а) Схема прозрачного детектора и его пьезоэлектрического элемента. (б) Фотография прозрачного детектора.

Характеристики изготовленного прозрачного детектора представлены на Рис. 3.3. Эффективность пропускания света ПВДФ пленкой толщиной 48 мкм приведена с электродами ИТО и без них в диапазоне длин волн 400-1000 нм.

Эффективность пропускания на длине волны 532 нм для ПВДФ-ИТО составила всего 57%, поэтому для получения ОА сигналов требовалась повышенная энергия лазерного зондирования. Тем не менее, никаких наблюдаемых повреждений не было вызвано прохождением лазерного луча через пьезопленку.

Чувствительность прозрачного детектора измерялась относительным методом в сравнении с эталонным гидрофоном с апертурой 1 мм (NH1000, Precision Acoustics). Для этого каждый из приемников был помещен в камеру, заполненную дистиллированной водой, напротив ультразвукового излучателя на расстоянии 80 мм от него. Ультразвуковой излучатель был изготовлен из ЦТС-19 и имел диаметр приемного элемента 20 мм и резонансную частоту первой гармоники 1.2 МГц. Расстояние между излучателем и приемниками определялось границей ближней зоны Френеля для основной частоты излучателя, где формировалось равномерное распределение ультразвуковой волны. На излучатель подавался синусоидальный волновой пакет с напряжением в диапазоне от 0.3 до 10 В. Каждый пакет состоял не менее чем из 100 циклов, а интервал между пакетами составлял 100 мс. Ультразвуковая волна, генерируемая излучателем, регистрировалась каждым из приемников (прозрачным детектором и эталонным гидрофоном). Сигналы оцифровывались двухканальным аналого-цифровым преобразователем (АКІР-75244В) с разрешением 12 бит. Запись амплитудных значений синусоидальных сигналов проводились на первых семи антирезонансных частотах излучателя (т.е. 1.2, 3.8, 6.3, 8.7, 11.3, 13.8, 16.2 МГц). Амплитудные значения напряжений были нормированы на соответствующие коэффициенты усиления и напряжение возбуждения на излучателе на каждой частоте. Итоговая чувствительность прозрачного детектора на каждой частоте рассчитывалась как отношение измеренных амплитудных значений синусоидальных сигналов с прозрачного детектора и гидрофона с последующим умножением на известное значение чувствительности эталона.

Производительность разработанного детектора также была оценена напрямую по регистрируемым ОА сигналам от тонкой черной ленты, облученной сфокусированным импульсным лазерным излучением на длине волны 532 нм (Рис.

3.3в). ОА сигналы и их спектры сравнивались для прозрачного детектора и гидрофона NH1000. Оба ОА сигнала, приведенные на рисунке, были усреднены 16 раз и нормированы на усиление и среднеквадратичное отклонение шума для каждого из приемников. На вставке показана увеличенная форма ОА сигнала, записанная NH1000. Наличие отраженного сигнала для прозрачного детектора связано с отсутствием демпфирующего слоя. Однако наблюдаемые реверберации не оказали отрицательного влияния на общее качество визуализации, поскольку для реконструкции ОА изображений использовались только максимальные интенсивности сигнала в каждой форме волны.

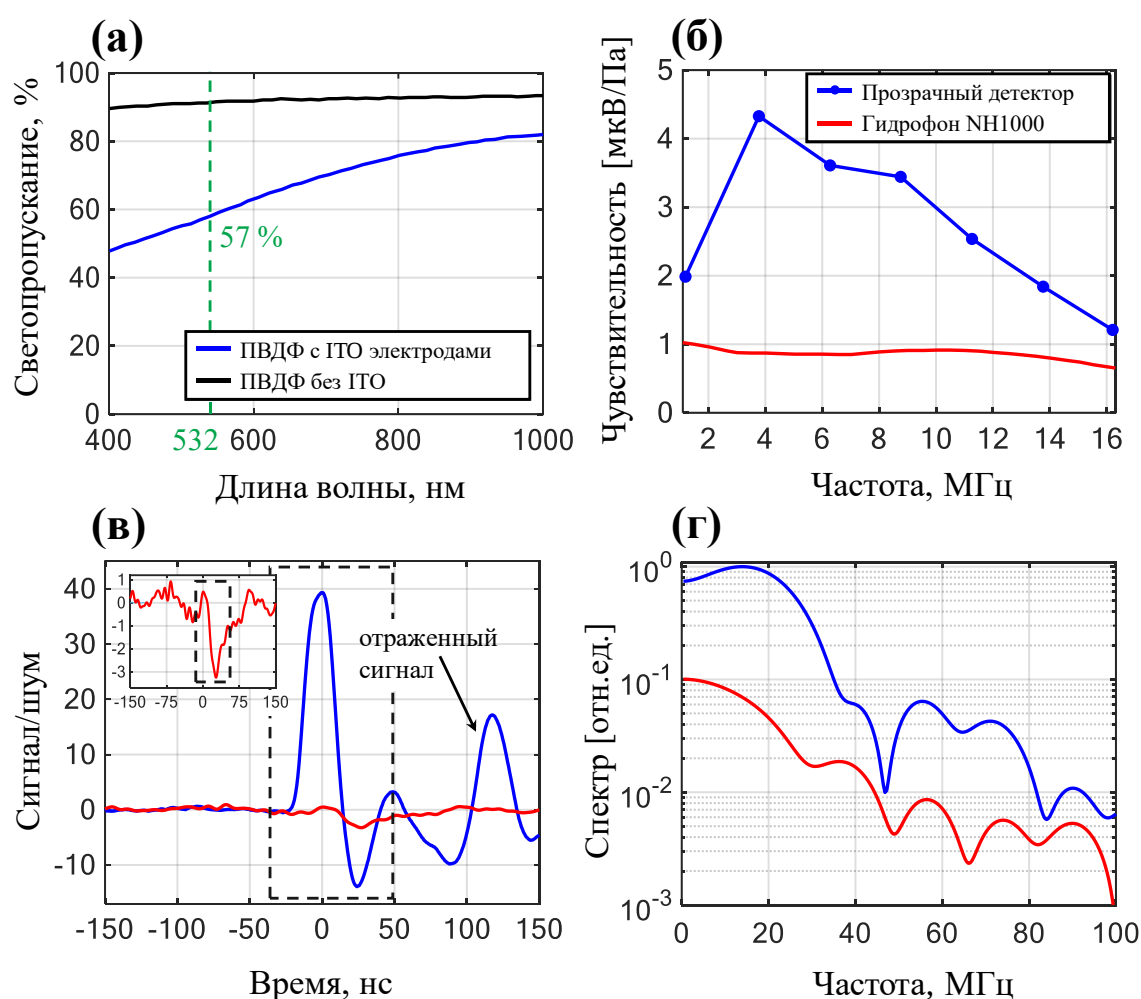


Рис. 3.3. Характеристики оптически-прозрачного пьезополимерного детектора. (а) Светопропускание приемного элемента. (б) Чувствительность детектора. (в, г) Отношение сигнала к шуму и спектр сигнала, зарегистрированного от образца черной тонкой ленты.

В таблице 3.1 перечислены среднеквадратичное отклонение шума, средняя чувствительность в диапазоне 1-16 МГц и NEP для обоих приемников. Полученное

отношение NEP между приемниками близко соответствовало отношению SNR, которое оценивалось более чем на порядок.

Таблица 3.1. Чувствительность прозрачного детектора по отношению к гидрофону NH1000

	RMS шума [мкВ]	Чувствительность [мкВ/Па]	NEP [Па]
Прозрачный детектора	22.9	2.7	8.4
Гидрофон NH1000	67.8	0.8	84.5

Высокое пространственное разрешение и высокий SNR были продемонстрировано для начала на фантоме, содержащем углеродные волокна диаметром 7 мкм в 1% агарозе. На Рис. 3.4а фотография, полученная с оптического микроскопа, а на Рис. 3.4в – соответствующее изображение, полученное с оптоакустического микроскопа, на котором четко различимы волокна с высоким SNR. ОА изображение было получено путем сканирования в одной плоскости при энергии лазера ~14 нДж на импульс без использования усреднения сигнала. На Рис. 3.4б приведена ОА визуализация края хирургического лезвия при лазерной энергии меньше 10 нДж в импульсе.

Затем были получены ОА изображения *in vivo* из краевой области уха мыши. Для набора 3D-данных были получены множественные поперечные сечения по глубине с интервалом 5 мкм. На отдельных срезах были четко различимы микрососудистые структуры на разной глубине. На Рис. 3.4г показана проекции максимальной интенсивности всего сосудистого русла трехмерного объема. Полученный результат демонстрирует возможность визуализации как крупных сосудов, так и мелких капилляров без усреднения сигнала. Энергия лазера, подаваемая за импульс, была измерена как ~150 нДж. В процессе экспериментов лазерное излучение было сфокусировано на кровеносных сосудах в слое дермы, расположенном на 20-30 мкм под слоем эпидермиса [68]. Таким образом, плотность светового потока на поверхности уха составляла 7.34 мДж/см², что

находится в пределах безопасности лазера Американского национального института стандартов (ANSI).

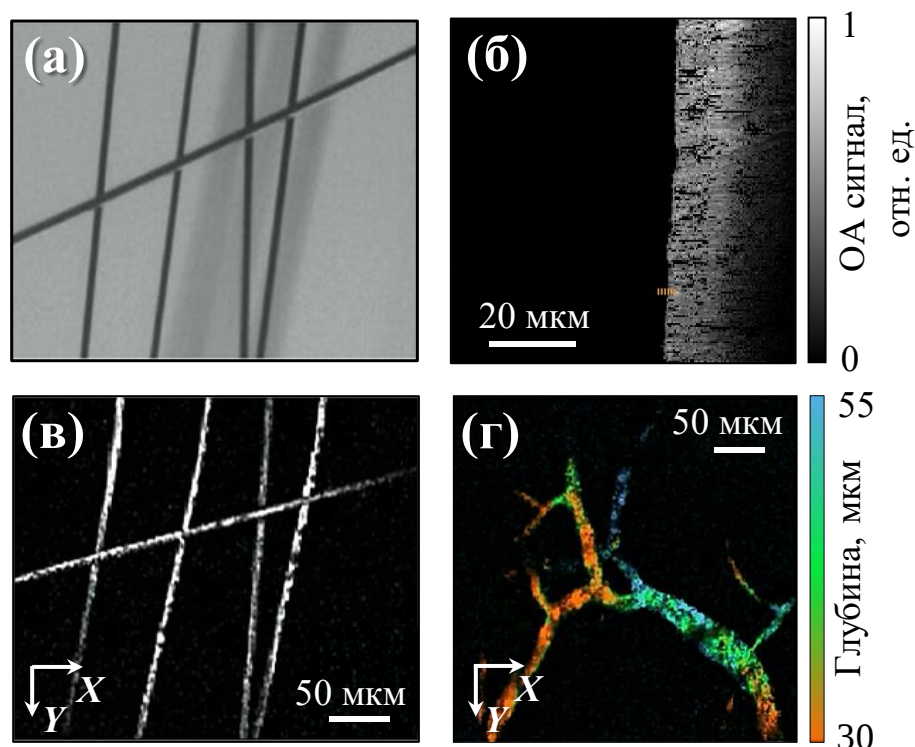


Рис. 3.4. Оптоакустическая визуализация оптического разрешения с использованием оптически прозрачного детектора. (а,в) Фотография с оптического микроскопа и ОА изображение углеродных микроволокон. (б) ОА визуализация края хирургического лезвия. (г) Визуализация участка сосудистой сети уха мыши.

По сравнению с другими пьезоэлектрическими монокристаллическими материалами [69-71], ПВДФ был выбран в качестве материала из-за его характерно низкого акустического импеданса и широкополосного акустического отклика. Использование электродов в виде покрытия ИТО позволило разместить детектор непосредственно под объективом даже при короткофокусном расстоянии (2 мм) без искажений волнового фронта. Это значительно облегчило обнаружение высокочастотных компонентов ОА сигналов, которые в противном случае сильно ослабляются после прохождения больших расстояний. Высокий SNR регистрируемых сигналов также был достигнут за счет двухкаскадного усилителя, близко размещенного к приемному элементу. Простая конструкция прозрачного детектора также допускает его сочетание с различными объективами и, таким

образом, легкую интеграцию с другими методами визуализации, использующими ту же оптику (например, оптическая когерентная томография [70] и двухфотонная микроскопия [72]), тем самым предоставляя дополнительную информацию в пределах того же поля зрения.

3.3. Игольчатый гидрофон на основе ПВДФ-ТрФЭ пьезопленки для оптоакустических микроскопов с короткофокусными объективами

Второй способ реализации ОАМ-ОР с короткофокусным объективом был основан на использовании миниатюрного игольчатого гидрофона, который мог быть помещен в непосредственной близости от объектива для регистрации сигналов. Однако коммерческие гидрофоны не обладают высокой чувствительностью необходимой для детектирования слабых сигналов от капилляров. Поэтому в поставленной задаче был разработан собственный гидрофон с небольшой паразитной емкостью на основе наиболее эффективного материала ПВДФ-ТрФЭ (по сравнению ПВДФ, используемым в коммерческих детекторах). Сохранение высокого отношения SNR обеспечивалось также за счет разделения двухкаскадного усилителя, первый каскад которого помещался вблизи приемного элемента.

Схема миниатюрного гидрофона представлена на Рис. 3.5а. Приемник был разработан на основе пленки ПВДФ-ТрФЭ толщиной 20 мкм, которая в процессе изготовления фиксировалась на сигнальном медном проводнике толщиной <1 мм и диаметром 0.5 мм с помощью тонкого клеевого слоя, обеспечивая емкостной контакт. Проводник и сигнальный провод, припаянный к нему, были покрыты изоляцией. Внешний электрод пьезопленки представлял собой последовательное напыление двух тонких слоев хрома и алюминия. Сигнальный провод приемника был экранирован от внешних помех в металлическом стержне с внешним диаметром 1 мм и длиной 6 мм. Для обеспечения компактного размера гидрофона была использована двухкаскадная конструкция усилителя с разделением каскадов с помощью микроаксиальных кабелей. Игольчатый приемник был напрямую связан с предусилителем размером $3 \times 7 \times 2$ мм³, который был помещен в

водонепроницаемый металлический корпус диаметром 4 мм и длиной 10 мм. Предусилитель обеспечивал согласование электрического импеданса пьезопленки со вторым каскадом усилителя и равномерно усиливал сигнал в 5 раз в полосе от 1 до 100 МГц. Затем предусилитель был подключен через микроаксиальные кабели длиной ~20 см к малошумящему высокочастотному операционному усилителю для обеспечения усиления еще в 6 раз (итоговое усиление $K = 30$). Измеренная емкость гидрофона до первой части усилителя составляла всего 2 пФ (~12 пФ для коммерческих гидрофонов с эквивалентной площадью приемного элемента), тем самым обеспечивая высокое электрическое напряжение, генерируемое пьезоэлектрической пленкой.

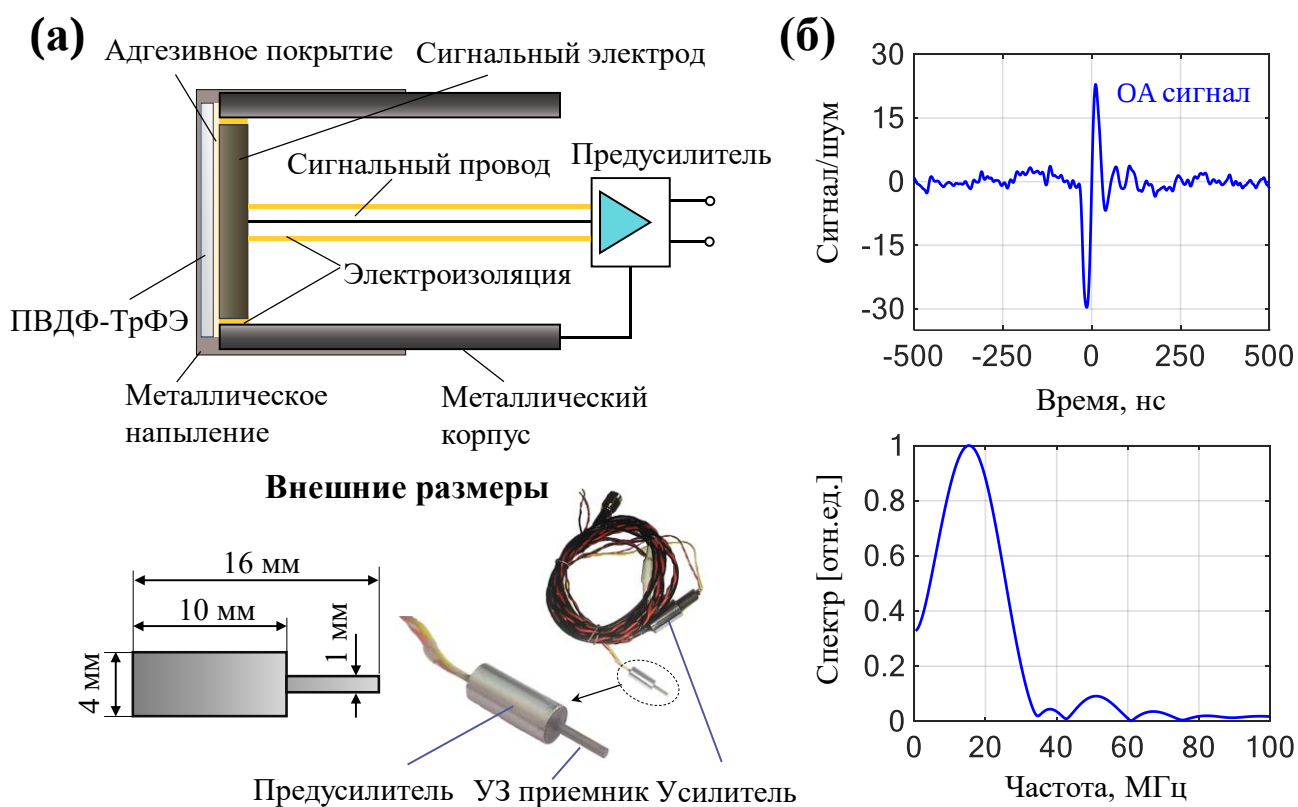


Рис. 3.5. (а) Схема и фотография разработанного миниатюрного игольчатого гидрофона. (б) Отношение сигнала к шуму и спектр сигнала, зарегистрированного от образца черной тонкой ленты.

Производительность миниатюрного игольчатого гидрофона была исследована для начала аналогично прозрачному детектору (раздел 3.2) путем оценки сигналов, генерируемых при освещении тонкой черной ленты

сфокусированным лазерным импульсом на длине волны 532 нм (Рис. 3.5б). ОА сигнал мог быть обнаружен без усреднения, демонстрируя отношение сигнал/шум более 25 для энергии лазера на импульс < 20 нДж.

Затем измерялась чувствительность разработанного миниатюрного гидрофона также относительным методом (аналогично как в разделе 3.2). В качестве эталона использовался гидрофон с апертурой 0.5 мм (NH0500, Precision Acoustics) с известной частотной характеристикой в полосе от 1 до 30 МГц. Для осуществления измерений в пределах широкой частотной полосы в этом случае использовались 3 излучателя перекрывающие частотную полосу от 1.2 до 25.5 МГц на нескольких антирезонансных частотах излучателей. Излучатели были выполнены на основе пьезокерамики ЦТС-19 диаметром 20 мм с основными антирезонансными частоты 1.2, 3.4 и 5.1 МГц. Также, как и в предыдущем разделе, приемники помещались в камеру с водой и регистрировались синусоидальные сигналы от излучателей U_r . Напряжение с генератора U_{tr} подавалось на излучатель на основной антирезонансной частоте и на нескольких последующих нечетных гармониках. На Рис. 3.6а приведена схема экспериментальной установки, а на Рис. 3.6б и Рис. 3.6в приведены результаты измерений для разработанного игольчатого гидрофона и эталонного гидрофона NH0500. На Рис. 3.6г показано отношение измеренных нормированных амплитуд N между разработанным гидрофоном и NH0500. Для получения абсолютных значений чувствительности (Рис. 3.6д) значения N на измеряемых частотах были умножены на среднюю чувствительность эталона (0.18 мкВ/Па значения до усиления). Средняя чувствительность разработанного гидрофона была оценена как 1.6 мкВ/Па в измеренном диапазоне частот от 1.2 до 25.5 МГц (Рис. 3.6д), что примерно в 9 раз выше соответствующей чувствительности коммерческого гидрофона NH0500. Значение NEP впоследствии было рассчитано с учетом среднеквадратичного отклонения шума 22 мкВ в полосе усиления от 1 до 100 МГц, т. е.

$$NEP = \frac{22 \text{ мкВ}}{1.6 \text{ мкВ/Па}} \approx 14 \text{ Па} \quad (3.1)$$

Значение NEP для сравниваемого коммерческого гидрофона составляет 166 Па, что почти на порядок хуже по чувствительности обнаружения.

Для исследования эффективности области обнаружения при сканировании Гальво-зеркалами была измерена диаграмма направленности гидрофона. То есть оценивалось влияние угла падения ультразвуковой волны, исходящей из разных точек сканирования. Диаграмма направленности гидрофона была определена по регистрируемым сигналам от излучателя на частоте 5 МГц под разным углом обнаружения. Результат таких измерений представлен на Рис. 3.6е. Экспериментальные результаты показали, что обнаруженные амплитуды могут поддерживаться на уровне $>90\%$ от пиковых значений для углов падения в диапазоне $\pm 5^\circ$. При осуществлении ОА визуализации гидрофон устанавливался под углом 36.9° на основе формы корпуса объектива (т.е. центральную точку сканирования, рассматриваемую как угол падения 0 градусов). Область визуализации составляла 360×360 мкм² (500 мкм в диаметре). Углы падения между центральной и краевыми точками диапазона сканирования составляли 3.1° и 4.7° , как изображено на Рис. 3.6ж, что свидетельствовало о слабом изменении сигнала в области визуализации связанной с диаграммой направленности приемника. Максимальное изменение расстояние от приемника до точки обнаружения не превышало 10%, что также свидетельствовало о незначительном изменении сигнала, связанном с изменением расстояния. Таким образом, SNR в области визуализации можно было считать почти постоянным.

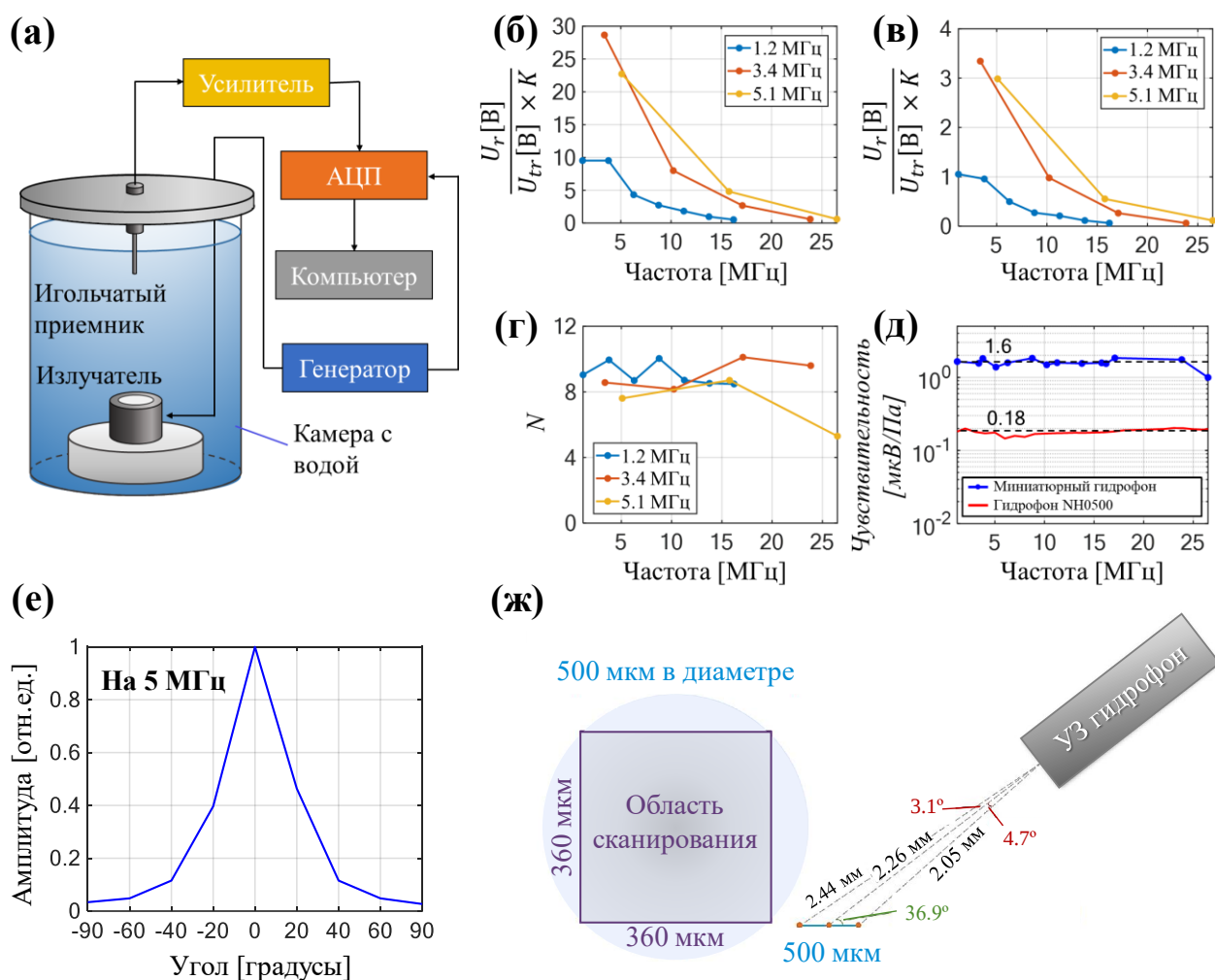


Рис. 3.6. Характеристика чувствительности разработанного игольчатого гидрофона и оценка эффективности области обнаружения. (а) Схема экспериментальной установки для измерения чувствительности. (б) Амплитуды сигналов с миниатюрного гидрофона, нормированные на коэффициент усиления и напряжение с генератора. (в) Соответствующие результаты для коммерческого гидрофона NH0500. (г) Соотношение между кривыми на (б) и (в). (д) Абсолютная частотно-зависимая чувствительность в мкВ/Па. (е) Результат измерений диаграммы направленности миниатюрного гидрофона. (ж) Схема области обнаружения при сканировании и углы падения для точек сканирования, расположенных на краю области обнаружения (было обнаружено, что SNR обнаружения является почти постоянным в пределах этой области).

Разработанный гидрофон был интегрирован в систему OAM-OP для оценки его эффективности в *in vivo* визуализации. УЗ приемник устанавливался на кинематическом креплении V-образного зажима (KM100V/M, Thorlabs) для настройки его положения и угла для получения сгенерированных ОА сигналов с максимальной амплитудой, которые затем записывались 2-канальным 16-битным

цифровым преобразователем. Высокое пространственное разрешение системы было подтверждено также четкой визуализацией края хирургического лезвия и углеродных волокон диаметром 7 мкм (Рис. 3.7а и Рис. 3.7б). Эксперименты проводились с энергией лазера от 9 до 11 нДж на импульс, при этом изображения визуализировались без усреднения сигнала. Углеродные волокна были отображены одним боковым сканированием без выполнения сканирования по глубине, а реконструированное изображение четко различает отдельные волокна с высоким SNR, даже в перекрывающихся пересечениях. Несмотря на очень короткую глубину резкости, более слабые сигналы, генерируемые несфокусированным освещением в поверхностных (пунктирная зеленая стрелка) и глубоких (сплошная синяя стрелка) областях относительно фокальной плоскости, все еще обнаруживались игольчатым гидрофоном, что также подтверждает его высокую чувствительность и низкий NEP.

Затем была осуществлена визуализация микрососудов в ухе и мозге мыши после операции краниотомии. На изображениях были видны как крупные сосуды, так и микрокапилляры без использования какого-либо усреднения сигнала или сканирования по глубине (Рис. 3.7в и Рис. 3.7г). Кроме того, отдельные эритроциты внутри микрососудов также были зарегистрированы системой (желтые стрелки на Рис. 3.7в). Энергия лазера за импульс была измерена как ~ 117 нДж и ~ 51 нДж для измерений сосудистой системы уха и мозга мыши соответственно. При визуализации сосудов мыши лазерное излучение было сфокусировано на глубине 20-30 мкм, что соответствует ~ 5.97 мДж/см² световой плотности на поверхности уха. Для сосудистой системы мозга лазерная энергия была сфокусирована на кровеносных сосудах на 15–20 мкм под поверхностью мозга, при этом световая плотность составляла ~ 5.3 мДж/см². В обоих случаях уровни световой плотности были в пределах безопасности лазера Американского национального института стандартов для длины волны 532 нм, т.е. менее 20 мДж/см².

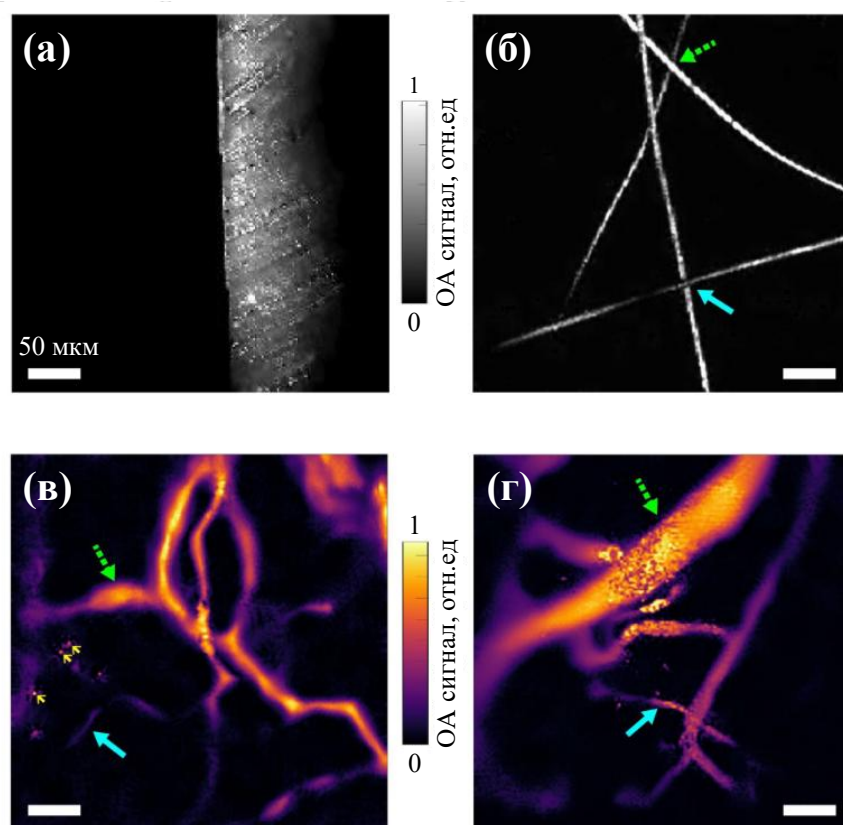


Рис. 3.7. ОА изображения, полученные с помощью системы ОАМ на основе короткофокусного объектива, интегрированной с игольчатым миниатюрным гидрофоном. (а) ОА изображение хирургического лезвия. (б) ОА изображение углеродных волокон диаметром 7 мкм. (в) ОА изображение сосудов *in vivo*, полученное из уха мыши и (г) изображение сосудистой системы мозга мыши *in vivo*. Зеленые пунктирные стрелки обозначают крупные сосуды диаметром ~29–46 мкм, тогда как синие сплошные стрелки обозначают микрокапилляры диаметром ~3–7 мкм. Желтые стрелки обозначают отдельные эритроциты.

Повышенная чувствительность разработанного гидрофона обуславливалась как свойствами ПВДФ-ТрФЭ материала, так и самой конструкцией приемника с уменьшенной паразитной емкостью. Материал ПВДФ-ТрФЭ демонстрирует большой коэффициент электромеханической связи k_t , составляющий около 0.25 по сравнению с 0.15 для ПВДФ, что является существенным фактором для получения более высокой чувствительности. Уменьшенная паразитная емкость разработанного гидрофона (т.е. 1.3 пФ против 9.4 пФ для NH0500) и близкое расположение предусилителя приводят к значительно меньшим потерям полезного сигнала. Сравнение технических характеристик разработанного и коммерческого гидрофонов приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Технические характеристики разработанного миниатюрного гидрофона и эталонного гидрофона NH0500

	Миниатюрный игольчатый гидрофон	Гидрофон NH0500
Материал	ПВДФ-ТрФЭ	ПВДФ
Толщина пьезопленки l , мкм	20	9
Диэлектрическая проницаемость ϵ	8	13.5
Эффективная площадь S , мм ²	0.2	0.2
Емкость пьезопленки C_0 , пФ	0.7	2.6
Емкость гидрофона C , пФ	2	12
Коэффициент электрохимической связи k_t	0.25	0.15
Частотная полоса, МГц	1.2-25.5	1-26
Средняя чувствительность, мкВ/Па	1.6	0.18
RMS шума, мкВ	22	30
NEP , Па	14	166

Благодаря своей миниатюрной конструкции УЗ гидрофон мог быть легко размещен на небольшом расстоянии под объективом с высокой числовой апертурой, избегая любых помех между приемником и фокусирующим световым лучом, что облегчило обнаружение ОА сигналов. Миниатюрный гидрофон потенциально может быть также интегрирован с любыми носимыми ОА системами или определенными эндоскопическими устройствами визуализации для конкретных приложений. Простая конструкция приемника позволяет легко совмещать его с другими оптическими методами визуализации.

ГЛАВА 4. ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПТОАКУСТИЧЕСКИХ МИКРОСКОПОВ ОПТИЧЕСКОГО РАЗРЕШЕНИЯ С ПРОТЯЖЕННОЙ ГЛУБИНОЙ РЕЗКОСТИ

Оптоакустическая микроскопия с оптическим разрешением обеспечивает визуализацию биотканей с высоким (обычно несколько микрон) пространственным разрешением [73]. Однако в таких системах часто возникает проблема компромисса между глубиной резкости и пространственным разрешением, как и в других методах оптической микроскопии — более плотная оптическая фокусировка ограничивает глубину резкости, приводя к потере контраста вне фокальной плоскости.

Обычно для получения трехмерного изображения в системах с оптически плотной фокусировкой используется сканирование по вертикальной оси Z, что значительно замедляет скорость визуализации. Также предлагаются методы на основе адаптивного выравнивая оптоакустической фокусировки [64]

В оптической микроскопии для решения проблемы ограниченной глубины резкости применяются недифрагирующие пучки (например, пучок Бесселя или пучок Эйри) [74, 75]. В оптоакустической микроскопии также было сделано много исследований по расширению глубины резкости за счет использования пучков Бесселя [76-79]. Недавно был предложен вариант оптоакустической микроскопии с игольчатым световым пучком, который может расширить глубину резкости до 28-кратной длины Рэлея с помощью настраиваемых дифракционных оптических элементов. [80]

Еще один способ расширить глубину резкости является использование градиентных (GRIN) линз с низкой числовой апертурой, обеспечивающих глубину резкости более 100 мкм и разрешение ~ 10 мкм [81-83]. В системах на основе GRIN линз для регистрации сигналов как правило используются сферически сфокусированные пьезоэлектрические детекторы, установленные на сканирующие XY подвижки [67]. А сама линза крепится в центре ультразвукового детектора, обеспечивая соосное расположение оптического и акустического пути.

Однако остается проблема эффективной регистрации оптоакустических сигналов в системах ОАМ-ОР, в частности для систем с расширенной оптической глубиной резкости. Обычно используют стандартные ультразвуковые пьезоэлектрические сферически сфокусированные детекторы, где для совмещения акустического фокуса с оптическим используют сложные оптоакустические объединители [84], применяют детекторы с отверстием в центре для пропускания лазерного излучения [85] или используют детекторы с прозрачным чувствительным элементом [86, 87].

Узкая глубина резкости сферических фокусированных ультразвуковых детекторов ограничивает расширение глубины резкости оптоакустической микроскопии, делая протяженную оптическую длину Рэлея менее эффективной. Одно из рассматриваемых ранее решений этой проблемы заключалось в использовании детектора на основе акустической линзы Бесселя, где сферическая вогнутая поверхность заменяется на коническую вогнутую поверхность для создания акустического пучка Бесселя без дифракции, что увеличивает акустическую глубину резкости, но снижает чувствительность преобразователя [88]. Для улучшения отношения сигнал/шум (SNR) для подачи возбуждающего света часто используют сферически сфокусированные приёмники с отверстием в центре (кольцевые детекторы). Это устраняет необходимость в сложных оптоакустических сумматорах [32, 33].

В данной главе диссертации для систем ОАМ-ОР с протяженным оптическим фокусом предлагается оригинальный широкополосный детектор на основе высокочувствительной пьезополимерной плёнки ПВДФ-ТрФЭ, имеющий геометрию в виде тонкого сферически-сфокусированного кольцевого сегмента с высокой числовой апертурой ($NA = 0.84$) вместо традиционных акустически толстых кольцевых детекторов. Такой подход обеспечивает существенное расширение акустической глубины резкости при одновременном повышении чувствительности регистрации цилиндрических волн.

Результаты главы опубликованы в работе [A7].

4.1. Исследование оптимальной геометрии ультразвуковых детекторов для оптоакустических микроскопов на основе GRIN линз

Система OAM-OP с аксиально протяженным оптическим фокусом в исследованиях была реализована на основе линзы GRIN компании GRINTECH GmbH (Германия) с апертурой 1 мм, фокусным расстоянием 8 мм и числовой апертурой 0.06. Исходя из характеристик линзы GRIN, был проведен поиск оптимальной геометрии ультразвукового детектора для повышения чувствительности оптоакустической визуализации с использованием методов численного моделирования. Для этого была реализована численная модель в среде Matlab (R2023a) на основе двух программных пакетов: k-Wave для моделирования распространения акустических импульсов [40] и метода Монте-Карло для моделирования распределения освещенности и поглощенной энергии [41].

Моделирование методом Монте-Карло проводилось на трехмерной сетке с шагом 1 мкм. Задавалась двухслойная среда: вода с биологическими тканями, определяемыми параметрами оптического поглощения μ_a , рассеяния μ_s и анизотропии g для длины волны 532 нм [89, 90]. Сосуды задавались в виде цилиндров разного диаметра с оптическими свойствами гемоглобина для длины волны 532 нм [91]. Угловое распределение траектории фотонов определялось числовой апертурой линзы GRIN. Распределение интенсивности пучка было гауссовым. Последующее распространение акустической волны от источника осуществлялось с помощью пакета k-Wave на двумерной сетке с пространственным шагом 5 мкм и временным шагом 1 нс. Среда задавалась как однородная: вода с квадратичным затуханием звука 0.0022 дБ/(МГц²×см) [57]. Максимальная поддерживаемая частота при моделировании составляла 150 МГц.

На Рис. 4.1 представлены результаты моделирования распределения поглощенной энергии в сосудах различного диаметра, расположенных в биологических тканях на глубине 100 мкм, при их зондировании излучением с аксиально вытянутым фокусом ($NA = 0.06$). Фокусировка лазерного излучения моделировалась для каждого сосуда в центре сосуда. На Рис. 4.1д показаны профили поглощенной энергии вдоль оси Z с нанесенными на них значениями

полной ширины на полувысоте (FWHM), которые составили 19, 32 и 51 мкм для сосудов диаметром 20, 50 и 100 мкм.

Такие масштабы сосудов в достаточной степени охватывают пространственный диапазон от капилляров и посткапиллярных венул до артериол. Для используемой GRIN линзы ширину фокальной перетяжки можно теоретически оценить как $w_0 \approx 4.4$ мкм на длине волны 532 нм ($w_0 \approx 0.5\lambda_{\text{opt}}/\text{NA}_{\text{opt}}$, где λ_{opt} – длина оптической волны, а NA_{opt} – числовая апертура линзы). В случае, когда оптический пучок не сильно расходится, как, например, на Рис. 4.1(б, в) для сосудов диаметром 20 и 50 мкм, форму поглощенной энергии можно аппроксимировать тонким вертикальным цилиндром ($w_0 \ll \text{FWHM}$). То есть в случае аксиально вытянутого оптического фокуса, когда диаметр пучка много меньше диаметра сосуда и глубины проникновения излучения в сосуд, источником оптоакустической волны будет вытянутый вертикальный цилиндр.

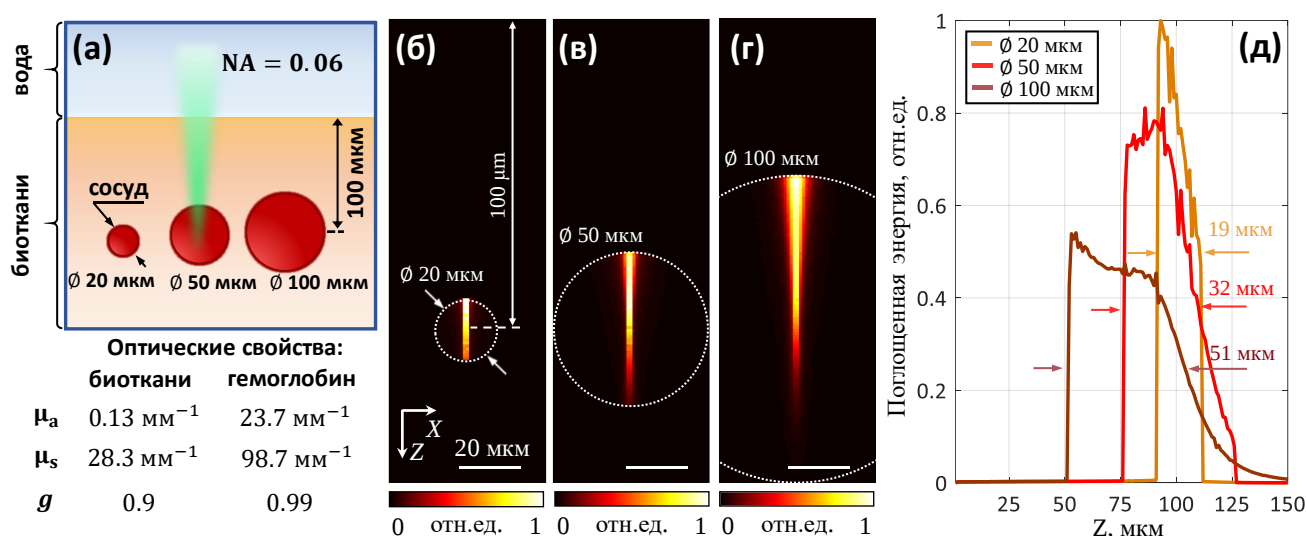


Рис. 4.1. Поглощенная энергия в биотканях при аксиально-вытянутом оптическом фокусе лазерного излучения. (а) Схема численного моделирования. (б-г) Распределение поглощенной энергии в сосудах различного диаметра (20, 50, 100 мкм) на глубине 100 мкм в биотканях. (д) Профили поглощенной энергии.

Для моделирования распространения акустической волны в центр двумерной сетки (Рис. 4.2а) был помещен вертикальный источник толщиной 5 мкм и длиной

20 мкм, поскольку предварительно необходимо было оценить чувствительность приемника к мельчайшим капиллярам. На Рис. 4.2б показано пространственное распределение давления в среде от аксиально-вытянутого источника, имеющего дипольную диаграмму направленности, направленную перпендикулярно главной оси источника. Также показаны профили давления вдоль оси X на различных расстояниях от источника ($Z = 0$ мм, 0.25 мм, 0.5 мм, 1 мм и 1.5 мм). Профили давления характеризуются провалом при $X = 0$ и наличием максимумов по мере удаления от центра.

На Рис. 4.2в показаны сигналы, поступающие в различные точки модельного детектора с углом обзора 180° ($NA = 1$) и фокусным расстоянием 2.75 мм. Более слабые низкочастотные сигналы с конца нити поступают в центр детектора (антенны № 3 или № 4), а более высокочастотные сигналы с большей амплитудой поступают на края детектора (антенны № 1 или № 2).

На Рис. 4.2г представлено сравнение сигналов, зарегистрированных детекторами с различной акустической числовой апертурой (от 0.3 до 1). Результат показывает, что уменьшение числовой апертуры приводит к уменьшению сигнала. Это также легко объясняется результатом, полученным на Рис. 4.2в. Детекторы с низкой числовой апертурой регистрируют только слабые сигналы с торца источника, в то время как детекторы с большей числовой апертурой регистрируют сигналы с большей амплитудой с краев.

На Рис. 4.3 показаны особенности оптоакустического детектирования сигнала с помощью сферически фокусирующего кольцевого детектора в зависимости от диаметра центральной апертуры. Рабочее расстояние детектора при моделировании было установлено равным $Z = 1.5$ мм для обеспечения возможности сканирования и фокусировки в реальных экспериментах (Рис. 4.3а). Часть этого расстояния занимает корпус детектора. Фокусное расстояние 2.75 мм было рассчитано на основе рабочего расстояния 1.5 мм и апертуры детектора 4.6 мм, определенных по максимумам профиля давления вдоль оси X для аксиально вытянутого источника диаметром 20 мкм (Рис. 4.2б).

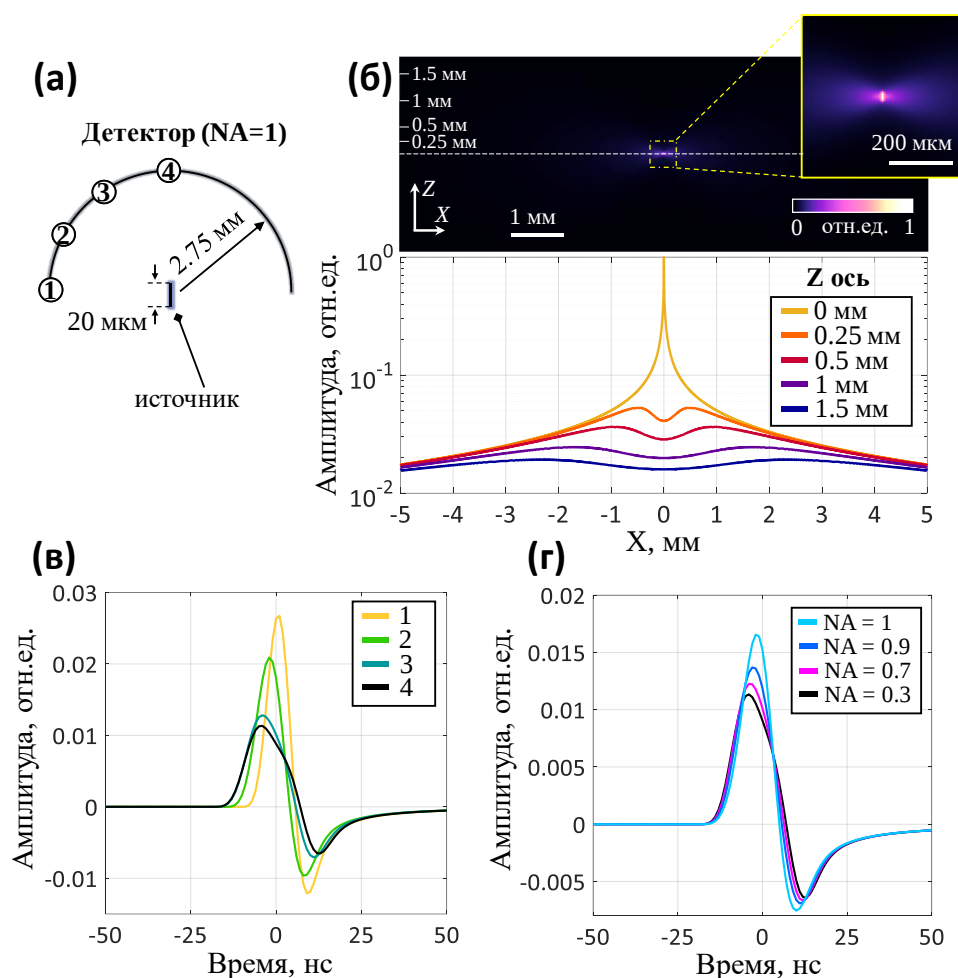


Рис. 4.2. Детектирование оптоакустических сигналов от аксиально-протяженного источника. (а) Схема моделирования сигналов от аксиально-протяженного источника (цифры на дуге обозначают точки регистрации сигналов). (б) Пространственное распределение давления от источника и профили давления вдоль оси X на разных расстояниях от центра ($Z=0$) источника. (в) Зарегистрированные сигналы в разных точках детектора (от края к центру). (г) Амплитуды сигналов, зарегистрированных детекторами с разными числовыми апертурами.

На Рис. 4.3б показаны профили акустического поля приема вдоль оси Z для кольцевых детекторов с различными диаметрами центральной апертуры при регистрации сигналов от точечного сферического источника. С увеличением диаметра центрального отверстия область приема вдоль оси Z расширяется. При диаметре ≈ 4.6 мм, когда детектор превращается в тонкий кольцевой сегмент, глубина резкости существенно увеличивается, создавая нитевидное акустическое поле в аксиальном направлении.

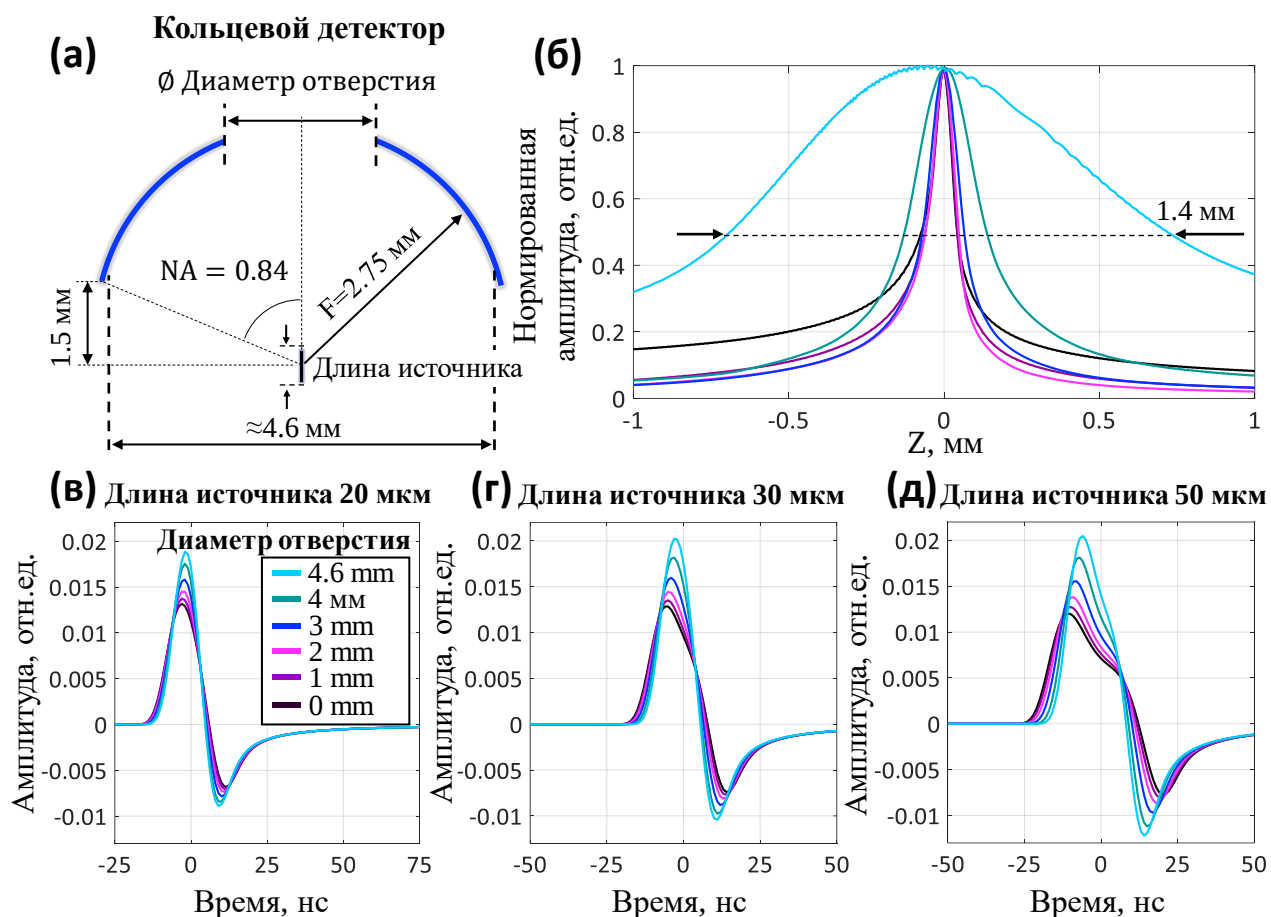


Рис. 4.3. Эффективность регистрации оптоакустического сигнала с помощью сферически фокусирующего кольцевого детектора. (а) Геометрия детектора и вертикального источника, использованная в численном моделировании. (б) Акустическое поле приема вдоль оси Z для кольцевых детекторов с различными диаметрами центрального отверстия (включая конфигурацию тонкого кольцевого сегмента), создаваемое точечным сферическим источником. (в–д) Эффективность детектирования акустической волны в зависимости от диаметра центрального отверстия для вертикально вытянутых источников толщиной 5 мкм и длиной 20 мкм, 30 мкм и 50 мкм.

На Рис. 4.3(в–д) представлены результаты регистрации сигнала от вертикально протяженных источников (толщиной 5 мкм, длиной 20/30/50 мкм, что соответствует глубине резкости для сосудов диаметром 20/50/100 мкм) с использованием кольцевого детектора с различными диаметрами центрального отверстия. Увеличение диаметра центрального отверстия приводит к увеличению сигнала, что следует из Рис. 4.2в. Это особенно заметно при увеличении длины источника.

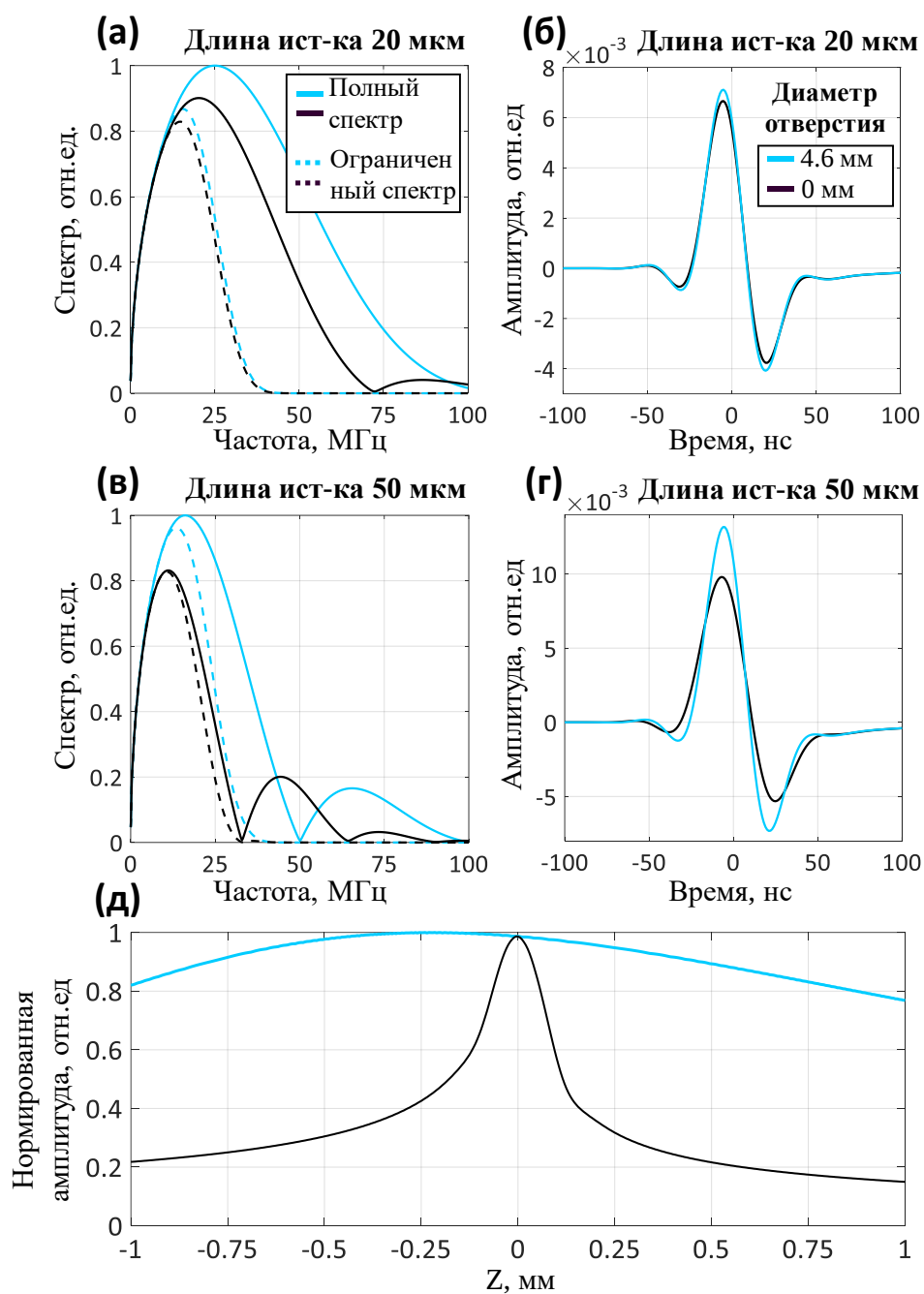


Рис. 4.4. Влияние ограничений полосы пропускания детектора на эффективность приема в кольцевых геометриях. (а, в) Спектры сигналов от вертикальных источников (20 и 50 мкм) с полной и ограниченной (30 МГц) полосой приема. (б, г) Сигналы от вертикальных источников длиной 20 и 50 мкм в ограниченной полосе приема. (д) Акустическое поле приема вдоль оси Z в ограниченной полосе частот.

Моделирование показало, что тонкий (100 мкм) сферически сфокусированный кольцевой сегментный детектор обеспечивает увеличенную

глубину резкости (1.4 мм) и повышенную чувствительность к аксиально вытянутым источникам в фокусе. Амплитуда сигнала увеличивается примерно в 1.5 раза для источников размером 20 мкм и в 1.7 раза для источников размером 50 мкм по сравнению с детектором без центрального отверстия.

Повышенная чувствительность детектора в виде тонкого кольцевого сегмента достигается за счет сверхширокой полосы приема (≈ 100 МГц), о чем свидетельствует моделируемый спектр сигнала от аксиально вытянутого источника размером 20 мкм (Рис. 4.4а). Современные пьезоэлектрические материалы способны обеспечить такую полосу пропускания. Однако при ограниченной полосе приема (≈ 30 МГц, экспериментально достигнуто) эффект повышения чувствительности становится менее выраженным: амплитуда сигнала увеличивается на $\approx 7\%$ для источников размером 20 мкм (Рис. 4.4б) и на 30% для источников размером 50 мкм (Рис. 4.4г) по сравнению с детектором без центрального отверстия. Однако в этом случае акустическое поле вдоль оси Z дополнительно расширяется (Рис. 4.4д).

Таким образом, геометрия детектора в виде тонкого сферически сфокусированного кольцевого сегмента не только существенно увеличивает глубину резкости (что особенно ценно для оптоакустических систем с вытянутым оптическим фокусом), но и повышает чувствительность к вертикально протяженным источникам, особенно при использовании сверхширокополосных детекторов (≈ 100 МГц).

4.2. Экспериментальная реализация оптоакустического микроскопа на основе GRIN-линзы и детектора с геометрией тонкого кольцевого сегмента

По результатам численного моделирования был разработан кольцевой детектор на основе ПВДФ-ТРФЭ пьезопленки (Рис. 4.5а). Толщина пьезоэлектрической пленки составляла 20 мкм, что обеспечивало широкую полосу приема сигналов — порядка десятков мегагерц. Внутренний корпус детектора был изготовлен с помощью 3D принтера Elegoo Mars 4 DLP. В качестве сигнального электрода использовался лист мельхиора толщиной 100 мкм, закрепленный на

пластиковой внутренней форме детектора. На первом этапе в металлическом листе было высверлено отверстие диаметром ~ 4 мм. Затем образованное кольцо было отшлифовано до размера 4.6 мм с помощью металлического шара диаметром 5.5 мм. Таким образом сигнальный электрод детектора представлял собой кольцо апертурой 4.6 мм сфокусированное, в центр сферы радиусом 2.75 мм. С одной стороны пьезоэлектрической пленки удалили заводское металлическое напыление, после чего образец пленки с помощью токопроводящего клея закрепили на подготовленном мельхиоровом электроде в виде сфокусированного кольца. Во внутренний корпус был встроен широкополосный усилитель с равномерной полосой усиления от 1 до 100 МГц и коэффициентом усиления $K = 30$. Затем детектор был помещен во внешний экранирующий корпус из латуни, а внешний электрод пьезопленки был соединен по периферии с корпусом посредством тонкого медного листа, формируя общую землю. Между листом мельхиора и меди находился диэлектрический слой толщиной 0.5 мм. Подробная схема кольцевого детектора представлена на Рис. 4.5б.

Для выравнивания угла оптического фокуса относительно акустического фокуса в центральном отверстии детектора (предназначенном для установки линзы GRIN) была применена гибкая муфта. Сама линза GRIN была жестко закреплена внутри металлического направляющего стержня. Один конец стержня фиксировался с помощью гибкой муфты, а другой – тремя зажимными винтами M2, расположенными на задней стороне детектора. Угловая ориентация металлического стержня и, следовательно, установленной линзы GRIN, точно регулировалась с помощью этих трех регулировочных винтов M2. На Рис. 4.5в и Рис. 4.5д показан процесс юстировки оптического фокуса и приведены примеры оптоакустических сигналов для случаев, когда оптический и акустический фокусы либо совпадают, либо не совпадают

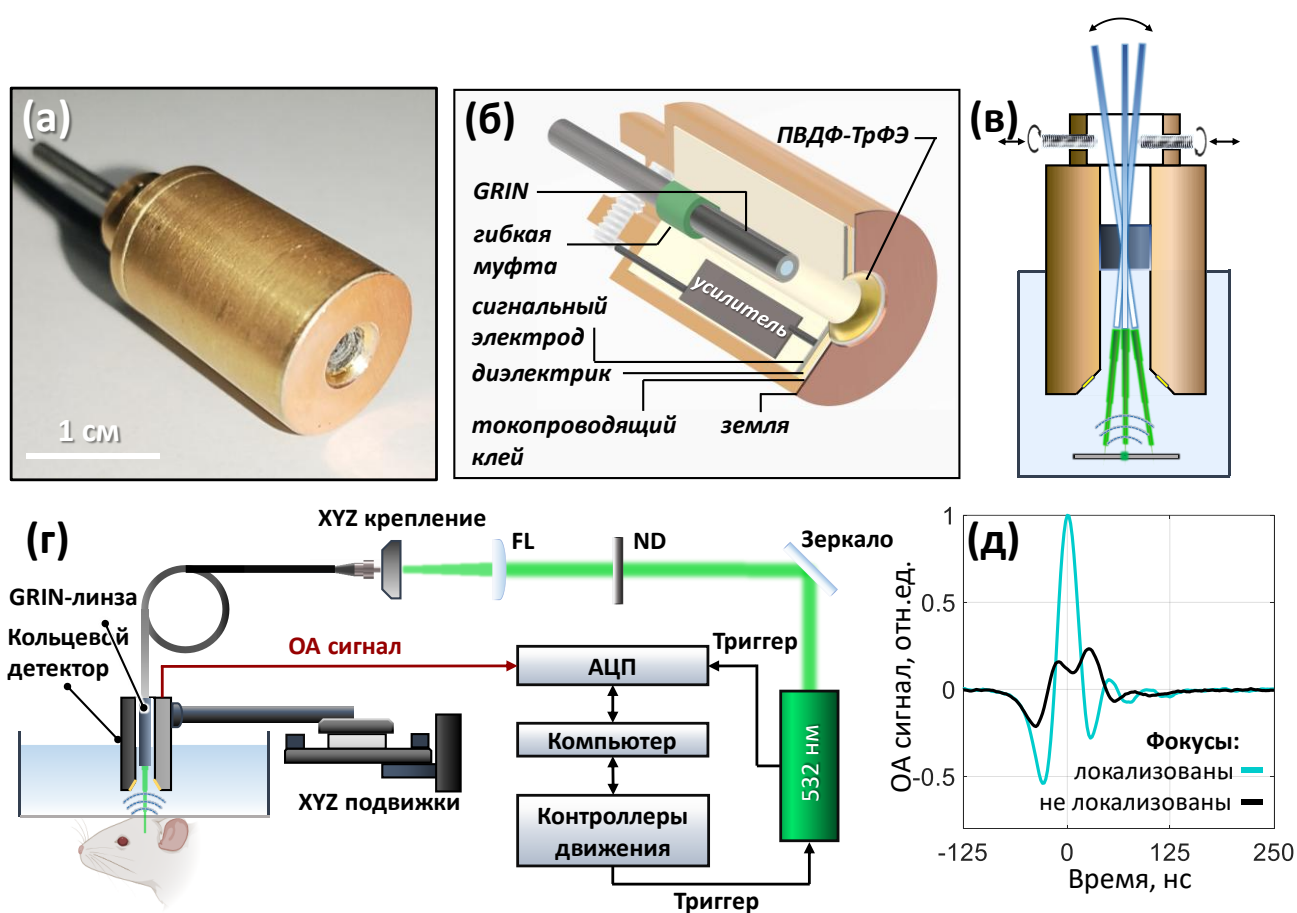


Рис. 4.5. Система OAM на основе GRIN линзы и кольцевого детектора. (а) Фотография кольцевого детектора на основе ПВДФ-ТрФЭ пленке. (б) Схема детектора, содержащая его основные части. (в) Процесс совмещения акустического и оптического фокусов. (г) Схема системы OAM (на схеме FL – фокусирующая линза, ND – нейтральный фильтр). (д) Пример сигналов на детекторе в случае совмещенных и не совмещенных фокусов.

На Рис. 4.5г приведена общая схема OAM на основе GRIN-линзы и кольцевого детектора. В качестве источника лазерного излучения использовался лазер Onda 532 (BrightSolutions). Излучение заводилось в одномодовое волокно Nufern 460HP (Coherent) с помощью плосковыпуклой линзы LA1540-YAG (Thorlabs) и XYZ-позиционера (Oeabt CXYZ2-PM XYZ Translation Mount). На торце волокна была припаяна GRIN-линза с апертурой 1 мм и фокусным расстоянием 8 мм. GRIN-линзу фиксировали в центральном отверстии кольцевого детектора. Ультразвуковой детектор устанавливался на двух горизонтальных линейных пьезоэлектрических подвижках V-408.132020 (PI micos) и одной вертикальной (Standa). Оптоакустические сигналы регистрировались с помощью

16-разрядного АЦП (CSE25216, GaGe). Запуск лазерных импульсов и запись сигналов были синхронизированы с помощью триггерных импульсов от контроллера перемещения.

Испытания системы были для начала проведены в фантом и *in vitro* экспериментах. *In vitro* эксперимент заключался в регистрации оптоакустических сигналов при сканировании слоя цельной крови. В фантомном эксперименте визуализировалось углеродное микроволокно толщиной 7 мкм, расположенное под углом к плоскости сканирования. Перепад по глубине между разными краями углеродного волокна составлял 2 мм при горизонтальном расстоянии 5 мм. Шаг сканирования участка цельной крови размером 5×5 мм² составлял 100 мкм, а шаг сканирования микроволокна составлял 20 мкм.

На Рис. 4.6а представлен типичный оптоакустический сигнал, зарегистрированный кольцевым детектором при облучении цельной крови фокусированным лазерным импульсом. Соотношение сигнал-шум составило 45 дБ при энергии импульса 150 нДж в разработанной системе. На вставке показана проекция максимумов сигналов, зарегистрированных от слоя крови, демонстрирующая незначительные вариации амплитуды. Наблюдаемый разброс может быть обусловлен как флуктуациями энергии лазерного излучения, так и возможной неоднородностью слоя крови. На Рис. 4.6б показан спектр, рассчитанный по усредненному сигналу. Ширина спектра составила 28 МГц по уровню -20 дБ с максимумом на частоте 11 МГц, что также подчеркивает широкую характеристику детектора.

На Рис. 4.6в и Рис. 4.6г представлены проекции оптоакустических сигналов на плоскости XZ и XT, полученные при сканировании микроволокна. Результаты демонстрируют выраженный контраст от волокна практически на всей глубине визуализации (≈ 2 мм), что свидетельствует о значительной глубине резкости системы, обеспечиваемой комбинацией GRIN линзы и кольцевого детектора. На Рис. 4.6д показаны сечения из Рис. 4.6в, подтверждающие сохранение высокого латерального разрешения не более 30 мкм в пределах диапазона глубины не менее

2 мм. Наблюдаемые локальные провалы сигнала объясняются использованием сравнительно большого шага сканирования (20 мкм) относительно фокусного пятна GRIN линзы (<10 мкм). Тем не менее, выбранный шаг сканирования позволяет надежно регистрировать сигналы от субмикронных объектов при сохранении большого поля зрения ($>5 \times 5$ мм²).

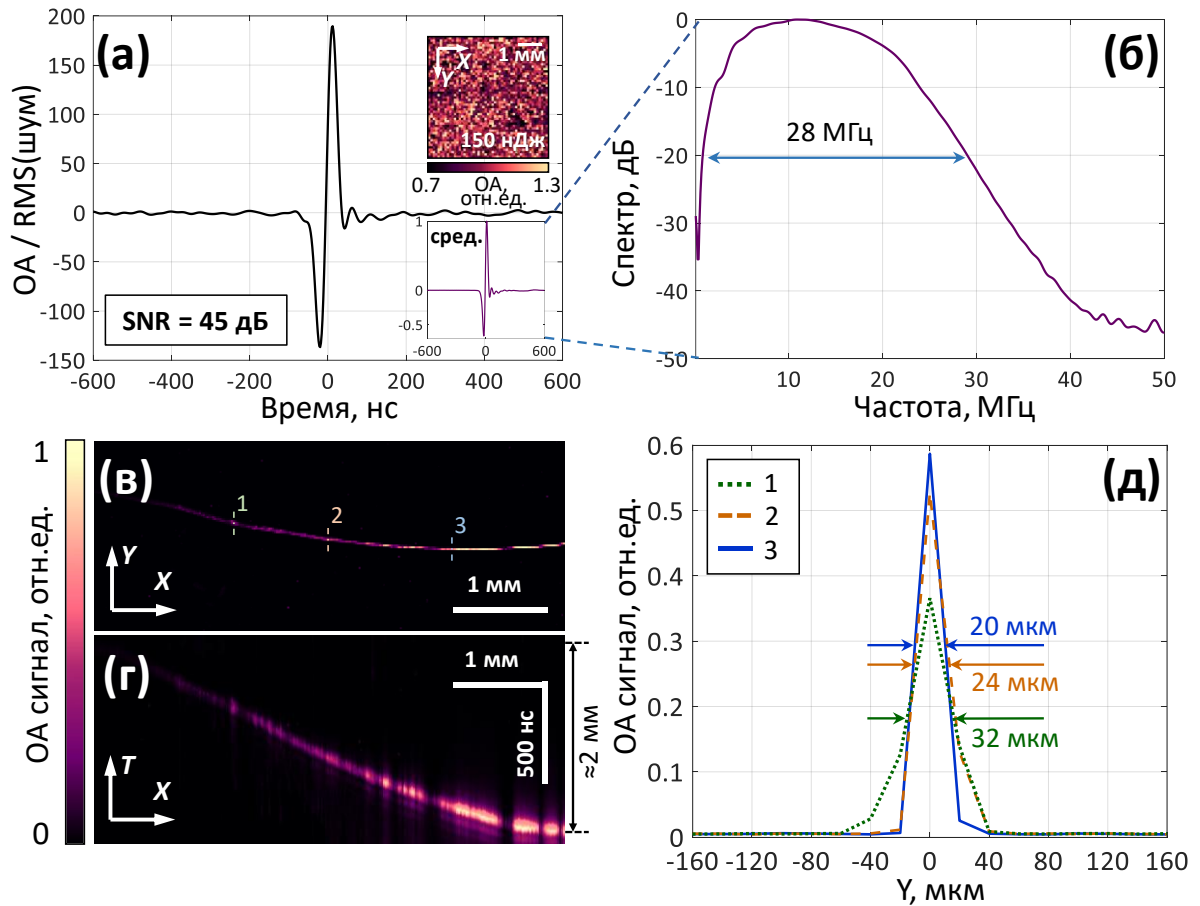


Рис. 4.6. Фантомные и *in vitro* испытания OAM системы на основе GRIN-линзы и кольцевого детектора. (а) Типичный оптоакустический сигнал, регистрируемый кольцевым детектором от цельной крови (на вставках проекция максимальной интенсивности для слоя крови и средний сигнал, полученный из области 5×5 мм²). (б) Спектр оптоакустического сигнала от цельной крови. (в, г) проекции оптоакустических изображений 7 мкм углеродного волокна на плоскость XY и XT. (д) Латеральное разрешение системы на разной глубине визуализации.

Использование временной шкалы T вместо пространственной координаты Z на Рис. 4.6г обусловлено особенностями кольцевой геометрии детектора, где преобразование временной задержки Δt в расстояние z требует учета нелинейного преобразования, а не простого умножения на скорость звука ($c\Delta t$). Линейная

координата z может быть рассчитана по радиусу кольца ($r = 2.3$ мм) и времени регистрации сигнала t следующим образом: $z = \sqrt{(c^2 t^2 - r^2)}$, где c – скорость звука в среде (в воде 1.5 мм/мкс).

На Рис. 4.7 приведены возможности *in vivo* визуализации системы. Снизу на рисунке приведены фотографии мозга молодой (3 недели) мыши без скальпа, уха мыши и кутикулы человека.

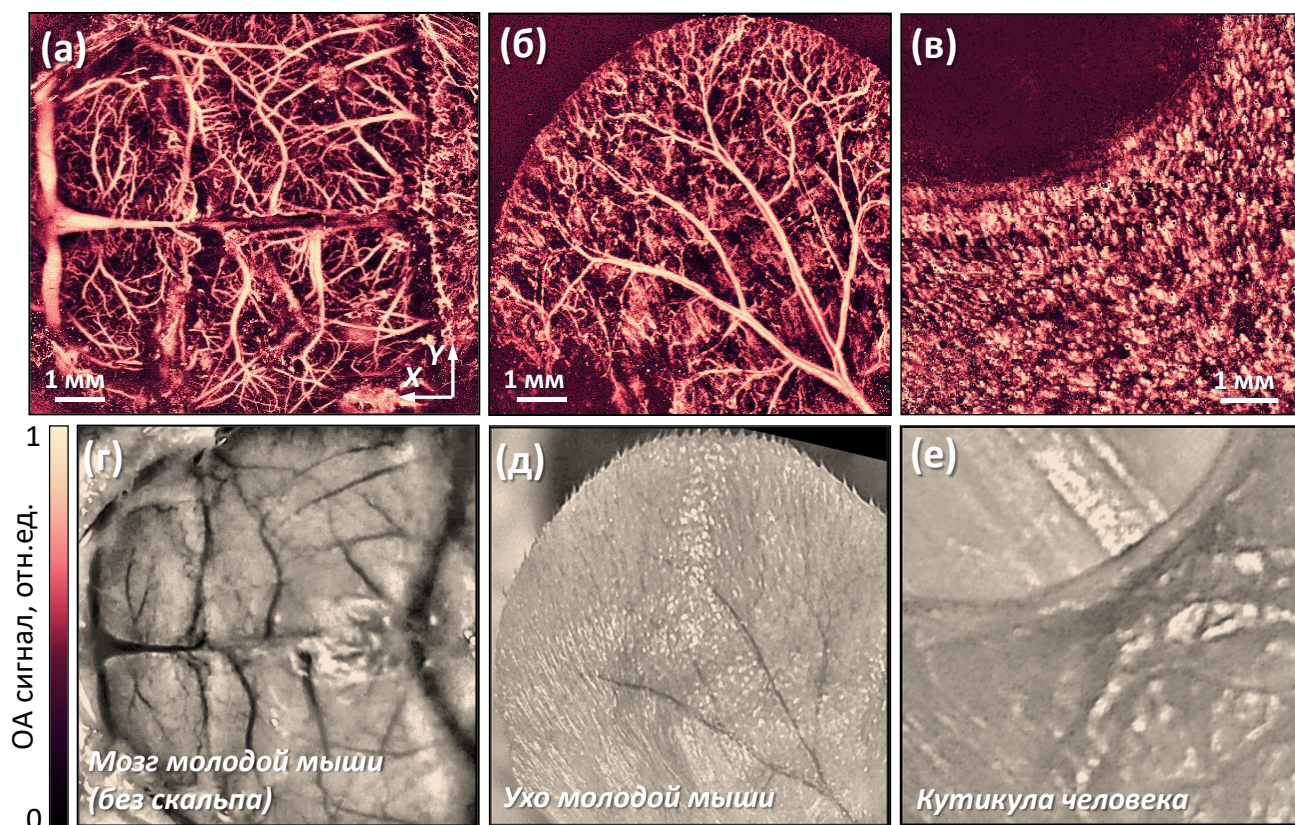


Рис. 4.7. *In vivo* испытания системы ОАМ-ОР на основе GRIN линзы и кольцевого детектора. (а, б, в) Оптоакустические изображения сосудистой сети мозга (без скальпа), уха молодой мыши и кутикулы человека. (г, д, е) Соответствующие оптоакустическим изображениям фотографии.

На верхних панелях рисунка показаны полученные оптоакустические изображения, на которых отчетливо различимы как крупные сосуды диаметром до нескольких сотен микрон, так и мельчайшие капилляры. Энергия лазерных импульсов в *in vivo* экспериментах составляла менее 700 нДж. К регистрируемым сигналам применялась низкочастотная фильтрация с частотой отсечки 30 МГц, чтобы подавить высокочастотные шумы. Частота отсечки определялась на основе

спектра, полученного в *in vitro* эксперименте с цельной кровью. Затем к сигналам применялось преобразование Гильберта и брался модуль, чтобы перейти в положительную область сигналов. После этого строились проекции максимумов сигналов на плоскость XY. Контраст между мельчайшими и крупными сосудами на изображении выравнивался с помощью ограниченной контрастом адаптивной эквализации гистограммы (CLAHE).

На основе результатов визуализации сосудистой сети мозга мыши был проведен детальный анализ достигнутой глубины резкости *in vivo* (Рис. 4.8). На отдельном Б-скане (Рис. 4.8б), содержащем преимущественно мелкие сосуды, наблюдается достаточно равномерное распределение сигналов по глубине, что также подтверждается профилем максимумов справа от Рис. 4.8б.

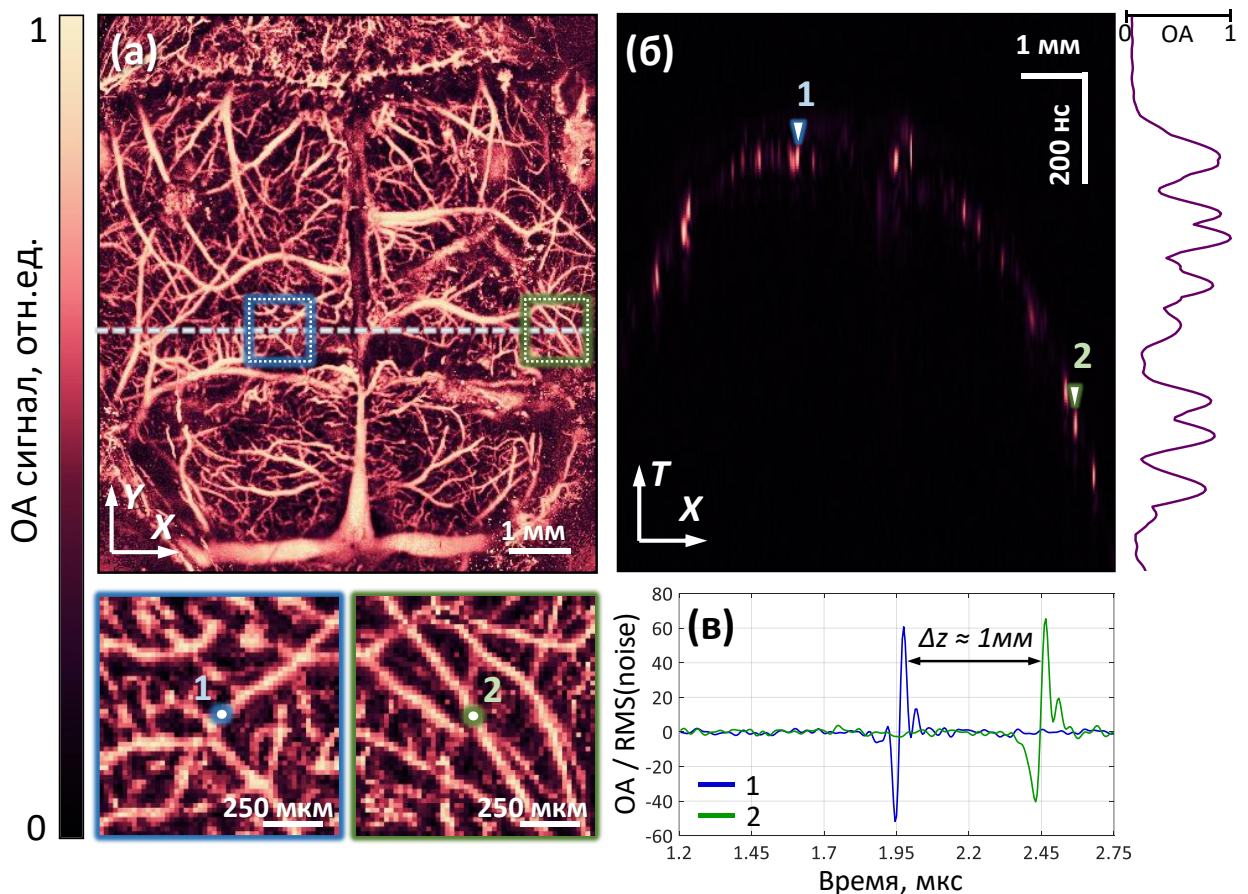


Рис. 4.8. Глубина резкости системы в *in vivo* визуализации. (а) Проекция ОА изображения сосудистой сети мозга мыши на плоскость XY с выделенными участками (синий и зеленый пунктирные квадраты) микрососудов, расположенных на разной глубине. (б) Б-скан, содержащий сосуды 1 и 2 из выделенных участков. (в) Оптоакустические сигналы от сосудов 1 и 2.

На вставках Рис. 4.8а пунктирными квадратами отмечены области с микрососудами на различных глубинах визуализации, демонстрирующие сопоставимую четкость изображения. Как видно из Рис. 4.8в, оптоакустические сигналы от сосудов 1 и 2 (выбранных из обозначенных областей на Рис. 4.8а) близки по амплитуде, несмотря на различие в глубине их расположения (~1 мм), что также демонстрирует протяженную глубину резкости системы в *in vivo* визуализации.

На Рис. 4.9 представлены подробные результаты визуализации кутикулы человека. Исходный трехмерный объем содержал два слоя, которые могли быть четко разделены при оптоакустической визуализации для разработанной системы. На Рис. 4.9а и Рис. 4.9б показаны проекции оптоакустических сигналов на плоскость ХУ для разделенных слоев: эпидермиса и части дермы. Эпидермис характеризовался наличием различных неоднородностей, например, протяженных тонких структур, в то время как в дерме наблюдалось множество мельчайших капилляров, упорядоченно ориентированных в сторону ногтевой пластины. На Рис. 4.9в приведено совмещенное изображение обоих слоев. На Рис. 4.9г, Рис. 4.9д, Рис. 4.9е приведены Б-сканы (выбранная область соответствует пунктирной линии на Рис. 4.9а), которые наглядно демонстрируют пространственное положение слоев относительно друг друга. Разделение слоев также можно пронаблюдать и на отдельных А-сканах (Рис. 4.9ж, Рис. 4.9з и Рис. 4.9и).

Визуализация отдельных слоев кутикулы и их совмещенное изображение выполнялось с использованием программного обеспечения Avizo Software 2024.1 (Thermo Fisher Scientific), где для каждого слоя была определена своя полупрозрачная цветовая шкала.

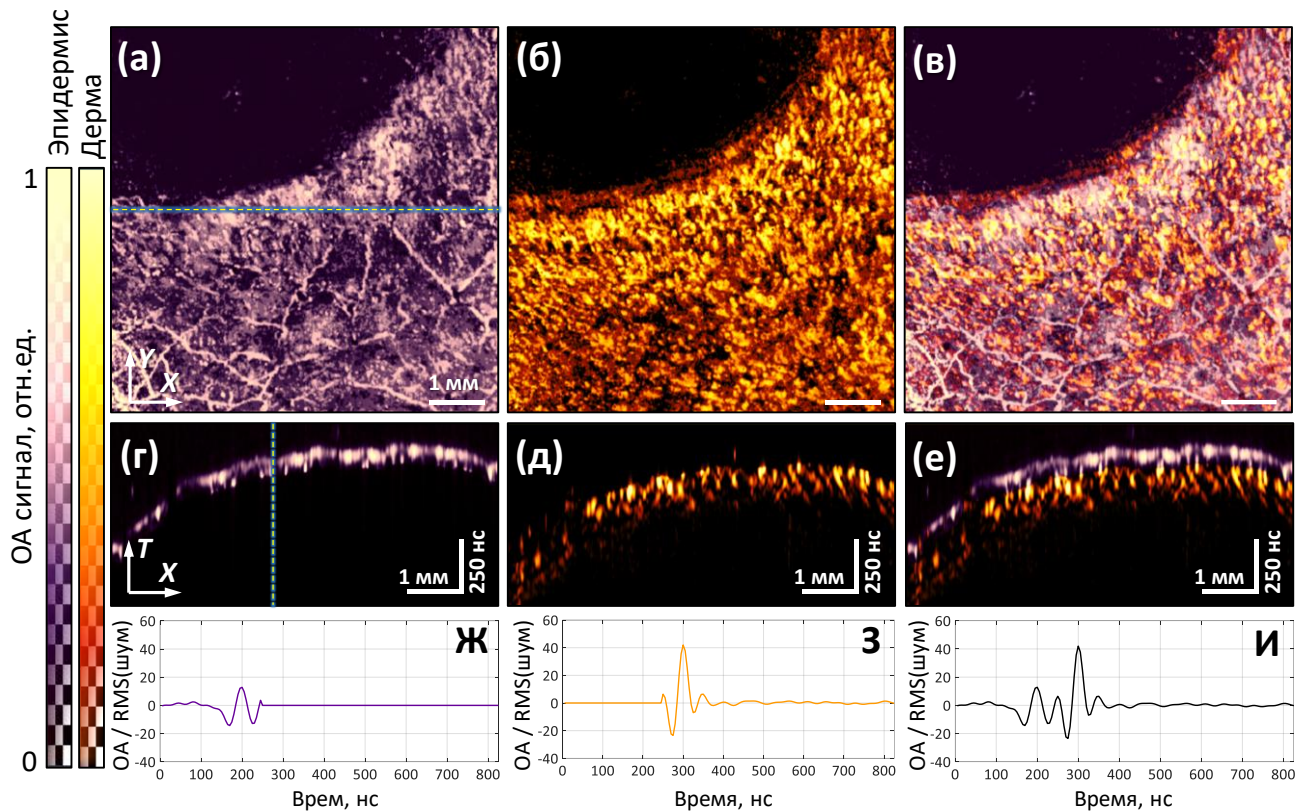


Рис. 4.9. Оптоакустическая визуализация кутикулы человека. (а, б, в) Проекции на плоскость ХУ оптоакустических изображений разделенных слоев эпидермиса, дермы и их объединенного изображения. (г, д, е) Б-сканы, соответствующие пунктирной линии на (рис. а). (ж, з, и) А-сканы, соответствующие пунктирной линии на (рис. г).

Разработанная система оптоакустической микроскопии на основе линзы GRIN и детектора ПВДФ-ТрФЭ с геометрией в виде сферически сфокусированного тонкого кольцевого сегмента демонстрирует значительный потенциал как для фундаментальных биологических исследований, так и для диагностики сосудистых заболеваний на уровне микроциркуляции. Ее ключевыми преимуществами являются увеличенная глубина резкости при сохранении высокого пространственного разрешения и соотношения сигнал/шум (SNR). Система особенно ценна для оценки микроциркуляторных сетей поверхностных тканей при таких заболеваниях, как диабет, синдром Рейно, венозная и артериальная недостаточность. Изменения в микрососудистой сети могут указывать на скрытые сердечно-сосудистые и метаболические патологии [92]. Кожа служит удобной моделью для неинвазивной диагностики системных сосудистых заболеваний

благодаря тесной взаимосвязи между изменениями микроциркуляции кожи и патологическими процессами в других органах и тканях [93]. В последние годы исследования все больше внимания уделяется внедрению оптоакустических систем в клиническую практику [94]. Это требует высокоскоростных, компактных и портативных устройств для ОА [95, 96]. Оптоакустические системы часто интегрируются с ультразвуковыми системами, что облегчает их клиническое внедрение [97]. Оптоакустическая система визуализации на основе линзы GRIN с детектором в виде тонкого кольцевого сегмента в настоящее время сталкивается с такими ограничениями, как скорость визуализации (по сравнению с системами сканирования оптического луча) и интеграция с ультразвуковой визуализацией (из-за низкой эффективности генерации ультразвука тонкими кольцевыми сегментными детекторами). Однако такая система может быть реализована в виде портативной медицинской тележки со встроенным роботизированным манипулятором, как это показано в коммерческих клинических системах [98, 99], становясь мощным инструментом в онкологии для изучения сосудистых паттернов доброкачественных и злокачественных опухолей кожи для улучшения дифференциальной диагностики, разработки новых прогностических факторов и определения стадии заболевания [100]; в регенеративной медицине для исследования заживления ран при различных состояниях [101]; и в эндокринологии для оценки перфузии конечностей у пациентов с диабетом и мониторинга регенерации диабетических язв во время лечения [102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной диссертационной работе разработаны и исследованы методы повышения эффективности сканирующей оптоакустической визуализации путем оптимизации амплитудно-частотных характеристик детекторов и создания пьезополимерных детекторов с индивидуальной геометрией в зависимости от биомедицинских приложений.

Основные результаты диссертационной работы:

1. Теоретически и экспериментально установлено, что детекторы на основе пьезополимерных пленок ПВДФ-ТрФЭ обладают вдвое более высокой чувствительностью по сравнению с детекторами на основе ПВДФ, а также превосходят пьезокерамические детекторы как по чувствительности, так и по ширине частотной полосы приема. Экспериментально достигнуты субпаскальные значения шумового эквивалента давления для детекторов на основе ПВДФ-ТрФЭ: 0.3 Па в диапазоне частот 1–10 МГц (для пьезопленки толщиной 120 мкм) и 1.2 Па в диапазоне 1–30 МГц (для пьезопленки 20 мкм).

2. Экспериментальное сравнение сферически фокусирующих детекторов на основе пьезопленок толщиной 9 и 25 мкм для сканирующей оптоакустической микроскопии акустического разрешения выявило, что детектор с 25 мкм пьезопленкой обеспечивает расширенную глубину резкости и высокую чувствительность в низкочастотном диапазоне (0.1-5 МГц), что позволяет эффективно визуализировать глубоко расположенные структуры, в то время как детектор с 9 мкм пьезопленкой обеспечивает повышенную чувствительность в высокочастотной области (40-100 МГц), обеспечивая качественную визуализацию поверхностных и мелких структур.

3. Теоретический анализ и экспериментальные исследования выявили, что сферически фокусирующие пьезополимерные детекторы с высокой числовой апертурой ($NA = 0.9$) в сканирующей оптоакустической микроскопии акустического разрешения обеспечивают не только лучшее латеральное разрешения (60 мкм против 120 мкм у низкоапертурного аналога с $NA = 0.4$), но и

существенно повышают точность визуализации наклонных протяженных структур и сложных морфологических особенностей по сравнению с традиционными низкоапертурными детекторами.

4. Для повышения чувствительности оптоакустических микроскопов оптического разрешения разработаны два пьезополимерных детектора: детектор на основе оптически прозрачной ПВДФ-ИТО пьезопленки и гидрофон с апертурой 0.5 мм на основе ПВДФ-ТрФЭ пьезопленки. Достигнуты значения шумового эквивалента давления 8.4 Па в полосе 1–16 МГц для детектора на основе ПВДФ-ИТО и 14 Па в полосе 1–25 МГц для детектора на основе ПВДФ-ТрФЭ.

5. Численно установлено, что ультразвуковой детектор с геометрией тонкого (100 мкм) сферически фокусирующего кольцевого сегмента с фокусным расстоянием 2.75 мм обеспечивает более чем на 50 % повышенную чувствительность в системах оптоакустической микроскопии с протяженным оптическим фокусом по сравнению с полноапертурными сферически фокусирующими детекторами. Для оптоакустической системы на основе детектора в виде кольцевого сферически фокусирующего сегмента и GRIN линзы экспериментально достигнута глубина резкости более 1 мм, а значение сигнал/шум 14 дБ от цельной крови при безопасных уровнях плотности потока лазерного излучения (20 мДж/см²).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McDonald D. M., Choyke P. L.* Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic // *Nature medicine*. 2003. V. 9, № 6. P. 713-725.
2. *Schambach S. J., Bag S., Schilling L., Groden C., Brockmann M. A.* Application of micro-CT in small animal imaging // *Methods*. 2010. V. 50, № 1. P. 2-13.
3. *Turner J., Belch J. J. F., Khan F.* Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis // *Trends in cardiovascular medicine*. 2008. V. 18, № 4. P. 109-116.
4. *Moiseev A. et al.* Optical coherence tomography-based angiography device with real-time angiography B-scans visualization and hand-held probe for everyday clinical use // *Journal of biophotonics*. 2018. V. 11, №. 10. P. e201700292.
5. *Blatter C. et al.* In situ structural and microangiographic assessment of human skin lesions with high-speed OCT // *Biomedical optics express*. 2012. V. 3, № 10. P. 2636-2646.
6. *Kleshnin M. S., Turchin I. V.* Evaluation of oxygenation in the surface layers of biological tissues based on diffuse optical spectroscopy with automated calibration of measurements // *Quantum Electronics*. 2019. V. 49, № 7. P. 628.
7. *Davydov D. A. et al.* Monitoring the skin structure during edema in vivo with spatially resolved diffuse reflectance spectroscopy // *Journal of Biomedical Optics*. 2023. V. 28, № 5. P. 057002.
8. *Hwang J. Y.* Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: anatomy and scanning guidelines // *Ultrasonography*. 2017. V. 36, № 2. P. 111.
9. *Yao J., Wang L. V.* Photoacoustic microscopy // *Laser & photonics reviews*. – 2013. V. 7. № 5. P. 758-778.
10. *Beard P.* Biomedical photoacoustic imaging // *Interface focus*. 2011. V. 1, № 4. P. 602-631.
11. *Englert L., Jüstel D., Ntziachristos V.* The need for optoacoustic microscopy // *Reviews of Modern Physics*. 2025. V. 97, № 1. P. 015005.

12. *Oraevsky A. A., Karabutov A. A., Vo-Dinh T.* Biomedical photonics handbook // "Optoacoustic Tomography", CRC Press, Boca Raton-London-New York-Washington, DC. 2003. V. 34, P. 31-34.
13. *Attia A. B. E., Balasundaram G., Moothanchery M., Dinish U. S., Bi R., Ntziachristos V., Olivo M.* A review of clinical photoacoustic imaging: Current and future trends // *Photoacoustics*. 2019. V. 16, P. 100144.
14. *Sharma A., Srishti, Periyasamy V., Pramanik M.* Photoacoustic imaging depth comparison at 532-, 800-, and 1064-nm wavelengths: Monte Carlo simulation and experimental validation // *Journal of Biomedical Optics*. 2019. V. 24, № 12. P. 121904.
15. *Pantazopoulos D., Gouveri E., Ntziachristos V., Papanas N.* Raster Scan Optoacoustic Mesoscopy for detecting microvascular complications in diabetes mellitus: A narrative brief review // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2025. P. 112095.
16. *Aguirre J. et al.* Assessing nailfold microvascular structure with ultra-wideband raster-scan optoacoustic mesoscopy // *Photoacoustics*. 2018. V. 10, P. 31-37.
17. *Fakhoury J. W. et al.* Photoacoustic imaging for cutaneous melanoma assessment: a comprehensive review // *Journal of Biomedical Optics*. 2024. V. 29, № S1. P. S11518.
18. *Deán-Ben X. L., Razansky D.* Optoacoustic imaging of the skin // *Experimental dermatology*. 2021. V. 30, № 11. P. 1598-1609.
19. *Ahn J., Kim M., Kim C., Choi W.* In vivo multi-scale clinical photoacoustic imaging for analysis of skin vasculature and pigmentation: a comparative review // *Advanced Imaging*. 2024. V.1, № 3. P. 032002.
20. *Messas T., Messas A., Kroumpouzou G.* Optoacoustic imaging and potential applications of raster-scan optoacoustic mesoscopy in dermatology // *Clinics in Dermatology*. 2022. V. 40, № 1. P. 85-92.
21. *Taruttis A., van Dam G. M., Ntziachristos V.* Mesoscopic and macroscopic optoacoustic imaging of cancer // *Cancer research*. 2015. V. 75, № 8. P. 1548-1559.

22. Orlova A., Sirotkina M., Smolina E., Elagin V., Kovalchuk A., Turchin I., Subochev P. Raster-scan optoacoustic angiography of blood vessel development in colon cancer models // *Photoacoustics*. 2019. V. 13, P. 25-32.
23. Ovsepiyan S. V., Olefir I., Westmeyer G., Razansky D., Ntziachristos V. Pushing the boundaries of neuroimaging with optoacoustics // *Neuron*. 2017. V. 96, № 5. P. 966-988.
24. Gottschalk S. et al. Rapid volumetric optoacoustic imaging of neural dynamics across the mouse brain // *Nature biomedical engineering*. 2019. V. 3, № 5. P. 392-401.
25. Omar M., Aguirre J., Ntziachristos V. Optoacoustic mesoscopy for biomedicine // *Nature biomedical engineering*. 2019. V. 3, № 5. P. 354-370.
26. Davoudi N., Deán-Ben X. L., Razansky D. Deep learning optoacoustic tomography with sparse data // *Nature Machine Intelligence*. 2019. V. 1, № 10. P. 453-460.
27. Wissmeyer G., Pleitez M. A., Rosenthal A., Ntziachristos, V. Looking at sound: optoacoustics with all-optical ultrasound detection // *Light: Science & Applications*. 2018. V. 7, № 1. P. 53.
28. Wang L. V. Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography // *Nature photonics*. 2009. V. 3, № 9. P. 503-509.
29. Laser Institute of America, American National Standard for Safe Use of Lasers Standard Z136.1-2007
30. Wissmeyer G., Soliman D., Shnaiderman R., Rosenthal A., Ntziachristos V. All-optical optoacoustic microscope based on wideband pulse interferometry // *Optics letters*. 2016. V. 41, № 9. P. 1953-1956.
31. Zhang C., Ling T., Chen S. L., Guo L. J. Ultrabroad bandwidth and highly sensitive optical ultrasonic detector for photoacoustic imaging // *Acs Photonics*. 2014. V. 1, № 11. P. 1093-1098.
32. Lee Y., Zhang H. F., Sun C. Highly sensitive ultrasound detection using nanofabricated polymer micro-ring resonators // *Nano Convergence*. 2023. V. 10, № 1. P. 30.

33. *Zhu L., Cao H., Ma J., Wang L.* Optical ultrasound sensors for photoacoustic imaging: a review // *Journal of Biomedical Optics*. 2024. V. 29, № S1. P. S11523.
34. *Nagli M. et al.* Silicon photonic acoustic detector (SPADE) using a silicon nitride microring resonator // *Photoacoustics*. 2023. V. 32, P. 100527.
35. *Preisser S., Rohringer W., Liu M., Kollmann C., Zotter S., Fischer B., Drexler W.* All-optical highly sensitive akinetic sensor for ultrasound detection and photoacoustic imaging // *Biomedical optics express*. 2016. V. 7, № 10. P. 4171-4186.
36. *Huynh N. T. et al.* A fast all-optical 3D photoacoustic scanner for clinical vascular imaging // *Nature Biomedical Engineering*. 2024. P. 1-18.
37. *Rebling J., Warshavski O., Meynier C., Razansky D.* Optoacoustic characterization of broadband directivity patterns of capacitive micromachined ultrasonic transducers // *Journal of biomedical optics*. 2017. V. 22, № 4. P. 041005.
38. *Omar M., Schwarz M., Soliman D., Symvoulidis P., Ntziachristos V.* Pushing the optical imaging limits of cancer with multi-frequency-band raster-scan optoacoustic mesoscopy (RSOM) // *Neoplasia*. 2015. V. 17, № 2. V. 208-214.
39. *Li M., Chen J., Wang L.* High acoustic numerical aperture photoacoustic microscopy with improved sensitivity // *Optics Letters*. 2020. V. 45, № 3. P. 628-631.
40. *Treeby B. E., Cox B. T.* k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields // *Journal of biomedical optics*. 2010. V. 15, № 2. P. 021314.
41. *Yuan Y., Yan S., Fang Q.* Light transport modeling in highly complex tissues using the implicit mesh-based Monte Carlo algorithm // *Biomedical Optics Express*. – 2020. V. 12, № 1. P. 147-161.
42. *Домаркас В.И., Кажис Р.-И.Ю.* Контрольно-измерительные пьезоэлектрические преобразователи // Вильнюс. Издание «Минтис». 1974. Т. 258.
43. *Carovac A., Smajlovic F., Junuzovic D.* Application of ultrasound in medicine // *Acta Informatica Medica*. 2011. V. 19, № 3. P. 168.

44. *Chang J., Chen Z., Huang Y., Li Y., Zeng X., Lu C.* Flexible ultrasonic array for breast-cancer diagnosis based on a self-shape-estimation algorithm // *Ultrasonics*. 2020. V. 108, P. 106199.
45. *Kobayashi K., Yoshida S., Saijo Y., Hozumi N.* Acoustic impedance microscopy for biological tissue characterization // *Ultrasonics*. 2014. V. 54, № 7. P. 1922-1928.
46. *Wang L. V., Yao J.* A practical guide to photoacoustic tomography in the life sciences // *Nature methods*. 2016. V. 13, № 8. P. 627-638.
47. *Ermilov S. A. et al.* Laser optoacoustic imaging system for detection of breast cancer // *Journal of biomedical optics*. 2009. V. 14, № 2. P. 024007-024007-14.
48. *Jaffe H., Berlincourt D. A.* Piezoelectric transducer materials // *Proceedings of the IEEE*. 1965. V. 53, № 10. P. 1372-1386.
49. *Mason W. P., Baerwald H.* Piezoelectric crystals and their applications to ultrasonics // *Physics Today*. 1951. V. 4, № 5. P. 23-24.
50. *Wild M., Bring M., Halvorsen E., Hoff L., Hjelmervik K.* The challenge of distinguishing mechanical, electrical and piezoelectric losses // *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2018. V. 144, № 4. P. 2128-2134.
51. *Mason W. P.* Electromechanical transducers and wave filters // D. Van Nostrand. 1948.
52. *Olson H. F.* Dynamical analogies. Princeton: Van Nostrand. 1958. P. 27-29.
53. *Uchino K., Zhuang Y., Ural S. O.* Loss determination methodology for a piezoelectric ceramic: new phenomenological theory and experimental proposals // *Journal of Advanced Dielectrics*. 2011. V. 1, № 01. P. 17-31.
54. *Nyquist H.* Thermal agitation of electric charge in conductors // *Physical review*. 1928. V. 32, № 1. P. 110.
55. *Azhari H.* Basics of biomedical ultrasound for engineers. // John Wiley & Sons. 2010.
56. *Wang L. V., Hu S.* Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs // *science*. 2012. V. 335, № 6075. P. 1458-1462.

57. *Brandner D. M., Cai X., Foiret J., Ferrara K. W., Zagar B. G.* Estimation of tissue attenuation from ultrasonic B-mode images—Spectral-log-difference and method-of-moments algorithms compared // *Sensors*. 2021. V. 21, № 7. P. 2548.
58. *Jaeger M., Schüpbach S., Gertsch A., Kitz M., Frenz M.* (2007). Fourier reconstruction in optoacoustic imaging using truncated regularized inverse k-space interpolation // *Inverse Problems*. 2007. V. 23, № 6. P. S51.
59. *Anosov A. A. et al.* Volumetric quantification of skin microcirculation disturbance induced by local compression // *Laser Physics Letters*. 2020. V. 17, № 8. P. 085601.
60. *Galanaud J. P. et al.* Predictors of post-thrombotic ulcer after acute DVT: the RIETE registry // *Thrombosis and haemostasis*. 2018. V. 118, № 2. P. 320-328.
61. *Hu S., Wang L. V.* Optical-resolution photoacoustic microscopy: auscultation of biological systems at the cellular level // *Biophysical journal*. 2013. V. 105, № 4. P. 841-847.
62. *Zhang C., Maslov K., Wang L. V.* Subwavelength-resolution label-free photoacoustic microscopy of optical absorption in vivo // *Optics letters*. 2010. – V. 35, № 19. P. 3195-3197.
63. *Yuan Y., Yang S., Xing D.* Optical-resolution photoacoustic microscopy based on two-dimensional scanning galvanometer // *Applied Physics Letters*. 2012. V. 100, № 2.
64. *Li L., Qin W., Li T., Zhang J., Li B., Xi L.* High-speed adaptive photoacoustic microscopy. *Photonics Research*. 2023. V. 11, № 12. P. 2084-2092.
65. *Zhu X. et al.* Real-time whole-brain imaging of hemodynamics and oxygenation at micro-vessel resolution with ultrafast wide-field photoacoustic microscopy // *Light: Science & Applications*. 2022. V. 11, № 1. P. 138.
66. *Yao J. et al.* High-speed label-free functional photoacoustic microscopy of mouse brain in action // *Nature methods*. 2015. V. 12, № 5. P. 407-410.
67. *Li W. et al.* Tracking Strain-Specific Morphogenesis and Angiogenesis of Murine Calvaria with Large-Scale Optoacoustic and Ultrasound Microscopy // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020. V. 37, № 5. P. 1032-1043.

68. *Song W. et al.* Reflection-mode in vivo photoacoustic microscopy with subwavelength lateral resolution // *Biomedical optics express*. 2014. V. 5, № 12. P. 4235-4241.
69. *Chen R., He Y., Shi J., Yung C., Hwang J., Wang L. V., Zhou Q.* Transparent high-frequency ultrasonic transducer for photoacoustic microscopy application // *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2020. V. 67, № 9. P. 1848-1853.
70. *Park J. et al.* Quadruple ultrasound, photoacoustic, optical coherence, and fluorescence fusion imaging with a transparent ultrasound transducer // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021. V. 118, № 11. P. e1920879118.
71. *Park B. et al.* A photoacoustic finder fully integrated with a solid-state dye laser and transparent ultrasound transducer // *Photoacoustics*. 2021. V. 23. P. 100290.
72. *Song W., Xu Q., Zhang Y., Zhan Y., Zheng W., Song L.* Fully integrated reflection-mode photoacoustic, two-photon and second harmonic generation microscopy in vivo // *Scientific reports*. 2016. V. 6, № 1. P. 32240.
73. *Maslov K., Zhang H. F., Hu S., Wang L. V.* Optical-resolution photoacoustic microscopy for in vivo imaging of single capillaries // *Optics letters*. 2008. V. 33, № 9. P. 929-931.
74. *Hu Y., Chen Z., Xiang L., Xing D.* Extended depth-of-field all-optical photoacoustic microscopy with a dual non-diffracting Bessel beam // *Optics letters*. 2019. V. 44, № 7. P. 1634-1637.
75. *Snoeyink C.* Imaging performance of Bessel beam microscopy // *Optics letters*. 2013. V. 38, № 14. P. 2550-2553.
76. *Park B. et al.* Reflection-mode switchable subwavelength Bessel-beam and Gaussian-beam photoacoustic microscopy in vivo // *Journal of biophotonics*. 2019. V. 12, № 2. P. e201800215.
77. *Jiang B., Yang X., Luo Q.* Reflection-mode Bessel-beam photoacoustic microscopy for in vivo imaging of cerebral capillaries // *Optics express*. 2016. V. 24, № 18. P. 20167-20176.

78. *Shi J., Wang L., Noordam C., Wang L. V.* Bessel-beam Grueneisen relaxation photoacoustic microscopy with extended depth of field // *J. Biomed. Opt.* 2015. V. 20, № 11. P. 116002.
79. *Yang J., Gong L., Shen Y., Wang L. V.* Synthetic Bessel light needle for extended depth-of-field microscopy // *Appl. Phys. Lett.* 2018. V. 113, № 18.
80. *Cao R., et al.* Optical-resolution photoacoustic microscopy with a needle-shaped beam. *Nature photonics*. 2023. V. 17, № 1. P. 89-95.
81. *Estrada H. et al.* Intravital optoacoustic and ultrasound bio-microscopy reveal radiation-inhibited skull angiogenesis // *Bone*. 2020. V. 133, P. 115251
82. *Estrada H., Turner J., Kneipp M., Razansky D.* Real-time optoacoustic brain microscopy with hybrid optical and acoustic resolution // *Laser Physics Letters*. 2014. V. 11, № 4. P. 045601.
83. *Estrada H., Huang X., Rebling J., Zwack M., Gottschalk S., Razansky D.* Virtual craniotomy for high-resolution optoacoustic brain microscopy // *Scientific reports*. 2018. V. 8, № 1. P. 1459.
84. *Xie Z., Jiao S., Zhang H. F., Puliafito C. A.* Laser-scanning optical-resolution photoacoustic microscopy // *Optics letters*. 2009. V. 34, № 12. P. 1771-1773.
85. *Fang Y., Xie T., Zhang M., Li C., Zhang H., Lu Y.* Ring-shaped Transparent and Broadband Ultrasonic Transducer for Photoacoustic Systems // 2024 IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control Joint Symposium (UFFC-JS). – IEEE. 2024. P. 1-4.
86. *Chen H. et al.* Optical-resolution photoacoustic microscopy using transparent ultrasound transducer // *Sensors*. 2019. V. 19, № 24. P. 5470.
87. *Ren D., Sun Y., Shi J., Chen R.* A review of transparent sensors for photoacoustic imaging applications // *Photonics*. – MDPI. 2021. V. 8, № 8. P. 324.
88. *Zeng J., Chen A., Li Z., Song X.* Bessel acoustic-beam acoustic lens for extending the depth of field of detection in optical-resolution photoacoustic microscopy // *Applied Optics*. 2022. V. 62, № 1. P. 255-259.
89. *Buiteveld H., Hakvoort J. H. M., Donze M.* Optical properties of pure water // *Ocean Optics XII*. SPIE. 1994. V. 2258, P. 174-183.

90. *Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Tuchin V. V.* Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm // *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2005. V. 38, № 15. P. 254
91. *Prahl S. A.* Tabulated molar extinction coefficient for hemoglobin in water // <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/summary.html>. 1999.
92. *Wang-Evers M. et al.* Assessing the impact of aging and blood pressure on dermal microvasculature by reactive hyperemia optical coherence tomography angiography // *Scientific reports*. 2021. V. 11, № 1. P. 13411.
93. *Lazaridis A. et al.* Skin microvascular function, as assessed with laser speckle contrast imaging, is impaired in untreated essential and masked hypertension // *Hypertension Research*. 2022. V. 45, № 3. P. 445-454.
94. *Park J., Choi S., Knieling F., Clingman B., Bohndiek S., Wang L. V., Kim C.* Clinical translation of photoacoustic imaging // *Nature Reviews Bioengineering*. 2025. V. 3, № 3. P. 193-212.
95. *Zhang W., Ma H., Cheng Z., Wang Z., Xiong K., Yang S.* High-speed dual-view photoacoustic imaging pen // *Optics Letters*. 2020. V. 45, № 7. P. 1599-1602.
96. *Chen J., Zhang Y., Zhu J., Tang X., Wang L.* Freehand scanning photoacoustic microscopy with simultaneous localization and mapping // *Photoacoustics*. 2022. V. 28, P. 100411.
97. *Kukk A. F., Scheling F., Panzer R., Emmert S., Roth B.* Combined ultrasound and photoacoustic C-mode imaging system for skin lesion assessment // *Scientific*. 2023. V. 13, № 1. P. 17947.
98. *Siegel A. P., Avanaki K.* The power of light and sound: optoacoustic skin imaging for diabetes progression monitoring // *Light: Science & Applications*. 2023. V. 12, № 1. P. 283.
99. *Karlas A. et al.* Multiscale optoacoustic assessment of skin microvascular reactivity in carotid artery disease // *Photoacoustics*. 2024. V. 40, P. 100660.
100. *Lin L., Wang L. V.* The emerging role of photoacoustic imaging in clinical oncology // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022. V. 19, № 6. P. 365-384.

101. *Sorg H., Tilkorn D. J., Hager S., Hauser J., Mirastschijski U.* Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts // *European surgical*. 2017. V. 58, № 1-2. P. 81-94.
102. *Stirban A.* Microvascular dysfunction in the context of diabetic neuropathy // *Current diabetes reports*. 2014. V. 14, № 11. P. 541.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- A1. *Kurnikov A., Sanin A., Ben X. L. D., Razansky D., Subochev P.* Ultrawideband sub-pascal sensitivity piezopolymer detectors // *Ultrasonics*. 2024. V. 141, P. 107349.
- A2. *Курников А. А., Павлова К. Г., Орлова А. Г., Хилов А. В., Перекатова В. В., Ковальчук А. В., Субочев П. В.* Широкополосные (100 кГц–100 МГц) ультразвуковые ПВДФ-детекторы для сканирующей оптико-акустической ангиографии с ультразвуковым разрешением // *Квантовая электроника*. – 2021. Т. 51, № 5. С. 383-388.
- A3. *Nemirova S., Orlova A., Kurnikov A., Litvinova Y., Kazakov V., Ayvazyan I., Liu Y.H., Razansky D., Subochev P.* Scanning optoacoustic angiography for assessing structural and functional alterations in superficial vasculature of patients with post-thrombotic syndrome: A pilot study // *Photoacoustics*. 2024. V. 38, P. 100616.
- A4. *Kurnikov A., Volkov G., Orlova A., Kovalchuk A., Khochenkova Y., Razansky D., Subochev P.* Fisheye piezo polymer detector for scanning optoacoustic angiography of experimental neoplasms // *Photoacoustics*. 2023. V. 31, P. 100507.
- A5. *Liu Y. H., Kurnikov A., Li W., Kazakov V., Ni R., Subochev P., Razansky D.* Sensitive ultrawideband transparent PVDF-ITO ultrasound detector for optoacoustic microscopy // *Optics Letters*. 2022. V. 47, № 16. P. 4163-4166.
- A6. *Liu Y. H., Kurnikov A., Li W., Subochev P., Razansky D.* Highly sensitive miniature needle PVDF-TrFE ultrasound sensor for optoacoustic microscopy // *Advanced Photonics Nexus*. 2023. V. 2, № 5. P. 056006.
- A7. *Kurnikov A., Prudnikov M., Voitovich D., Glyavina A., Orlova A., Sirotkina M., Liu W., Razansky D., Subochev P.* Ring-segment piezopolymer sensor optimized for cylindrical-wave detection in optical-resolution optoacoustic angiography with extended imaging depth // *Biomedical Optics Express*. 2025. V. 16., №. 10. P. 3988-4002.
- A8. *Kurnikov A., Pavlova K., Orlova A., Khilov A., Perekatova V., Kovalchuk A., Subochev P.* Wideband ultrasound PVDF detectors for raster-scan optoacoustic

angiography // European Conference on Biomedical Optics. Optica Publishing Group. 2021. P. EM3D. 1.

- A9. *Kurnikov A., Volkov G., Orlova A., Kovalchuk A., Khochenkova Y., Razansky D., Subochev P.* High Numerical Aperture Piezopolymer Detectors for Optoacoustic Imaging of Experimental Neoplasms // 2023 Asia Communications and Photonics Conference/2023 International Photonics and Optoelectronics Meetings (ACP/POEM). IEEE. 2023. P. 1-4.