

## ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫЙ УЛЬТРАЗВУК КАК ИНСТРУМЕНТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НАНОСТРУКТУРНЫЕ СИСТЕМЫ В БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЯХ

А. В. Петров

*Кафедра физики полупроводников,  
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н. Г. Чернышевского»,  
г. Саратов, Россия; arsenypetrov@gmail.com*

**Ключевые слова:** инкапсулированное лекарственное средство; интенсивный ультразвук; композитные микрокапсулы; микрокапсулы; микроконтейнеры; наноразмерные оболочки; наноразмерные структуры; полиэлектrolиты.

**Аннотация:** Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций за два последних десятилетия, касающихся исследования ультразвукового воздействия на формирование наноструктурных материалов, а также на свойства наноразмерных систем. Обсуждается механизм воздействия высокоинтенсивного ультразвука в режиме кавитации на жидкие среды. Показана существенная роль высокоинтенсивного ультразвука при производстве наноструктурных материалов. Дано описание результатов последних исследований воздействия высокоинтенсивного ультразвукового излучения на прочностные характеристики наноразмерных оболочек микрокапсул. Обобщены результаты исследований по воздействию ультразвука на скорость вскрытия микроконтейнеров с контролируемым высвобождением модельного лекарственного вещества в виде низкомолекулярных гидрофильных молекул, инкапсулированного внутри гидрофобного контейнера. Проанализированы результаты исследований совместного воздействия низкочастотного и высокочастотного ультразвука на кавитационные процессы в жидких средах. Сделаны обобщающие выводы об эффективности применений ультразвуковых технологий при производстве и исследованиях наноразмерных систем в биомедицинских технологиях.

---

### Введение

Активные исследования в области нанотехнологий и наноматериалов и повышенный интерес к их практическому использованию в последние годы обусловлены широкими возможностями, открывающимися применением наноматериалов в целом ряде областей народного хозяйства: химической, медико-биологической, технологической и др. Это сверхчувствительные диагностические нано-сенсоры [1]; средства адресной доставки лекарств в медицине [2, 3]; самовосстанавливающиеся материалы [4]; грязеотгаливающие материалы [5, 6]; нано-покрытия и протекторы коррозии [7]; тканевая инженерия [8]; методы дезинфекции питьевой воды [9].

Наиболее перспективными в последнее время оказываются задачи, лежащие на стыке наук, что позволяет применять методы, разработанные в смежных науках, проявляя, таким образом, синергетический эффект. Так, современные методы

диагностики, лечения и мониторинга многих заболеваний в современной медицине вышли на новый качественный уровень, именно благодаря достижениям в области биохимии, биомедицины и, в частности, благодаря применению нанотехнологий и наноматериалов в этих науках.

Например, в современной медицине выделяют пять основных областей применения наноматериалов и нанотехнологий: 1) доставка активных лекарственных средств; 2) новые методы и средства терапии в наноразмерном диапазоне; 3) *in vivo* диагностика; 4) *in vitro* диагностика; 5) медицинские протезы и имплантаты [10].

Создание систем адресной доставки лекарственных средств в локальную пораженную область, с последующим высвобождением этих препаратов в заданное время и в необходимой дозировке является одним из перспективных направлений развития современной медицины [2, 3]. Такой подход обещает существенным образом снизить концентрацию лекарственных препаратов в организме в целом и повысить эффективность их воздействия на пораженные участки. Особенно актуальными такие методы могут оказаться при терапии онкологических заболеваний, где токсичность применяемых лекарственных средств оказывает серьезные негативные последствия на организм в целом. Локализация терапевтического воздействия на онкологические поражения позволит снизить, а в ряде случаев, избежать необходимости хирургического вмешательства.

Важной составляющей в решении задач разработки новых наноматериалов и наноконтейнеров для доставки лекарственных средств на их основе является использование ультразвуковых (УЗ) технологий и, в частности, применение высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука – High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) [11 – 13].

### **Постановка задачи и актуальность проблемы**

Целью настоящего обзора является обобщение результатов исследований в области воздействия ультразвукового излучения на наноструктурные системы в биомедицине и смежных областях науки и технологии.

В последние годы увеличивается число публикаций, посвященных поиску материалов для разработки микро- и наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных средств. Однако, несмотря на значительное количество работ на данную тему, проблема создания таких контейнеров остается актуальной, так как к этим средствам доставки предъявляется целый ряд требований: нетоксичность, биосовместимость и биодegradация, чувствительность к средствам воздействия, позволяющим высвободить заключенные лекарственные средства и др.

Кроме систем инкапсулирования, интенсивно изучаются системы доставки лекарственных средств, с контролируемым высвобождением по требованию для уменьшения токсичности и увеличения терапевтической эффективности [14]. На сегодняшний день различные факторы внешнего воздействия, такие как вариация pH, температуры, лазерное и микроволновое излучения, использованы для изменения проницаемости оболочки и облегчения контролируемого высвобождения лекарственных препаратов [15]. Из вышеперечисленных методов лазерное излучение предполагает низкую глубину проникновения (~ 1 см), в результате чего изменение pH и температуры тела человека вызывает нежелательные побочные эффекты. Поэтому ожидается, что эти средства высвобождения будут иметь ограниченное применение для биологических и медицинских систем [16]. Микроволновое излучение предполагает большие глубины проникновения в сравнении с лазерным, тем не менее, глубинные механизмы взаимодействия лекарственных микроконтейнеров с микроволновым излучением на настоящий момент практически не изучены [17].

В то же время, ультразвук уже используется в качестве диагностического и терапевтического метода при многих заболеваниях (например, рак простаты, камни в почках и др.). В частности, HIFU, вследствие неинвазивной природы и большой глубины проникновения, находит большой интерес среди ученых – биомедиков [18], ставящих HIFU в качестве одного из самых перспективных методов контролируемого высвобождения лекарственных препаратов [19].

К настоящему времени разработано достаточно большое число ультразвукового оборудования для применения в нанотехнологиях [11 – 13, 18, 19]. Однако при создании новых технологических процессов изготовления микро- и наноконтейнеров и нанокapsул приходится находить оптимальные режимы генерации и доставки ультразвука в область воздействия на микро- и нанобъекты.

### **Механизм ультразвукового воздействия в кавитационном режиме**

Исследованию механизмов воздействия высокоинтенсивного ультразвука на состояние жидких и твердых, кристаллических и аморфных сред в разные годы посвящено большое число монографий и оригинальных публикаций [20 – 24].

Именно кавитационный режим, являющийся существенно нелинейным, оказывает наиболее эффективное воздействие на механические характеристики среды. Переход в нелинейный режим происходит при увеличении интенсивности ультразвука, когда наряду с основным тоном ультразвуковых колебаний появляются высшие гармоники и субгармоники, расширяющие спектр генерируемых волн [25].

Эффективность ультразвукового воздействия в кавитационном режиме объясняется чрезвычайно высокими значениями давления газа внутри кавитационного пузырька в воде при его схлопывании – до 100 МПа, по данным работы [20]. Этот уровень давления определяется, прежде всего, реальной прочностью воды – способностью выдерживать растягивающие напряжения, определяемые не теоретической прочностью (составляющей до 1000 МПа), а растворенными в воде газами [24]. Однако кавитационные пороги, то есть уровни интенсивностей, при которых может наступать кавитация, зависят существенным образом от многих параметров: частоты ультразвуковых колебаний, вязкости среды, газосодержания и др. Например в биологических средах с нормальным газосодержанием кавитация может возникать при плотностях акустической мощности всего  $0,3 \text{ Вт/см}^2$  [20]. При этом следует обратить внимание на тот факт, что уровни кавитационного порога при возбуждении плоскими ультразвуковыми волнами и сфокусированным ультразвуком могут существенно отличаться (на порядки) в силу того, что область воздействия плоского волнового фронта на объемную среду оказывается больше, чем область ультразвукового пучка в фокальной плоскости. Например, для возникновения кавитации в тканях мозга подопытных животных при воздействии на эти ткани сфокусированным ультразвуком, требуется плотность акустической мощности, составляющая до  $1000 \text{ Вт/см}^2$  [26].

Другой существенный фактор действия кавитационного пузырька – высокая температура, составляющая по некоторым данным  $5000 \dots 25000 \text{ К}$ , что возможно объясняется стремительным возрастанием плотности среды в период сжатия с высвобождением тепловой энергии [25, 27]. Взрыв кавитационного пузырька, занимающий около одной наносекунды, приводит к высокой скорости его охлаждения – порядка  $1000 \text{ К/с}$ . В момент взрыва высвобождается энергия, которая передается микропотокам жидкости, что приводит к их стремительному движению со скоростями, достигающими  $150 \text{ м/с}$  [28].

Обсуждаемые факторы поясняют, отчасти, разнообразие эффектов, производимым интенсивным ультразвуком на различные среды.

## Применение ультразвука при получении наноструктурных материалов

Большое внимание исследователей в последние годы уделяется использованию ультразвуковых технологий при получении наноструктурированных материалов. В работе [29] обсуждаются полученные результаты и перспективы в получении различных типов наноматериалов при использовании ультразвука, в частности, посредством адсорбции полимеров на поверхности частиц в дисперсных системах. Отмечается, что наноструктурные процессы в зоне контакта макромолекул с поверхностью частиц играют основную роль в формировании свойств дисперсной системы. Уделяется внимание эффективности использования ультразвука при получении нанодисперсного графита, как прекурсора для синтеза графена. В работе [29] делается акцент на перспективность использования ультразвуковых технологий при синтезе наночастиц гидроксиапатита кальция, который может быть использован в качестве нанобиоматериала, обладающего химической стабильностью и биосовместимостью. Указанные качества данного материала позволяют надеяться на его применение в качестве средств доставки лекарственных препаратов, а также в качестве костных имплантатов. В книге [30] описываются технологии получения наноструктурных материалов, а также особенности воздействия ультразвука на твердофазные системы, в частности, эффекты активации наноструктурных порошков мощным ультразвуком. Также обозначены области возможных применений в медицине, компьютерных технологиях и др. В работе [31] рассматриваются особенности получения наноматериалов в жидких средах, в [32] сделан вывод о том, что свойства наноструктурных материалов в первую очередь определяются типом наночастиц в тонкодисперсных системах, а также их концентрацией. Особенности формирования наночастиц при воздействии ультразвука обсуждаются в работах [28, 33]. Отмечается, что для случаев, когда молекулярный предшественник – нелетучее соединение, реакция происходит в некоторой области, окружающей кавитационный пузырек, оцениваемой в 200 нм. В работе [28] предполагается, что природа образования аморфных наночастиц при ультразвуковом воздействии объясняется тем фактом, что стремительный процесс взрыва кавитационного пузырька не позволяет расти центрам кристаллизации, и в каждом пузырьке образуются несколько таких центров. Рост этих центров ограничен взрывом [34].

Весьма интересным представляется исследование одновременного воздействия на кавитационный процесс двух видов ультразвука – низкочастотного и высокочастотного при производстве наноматериалов [35]. Показана возможность повышения активности кавитации воздействием низкочастотного (22 кГц) УЗ-излучения на кавитационную область, создаваемую высокочастотным (880 кГц) ультразвуковым полем. Предполагается, что причинами такого повышения эффективности могут быть следующие: первая – возникновение комбинационных частот, что приводит к увеличению диапазона размеров кавитационных пузырьков; вторая – большие кавитирующие пузырьки могут распадаться на мелкие фрагменты, которые являются зародышами кавитации в высокочастотном поле.

В настоящее время является актуальным направление исследований, связанное с применением сверхвысоких (гиперзвуковых) частот [36] – разработка метода контроля и управления сонохимическими реакциями посредством регистрации сонолюминисценции, возникающей на гиперзвуковых частотах в интенсивных кавитационных полях.

### Воздействие ультразвука на наноструктурные системы в биомедицине

Традиционное использование ультразвука в медицине связано, прежде всего, с диагностикой (визуализацией внутренних органов посредством ультразвуковой томографии) на частотах 1...10 МГц, а также с терапией, где используется свойство малоинтенсивного ультразвука низких частот (~ 20 кГц) преобразовываться

в тепло в глубоких биологических тканях. Сравнительно недавно HIFU нашел практическое применение при хирургических операциях, преимущественно в онкологии [13, 37]. В последнее время появляются комбинированные методы использования HIFU совместно с другими средствами терапии. В работе [38] дано описание нового метода ультразвуковой терапии злокачественных опухолей, заключающегося в сочетании с ультразвуком использованием нетоксичных нелекарственных прекурсоров, доставляемых в место локализации опухоли, где образуются агрегаты наночастиц. При воздействии ультразвука на место локализации опухоли с такими агрегатами происходит замедление ее роста, а в некоторых случаях ее полная ремиссия.

Сравнительно недавно ультразвуковые технологии нашли применение при разработке и реализации методов адресной и управляемой доставки лекарственных средств в место локализации пораженного органа. Этому направлению сегодня посвящено большое количество публикаций [2, 3, 11 – 16, 19, 39]. Ультразвуковые технологии касаются как методов синтеза нано- и микроконтейнеров для доставки, так и методов управляемого высвобождения лекарственных средств.

В работе [40] продемонстрирована возможность высвобождения инкапсулированного фотосенсибилизатора под действием низкочастотного ультразвукового излучения ( $1 \text{ Вт/см}^2$ ;  $0,89 \text{ МГц}$ ;  $5 \text{ мин.}$ ) в результате разрушения и перекристаллизации микрочастиц карбоната кальция. Полученный препарат тестировали на опухолевых тканях *in vivo* при комбинированном воздействии светового излучения и ультразвука. Установлено, что комбинированное ультразвуковое ( $0,89 \text{ МГц}$ ,  $1 \text{ Вт/см}^2$ ) и световое ( $670 \text{ нм}$ ,  $10 \text{ мВт/см}^2$ ) воздействия на перевитые опухоли печени крыс штамма PC-1, содержащие интратуморально введенные микроконтейнеры с фотосенсибилизатором, приводят к дистрофическим изменениям опухолевых клеток и появлению обширных очагов некроза, свидетельствующих о наличии выраженного повреждающего эффекта.

В работе [41] исследовались особенности вскрытия нанокомпозитных микроконтейнеров с помощью интенсивного ультразвука низкой частоты ( $18...22 \text{ кГц}$ ), где кавитационный порог достигается при сравнительно невысоких плотностях акустической мощности. Показано, что целостность и проницаемость оболочек полиэлектролитных микрокапсул зависит от длительности воздействия ультразвука, мощности и его частоты, а также от механических свойств оболочки, которые в свою очередь определяются ее толщиной и химическим составом. В работе [42] уделено внимание воздействию на нано- и микрокапсулы высококачественного ультразвука ( $\sim 1 \text{ МГц}$ ). В этих работах сделан вывод о том, что интенсивность ультразвука, требуемая для возникновения режима кавитации, возрастает с ростом частоты. В работах [41, 43] показано, что внедрение наночастиц окиси цинка в структуру оболочек микрокапсул существенным образом повышает чувствительность оболочек к воздействию ультразвука, что может быть принято во внимание при разработке микроконтейнеров для доставки лекарственных средств. В статье [44] приведены результаты использования ультразвука в качестве физического метода усиления трансдермального транспорта различных лекарственных препаратов и химических агентов, а также микро- и наночастиц. При совместном воздействии фото- и сонодинамической терапии для ряда препаратов в работах [45] продемонстрирован синергетический эффект.

Представляет интерес использование ультразвука в качестве «просветляющего» инструмента при проникновении препарата сквозь тканевые биоструктуры. В работе [46] продемонстрировано влияние УЗ на более глубокое проникновение суспензии золотых наноблобков в дерму и равномерное распределение в ней. Золотые наноблобки имеют низкую токсичность и высокий коэффициент поглощения и рассеяния в области «окна прозрачности» биотканей, поэтому являются удобным наноматериалом для многих тестовых исследований.

В исследованиях [47] приводятся результаты высвобождения модельных препаратов (хлористого натрия NaCl и родамина Б RhB), инкапсулированных в микроконтейнеры на основе полимолочной кислоты, в течение короткого времени воздействия (~ 10 с) при плотности мощности УЗ-колебаний ~ 4 Вт/см<sup>2</sup>.

Работа [48] направлена на исследование воздействия высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука на разрушение наноструктурных оболочек полиэлектролитных микрокапсул состава (ПАА/ПСС)<sub>5</sub> (полиаллиламина гидрохлорид)/(полистиролсульфонат натрия)<sub>5</sub>, а также нанокомпозитных микрокапсул, (ПАА/ПСС)<sub>2</sub>/(ПАА/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)(ПАА/ПСС)<sub>2</sub>, в состав оболочки которых входят микрокапсулы магнетита. Оценка последствия действия ультразвука методом конфокальной микроскопии показала, что композитные капсулы, содержащие в оболочке наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, более чувствительны к ультразвуковому воздействию, что подтверждает имеющиеся литературные данные о воздействии УЗ на микрокапсулы, содержащие в оболочке неорганические наночастицы.

### Заключение

Представленные в обзоре обобщения результатов исследований за последние два десятилетия отражают основные тенденции развития ультразвуковых технологий применительно к производству и изучению наноструктурных систем в части их ориентирования на использование в биомедицинских технологиях.

Результаты обзора могут быть использованы при разработке новых систем доставки лекарственных средств с управляемым высвобождением методом высокочастотного сфокусированного ультразвука.

### Список литературы

1. Protein Biosensors Based on Biofunctionalized Conical Gold Nanotubes / Z. Siwy [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127. – P. 5000–1.
2. Self-Propelled Polymer-Based Multilayer Nanorockets for Transportation and Drug Release / Z. Wu [et al.] // Angew. Chemie. – 2013. – Vol. 125. – P. 7138 – 7141.
3. Autonomous Movement of Controllable Assembled Janus Capsule Motors / Y. Wu [et al.] // ACS Nano. – 2012. – Vol. 6. – P. 10910 – 10916.
4. Skorb, E. V. Ultrasonic Cavitation at Solid Surfaces / E. V. Skorb, H. Möhwald // Adv. Mater. – 2013. – Vol. 25, P. 5029 – 5043.
5. Influence of Polyelectrolyte Multilayer Coating on the Degree and Type of Biofouling in Freshwater Environment / J. Frueh [et al.] // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2014. – Vol. 14. – P. 4341 – 4350.
6. Callow, J. A. Trends in the Development of Environmentally Friendly Fouling-Resistant Marine Coatings / J. A. Callow, M. E. Callow // Nat. Commun. – 2011. – Vol. 2, No. 244. – P. 315.
7. Nanocontainer - Based Anticorrosive Coatings: Effect of the Container Size on the Self - Healing Performance / D. Borisova [et al.] // Adv. Funct. Mater. – 2013. – Vol. 12. – P. 3799 – 3812.
8. Faraji, A. H. Nanoparticles in Cellular Drug Delivery / A. H. Faraji, P. Wipf // Bioorganic Med. Chem. – 2009. – Vol. 17. – P. 2950 – 2962.
9. Silver Nanoparticle-Alginate Composite Beads for Point-of-use Drinking Water Disinfection / S. Lin [et al.] // Water Research. – 2013. – Vol. 47. – P. 3959 – 3965.
10. Применение нанотехнологий в отраслях медицины [Электронный ресурс] // Refleader.ru. – Режим доступа : <http://refleader.ru/jgeqasyfsujgyfs.html> (дата обращения: 30.11.2018).

11. Gao, H. Composite Silica Nanoparticle/Polyelectrolyte Microcapsules with Reduced Permeability and Enhanced Ultrasound Sensitivity / H. Gao, D. Wen, G. B. Sukhorukov // *J. Mater. Chem.* – 2015. – No. 3 (9). – P. 1888 – 1897.
12. Yi, Q. Externally Triggered Dual Function of Complex Microcapsules / Q. Yi, G. B. Sukhorukov // *ACS Nano.* – 2013. – No. 7 (10). – P. 8693 – 8705.
13. Evaluation of Superparamagnetic Iron Oxide-Polymer Composite Microcapsules for Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Cancer Surgery / Y. Sun [et al.] // *BMC Cancer.* – 2014. – No. 14. – P. 800.
14. Timko, B. P. Remotely Triggerable Drug Delivery Systems / B. P. Timko, T. Dvir, D. S. Kohane // *Adv. Mater.* – 2010. – No. 22. – P. 4925 – 4943.
15. Emerging Applications of Stimuli-Responsive Polymer Materials / M. C. Stuart [et al.] // *Nat. Mater.* – 2010. – No. 9. – P. 101 – 113.
16. Bifunctional Ultraviolet / Ultrasound Responsive Composite TiO<sub>2</sub> / Polyelectrolyte Microcapsules / H. Gao [et al.] // *Nanoscale.* – 2016. – No. 8. – P. 5170 – 5180.
17. Effect of Microwave Radiation on Polymer Microcapsules Containing Inorganic Nanoparticles / D. A. Gorin [et al.] // *Tech. Phys. Lett.* – 2006. – No. 32. – P. 70 – 72.
18. Progress of Nanoscience in China / M. Ma [et al.] // *Adv. Mater.* – 2014. – No. 26. – P. 7378 – 7385.
19. Perfluorohexane Encapsulated Mesoporous Silica Nanocapsules as Enhancement Agents for Highly Efficient High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) / X. Wang [et al.] // *Adv. Mater.* – 2012. – No. 24. – P. 785 – 791.
20. Хилл, К. Ультразвук в медицине. Физические основы применения / К. Хилл, Дж. Бембер, Г. Тер Хаар ; пер с англ. – М. : Физматлит, 2008. – 544 с.
21. Флинн, Г. Физика акустической кавитации в жидкостях // *Физическая акустика.* – М. : Мир, 1967. – Т. 1. – С. 7 – 138.
22. Перник, А. Д. Проблемы кавитации / А. Д. Перник. – Л. : Судостроение, 1966. – 439 с.
23. Leighton, T. G. *The Acoustic Bubble* / T. G. Leighton. – London : Academic Press, 1994. – 613 p.
24. Сиротюк, М. Г. Акустическая кавитация / М. Г. Сиротюк. – М. : Наука, 2008. – 271 с.
25. Subharmonic Emission as an Indicator of Ultrasonically-Induced Biological Damage / Morton K. I. [et al.] // *Ultrasound in Med. and Biol.* – 1983. – Vol. 9, No. 6. – P. 629 – 633.
26. Гаврилов, Л. П. О физическом механизме разрушения биологических тканей с помощью фокусированного ультразвука / Л. П. Гаврилов // *Акуст. журн.* – 1974. – Т. 20, № 1. – С. 27 – 32.
27. Margulis, M. A. *Sonochemistry and Cavitation* / M. A. Margulis. – London : Gordon&Breach, 1996. – 611 p.
28. Geganken, A. Using Sonochemistry for the Fabrication of Nanomaterials / A. Geganken // *Ultrasonics Sonochemistry.* – 2004. – Vol. 11, No. 2. – P. 47 – 55.
29. Синтез наноматериалов с контролируемыми свойствами с помощью ультразвука [Электронный ресурс] / Н. А. Булычев [и др.] // *Нанотехнологическое общество России.* – Режим доступа : <http://www.nts.info/science/library/2946.htm> (дата обращения: 30.11.2018)
30. Эффекты мощного ультразвукового воздействия на структуру и свойства наноматериалов / О. Л. Хасанов [и др.]. – Изд-во Томского политехнического университета, 2008. – 149 с.
31. Mason, T. J. *Applied Sonochemistry: Used of Power Ultrasound in Chemistry and Processing* / T. J. Mason, J. P. Lorimer. – Willey, 2002. – 314 p.
32. Aluminium Based Nanostructured Composite Coatings: Processing, Microstructures and Wear Behavior / A. Agarwal, K. Rea, S. Wannaparhun [et al.] // *Surface Engineering in Materials Science.* – 2003. – P. 81 – 89.

33. Suslick, K. S. Sonochemical hot Spot / K. S. Suslick, D. A. Hammerton, R. E. Cline // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – Vol. 108. – P. 5641 – 5642.
34. Нови, А. А. Применение ультразвука при производстве наноматериалов [Электронный ресурс] / А. А. Нови // Ультразвуковая техника – Инлаб. – Режим доступа : <http://utinlab.ru/articles/primenenie-ultrazvuka-pri-proizvodstvenanomaterialov> (дата обращения: 30.11.2018).
35. Ланин, В. Л. Применение ультразвуковых эффектов в жидких средах для получения наноматериалов / В. Л. Ланин, Н. В. Дежкунов, А. В. Котухов // *Электронная обработка материалов.* – 2010. – № 3. – С. 28 – 35.
36. Высокоинтенсивная фокусирующая ультразвуковая абляция в лечении гормонорезистентного локализованного и местораспространенного рака предстательной железы / Л. В. Шаплыгин [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. – № 2. – С. 18 – 21.
37. Chaussy, C. G. Local Recurrence of Prostate Cancer after Curative Therapy HIFU (Ablatherm) as a Treatment Option / C. G. Chaussy, S. Thuroff, T. Bergsdorf // *Der Urologie A.* – 2006. – Vol. 45(10). – P. 1271 – 1275.
38. Ультразвуковая наномедицина в аспекте терапии онкологических заболеваний [Электронный ресурс] / А. П. Николаев [и др.] // Исследовательская компания «Abercade». – Режим доступа : <http://www.abercade.ru/research/analysis/2904.html> (дата обращения: 30.11.2018).
39. Polyelectrolyte Microcapsules for Biomedical Application / B. G. De Geest [et al.] // *Soft Matter.* – 2009. – No. 5. – P. 282 – 291.
40. Calcium Carbonate Microparticles Containing a Photosensitizer Photoses: Preparation, Ultrasound Stimulated Dye Release, and in Vivo Application / Y. I. Svenskaya [et al.] // *Nanotechnologies in Russia.* – 2014. – Vol. 9, No. 7-8. – P. 398 – 409.
41. Atomic Force Microscopy Characterization of Ultrasound-Sensitive Nanocomposite Microcapsules / N. A. Kolesnikova [et al.] // *Nanotechnologies in Russia.* – 2008. – Vol. 3, No. 9-10. – P. 560 – 569.
42. Mason, T. J. New Evidence for the Inverse Dependence of Mechanical and Chemical Effects on the Frequency of Ultrasound / T. J. Mason, A. J. Coblay, J. E. Graves // *Ultrason. Sonochem.* – 2011. – No. 18. – P. 226 – 230.
43. Schukin, D. G. Ultrasonically Induced Opening of Polyelectrolyte Microcontainers / D. G. Schukin, D. A. Gorin, H. Mohwald // *Langmuir.* – 2006. – No. 22. – P. 7400 – 7404.
44. Lavon, I. Ultrasound and Transdermal Drug Delivery / I. Lavon, J. Kost // *Drug Discovery Today.* – 2004. – No. 9. – P. 670 – 676.
45. Combination Effect of Photodynamic and Sonodynamic Therapy on Experimental Skin Squamous Cell Carcinoma in CH/HeN Mice / Z. H. Jin [et al.] // *The Journal of Dermatology.* – 2000. – No. 27. – P. 294 – 306.
46. Сравнительное исследование физического, химического и мультимодального подходов к усилению транспорта наночастиц в коже с модельным дерматитом / Э. А. Генина [и др.] // *Российские нанотехнологии.* – 2014. – Т. 9, № 9-10. – С. 87 – 95.
47. Polylactic Acid Nano- and Microchamber Arrays for Encapsulation of Small Hydrophilic Molecules Featuring Drug Release Via High Intensity Focused Ultrasound / M. Gai [et al.] // *Nanoscale.* – 2017. – Vol. 9, No. 21. – P. 7063 – 7070. doi:10.1039/c7nr01841j
48. Воздействие высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука на модельные фантомы биотканей и на композитные микрокапсулы с наноразмерными оболочками / А. В. Петров [и др.] // *Вестн. Тамб. гос. техн. ун-та.* – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 539 – 549. doi: 10.17277/vestnik.2018.03.pp.539-549

# High Intensity Ultrasound as a Tool to Influence Nanostructure Systems in Biomedical Technologies

A. V. Petrov

*Department of Semiconductor Physics, N. G. Chernyshevsky Saratov National Research State University, Saratov, Russia; arsenypetrov@gmail.com*

**Keywords:** encapsulated drug; intense ultrasound; composite microcapsules; microcapsules; microcontainers; nano-sized shells; nanoscale structures; polyelectrolytes.

**Abstract:** A review of domestic and foreign publications over the past two decades concerning the study of ultrasonic effects on the formation of nanostructured materials, as well as on the properties of nanoscale systems, has been made. The mechanism of the effect of high-intensity ultrasound in the cavitation mode on liquid media is discussed. The significant role of high-intensity ultrasound in the production of nanostructured materials is shown. The results of recent studies of the effects of high-intensity ultrasound on the strength characteristics of nanoscale shells of microcapsules are described. The results of studies on the effect of ultrasound on the rate of opening microcontainers with controlled release of a model drug substance in the form of low-molecular hydrophilic molecules encapsulated inside a hydrophobic container are summarized. The results of studies on the joint effects of low-frequency and high-frequency ultrasound on cavitation processes in liquid media are discussed. General conclusions on the effectiveness of ultrasonic technologies in the production and research of nanoscale systems in biomedical technologies are made.

## References

1. Siwy Z., Trofin L., Kohli P., Baker L.A., Trautmann C., Martin C.R. Protein Biosensors Based on Biofunctionalized Conical Gold Nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127, pp. 5000-1.
2. Wu Z., Wu Y., He W., Lin X., Sun J., He Q. Self-Propelled Polymer-Based Multilayer Nanorockets for Transportation and Drug Release, *Angew. Chemie.*, 2013, vol. 125, pp. 7138-7141.
3. Wu Y., Wu Z., Lin X., He Q., Li J. Autonomous Movement of Controllable Assembled Janus Capsule Motors, *ACS Nano*, 2012, vol. 6, pp. 10910-10916.
4. Skorb E.V., Möhwald H. Ultrasonic Cavitation at Solid Surfaces, *Adv. Mater.*, 2013, vol. 25, pp. 5029-5043.
5. Frueh J., Gai M., Yang Z., He Q. Influence of Polyelectrolyte Multilayer Coating on the Degree and Type of Biofouling in Freshwater Environment, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2014, vol. 14, pp. 4341-4350.
6. Callow J.A., Callow M.E. Trends in the Development of Environmentally Friendly Fouling-Resistant Marine Coatings, *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, no. 244, p. 315.
7. Borisova D., Akçakayıran D., Schenderlein M., Möhwald H., Shchukin D.G. Nanocontainer - Based Anticorrosive Coatings: Effect of the Container Size on the Self - Healing Performance, *Adv. Funct. Mater.*, 2013, vol. 12, pp. 3799-3812.
8. Faraji A.H., Wipf P. Nanoparticles in Cellular Drug Delivery, *Bioorganic Med. Chem.*, 2009, vol. 17, pp. 2950-2962.
9. Lin S., Huang R., Cheng Y., Liu J., Lau B.L.T., Wiesner M.R. Silver Nanoparticle-Alginate Composite Beads for Point-of-use Drinking Water Disinfection, *Water Research.*, 2013, vol. 47, pp. 3959-3965.
10. <http://refleader.ru/jgeqasyfsujgyfs.html> (accessed 30 November 2018).

11. Gao H., Wen D., Sukhorukov G.B. Composite Silica Nanoparticle / Polyelectrolyte Microcapsules with Reduced Permeability and Enhanced Ultrasound Sensitivity, *J. Mater. Chem.*, – 2015, no. 3 (9), pp. 1888-1897.
12. Yi Q., Sukhorukov G.B. Externally Triggered Dual Function of Complex Microcapsules, *ACS Nano*, 2013, no. 7 (10), pp. 8693-8705.
13. Sun Y., Zheng Y., Li P., Wang D., Niu Ch., Gong Yu., Huang R., Wang Zh., Ran H. Evaluation of Superparamagnetic Iron Oxide-Polymer Composite Microcapsules for Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Cancer Surgery, *BMC Cancer*, 2014, no. 14, p. 800.
14. Timko B.P., Dvir T., Kohane D.S. Remotely Triggerable Drug Delivery Systems, *Adv. Mater.*, 2010, no. 22, pp. 4925-4943.
15. Stuart M.C., Huck W.T.S., Genzer J., Müller M., Ober C., Stamm M., Sukhorukov G.B., Szleifer I., Tsukruk V.V, Urban M., Winnik F., Zauscher S., Luzinov I., Minko S. Emerging Applications of Stimuli-Responsive Polymer Materials, *Nat. Mater.*, 2010, no. 9, pp. 101-113.
16. Gao H., Wen D., Tarakina N.V., Liang J., Bushby A.J., Sukhorukov G.B. Bifunctional Ultraviolet / Ultrasound Responsive Composite TiO<sub>2</sub> / Polyelectrolyte Microcapsules, *Nanoscale*, 2016, no. 8, pp. 5170-5180.
17. Gorin D.A., Shchukin D.G., Mikhailov A.I., Köhler K., Sergeev S.A., Portnov S.A., Taranov I.V., Kislov V.V., Sukhorukov G.B. Effect of Microwave Radiation on Polymer Microcapsules Containing Inorganic Nanoparticles, *Tech. Phys. Lett.*, 2006, no. 32, pp. 70-72.
18. Ma M., Xu H.X., Chen H.R., Jia X.Q., Zhang K., Wang Q., Zheng S.G., Wu R., Yao M.H., Cai X.J., Li F.Q., Shi J.L. Progress of Nanoscience in China, *Adv. Mater.*, 2014, no. 26, pp. 7378-7385.
19. Wang X., Chen H., Chen Y., Ma M., Zhang K., Li F., Zheng Y., Zeng D., Wang Q., Shi J. Perfluorohexane Encapsulated Mesoporous Silica Nanocapsules as Enhancement Agents for Highly Efficient High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), *Adv. Mater.*, 2012, no. 24, pp. 785-791.
20. Khill K., Bember Dzh., Ter Khaar G. *Ul'tazvuk v meditsine. Fizicheskiye osnovy primeneniya* [Ultrasound in medicine. Physical bases of application], Moscow: Fizmatlit, 2008, 544 p. (In Russ.)
21. Flinn G. *Fizika akusticheskoy kavitatsii v zhidkostyakh*, Fizicheskaya akustika [Physical acoustics], Moscow: Mir, 1967, vol. 1, pp. 7-138. (In Russ.)
22. Pernik A.D. *Problemy kavitatsii* [Cavitation problems], Leningrad: Sudostroyeniye, 1966, 439 p. (In Russ.)
23. Leighton T.G. *The Acoustic Bubble*, London: Academic Press, 1994, 613 p.
24. Sirotyuk M.G. *Akusticheskaya kavitatsiya* [Acoustic cavitation], Moscow: Nauka, 2008, 271 p. (In Russ.)
25. Morton K.I., Ter Haar G.R., Stratford I.J., Hill C.R. Subharmonic Emission as an Indicator of Ultrasonically-Induced Biological Damage, *Ultrasound in Med. and Biol.*, 1983, vol. 9, no. 6, pp. 629-633.
26. Gavrilov L.R. [On the physical mechanism of destruction of biological tissues with the help of focused ultrasound], *Akust. zhurn.*, 1974, vol. 20, no. 1, pp. 27-32. (In Russ.)
27. Margulis M.A. *Sonochemistry and Cavitation*, London: Gordon&Breach, 1996, 611 p.
28. Geganken A. Using Sonochemistry for the Fabrication of Nanomaterials, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2004, vol. 11, no. 2, pp. 47-55.
29. <http://www.ntsrf.info/science/library/2946.htm> (accessed 30 November 2018)
30. Khasanov O.L., Dvilis E.S., Polissadova V.V., Zykova A.P. *Effekty moshchnogo ul'trazvukovogo vozdeystviya na strukturu i svoystva nanomaterialov* [Effects of powerful ultrasonic influence on the structure and properties of nanomaterials], Izdatel'stvo Tomskogo politekhnicheskogo universiteta, 2008, 149 p. (In Russ.)

31. Mason T.J., Lorimer J.P. *Applied Sonochemistry: Used of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley, 2002, 314 p.
32. Agarwal A., Rea K, Wannaparhun S. [et al.] Aluminium Based Nanostructured Composite Coatings: Processing, Microstructures and Wear Behavior, *Surface Engineering in Materials Science*, 2003, P. 81-89.
33. Suslick K.S., Hammerton D.A., Cline R.E. Sonochemical hot Spot, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, vol. 108, pp. 5641-5642.
34. <http://utinlab.ru/articles/primenenie-ultrazvuka-pri-proizvodstve-nanomaterialov> (accessed 30 November 2018).
35. Lanin V. L., Dezhkunov N.V., Kotukhov A.V. [The use of ultrasonic effects in liquid media for the production of nanomaterials], *Elektronnaya obrabotka materialov* [Electronic processing of materials], 2010, no. 3, pp. 28-35. (In Russ.)
36. Shaplygin L.V., Solovov V. A., Vozdvizhenskiy M. O., Fesenko D. V., Kopylov A. V. [High-intensity focused ultrasound ablation in the treatment of hormone resistant localized and localized prostate cancer], *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* [Siberian Journal of Oncology], 2012, no. 2, pp. 18-21. (In Russ., abstract in Eng.)
37. Chaussy C.G., Thuroff S., Bergsdorf T. Local Recurrence of Prostate Cancer after Curative Therapy HIFU (Ablatherm) as a Treatment Option, *Der Urologe A.*, 2006, vol. 45(10), pp. 1271-1275.
38. <http://www.abercade.ru/research/analysis/2904.html> (accessed 30 November 2018).
39. De Geest B.G., De Koker S., Sukhorukov G.B., Kreft O., Parak W.J., Skirtach A.G., Demeester J., De Smedt S.C., Hennink W.E. Polyelectrolyte Microcapsules for Biomedical Application, *Soft Matter.*, 2009, no. 5, pp. 282-291.
40. Svenskaya Y.I., Navolokin N.A, Buchaskaya A.B., Terentyuk G.S., Kuz'mina A.O., Burashnikova M.M., Maslyakova G.N., Lukyanets E.A., Gorin D.A. Calcium carbonate microparticles containing a photosensitizer photoses: Preparation, ultrasound stimulated dye release, and in vivo application, *Nanotechnologies in Russia*, 2014, vol. 9, no. 7-8, pp. 398-409.
41. Kolesnikova N.A., Khlebtsov B.N., Shchukin D.G., Gorin D.A. Atomic Force Microscopy Characterization of Ultrasound-Sensitive Nanocomposite Microcapsules, *Nanotechnologies in Russia*, 2008, vol. 3, no. 9-10, pp. 560-569.
42. Mason T.J., Coblay A.J., Graves J.E. New Evidence for the Inverse Dependence of Mechanical and Chemical Effects on the Frequency of Ultrasound, *Ultrason. Sonochem.*, 2011, no. 18, pp. 226-230.
43. Schukin D.G., Gorin D.A., Mohwald H. Ultrasonically Induced Opening of Polyelectrolyte Microcontainers, *Langmuir*, 2006, no. 22, pp. 7400-7404.
44. Lavon I., Kost J. Ultrasound and Transdermal Drug Delivery, *Drug Discovery Today*, 2004, no. 9, pp. 670-676.
45. Jin Z.H., Miyoshi N., Ishiguro K., Umemura S., Kawabata K., Yumita N., Sakata I., Takayoka K., Udagawa T., Nakajima S., Tajiri H., Ueda K., Fukuda M., Rumakiri M. Combination Effect of Photodynamic and Sonodynamic Therapy on Experimental Skin Squamous Cell Carcinoma in CH/HeN Mice, *The Journal of Dermatology*, 2000, no. 27, pp. 294-306.
46. Genina E.A., Terentyuk G.S., Bashkatov A.N., Mikheyeva N.A., Kolesnikova Ye.A., Basko M.V., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V. [Comparative study of physical, chemical and multimodal approaches to enhancing the transport of nanoparticles in the skin with model dermatitis], *Rossiyskiye nanotekhnologii* [Russian Nanotechnologies], 2014, vol. 9, no. 9-10, pp. 87-95. (In Russ., abstract in Eng.)
47. Gai M., Frueh J., Tao T., Petrov A.V., Petrov V.V., Shesterikov E.V., Sukhorukov G.B. Polylactic Acid Nano- and Microchamber Arrays for Encapsulation of Small Hydrophilic Molecules Featuring Drug Release Via High Intensity Focused Ultrasound, *Nanoscale*, 2017, vol. 9, no. 21, pp. 7063-7070, doi:10.1039/c7nr01841j

48. Petrov A.V., Voronin D.V., Inozemtseva O.A., Petrov V.V., Gorin D.A. [Effect of high-intensity focused ultrasound on model phantoms of biotissues and on composite microcapsules with nanoscale envelopes], *Transactions of the Tambov State Technical University*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 539-549, doi: 10.17277/vestnik.2018.03.pp.539-549 (In Russ., abstract in Eng.)

---

### **Hochintensiver Ultraschall als Schlaginstrument auf Nanostruktursysteme in biomedizinischen Technologien**

**Zusammenfassung:** Es ist eine Übersicht der in- und ausländischen Publikationen in den letzten zwei Jahrzehnten über die Untersuchungen der Auswirkungen von Ultraschall auf die Bildung nanostrukturierter Materialien sowie über die Eigenschaften nanoskaliger Systeme durchgeführt. Der Mechanismus des Einflusses des hochintensiven Ultraschalls im Kavitationszustand auf flüssige Medien wird diskutiert. Es ist die wesentliche Rolle des hochintensiven Ultraschalls bei der Herstellung nanostrukturierter Materialien gezeigt. Die Ergebnisse der neuesten Studien über die Auswirkungen des hochintensiven Ultraschalls auf die Festigkeitseigenschaften der Nanoschalen von Mikrokapseln sind beschrieben. Es sind die Ergebnisse der Forschung der Wirkung des Ultraschalls auf die Geschwindigkeit der Öffnung von Mikrobehältern mit kontrollierter Freisetzung einer Modellarzneimittelsubstanz in Form niedermolekularer hydrophiler Moleküle, die in einem hydrophoben Behälter eingekapselt sind, zusammengefasst. Die Ergebnisse der Studien zur gemeinsamen Auswirkung von Niederfrequenz- und Hochfrequenzultraschall auf Kavitationsprozesse in flüssigen Medien werden diskutiert. Es sind allgemeine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der Anwendungen von Ultraschalltechnologien bei der Herstellung und Erforschung nanoskaliger Systeme in biomedizinischen Technologien gezogen.

---

### **Échographie à haute intensité en tant qu'instrument d'impact sur les systèmes de nanostructure dans les technologies biomédicales**

**Résumé:** Sont examinées des publications nationales et étrangères des deux dernières décennies concernant l'étude des effets ultrasoniques sur la formation des matériaux nanostructurels et les propriétés des systèmes nano-dimensionnels. Est discuté le mécanisme de l'exposition à l'échographie à haute intensité en mode de cavitation sur les milieux liquides. Est montré le rôle essentiel de l'échographie à haute intensité dans la production de matériaux nanostructuraux. Sont décrits les résultats des dernières études concernant les effets du rayonnement ultrasonique à haute intensité sur les caractéristiques de résistance des membranes nano-dimensionnelles des microcapsules. Sont résumés les résultats de la recherche. Sont présentées les conclusions générales sur l'efficacité des applications de la technologie ultra-sonore dans la production et la recherche des systèmes nanométriques dans les technologies biomédicales.

---

**Автор:** *Петров Арсений Владимирович* – аспирант кафедры физики полупроводников, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов, Россия.

**Рецензент:** *Кочубей Вячеслав Иванович* – доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов, Россия.