

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Е.С. Ли

mmiracle.in@gmail.com

Н.В. Беликов

aneox@list.ru

SPIN-код: 6876-952

Е.Д. Скалеух

lizackaleux@gmail.com

МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

Одна из основных проблем на пути внедрения новых лекарственных средств в клиническую практику — сложность доставки препарата в целевые клетки. Стремительно возрастает роль ультразвука в доставке терапевтических агентов, включая генетический материал, белки и химиотерапевтические агенты. Поскольку ультразвуковое воздействие представляет собой широкодоступный и относительно недорогой метод, такую доставку лекарственных средств можно считать перспективным подходом к лечению некоторых заболеваний. В работе рассмотрены методы ультразвуковой доставки различных лекарственных веществ и принципы, лежащие в их основе, составлена их классификация по типу молекул и рассмотрены некоторые органы и ткани с точки зрения возможностей и перспектив применения ультразвуковой импрегнации.

Ключевые слова: ультразвук, адресная доставка лекарств, кавитация, химиотерапия, доставка белков, доставка генотерапевтических препаратов, газонаполненные микропузырьки, наноносители

Введение. Преимущества использования ультразвука в качестве инструмента для доставки лекарств включают в себя снижение системной дозы препарата и токсичности, а также обеспечение возможности проникновения макромолекул в ткани [1]. Более того, ультразвук позволяет передавать энергию неинвазивно через кожу. Этот метод характеризуется отсутствием боли, а также возможностью контролировать доставку лекарства в реальном времени. В данной статье рассмотрена роль ультразвука в осуществлении доставки лекарственных средств, таких как генотерапевтические препараты, белки и химиотерапевтические препараты.

Кавитирующие под воздействием волн давления газонаполненные пузырьки создают временные поры, увеличивая проницаемость тканей для лекарственного препарата в целевой области. Присоединение генотерапевтических препаратов к таким газонаполненным носителям позволяет высвобождать их в целевой области. Ультразвуковая доставка белков получила наибольшее распространение в трансдермальном введении инсулина благодаря обратимому разрушению структуры рогового слоя, что делает воз-

возможным проникновением крупных молекул белка. Ультразвук также способствует высвобождению вещества в патологической области и повышает проницаемость клеточных мембран и капилляров, что позволяет снизить системную дозу и побочные эффекты применения химиотерапевтических препаратов.

Подобно свету, ультразвуковые волны могут быть сфокусированы, отражаются и преломляются при распространении. Подходящие параметры воздействия сильно зависят от материала, через который проходит волна. Определение этих параметров, в свою очередь, важно при проектировании ультразвукового медицинского оборудования. В работе рассмотрены некоторые исследования доставки лекарственных веществ в различные органы и ткани, указаны параметры ультразвукового воздействия.

Доставка генотерапевтических препаратов. Сложность доставки препаратов данного типа заключается в необходимости высвобождения генетического материала исключительно в целевой области. При этом генотерапевтический препарат, представляющий собой ДНК (или РНК), должен попасть в патологическую область прежде, чем он будет разрушен дезоксирибонуклеазой или перенесен кровью в другие ткани.

Для усиления эффекта генотерапевтические препараты вводят вместе с зональными микропузырьками в свободном состоянии или связанным с поверхностью пузырьков. Обычно они инкапсулированы в белковую, липидную или полимерную оболочку, стабилизированные от растворения и вводятся внутривенно [2]. Эти вещества играют роль ультразвуковых контрастных веществ и облегчают доставку препарата благодаря образованию временных пор в клеточной мембране под воздействием ультразвука [3]. Схематичное изображение различных форм доставки ДНК представлено на рис. 1.

Высокая локальная концентрация достигается в результате высвобождения гена из пузырьков сфокусированным ультразвуком в непосредственной близости от целевых сосудов и клеток, в то время как плазмиды, находящиеся в других областях организма, не могут проникнуть в клетки и ткани и будут разрушены.

Доставка белков. Белки легко денатурируют под воздействием теплоты или при перемешивании и часто претерпевают структурные изменения под воздействием воды и органических растворителей. Они плохо проникают через твердые тела и большинство гелей.

Согласно современной теории [4], кавитация открывает обратимые каналы в липидных бислоях рогового слоя кожи и обеспечивает прямой транспорт белков. Электронная микроскопия кожи, подвергнутой воздействию низкочастотного ультразвука, показала удаление поверхностных клеток и об-

разование крупных пор (около 20 мкм), достаточно больших для переноса макромолекул [5].

Во время низкочастотного сонофореза кавитация преимущественно индуцируется в связующей среде (жидкости, находящейся между ультразвуковым преобразователем и кожей) [6]. Проницаемость кожи увеличивается с уменьшением частоты и увеличением времени воздействия и интенсивности, на основании чего был сделан вывод об определяющей роли инерционной кавитации в данном процессе [4].

Большинство исследований доставки белка составляет изучение транспорта регуляторных гормонов [7–9], в том числе инсулина (молекулярная масса примерно 5000 а. е. м.) [10] и интерферона (молекулярная масса примерно 17 000 а. е. м.) [9]. Было показано [11, 10], что низкочастотный ультразвук (20...100 кГц) гораздо эффективнее усиливает проницаемость кожи, по сравнению с терапевтическим ультразвуком (1...3 МГц). Исследование [10] демонстрирует влияние ультразвука частотой 20 кГц на проницаемость кожи для инсулина, интерферона гамма и эритропоэтина (молекулярная масса примерно 48 000 а. е. м) *in vitro* и для инсулина при тех же параметрах воздействия *in vivo*. Однако, несмотря на отсутствие негативных эффектов низкочастотного ультразвука, согласно исследованию [10], необходимо дальнейшее изучение безопасности сонофореза и определение параметров воздействия.

Доставка химиотерапевтических препаратов. Системная химиотерапия является основным методом лечения широкого спектра онкологических заболеваний, однако отсутствие чувствительности опухоли к химиотерапии хорошо документировано при многих видах рака [12]. Основным препятствием для распространения противоопухолевых агентов к месту опухоли является плохо организованная сосудистая сеть опухоли, неравномерный кровоток и высокое интерстициальное давление в опухолевой ткани [13]. Препараты, применяемые для химиотерапии, токсичны для быстро обновляющихся клеток, что сильно снижает качество жизни пациента.

Многие из малых молекул, использующихся в традиционной химиотерапии, имеют плохую растворимость в воде, что приводит к широкому объему распределения препарата по всему организму [14]. Таким образом, эти агенты имеют низкий терапевтический индекс с узким окном концентрации между токсичностью и терапевтическим эффектом. Ультразвуковая адресная доставка поможет избежать значительного числа побочных эффектов путем снижения концентрации препарата в здоровых тканях. Целевое воздействие на опухолевую ткань позволит, напротив, повысить концентрацию молекул в патологических тканях и добиться более высокого терапевтического эффекта.

Носители, предназначенные для инкапсуляции молекул лекарств в оболочку, называются нанокapsулами, а те, в которых молекулы лекарств встроены и распределены в полимерной матрице, — наносферами (рис. 1).

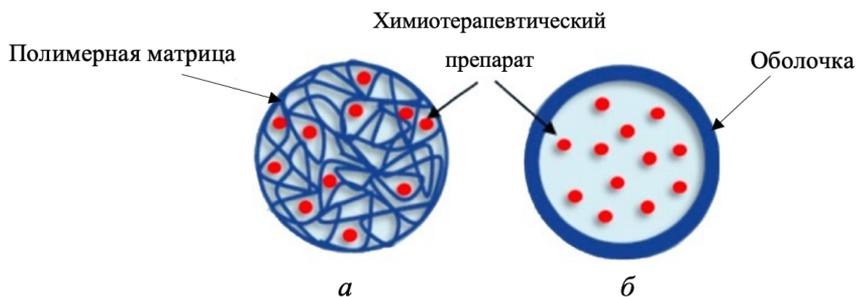


Рис. 1. Схематическое изображение наночастиц, инкапсулирующих лекарственные препараты [13]:
а — наносферы; б — нанокapsулы

Размер наночастиц играет решающую роль в их распределении *in vivo* [15, 16]. В то время как частицы размером менее 5 нм быстро выводятся из крови [17], частицы размером более 220 нм обычно накапливаются в печени, селезенке и костном мозге [18]. Большинство продуктов, применяемых в клинической практике, имеют размеры около 60...200 нм [19]. Это связано с размерами капилляров, по которым носители доставляются в целевую область [15].

Важными характеристиками наночастиц являются длительный период полураспада, биосовместимость и безопасность, эффективная доставка лекарства в целевые места в организме и отсутствие иммуногенности [20]. Наночастицы могут быть органическими по своей природе (мицеллы, липосомы и дендримеры [21]) или состоять из неорганических материалов (мезопористый кремнезем, суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, углеродные нанотрубки, наночастицы золота, металлоорганические каркасы и квантовые точки) [13].

Неорганические носители часто являются токсичными для организма, многие из них не биоразлагаемые (наночастицы золота, углеродные нанотрубки) или сложны в изготовлении (наночастицы золота и оксида железа).

Среди органических носителей наиболее успешными клиническими продуктами на сегодняшний день являются липидные наночастицы, такие как липосомы [13]. К их недостаткам относятся возможная гиперчувствительность организма и дороговизна изготовления. Мицеллы, в свою очередь,

могут быть использованы только для липофильных препаратов, имеют малую вместимость, склонность к быстрому высвобождению.

В качестве носителей, аналогично доставке генотерапевтических препаратов, могут быть использованы микропузырьки диаметром менее 10 мкм. Они состоят из фосфолипидной, поверхностно-активной, альбуминовой или синтетической полимерной оболочки, заполненной высокомолекулярным газом с очень низкой растворимостью в воде (например, фторидом серы VI или перфторпропаном).

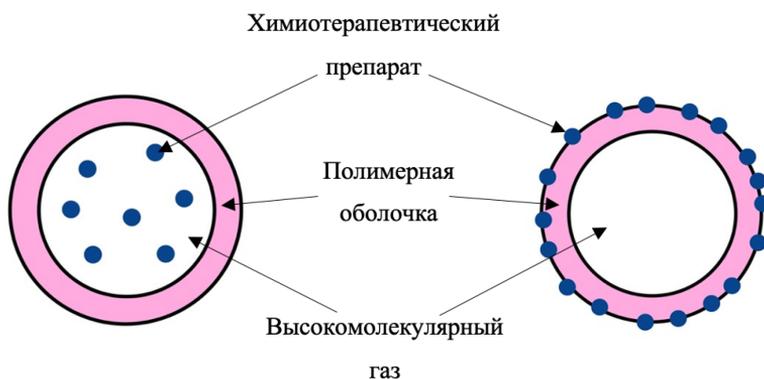


Рис. 2. Схематическое изображение микропузырьков — носителей химиотерапевтического препарата

Биоактивные вещества могут быть включены в микропузырек или находиться на его поверхности микропузырька (рис. 2). Их высвобождение происходит благодаря кавитации, когда ультразвук фокусируется в опухоли. Таким образом, только микропузырьки, проходящие через озвучиваемую область, подвергаются воздействию энергии ультразвуковой волны [22]. В то же время эффекты, вызываемые ультразвуком, способны повысить проницаемость сосудов, усилить проникновение препарата через межклеточное пространство и поглощение его новообразованием, тем самым повышая эффективность препарата [23, 24].

Размеры, состав оболочки, доза и место введения выбирают таким образом, чтобы вызывать кавитацию и разрушение пузырьков без необратимого повреждения эндотелиальных клеток и термической абляции опухоли [22].

В исследованиях чаще всего применяют импульсное ультразвуковое воздействие с длительностью импульса порядка 10 мс. Частота повторений импульсов близка к частоте сердечных сокращений (1...10 Гц), что позволяет

обеспечить достаточное время между импульсами для повторного поступления микропузырьков в сосудистую систему. Центральную частоту ультразвука наиболее часто выбирают вблизи значения 1 МГц, близко к резонансной частоте микропузырьков. Пиковое разреженное давление выбирают относительно низким (примерно 0,5 МПа), чтобы вызывать кавитацию и минимизировать возможные повреждения окружающих тканей.

Доставка препаратов в различные органы и ткани. *Сердце.* Одно из основных направлений в области доставки лекарственных препаратов с помощью ультразвука — сочетание визуализации коронарных артерий или других структур сердца с последующей доставкой препарата в патологические ткани. Ультразвуковая доставка генотерапевтических препаратов может препятствовать стенозу коронарных артерий или регенерировать больные ткани [23].

Опухоль. Как уже было отмечено, системные методы лечения рака вызывают побочные эффекты, обусловленные высокой токсичностью, вследствие чего дозы препаратов ограничены, что снижает терапевтическую эффективность [25]. Целенаправленное разрушение носителей лекарств повышает проницаемость естественных барьеров, высвобождает лекарственные препараты в целевой области. Ультразвуковая доставка химиотерапевтических препаратов показала увеличение внутриопухолевой концентрации препарата [26], снижение накопления лекарства в здоровых тканях [27].

Легкие. Ткань легких содержит газ, что вызывает отражение и рассеяние ультразвука. Таким образом, ультразвуковое воздействие не может быть использовано для доставки лекарственных препаратов в легкие [23].

Кровеносные сосуды. Основными препятствиями к применению многих эффективных лекарственных препаратов для лечения сосудистых заболеваний служат проблемы безопасности и эффективности. Для доставки лекарств в клетки существуют несколько вирусных и невирусных векторов, однако ни одна из существующих систем не удовлетворяет всем необходимым требованиям для введения в клиническую практику [28]. Стратегии на основе аденовирусов, хотя и высокоэффективны [29], ограничены низким терапевтическим индексом, воспалительным инфильтратом, фенотипическими изменениями и экспрессией трансонов [30]. В то же время прямое введение ДНК в клетку посредством плазмиды оказалось неэффективным [28]. Ультразвук увеличивает проницаемость клеточной мембраны, следовательно, может увеличить трансфекцию плазмид или липосом.

В результате аналитического обзора были систематизированы некоторые экспериментальные данные по доставке лекарственных веществ в различные органы и ткани (см. таблицу).

Доставка препаратов в различные органы и ткани

Ткань/орган		Препарат	Параметры ультразвука						Результаты	Исследование	
			Тип	f , МГц	p , МПа	n , %	t , с	v , Гц			I , Вт/см ²
Сердце		VEGF, бета-галактозидаза с микропузырьками альбумина	Фокусированный	1,3	> 1,2	–	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • 10-кратное увеличение экспрессии гена. • Увеличение плотности сосудистой сети. • Незначительная экспрессия в печени и поджелудочной железе, отсутствие в головном мозге, мышцах и легких 	[31, 32]
Опухоль		Цисплатин	–	1	–	20	300	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение апоптоза на 50 % 	[33]
		Доксорубин	–	1	0,4 – 0,8	40	30	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение жизнеспособности раковых клеток на 30...40 % 	[34]
		Доцетаксел	–	0,8	–	50	600	–	2,56	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление перфузии опухоли увеличено на 40 % 	[35]
		Блеомицин	–	1	–	10	20	–	1	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение апоптоза на 50 % 	[36]
Кровеносные сосуды	Бедренная артерия кролика	Ген BFP, опосредованный аденовирусом или плазмидой	Эндоваскулярный	2	–	–	960	30	50	<ul style="list-style-type: none"> • 19-тикратное увеличение экспрессии аденовируса. • 12-тикратное увеличение экспрессии плазмиды. • Отсутствии увеличения апоптоза при использовании плазмиды 	[28]
	Сонная артерия кролика	Бета-галактозидаза с микропузырьками альбумина	Фокусированный	0,85	15	5	60	1	–	<ul style="list-style-type: none"> • 8-микратное увеличение экспрессии гена в чистом виде, 17-тикратное — в присутствии микропузырьков 	[37]
Кожа мыши (in vivo)		Раствор инсулина 20 ед/мл	–	0,048	0,003...0,005 / 0,005...0,008	–	300	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Падение уровня сахара в крови более чем в 2 раза. • Отсутствуют признаки значительного повреждения кожного покрова 	[38]

Примечание. f — частота; p — давление; n — рабочий цикл (отношение времени воздействия к сумме времени воздействия и времени между импульсами); t — время воздействия (суммарная длительность воздействия всех импульсов); I — интенсивность; v — частота повторений.

Влияние ультразвука на различные органы обусловлено особенностями отдельных тканей и клеток. На доставку лекарственных средств также влияют химическое строение препарата и используемый носитель, в связи с чем важной задачей является изучение и определение параметров воздействия для конкретных органов.

Наиболее хорошо изучена доставка лекарственных средств с помощью высокочастотного ультразвука. При низкочастотном ультразвуковом воздействии также отмечается значимый биологический эффект, однако его экспериментальное применение ограничено трансдермальной доставкой и изучением наноносителей химиотерапевтических агентов.

Заключение. Метод доставки лекарственных средств с помощью ультразвука является перспективным и несет множество положительных эффектов, в связи с чем изучение и развитие данной области является актуальной задачей. Наибольший потенциал для введения в клиническую практику имеет ультразвуковая доставка генов, поскольку этот подход позволяет доставлять гены, не используя вирусные носители. Такая генная терапия может внести огромный вклад в лечение болезней сердца, сосудов, онкологических заболеваний и многих других патологий. Несмотря на множество исследований в области трансдермальной доставки белков в последние 10 лет, все еще существуют ограничения относительно скорости прохождения молекул белка через кожу, не вызывающего необратимых последствий. Скорость может быть увеличена за счет увеличения площади поверхности, однако для этого потребуются использование массивные носимые излучатели, что, в свою очередь, может привести к трудностям с повседневным использованием.

Поскольку процесс схлопывания микропузырьков поддается контролю и отслеживанию с использованием доступных на данный момент технологий, для дальнейшего изучения необходимы моделирование и исследование процесса колебаний и схлопывания в зависимости от размера микропузырьков, состава внутреннего газа, толщины мембраны и механических свойств, влияния акустической частоты и амплитуды давления. В настоящее время для визуализации используют высокочастотные датчики, которые не оптимизированы для отслеживания кавитации и доставки лекарственных средств, нет однозначного понимания о размерах микропузырьков и оптимальных частотах для доставки тех или иных лекарственных препаратов. Следует принять во внимание, что частоты, необходимые для увеличения проницаемости мембраны, могут не совпадать с таковыми для высвобождения лекарств. Таким образом, необходимо изучить реакцию клеток и мембран на ультразвуковое воздействие.

В большинстве исследований по методам ультразвуковой доставки лекарств описано применение высокочастотного и среднечастотного ультра-

звука. Однако при трансдермальной доставке наиболее эффективным оказалось использование низкочастотного ультразвука. Определяющими служат такие параметры, как частота и интенсивность, от которой, в свою очередь, зависит ультразвуковое давление. Увеличение интенсивности колебаний и, как следствие, ультразвукового давления положительно сказывается на доставке терапевтических средств, но может пагубно влиять на биоткань, провоцируя ее разрушение. Кроме того, высокая интенсивность колебаний способствует значительному повышению температуры биоткани. Дальнейшее развитие в данной области включает в себя определение акустических параметров, последовательности импульсов, которые могут вызвать кавитацию микропузырька, исключая при этом механическое или термическое повреждение тканей.

Литература

- [1] Tzu-Yin W., Wilson K.E., Machtaler S., Willmann J.K. Ultrasound and microbubble guided drug delivery: mechanistic understanding and clinical implications. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2013, vol. 14, pp. 743–752. <https://doi.org/10.2174/1389201014666131226114611>
- [2] Izadifar Z., Babyn P., Chapman D. Mechanical and biological effects of ultrasound: A review of present knowledge. *Ultrasound in medicine & biology*, 2017, vol. 43, no. 6, pp. 1085–1104. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.023>
- [3] Deng C.X., Sieling F., Pan H., Cui J. Ultrasound-induced cell membrane porosity. *Ultrasound Med Biol*, 2004, vol. 30, pp. 519–526. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.01.005>
- [4] Mitragotri S., Kost J. Low-frequency sonophoresis: a review. *Advanced drug delivery reviews*, 2004, vol. 56, no. 5, pp. 589–601. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.024>
- [5] Yamashita N. et al. Scanning electron microscopic evaluation of the skin surface after ultrasound exposure. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 1997, vol. 247, no. 4, pp. 455–461. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199704\)247:4<455::AID-AR3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199704)247:4<455::AID-AR3>3.0.CO;2-Q)
- [6] Tezel A., Sens A., Mitragotri S. Investigations of the role of cavitation in low-frequency sonophoresis using acoustic spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, 2002, vol. 91, pp. 444–453. <https://doi.org/10.1002/jps.10024>
- [7] Mitragotri S. et al. A mechanistic study of ultrasonically enhanced transdermal drug delivery. *Journal of pharmaceutical Sciences*, 1995, vol. 84, no. 6, pp. 697–706. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840607>
- [8] Polat B.E., Blankschtein D., Langer R. Low-frequency sonophoresis: application to the transdermal delivery of macromolecules and hydrophilic drugs. *Expert opinion on drug delivery*, 2010, vol. 7, no. 12, pp. 1415–1432. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.538679>

- [9] Yamaguchi K. et al. Ultrasound-mediated interferon β gene transfection inhibits growth of malignant melanoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 2011, vol. 411, no. 1, pp. 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.06.115>
- [10] Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science*, 1995, vol. 269, no. 5225, pp. 850–853. <https://doi.org/10.1126/science.7638603>
- [11] Grüll H., Langereis S. Hyperthermia-triggered drug delivery from temperature-sensitive liposomes using MRI-guided high intensity focused ultrasound. *Journal of Controlled Release*, 2012, vol. 161, no. 2, pp. 317–327. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.041>
- [12] Minchinton A.I., Tannock I.F. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer.*, 2006, vol. 6, pp. 583–592. <https://doi.org/10.1038/nrc1893>
- [13] Awad N.S. et al. Ultrasound-responsive nanocarriers in cancer treatment: A review. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 2021, vol. 4, no. 2, pp. 589–612. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.0c00212>
- [14] Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Shvets V.I. Rational design of nano- and micro-size medicinal forms of biologically active substances. *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2011, vol. 47 (8), pp. 711–717. <https://doi.org/10.1134/S0003683811080072>
- [15] Chamundeeswari M., Jeslin J., Verma M.L. Nanocarriers for drug delivery applications. *Environmental Chemistry Letters*, 2019, vol. 17, pp. 849–865. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00841-1>
- [16] Peer D., Karp J.M., Hong Seungpyo et al. *Nano-Enabled Medical Applications. Chapter. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy*. Singapore, Jenny Stanford Publishing, 2020, pp. 61–91.
- [17] Soo Choi H., Liu W., Misra P. et al. Renal clearance of quantum dots. *Nat Biotechnol.*, 2007, vol. 25 (10), pp. 1165–1170. <https://doi.org/10.1038/nbt1340>
- [18] Moghimi S.M., Hedeman H., Muir I.S., Illum L., Davis S.S. An investigation of the filtration capacity and the fate of large filtered sterically-stabilized microspheres in rat spleen. *Biochim Biophys Acta – Gen Subj.*, 1993, vol. 1157 (2), pp. 233–240.
- [19] Mitragotri S., Anselmo A.C. BioTM Buzz: The Future is Bright. *Bioeng Transl Med.*, 2020, vol. 5, iss. 3. <https://doi.org/10.1002/btm2.10185>
- [20] Cavadas M., González-Fernández Á., Franco R. Pathogen-mimetic stealth nanocarriers for drug delivery: a future possibility. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.*, 2011, vol. 7 (6), pp. 730–743. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.04.006>
- [21] Hossen S. et al. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *Journal of advanced research*, 2019, vol. 15, pp. 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.06.005>
- [22] Chen H., Hwang J.H. Ultrasound-targeted microbubble destruction for chemotherapeutic drug delivery to solid tumors. *Journal of therapeutic ultrasound*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 1–8.

- [23] Pitt W.G., Husseini G.A., Staples B.J. Ultrasonic drug delivery – a general review. *Expert opinion on drug delivery*, 2004, vol. 1, no. 1, pp. 37–56. <https://doi.org/10.1517/17425247.1.1.37>
- [24] Hernot S., Klibanov A.L. Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene delivery. *Adv. Drug. Del. Rev.*, 2008, vol. 60, pp. 1153–1166. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.005>
- [25] Wischhusen J., Padilla F. Ultrasound-targeted microbubble destruction (UTMD) for localized drug delivery into tumor tissue. *IRBM*, 2019, vol. 40, no. 1, pp. 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2018.11.005>
- [26] Lammertink B.H.A., Bos C., Deckers R., Storm G., Moonen C.T.W., Escoffre J.-M. Sonochemotherapy from bench to bedside. *Front Pharmacol*, 2015, vol. 6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00138>
- [27] Yan F., Li L., Deng Z., Jin Q., Chen J., Yang W. et al. Paclitaxel-liposome – microbubble complexes as ultrasound-triggered therapeutic drug delivery carriers. *J. Control Release*, 2013, vol. 28, no. 166 (3), pp. 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.12.025>
- [28] Amabile P.G. et al. High-efficiency endovascular gene delivery via therapeutic ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001, vol. 37, no. 7, pp. 1975–1980. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01253-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01253-0)
- [29] Schneider M.D., French B.A. The advent of adenovirus. Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation*, 1993, vol. 88, no. 4, pp. 1937–1942. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.4.1937>
- [30] Newman K.D. et al. Adenovirus-mediated gene transfer into normal rabbit arteries results in prolonged vascular cell activation, inflammation, and neointimal hyperplasia. *The Journal of clinical investigation*, 1995, vol. 96, no. 6, pp. 2955–2965. <https://doi.org/10.1172/JCI118367>
- [31] Scott R.C. et al. Aiming for the heart: targeted delivery of drugs to diseased cardiac tissue. *Expert opinion on drug delivery*, 2008, vol. 5, no. 4, pp. 459–470. <https://doi.org/10.1517/17425247.5.4.459>
- [32] Shohet R.V. et al. Echocardiographic destruction of albumin microbubbles directs gene delivery to the myocardium. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 22, pp. 2554–2556. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.22.2554>
- [33] Heath C.H., Sorace A., Knowles J., Rosenthal E., Hoyt K. Microbubble therapy enhances anti-tumor properties of cisplatin and cetuximab in vitro and in vivo. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012, vol. 146, pp. 938–945. <https://doi.org/10.1177/0194599812436648>
- [34] Escoffre J.M., Piron J., Novell A., Bouakaz A. Doxorubicin delivery into tumor cells with ultrasound and microbubbles. *Mol. Pharm.*, 2011, vol. 8, pp. 799–806. <https://doi.org/10.1021/mp100397p>
- [35] Ren S.T., Liao Y.R., Kang X.N., Li Y.P., Zhang H., Ai H. et al. The antitumor effect of a new docetaxel-loaded microbubble combined with low frequency ultra-

- sound in vitro: preparation and parameter analysis. *Pharm. Res.*, 2013, vol. 30, pp. 1574–1585. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-0996-5>
- [36] Iwanaga K., Tominaga K., Yamamoto K., Habu M., Maeda H., Akifusa S., et al. Local delivery system of cytotoxic agents to tumors by focused sonoporation. *Cancer Gene Ther.*, 2007, vol. 14, pp. 354–363. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7701026>
- [37] Huber P.E. et al. Focused ultrasound (HIFU) induces localized enhancement of reporter gene expression in rabbit carotid artery. *Gene Therapy*, 2003, vol. 10, no. 18, pp. 1600–1607. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302045>
- [38] Tachibana K., Tachibana S. Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1991, vol. 43, no. 4, pp. 270–271. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb06681.x>

Поступила в редакцию 10.09.2024

Ли Екатерина Сентхеевна — студентка кафедры «Биомедицинские технические системы», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

Беликов Никита Владимирович — кандидат технических наук, доцент кафедры «Биомедицинские технические системы», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

Скалеух Елизавета Денисовна — студентка кафедры «Биомедицинские технические системы», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

Научный руководитель — Борде Анна Сергеевна, кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры «Биомедицинские технические системы», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

Ссылку на эту статью просим оформлять следующим образом:

Ли Е.С., Беликов Н.В., Скалеух Е.Д. Ультразвуковая доставка лекарственных веществ. *Политехнический молодежный журнал*, 2025, № 01 (96). URL: <https://ptsj.bmstu.ru/catalog/medsci/meed/1028.html>

DRUGS ULTRASONIC DELIVERY

E.S. Lee

mmiracle.in@gmail.com

N.V. Belikov

aneox@list.ru

SPIN-code: 6876-952

E.D. Skaleukh

lizackaleux@gmail.com

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

One of the main problems opposing introduction of the new drugs into clinical practice lies in complexity of the drug delivery to the target cells. The role of ultrasound is rapidly growing in delivery of the therapeutic agents, including genetic material, proteins and chemotherapeutic agents. Since the ultrasound exposure is a widely available and relatively inexpensive method, such drug delivery could be considered a promising approach to the treatment of certain diseases. The paper analyzes methods of the ultrasound delivery of various drugs and principles underlying them, compiles their classification by the molecule type and considers certain organs and tissues from the point of view of their possibilities and prospects for introducing the ultrasound impregnation.

Keywords: ultrasound, targeted drug delivery, cavitation, chemotherapy, protein delivery, gene therapy drugs delivery, gas-filled microbubbles, nanocarriers

Received 10.09.2024

Lee E.S. — Student, Department of Biomedical Engineering Systems, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

Belikov N.V. — Ph. D. (Eng.), Associate Professor, Department of Biomedical Engineering Systems, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

Skaleukh E.D. — Student, Department of Biomedical Engineering Systems, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

Scientific advisor — Borde A.S., Ph. D. (Eng.), Senior Lecturer, Department of Biomedical Engineering Systems, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

Please cite this article in English as:

Lee E.S., Belikov N.V., Skaleukh E.D. Drugs ultrasonic delivery. *Politekhnikheskiy molodezhnyy zhurnal*, 2025, no. 01 (96). (In Russ.). URL: <https://ptsj.bmstu.ru/catalog/medsci/meed/1028.html>