

УДК 616-006:620.3

DOI: 10.36979/1694-500X-2025-25-1-101-107

О НОВЫХ ТЕНДЕНЦИЯХ В НАНОМЕДИЦИНЕ: ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА И УЛЬТРАЗВУК

А.М. Дадабаев, К.А. Молдосанов, В.М. Лелевкин

Аннотация. 35 лет назад зародился и стал развиваться неинвазивный метод лечения рака, использующий ультразвук для воздействия на ткань опухоли – сонодинамическая терапия. По сравнению с другими методами, его достоинством является глубокое проникновение ультразвука в биологическую ткань, что позволяет лечить опухоли в глуболежащих органах в теле пациента. Действующим началом сонодинамической терапии являются активные формы кислорода, генерируемые в ткани под действием ультразвука: супероксидный радикал O_2^- , гидроксильный радикал OH и перекись водорода H_2O_2 . Активные формы кислорода поражают клетки опухоли, вызывая апоптоз. Преобразователями акустической энергии в химическую энергию активных форм кислорода являются адресно доставляемые в опухоль соносенсибилизаторы, специальные химические структуры, обладающие хорошей биосовместимостью и активируемые ультразвуком. В качестве соносенсибилизаторов применялись различные органические и неорганические материалы. Три года назад учёными Университета Малайи впервые были предложены и успешно испытаны соносенсибилизаторы в виде наночастиц золота размером меньше 5 нм. Согласно нашей гипотезе, такие наночастицы золота являются источниками спонтанной эмиссии терагерцевых фотонов, способных генерировать в клетках активные формы кислорода, вызывающие окислительный стресс и гибель клеток. Тогда при внедрении таких соносенсибилизаторов в практику сонодинамической терапии, последняя, помимо «ультразвуковой компоненты», будет содержать и «фоновую компоненту», воздействие которой на раковую ткань тоже следует учитывать. С целью подчеркнуть это, а также для минимального обзора собственно сонодинамической терапии и написана настоящая заметка.

Ключевые слова: активные формы кислорода; наночастица золота; окислительный стресс; опухоль; рак; сонодинамическая терапия; соносенсибилизатор; терагерц; ультразвук; фотон.

НАНОМЕДИЦИНАДАГЫ ЖАҢЫ БАГЫТТАР ТУУРАЛУУ: КЫЧКЫЛДАНУУ СТРЕССИ, АЛТЫН НАНОБӨЛҮКЧӨЛӨРҮ ЖАНА УЛЬТРАУН

А.М. Дадабаев, К.А. Молдосанов, В.М. Лелевкин

Аннотация. Мындан 35 жыл илгери рак оорусун дарылоодо рак тканына таасир этүү үчүн ультраунду колдонууга негизделген инвазивдүү эмес ыкма – сонодинамикалык терапия пайда болгон. Анын башка ыкмалардан артыкчылыгы болуп, ультраундун биологиялык ткандарга терең кире алышы эсептелет. Бул болсо пациенттин денесиндеги терең жайгашкан органдардагы шишиктерди дарылоого мүмкүндүк берет. Аталган ыкманын аракеттеринин башаты болуп, ультраундун таасири астында ткандарда пайда болуучу кычкылтектин активдүү формалары эсептелишет: O_2^- супероксиддик радикалы, OH гидроксиддик радикалы жана H_2O_2 ашкере кычкыл суутеги. Кычкылтектин активдүү формалары шишик клеткаларын апоптозду пайда кылуу аркылуу талкалашат. Акустикалык энергиянын кычкылтектин активдүү формасынын химиялык энергиясына айлануусу шишикке даректүү жеткирилүүчү соносенсибилизаторлор аркылуу ишке ашырылат. Соносенсибилизаторлор – бул, биологиялык жактан жакшы айкалышуучу жана ультраун аркылуу активдешүүчү атайын химиялык түзүмдөр. Соносенсибилизаторлор катары ар түрдүү органикалык жана органикалык эмес материалдар колдонулуп келген. Мындын үч жыл мурда Малайя университетинин окумуштуулары тарабынан соносенсибилизаторлор катары алтындын өлчөмү 5 нм ден кичине болгон нанобөлүкчөлөрү сунуш кылынып, жүргүзүлгөн сыноолор ийгиликтүү өткөн. Биздин гипотезабыз боюнча алтындын мындай нанобөлүкчөлөрү терагерц жыштыгындагы фотондордун өз алдынча эмиссиясынын булагы болуп эсептелишет. Ал эми бул фотондор клеткаларда кычкылдануу стрессин пайда кылуу менен аларды өлүмгө дуушар кылышат. Эгер ушул гипотезабыз туура болсо, анда мындай соносенсибилизаторлорду сонодинамика терапиясынын практикасына киргизүүдө соносенсибилизаторлор «ультраун компоненттери» менен бирге «фондук компоненттерди» дагы камтый тургандыгын жана алардын рак ткандарына жасаган таасирин эске алуу зарыл. Ушуну баса белгилөө максатында жана сонодинамика терапиясына кыскача адабияттык талдоо жүргүзүү үчүн бул сунушталуучу макала жазылды.

Түйүндүү сөздөр: кычкылтектин активдүү формалары; алтын нанобөлүкчөсү; кычкылдануу стресси; шишик; рак; сонодинамикалык терапия; соносенсибилизатор; терагерц; ультраун; фотон.

ON NEW TRENDS IN NANOMEDICINE: OXIDATIVE STRESS, GOLD NANOPARTICLES AND ULTRASOUND

A.M. Dadabaev, K.A. Moldosanov, V.M. Lelevkin

Abstract. 35 years ago, a non-invasive method of cancer treatment was born and began to develop, using ultrasound to affect tumor tissue: sonodynamic therapy. Compared with other methods, its advantage is the deep penetration of ultrasound into biological tissue, which allows treating tumors in deep-lying organs in the patient's body. The active principle of the method is reactive oxygen species generated in the tissue under the influence of ultrasound: superoxide radical O_2^- , hydroxyl radical OH and hydrogen peroxide H_2O_2 . Reactive oxygen species attack tumor cells, causing apoptosis. Sonosensitizers, special chemical structures with good biocompatibility and activated by ultrasound, are used to convert acoustic energy into chemical energy of reactive oxygen species and are delivered to the tumor in a targeted manner. Various organic and inorganic materials have been used as sonosensitizers. Three years ago, scientists from the University of Malaya first proposed and successfully tested sonosensitizers in the form of gold nanoparticles smaller than 5 nm in size. According to our hypothesis, such gold nanoparticles are sources of spontaneous emission of terahertz photons capable of generating reactive oxygen species in cells, causing oxidative stress and cell death. Then, when introducing such sonosensitizers into the practice of sonodynamic therapy, the latter, in addition to the "ultrasonic component", will also contain a "background component", the effect of which on cancerous tissue should also be taken into account. This article was written to emphasize this, as well as to provide a minimal overview of sonodynamic therapy itself.

Keywords: reactive oxygen species; gold nanoparticle; oxidative stress; tumor; cancer; sonodynamic therapy; sonosensitizer; terahertz; ultrasound; photon.

Введение. Прогресс в разработке методов терапии онкологических заболеваний за последние 30 лет в значительной степени связан с применением наночастиц золота. Среди стратегий терапии раковых опухолей выделяются два направления: гипертермия и окислительный стресс. Для обеспечения гипертермии использовалось нагревание наночастиц золота, доставленных в опухоль, электромагнитным излучением разных частот [1–10]. Терапия состоит в нагреве наночастиц золота до температур ≥ 44 °C. В результате раковые клетки вокруг нагретых наночастиц погибают.

Для получения окислительного стресса в раковых клетках мы предлагали использовать наночастицы золота размером меньше 8 нм [11, 12] (физическое обоснование дано также в *Appendix A* в работе [13]). Согласно нашей гипотезе, эффект обусловлен спонтанной эмиссией фотонов терагерцевого (ТГц) диапазона частот (1 ТГц = $1 \cdot 10^{12}$ Гц) наночастицами. Облучение вещества клеток такими фотонами вызывает генерацию в клетках так называемых *активных форм кислорода* (АФК), представляющих собой радикалы: O_2^- , OH, H_2O_2 и ряд других. Химическое взаимодействие АФК с молекулами вещества среды клеток вызывает окислительный стресс, и клетки гибнут.

Другой способ достижения окислительного стресса – механическое стимулирование

наночастиц, доставленных в раковую ткань, оно обеспечивается за счёт применения ультразвука и магнитных полей [14]. Достоинство этого способа – возможность применения для терапии органов в глубине тела пациента.

Поскольку мы предлагаем исследовать степень возможной генерации окислительного стресса в клетках наночастицами золота размером меньше 8 нм, представляют интерес недавние исследования [15], в которых показано, что наночастицы золота размером меньше 5 нм могут обладать свойствами соносенсибилизатора и вызывать окислительный стресс за счёт кавитации и генерации АФК. Это позволяет применять такие наночастицы при облучении их ультразвуковыми волнами. Если ранее было известно, что наночастицы золота размером ≈ 5 нм в глубине тела пациента могли использоваться при радиочастотной терапии по методу Кэнзиуса [5–9], то результаты [15] открывают новые возможности для терапии онкозаболеваний внутренних органов. Представляет интерес и работа [16] о генерации АФК золотыми наностержнями.

Следует ожидать, что соносенсибилизаторы в виде наночастиц золота размером меньше 5 нм найдут применение в сонодинамической терапии онкологических заболеваний. А поскольку такие наночастицы золота, согласно нашей гипотезе, являются источниками спонтанной

эмиссии ТГц фотонов, способных генерировать в клетках АФК, вызывающие окислительный стресс, мы предполагаем, что при СДТ будет иметь место вклад от «фоновой компоненты» – спонтанной эмиссии ТГц фотонов.

Миниобзор процессов в биоткани под действием ультразвука.

Для описания механизма СДТ сделаем краткий обзор процессов, происходящих в биологической ткани, подверженной механическому воздействию – вибрациям ультразвуковой частоты. Основные механизмы СДТ включают эффект ультразвуковой кавитации, эффект АФК, апоптоз, вызванный ультразвуком, и иммунный эффект.

Эффект ультразвуковой кавитации. Эффект ультразвуковой кавитации является важным механизмом СДТ [17, 18]. Акустическая энергия, генерируемая ультразвуком, вызывает механические изменения давления в жидкой среде, что приводит к образованию микропузырьков в тканевой жидкости, что далее приводит к кавитации. В целом ультразвуковая кавитация делится на *неинерционную* кавитацию и *инерционную* кавитацию (также известную как стабильная кавитация) [19, 20].

Неинерционная кавитация означает, что при низкой интенсивности ультразвука микропузырьки в жидкости не разрушаются интенсивно, и их продолжительность жизни относительно велика. Микропузырьки сохраняют стабильную форму в поле низкочастотного ультразвука и вынуждены колебаться с малым радиусом, генерируя радиационные и сдерживающие потоки, которые воздействуют на окружающие клетки и биомолекулы, увеличивая проницаемость клеточной мембраны и облегчая проникновение лекарств в клетки [21, 22].

А инерционная кавитация, тесно связанная с генерацией АФК, представляет собой относительно сильный динамический процесс генерации микропузырьков, возникающих в жидкостях под воздействием ультразвука высокой интенсивности. Микропузырьки поглощают большое количество акустической энергии, что приводит к сильным колебаниям, расширению и коллапсу микропузырьков. Во время коллапса повышаются температура и давление, и высвобождается

большое количество энергии. Поэтому инерционная кавитация может вызывать гидротермальную диссоциацию и генерировать гидроксильные радикалы. Экстремальные физические условия и химические группы, образующиеся в результате коллапса, могут оказывать разрушительное воздействие на цитоскелет, структуру клеточной мембраны и активность биологических ферментов и даже могут убивать окружающие клетки [23–26].

Образующиеся АФК накапливаются в цитоплазме и органеллах, повреждая липиды, белки и ДНК и в конечном итоге приводя к гибели клетки [27, 28].

Эффект сонопорации относится к механическому эффекту, создаваемому колебанием микропузырьков вокруг клеток под действием ультразвука. Это механическое колебание заставляет клеточную мембрану образовывать временные микропоры с периодом полураспада ~10 минут и диаметром от нескольких нм до 150 нм. Таким образом, эффект сонопорации может повышать проницаемость клеточных мембран и кровеносных сосудов и облегчать транспортировку лекарств [29, 30]. Независимо от типа кавитации, конечный результат способствует транспортировке лекарства в клетку, тем самым усиливая терапевтический эффект СДТ на опухоли.

Активные формы кислорода. Активные формы кислорода (АФК) – это класс химически активных атомов или атомных групп, содержащих кислород. СДТ вызывает генерацию АФК в основном двумя способами. С одной стороны, под действием кавитации соносенсибилизатор активируется из основного состояния в возбужденное состояние, в котором может непосредственно реагировать с окружающими молекулами кислорода или другими молекулами субстрата с образованием кислородных радикалов. Впоследствии в процессе возвращения в основное состояние высвобождается большое количество энергии, которая передаётся окружающим молекулам кислорода, что приводит к образованию синглетного кислорода $^1\text{O}_2$. С другой стороны, разрыв микропузырьков, вызванный эффектом кавитации, может высвобождать энергию мгновенно, что приводит к расщеплению

окружающих молекул воды с образованием АФК [31–33].

Кроме того, кислородные радикалы и супероксидные анионы могут также увеличивать нестабильность клеточных мембран посредством цепных реакций перекисного окисления липидов, нарушать функцию клеточных митохондрий и вызывать разделение ДНК, вызывая клеточный некроз или аутофагию и в конечном итоге приводя к гибели опухолевых клеток [34].

Таким образом, использование терапевтического механизма АФК в СДТ для повышения эффективности СДТ за счет увеличения продукции АФК является перспективной терапией рака.

Апоптоз, вызванный ультразвуком. Апоптоз – это запрограммированная гибель клеток. СДТ может способствовать апоптозу. В последние годы в центре внимания исследований был Ca^{2+} -ассоциированный апоптотический путь. СДТ может вызывать апоптоз в раковых клетках за счет повышения внутриклеточного уровня Ca^{2+} , улучшения проницаемости митохондриальной мембраны, значительного снижения потенциала митохондриальной мембраны и объединения фрагментации ДНК, способствуя цитохрому С и высвобождению апоптотических факторов. Чтобы вызвать апоптоз в раковых клетках, используют одновременно несколько факторов [35, 36].

Иммунный эффект. В последние годы исследователи обнаружили, что во время СДТ опухолевые клетки могут вызывать иммуногенную гибель клеток и высвободить связанные с опухолью антигены, которые запускают противоопухолевый иммунный ответ. Ряд высокоиммуностимулирующих сигналов инициируют иммуногенную гибель клеток [37–39].

Роль наночастиц золота, облучаемых ультразвуком в биоткани. Предполагается, что присутствие наночастиц золота усиливает акустическую кавитацию в биологической среде, они выступают в качестве источников зарождения микропузырьков, что снижает порог кавитации [40]. Коллапс этих пузырьков создает микросреду с высокой температурой и высоким давлением, которая может быть смертельной для раковых клеток [41]. Более того, высвобождение большой энергии в результате этих взрывов

приводит к пиролитической диссоциации воды на радикалы Н и ОН, что приводит к образованию активных форм кислорода [42].

Анализ результатов работы [15]

Потенциал наночастиц золота, приготовленных по методике работы [15], как соносенсибилизаторов, был подтвержден в испытаниях *in vitro* на клетках MDA-MB-231 рака молочной железы. При дозах наночастиц 25 мкг/мл и выше при облучении ультразвуком наблюдалась значительная гибель клеток. Сонотоксичность наночастиц повышалась с увеличением дозы: ~20 % при 25 мкг/мл; ~40 % при 50 мкг/мл; ~60 % при 100 мкг/мл. Использовался «терапевтический ультразвук» с параметрами: частота 1 МГц, плотность мощности 0,5 Вт/см², режим непрерывной моды. Эти параметры оказались лучше, чем в более ранних работах других авторов. Близкая сонотоксичность наблюдалась у наночастиц золота размером 10 нм [43] и 28 нм [44], но для более высоких частот ультразвука (1,8–4 МГц), причём при меньших глубинах проникновения в ткань. Хотя в некоторых работах была продемонстрирована более высокая сонотоксичность, но она реализовывалась у нанокompозитных наночастиц золота (с гибелью до 70–80 % клеток [45, 46]) при более высокой плотности мощности, 2 Вт/см², которая оказывалась вредной для клеток даже в отсутствие наночастиц [45].

В работе [15] наночастицы золота размером меньше 5 нм в эксперименте *in vitro* (использовались клетки рака молочной железы мышей 4Т1, концентрация наночастиц золота: 12,5–100 мкг/мл) не проявили цитотоксичности даже после 4, 24 и 48 часов воздействия на раковые клетки. По нашему мнению, это требует более внимательного изучения условий эксперимента, так как имеющиеся сегодня данные, вообще говоря, указывают на цитотоксичность наночастиц золота таких размеров [1–3, 11, 12, 47–49]. Результаты экспериментов могут свидетельствовать, что использованное покрытие для наночастиц золота (alginate – альгинат) обеспечивает очень хорошую биосовместимость наночастиц и живой ткани.

Выводы. В связи с выявленным необычным свойством наночастиц, использованных в работе

[15] (вопреки накопленному знанию о корреляции цитотоксичности наночастиц золота и их размера, наночастицы золота размером меньше 5 нм, приготовленные авторами [15], не проявляли цитотоксичности в отсутствие ультразвукового облучения), было бы целесообразно выполнить сравнительные эксперименты *in vitro* с наночастицами, приготовленными по методике работы [15], по схеме, использованной в работах [48, 49], с несколькими видами рака человека – с ультразвуковым воздействием и без него.

Целью работы также было бы выявление эффектов эмиссионной активности наночастиц золота размером меньше 5 нм. При сонодинамической терапии они вносили бы «фоновый» вклад в окислительный стресс в клетках. В случае подтверждения этого вклада, его следовало бы учитывать в практике.

Поступила: 10.12.24; рецензирована: 24.12.24;
принята: 26.12.24.

Литература

1. *Dykman L., and Khlebtsov N.* Gold Nanoparticles in Biomedical Applications, (1st ed.). CRC Press. (2017). URL: <https://doi.org/10.1201/b22465>.
2. *Dykman L.A., and Khlebtsov N.G.* Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects // *Acta Naturae*. 2011. Vol. 3. No. 2. P. 34–55. URL: <https://doi.org/10.32607/20758251-2011-3-2-34-55>.
3. *Dykman L., and Khlebtsov N.* Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives // *Chemical Society Reviews*. 2012. Vol. 41. No. 6. P. 2256–2282. URL: <https://doi.org/10.1039/C1CS15166E>.
4. *Postnikov A., and Moldosanov K.* Phonon-assisted radiofrequency absorption by gold nanoparticles resulting in hyperthermia // Chapter 9 in: *Fundamental and Applied Nano-Electromagnetics, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics; Maffucci Antonio and Maksimenko Sergey A.* (Eds.) 2016. Pp. 171–201, Springer Netherlands, ISBN 978-94-017-7476-5, DOI 10.1007/978-94-017-7478-9. URL: <http://arxiv.org/abs/1508.00735> (accessed 23 December 2024).
5. *Corr S.J., Raoof M., Mackeyev Y., Phounsavath S., Cheney M.A., Cisneros B.T., Shur M., Gozin M., McNally P.J., Wilson L.J., Curley S.A.* Citrate-capped gold nanoparticle electrophoretic heat production in response to a time-varying radio-frequency electric field // *J. Phys. Chem. C, Nanomater. Interfaces*. 2012. Vol. 116. No. 45. P. 24380. URL: <http://dx.doi.org/10.1021/jp309053z>.
6. *Corr S.J., Raoof M., Wilson L.J., and Curley S.A.* (2012). Chapter 6: Nanoparticles for noninvasive radiofrequency-induced cancer hyperthermia // In: M. Hepel and C.-J. Zhong (Eds.), *Functional Nanoparticles for Bioanalysis, Nanomedicine, and Bioelectronic Devices: Volume 2*, ACS Symposium Series, 81–94. American Chemical Society. URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2012-1113.ch006>.
7. *Moran C.H., Wainerdi S.M., Cherukuri T.K., Kittrell C., Wiley B.J., Nicholas N.W., Curley S.A., Kanzius J.S., and Cherukuri P.* Size-dependent joule heating of gold nanoparticles using capacitively coupled radiofrequency fields // *Nano Res.* 2009. Vol. 2. No. 5. P. 400. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s12274-009-9048-1>.
8. *Kruse D.E., Stephens D.N., Lindfors H.A., Ingham E.S., Paoli E.E., Ferrara K.W.* A radio-frequency coupling network for heating of citrate-coated gold nanoparticles for cancer therapy: Design and analysis // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2011. Vol. 58. No. 7. P. 2002. URL: <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2011.2124460>.
9. *Raoof M., and Curley S.A.* Non-invasive radiofrequency-induced targeted hyperthermia for the treatment of hepatocellular carcinoma // *International Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 2011. P. 676957. URL: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/676957>.
10. *Postnikov A., Moldosanov K.* Non-plasmonic hyperthermia: prerequisites for realization and materials // *J. Nanophoton.* 2012. Vol. 6. No. 1. P. 061709. URL: <https://doi.org/10.1117/1.JNP.6.061709>.
11. *Дадабаев А.М.* Новый взгляд на применение наночастиц золота в терапии рака / А.М. Дадабаев, Ю.Х.-М. Шидаков, В.М. Лелевкин [и др.]. URL: <https://arxiv.org/abs/2308.00569> (дата обращения: 23.12.2024) URL: https://www.researchgate.net/publication/372827959_A_New_View_on_the_Application_of_Gold_Nanoparticles_in_Cancer_Therapy (дата обращения: 23.12.2024).
12. *Молдосанов К.А.* О физической природе цитотоксичности золотых наночастиц (гипотеза) / К.А. Молдосанов, А.М. Дадабаев, В.М. Лелевкин // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2024. Т. 24. № 12.
13. *Moldosanov K., Bykov A., Kairiyev N., Khodzitsky M., Kropotov G., Lelevkin V., Meglinski I., Postnikov A., and Shakhmin A.* Terahertz-to-infrared

- converters for imaging the human skin cancer: challenges and feasibility // *Journal of Medical Imaging*. 2023. Vol. 10. No. 2. P. 023501. URL: <https://doi.org/10.1117/1.JMI.10.2.023501>.
14. An J., Hong H., Won M., Rha H., Ding Q., Kang N., Kang H., and Kim J.S. Mechanical stimuli-driven cancer therapeutics // *Chem. Soc. Rev.* 2023. Vol. 52. P. 30–46. URL: <https://doi.org/10.1039/d2cs00546h>.
 15. Beishenaliev A., Faruqu F.N., Leo B.F., Lit L.C., Loke Y.L., Chang C.-C., Teo Y.Y., Chik Z., Foo Y.Y., Chung L.Y., Kiew L.V. Facile synthesis of biocompatible sub-5 nm alginate-stabilised gold nanoparticles with sonosensitising properties // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2021. Vol. 627. P. 127141. URL: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127141>.
 16. Loke Y.L., Beishenaliev A., Wang P.-W., Lin C.-Y., Chang C.-Y., Foo Y.Y., Faruqu F.N., Leo B.F., Misran M., Chung L.Y., Shieh D.-B., Kiew L.V., Chang C.-C., Teo Y.Y. ROS-generating alginate-coated gold nanorods as biocompatible nanosensitisers for effective sonodynamic therapy of cancer // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2023. Vol. 96. P. 106437. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106437>.
 17. Yumita N., Nishigaki R., Umemura K., and Umemura S.i. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound // *Jpn. J. Cancer Res.* 1989. Vol. 80. No. 3. P. 219–222. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1989.tb02295.x>.
 18. Mitragotri S. Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. Vol. 4. No. 3. P. 255–260. URL: <https://doi.org/10.1038/nrd1662>.
 19. Lin L.-S., Wang J.-F., Song J., Liu Y., Zhu G., Dai Y., Shen Z., Tian R., Song J., and Wang Z. Cooperation of endogenous and exogenous reactive oxygen species induced by zinc peroxide nanoparticles to enhance oxidative stress-based cancer therapy // *Theranostics*. 2019. Vol. 9. No. 24. P. 7200–7209. URL: <https://doi.org/10.7150/thno.39831>.
 20. Wan Q., Zou C., Hu D., Zhou J., Chen M., Tie C., Qiao Y., Yan F., Cheng C., Sheng Z., Zhang B., Liu X., Liang D., and Zheng H. Imaging-guided focused ultrasound-induced thermal and sonodynamic effects of nanosensitizers for synergistic enhancement of glioblastoma therapy // *Biomaterials Science*. 2019. Vol. 7. P. 3007–3015. URL: <https://doi.org/10.1039/C9BM00292H>.
 21. Trendowski M. The promise of sonodynamic therapy // *Cancer Metastasis Rev.* 2014. Vol. 33. No. 1. P. 143–160. URL: <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9461-5>.
 22. Mitragotri S. Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005. Vol. 4. No. 3. P. 255–260. URL: <https://doi.org/10.1038/nrd1662>.
 23. Kang S.-T., Lin J.-L., Wang C.-H., Chang Y.-C., and Yeh C.-K. Internal polymer scaffolding in lipid-coated microbubbles for control of inertial cavitation in ultrasound theranostics // *Journal of Materials Chemistry B*. 2015. Vol. 3. No. 29. P. 5938–5941. URL: <https://doi.org/10.1039/C5TB00749F>.
 24. Yang Y., Li Q., Guo X., Tu J., and Zhang D. Mechanisms underlying sonoporation: Interaction between microbubbles and cells // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2020. Vol. 67. P. 105096. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105096>.
 25. Walsh M.P., Tikekar R.V., Nitin N., and Wrenn S. Phospholipid bilayer responses to ultrasound-induced microbubble cavitation phenomena // *Journal of Food Engineering*. 2021. Vol. 294. P. 110410. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2020.110410>.
 26. Umemura S.i., Yumita N., Nishigaki R., and Umemura K. Mechanism of Cell Damage by Ultrasound in Combination with Hematoporphyrin // *Japanese Journal of Cancer Research*. 1990. Vol. 81. No. 9. P. 962–966. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1990.tb02674.x>.
 27. Crum L.A. Sonoluminescence // *Physics Today*. 1994. Vol. 47. No. 9. P. 22–29. URL: <https://doi.org/10.1063/1.881402>.
 28. Hiller R., Putterman S.J., and Barber B.P. Spectrum of synchronous picosecond sonoluminescence // *Physical Review Letters*. 1992. Vol. 69. No. 8. P. 1182–1184. URL: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.69.1182>.
 29. Beguin E., Shrivastava S., Dezhkunov N.V., McHale A.P., Callan J.F., and Stride E. Direct evidence of multibubble sonoluminescence using therapeutic ultrasound and microbubbles // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019. Vol. 11. No. 22. P. 19913–19919. URL: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b07084>.
 30. Didenko Y.T., and Suslick K.S. The energy efficiency of formation of photons, radicals and ions during single-bubble cavitation // *Nature*. 2002. Vol. 418. No. 6896. P. 394–397. URL: <https://doi.org/10.1038/nature00895>.
 31. Zhang Y., Zhang X., Yang H., Yu L., Xu Y., Sharma A., Yin P., Li X., Kim J.S., and Sun Y. Advanced

- biotechnology-assisted precise sonodynamic therapy // *Chemical Society Reviews*. 2021. Vol. 50. No. 20. P. 11227–11248. URL: <https://doi.org/10.1039/D1CS00403D>.
32. *Kawamura K., Hikosou D., Inui A., Yamamoto K., Yagi J., Saita S., and Kawasaki H.* Ultrasonic activation of water-soluble Au₂₅(SR)₁₈ nanoclusters for singlet oxygen production // *The Journal of Physical Chemistry C*. 2019. Vol. 123. NO. 43. P. 26644–26652. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b06849>.
 33. *Singh A., Kukreti R., Saso L., and Kukreti S.* Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases // *Molecules*. 2019. Vol. 24. No. 8. P. 1583. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>.
 34. *Li Y., Yang J., and Sun X.* Reactive Oxygen Species-Based Nanomaterials for Cancer Therapy // *Frontiers in Chemistry*. 2021. Vol. 9. P. 152. URL: <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.650587>.
 35. *Canavese G., Ancona A., Racca L., Canta M., Dumontel B., Barbaresco F., Limongi T., and Cauda V.* Nanoparticle-assisted ultrasound: A special focus on sonodynamic therapy against cancer // *Chemical Engineering Journal*. 2018. Vol. 340. P. 155–172. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.060>.
 36. *Hutchison J., Schlicher R., Hicks H., and Prausnitz M.* Saving Cells from Ultrasound-Induced Apoptosis: Quantification of Cell Death and Uptake Following Sonication and Effects of Targeted Calcium Chelation // *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2010. Vol. 36. No. 6. P. 1008–1021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.011>.
 37. *Wu M., Ding Y., and Li L.* Recent progress in the augmentation of reactive species with nanoplat-forms for cancer therapy // *Nanoscale*. 2019. Vol. 11. No. 42. P. 19658–19683. URL: <https://doi.org/10.1039/C9NR06651A>.
 38. *Shi Y., and Lammers T.* Combining nanomedicine and immunotherapy // *Accounts of Chemical Research*. 2019. Vol. 52. No. 6. P. 1543–1554. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00148>.
 39. *Yang Z., Tao D., Zhong W., Liu Z., Feng L., and Chen M.* Perfluorocarbon loaded fluorinated covalent organic polymers with effective sonosensitization and tumor hypoxia relief enable synergistic sonodynamic-immunotherapy // *Biomaterials*. 2022. Vol. 280. P. 121250. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121250>.
 40. *Tuziuti T., Yasui K., Sivakumar M., Iida Y., Miyoshi N.* Correlation between acoustic cavitation noise and yield enhancement of sonochemical reaction by particle addition // *J. Phys. Chem. A*. 2005. Vol. 109. P. 4869–4872. URL: <https://doi.org/10.1021/jp0503516>.
 41. *Rosenthal I., Sostaric J.Z., Riesz P.* Sonodynamic therapy – a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // *Ultrason. Sonochem.* 2004. Vol. 11. P. 349–363. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2004.03.004>.
 42. *Lafond M., Yoshizawa S., Umemura S.I.* Sonodynamic therapy: advances and challenges in clinical translation // *J. Ultrasound Med.* 2019. Vol. 38. P. 567–580. URL: <https://doi.org/10.1002/jum.14733>.
 43. *Kosheleva O.K., Lai T.C., Chen N.G., Hsiao M., Chen C.H.* Selective killing of cancer cells by nanoparticle-assisted ultrasound // *J. Nanobiotechnol.* 2016. Vol. 14. P. 46. URL: <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0194-9>.
 44. *Brazzale C., Canaparo R., Racca L., Foglietta F., Durando G., Fantozzi R., Caliceti P., Salmaso S., Serpe L.* Enhanced selective sonosensitizing efficacy of ultrasound-based anticancer treatment by targeted gold nanoparticles // *Nanomedicine*. 2016. Vol. 11. P. 3053–3070. URL: <https://doi.org/10.2217/nmm-2016-0293>.
 45. *Shanei A., Akbari-Zadeh H., Attaran N., Salamat M.R., Baradaran-Ghahfarokhi M.* Effect of targeted gold nanoparticles size on acoustic cavitation: an in vitro study on melanoma cells // *Ultrasonics*. 2020. Vol. 102, P. 106061. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2019.106061>.
 46. *Lin X., Liu S., Zhang X., Zhu R., Chen S., Chen X., Song J., Yang H.* An ultrasound activated vesicle of janus Au-MnO nanoparticles for promoted tumor penetration and sono-chemodynamic therapy of orthotopic liver cancer // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2020. Vol. 59. P. 1682–1688. URL: <https://doi.org/10.1002/anie.201912768>.
 47. *Khlebtsov N., and Dykman L.* Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies // *Chem. Soc. Rev.* 2011. Vol. 40. No. 3. P. 1647–1671. URL: <https://doi.org/10.1039/c0cs00018c>.
 48. *Pan Y., Neuss S., Leifert A., Fischler M., Wen F., Simon U., Schmid G., Brandau W., Jahn-Dechent W.* Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles // *Small*. 2007. Vol. 3. No. 11. P. 1941–1949. URL: <https://doi.org/10.1002/smll.200700378>.
 49. *Tsoli M., Kuhn H., Brandau W., Esche H., Schmid G.* Cellular uptake and toxicity of Au₅₅ clusters // *Small*. 2005. Vol. 1. No. 8-9. P. 841–844. URL: <https://doi.org/10.1002/smll.200500104>.