



УДК 534.2:519.6

АКУСТОЭЛЕКТРОННАЯ СИСТЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО СФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ВСКРЫТИЯ НАНО- И МИКРОРАЗМЕРНЫХ КОНТЕЙНЕРОВ



А. В. Петров, В. В. Петров, С. А. Лапин, М. Д. Мокроусов, Д. А. Горин

Петров Арсений Владимирович, аспирант кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, инженер ООО «Корпорация «СпектрАкустика», Саратов, arsenyupetrov@gmail.com

Петров Владимир Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры компьютерной физики и метаматериалов физического факультета, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; генеральный директор ООО «Корпорация «СпектрАкустика», Саратов, petrovvv@sgu.ru

Лапин Сергей Александрович, инженер учебно-исследовательской лаборатории «Прикладная физика» физического факультета, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий инженер ООО «Корпорация «СпектрАкустика», Саратов, lapinsar@yandex.ru

Мокроусов Максим Дмитриевич, студент центра фотоники и квантовых материалов, Сколковский институт науки и технологий, Москва, mokrousovmd@gmail.com

Горин Дмитрий Александрович, доктор химических наук, заведующий лаборатории биофотоники, профессор центра фотоники и квантовых материалов, Сколковский институт науки и технологий, Москва; профессор кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, gorinda@mail.ru

Представлены результаты разработки акустоэлектронной системы формирования высокоинтенсивного сфокусированного ультразвукового пучка для управляемого высвобождения препаратов, инкапсулированных в микро- и наноконтейнеры. Разработанная система позволяет производить оптоакустическую диагностику объекта с помощью встроенного оптоакустического объектива, в котором фокусирующая акустическая линза и оптический волновод с микролинзой на его торце расположены коаксиально. Система снабжена устройствами вертикального и горизонтального позиционирования, что позволяет производить точную настройку области оптоакустической диагностики и ультразвукового воздействия на желаемый участок объекта исследования. Электронный блок системы позволяет генерировать модулированное высокочастотное электромагнитное излучение с возможностью перестройки скважности и длительности импульсов модуляции. Электронный блок также позволяет перестраивать уровень выходной мощности. Такая вариация выходных параметров удобна для подбора оптимального режима диагностики с последующим

вскрытием микро- и наноконтейнеров, локализованных в желаемой области объекта. Приведен график зависимости диаметра инъецируемых альгинатных микрокапсул от диаметра капилляра. Обсуждаются результаты зависимости времени вскрытия альгинатных микрокапсул от концентрации в них азотнокислого серебра.

Ключевые слова: наноразмерные структуры, нано- и микроструктурированные материалы, ультразвуковое излучение, высокоинтенсивный ультразвук, сфокусированный ультразвуковой пучок, альгинатные микрокапсулы, нанокапсулы, микро- и наноконтейнеры.

DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-215-227

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. Это сверхчувствительные диагностические наносенсоры [1]; средства адресной доставки лекарств в медицине [2, 3]; самовосстанавливающиеся материалы [4]; грязеотталкивающие материалы [5,6], нанопокрывтия и протекторы коррозии [7], тканевая инженерия [8], методы дезинфекции питьевой воды [9].

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 технологий и, в частности, применение высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука – HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) [10–12].

В настоящее время для изменения проницаемости оболочки нанокapsул и для облегчения контролируемого высвобождения лекарственных препаратов используются различные факторы внешнего воздействия, такие как вариация pH, температуры, лазерное и микроволновое излучение [13].

Из вышеперечисленных методов лазерное излучение предполагает низкую глубину проникновения (~1 см), даже в области терапевтического окна (650–900 нм). Поэтому ожидается, что эти средства высвобождения будут иметь ограниченное применение для биологических и медицинских систем [14]. 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 [15].

В то же время ультразвук уже используется в качестве диагностического и терапевтического метода при многих заболеваниях (например, рак простаты, камни в почках и др.). Вследствие неинвазивной природы и большой глубины проникновения ультразвук высокой интенсивности вызывает большой интерес среди ученых-биомедиков [16], ставящих HIFU в качестве одного из самых перспективных методов контролируемого высвобождения лекарственных препаратов [17]. Кроме того, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук используется и в других областях, например, HIFU в плазменном разряде используется в качестве одного из методов получения наноматериалов [18].

Несколько клинических проектов по исследованию HIFU были проведены различными исследовательскими группами из Канады и стран Европы и Азии. Результаты этих исследований показывают, что HIFU воздействие может быть эффективным для многих клинических применений [19, 20]. Высокоинтенсивный ультразвуковой пучок может быть сфокусирован в желаемой

области (например, на опухоли), инициируя механические, термические и кавитационные эффекты в заданной области, но не воздействуя при этом на здоровые ткани [21–23].

Методы HIFU широко применяются для клинической терапии рака, однако возможная термическая травма ограничивает использование абляционного HIFU для опухолей с большими размерами. Были предприняты усилия по объединению ультразвуковой терапии с локализованной химиотерапией [19]. В методе, который получил название сонодинамической терапии, плотность ультразвукового излучения не превышает значений терапевтического ультразвука 1–2 Вт/см². Особенность метода заключается в избирательном воздействии на опухоль, в которой предварительно накоплены соносенсибилизаторы.

Сравнительно недавно HIFU был предложен как инструмент для локализованного высвобождения лекарств, для получения взаимного эффекта от HIFU терапии и химиотерапии [24, 25]. Таким образом, инкапсулированное лекарство доставляется к участкам опухоли, и после этого HIFU используют для нагрева или кавитации, чтобы облегчить высвобождение лекарств [22, 25]. Фактически ультразвуковые волны килогерцевого диапазона частот могут служить активатором для высвобождения лекарств в лабораторных условиях [26].

Однако низкочастотный ультразвук (20–100 кГц) имеет ряд недостатков, из-за которых его практическое применение в терапии не столь существенно. К таким недостаткам относится сложность фокусировки из-за большой длины волны и сильное ультразвуковое кавитационное воздействие, которое может повредить ткани организма. В свою очередь, высокочастотный ультразвук (МГц) HIFU можно точно сфокусировать в необходимой области, но нельзя добиться высокоэффективного режима кавитации.

Еще одной проблемой при использовании высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука является задача точного совмещения области интенсивного ультразвукового поля с областью локализации проблемного участка биоткани. Для решения этой задачи весьма эффективным методом является метод оптоакустики.

В медицинской диагностике этот метод позволяет проявиться достоинствам обоих типов излучения: оптического (высокое пространственное разрешение) и акустического (малое затухание ультразвука в биологических тканях).



Например, такой метод весьма эффективен при исследовании оксигенации гемоглобина в сосудах головного мозга, а также для ранней диагностики и выявления опухолей в маммологии [27–29].

Оптоакустические методы требуют высокочувствительных приемников ультразвука, имеющих компактное исполнение и широкие полосы частот принимаемых акустических волн в диапазоне частот от единиц до сотен мегагерц.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных применению высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука в различных научно-исследовательских и прикладных практиках, вопрос о комплексном управлении параметрами и локализацией высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука остается мало изученным.

Цель настоящей работы – разработка акустоэлектронной (АЭ) системы формирования сфокусированного ультразвукового излучения с контролируемыми характеристиками и как пример – применение изучения его воздействия на альгинатные микрокапсулы.

1. Особенности ультразвуковых полей высокой интенсивности и способы формирования HIFU

Повышение интенсивности ультразвукового (УЗ) поля приводит к переходу процессов взаимодействия УЗ волн с веществом в нелинейный режим. При этом в жидких средах возникают кавитационные процессы, приводящие к концентрации акустической энергии.

Кавитационный процесс является сильно нелинейным, при котором плотность энергии

кавитационных пузырьков может превосходить плотность ультразвуковой волны на пять порядков. При этом плотность мощности кавитационного пузырька может превышать значения в 100 Вт/см^2 [19].

Особый интерес представляет момент схлопывания кавитационного пузырька. Давление в момент сжатия может достигать 100 мегапаскалей. При этом температура внутри пузырька может достигать 25000 К.

Кроме того, взрыв кавитационного пузырька – это кратковременный процесс, занимающий порядка одной наносекунды. По этой причине внутри пузырька достигаются высокие скорости охлаждения – порядка 1000 К в секунду. В момент взрыва высвобождается энергия, которая передается микропотокам жидкости, что приводит к их стремительному движению со скоростями, достигающими 150 м/с [20].

Для формирования УЗ поля высокой плотности используются различные методы фокусировки пучка: линзовые [30, 31], а также с помощью фазированных решеток – линейных, или матричных [32]. При этом плотность энергии и распределение поля во многом определяются возбуждающей ультразвуком системой и акустическими свойствами промежуточных сред, которые проходит УЗ пучок до достижения желаемой области локального воздействия. На рис. 1 показана схема акустического объектива, формирующего сфокусированный УЗ пучок. На рисунке показаны три линзы, имеющие различные фокусные расстояния. УЗ пучок проходит сквозь иммерсионную жидкость для обеспечения акустического контакта между исследуемой средой и акустической линзой.

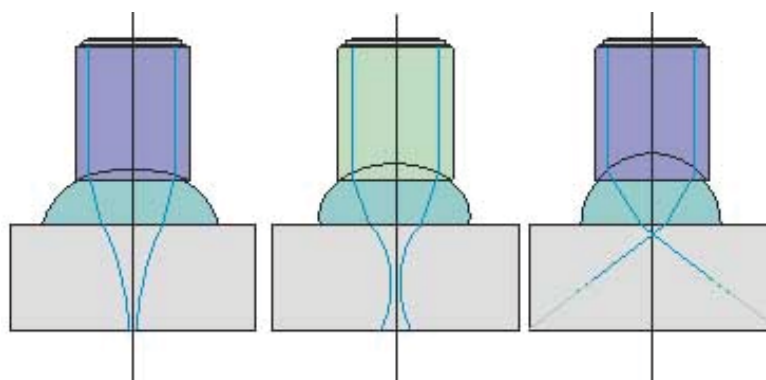


Рис. 1. Схема системы для формирования сфокусированного ультразвукового пучка с помощью сферической линзы с разными фокусными расстояниями

Fig. 1. Scheme of a system for forming a focused ultrasonic beam by means of spherical lens with a different focus distance



На рис. 2 показана система фокусировки УЗ пучка с помощью фазированной решетки приемо-излучающих элементов.

Между соседними элементами решетки преобразователей электронным способом формируется управляемый сдвиг фаз между элементами. Посредством формирования распределения сдвига фаз в дальней зоне (Фраунгофера) генерируется параболический волновой фронт УЗ волны, приводящий к фокусировке УЗ пучка.

Основным механизмом воздействия высокоинтенсивного ультразвука на биообъекты является тепловой [33]. Он обусловлен поглощением УЗ энергии в тканях организма и превращением в тепло. При распространении в среде интенсивность ультразвука уменьшается по экспоненциальному закону. В этой связи для реализации локального воздействия на ограниченную область, целесообразна фокусировка УЗ пучка, чтобы уменьшить воздействие на здоровые ткани, лежащие на пути распространения УЗ потока [34].

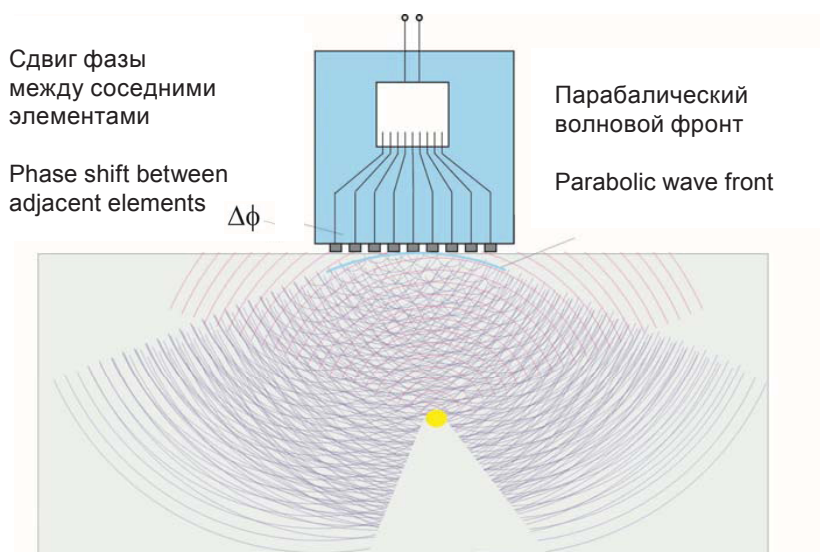


Рис. 2. Система фокусировки ультразвукового пучка с помощью фазированной решетки

Fig. 2. The ultrasonic (US) beam focusing system by means of a phase array

2. Описание акустоэлектронной системы формирования HIFU

Разработанная акустоэлектронная система для излучения сфокусированного УЗ пучка представляет собой комплекс из двух самостоятельных устройств, которые соединены между собой коаксиальным кабелем. Схематичное изображение этой системы представлено на рис. 3. Первое устройство – это разработанный авторами генератор радиочастотных сигналов, который питает пьезоэлектрический преобразователь, возбуждающий УЗ пучок. Генератор электрически согласован с пьезопреобразователем и имеет возможность генерировать электрические сигналы, мощность которых регулируется от нуля до нескольких ватт. Частота генерируемого радиосигнала соответствует резонансной частоте преобразователя, которая составляет 2.5 МГц.

Второе устройство – это акустическая часть установки и состоит из миниатюрного столика, на который устанавливается кварцевый цилиндр. Этот цилиндр закрепляется в точности над областью излучения пьезопреобразователя, в цилиндр наливается иммерсионная жидкость (вода). Пластина с микрокапсулами, зафиксированными на ее поверхности, помещается в воде точно в фокальной плоскости сферической акустической линзы.

Электроакустический преобразователь представляет собой сферическую акустическую линзу, выполненную из тонкого слоя пьезоэлектрической керамики. На обе поверхности этой акустической линзы нанесены серебряные электроды. Такой сферический пьезопреобразователь обладает высокой акустической добротностью и генерирует сфокусированный УЗ пучок с фокусным расстоянием 15 мм в воде, которая является

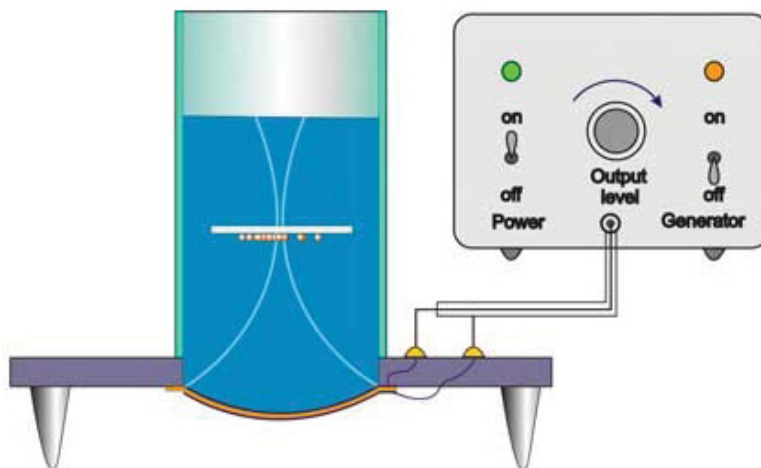


Рис. 3. Блок-схема акустоэлектронной системы формирования сфокусированного ультразвукового пучка для исследования его воздействия на микро- и нанокапсулы

Fig. 3. The block-scheme of an acoustoelectronic system for forming a focused US beam to study its acting to micro- and nano-capsules

акустической средой и звукопроводом. Площадь акустического пучка в фокальной плоскости составляет 1 кв.мм. Плотность мощности УЗ пучка в области фокуса может достигать нескольких сотен Ватт на квадратный сантиметр.

Для комплексного исследования влияния HIFU на биообъекты и возможности вскрытия микро- и нанокапсул, локализованных в заданной

области биообъекта, акустическая часть системы была усовершенствована. Её схематичное изображение представлено на рис. 4, а фотография – на рис. 5.

Акустический блок (см. рис. 5) представляет собой настраиваемую систему для комплексного оптоакустического исследования и HIFU воздействия на биообъекты в режиме *in vivo*.

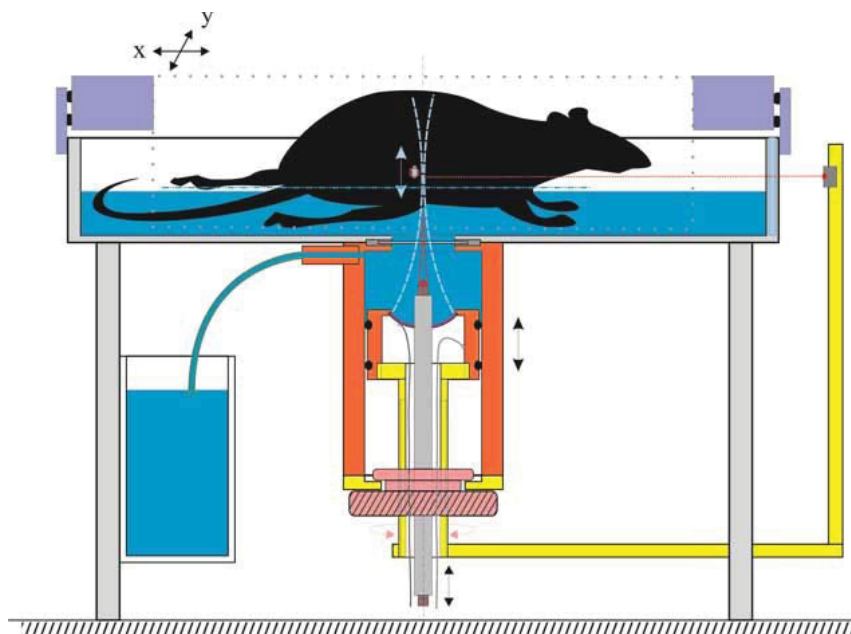


Рис. 4. Схема акустоэлектронной системы для комплексного оптоакустического исследования и ультразвукового воздействия HIFU на биологические объекты

Fig. 4. Scheme of an acoustoelectronic (AE) system for complex opto-acoustical investigation and HIFU acting to biological objects



Рис. 5. Фотография акустоэлектронной системы для комплексного оптоакустического исследования и ультразвукового воздействия HIFU на биологические объекты

Fig. 5. Photo of the AE system for complex opto-acoustical investigation and HIFU acting to biological objects

Блок снабжен ванной для размещения био-объекта. Ванна частично заполняется водой для обеспечения акустического контакта с био-объектом. В нижней части ванны имеется окно, прозрачное для оптических и акустических волн, но разделяющее светозвукопроницаемой пленкой две области, заполненные водой, которая служит иммерсионной жидкостью. Такое разделение двух полостей позволяет при смене животного проводить стерилизацию ванны для размещения другого животного для проведения следующего эксперимента. Вторая полость с иммерсионной жидкостью сопряжена с системой вертикального позиционирования оптоакустического объектива (разработанного авторами) [35], соосного с акустической линзой для генерации HIFU.

Система вертикального позиционирования оптоакустического объектива представляет собой плунжерную (или поршневую) пару, закрепленную на днище корпуса ванны с иммерсионной жидкостью под разделительным звуко- и светопроницаемым окошком, так что при механическом вертикальном перемещении поршня (или плунжера) на аналогичное расстояние перемещается фокальная плоскость, а иммерсионная жидкость между поршнем и разделительным окошком выдавливается в отводную емкость или всасывается из нее через боковой патрубок.

Вертикальное позиционирование оптоакустического объектива может осуществляться

также за счет гидравлического нагнетания или отсасывания иммерсионной жидкости из области цилиндра между поршнем (или плунжером) и светозвукопроницаемым герметичным окошком посредством помпы, расположенной в разрыве патрубка между цилиндром и отводной емкостью.

Для горизонтального позиционирования объекта относительно оптоакустического объектива установка имеет погружаемый в ванну с иммерсионной жидкостью держатель объекта, сопряженный механически с системой позиционирования, расположенной вне ванны, тогда как система вертикального позиционирования объектива относительно объекта жестко механически сопряжена с корпусом ванны.

В установке также предусмотрена возможность размещения оптической метки для визуального определения положения фокальной плоскости акустического объектива. Она представляет собой два перекрещивающихся в горизонтальной плоскости световых узконаправленных пучка от лазерных (или иных) источников, жестко механически соединенных с подвижным поршнем (или плунжером) так, что скрещивающиеся световые пучки находятся в фокусе акустической линзы (при распространении ультразвука в иммерсионной жидкости), а в боковых стенках ванны для иммерсионной жидкости выполнены герметичные окна, прозрачные для света.



3. Экспериментальное исследование высвобождения частиц магнетита из микроконтейнеров на базе альгината серебра с помощью разработанной системы NIFU

Изготовление альгинатных микрокапсул

Микрокомпозитные шарики разных размеров, используемые в качестве контейнеров, были изготовлены инъекционным методом [36]. Их характеристики исследовались с помощью оптического микроскопа «Olimpus IX73» (Olympus Corp., Япония), сканирующего лазерного конфокального микроскопа «Leica TCS SP8 X» (Leica Microsystems, Германия), лазерным дифракционным методом с помощью лазерного анализатора Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd, Великобритания). Лазерный анализатор размеров частиц Malvern Mastersizer 2000 предназначен для измерения дисперсионных параметров (размеров частиц и функций распределения частиц по размерам) суспензий, эмульсий и порошкообразных материалов. Диапазон измеряемых параметров: 0.02÷2000 мкм. Принцип действия анализатора основан на регистрации оптического излучения, рассеянного частицами, находящимися в измерительной кювете анализатора. В основу работы прибора Mastersizer 2000

положен метод лазерной дифракции. В качестве источников света в Mastersizer 2000 используется He-Ne лазер с длиной волны $\lambda = 632.8$ нм и источник синего цвета $\lambda = 455$ нм. По измеренной зависимости интенсивности рассеянного излучения от угла рассеяния осуществляется расчет распределения частиц по размерам. Рассеянное лазерное излучение регистрируется под разными углами с помощью высокочувствительных многоэлементных детекторов – фотодиодных матриц.

В микроконтейнеры были внедрены наночастицы окиси железа, что придало им дополнительные свойства: 1) такие микроконтейнеры оказались управляемыми внешним магнитным полем; 2) они показали чувствительность к ультразвуковому воздействию. На рис. 6 представлена зависимость диаметра сферической альгинатной микрокапсулы от диаметра капилляра при инъектировании.

Из графика видно, что при малых размерах диаметр капсулы превышает диаметр капилляра примерно в пять раз; при увеличении размера капилляра отношение диаметров капилляра и капсулы уменьшается, размер капсулы увеличивается медленнее и стремится к максимальному значению для данной вязкости исходной жидкой фазы.

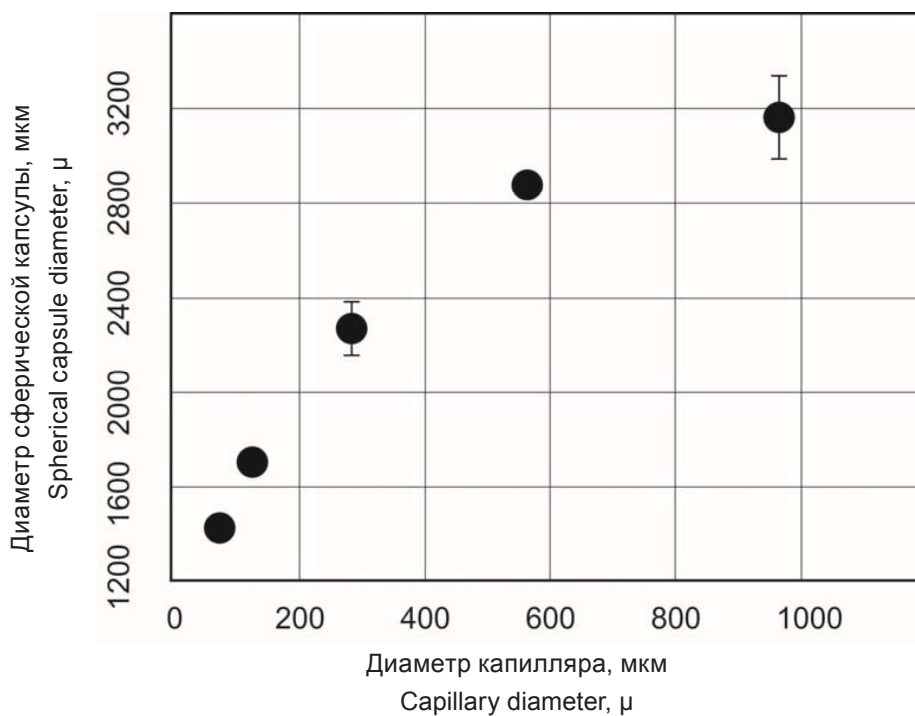


Рис. 6. Зависимость диаметра инъектируемой сферической микрокапсулы от диаметра капилляра

Fig. 6. Dependence of the injecting spherical microcapsule diameter on the capillary diameter



Целью эксперимента было, используя разработанную систему HIFU, исследовать зависимость времени воздействия УЗ на степень деградации микрокапсул.

Измерение мощности ультразвукового воздействия

Плотность мощности УЗ колебаний измерялась калориметрическим методом [37] с использованием термодатчика (медь-константан) измерителя температуры «Магистр» (ООО НТЦ «МАГИСТР-С», Россия).

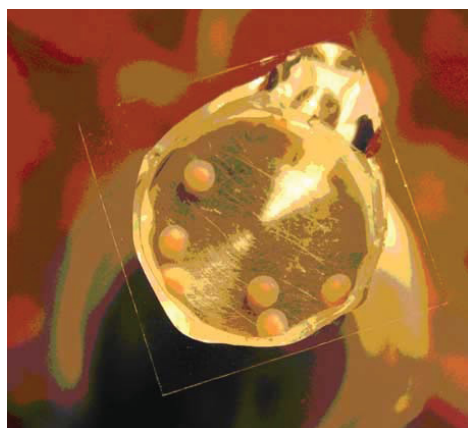
Измерение излучаемой акустической мощности проводилось для трех фиксированных объемов иммерсионной жидкости (120, 100, 80 мл) каждые пять минут в течение 30-минутного воздействия УЗ колебаний. После проведения серии измерений экспериментальные данные обрабатывались, определялись средние значения уровней мощности и рассчитывались погрешности измерений. При этом для каждого фиксированного объема использовались четыре уровня электромагнитной (ЭМ) мощности, изме-

няемых дискретно с помощью переключателя на выходе генератора ЭМ мощности и измеряемых в ходе эксперимента. Измеренная максимальная плотность мощности УЗ поля составила 32 Вт/см^2 . В экспериментах при вскрытии микрокапсул плотность акустической мощности составила 4 Вт/см^2 .

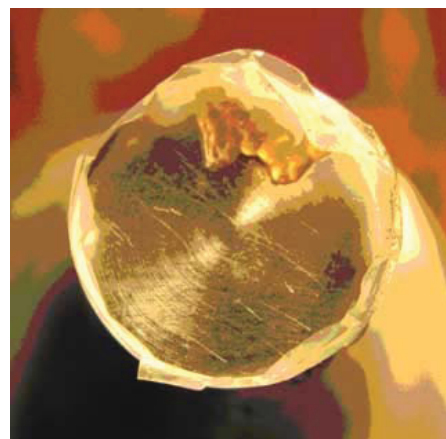
Вскрытие капсул и высвобождение частиц магнетита

На рис. 7, а приведена фотография микрокапсул альгината серебра с внедренными частицами оксида железа (Fe_3O_4), помещенных в кварцевый сосуд с водой, установленный в АЭ системе до воздействия HIFU. Для предотвращения распыления воды в процессе ультразвуковой обработки сосуд с микрокапсулами накрывался стеклянной пластиной. На рис. 7, б приведена фотография капсул после воздействия HIFU.

В ходе эксперимента визуально отмечалось полное разрушение микрокапсул и с помощью секундомера фиксировалось время воздействия УЗ излучения.



a/a



b/b

Рис. 7. Микрокапсулы альгината серебра до воздействия HIFU (а) и после воздействия ультразвукового излучения (б)

Fig. 7. Microcapsules of Silver Alginate before HIFU acting (a) and after acting of ultrasonic radiation (b)

На рис. 8 приведен график зависимости времени разрушения альгинатных микрокапсул от концентрации раствора азотнокислого серебра.

Как видно из графика, увеличение содержания серебра в оболочке микрокапсул приводит к ее упрочнению и к уменьшению чувствительности к УЗ воздействию.

В ходе проведения экспериментов по воздействию ультразвука высокой мощности на альгинатные микрокапсулы было установлено

методом оптической микроскопии, что форма микрокапсул идентична для разных размеров шариков и концентрация серебра в них составляет не менее 0.1 М . Внедренные в контейнеры наночастицы окиси железа позволяли позиционировать местонахождение капсул внешним магнитным полем. При этом микроконтейнеры могут быть разрушены УЗ облучением, что представляет интерес для применений в медицине и биологии.

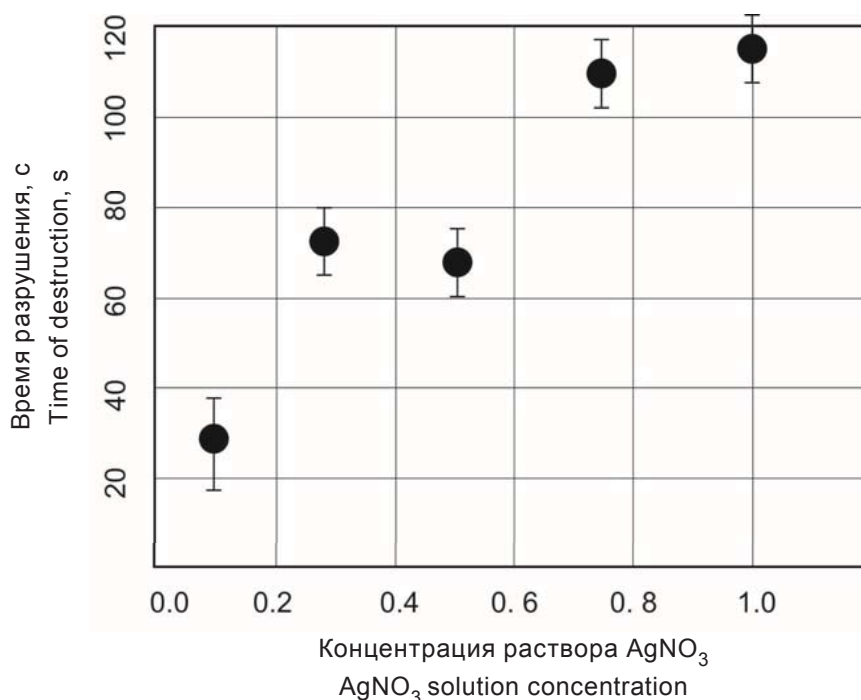


Рис. 8. Зависимость времени разрушения альгинатных микрокапсул от концентрации раствора азотнокислого серебра

Fig. 8. The dependence of the alginate microcapsules release time on the concentration of the silver nitrate solution

Заключение

Разработанная акустоэлектронная система формирования высокоинтенсивного сфокусированного УЗ пучка может быть использована для комплексного исследования биообъектов, увеличения проницаемости клеток для лекарств [38, 39], а также для воздействия на микро- и наноконтейнеры на основе различных материалов, например, мезопористого диоксида кремния [17], или на основе липосом [40] с целью высвобождения инкапсулированных в них препаратов.

Экспериментальные исследования воздействия HIFU на микрокапсулы альгината серебра с внедренными наночастицами окиси железа показали существование зависимости чувствительности капсул к УЗ воздействию от концентрации раствора азотнокислого серебра при формировании микрокапсул.

Разработанная акустоэлектронная система HIFU может найти применение в широком сегменте прикладных областей нанотехнологии, наномедицины и нанобиологии.

Благодарности

Авторы признательны В. Ф. Короловичу (Технологический институт Джорджии, США)

за участие в изготовлении альгинатных микрокапсул и обсуждение результатов работы.

Список литературы

1. Siwy Z., Trofin L., Kohli P., Baker L. A., Trautmann C., Martin C. R. Protein Biosensors Based on Biofunctionalized Conical Gold Nanotubes // J. Amer. Chem. Soc. 2005. Vol. 127, № 14. P. 5000–5001.
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, № 27. P. 7138–7141. DOI: 10.1002/ange.201301643
3. Wu Y., Wu Z., Lin X., He Q., Li J. Autonomous movement of controllable assembled Janus capsule motors // ACS Nano. 2012. Vol. 6. P. 10910–10916. DOI: 10.1021/nl304335x
4. Skorb E. V., Mohwald H. 25th Anniversary Article : Dynamic Interfaces for Responsive Encapsulation // Systems. Adv. Mater. 2013. Vol. 25. P. 5029–5043. DOI:10.1002/adma.201302142
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. P. 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. P. 244. DOI:10.1038/ncomms1251



7. Borisova D., Akçakayiran D., Schenderlein M., Möhwald H., Shchukin D. G. Nanocontainer-based anticorrosive coatings : effect of the container size on the selfhealing performance // *Adv. Funct. Mater.* 2013. Vol. 23. P. 3799–3812. DOI: 10.1002/adfm.201203715
8. Faraji A. H., Wipf P. Nanoparticles in Cellular Drug Delivery // *Bioorganic Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 2950–2962. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.02.043
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. P. 3959–3965. DOI: 10.1016/j.watres.2012.09.005
10. Gao H., Wen D., Sukhorukov G. B. Composite silica nanoparticle/polyelectrolyte microcapsules with reduced permeability and enhanced ultrasound sensitivity // *J. Mater. Chem. B.* 2015. Vol. 3 P. 1888–1897. DOI: 10.1039/C4TB01717J
11. Yi Q., Sukhorukov G. B. Externally triggered dual function of complex microcapsules // *ACS Nano.* 2013. Vol. 7. P. 8693–705. DOI: 10.1021/nm4029772
12. Sun Y., Zheng Y., Li P., Wang D., Niu C., Gong Y., Huang R., Wang Z., Wang Z., Ran H. Evaluation of superparamagnetic iron oxide-polymer composite microcapsules for magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound cancer surgery // *BMC Cancer.* 2014. Vol. 14. P. 800. DOI: 10.1186/1471-2407-14-800
13. Stuart M. A. 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. Vol. 9. P. 101–113. DOI: 10.1038/nmat2614
14. Gao H., Wen D., Tarakina N. V., Liang J., Bushby A. J., Sukhorukov G. B. Bifunctional ultraviolet/ultrasound responsive composite TiO₂ / polyelectrolyte microcapsules // *Nanoscale.* 2016. Vol. 8, iss. 9. P. 5170–5180. DOI: 10.1039/c5nr06666b
15. Gorin D. A., Shchukin D. G., Mikhailov A. I., Kohler 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 // *Technical Physics Letters.* 2006. Vol. 32, № 1. P. 70–72. DOI: 10.1134/S1063785006010238
16. 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. A Drug Perfluorocarbon Nanoemulsion with an Ultrathin Silica Coating for the Synergistic Effect of Chemotherapy and Ablation by High Intensity Focused Ultrasound // *Adv. Mater.* 2014. Vol. 26, № 43. P. 7378–7385. DOI: 10.1002/adma.201104033
17. 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. Vol. 24, № 6. P. 785–791. DOI: 10.1002/adma.201104033
18. Булычев Н. А., Кустерев Э. В., Иони Ю. В., Руднев А. В. Синтез наноматериалов с контролируемыми свойствами с помощью ультразвука // *Нанотехнологическое общество России.* URL: <http://www.ntsr.info/science/library/2946.htm> (дата обращения: 22.06.2018).
19. Николаев А. Л., Гопин А. В., Конопацкая И. И., Миронов М. А., Пятаков П. А., Андропова Н. В., Трещалина Е. М., Дежкунов Н. В. Твердофазная соносенсибилизация в сонодинамической терапии онкологических заболеваний // *Московский государственный университет. Ученые записки физического факультета.* 2014. Т. 5, № 145344. С. 1–13.
20. Хмельёв В. Н., Шалунов А. В., Хмельёв М. В. Создание и применение специализированного ультразвукового оборудования для получения конструкционных наноматериалов // *Второй Международный форум по нанотехнологиям RUSNANOTECH-09 : тез. докл. М. : Гос. корпорация «Российская корпорация нанотехнологий», 2009. С. 412–423. URL: <http://ultrasonic.ru/downloads/2009/nano.pdf> (дата обращения: 22.06.2018).*
21. Zhou D., Li C., He M., Ma M., Li P., Gong Y., Ran H., Wang Z., Wang Z., Zheng Y., Sun Y. Folate-targeted perfluorohexane nanoparticles carrying bismuth sulfide for use in US/CT dual-mode imaging and synergistic high-intensity focused ultrasound ablation of cervical cancer // *J. Mater. Chem. B.* 2016. Vol. 4, iss. 23. P. 4164–4181. DOI: 10.1039/C6TB00261G
22. Zhang H., Xia H., Wang J., Li Y. High Intensity Focused Ultrasound Responsive Release Behavior of PLA-b-PEG Copolymer Micelles // *J. Control. Release.* 2009. Vol. 139. P. 31–39. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.05.037
23. De Smet M., Heijman E., Langereis S., Hijnen N. M., Grull H. Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: an *in vivo* proof-of-concept study // *J. Control. Release.* 2011. Vol. 150. P. 102–110. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.10.036
24. Ordeig O., Chin S. Y., Kim S., Chitnis P. V., Sia S. K. An implantable compound-releasing capsule triggered on demand by ultrasound // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 22803. DOI: 10.1038/srep22803
25. Arora J. S., Murad H. Y., Ashe S., Halliburton G., Yu H., He J., John V. T., Khismatullin D. B. Ablative Focused Ultrasound Synergistically Enhances Thermally Triggered Chemotherapy for Prostate Cancer *in vivo* // *Mol. Pharm.* 2016. Vol. 13. P. 3080–3090. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00216
26. Kolesnikova T. A., Gorin D. A., Fernandes P., Kessel S., Khomutov G. B., Fery A., Shchukin D. G., Möhwald H. Nanocomposite microcontainers with high ultrasound sensitivity // *Advanced Functional Materials.* 2010. Vol. 20. P. 1189–1195. DOI: 10.1002/adfm.200902233
27. Жаров В. П., Летохов В. С. Лазерная оптоакустическая спектроскопия. М. : Наука, 1984. 320 с.
28. Лямшев Л. М. Лазерное термо-оптическое возбуждение звука. М. : Наука, 1989. 237 с.



29. Гусев В. Э., Карабутов А. А. Лазерная оптоакустика. М. : Наука, 1991. 304 с.
30. Хилл К. Применение ультразвука в медицине : физические основы. М. : Мир, 1989. 568 с.
31. Карнишин В. В. Линзовая акустическая микроскопия – новый неразрушающий метод контроля материалов и изделий электронной техники // Зарубежная электронная техника. 1987. № 7. С. 65–79.
32. Bobkova S., Gavrilov L., Khokhlova V., Shaw A., Hand J. Focusing of high intensity ultrasound through the rib cage using therapeutic random phased array // *Ultrasound Med. Biol.* 2010. Vol. 36, № 6. P. 888–906. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.007
33. Бэйли М. Р., Хохлова В. А., Сапожников О. А., Карел С. Г., Крам Л. А. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань // *Акустический журн.* 2003. Т. 49, № 4. С. 437–464.
34. Гаврилов Л. Р. Эволюция мощных фокусирующих систем для применения в различных областях медицины (обзор) // *Акустический журн.* 2010. Т. 56, № 6. С. 844–861.
35. Пат. 2603819 Российская Федерация, МПК G01N 29/00 (2006.01). Оптоакустический объект / Петров А. В., Королович В. Ф., Горин Д. А., Петров В. В., Сухоруков Г. Б.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского». – № 2015111328/28 ; заявл. 30.03.2015 ; опубл. 27.11.2016, Бюл. № 33.
36. 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, iss. 12. P. 3959–3965. DOI: 10.1016/j.watres.2012.09.005
37. Мейзда Ф. Электронные измерительные приборы и методы измерений. М. : Мир, 1990. 535 с.
38. Harrison G. H., Balcer-Kubiczek E. K., Eddy H. A. Potentiation of chemotherapy by low-level ultrasound // *Inter. J. Radiat. Biol.* 1991. Vol. 59. P. 1453–1466.
39. Taniyama Y., Tachibana K., Hiraoka K., Aoki M., Yamamoto S., Matsumoto K., Nakamura T., Ogihara T., Kaneda Y., Morishita R. Development of safe and efficient novel nonviral gene transfer using ultrasound : enhancement of transfection efficiency of naked plasmid DNA in skeletal muscle // *Gene Therapy.* 2002. Vol. 9. P. 372–380.
40. Yuh E. L., Shulman S. G., Mehta S. A., Xie J., Chen L., Frenkel V., Bednarski M. D., King C. P. Li. Delivery of systemic chemotherapeutic agent to tumors by using focused ultrasound : Study in a murine model // *Radiology.* 2005. Vol. 234, № 2. P. 431–437. DOI: 10.1148/radiol.2342030889

Образец для цитирования:

Петров А. В., Петров В. В., Лапин С. А., Мокроусов М. Д., Горин Д. А. Акустоэлектронная система формирования высокоинтенсивного сфокусированного ультразвукового излучения для вскрытия нано- и микрогабаритных контейнеров // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика.* 2018. Т. 18, вып. 3. С. 215–227. DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-215-227

Acoustoelectronic System for High Intensity Focused Ultrasonic Radiation Forming Aiming Nano- and Microsized Containers Opening

A. V. Petrov, V. V. Petrov, S. A. Lapin, M. D. Mokrousov, D. A. Gorin

Arseniy V. Petrov, ORCID 0000-0003-3719-6927, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, arsenyapetrov@gmail.com

Vladimir V. Petrov, ORCID 0000-0002-8520-5245, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, petrovvv@sgu.ru

Sergey A. Lapin, ORCID 0000-0003-0705-5787, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, lapinsar@yandex.ru

Maksim D. Mokrousov, ORCID 0000-0002-1688-5144, Skolkovo Institute of Science and Technology, 3, Nobelya Ulitsa, Moscow, 121205, Russia, mokrousovmd@gmail.com

Dmitry A. Gorin, ORCID 0000-0001-8760-615X, Skolkovo Institute of Science and Technology, 3, Nobelya Ulitsa, Moscow, 121205, Russia, gorinda@mail.ru

Background and Objectives: The aim of the study is to develop a system intended to the controlled release of preparations that were encapsulated to micro- and nanochambers. The system also allows to implement the optoacoustical diagnostics of the object by means of short light pulse radiation with the successive processing of the appeared ultrasonic signal. **Short description:** The system consists of two parts: electronic and acoustical ones. The electronic part represents a radiofrequency generator of electromagnetic radiation. The generated electromagnetic signal is modulated by short pulses with varying duration and duty cycle. The output electromagnetic power might be tuned in a wide range. The central frequency of the generated RF signal corresponds to the resonant frequency of a piezoelectric transducer and is equal to 2.5 MHz. The acoustical block of the system consists of the table with the bath at the top as the place for investigating a biological object. In the centre of the bath with immersion liquid (water) there is a hole with the dividing window between two parts of areas filled with the water. That window is transparent for the light and for the sound. The area under the window represents the tunable piston that allows to shift mechanically the focus plane of the acoustical transducer up and down so that to localize the area of high density ultrasound in a desirable area of a biological object. The piezoelectric transducer represents a segment of the spherical shape layer of piezoceramic having the silver electrodes on both surfaces. The electrodes are electrically connected to the RF



generator by means of a coaxial cable. In coaxially to the spherical transducer the optical waveguide with microlens on its end is situated. That optical channel allows to irradiate the investigated area by short light pulses so that to provide the generation of an ultrasonic signal for opto-acoustical investigation. **Results:** Applying the developed system the experimental opening of microcapsules of alginate beads has been demonstrated. The results of time dependence of alginate microcapsules (beads) opening versus the concentration of silver (Ag) in the beads have been presented. **Conclusion:** The developed system can be used in a wide range of application aiming both the opto-acoustical investigation of objects and HIFU acting to micro- and nano chambers for releasing the encapsulated preparations.

Key words: nanosized structures, nano- and microstructured materials, nano chambers, ultrasonic radiation, high intensity focused ultrasound, alginate microcontainers.

Acknowledgements: *The authors are grateful to Vladimir Korolovich (Georgia Institute of Technology, USA) for his participation in the manufacture of alginate microcapsules and for discussions of the results of the work.*

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. Amer. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127, no. 14, pp. 5000–5001.
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, no. 27, pp. 7138–7141. DOI: 10.1002/ange.201301643
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. DOI: 10.1021/nl304335x
4. Skorb E. V., Mohwald H. 25th Anniversary Article: Dynamic Interfaces for Responsive Encapsulation. *Systems. Adv. Mater.*, 2013, vol. 25, pp. 5029–5043. DOI:10.1002/adma.201302142
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, pp. 244. DOI:10.1038/ncomms1251
7. Borisova D., Akçakayran 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. 23, pp. 3799–3812. DOI: 10.1002/adfm.201203715
8. Faraji A. H., Wipf P. Nanoparticles in Cellular Drug Delivery. *Bioorganic Med. Chem.*, 2009, vol. 17, pp. 2950–2962. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.02.043
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. DOI: 10.1016/j.watres.2012.09.005
10. Gao H., Wen D., Sukhorukov G. B. Composite silica nanoparticle/polyelectrolyte microcapsules with reduced permeability and enhanced ultrasound sensitivity. *J. Mater. Chem. B.*, 2015, vol. 3, pp. 1888–1897. DOI: 10.1039/C4TB01717J
11. Yi Q., Sukhorukov G. B., Externally triggered dual function of complex microcapsules. *ACS Nano*, 2013, vol. 7, pp. 8693–705. DOI: 10.1021/nl4029772
12. Sun Y., Zheng Y., Li P., Wang D., Niu C., Gong Y., Huang R., Wang Z., Wang Z., Ran H. Evaluation of superparamagnetic iron oxide-polymer composite microcapsules for magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound cancer surgery. *BMC Cancer.*, 2014, vol. 14, pp. 800. DOI: 10.1186/1471-2407-14-800
13. Stuart M. A. 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, vol. 9, pp. 101–113. DOI: 10.1038/nmat2614
14. Gao H., Wen D., Tarakina N. V., Liang J., Bushby A. J., Sukhorukov G. B. Bifunctional ultraviolet/ultrasound responsive composite TiO₂/polyelectrolyte microcapsules. *Nanoscale*, 2016, vol. 8, iss. 9, pp. 5170–5180. DOI: 10.1039/c5nr06666b
15. Gorin D. A., Shchukin D. G., Mikhailov A. I., Kohler 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. *Technical Physics Letters*, 2006, vol. 32, no. 1, pp. 70–72. DOI: 10.1134/S1063785006010238
16. 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. A Drug Perfluorocarbon Nanoemulsion with an Ultrathin Silica Coating for the Synergistic Effect of Chemotherapy and Ablation by High Intensity Focused Ultrasound. *Adv. Mater.*, 2014, vol. 26, no. 43, pp. 7378–7385. DOI: 10.1002/adma.201104033
17. 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, vol. 24, no. 6, pp. 785–791. DOI: 10.1002/adma.201104033
18. Bulychev N. A., Kisterev E. V., Ioni Yu. V., Rudnev A. V. Sintez nanomaterialov s kontroliruemymi svoystvami s pomoshch'iu ul'trazvuka [Synthesis of nanomaterials with controlled properties via ultrasound]. *Nanotekhnologicheskoe obshchestvo Rossii* (Nanotechnological Society of Russia). Available at: <http://www.ntsri.info/science/library/2946.htm> (accessed 22 June 2018) (in Russian).
19. Nikolaev A. L., Gopin A. V., Konopatskaia I. I., Mironov M. A., Piatakov P. A., Andronova N. V., Treshchalina E. M., Dezhkunov N. V. Tverdogaznaia sonosensibilizatsiia v sonodinamicheskoi terapii onkologicheskikh zabolevanii [Solid-phase sonosensitization in sonodynamic therapy of oncological diseases]. *MGU. Uchenye Zapiski Fizicheskogo Fakul'teta* [Moscow State University. Scientists Notes of the Faculty of Physics], 2014, vol. 5, no. 145344, pp. 1–13 (in Russian).



20. Khmelev V. N., Shalunov A. V., Khmelev M. V. Sozdanie i primeneniye spetsializirovannogo ul'trazvukovogo Oborudovaniia Dlia Polucheniia Konstruktsionnykh Nanomaterialov [Creation and application of specialized ultrasonic equipment for obtaining structural nanomaterials]. In: *Second international forum on nanotechnology: abstracts*. Moscow, State Corporation "Russian Corporation of nanotechnologies", 2009, pp. 412–423. Available at: <http://u-sonic.ru/downloads/2009/nano.pdf> (accessed 22 June 2018) (in Russian).
21. Zhou D., Li C., He M., Ma M., Li P., Gong Y., Ran H., Wang Z., Wang Z., Zheng Y., Sun Y. Folate-targeted perfluorohexane nanoparticles carrying bismuth sulfide for use in US/CT dual-mode imaging and synergistic high-intensity focused ultrasound ablation of cervical cancer. *J. Mater., Chem. B.*, 2016, vol. 4, iss. 23, pp. 4164–4181. DOI: 10.1039/C6TB00261G
22. Zhang H., Xia H., Wang J., Li Y., High Intensity Focused Ultrasound Responsive Release Behavior of PLA-b-PEG Copolymer Micelles. *J Control Release*, 2009, vol. 139, pp. 31–39. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.05.037
23. De Smet M., Heijman E., Langereis S., Hijnen N. M., Grull H. Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: an in vivo proof-of-concept study. *J. Control. Release*, 2011, vol. 150, pp. 102–110. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.10.036
24. Ordeig O., Chin S. Y., Kim S., Chitnis P. V., Sia S. K. An implantable compound-releasing capsule triggered on demand by ultrasound. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 22803. DOI: 10.1038/srep22803
25. Arora J. S., Murad H. Y., Ashe S., Halliburton G., Yu H., He J., John V. T., Khismatullin D. B. Ablative Focused Ultrasound Synergistically Enhances Thermally Triggered Chemotherapy for Prostate Cancer in vivo. *Mol. Pharm.*, 2016, vol. 13, pp. 3080–3090. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00216
26. Kolesnikova T. A., Gorin D. A., Fernandes P., Kessel S., Khomutov G. B., Fery A., Shchukin D. G., Möhwald H. Nanocomposite microcontainers with high ultrasound sensitivity. *Advanced Functional Materials*, 2010, vol. 20, pp. 1189–1195. DOI: 10.1002/adfm.200902233
27. Zharov V. P., Letokhov V. S. *Lazernaia optoakusticheskaya spektroskopiia* [Laser optoacoustic spectroscopy]. Moscow, Nauka Publ., 1984. 320 p. (in Russian).
28. Liamshev L. M. *Lazernoe termo-opticheskoe vzbuzhdenie zvuka* [Laser thermo-optical excitation of sound]. Moscow, Nauka Publ., 1989. 237 p. (in Russian).
29. Gusev V. E., Karabutov A. A. *Lazernaia optoakustika* [Laser optoacoustics]. Moscow, Nauka Publ., 1991. 304 p. (in Russian).
30. Khill K. *Primeneniye ul'trazvuka v meditsine: fizicheskie osnovy* [The application of ultrasound in medicine: the physical basis]. Moscow, Mir Publ., 1989. 568 p. (in Russian).
31. Karnishin V. V. Linzovaia akusticheskaiia mikroskopiia – novyi nerazrushaiushchii metod kontroliia materialov i izdelii elektronnoi tekhniki [Lens acoustic microscopy – a new non-destructive method for monitoring materials and electronic products]. *Zarubezhnaia elektronnaia tekhnika* [Foreign electronic equipment], 1987, no. 7, pp. 65–79 (in Russian).
32. Bobkova S., Gavrilov L., Khokhlova V., Shaw A., Hand J. Focusing of high intensity ultrasound through the rib cage using therapeutic random phased array. *Ultrasound Med. Biol.*, 2010, vol. 36, no. 6, pp. 888–906. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.007
33. Beili M. R., Khokhlova V. A., Sapozhnikov O. A., Kargl S. G., Kram L. A. Fizicheskie mekhanizmy vozdeistviia terapevticheskogo ul'trazvuka na biologicheskuiu tkan' [Physical mechanisms of the effect of therapeutic ultrasound on biological tissue]. *Akusticheskii zhurnal* [Acoustic journal], 2003, vol. 49, no. 4, pp. 437–464 (in Russian).
34. Gavrilov L. R. Evoliutsiia moshchnykh fokusiruiushchikh sistem dlia primeneniia v razlichnykh oblastiakh meditsiny [Evolution of powerful focusing systems for application in various fields of medicine]. *Akusticheskii zhurnal* [Acoustic journal], 2010, vol. 56, no. 6, pp. 844–861 (in Russian).
35. Pat. 2603819, RU. MPK G01N 29/00 (2006/01). Optoacoustical objective / Petrov A. V., Korolovich V. F., Gorin D. A., Petrov V. V., Sukhorukov G. B.; applicant and panentee, Saratov State University. № 2015111328/28; applied 30.03.2015; published 27.11.2016, Bulletin no. 33.
36. 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, iss. 12, pp. 3959–3965. DOI: 10.1016/j.watres.2012.09.005
37. Mazda F. F. *Electronic Instruments and Measurement Techniques*. Cambridge, Cambridge University Press, 1987. 320 p.
38. Harrison G. H., Balcer-Kubiczek E. K., Eddy H. A. Potentiation of chemotherapy by low-level ultrasound. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1991, vol. 59, pp. 1453–1466.
39. Taniyama Y., Tachibana K., Hiraoka K., Aoki M., Yamamoto S., Matsumoto K., Nakamura T., Ogihara T., Kaneda Y., Morishita R. Development of safe and efficient novel nonviral gene transfer using ultrasound: enhancement of transfection efficiency of naked plasmid DNA in skeletal muscle. *Gene Therapy*, 2002, vol. 9, pp. 372–380.
40. Yuh E. L., Shulman S. G., Mehta S. A., Xie J., Chen L., Frenkel V., Bednarski M. D., King C. P. Li. Delivery of systemic chemotherapeutic agent to tumors by using focused ultrasound: Study in a murine model. *Radiology*, 2005, vol. 234, no. 2, pp. 431–437. DOI: 10.1148/radiol.2342030889

Cite this article as:

Petrov A. V., Petrov V. V., Lapin S. A., Mokrousov M. D., Gorin D. A. Acoustoelectronic System for High Intensity Focused Ultrasonic Radiation Forming Aiming Nano- and Microsized Containers Opening. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics*, 2018, vol. 18, iss. 3, pp. 215–227 (in Russian). DOI: 10.18500/1817-3020-2018-18-3-215-227