

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКА РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Регентова О.С.¹,
Пархоменко Р.А.^{1,2},
Щербенко О.И.¹,
Антоненко Ф.Ф.¹,
Зелинская Н.И.¹,
Сидибее Н.¹,
Полушкин П.В.¹,
Солодкий В.А.¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр
рентгенодиагностики» Минздрава России
(117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86,
Россия)

² ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» (117198,
г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Регентова Ольга Сергеевна,
e-mail: olgagraudensh@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Лечение злокачественных глиом головного мозга включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию с темозоломидом. Однако данное комплексное лечение не предотвращает рецидивы и прогрессирование опухоли, что обусловлено активностью опухолевых клеток и высокой мутационной нагрузкой. Исследователи экспериментируют с фокусированным ультразвуком (ФУЗ) различной интенсивности в лечении глиобластомы (ГБМ). ФУЗ показал обнадеживающие результаты в клинических исследованиях.

Цель исследования. В настоящем обзоре приводятся краткие данные об истории становления указанного метода, результатах его применения в экспериментах и клинических испытаниях, а также основные возможные направления его внедрения в нейроонкологию, в частности, для лечения глиобластом, в зависимости от параметров, включая частоту, мощность, длительность импульса и рабочий цикл.

Методы. Проведены анализ и интерпретация имеющихся публикаций, для поиска которых использовалась база данных PubMed и ключевые слова «focused ultrasound, glioma, HIFU, LIFU», а также поисковые системы Яндекс и Google и ключевые слова «фокусированный ультразвук, глиомы, HIFU, LIFU». **Результаты.** ФУЗ низкой интенсивности можно использовать для временного открытия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который ограничивает диффузию большинства макромолекул и терапевтических агентов в мозг. Высокоинтенсивный ФУЗ может вызвать абляцию опухоли за счёт гипертермического эффекта, а также стимулировать иммунологическую атаку опухолевых клеток, активировать соносенсибилизаторы для оказания цитотоксического воздействия на опухолевую ткань и может повышать чувствительность опухолей к лучевой терапии. Гистотрипсия вызывает абляцию опухоли посредством акустической кавитации.

Заключение. Фокусированный ультразвук является многообещающим потенциальным методом лечения глиом. Дальнейшее изучение в виде клинических испытаний должно определить оптимальные параметры ультразвука для достижения эффективности лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга.

Ключевые слова: онкология, фокусированный ультразвук различных интенсивностей, детская онкология, нейроонкология

Для цитирования: Регентова О.С., Пархоменко Р.А., Щербенко О.И., Антоненко Ф.Ф., Зелинская Н.И., Сидибее Н., Полушкин П.В., Солодкий В.А. Перспективы применения ультразвука различной интенсивности для лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 96-106. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.10

Статья поступила: 01.11.2023

Статья принята: 16.02.2024

Статья опубликована: 26.03.2024

PROSPECTS FOR USING ULTRASOUND OF VARIOUS INTENSITY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT BRAIN GLIOMAS

Regentova O.S.¹,
Parkhomenko R.A.^{1,2},
Shcherbenko O.I.¹,
Antonenko F.F.¹,
Zelinskaya N.I.¹,
Sidibe N.¹,
Polushkin P.V.¹,
Solodkiy V.A.¹

¹ Russian Scientific Center
of Roentgenoradiology
(Profsoyuznaya str. 86, Moscow 117997,
Russian Federation)

² Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba
(Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga S. Regentova,
e-mail: olgagraudensh@mail.ru

ABSTRACT

Background. Treatment for malignant brain gliomas includes surgery, radiation therapy, and chemotherapy with temozolomide. However, this complex treatment does not prevent tumor relapses and progression, which is caused by the activity of tumor cells and a high mutational burden. Researchers are experimenting with different intensity of focused ultrasound (FUS) in the treatment of glioblastoma (GBM). FUS has shown encouraging results in clinical studies.

The aim of the study. This review presents brief information on the history of the development of the studied method, the results of its application in experiments and clinical trials, as well as the main possible directions for its implementation in neuro-oncology, in particular, for the treatment of glioblastomas, depending on parameters, including frequency, power, pulse duration and duty cycle.

Methods. We carried out an analysis and interpretation of existing publications; for the search, we used the PubMed database and the keywords "focused ultrasound, glioma, HIFU, LIFU", as well as Yandex and Google search engines and the same keywords in Russian.

Results. Low-intensity FUS can be used to temporarily open the blood-brain barrier (BBB), which limits the diffusion of most macromolecules and therapeutic agents into the brain. High-intensity FUS can cause tumor ablation due to a hyperthermic effect, and also stimulate an immunological attack of tumor cells, activate sonosensitizers to exert a cytotoxic effect on tumor tissue, and can increase the sensitivity of tumors to radiation therapy. Histotripsy causes tumor ablation through acoustic cavitation.

Conclusion. Focused ultrasound is a promising potential treatment for gliomas. Further study in the form of clinical trials should determine the optimal ultrasound parameters to achieve effective treatment for patients with malignant brain tumors.

Key words: oncology, focused ultrasound of various intensity, pediatric oncology, neuro-oncology

Received: 01.11.2023
Accepted: 16.02.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Regentova O.S., Parkhomenko R.A., Shcherbenko O.I., Antonenko F.F., Zelinskaya N.I., Sidibe N., Polushkin P.V., Solodkiy V.A. Prospects for using ultrasound of various intensity for the treatment of patients with malignant brain gliomas. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 96-106. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.10

ВВЕДЕНИЕ

Глиомы высокой степени злокачественности у взрослых и детей являются опухолями с высокой степенью летальности. Из-за диффузного характера роста заболевания хирургическое вмешательство не всегда возможно. Химиотерапия имеет низкую эффективность из-за низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Из-за низкой радиочувствительности лучевая терапия в основном является паллиативной. Неудовлетворительные результаты лечения злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) в течение многих десятилетий заставляют исследователей искать альтернативные варианты повышения эффективности результатов лечения [1, 2], одними из которых являются иммунотерапия, онколитическая вирусотерапия, вакциноterapia. Иммунотерапия – это новая терапевтическая область, в которой используется множество различных методов для стимуляции существующего иммунного ответа организма на опухоль. Данная терапия продемонстрировала заметный успех при гематологических злокачественных новообразованиях, невосприимчивых к традиционным методам лечения, таким как хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия. Одной из разновидностей иммунотерапии является Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена (CAR, chimeric antigen receptor) – новая форма лечения рака, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration). CAR является модифицированным поверхностным рецептором, который прибавляет специфичность Т-клеткам к предварительно определённой антигену-мишени, выставленной на опухолевых клетках. Эти синтетические рецепторы ретровирусно или лентивирусно интегрируются в Т-клетки, полученные от пациента, и повторно вводятся пациенту: таким образом, они представляют собой особый вид персонализированной терапии опухолей. Хотя CAR-Т-клеточная терапия позволяет добиться больших успехов в лечении гематологических опухолей, её эффективность остаётся не доказанной при лечении солидных опухолей, таких как глиобластома (ГБМ) [3, 4]. Исследования показали, что Т-клетки в опухолевом иммунном микроокружении глиобластомы представляют собой в основном Т-регуляторные (Treg) клетки и истощённые цитотоксические Т-клетки [5]. Таким образом, CAR-Т оказывает естественный иммуносупрессивный эффект при лечении глиобластомы. Сочетание CAR-Т и ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как антитела PD-1, может быть эффективной стратегией решения [6]. Однако терапия CAR-Т-клетками может вызывать побочные эффекты, такие как болезни иммунной аутоагрессии, нейротоксичность и цитокиновый шторм. Кроме того, терапия CAR-Т-клетками также сталкивается со многими проблемами, такими как гетерогенность опухоли, нецелевой эффект и низкая эффективность инфильтрации опухоли [7].

Одним из перспективных направлений при поиске инновационных препаратов для лечения онкологиче-

ских заболеваний является применение онколитических (природных или генетически модифицированных) вирусов (ОЛВ) для избирательного действия на опухолевые клетки и их уничтожения, особенно в составе комбинированной терапии. Клинические испытания онколитических вирусов в этой группе пациентов показали многообещающие результаты, при этом пациенты достигли впечатляющих долгосрочных клинических ответов. Однако количество ответивших на ОЛВ остаётся низким. Считается, что это происходит из-за большой гетерогенности этих опухолей как с точки зрения молекулярного состава, так и с точки зрения их иммуносупрессивного микроокружения, что приводит к вариабельности ответов [8].

Вакциноterapia против рака показала большие перспективы как с профилактической, так и с терапевтической точки зрения [9]. Противораковые вакцины предназначены для нацеливания на связанные с опухолью антигены, чтобы вызвать иммунный ответ против опухолей. Учитывая, что антигены, специфичные для глиобластом, встречаются редко, мишенями являются антигены, ассоциированные с опухолью. Текущие результаты клинических испытаний вакцин против глиом высокой степени злокачественности не очень многообещающие, отсутствие ГБМ-специфического антигена и высокая гетерогенность опухолей создают проблемы для вакцинотерапии ГБМ. Поэтому изучение ДОСС на молекулярно-генетическом уровне является одной из актуальных задач в нейроонкологии. К сожалению, данные варианты лечения являются экспериментальными ввиду неоднозначных результатов.

Однако достижения в области разрушения ГЭБ при помощи сфокусированного ультразвука открыли новые способы доставки химиотерапевтических средств, что, по нашему мнению, может быть многообещающим методом, способным повысить эффективность лечения за счёт увеличения концентрации системно вводимых лекарственных препаратов в паренхиме головного мозга, тем самым позволяя потенциально увеличить выживаемость у данной группы больных.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Сам по себе метод фокусированного ультразвука (ФУЗ) не отличается особой новизной. Он предусматривает испускание установкой ультразвуковых волн с разных направлений, при этом волны сходятся в зоне интереса, оказывая в ней наиболее сильное воздействие. Экспериментальное изучение влияния высокоинтенсивного ультразвука на организм животных было проведено американскими исследователями R.W. Wood и A.L. Loomis ещё в 1927 году [цит. по 10].

В 1942 г. Уильям Фрай, физик-ветеран исследований военно-морских гидролокаторов, и его брат Франсис Фрай начали исследование в лаборатории биоакустических исследований (Университет Иллинойса), где разработали устройство фокусированного ультразвука, фокусирующее ультразвуковые волны частотой 840 кГц (пер-

вый аппарат фокусированного ультразвука). Они проводили воздействие на препарат ткани печени, получая эффект абляции. В то же время при попытке облучения головного мозга у животных им не удалось произвести на его патологическую ткань какой-либо значимый повреждающий эффект без применения максимальной возможной мощности, что, помимо прочего, сопровождалось также некрозом кожи и костей черепа. Однако двумя годами позже им всё же удалось добиться избирательного воздействия ультразвука на головной мозг путём создания для его применения трепанационного окна в черепе. Уже в 1950 г. им успешно удалось разрушить мелкий очаг в человеческом мозге без повреждения здоровых тканей у пациента с болезнью Паркинсона [цит. по 10].

В 1950-х годах прошлого столетия роль ультразвука как возможного метода лечения опухолей у человека и животных активно изучалась исследовательским коллективом под руководством Андрея Константиновича Букова с участием группы онкологов, возглавляемых академиком Николаем Николаевичем Блохиным. Фактически эти исследователи были первопроходцами в применении высокоинтенсивного ультразвука в онкологии. Результаты их работы до сих пор известны специалистам во всём мире, они легли в основу ряда последующих исследований. Разработанные ими источники ультразвуковых волн характеризовались большой мощностью: использовались нефокусированные ультразвуковые лучи частотой 1,5 МГц 200–500 Вт. Такими волнами однократно воздействовали на карциномы Брауна – Пирса (Brown – Pearse), которые трансплантировали в яички кроликов. В 60–80 % случаев опухоль либо исчезла полностью, либо подверглась рубцовому перерождению. Примечательно, что при этом наблюдался регресс не только первичной опухоли, но и её метастазов, на которые ультразвуком не воздействовали, что, вероятно, можно было объяснить опосредованным иммунным эффектом. При этом повторные перевивки опухоли подопытным животным становились невозможными. Возглавляемый А.К. Буковым коллектив испытал также данный метод в клинике: было пролечено 10 человек с терминальной стадией меланомы, у некоторых из них отмечено полное исчезновение опухоли [цит. по 10]. На сегодняшний день исследования в этой области российскими физиками активно продолжаются. Примером может служить лаборатория промышленного и медицинского ультразвука на кафедре акустики физического факультета Московского государственного университета им. Н.В. Ломоносова (руководители лаборатории Олег Александрович Сапожников, Вера Александровна Хохлова). Одним из главных направлений работы этой лаборатории является изучение мощного фокусированного ультразвука в терапии и неинвазивной хирургии, включая моделирование и измерение нелинейных полей медицинских ультразвуковых источников, исследование механизмов ультразвукового воздействия на биологические ткани, разработку мощных многоэлементных фазированных решёток для ультразвуковой хирургии [8].

Следует также подчеркнуть, что в настоящее время научные сотрудники лаборатории медицинского и промышленного ультразвука на кафедре акустики физического факультета Московского государственного университета им. Н.В. Ломоносова вместе с коллегами из Университета штата Вашингтон (Сиэтл) в составе международного коллектива проводят исследования по воздействию сфокусированного ультразвукового излучения на различные ткани и органы внутри тела человека, причём неинвазивно, то есть без обычного хирургического вмешательства. При этом данное активно развивающееся научное направление существует примерно четверть века и довольно быстро от чисто лабораторных экспериментов перешло к клиническому использованию. Так, в последние десять лет оно приобрело особую актуальность в связи с применением ФУЗ высокой интенсивности, при котором исследователи научились вызывать тепловой некроз опухолевых тканей в предстательной железе, почках, печени, молочной железе и даже в мозге, причём список этим перечислением не исчерпывается [11].

При этом хотелось бы отметить тот факт, что несомненный приоритет отечественных исследователей в данном направлении медицинской науки был обозначен следующим международным событием.

За вклад в междисциплинарные исследования в области биомедицинской и физической акустики в 2023 г. В.А. Хохлова была удостоена почётной награды Акустического общества Америки – Серебряной медали Рэлея – Гельмгольца. Этой наградой авторитетное сообщество акустиков отметило многолетние успешные исследования Веры Александровны и её единомышленников по использованию нелинейно-акустических эффектов в медицинских приложениях высокоинтенсивного ультразвука.

В конце XX века, а именно в 1991 г., А. Гуткельч, К. Хининен и соавт. сообщили о лечении злокачественных опухолей головного мозга с помощью фокусированной ультразвуковой гипертермии и облучения, а уже в 1992 г. К. Хининен и соавт. впервые предложили использовать неинвазивный сфокусированный ультразвук с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) для контроля и наблюдения за повреждением тканей. При этом впервые был предложен термин «фокусированный ультразвук под магнитно-резонансным контролем» (MRgFUS, MRI-guided focused ultrasound). В 2001 г. было создано первое Международное общество терапевтического ультразвука (ISTU, International Society for Therapeutic Ultrasound) с целью расширения и распространения знаний о терапевтическом ультразвуке среди научного и медицинского сообщества. В этом же году Г. Клемент и К. Хининен продемонстрировали неинвазивную фокусировку через человеческий череп с использованием фазированной решётки и алгоритма планирования на основе компьютерной томографии, а в 2006 г. М. Киношита и соавт. продемонстрировали при опухолях головного мозга доставку антител через гематоэнцефалитический барьер с помощью MRgFUS [цит. по 10].

Значительный опыт в применении ультразвуковой абляции для лечения новообразований различной локализации: рака простаты, молочной железы, печени, опухолей костной ткани, опухолей головного мозга, – накоплен в Китае [10, 12–14].

ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ

На сегодняшний день фокусированный ультразвук с наведением под контролем МРТ или ультразвукового исследования (УЗИ) применяется для абляции определённых участков головного мозга при лечении ряда неврологических заболеваний: эссенциального тремора, болезни Паркинсона с преобладанием тремора, невропатической боли, – а также для остановки кровотечений, дробления конкрементов почек. Кроме того, термальная абляция высокоинтенсивным ультразвуком официально одобрена в различных странах для лечения злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы, простаты, печени, а также фибромиом матки, первичных и вторичных опухолевых поражений костей скелета [15–20].

Высокоинтенсивный ультразвук воздействует на ткани посредством их разогревания. Он проникает через здоровые ткани, вызывая в месте фокусировки кратковременное, порядка одной секунды, повышение температуры за счёт поглощения ультразвуковых волн и кавитации, достаточное для развития коагуляционного некроза [13]. Другими словами, суть таких технологий использования мощного фокусированного ультразвука (HIFU, high intensity focused ultrasound) состоит в том, что энергия ультразвукового пучка, проникающего в организм человека из внешнего источника, поглощается в участке поражённого органа, в результате чего происходит тепловая денатурация [14]. Таким образом, не нарушая целостности окружающих тканей, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук позволяет разрушать ткань опухоли, то есть осуществлять «неинвазивную операцию». Для достижения этого эффекта используются звуковые волны частотой 0,8–4 МГц с интенсивностью 100–10000 Вт/см². Интенсивность ультразвука, применяемого с терапевтической целью, подразделяется на высокую (1000–10000 Вт/см²), среднюю и низкую (< 3 Вт/см²). Для сравнения: при ультразвуковой диагностике мощность воздействия на ткани колеблется от 0,004 до 7,5 Вт/см² [20, 21].

На IV Международном симпозиуме по фокусированному ультразвуку в 2014 г было представлено два случая применения аппарата ExAblate Neuro 4000 для термодеструкции с помощью ультразвука интракраниальных новообразований – глиобластомы (в области таламуса) и метастаза. В обоих наблюдениях при МРТ после процедуры продемонстрирована частичная деструкция опухолевой ткани [22]. О попытках использовать абляцию опухолей головного мозга в клинике сообщалось и ранее, в 1996–2010 гг. [23], но это были лишь единичные случаи или испытания I фазы на сериях до 15 больных,

в этих работах не было представлено достаточно сведений о долгосрочном наблюдении, в частности о динамике размеров опухолей. Как будет показано ниже, основное внимание последующих исследователей в этой области сосредоточилось не на абляции, а на применении низкоомощностного ФУЗ.

По мере применения абляции с помощью высокоинтенсивного ультразвука в ряде областей онкологии были выявлены определённые недостатки, например, риск ожогов кожи и костей на пути ультразвуковой волны к фокусу, трудность визуализации облучаемых участков в режиме реального времени с использованием диагностических ультразвуковых аппаратов, а также возможность повреждения костей и сосудов вокруг облучаемого участка в результате диффузии тепла от области фокуса. Поэтому были предложены альтернативные методы механического разрушения ткани, или гистотрипсии, которые позволяют преодолеть указанные недостатки и обладают также некоторыми другими преимуществами. Одним из таких методов является так называемая, гистотрипсия с кипением. А.Р. Duryea и соавт. [24] приводят следующее определение: гистотрипсия – технология пульсирующего сфокусированного ультразвука, когда инициирование и контроль акустической кавитации позволяют проводить точную механическую фрагментацию тканей. От излучателя распространяются высокоинтенсивные ультразвуковые импульсы миллисекундной длительности, которые фокусируются внутри определённого органа. За счёт нелинейных акустических эффектов профиль волны по мере распространения от излучателя искажается, в результате чего в фокусе на каждом периоде волны образуется ударный фронт. При поглощении энергии такой нелинейно искажённой волны с ударным фронтом происходит быстрый локализованный нагрев ткани в фокусе, ведущий к её вскипанию во время каждого импульса. При этом образуется паровая полость миллиметровых размеров, заметно превышающая объём перегретой области ткани. Взаимодействие ударной волны с этой полостью приводит к образованию акустического фонтана и, соответственно, к раздроблению ткани на мелкие фрагменты субклеточных размеров. То есть основное повреждающее воздействие оказывает именно «фонтан», а разогрев играет роль лишь «спускового крючка», при этом устраняется риск повреждения здоровых тканей на пути ультразвука [15]. За счёт появления паровых полостей участок абляции легко визуализируется при УЗИ как гиперэхогенная зона.

К настоящему времени проведены единичные работы по применению гистотрипсии у животных. Так, в экспериментах на свиньях удалось создавать зоны некроза в коре головного мозга размерами до 1 см без существенных осложнений [25]. Не выявлено существенных осложнений и при гистотрипсии мышинной модели глиом в работе S.W. Choi и соавт. [26]. Гистотрипсия с помощью фокусированного ультразвука у мышей с глиобластомами приводит к высвобождению антигенов опухоли и повышает число иммунных клеток в её микроокружении; кроме того, на мышинных моделях гистотрипсия

раков печени, почек, поджелудочной железы, а также нейробластомы и меланомы приводит к существенно-му повышению выживаемости животных [26, 27]. Клинические испытания гистотрипсии при опухолях головного мозга пока не проводились.

Относительно низкие мощности ультразвука используют не для абляции, а для осуществления различных способов улучшения доставки в зону опухоли лекарственных препаратов [17, 21].

ПОВЫШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

В качестве одной из причин малой эффективности химиотерапии глиом головного мозга высокой степени злокачественности рассматривают наличие гематоэнцефалического барьера, функция которого состоит в защите головного мозга от токсических веществ [28]. ГЭБ формируется эндотелиоцитами, отростками астроцитов, перицитов, нейронов, макрофагов микроглии, кроме того, включает внеклеточный матрикс и гликокаликс [16, 29, 30].

Известно, что ГЭБ местами нарушается в глиобластомах (в так называемых leaky («прохудившихся») участках), о чём свидетельствуют зоны накопления контрастного препарата при МРТ; тем не менее, в других частях опухоли при этом ГЭБ остаётся интактным [31, 32]. Такой «пестротой» проницаемости ГЭБ при глиобластомах способствует разнообразие механизмов ангиогенеза [31]. ГЭБ в тех местах опухоли, где он не нарушен, препятствует проникновению большинства противоопухолевых препаратов. Так, в работе J. Portnow и соавт. [33] показано, что в головном мозге больных с глиобластомой или метастазами злокачественных опухолей средняя концентрация Темозоломида после его перорального приёма приблизительно в 5 раз ниже, чем в плазме.

В качестве исключения можно назвать препарат Эрлотиниб (Tarceva), ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR, который используется для лечения метастазов в головной мозг при немелкоклеточном раке лёгкого. Этот препарат обладает рядом необходимых для этого свойств: он растворим в жирах; не обладает зарядом; его молекула меньше 500 D; не наблюдается быстрого выведения данного препарата из ЦНС [16]. Хирургическое лечение и лучевая терапия способствуют нарушению ГЭБ, однако, очевидно, этого эффекта при злокачественных глиомах недостаточно, принимая во внимание низкую эффективность большинства химиопрепаратов [16]. Конечно, для преодоления ГЭБ можно было бы рассматривать непосредственное введение противоопухолевого препарата в опухоль либо интратекальные введения, однако эти методики сопряжены с нейротоксичностью, и с их помощью трудно обеспечить длительное воздействие препаратом на ткань опухоли [34].

В связи с вышеизложенными проблемами была создана методика применения низкоинтенсивного фокусированного ультразвука (НФУЗ). Как показали доклини-

ческие и клинические исследования, она способна временно (на 24–72 часа) без повреждения тканей открывать ГЭБ, способствуя проникновению противоопухолевых препаратов в зону расположения глиомы, причём возможны повторные сеансы её проведения. Данная методика предусматривает использование ультразвуковых волн низкой мощности в сочетании с вводимыми внутривенно микропузырьками. Когда проходящие по кровеносному руслу микропузырьки подвергаются воздействию НФУЗ, они начинают периодически расширяться и сокращаться. Этот процесс носит название стабильной кавитации, он оказывает механическое воздействие на стенки сосудов, приводя к реорганизации белков с плотными контактами и усилению проникновения лекарственных препаратов через ГЭБ. При этом благодаря указанному феномену кавитации, для нарушения ГЭБ требуется меньшая мощность ультразвука, что обеспечивает её безопасность, показанную в ряде экспериментов на мелких и крупных животных. В то же время НФУЗ замедляет выведение противоопухолевых препаратов из ткани головного мозга [16, 33, 35]. Кроме того, временное нарушение ГЭБ при воздействии НФУЗ может вызывать острую воспалительную реакцию, приводящую к активации элементов иммунной системы в микроокружении глиобластомы [34].

В клинических исследованиях для оценки степени открытия ГЭБ применяется T1-взвешенная и динамическая МРТ с контрастированием. Однако пока ещё не окончательно решена задача, как подтвердить повышенное накопление лекарственного препарата в опухоли при локальном использовании НФУЗ [14].

В обзоре J.W. Roberts и соавт. [17] зафиксировано 10 недавно завершённых или продолжающихся в настоящее время клинических исследований по открытию ГЭБ ультразвуком при лечении глиобластомы у взрослых пациентов, которые проводятся в ряде стран: США, Канада, Южная Корея, Тайвань, Франция, Швейцария, Бельгия (NCT03712293, NCT03744026, NCT04417088, NCT04446416 и др.). Данная методика в них применяется для повышения эффективности следующих препаратов: карбоплатин, темозоломид, паклитаксел, бевацизумаб. Одна из этих работ – NCT04614493 (Франция). В этом исследовании I фазы, проведённом на 19 больных с рецидивирующей глиобластомой, ультразвуковое воздействие осуществлялось имплантируемым устройством (SonoCloud-1; CarThera, Франция) перед внутривенным введением карбоплатина.

У тех 11 пациентов, у которых по данным МРТ при этом удалось достичь явного нарушения ГЭБ, показатели выживаемости оказались несколько выше, чем у тех, у кого такого нарушения не было или оно было незначительным: общая выживаемость составила 12,9 и 8,6 месяца, выживаемость без прогрессирования – 4,1 и 2,7 месяца соответственно. В целом процедура воздействия ФУЗ (так называемой сонификации) переносилась удовлетворительно; отмечено 2 случая отёка в зоне опухоли, проявления которого были купированы стероидами [35]. Результаты остальных упомянутых работ пока не опубликованы. Кроме того, в Цен-

тре детской онкологии принцессы Максими (г. Утрехт, Нидерланды) осуществляется доклиническое испытание действия низкоинтенсивного ФУЗ по повышению проницаемости ГЭБ при срединных глиомах головного мозга для препаратов из группы малых молекул и моноклональных антител [36]. В работе этой группы на мышинной модели глиомы мозга головного мозга показано более чем 5-кратное увеличение биодоступности Олапариба благодаря открытию ГЭБ с помощью ФУЗ, что замедлило развитие опухоли на фоне проведения радиотерапии, хотя и не привело к повышению выживаемости животных. Авторы делают вывод о необходимости продолжения доклинических исследований [37].

СЕЛЕКТИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ УЛЬТРАЗВУКА НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Несомненный интерес представляет работа D.R. Mittelstein и соавт. [38], проведённая *in vitro* на клеточных моделях рака молочной железы, толстой кишки и лейкоза, которая продемонстрировала, что применение низкоинтенсивного ультразвука $< 5 \text{ Вт/см}^2$, с частотой 0,5–0,67 МГц, длительностью импульсов $> 20 \text{ мс}$ приводит к селективному повреждению клеток названных злокачественных опухолей без значительного влияния на здоровые иммунные клетки или эритроциты. Физические эксперименты показали, что при такого рода воздействиях акустические стоячие волны и кавитация ведут к нарушению цитоскелета, повышению экспрессии маркеров апоптоза и гибели именно опухолевых клеток. Селективность воздействия на опухолевые клетки, по мнению авторов, выгодно отличает эту методику от абляции с помощью высокоинтенсивного ультразвука. Методика нуждается в дальнейшей апробации.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА

Умеренная гипертермия тканей, возникающая под действием ФУЗ, способна привести к усилению их оксигенации и перфузии, тем самым повышая чувствительность к радиотерапии [39, 40]. В настоящее время на Тайване проводится первое в мире клиническое исследование по использованию ФУЗ для радиосенсибилизации при глиобластоме [17].

СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Разрабатывается т. н. сонодинамическая терапия (СДТ), при которой ФУЗ локально преобразует неактивное в отношении опухоли вещество в противоопухолевый препарат. В качестве соносенсибилизирующего вещества применяют, например, препараты 5-ALA и Флуоросцеин. Эти препараты селективно накапливаются в опухолях, таких как глиобластома, и применяются в на-

стоящее время для улучшения визуализации опухоли во время нейрохирургического вмешательства, поскольку они активируются не только звуком, но и светом. Ультразвук путём не совсем понятных механизмов, взаимодействуя с указанными препаратами, приводит к образованию активных форм кислорода, которые вызывают апоптоз. В настоящее время проводятся два клинических исследования (одно – в США, одно – в Италии) по применению сонодинамической терапии при злокачественных глиомах [17]. Большинство аккредитованных теорий включают эффекты кавитации, генерацию активных форм кислорода (АФК), индукцию апоптоза в раковых клетках, улучшение противоопухолевого иммунитета, сдерживание ангиогенеза и индукцию гипертермии [41].

1. Кавитационный эффект

Механизм кавитации предполагает образование и расширение микропузырьков, заполненных газовой или жидкой средой. Пузырьки, как правило, образуются из газов, растворённых в среде, или из ранее существовавших ядер, например, микропузырьки, вводимые в качестве ультразвуковых контрастных веществ. Отрицательные «разреженные» компоненты ультразвуковых волн позволяют расширять небольшие стабилизированные газонаполненные «полости» или пузырьки внутри жидкой среды [42]. Под воздействием ультразвукового давления эти пузырьки начинают колебаться, вызывая колебания клеточной мембраны или, если применяется ультразвук более высокой интенсивности, сильные ударные волны, сжимаясь и вызывая тем самым механические повреждения окружающих тканей. Это явление способствует распаду молекул воды и последующему образованию гидроксильных радикалов и атомов водорода

2. Генерация активных форм кислорода

Научная основа СДТ во многом опирается на генерацию АФК посредством одновременного сочетания ультразвука низкой интенсивности, молекулярного кислорода и сенсибилизирующего препарата [42]. Генерация АФК в СДТ, по-видимому, тесно связана с эффектом кавитации: максимальное расширение газовых пузырьков и последующая быстрая имплозия высвобождают значительную энергию, что приводит к повышению температуры и давления в окружающей микросреде. Было высказано предположение, что эти экстремальные температуры и давления в момент взрыва действуют как «звухимический» реактор, способный генерировать АФК в присутствии воды и кислорода; эти нестабильные молекулы, если образуются внутриклеточно, могут оказывать сильные цитотоксические эффекты, такие как окислительный стресс, повреждение ДНК и апоптоз, и могут индуцировать перекисное окисление липидов, если образуются вблизи клеточной мембраны. Образование АФК в этом процессе в основном объясняется механизмами сонолюминесценции и пиролиза.

3. Индукция апоптоза в раковых клетках

В нормальных условиях клетки способны очищать определённое количество АФК, поскольку они обычно

вырабатываются в организме во время дыхания; однако во время СДТ генерируется избыток АФК, который не может быть немедленно выведен и вызывает окислительный стресс внутри клеток. Окислительный стресс влияет на потенциал митохондриальной мембраны, что в конечном итоге может привести к апоптозу [42].

4. Улучшение противоопухолевого иммунитета

В целом эффекты, оказываемые СДТ путём воздействия на микроокружение опухоли и опухолевые клетки (как на инфильтрирующие иммунные, так и на опухолевые клетки), могут повысить иммуногенность опухоли.

5. Ограничение ангиогенеза

Даже если этот механизм до сих пор не ясен, антиангиогенные эффекты СДТ с 5-АЛК наблюдались V. Choi и соавт. как *in vitro*, так и *in vivo*; они, в частности, заметили, что СДТ с использованием ультразвука низкой интенсивности значительно ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток *in vitro*, а также способность формировать капиллярные сети; соответственно, в исследовании *in vivo* на модели ксенотрансплантата рака языка человека на грызунах показано, что экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, критического проангиогенного фактора, была значительно снижена после лечения СДТ по сравнению с субъектами, получавшими только ультразвук, или контрольной группой [42, 43].

6. Индукция гипертермии

В некоторых предварительных исследованиях было показано, что гипертермия, индуцированная ультразвуком, усиливает эффект СДТ, хотя точный механизм этого эффекта до сих пор не ясен [41].

ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК И ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ

Y. Meng и соавт. [44] после воздействия низкомощным ФУЗ на зоны опухоли у 9 больных с глиобластомами отметили повышение в крови биомаркеров головного мозга и опухоли, в частности внеклеточной циркулирующей ДНК, профиль метилирования которой указывал на возможное её происхождение из опухоли. Этот эффект авторы объясняют временным открытием ГЭБ под действием ультразвука. Ранее аналогичные эффекты были продемонстрированы в экспериментах на животных [45, 46]. На основании этих данных можно сделать вывод о перспективности использования ФУЗ для повышения информативности жидкостной биопсии при злокачественных глиомах головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённые данные литературы свидетельствуют о том, что фокусированный ультразвук различной интенсивности рассматривается исследователями ряда стран

как один из перспективных путей повышения эффективности лечения в онкологии, в частности при опухолях головного мозга. Однако следует подчеркнуть, что исследования в данной области велись до настоящего времени в основном в виде фундаментальных физических изысканий и экспериментов на клеточных моделях и на животных. Испытания же в клинике пока весьма немногочисленны и не перешагнули в целом I фазы проведённых исследований. Тем не менее, нельзя не отметить тот факт, что в нашей стране имеется вполне определённая база для проведения исследований по применению ФУЗ в клиническом плане. При этом существенный опыт ряда отечественных клиник в лечении злокачественных опухолей ЦНС с использованием современных общепринятых высокотехнологичных противоопухолевых методов как у взрослых, так и у детей, а также наличие современного оборудования для проведения МРТ и ультразвуковой диагностики, в том числе и жидкостной биопсии, и, наряду с этим, наличие оригинальных разработок российских физиков позволяют не только продолжить, но и интенсифицировать исследования, направленные на глубокое понимание точных механизмов, участвующих, в частности, в фокусированном ультразвуковом разрушении ГЭБ.

Вместе с тем в настоящее время исследования по использованию соносенсибилизаторов и ультразвука для сонодинамического лечения глиом находятся на самой ранней стадии. При этом прежде чем ФУЗ станет рутинным вариантом лечения опухолей ЦНС, необходимы исследования, требующие подтверждения сонодинамического эффекта на других доклинических моделях глиомы, помимо наиболее часто используемой клеточной линии глиомы крысы С6. Более того, первоочередными являются и дальнейшие исследования для определения оптимальных параметров ультразвуковых волн, необходимых для индукции сонодинамического эффекта в злокачественных клетках, не вызывая при этом повреждения здоровых тканей головного мозга. В целом результаты, полученные в таких экспериментах, могут иметь неоценимое значение для планирования дальнейших доклинических исследований *in vivo*, а в будущем – и клинических испытаний, прежде чем ФУЗ станет рутинным вариантом лечения опухолей ЦНС.

В то же время опубликованные на сегодняшний день предварительные клинические данные, по-видимому, открывают захватывающую перспективу нового метода специального лечения глиомы, который может быть селективным по отношению к злокачественным клеткам и в то же время практически неинвазивным, что позволит в будущем применять его в первую очередь среди детских пациентов, а также при его повторной реализации при рецидивах заболевания, особенно после ранее уже проведённой радиотерапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Авторы заявляют о финансировании проведённого исследования из собственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Parekh K, LeBlang S, Nazarian J, Mueller S, Zacharoulis S, Hynynen K, et al. Past, present and future of focused ultrasound as an adjunct or complement to DIPG/DMG therapy: A consensus of the 2021 FUSF DIPG meeting. *Neoplasia*. 2023; 37: 100876. doi: 10.1016/j.neo.2023.100876
- Озеров С.С., Рыжова М.В., Кумирова Э.В. Диффузные опухоли ствола головного мозга у детей. Биология опухоли и надежда на лучший исход. Современное состояние проблемы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2021; 4: 77-86. [Ozerov SS, Ryzhova MV, Kumirova EV. Diffuse brainstem tumors in children. Tumor biology and hope for a better outcome. Current state of the problem. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021; 4: 77-86. (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro20218504177
- Feldman L, Brown C, Badie B. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for glioblastoma. *Neuromolecular Med*. 2022; 2021: 1-6. doi: 10.1007/s12017-021-08689-5
- Yoo HJ, Harapan BN. Chimeric antigen receptor (CAR) immunotherapy: Basic principles, current advances, and future prospects in neuro-oncology. *Immunologic Res*. 2021; 69(6): 471-486. doi: 10.1007/s12026-021-09236-x
- Fu W, Wang W, Li H, Jiao Y, Huo R, Yan Z, et al. Single-cell atlas reveals complexity of the immunosuppressive microenvironment of initial and recurrent glioblastoma. *Front Immunol*. 2020; 11: 835. doi: 10.3389/fimmu.2020.00835
- Shen SH, Woroniecka K, Barbour AB, Fecci PE, Sanchez-Perez L, Sampson JH, et al. CAR T cells and checkpoint inhibition for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20(6): 579-591. doi: 10.1080/14712598.2020.1727436
- Xiong Q, Zhu J, Zhang Y, Deng H. CAR-NK cell therapy for glioblastoma: What to do next? *Front Oncol*. 2023; 13: 1192128. doi: 10.3389/fonc.2023.1192128
- Stavarakaki E, Dirven CMF, Lamfers MLM. Personalizing oncolytic virotherapy for glioblastoma: In search of biomarkers for response. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 614. doi: 10.3390/cancers13040614
- Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21(6): 360-378. doi: 10.1038/s41568-021-00346-0
- ter Haar G. The history of focused ultrasound. URL: <https://www.fusfoundation.org/posts/the-history-of-focused-ultrasound> [date of access: 11.03.2021].
- Лаборатория медицинского и промышленного ультразвука. [Laboratory for Industrial and Medical Ultrasound. (In Russ.)]. URL: <http://limu.msu.ru> [дата доступа: 1.11.2023].
- Назаренко Г.И., Чен В.Ш., Джан Л., Хитрова А.Н., Пашченко Н.В. Ультразвуковая абляция как высокотехнологичная органосохраняющая альтернатива хирургической операции. [Nazarenko GI, Chen VS, Dzhan L, Khitrova AN, Paschenko NV. Ultrasonic ablation as a high-tech organ-preserving an alternative to surgery. (In Russ.)] URL: https://oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0209/018.pdf [дата доступа: 31.10.2023].
- Yang Q, Zhou Y, Chen J, Huang N, Wang Z, Cheng Y. Gene therapy for drug-resistant glioblastoma via lipid-polymer hybrid nanoparticles combined with focused ultrasound. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16: 185-199. doi: 10.2147/IJN.S286221
- Zheng Q, Xia B, Huang X, Luo J, Zhong S, Li X. Nanomedicines for high intensity focused ultrasound cancer treatment and theranostics (review). *Exp Ther Med*. 2023; 25(4): 170. doi: 10.3892/etm.2023.11869
- Пономарчук Е.М., Буравков С.В., Ванг Я.Н., Хохлова Т.Д., Хохлова В.А. Морфологический анализ разрушений биологической ткани при облучении мощными фокусированными ультразвуковыми импульсами с ударными фронтами. *Ученые записки физического факультета МГУ*. 2016; 4: 164701 [Ponomarchuk EM, Buravkov SV, Wang YaN, Khokhlova TD, Khokhlova VA. Morphological analysis of biological tissue lesions induced by high intensity focused ultrasound pulses containing shock fronts. *Memoirs of the Faculty of Physics Lomonosov Moscow State University*. 2016; 4: 164701. (In Russ.)].
- Lamsam L, Johnson E, Connolly ID, Wintermark M, Hayden Gephart M. A review of potential applications of MR-guided focused ultrasound for targeting brain tumor therapy. *Neurosurg Focus*. 2018; 44(2): 10. doi: 10.3171/2017.11.FOCUS17620
- Roberts JW, Powlovich L, Sheybani N, LeBlang S. Focused ultrasound for the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2022; 157(2): 237-247. doi: 10.1007/s11060-022-03974-0
- Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. *Новые технологии*. 2020; 1: 9-15. [Galimova RM, Illarioshkin SN, Buzaev IV, Kachemaeva OV. Therapy of motor disorders by focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging. Recommendations for neurologists on patient selection. *Novye tekhnologii*. 2020; 1: 9-15. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2226-079X-2020-12168
- Janwadkar R, Leblang S, Ghanouni P, Brenner J, Ragheb J, Hennekens CH, et al. Focused ultrasound for pediatric diseases. *Pediatrics*. 2022; 149(3): e2021052714. doi: 10.1542/peds.2021-05271
- Москвичева Л.И. Применение HIFU-терапии в онкологии (2000–2021 гг.). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022; 11(1): 64-74. [Moskvicheva LI. Application of HIFU therapy in oncology (2000–2021). *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022; 11(1): 6474. (In Russ.)]. doi: 10.17116/onkolog20221101164
- Bachu VS, Kedda J, Suk I, Green JJ, Tyler B. High-intensity focused ultrasound: A review of mechanisms and clinical applications. *Ann Biomed Eng*. 2021; 49(9): 1975-1991. doi: 10.1007/s10439-021-02833-9
- Галкин М.В. Применение транскраниального фокусированного ультразвука в лечении патологии ЦНС. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016; 80(2): 108-118. [Galkin MV. The use of transcranial focused ultrasound in CNS diseases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016; 80(2): 108-118. (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro2016802108-118
- Paun L, Moiraghi A, Jannelli G, Nouri A, DiMeco F, Pallud J, et al. From focused ultrasound tumor ablation to brain blood barrier opening for high grade glioma: A systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(22): 5614. doi: 10.3390/cancers13225614

24. Duryea AP, Hall TL, Maxwell AD, Zhen X, Cain CA, et al. Histotripsy erosion of model urinary calculi. *J Endourol.* 2011; 25(2): 341-344. doi: 10.1089/end.2010.0407
25. Sukovich JR, Cain CA, Pandey AS, Chaudhary N, Camelo-Piragua S, Allen SP, et al. *In vivo* histotripsy brain treatment. *J Neurosurg.* 2018; 131(4): 1-8. doi: 10.3171/2018.4.JNS172652
26. Choi SW, Duclos S, Camelo-Piragua S, Chaudhary N, Sukovich J, Hall T, et al. Histotripsy treatment of murine brain and glioma: Temporal profile of magnetic resonance imaging and histological characteristics post-treatment. *Ultrasound Med Biol.* 2023; S0301-5629(23)00148-5. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.05.002
27. Hendricks-Wenger A, Hutchison R, Vlaisavljevich E, Allen IC. Immunological effects of histotripsy for cancer therapy. *Front Oncol.* 2021; 11: 681629. doi: 10.3389/fonc.2021.681629
28. Deligne C, Hachani J, Duban-Deweere S, Meignan S, Leblond P, Carcaboso AM, et al. Development of a human *in vitro* blood-brain tumor barrier model of diffuse intrinsic pontine glioma to better understand the chemoresistance. *Fluids Barriers CNS.* 2020; 17: 37. doi: 10.1186/s12987-020-00198-0
29. Angeli E, Nguyen TT, Janin A, Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases. *Int J Mol Sci.* 2019; 21(1): 22. doi: 10.3390/ijms21010022
30. Воропаева Е.Н., Карпова В.С., Пospelova Т.И., Максимов В.Н., Воронцова Е.В. Современные представления о роли гематоэнцефалического барьера в развитии лимфом центральной нервной системы. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022; (2): 131-147. [Voropaeva EV, Karpova VS, Pospelova TI, Maksimov VN, Vorontsova EV. Current research on the role of the blood-brain barrier in the central nervous system lymphomas development. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022; (2): 131-147. (In Russ.)]. doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-131-147
31. Brighi C, Reid L, White AL, Genovesi LA, Kojic M, Millar A, et al. MR-guided focused ultrasound increases antibody delivery to nonenhancing high-grade glioma. *Neurooncol Adv.* 2020; 2(1): vdaa030. doi: 10.1093/oaajnl/vdaa030
32. Bunevicius A, McDannold NJ, Golby AJ. Focused ultrasound strategies for brain tumor therapy. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2020; 19(1): 9-18. doi: 10.1093/ons/ozp374
33. Portnow J, Badie B, Chen M, Liu A, Blanchard S, Synold TW. The neuropharmacokinetics of temozolomide in patients with resectable brain tumors: Potential implications for the current approach to chemoradiation. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 7092-7098. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1349
34. Bérard C, Truillet C, Larrat B, Dhermain F, Estève MA, Correard F, et al. Anticancer drug delivery by focused ultrasound-mediated blood-brain/tumor barrier disruption for glioma therapy: From benchside to bedside. *Pharmacol Ther.* 2023; 250: 108518. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108518
35. Alli S, Figueiredo CA, Golbourn B, Sabha N, Wu MY, Bondoc A, et al. Brainstem blood brain barrier disruption using focused ultrasound: A demonstration of feasibility and enhanced doxorubicin delivery. *J Control Release.* 2018; 281: 29-41. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.005
36. van Vuurden. Van Vuurden group. The Princess Maxima Center. URL: <https://research.prinsesmaximacentrum.nl/en/research-groups/van-vuurden-group> [date of access: 31.10.2023].
37. t' Hart E, Bianco J, Bruin MAC, Derieppe M, Besse HC, Berkhout K, et al. Radiosensitisation by olaparib through focused ultrasound delivery in a diffuse midline glioma model. *J Control Release.* 2023; 357: 287-298. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.03.058
38. Mittelstein DR, Ye Jian, Schibber EF, Roychoudhury A, Martinez LT, Fekrazad MH, Ortiz M, et al. Selective ablation of cancer cells with low intensity pulsed ultrasound. *Appl Phys Lett.* 2020; 116(1): 013701 doi: 10.1063/1.5128627
39. Zhu L, Altman MB, Laszlo A, Straube W, Zoberi I, Hal-lahan Dennis E, et al. Ultrasound hyperthermia technology for radiosensitization. *Ultrasound Med Biol.* 2019; 45: 1025-1043. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.12.007
40. Schneider CS, Woodworth GF, Vujaskovic Z, Mishra MV. Radiosensitization of high-grade gliomas through induced hyperthermia: Review of clinical experience and the potential role of MR-guided focused ultrasound. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2020; 142: 43-51. doi: 10.1016/j.radonc.2019.07.017
41. D'Ammando A, Raspagliesi L, Gionso M, Franzini A, Porto E, Di Meco F, et al. Sonodynamic therapy for the treatment of intracranial gliomas. *J Clin Med.* 2021; 10(5): 1101. doi: 10.3390/jcm10051101
42. Choi V, Rajora MA, Zheng G. Activating drugs with sound: mechanisms behind sonodynamic therapy and the role of nanomedicine. *Bioconjugate Chemistry.* 2020; 31(4): 967-989.
43. Venter RL. Effects of low intensity bio-resonance focused ultrasound on destroying cancerous cells: A literature review of low intensity bio-resonance focused on destroying cells. *IAJPS.* 2021; 08(05): 125-144. doi: 10.5281/zenodo.4752632
44. Meng Y, Pople CB, Suppiah S, Llinas M, Huang Y, Sahgal A, et al. MR-guided focused ultrasound liquid biopsy enriches circulating biomarkers in patients with brain tumors. *Neuro Oncol.* 2021; 23(10): 1789-1797. doi: 10.1093/neuonc/noab057
45. Zhu L, Nazari A, Pacia CP, Yue Y, Chen H. Focused ultrasound for safe and effective release of brain tumor biomarkers into the peripheral circulation. *PLoS One.* 2020; 15(6): e0234182. doi: 10.1371/journal.pone.0234182
46. Pacia CP, Zhu L, Yang Y, Yue Y, Nazari A, Gach M, et al. Feasibility and safety of focused ultrasound-enabled liquid biopsy in the brain of a porcine model. *Sci Rep.* 2020; 10(1):7449. doi: 10.1038/s41598-020-64440-3

Сведения об авторах

Резентова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой терапии детей с кожными онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, e-mail: olgagraudensh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Пархоменко Роман Алексеевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: mailbox@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9249-9272>

Щербенко Олег Ильич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, e-mail: mailbox@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

Антоненко Федор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, e-mail: antonenkoff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5900-6755>

Зелинская Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, e-mail: natzelinskaya49@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5380-2056>

Сидибэ Нелли – врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, e-mail: nellysidibe@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5556-0166>

Полушкин Павел Владимирович – кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии, научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, e-mail: ppolushkin.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6661-0280>

Солодкий Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, e-mail: mailbox@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

Information about the authors

Olga S. Regentova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Pediatric Radiation Oncology with oncology beds, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: olgagraudensh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Roman A. Parkhomenko – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods for Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; Professor at the Department of Oncology and Radiology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: mailbox@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9249-9272>

Oleg I. Shcherbenko – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods for Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: mailbox@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

Fedor F. Antonenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods for Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: antonenkoff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5900-6755>

Natalia I. Zelinskaya – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods for Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: natzelinskaya49@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5380-2056>

Nelly Sidibe – Radiation Oncologist at the Department of Pediatric Radiation Oncology with oncology beds, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: nellysidibe@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5556-0166>

Pavel V. Polushkin – Cand. Sc. (Med.), Radiation Oncologist at the Department of Pediatric Radiation Oncology with oncology beds, Research Officer at the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods for Cancer Treatment, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: ppolushkin.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6661-0280>

Vladimir A. Solodkiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of RAS, Director, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, e-mail: mailbox@rncrr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

Вклад авторов

Регентова О.С. – концепция и дизайн исследования; сбор и анализ информации; окончательное утверждение для публикации рукописи.

Пархоменко Р.А. – сбор и анализ информации; написание текста.

Щербенко О.И. – сбор и анализ информации.

Антоненко Ф.Ф. – сбор и анализ информации.

Зелинская Н.И. – сбор и анализ информации.

Сидибэ Н. – сбор и анализ информации.

Полушкин П.В. – редактирование текста.

Солодкий В.А. – концепция и дизайн исследования.