

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

ХИМИЯ
CHEMISTRY

УДК 544.42+534.29
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-587-594>

Поступило в редакцию 28.09.2022
Received 28.09.2022

И. Э. Адзерихо¹, академик А. И. Кулак², С. М. Рачок¹, В. Т. Минченя³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

³Научно-технологический парк БНТУ «Политехник», Минск, Республика Беларусь

**КИНЕТИКА РАЗРУШЕНИЯ ФИБРИНОВЫХ СГУСТКОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ**

Аннотация. Изучены кинетические особенности разрушения фибриновых сгустков *in vitro* под действием ультразвуковой кавитации, генерированной низкочастотным (36 КГц) с интенсивностью I_0 4,4–51,2 Вт/см² ультразвуком (УЗ), с использованием гибкого волновода-концентратора. Установлено, что скорость УЗ разрушения сгустков, погруженных в физиологический раствор, на начальных стадиях процесса пропорциональна I_0 в интервале 12–51 Вт/см², соответствует кинетике первого порядка и определяется протеканием эрозионных процессов без образования *D*-димеров и других продуктов фибринолиза при минимальном вкладе сонохимических реакций. Скорость разрушения сгустка максимальна в начальный момент времени и снижается при увеличении продолжительности УЗ воздействия (на 35 % за 1 мин и на 72 % к концу второй минуты при $I_0 = 51,2$ Вт/см²). Показано, что для увеличения полноты разрушения сгустка при минимально вводимой УЗ дозе целесообразно минимизировать время УЗ воздействия при использовании наиболее высоких значений УЗ интенсивности, ограниченных уровнем безопасного воздействия кавитации на сосудистую стенку, гемостаз и форменные элементы крови.

Ключевые слова: фибриновый сгусток, кинетика, тромболитизис, акустическая кавитация, стабильная и инерционная кавитация

Для цитирования. Кинетика разрушения фибриновых сгустков под действием ультразвуковой кавитации / И. Э. Адзерихо [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 6. – С. 587–594. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-587-594>

Igor E. Adzerikho¹, Academician Anatoly I. Kulak², Svetlana M. Rachok¹, Vladimir T. Minchenya³

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³Belarus Scientific and Technological Park of the BNTU “Polytechnic”, Minsk, Republic of Belarus

KINETICS OF FIBRIN CLOT DESTRUCTION UNDER ULTRASONIC CAVITATION

Abstract. We studied the kinetic features of fibrin clot destruction *in vitro* under the action of ultrasonic cavitation generated by low-frequency (36 kHz) ultrasound (US) with the intensity I_0 of 4.4–51.2 W/cm², using a flexible waveguide concentrator. It was established that the rate of US destruction of clots immersed in saline at the initial stage of the process is proportional to I_0 in the range of 12–51 W/cm², corresponds to first-order kinetics, and is determined by the erosive processes without the formation of *D*-dimers and other fibrinolysis products at a minimum contribution of sonochemical reactions. The clot destruction rate is maximum at the initial time moment and decreases with increasing the US exposure duration (by 35 % in 1 min and by 72 % by the end of the second minute at $I_0 = 51.2$ W/cm²). It was shown that in order to increase the completeness of clot destruction at a minimum administered US dose, it is advisable to minimize the US exposure time when using the highest values of the US intensity limited by the level of safe cavitation exposure to the vascular wall, hemostasis, and blood cells.

Keywords: fibrin clot, kinetics, thrombolysis, acoustic cavitation, stable and inertial (transient) cavitation

For citation. Adzerikho I. E., Kulak A. I., Rachok S. M., Minchenya V. T. Kinetics of fibrin clots destruction under ultrasonic cavitation. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 6, pp. 587–594 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-587-594>

Введение. Начиная с 1970-х годов в ряде работ исследовался процесс ультразвуковой (УЗ) ангиопластики с целью разрушения тромбов и атеросклеротических бляшек *in vitro* [1–4], *in vivo* [4–7] и в клиническом эксперименте [8; 9]. Значительный прогресс был достигнут при использовании гибких волноводно-катетерных систем, обеспечивающих введение мощного низкочастотного ультразвука внутрь пораженного сосуда [1; 4–8]. Дополнительное введение фибринолитических ферментов (стрептокиназа) [1; 7], тканевого активатора плазминогена [2; 3; 9], микропузырьков, усиливающих эффекты кавитации [2; 10], позволило активизировать эффекты тромболитика и достичь высокой степени разрушения артериальных тромбов.

Скорость и степень разрушения тромбов, как правило, возрастают с увеличением интенсивности ультразвука, причем наличие кавитации является определяющим фактором [2; 3]. Однако повышение интенсивности УЗ ограничивается появлением ряда негативных факторов, обусловленных повышением уровня риска повреждения эндотелия сосудистой стенки и перфорации сосудов, ингибированием ферментов крови [11], а также локальным повышением температуры в зоне кавитации. Поэтому поиск подходящей комбинации интенсивности ультразвука и длительности его воздействия, обеспечивающей сочетание приемлемого уровня безопасности с достаточно высокой эффективностью разрушения сгустка, является важной и актуальной задачей для медицинского применения высокоинтенсивного ультразвука.

С учетом изложенного, основной целью данной работы являлось изучение влияния интенсивности и продолжительности воздействия низкочастотного (36 кГц) ультразвука на кинетику *in vitro* процесса разрушения фибриновых сгустков и обоснование методологии определения оптимального сочетания УЗ интенсивности и длительности его воздействия для достижения заданной степени разрушения сгустка.

Экспериментальная часть. Бестромбоцитарную плазму приготавливали из свежей цитратной донорской крови (получена на Республиканской станции переливания крови Министерства здравоохранения Республики Беларусь) центрифугированием при 2000 g, 10 мин. Сгустки фибрина получали при комнатной температуре добавлением 0,02 мл тромбина (активность 50 NIH; Sigma-Aldrich) к 1 мл плазмы с последующей инкубацией в течение 30 мин. Полученную субстанцию помещали в U-образную ПВХ трубку, заполненную изотоническим раствором с дистального и проксимального концов.

Для УЗ разрушения фибриновых сгустков использовали генератор электрической мощностью 80 Вт, снабженный пьезокерамическим преобразователем на частоте 36 кГц и волноводом-концентратором длиной 40 см с шаровидным наконечником диаметром 0,8 мм («Политехник» БНТУ, Беларусь). Генератор УЗ функционировал в импульсном режиме с длительностью импульса 0,5 с и скважностью 50 %. Интенсивность УЗ на дистальном конце волновода ступенчато варьировали от 4,4 до 54 Вт/см²; калибровку интенсивности осуществляли калориметрическим методом [12]. В ходе УЗ разрушения сгустка волновод постепенно перемещали от проксимального конца сгустка к его дистальному концу, сохраняя под визуальным контролем расстояние 2–3 мм между концом волновода и границей сгустка. Во время действия УЗ температуру поддерживали на уровне 36 ± 2 °C с помощью водяного ультратермостата ВТЗ-1 (Термекс, РФ). Степень разрушения сгустка определяли как отношение его массы на различных стадиях разрушения (m) к начальному значению (m_0). Для определения массы фибринового сгустка методом оптической спектрофотометрии после УЗ обработки остатки фибринового сгустка удаляли из ПВХ трубки, отжимали, промывали изотоническим раствором и растворяли в 1 мл водного раствора NaOH при медленном нагревании до 60 °C в течение 30 мин. После полного растворения фибрина экстинкцию измеряли на длине волны 560 нм на спектрофотометре Beckman DU-640 (Beckman Coulter Inc., США).

Влияние ультразвука на показатели гемостаза оценивали при УЗ воздействии на фибриновый сгусток, помещенный в плазму. Пробы плазмы отбирали непосредственно после образования сгустка и через 3 мин действия ультразвука с последующим их антикоагулированием 3,8 %-ным раствором цитрата натрия в объемном соотношении 1 : 9. Содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина (PDF) и D-димеров определяли полуколичественно по тесту агглютинации с латексом диагностическим набором FDP PLASMA и D-Di TEST (Diagnostica Stago, Франция).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что действие ультразвука низкой интенсивности ($I_0 < 4 \text{ Вт/см}^2$) не вызывает статистически значимого изменения массы фибринового сгустка во всем использовавшемся диапазоне времени воздействия, вплоть до 10 мин. Это можно объяснить отсутствием кавитации при интенсивности УЗ ниже определенного порога, играющей, как известно, ключевую роль в процессах индуцированного ультразвуком разрушения тромбов [2; 3; 10]. Как следует из кинетических кривых (рис. 1, *a*), ультразвук интенсивностью 4,4 и 11,4 Вт/см² вызывает относительно небольшое (на 9–12 %) снижение массы фибринового сгустка при максимальной продолжительности воздействия (10 мин). Кривые имеют сигмоидную форму с индукционным периодом 1–2 мин и переходом в область насыщения при времени УЗ воздействия более 4 мин.

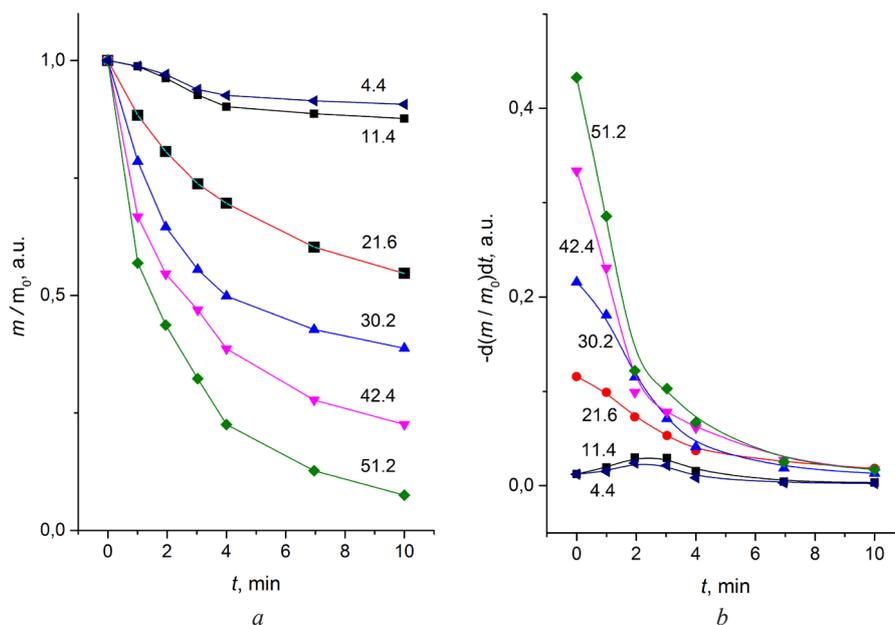


Рис. 1. Кинетические кривые разрушения (потери относительной массы) фибринового сгустка (*a*) и зависимость скорости разрушения от времени (*b*) под действием ультразвука варьируемой интенсивности (цифры на кривых – значения I_0 в Вт/см^2)

Fig. 1. Kinetic curves of fibrin clot destruction (loss of relative mass) (*a*) and the dependence of the destruction rate on time (*b*) under the action of ultrasound of variable intensity (numbers on the curves are I_0 values in W/cm^2)

При более высоких интенсивностях (21,6–51,2 Вт/см^2) индукционный период не наблюдается, и основная потеря массы сгустка происходит в течение первых 4 мин (рис. 1, *a*), затем процесс замедляется, и кинетические кривые постепенно выходят на насыщение.

Как следует из зависимостей скорости разрушения сгустка (dm/dt) от времени (рис. 1, *b*), для наиболее высокой интенсивности УЗ (51,2 Вт/см^2) за первую минуту скорость процесса падает на 35 %, а к концу второй минуты – на 72 % от начального значения. Сопоставимое падение скорости имеет место и для интенсивности 42,4 Вт/см^2 – на 32 и 70 % соответственно. При интенсивности 30,2 Вт/см^2 спад скорости составляет 18 и 47 %, а при 21,6 Вт/см^2 – 14 и 37 % за первую и вторую минуту УЗ воздействия.

Из рис. 1, *b* следует, что чем выше интенсивность ультразвука, тем более резко происходит спад скорости процесса разрушения сгустка во времени, и, особенно, в первые 1–2 мин процесса. Эта закономерность не распространяется на относительно низкие интенсивности – 4,4 и 11,4 Вт/см^2 , максимальная скорость при которых достигается лишь на 3-й минуте, а кинетические сигмоидные кривые существенно отличаются от кривых, полученных при более высоких УЗ интенсивностях.

На рис. 2, *a* представлены зависимости относительной убыли массы фибринового сгустка $1 - (m/m_0)$ от УЗ интенсивности при фиксированном времени УЗ воздействия от 1 до 10 мин,

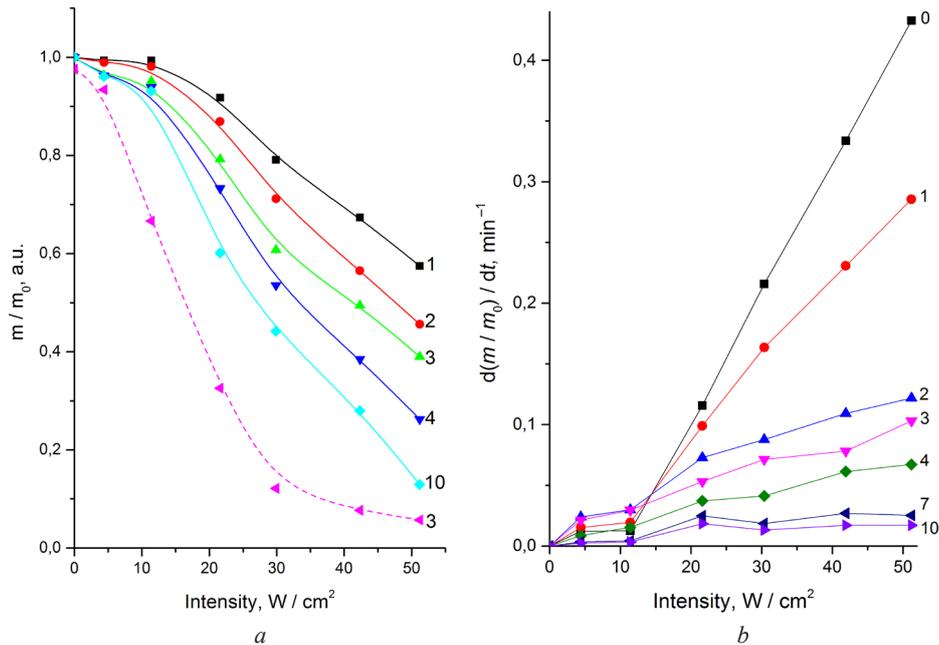


Рис. 2. Зависимости степени разрушения фибринового сгустка (*a*) и скорости разрушения (*b*) от интенсивности ультразвука. Цифры на кривых обозначают продолжительность УЗ воздействия (мин); кривая 3 относится к кровяному сгустку

Fig. 2. Dependences of the degree of fibrin clot destruction (*a*) and the destruction rate (*b*) on the ultrasound intensity. The numbers on the curves indicate the duration of the ultrasonic exposure (min); the curve 3 refers to a blood clot

построенные по данным кинетических кривых. Из рисунка следует, что при интенсивности ультразвука выше 10–15 Вт/см² степень разрушения фибринового сгустка почти линейно возрастает с интенсивностью во всем временном диапазоне УЗ экспозиции. Следует отметить, что при переходе от фибринового сгустка, у которого удалено основное количество форменных элементов крови, к кровяному сгустку, вид $[1 - (m/m_0)]$, I_0 – зависимости принципиально иной – почти линейный участок в интервале I_0 5–25 Вт/см² выходит на насыщение при более высоких УЗ интенсивностях (рис. 2, *a*, кривая 3). Кроме того, эффективность процесса существенно более высокая, чем для фибринового сгустка, обеспечивая за трехминутное УЗ воздействие интенсивностью выше 40 Вт/см² почти полное разрушение сгустка. Такой характер зависимости для кровяного сгустка можно объяснить предположительно тем, что основная потеря массы этого сгустка происходит не только в результате разрушения фибриновой сетки, но и за счет индуцированного кавитационными струями вымывания форменных элементов крови и других относительно легко удаляемых компонентов кровяного сгустка.

Кривые зависимости скорости разрушения фибринового сгустка от интенсивности ультразвука несколько различаются для начального и последующих участков кинетической кривой (рис. 2, *b*). Построенная по начальным участкам кинетических кривых ($t = 0$) зависимость от УЗ интенсивности характеризуется пологим начальным участком с переходом к линейной при интенсивностях выше 12 Вт/см². Такая форма кривой является типичной для соноиндуцированных (сонохимических, эрозионных, сонолюминесцентных [13; 14]) процессов, иллюстрируя переход от квадратичной при малых УЗ интенсивностях к линейной в широком интервале интенсивностей. Однако на приведенных на рис. 2, *b* кривых отсутствует типичный для соноиндуцированных процессов резкий спад при достижении определенного, достаточно высокого уровня УЗ интенсивности, обусловленный кардинальным увеличением акустического сопротивления жидкой среды, наполненной кавитационными пузырьками [13]. Отсутствие такого спада в изучаемой системе представляется несколько необычным, принимая во внимание используемые высокие значения УЗ интенсивности, достигающие 50 Вт/см². Сохранение линейной зависимости скорости разрушения фибринового сгустка с УЗ интенсивностью в области ее высоких значений

можно предположительно связать со спецификой генерации ультразвука малоразмерным излучателем (диаметром 0,8 мм), анализ которой планируется в качестве предмета дальнейшего исследования.

Отклонения от линейности зависимости скорости разрушения сгустка от УЗ интенсивности возрастают при переходе от начальных участков кинетических кривых ($R^2 = 0,999$ при $t \rightarrow 0$) к большим временам УЗ воздействия, характеризуюсь снижением R^2 до 0,992 при $t = 1$ мин и до 0,985 при $t = 4$ мин. Для $t = 7$ и 10 мин линейная зависимость от УЗ интенсивности вообще отсутствует. В то же время для всех использованных продолжительностей УЗ воздействия имеет место начальный нелинейный участок при $I_0 < 10\text{--}20$ Вт/см² (рис. 2, *b*), интерпретируемый как квадратичная зависимость от УЗ интенсивности, обусловленная комбинированием эффекта роста концентрации кавитационных пузырьков и роста их размеров при увеличении интенсивности ультразвука [13; 14].

Таким образом, из кривых, приведенных на рис. 2, *b*, следует, что наиболее близкий к линейному вид зависимости скорости разрушения сгустка от УЗ интенсивности, соответствующий кинетике первого порядка [14], имеет место лишь на самой начальной стадии процесса разрушения (до истечения первой минуты УЗ воздействия). При больших продолжительностях процесс существенно осложняется, вероятно, вследствие экранирующего действием образующихся в зоне действия кавитации осколков разрушающегося сгустка, а также из-за постепенного обогащения сгустка остающимися (не разрушившимися) фрагментами сгустка с большей прочностью, и, соответственно, требующими большей активности кавитации для их разрушения. Именно последний фактор представляется наиболее важным, обуславливающим наличие характерного для каждого значения УЗ интенсивности остаточного количества неразрушенного сгустка.

В качестве характеристики, позволяющей оценить влияние УЗ интенсивности на эффективность разрушения фибринового сгустка, можно использовать продолжительность УЗ воздействия $\tau_{1/2}$, обеспечивающую снижение массы сгустка на половину от его исходного значения. Построенная на основании данных кинетической кривой (рис. 1, *a*) зависимость времени «полуразрушения» сгустка от УЗ интенсивности (рис. 3, *a*) содержит близкое к линейному уменьшение $\tau_{1/2}$ при

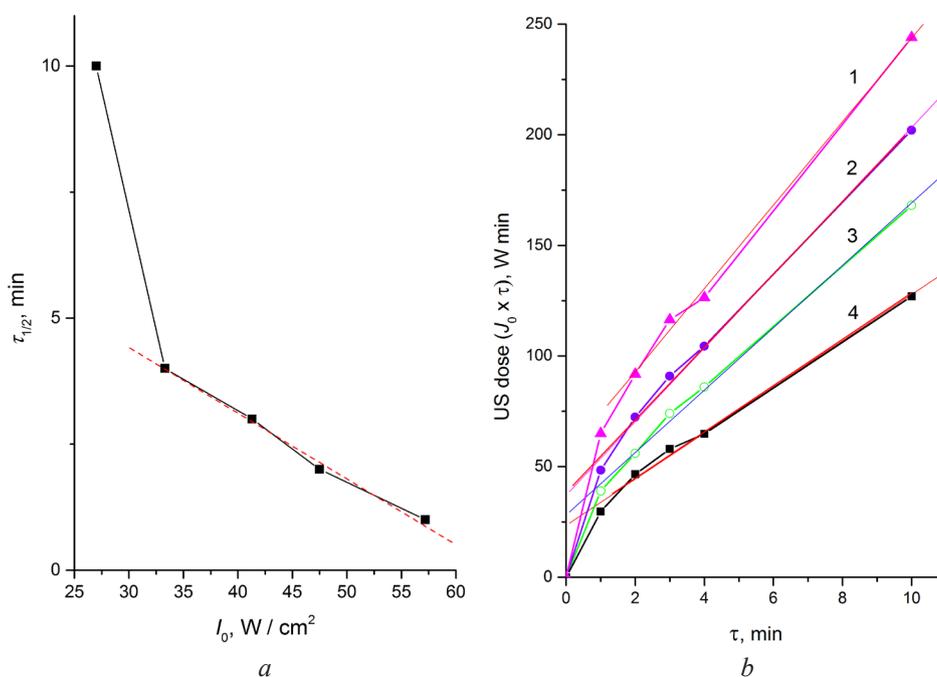


Рис. 3. Зависимости от УЗ интенсивности времени $\tau_{1/2}$, необходимого для разрушения 50 % массы сгустка (*a*), и зависимость УЗ дозы от временного периода (τ) УЗ воздействия, необходимого для достижения заданной степени разрушения сгустка (*b*): 1 – 50 %, 2 – 40 %, 3 – 30 %, 4 – 20 %

Fig. 3. Dependences on the ultrasound intensity of the time $\tau_{1/2}$ required to destroy 50 % of the mass of the clot (*a*) and the dependence of the ultrasound dose on the time period (τ) of the ultrasound exposure required to achieve a given degree of destruction of the clot (*b*): 1 – 50 %, 2 – 40 %, 3 – 30 %, 4 – 20 %

увеличении I_0 в интервале 30–51 Вт/см² и резкий излом при УЗ интенсивности I_0 ниже 30 Вт/см². Этот излом свидетельствует о резком возрастании времени УЗ воздействия, требуемом для обеспечения заданной степени разрушения сгустка при понижении УЗ интенсивности ниже определенного уровня.

В более общем виде невазаимозаменяемость интенсивности и продолжительности УЗ воздействия может быть выражена в зависимостях УЗ дозы от времени, необходимого для достижения заданной степени разрушения сгустка (рис. 3, *b*). Здесь под УЗ дозой понимается интегральное значение УЗ интенсивности по времени, и для фиксированной (постоянной во времени) интенсивности – произведение ее на время УЗ воздействия [3; 14]. Как следует из рис. 3, *b*, если длительность УЗ обработки, необходимая для 20–50 %-ной степени разрушения сгустка, составляет более 2 мин, зависимость УЗ дозы линейно увеличивается пропорционально длительности воздействия ($R^2 = 0,995, 0,998, 0,999, 0,997$ соответственно для 50, 40, 30 и 20 % разрушения сгустка). Фактически если УЗ интенсивность в процессе разрушения сгустка выбрана таким образом, что для 50 %-ной потери массы сгустка требуется 10-минутная экспозиция, то УЗ доза составит 244 В·мин; для 20 %-ной потери массы – 127 В·мин. Если же необходима всего 2-минутная экспозиция, то потребуются УЗ доза всего 92 и 47 В·мин соответственно для 50 и 20 %-ной потери массы сгустка. Данные примеры указывают на существенную для медицинских приложений особенность процесса УЗ разрушения фибриновых сгустков – резкое снижение скорости и глубины разрушения сгустка при снижении УЗ интенсивности ниже определенного уровня. Именно это обстоятельство требует существенно увеличивать продолжительность УЗ воздействия для достижения заданной степени разрушения сгустка, в итоге приводя к необходимости использовать значительные дозы УЗ обработки. Иными словами, недостаточную эффективность УЗ разрушения сгустка в связи с низкой интенсивностью ультразвука невозможно компенсировать пропорциональным увеличением продолжительности УЗ воздействия. Это обстоятельство ограничивает потенциальные возможности метода УЗ ангиопластики и других аналогичных медицинских приложений, поскольку максимально приемлемые интенсивности ультразвука определяются факторами безопасности, начиная от паразитного теплового воздействия (локального перегрева) до кавитационно-эрозионных разрушений в интимальном (эпителиальном) и медиальном слоях сосудистой стенки, нарушений в системе гемостаза, индуцированных кавитацией патологических изменений форменных элементов крови, сонохимической деструкции ферментов крови.

Характерно, что несмотря на использованные в данной работе высокие значения УЗ интенсивностей (вплоть до 51,2 Вт/см²) в ходе УЗ деструкции фибринового сгустка в среде плазмы, омывающей сгусток, даже на глубоких стадиях этого процесса не выявлено заметного увеличения содержания маркеров фибринолиза – PDF ($3,93 \pm 0,63$ мкг/мл) и *D*-димеров ($0,56 \pm 0,17$ мкг/мл).

На основании данных, представленных в виде кинетических кривых (рис. 1, *a*), зависимостей скорости потери массы сгустком от УЗ интенсивности (рис. 2, *b*) и дозо-временных зависимостей (рис. 3, *b*), можно заключить, что кинетические закономерности разрушения сгустка при относительно небольших интенсивностях ($I_0 = 4,4$ и $11,4$ Вт/см²) резко изменяются при переходе к более высоким интенсивностям ($I_0 = 21,6$ Вт/см² и выше), а далее, в наиболее важном с точки зрения медицинских приложений, интервале 21,6–51,2 Вт/см² остаются неизменными. Это обстоятельство в сочетании с фактом существования остаточного количества сгустка, определенного для каждого фиксированного значения УЗ интенсивности, позволяет предположить, что кинетика УЗ разрушения фибринового сгустка определяется поэтапным (в зависимости от УЗ интенсивности) удалением из сгустка той его фракции, связь которой с оставшейся частью сгустка может быть разорвана под действием кавитации, генерированной ультразвуком заданной интенсивности. Иными словами, предположительно, ключевую роль в разрушении сгустка играет не объемная концентрация кавитационных пузырьков и их интегральное количество за время УЗ воздействия, а энергия их схлопывания, которая способна обеспечить отрыв фрагментов (осколков) от фибринового сгустка. Поскольку в этом процессе независимо от УЗ интенсивности концентрация PDF и *D*-димеров не возрастает, можно заключить, что фрагментация сгустка не выходит на молекулярный уровень и ограничивается формированием осколков со

средними размерами, варьируемыми, согласно полученным ранее данным, в пределах от 1–4 [15] до 20 мкм [4].

Заключение. Скорость разрушения фибриновых сгустков под действием низкочастотного (36 КГц) ультразвука, вводимого с помощью длинного (40 см) тонкого волновода с излучаемой сферической поверхностью (диаметр 0,8 мм) на начальных стадиях процесса разрушения, пропорциональна интенсивности ультразвука в интервале 12–51 Вт/см² и не имеет тенденции к спаду при достижении верхнего предела УЗ интенсивности. В таких условиях достигаемая степень разрушения фибринового сгустка определяется, в первую очередь, ультразвуковой интенсивностью в связи с поочередным удалением из сгустка фрагментов, способных отделяться от сгустка при заданной интенсивности ультразвука. Существенно, что в процессе деградации фибринового сгустка процесс деполимеризации фибрина не выражен и ограничен образованием достаточно крупных фрагментов, что свидетельствует об эрозионном, а не сонохимическом механизме этого процесса.

На основании анализа кинетических кривых, полученных при варьируемой интенсивности ультразвука, можно заключить, что имеет место выраженная невазимоменяемость таких составляющих УЗ дозы, как интенсивность и длительность УЗ воздействия. Это можно рассматривать как существенное ограничение метода УЗ ангиопластики, поскольку недостаточно высокую УЗ интенсивность, обоснованную с точки зрения безопасности УЗ воздействия, невозможно компенсировать увеличением длительности УЗ обработки. Поэтому представляется целесообразным в каждом конкретном практическом приложении данного метода осуществлять тщательный подбор интенсивности ультразвука с точки зрения достижения приемлемой степени разрушения сгустка при соблюдении критериев безопасного его воздействия на сосудистую стенку.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант M21-004).

Acknowledgements. The work was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant M21-004).

Список использованных источников

1. Ultrasonic clot disruption: an *in vitro* study / A. S. Hong [et al.] // *Am. Heart J.* – 1990. – Vol. 120, N 2. – P. 418–422. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90088-f](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90088-f)
2. Bader, K. B. Shaken and stirred: mechanisms of ultrasound-enhanced thrombolysis / K. B. Bader, M. J. Gruber, C. K. Holland // *Ultrasound Med. Biol.* – 2015. – Vol. 41, N 1. – P. 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.018>
3. Correlation of cavitation with ultrasound enhancement of thrombolysis / S. Datta [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2006. – Vol. 32, N 8. – P. 1257–1267. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.04.008>
4. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi *in vitro* and arterial recanalization *in vivo* / U. Rosenschein [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15, N 3. – P. 711–717. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90651-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90651-5)
5. Thrombolysis by ultrasound / G. Trübestein [et al.] // *Clin. Sci.* – 1976. – Vol. 51, N 3. – P. 697–698. <https://doi.org/10.1042/cs051697s>
6. *In vivo* arterial recanalization of atherosclerotic total occlusions / R. J. Siegel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15, N 2. – P. 345–351. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80059-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80059-2)
7. Combined low-frequency ultrasound and streptokinase intravascular destruction of arterial thrombi *in vivo* / I. E. Adzerikho [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2011. – Vol. 37, N 10. – P. 1644–1652. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.027>
8. Clinical trial of percutaneous peripheral ultrasound angioplasty / R. J. Siegel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22, N 2. – P. 480–488. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90053-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90053-4)
9. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke / A. V. Alexandrov [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 21. – P. 2170–2178. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041175>
10. Hitchcock, K. E. Ultrasound-assisted thrombolysis for stroke therapy: better thrombus break-up with bubbles / K. E. Hitchcock, C. K. Holland // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, N 10. – P. S50–S53. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.595348>
11. Effects of low frequency ultrasound on some properties of fibrinogen and its plasminolysis / E. A. Cherniavsky [et al.] // *BMC Biochem.* – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-12-60>
12. Power measurement in sonochemistry / R. F. Contamine [et al.] // *Ultrasonics Sonochem.* – 1995. – Vol. 2, N 1. – P. 43–47. [https://doi.org/10.1016/1350-4177\(94\)00010-p](https://doi.org/10.1016/1350-4177(94)00010-p)
13. Margulis, M. A. Sonochemistry and cavitation / M. A. Margulis. – Amsterdam, 1995. – 547 p.
14. Dependence of the Rate and Completeness of Fibrin Clot Destruction on the Acoustic Dose and Ultrasound Intensity / I. Adzerikho [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2022. – Vol. 48, N 5. – P. 846–855. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.01.005>
15. Ultrasound fibrin clot destruction *in vitro* in the presence of fibrinolytic agents / I. E. Adzerikho [et al.] // *Ultrasonics Sonochem.* – 2001. – Vol. 8, N 3. – P. 315–318. [https://doi.org/10.1016/s1350-4177\(01\)00092-x](https://doi.org/10.1016/s1350-4177(01)00092-x)

References

1. Hong A. S., Chae J.-S., Dubin S. B., Lee S., Fishbein M. C., Siegel R. J. Ultrasonic clot disruption: an *in vitro* study. *American Heart Journal*, 1990, vol. 120, no. 2, pp. 418–422. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90088-f](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90088-f)
2. Bader K. B., Gruber M. J., Holland C. K. Shaken and stirred: mechanisms of ultrasound-enhanced thrombolysis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2015, vol. 41, no. 1, pp. 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.018>
3. Datta S., Coussios C.-C., McAdory L. E., Tan J., Porter T., De Courten-Myers G., Holland C. K. Correlation of cavitation with ultrasound enhancement of thrombolysis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2006, vol. 32, no. 8, pp. 1257–1267. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.04.008>
4. Rosenschein U., Bernstein J. J., DiSegni E., Kaplinsky E., Bernheim J., Rozenzajn L. A. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi *in vitro* and arterial recanalization *in vivo*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990, vol. 15, no. 3, pp. 711–717. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90651-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90651-5)
5. Trübestein G., Engel C., Etzel F., Sobbe A., Cremer H., Stumpf U. Thrombolysis by ultrasound. *Clinical Science*, 1976, vol. 51, no. 3, pp. 697–698. <https://doi.org/10.1042/cs051697s>
6. Siegel R. J., DonMichael T. A., Fishbein M. C., Bookstein J., Adler L., Reinsvold T., DeCastro E., Forrester J. S. *In vivo* ultrasound arterial recanalization of atherosclerotic total occlusions. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990, vol. 15, no. 2, pp. 345–351. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80059-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80059-2)
7. Adzerikho I. E., Mrochek A. G., Minchenya V. T., Dmitriev V. V., Kulak A. I. Combined low-frequency ultrasound and streptokinase intravascular destruction of arterial thrombi *in vivo*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2011, vol. 37, no. 10, pp. 1644–1652. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.027>
8. Siegel R. J., Gaines P., Crew J. R., Cumberland D. C. Clinical trial of percutaneous peripheral ultrasound angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, 1993, vol. 22, no. 2, pp. 480–488. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90053-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90053-4)
9. Alexandrov A. V., Molina C. A., Grotta J. C., Garami Z., Ford S. R., Alvarez-Sabin J., Montaner J., Saqqur M., Demchuk A. M., Moyé L. A., Hill M. D., Wojner A. W. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 351, no. 21, pp. 2170–2178. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041175>
10. Hitchcock K. E., Holland C. K. Ultrasound-assisted thrombolysis for stroke therapy: better thrombus break-up with bubbles. *Stroke*, 2010, vol. 41, no. 10, pp. S50–S53. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.595348>
11. Cherniavsky E. A., Strakha I. S., Adzerikho I. E., Shkumatov V. M. Effects of low frequency ultrasound on some properties of fibrinogen and its plasminolysis. *BMC Biochemistry*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-12-60>
12. Contamine R. F., Wilhelm A. M., Berlan J., Delmas H. Power measurement in sonochemistry. *Ultrasonics Sonochemistry*, 1995, vol. 2, no. 1, pp. 43–47. [https://doi.org/10.1016/1350-4177\(94\)00010-p](https://doi.org/10.1016/1350-4177(94)00010-p)
13. Margulis M. A. *Sonochemistry and cavitation*. Amsterdam, 1995. 547 p.
14. Adzerikho I., Kulak A., Rachok S., Minchenya V. Dependence of the Rate and Completeness of Fibrin Clot Destruction on the Acoustic Dose and Ultrasound Intensity. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2022, vol. 48, no. 5, pp. 846–855. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.01.005>
15. Adzerikho I. E., Mrochek A. G., Dmitriev V. V., Lukiyanenko O. A., Kulak A. I. Ultrasound fibrin clot destruction *in vitro* in the presence of fibrinolytic agents. *Ultrasonic Sonochemistry*, 2001, vol. 8, no. 3, pp. 315–318. [https://doi.org/10.1016/s1350-4177\(01\)00092-x](https://doi.org/10.1016/s1350-4177(01)00092-x)

Информация об авторах

Адзерихо Игорь Эдуардович – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: adzerikhoigor@mail.ru.

Кулак Анатолий Иосифович – академик, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulak@igic.bas-net.by.

Рачок Светлана Михайловна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: svetlana-rachok@yahoo.com.

Минченя Владимир Тимофеевич – канд. техн. наук, доцент. Научно-технологический парк БНТУ «Политехник» (ул. Я. Коласа, 24, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlad_minch@mail.ru.

Information about the authors

Adzerikho Igor E. – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: adzerikhoigor@mail.ru.

Kulak Anatoly I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulak@igic.bas-net.by.

Rachok Svetlana M. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: svetlana-rachok@yahoo.com.

Minchenya Vladimir T. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor. Science and Technology Park BNTU “Polytechnic” (24, Ya. Kolas Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlad_minch@mail.ru.