БИОФИЗИКА, 2018, том 63, вып. 4, с. 803–811

УДК 577.35

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ПРОЦЕССОВ СВЕРТЫВАНИЯ И ФИБРИНОЛИЗА В ИНТЕНСИВНЫХ ПОТОКАХ КРОВИ

© 2018 г. Д.А. Ивлев, Ш.Н. Ширинли*, С.Г. Узлова, К.Г. Гурия*

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

**Московский физико-технический институт, 141700, Москва, Долгопрудный, Институтский пер., 9*

E-mail: ivlev.d@blood.ru

Поступила в редакцию 04.05.18 г.

Проведено акустическое исследование развития процессов свертывания и фибринолиза в интенсивных потоках крови под действием ряда препаратов. Процессы свертывания крови и фибринолиза регистрировались *in vitro* в реальном времени оптически и акустически. При появлении в потоке первичных микросгустков фибрина автоматический инжектор осуществлял ввод фибринолитического препарата. Эксперименты показали, что используемый метод позволяет успешно производить мониторинг процессов фибринолиза как в плазме крови, так и в цельной крови, и эффективно координировать инжекцию фибринолитиков. Показано, что акустической регистрации достаточно для оценки степени эффективности прошедшего фибринолиза. Разработанный программно-аппаратный комплекс позволяет производить испытания фибринолитических препаратов, а также может использоваться для разработки протоколов их введения. Открываются перспективы создания нового класса носимых приборов, обеспечивающих коррекцию гемостаза.

Ключевые слова: свертывание крови, фибринолиз, ультразвук, интенсивный поток, мониторинг, эффективность.

DOI: 10.1134/S0006302918040178

В настоящее время ультразвуковые методы широко используются как в научных, так и в медицинских целях [1–3]. Помимо исследований внутренних органов ультразвуковые методы используются в исследованиях особенностей кровотока в артериальных и венозных сосудах и полостях сердца [4–6]. Сонография сосудов глубокого залегания, позволяющая обнаружить уже сформированные тромбы, представляет собой рутинный тест [7]. Тем не менее потребность в развитии ультразвуковых методов диагностики и поиске надежных индикативных показателей по-прежнему остается острой [8].

Большой интерес представляет собой не только обнаружение уже образовавшихся тромбов, но и регистрация процессов их формирования и последующего фибринолиза. Ультразвук вполне пригоден для регистрации смены кровью своего агрегатного состояния *in vitro* [9–12]. В работе [13] была показана применимость метода, основанного на отражении ультразвукового сигнала, для исследований изменения агрегатного состояния крови непосредственно в живом организме. Подход, основанный на использовании высокочастотного ультразвука, получил развитие. Регистрировалось не только обратное рассеяние, но и фазовая скорость ультразвукового излучения в диапазоне частот 20–40 МГц [14,15]. В работе [16] авторами продемонстрирована возможность использования мощности доплеровского сигнала, отражаемого движущейся кровью, в качестве индикатора развития процессов свертывания.

Активное исследование свертывания при помощи акустических методов непосредственно в интенсивных потоках крови начинается со второй половины 2000-х годов. В работах [17,18] исследования проводились *in vitro*, в качестве индикатора свертывания крови использовали интегральное обратное рассеяние ультразвукового сигнала. В работах [19,20] на модели сосудистого кровотока *in vitro* было продемонстрировано, что образование фибриновых микросгустков на начальной стадии свертывания приводит к значительному увеличению интенсивности отраженного акустического сигнала (в пять–семь раз для плазмы крови и в два раза для цельной крови). Открылась возмож-

Сокращения: МА – модуль амплитуды, ИЭФ – индекс эффективности фибринолиза.

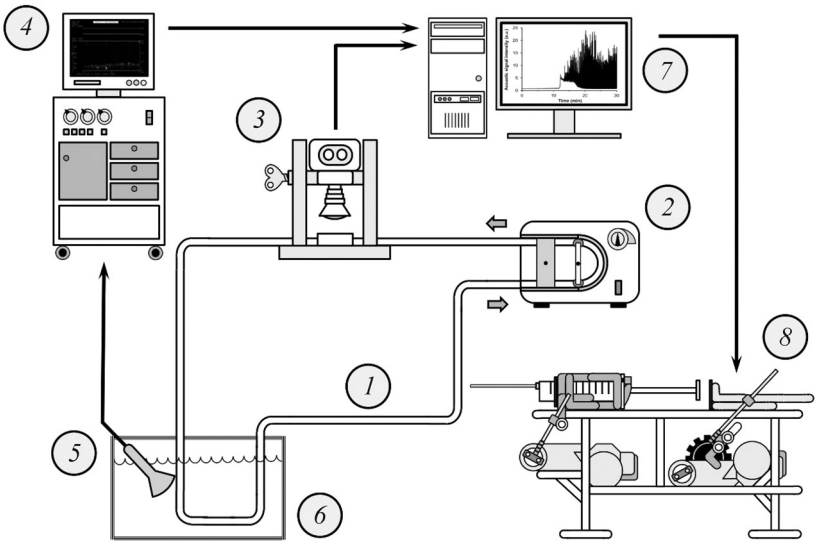

Рис. 1. Принципиальная схема экспериментального стенда: *1* – замкнутая система силиконовых трубок; *2* – перистальтический насос; *3* – цифровая видеокамера; *4* – ультразвуковой сканер; *5* – ультразвуковой датчик; *6* – ванна с водой; *7* – компьютер, осуществляющий запись и обработку данных; *8* – автоматический инжектор.

ность акустически регистрировать начало процессов свертывания в интенсивных потоках. Недавние работы в этой области свидетельствуют, что ультразвук может быть применен не только для регистрации начала процессов свертывания, но и для определения состава и структуры эмбола в сосудах [21,22].

Однако если вопросы акустической регистрации свертывания крови проработаны достаточно хорошо, то ультразвуковой регистрации фибринолиза в литературе уделяется существенно меньше внимания. Возможно, это связано с тем, что процессы фибринолиза традиционно рассматривались как значительно более медленные в сравнении со стремительно развивающимся тромбообразованием [23]. Однако в ряде теоретических и экспериментальных работ показано, что при определенных обстоятельствах фибринолиз может развиваться лавинообразно – быстрее, чем было принято думать раньше [24, 25].

В работе [26] был предложен контактный акустический метод, позволяющий регистрировать фибринолиз *in vitro*. Контактные методы регистрации растворения сгустка, сформированного прямо на поверхности сенсора или в прямом контакте с ним, описаны также в работах [27–31]. Развитые в работах подходы предполагалось использовать в качестве новых коагулогических тестов, аналогичных, к примеру, традиционной тромбоэластографии, однако для исследования процессов фибринолиза в ситуациях *in vivo* предложенные методы, к сожалению, не пригодны.

В работе [32] особенности развития фибринолиза изучали бесконтактным образом *in vitro*. Процессы формирования сгустка и его последующего растворения при этом протекали в условиях отсутствия потока. В работе [33] акустические методы применяли для исследования особенностей растворения сгустков в потоке по мере увеличения их возраста. Было показано, что в условиях интенсивного течения ультразвуковой метод позволяет качественно, а в ряде ситуаций и количественно характеризовать особенности развития процессов фибринолиза.

Настоящая работа посвящена дальнейшему развитию методов акустической регистрации процессов свертывании и фибринолиза, протекающих в условиях интенсивного кровотока. В работе обсуждаются перспективы развития ультразвуковых методов и их возможные приложения. Предложенный в работе индекс эффективности фибринолиза и разработанный программно-аппаратный комплекс могут быть использованы в дальнейшем для сравнительного анализа эффективности действия ряда фибринолитических препаратов. Интегральный критерий, учитывающий общее количество сформировавшихся фибриновых структур в потоке, позволяет количественно судить о том, насколько быстро развивался фибринолиз и насколько полно подверглись лизису фибриновые сгустки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Особенности конструкции. В настоящей работе использовали метод, идейно близкий ис-

пользованному ранее в работе [33]. Схема экспериментального стенда представлена на рис. 1. Интенсивный кровоток моделировали с помощью замкнутой системы гибких силиконовых трубок (АО «МЕДСИЛ», Россия) (*1*). Полный объем системы составлял 18 мл. Жидкость (кровь или плазма крови) в системе трубок приводилась в движение перистальтическим насосом type 372.1 (Elpan, Польша) (*2*). В большинстве экспериментов устанавливали режим течения со средней скоростью 15 см/с.

Процессы, происходящие в системе, регистрировали оптически, с помощью цифровой видеокамеры Hero3 (GoPro, США) (*3*). Для акустической регистрации процессов свертывания и фибринолиза, развивающихся в системе, использовали ультразвуковой сканер SD-50 (GE Vingmed Ultrasound, Норвегия) (*4*) с датчиком, работающим на частоте 5 МГц (*5*). Датчик вместе с участком системы трубок погружали в ванну с дегазированной водой (*6*) в целях уменьшения потерь ультразвукового сигнала. Ультразвуковой сканер работал в доплеровском режиме исследования, в котором датчик импульсно излучает, а затем принимает сигнал, отраженный потоком. По разности частот излучаемого и принимаемого сигнала определяется скорость отражающих элементов потока согласно известной формуле доплеровского сдвига [34].

$$\frac{\Delta f}{f_0} = \frac{2v}{c}\cos\alpha. \quad (1)$$

Сдвиг частот попадал в слышимый диапазон и выводился на динамики УЗ-сканера. Звуковой сигнал записывали без сжатия (формат PCM) и в режиме on-line обрабатывали на компьютере (*7*). На основании данных акустической регистрации определяли момент начала процессов свертывания.

Для введения фибринолитических препаратов в экспериментальную систему использовали специально разработанный автоматический инжектор (*8*) [33]. В программе, управлявшей работой инжектора, была предусмотрена возможность задавать время задержки срабатывания механизма относительно момента регистрации первичных микросгустков в системе.

Физиологические жидкости и фибиринолитические препараты. Эксперименты проводили с использованием цельной крови или плазмы крови. Биологические материалы были предоставлены Научно-клиническим отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования НМИЦ гематологии Минздрава РФ.

Кровь забирали у здоровых доноров в специальные полиэтиленовые контейнеры Imuflex® (Terumo BCT, Япония), содержащие раствор гемоконсерванта CPD (цитрат–фосфат–глюкозы). В заготовленной таким образом крови содержание свободных ионов кальция было ниже порогового уровня, благодаря чему исключалась спонтанная активация процессов свертывания. В начале каждого эксперимента кровь рекальцифицировали.

Для запуска фибринолиза в ряде экспериментов использовали следующие препараты: стрептокиназу, произведенную компанией «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь), рекомбинантный тканевый активатор плазминогена – препарат «Актилизе» производства Boehringer Ingelheim International (Германия), активатор плазминогена урокиназного типа «Урокиназа Медак» (Medac GmbH, Германия). Во всех опытах объем вводимого фибринолитика оставался неизменным и равнялся 0,5 мл.

Обработка данных. Акустический сигнал представлял собой доплеровский сдвиг частоты ультразвукового импульса при отражении от движущихся частиц в потоке. Сигнал поступал с ультразвукового сканера на компьютер, после чего оцифровывался в формате 44100 Гц, 16 бит. Далее сигнал подвергали фильтрации полосовым фильтром Баттерворта второго порядка [35] с полосой пропускания 200–1600 Гц.

В начале каждой секунды модуль амплитуды отфильтрованного акустического сигнала усредняли в двухсекундном интервале. Таким образом реализовывали вариант процедуры скользящего среднего [36]. Эта величина называлась скользящим модулем амплитуды или, для краткости, модулем амплитуды (МА):

$$\mathrm{MA}_n = \Sigma_{i=44100\cdot(n-1)+1}^{44100\cdot(n+1)} A_i, \quad (2)$$

где A_i – модуль амплитуды цифрового акустического сигнала на i-м отсчете за n и $n + 1$ секунды. График зависимости МА от времени выводили на экран компьютера в режиме реального времени для оценки процессов, происходящих в системе. Момент ввода фибринолитического агента в систему рассчитывали на основании особенностей кинетики изменений МА во времени. При этом в каждом эксперименте в течение первых двух минут после рекальцификации путем усреднения рассчитывался фоновый уровень МА:

$$\mathrm{MA}_{\text{фон}} = \frac{1}{120}\Sigma_{n=1}^{120}\mathrm{MA}_n. \quad (3)$$

Величину порогового значения МА задавали умножением фонового уровня сигнала на

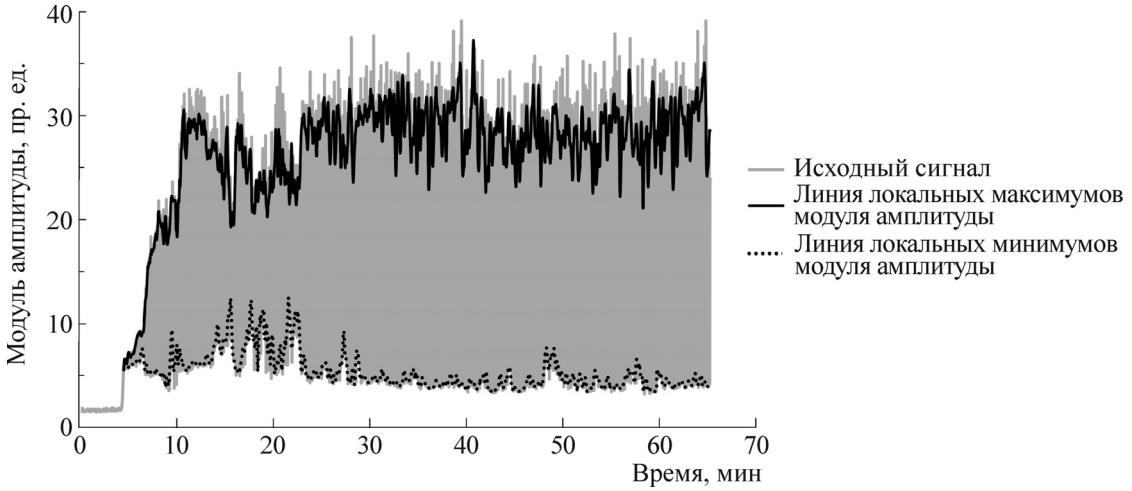

Рис. 2. Принцип расчета индекса эффективности фибринолиза. Сплошной линией отмечена кривая локальных максимумов графика модуля амплитуды от времени, пунктирной – кривая локальных минимумов. Площадь между ними, отмеченная серым цветом, служит для расчета ИЭФ по формуле (4).

коэффициент, равный 2,0 для плазмы крови и 1,3 – для цельной крови. Превышение модулем амплитуды своего порогового значения служило индикатором начала процессов тромбообразования в системе. Ввод фибринолитического препарата происходил в соответствии с алгоритмом, установленным для каждого конкретного опыта. Так, в сериях с задержкой ввода инжектор срабатывал не сразу после превышения модулем амплитуды своего порогового уровня, а по истечении заранее задаваемого промежутка времени. Во всех экспериментах длительность самой инжекции была одинаковой и составляла 10 с.

Расчет индекса эффективности фибринолиза. Для количественной оценки эффективности фибринолиза был разработан специальный критерий. На основании данных акустической регистрации вычисляли интегральную характеристику, называемую в дальнейшем индексом эффективности фибринолиза (ИЭФ). Значение ИЭФ рассчитывали после окончания каждой экспериментальной серии средствами системы Mathematica© (Wolfram Research, США). Процедуру расчета ИЭФ начинали с поиска кривых локальных максимумов и минимумов для графика зависимости МА от времени (рис. 2). Процедура построения кривых заключалась в интерполировании точек локальных максимумов и минимумов исходного графика и последующем сглаживании полученных кривых при помощи процедуры скользящего среднего [36]. Затем рассчитывали площадь между этими кривыми на участке графика, соответствующем первым 60 мин опыта после регистрации первичных микросгустков. Найденную таким образом площадь, рассчитанную для каждого конкретного эксперимента в серии, обозначали как S_{exp}, а площадь, рассчитанную для опыта без активации системы фибринолиза (контрольного) из этой же серии, – S_{ref}. Значение ИЭФ рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ИЭФ} = 1 - \frac{S_{exp}}{S_{ref}}. \quad (4)$$

Стоит отметить, что величина S_{exp} пропорциональна интенсивности акустического сигнала, отраженного от макроскопических сгустков в системе за время всего эксперимента. Следовательно, чем быстрее процесс лизиса сгустков, тем меньше значение S_{exp}. Таким образом, значение ИЭФ стремится к единице в случаях стремительного и эффективного фибринолиза и к нулю в случае полного отсутствия фибринолиза в системе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы было продемонстрировано, что используемый метод позволяет надежно регистрировать не только процессы свертывания крови в потоке, но и последующее развитие фибринолиза, вызванное инжекцией препарата.

На рис. 3 представлен характерный вид зависимости модуля амплитуды акустического сигнала от времени в опытах со «своевременной» активацией фибринолитической системы (дозировка стрептокиназы 3000 МЕ) и без нее. Момент инжекции отмечен на графике кружком. Опыт, в котором активацию процессов фибринолиза не проводили, а вместо фибринолитического препарата вводили физиологи-

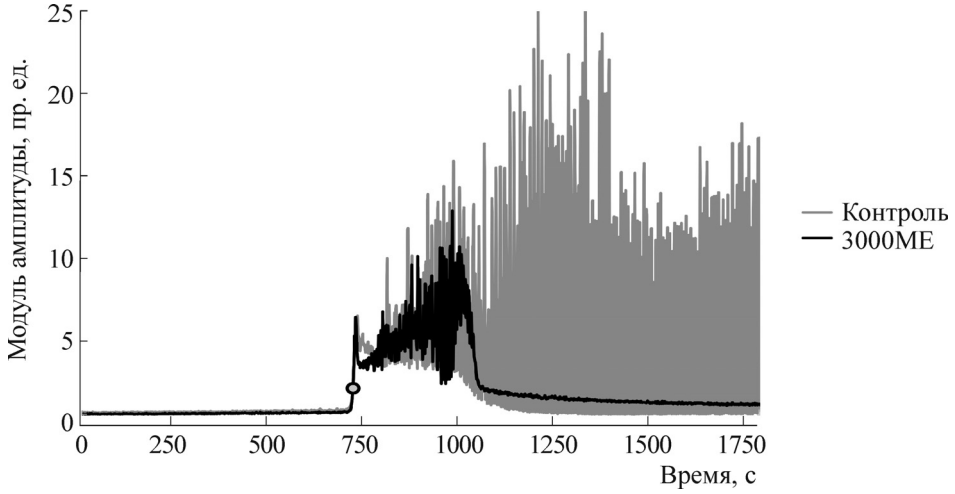

Рис. 3. Характерный вид зависимости модуля амплитуды от времени в опытах с активацией фибринолитической системы (3000 МЕ стрептокиназы) и без нее (контроль). Момент введения стрептокиназы отмечен на графике кружком.

ческий раствор, назывался «контрольным». Под «своевременным» в данном случае понимали ввод сразу же после регистрации начала запороговой динамики процессов свертывания в экспериментальной системе. В случае, когда ввод фибринолитика производили спустя некоторое время после регистрации начала свертывания, его называли «задержанным». Такого рода «задержка» инжекции могла задаваться заранее, исходя из априорной логики внешнего управления развитием процессов смены агрегатного состояния, а могла производиться системой акустического слежения и автономно, в соответствии с требованиями к текущей эффективности, своевременной сфазированности и степени синхронизации управляющих внешних инжекционных воздействий с реальным ходом процессов тромбообразования и фибринолиза, развивающихся в рассматриваемой системе.

Выяснилось, что после активации системы фибринолиза график регистрируемого сигнала значительно отличается от такового в контрольном опыте (см. рис. 3). После ввода в систему фибринолитического препарата начинается сложный переходный процесс. Его развитие определяется одновременной работой двух систем – системы свертывания крови и системы фибринолиза. В одно и то же время происходит как наработка фибриновых микросгустков за счет работы системы свертывания и их агрегация, так и растворение их за счет литических процессов. В случае, когда фибринолитическая система активирована в достаточной мере, происходит растворение всех крупных фибриновых тромбов. При этом на графике исчезают осцилляции (см. черный график на рис. 3), после чего регистрируемые значения МА уменьшаются асимптотически, вплоть до своего фонового уровня.

На рис. 4 и 5 приведена временная развертка, на которой поставлены в соответствие кадры из экспериментальных видеозаписей (верхняя половина каждого кадра) и графики МА в соответствующие моменты времени (нижняя половина каждого кадра). На рис. 4 кадры соответствуют последовательным стадиям развития свертывания в системе: (а) – лаг-фаза, (б) – образование первичных микросгустков, (в) – образование все более крупных агрегатов, (г) – формирование макротромба, способного перекрыть интенсивный поток. Видно, что образование крупного сгустка может происходить быстро, за время порядка 5 мин.

На рис. 5 приведена последовательная раскадровка, иллюстрирующая развитие процессов в том случае, когда процессы фибринолиза в экспериментальной системе были своевременно активированы. Оказалось, что спустя 20 мин после введения литического агента произошло практически полное очищение системы от фибриновых сгустков, регистрируемых как оптически, так и акустически. На графике МА видны характерные изменения – исчезновение пиков, ассоциированное с растворением крупных сгустков, а также снижение уровня кривой локальных минимумов, ассоциированное с растворением микросгустков в системе.

В рамках работы изучали также эффективность фибринолиза, индуцированного вводом препарата после некоторой задержки. На рис. 6 приведена характерная зависимость величины предложенного индекса эффективности фибри-

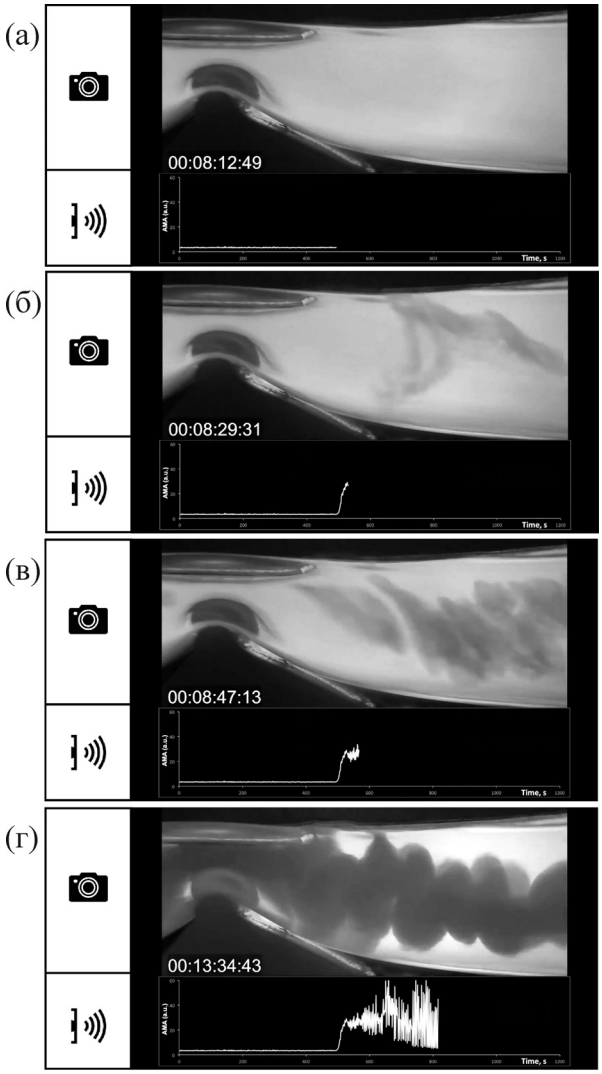

Рис. 4. Стадии развития процессов свертывания в экспериментальной системе. На каждом фрагменте в верхней части представлен оптический канал регистрации (данные цифровой видеосъемки), в нижней части – ультразвуковой канал регистрации (обработка данных допплерографии): (а) – лаг-фаза, (б) – образование первичных микросгустков, (в) – образование все более крупных агрегатов, (г) – формирование макротромба, способного перекрыть интенсивный поток.

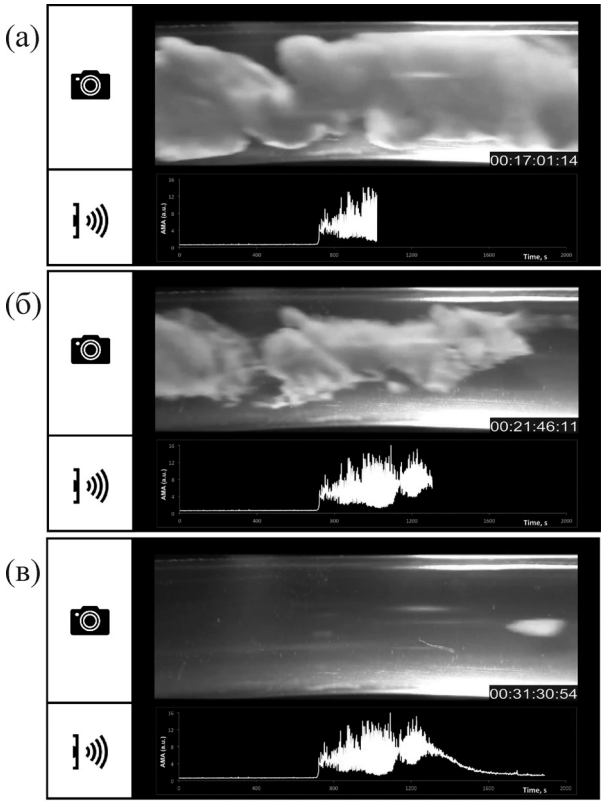

Рис. 5. Стадийное развитие процессов в случае своевременной активации системы фибринолиза в экспериментальной системе. На каждом фрагменте в верхней части представлен оптический канал регистрации (данные цифровой видеосъемки), в нижней части – ультразвуковой канал регистрации (обработка данных допплерографии): (а) – сгусток спустя 5 мин после введения в систему фибринолитического агента; (б) – сгусток, подвергшийся фибринолизу, спустя 10 мин после введения литического агента; (в) – практически полное очищение системы от фибриновых сгустков, спустя 20 мин после введения литического агента.

нолиза (см. формулу (4)) от длительности задержки перед инжекцией урокиназы. Задержка в 60 с относительно момента детектирования в системе первых микросгустков приводит к значительному снижению эффективности фибринолиза. Эффект наблюдался для всех трех использованных типов препаратов. В системе остаются оптически регистрируемые сгустки со средним диаметром порядка миллиметра, не растворяющиеся на протяжении всего опыта. При задержке инжекции более чем на 5 мин регистрируемого фибринолиза в системе не происходит, опыт практически не отличается от контрольного для всех трех исследуемых типов фибринолитиков.

ДИСКУССИЯ

Из приведенных результатов следует, что предложенный в работе ультразвуковой метод вполне подходит для регистрации не только процессов свертывания, но и процессов фибринолиза. Удалось проследить формирование и последующее растворение фибриновых сгустков в интенсивном кровотоке в режиме реального времени. На графике зависимости МА от времени отражаются особенности рассеяния ультразвука на последовательных стадиях свертывания и фибринолиза.

На *фазе I* величина МА доплеровского сигнала остается неизменной, плазма в трубке оптически прозрачна. Наблюдение может быть объяснено тем, что в системе отсутствуют какие-либо отражающие частицы. Флуктуации уровня МА, по всей видимости, вызваны рассеянием на особенностях течения (неоднородностях).

Фаза II. Рост среднего модуля амплитуды допплеровского сигнала в четыре–шесть раз может быть объяснен стремительной наработкой большого числа отражающих частиц в потоке. Рассеяние, по-видимому, происходит главным образом по рэлеевскому механизму. Флуктуации по-прежнему малы, пики не наблюдаются.

Фаза III. Появление осцилляций на графике МА вызвано прохождением перед ультразвуковым датчиком макросгустков. Нарастающая амплитуда осцилляций при этом свидетельствует об увеличении размера находящихся в потоке сгустков. Уровень кривой локальных минимумов, определяемый рэлеевским рассеянием на мельчайших микросгустках в потоке, в ходе этой фазы практически не меняется. По-видимому, уменьшение числа микросгустков в процессе агрегации компенсируется наработкой новых микросгустков.

Фаза IV. Величина осцилляций на графике достигает максимума, а период осцилляций совпадает с периодом обращения сгустков в исследуемой системе. Наблюдение свидетельствует в пользу того, что осцилляции вызваны именно прохождением перед датчиком крупных фибриновых сгустков. Уровень кривой локальных минимумов на этой стадии снижается вплоть до фоновых величин. Микросгустков в системе к этому моменту практически не остается, что и обуславливает эффект.

Фибринолиз. В случае, когда фибринолитическая система активирована в достаточной мере, происходит растворение всех крупных фибриновых тромбов, что отражается на графике в исчезновении осцилляций. После этого уровень кривой локальных минимумов МА падает вплоть до некоторого значения, что скорее всего связано с растворением оставшихся в системе микросгустков.

Описанные выше особенности рассеяния ультразвука на каждой из стадий развития процессов свертывания и фибринолиза подтверждаются сопоставлением данных регистрации по оптическому и акустическому каналам. Из рис. 4 и 5 видно, что крупные пики на графике МА появляются тогда, когда в системе происходит образование крупных сгустков, способных перекрыть поток. Появление же в потоке так называемой «метели» на графиках приводит только к резкому росту амплитуды сигнала, пики на графике при этом не появляются.

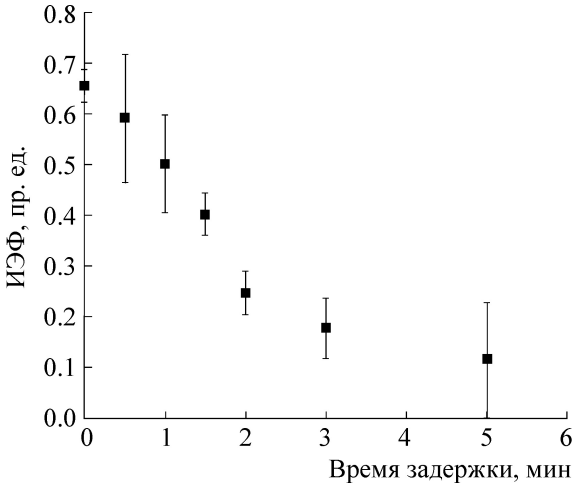

Рис. 6. Зависимость индекса эффективности фибринолиза от времени задержки введения урокиназы (500 МЕ/мл). Момент введения был отложен на определенное время после регистрации начала процессов свертывания. Использованы данные от серий экспериментов с плазмой трех различных доноров.

Потенциально в экспериментах может быть использована кровь (или плазма крови) конкретного пациента. Кровоток при этом может быть смоделирован с использованием восстановленных по данным магниторезонансной томографии участков реального сосудистого русла. Это делает возможным в перспективе применять персонализированный подход при расчете дозировок фибринолитических препаратов в каждом конкретном случае. Важно отметить, что предложенный индекс пригоден только для интегральной апостериорной оценки степени эффективности уже завершившегося фибринолиза.

Авторы считают, что полученные результаты и развитый в работе подход могут быть использованы в будущем для создания носимых на теле или имплантируемых систем дозирования фибринолитических препаратов. В настоящий момент уже вошли в обиход «умные» инсулиновые помпы, оснащенные датчиком-аппликатором, позволяющие практически в автоматическом режиме контролировать уровень сахара в крови [37,38]. Подобную схему мониторинга и контроля имеет смысл реализовать и по отношению к системе гемостаза.

Соответствующие устройства позволили бы своевременно реагировать на внезапное возникновение гемостазиологических катастроф. Особый интерес такие приборы представляли бы

в условиях реанимации или пост-операционного периода, когда быстрота начала терапии во многом определяет эффективность лечения [39, 40].

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика позволяет в реальном времени надежно регистрировать начало и развитие процессов свертывания и фибринолиза в условиях интенсивного кровотока.

2. Показано, что интегральная эффективность фибринолитических воздействий может быть оценена на основании данных акустической регистрации.

3. Разработанный программно-аппаратный комплекс может быть использован для испытаний фибринолитических препаратов и уточнения их дозировок.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 14-04-01193 и 16-34-01180).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. K. Shung, *Diagnostic Ultrasound: Imaging and Blood Flow Measurements* (CRCPress, 2005).
2. *Ультразвук в медицине. Физические основы применения*, под ред. К. Хилла, Дж. Бэмбера и Г. тер Хаара (Физматлит, М. 2008).
3. A. Sarvazyan, Ultrasonics **50** (2), 230 (2010).
4. M. Tan, C. Bornais, and M. Rodger, J. Thromb. Haemost. **10** (9), 1775 (2012).
5. M. Cikes, L. Tong, G. R. Sutherland, and J. D'hooge, JACC: Cardiovasc. Imaging **7** (8), 812 (2014).
6. H. L. Gornik, A. M. Sharma, Circulation **129** (8), 917 (2014).
7. M. Blaivas, M. J. Lambert, R. A. Harwood, et al., Acad. Emergency Medicine **7** (2), 120 (2000).
8. M. Maufus, A. Elias, M. T. Barrellier, G. Pernod, Thrombosis Res. **161**, 78 (2018).
9. K. Shung, R. A. Sigelmann, and G. Schmer, IEEE Trans. Biomed. Eng. **22** (4), 334 (1975)
10. P. Grybauskas, K. Kundrotas, V. Sukackas, and E. Yaronis, Ultrasonics **16** (1), 33 (1978).
11. A. Voleisis, R. Kazys, L. Mazeika, et al., Ultrasonics **40** (1–8), 101 (2002).
12. П. Грибаускас, Р. Кажис, Л. Мажейка и др., Биофизика **50** (3), 550 (2005)
13. K. K. Shung, D. Y. Fei, Y. W. Yuan, and W. C. Reeves, J. Clin. Ultrasound **12** (3), 147 (1984)
14. F. Ossant, R. Libgot, P. Coupe, et al., Proc. IEEE Ultrason. Symp. **2**, 846 (2004).
15. R. Libgot, F. Ossant, Y. Gruel, et al., Proc. IEEE Ultrason. Symp. **4**, 2259 (2005).
16. C. C. Huang, S. H. Wang, and P. H. Tsui, Jpn. J. Appl. Phys. **44** (12), 8727 (2005).
17. C. C. Huang and S. H. Wang, Proc. IEEE Ultrason. Symp. 2064 (2006).
18. C. C. Huang and S. H. Wang, IEEE Trans. Biomed. Eng. **54**, 2223 (2007).
19. С. Г. Узлова, К. Г. Гурия, А. А. Шевелев и др., Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Сердечно-сосудистые заболевания **9** (6), 55 (2008).
20. S. G. Uzlova, K. G. Guria, and G. Th. Guria, Philos. Trans. Roy. Soc. A **366** (1880), 3649 (2008).
21. Н. В. Рыбалко, А. Н. Кузнецов и О. И. Виноградов, Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова **10** (1), 6 (2015).
22. Н. В. Рыбалко, А. Н. Кузнецов, А. Б. Лизунов и Н. Е. Нагулин, Патент № RU2587310C1 (2015).
23. З. С. Баркаган, *Геморрагические заболевания и синдромы* (Медицина, 1988).
24. O. Matsuo and H. Mihara, Thrombosis Res. **10** (5), 753 (1977).
25. K. G. Guria, A. R. Gagarina, and G. Th. Guria, J. Theor. Biol. **304**, 27 (2012).
26. H. Peeters, G. Stenhoudt, and G. Decroix, J. Clin. Path. **17**, 320 (1964).
27. S. H. Si, T. A. Zhou, D. Z. Liu, et al., Anal. Lett. **27** (11), 2027 (1994).
28. M. Ghazali and G. L. Hayward, Analyst **133**, 910 (2008).
29. M. Ghazali and G. L. Hayward, Anal. Bioanal. Chem. **392**, 897 (2008).
30. F. W. Mauldin, F. Viola, X. Lin-Schmidt, et al., Proc. IEEE Ultrason. Symp. (2009), pp. 173–176.
31. F. Viola, F. W. Mauldin, X. Lin-Schmidt, et al., Clin. Chim. Acta **411** (1–2), 106 (2010).
32. J. Fang and P. H. Tsui, Sci. Rep. **5**, ID 11669 (2015).
33. Д. А. Ивлев, Ш. Н. Джумаева, К. Г. Гурия, и др., Тромбоз, гемостаз и реология, № 1 (69), 60 (2017).
34. C. Doppler, *Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels*, (1842).
35. S. W. Smith, *Digital signal processing: a practical guide for engineers and scientists* (Newnes, 2003).
36. А. А. Грешилов, В. А. Стакун и А. А. Стакун, *Математические методы построения прогнозов* (Радио и связь, М., 1997).
37. G. M. Steil, K. Rebrin, Jr., P. V. Goode, et al., USA patent №US6,558,351 (2003).
38. J. Walsh and R. Roberts, *Pumping insulin: everything you need for success on a smart insulin pump* (Torrey Pines Press; 2006).
39. H. P. Adams, T. G. Brott, A. J. Furlan, et al., Circulation **94** (5), 1167 (1996).
40. В. И. Скворцова и Н. А. Шамалов, Consilium Medicum **12** (9), 29 (2010).

Ultrasonic Monitoring of Blood Coagulation and Fibrinolysis under Intensive Blood Flow

D.A. Ivlev*, Sh.N. Shirinli, S.G. Uzlova*, and K.G. Guria****

** National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, Novyi Zykovskii pr-d 4, Moscow, 125167 Russia*

***Moscow Institute of Physics and Technology, Institutskiy per. 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700 Russia*

Acoustical methods have been used for the investigation of the development of coagulation and fibrinolysis processes in intensive blood flow under the action of several drugs. The processes of blood coagulation and fibrinolysis have been registered *in vitro* in real time by optical and acoustical tools. As fibrin microclots appeared in the flow, the automatic injector injected the fibrinolytic drugs. Experiments have shown that the method used allows for monitoring of fibrinolysis in blood plasma as well as in whole blood and for effective control of the fibrinolytic injection. It was shown that it is sufficient to perform acoustic registration to estimate the efficiency of the occured fibrinolysis. The developed software-hardware complex provides the possibility for testing fibrinolytic drugs and it can also be used for development of novel drug injection protocols. Perspectives on the design and creation of new classes of portable devices for hemostasis management have been open.

Keywords: blood coagulation, fibrinolysis, ultrasound, intensive flow, monitoring, efficiency