

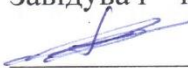
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Приладобудівний факультет
Кафедра виробництва приладів**

«На правах рукопису»
УДК 615.837.3

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

 Шчмизик Г.С.

«17» грудня 2018 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

**зі спеціальності 152 Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка
на тему: «Комплексна терапія ультразвуковими коливаннями»**

Виконала:

студентка VI курсу, групи ПБ-371мп
Васько Анна Петрівна

Керівник:

к.т.н., доцент, Терещенко М. Ф.

Консультант з розроблення стартап-проекту:

к.е.н., доцент, Бояринова К. О.

Консультант з експериментального розділу:

к.т.н., директор НМЦ «Мединтех», Чухраєв М. В.

Рецензент:

д.т.н., професор, Киричук Ю. В.











Засвідчую, що у цій магістерській дисертації
немає запозичень з праць інших авторів без
відповідних посилань.

Студентка 

Київ – 2018 року

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Приладобудівний факультет
Кафедра виробництва приладів

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною програмою

Спеціальність – 152 Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 Тимчук Г.С.
(підпис) (ініціали, прізвище)

« 05 » вересня 2018 р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту
Васько Анні Петрівні

(прізвище, ім'я; по батькові)

1.Тема дисертації: «Комплексна терапія ультразвуковими коливаннями»

науковий керівник Терещенко Микола Федорович, к.т.н., доцент

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від « 07 » листопада 2018 р. № 4098-с

2.Термін подання студентом дисертації 05 грудня 2018 р.

3.Об'єкт дослідження: біофізичні процеси в біологічних тканинах при дії ультразвукового випромінювання, зокрема процес коагуляції альбуміну.

4.Вихідні дані: робоча частота ультразвукових коливань 42 кГц; інтенсивність ультразвукового випромінювання 2,0 Вт/см².

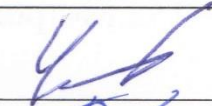
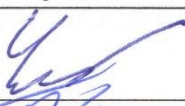
5.Перелік завдань, які потрібно розробити 1) Огляд, аналіз та класифікація сучасних апаратів ультразвукової терапії; 2) Математична модель взаємодії ультразвукового випромінювання з біологічною тканиною; 3) Розробка методики та складання експериментальної установки для оцінки впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну; 4) Проведення експериментальних досліджень оцінки впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну; 5) Обробка та аналіз отриманих результатів. Висновки.

6.Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: класифікація ультразвукових апаратів для терапії та косметології, математична модель взаємодії ультразвукового

випромінювання з біологічною тканиною, структурна схема експерименту, експериментальна установка, результати експерименту та інші.

7.Орієнтовний перелік публікацій: наукова стаття в фаховому виданні, патент на корисну модель, 4 тези.

8.Консультанти розділів дисертації

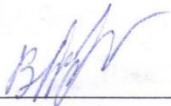
Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Експериментальний	Чухраєв М. В. к.т.н., директор НМЦ «Мединтех»		
Розроблення стартап-проекту	Бояринова К.О., к.е.н., доцент		

9.Дата видачі завдання 02 вересня 2018 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Огляд літературних джерел	03.09.2018-09.09.2018	виконано
2	Постановка задачі дослідження	10.09.2018-12.09.2018	виконано
3	Розробка математичної моделі	13.09.2018-27.09.2018	виконано
4	Розробка експериментальної установки	28.09.2018-11.10.2018	виконано
5	Проведення експериментів	12.10.2018-25.10.2018	виконано
6	Обробка результатів	26.10.2018-08.11.2018	виконано
7	Підготовка ПЗ	09.11.2018-01.12.2018	виконано
8	Презентація	02.12.2018	виконано

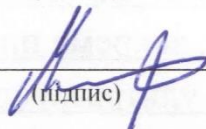
Студент


(підпис)

А. П. Васько

(ініціали, прізвище)

Науковий керівник дисертації


(підпис)

М. Ф. Терещенко

(ініціали, прізвище)

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1.	Обґрунтування актуальності теми дослідження.	10.09.2018	виконано
2.	Формулювання мети та задач дослідження.	11.09.2018	виконано
3.	Визначення об'єкту та предмету дослідження.	12.09.2018	виконано
4.	Огляд, аналіз та класифікація сучасних апаратів ультразвукової терапії.	13.09.2018-20.09.2018	виконано
5.	Ультразвукове випромінювання та його вплив на біологічні тканини.	21.09.2018-27.09.2018	виконано
6.	Розробка плану експерименту.	28.09.2018-04.10.2018	виконано
7.	Розробка установки для оцінки впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну.	05.10.2018-11.10.2018	виконано
8.	Проведення досліджень. Обробка отриманих результатів.	12.10.2018-25.10.2018	виконано
9.	Опис ходу проведення досліджень.	26.10.2018-31.10.2018	виконано
10.	Обробка, аналіз та висновки за результатами досліджень.	01.11.2018-08.11.2018	виконано
11.	Написання висновків та рекомендацій до роботи.	09.11.2018-15.11.2018	виконано
12.	Розробка стартап-проекту.	16.11.2018-01.12.2018	виконано
13.	Оформлення ілюстративного матеріалу пояснювальної записки.	01.12.2018	виконано

Студент

(підпис)

А. П. Васько

(ініціали, прізвище)

Науковий керівник дисертації

(підпис)

М. Ф. Терещенко

(ініціали, прізвище)

РЕФЕРАТ

Обсяг роботи: 77 ст.

Кількість ілюстрацій: 21.

Кількість таблиць: 27.

Кількість джерел за переліком посилань: 33.

Актуальність теми

Згідно зі статистикою, кожна п'ята людина страждає таким захворюванням як артрит, а в кожній третій людині віком після 50-ти років виявляються форми артрозу. Сучасна медицина володіє широким вибором активних медикаментозних засобів для лікування багатьох захворювань. Однак застосування препаратів, в ряді випадків, викликає не тільки адаптацію до них, що знижує ефект лікування, але й низку побічних та алергічних реакцій, що несприятливо позначаються на стані хворого. На відмінну від ліків, більшість фізичних факторів лікування стимулюють власні сили організму для боротьби з хворобою або для її профілактики, не здійснюючи при цьому серйозних побічних ефектів, оскільки більшість фізичних факторів є природними для організму. У зв'язку з цим розробка фізіотерапевтичної апаратури та дослідження впливу параметрів діючих фізичних факторів на організм людини являється актуальною задачею біомедичної інженерії, метрології та інформаційно-вимірювальної техніки.

Мета й завдання дослідження

1. **Мета дослідження** – комплексна терапія ультразвуковими коливаннями з оцінкою впливу параметрів ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну.

2. **Завдання дослідження:**

- a. Огляд, аналіз та класифікація методів та засобів ультразвукової терапії;
- b. Математична модель взаємодії ультразвукового випромінювання з шарами біологічної тканини;
- c. Дія ультразвукових коливань на біологічну тканину;
- d. Стадії коагуляції альбуміну та її вимір;

е. Проведення експериментів по визначенню залежності впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну та її вимір.

Об'єкт дослідження

Біофізичні процеси в біологічних тканинах при дії ультразвукового випромінювання, зокрема процес коагуляції альбуміну.

Предмет дослідження

Динаміка змін значень параметрів ультразвукового випромінювання при терапії і в процесі коагуляції альбуміну та їх вимір.

Методи дослідження

В роботі використані чисельні методи моделювання: методи багатовимірної статистичного аналізу, методи практичної біометрії (виконувалась статистична обробка отриманих результатів) та методи математичного моделювання, а саме методи інтерполяції та апроксимації отриманих табличних значень, з метою встановлення аналітичної залежності між інтенсивністю ультразвукових коливань в біологічних тканинах та стадіями коагуляції альбуміну.

Методика реалізації поставлених задач

Поставлені задачі вирішуються шляхом математичного представлення моделі взаємодії параметрів ультразвукових коливань з біологічними тканинами з врахуванням параметрів коагуляції альбуміну, їх вимір та розробки експериментальної установки, виконання досліджень з послідовними математичними розрахунками та аналізом отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлена залежність стадій коагуляції альбуміну від інтенсивності ультразвукових коливань, що діють на біологічну тканину та тривалості процедур ультразвукової терапії.

Практичне значення одержаних результатів

1. Дослідження проводились по завданням цільової програми наукових досліджень НАН України «Матеріали для медицини і медичної техніки та технології їх отримання і використання» на 2017-2021 роки, затвердженої Постановою Президією НАН України №76 від 15.03.2017, та напрямам договору про співробітництво між ПБФ НТУУ «КПІ» та ТОВ НМЦ «Мединтех» №5/2014 від 10.07.2014 р.

2. Результати даних досліджень використані при виборі безпечних режимів терапії та косметології ультразвуковими коливаннями, як теоретична основа при створенні та обґрунтуванні динамічного діапазону ультразвукової апаратури різного призначення.

3. Отримано **Патент України №116160** на корисну модель на нове технічне рішення по способу контролю та вимірювання параметрів ультразвукового випромінювання.

Апробація результатів дисертації

Результати досліджень отримані в даній магістерській дисертації були оприлюднені на:

- XV Міжнародній науково-технічній конференції «Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів», 7-9 листопада 2016 р., Україна, м.Кременчук;
- 10-ой Международной научно-технической конференции молодых ученых и студентов «Новые направления развития приборостроения» 26-28 апреля 2017 г., Республика Беларусь, г. Минск, БНТУ;
- Міжнародній науково-технічній конференції молодих учених та студентів «Актуальні задачі сучасних технологій» 17-18 листопада 2016 р., Україна, м.Тернопіль.

Публікації

Результати проведених досліджень опубліковані в наступних роботах:

1. Терещенко М. Ф., Васько А. П., Шевченко В. В., Чухраєв М. В. Оцінка впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну // Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування. – 2018.– Вип. 55(1)/ 2018 ,– С.133-138. **(фахове видання)**
2. Пат. 116160 Україна, МПК А61N1/00, А61N7/00, А61Н23/00. Спосіб контролю та вимірювання параметрів ультразвукового випромінювання / Терещенко М. Ф., Васько А. П., Яковенко І. О., Паткевич О. І. - № u201611819; заявл. 22.11.2016; опубл. 10.05.2017.
3. Васько А. П. Експрес-метод оцінки інтенсивності ультразвукових коливань при фізіотерапії / Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів // матеріали міжнар. наук.-техн. конф. 7-9 листопада 2016 р.– Кременчук – 2016. – С.67.
4. Терещенко М. Ф., Васько А. П. Адаптивні ультразвукові терапевтичні апарати / Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів // матеріали міжнар. наук.-техн. конф. 7-9 листопада 2016 р.– Кременчук – 2016. – С. 91-92.
5. Васько А. П. Нові матеріали та технології ультразвукових датчиків у фізіотерапевтичній апаратурі / Актуальні задачі сучасних технологій: збірник тез доповідей міжнар. наук.-техн. конф. молодих учених та студентів 17-18 листопада 2016 р. – Тернопіль – ТНТУ, 2016. – С. 134.
6. Васько А. П., Терещенко Н. Ф. Способ измерения параметров интенсивности ультразвуковых колебаний при физиотерапии / Новые направления развития приборостроения // материалы междунар. науч.-техн. конф. молодых ученых и студентов 26-28 апреля 2017 г. – Минск: БНТУ. – С. 21.

ABSTRACT

Scope of work: 77 pages.

Number of illustrations: 21.

Number of tables: 27.

Number of sources per list of links: 33.

Actuality of theme

Based on statistics, every fifth person suffers from arthritis disease, and in every third person at the age of 50 years an early form of arthrosis appears. In the present medicine has a wide selection of active medicines for the treatment of many diseases. However, the use of medicine, in some cases, causes adaptation to them, which reduces the effect of treatment. And sometimes there are side-effects and allergic reactions, which adversely affects the patient's condition. In contrast to medicines, most physical factors of treatment stimulate the body's own strengths to fight or prevent illness. It has no serious side effects, since most physical factors are natural to the body. Thereby the development of physiotherapeutic equipment and the study of the influence of existing physical factors parameters on the human body is an actual task of biomedical engineering, metrology and information and measurement technology.

The purpose and tasks of the research

1. **The purpose of the research** complex therapy by ultrasonic vibrations with the evaluation of the influence of ultrasonic radiation parameters on albumin coagulation.
2. **Research objective:**
 - a. Review, analysis and classification of methods and means of ultrasound therapy;
 - b. Mathematical model of ultrasonic radiation interaction with layers of biological tissue;
 - c. Effect of ultrasonic oscillations on biological tissue;
 - d. Albumin coagulation stages and their measurement;
 - e. Conducting experiments to determine the dependence of the ultrasound radiation influence on albumin coagulation and its measurement;

Object of research

Biophysical processes in biological tissues under the influence of ultrasound radiation, in particular, the process of albumin coagulation.

Subject of research

Dynamics of changes in values of ultrasound radiation parameters during therapy and in the process of albumin coagulation and their measurement.

Research methods

Numerical methods of modeling were used in this work: methods of multidimensional statistical analysis, methods of practical biometrics (statistical processing of the obtained results was made) and methods of mathematical modeling, namely the methods of interpolation and the approximation of the resulting table values, in order to establish an analytical relationship between the intensity of ultrasonic vibrations in biological tissues and the stages of albumin coagulation.

Method of realization of the set tasks

The tasks are solved by mathematical representation of the model of the ultrasonic oscillations parameters interaction with biological tissues, taking into account the parameters of albumin coagulation, their measurement and development of the experimental device, the research with successive mathematical calculations and the analysis of the results. Namely the methods of interpolation and the approximation of the resulting table values, in order to establish an analytical relationship between the intensity of ultrasonic vibrations in biological tissues and the stages of albumin coagulation.

Scientific novelty of the obtained results

Was established the dependence of the stages of albumin coagulation on the duration of procedures of ultrasound therapy and intensity of ultrasonic vibrations which act on biological tissue.

The practical purpose of the results

1. The research was conducted according to the target program of scientific researches of the National Academy of Sciences of Ukraine "Materials for medicine and medical technology and technologies for their receipt and use" in 2017-2021 years. It was approved by the Resolution of the Presidium of the NAS of Ukraine No. 76 dated March

15, 2017, and the agreement on cooperation between the BPF NTUU "KPI" and the NMC "Medtetch" № 5/2014 from 07.10.2014.

2. The results of these studies can be used in the selection of safe therapies and cosmetology modes by ultrasonic vibrations, as the theoretical basis for the creation and substantiation of the dynamic range of ultrasound equipment of various applications.

3. Patent of Ukraine №116160 was received on the new technical decision on the method of control and measurement of ultrasonic radiation parameters.

ЗМІСТ

	стор.
Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів	13
Вступ	14
Розділ I. Терапія ультразвуковими коливаннями	15
1.1. Огляд та аналіз літературних джерел за темою дослідження	15
1.2. Аналіз та класифікація сучасних апаратів ультразвукової терапії	22
Висновки до розділу I.	31
Розділ II. Взаємодія ультразвукового випромінювання з біологічними тканинами ..	32
2.1. Математична модель взаємодії ультразвукових коливань з біологічними середовищами.....	32
2.2. Аналіз математичної моделі для різних біосередовищ.....	38
Висновки до розділу II.....	40
Розділ III. Дослідження впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну	41
3.1. Стадії коагуляції біоматеріалів та їх вимір.....	41
3.2. Коагуляція альбуміну.....	47
3.3. Методика досліджень стадій коагуляції альбуміну.....	48
3.4. Експериментальні дослідження з білком курячого яйця.....	50
3.5. Результати експериментів.....	55
Висновки до розділу III	57
Розділ IV. Розроблення стартап-проекту	58
4.1. Опис ідеї проекту	58
4.2. Технологічний аудит ідеї проекту.....	59
4.3. Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту	60
4.4. Розроблення ринкової стратегії проекту	66
4.5. Розроблення маркетингової програми стартап-проекту.....	67
Висновки до розділу IV	71
Висновки	72
Список використаних джерел	74
Додатки	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

УЗ – ультразвук;

БТ – біологічні тканини;

БО – біологічний об'єкт;

I – інтенсивність ультразвуку, Вт/см²;

$l(\tau)$ – товщина плазматичної мембрани клітини білка альбуміну, нм;

t – час ультразвукової дії, с;

T – температура контактного середовища при впливі УЗ на БО, К.

Вступ

Охорона здоров'я людини – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Для її вирішення розроблені й затверджені спеціальні програми. Мета даних програм – збереження здоров'я та зменшення термінів непрацездатності, впроваджуючи в практику сучасні методи оздоровлення та діагностики пацієнтів, використовуючи весь арсенал не медикаментозних засобів. Створення новітніх терапевтичних та діагностичних технологій, що спрямовані на збереження природних запасів людини, являється основною стратегією сучасної відновлювальної медицини, що в першу чергу орієнтована на охорону здоров'я, а також на відновлення резервних можливостей організму на етапі ремісії захворювання у пацієнтів працездатного віку.

Розробка нових не медикаментозних технологій, які збільшують функціональні резерви хворих і здорових людей, є перспективним та пріоритетним напрямом відновлювальної медицини, що важливо також і для медичної реабілітації. В останні роки для цієї мети часто використовуються методи фізіотерапії, які спрямовані на посилення репаративних та регенераційних процесів, що допомагає сприяти швидшому відновленню запалених тканин, особливо в початковий післяопераційний період. Низькочастотний ультразвук відноситься до таких фізичних факторів впливу на біологічні тканини. Він володіє імуномодельючими, регенераційними, антибактеріальними та протизапальними властивостями. Фізіологічний ефект ультразвукової терапії заснований на достатньо добре вивчених біофізичних властивостях, які обумовлені акустичним тиском та механічною дією ультразвуку, викликаючи так званий мікромасаж запалених тканин на клітинному рівні. При цьому відбувається високочастотний розтяг і стиск різних клітин організму, а головне мембран клітин запалених тканин, в результаті чого зазнає змін функціональний стан, репаративні та регенеративні процеси в тканинах та органах.

Все вищесказане забезпечило досить широке використання ультразвуку при дистрофічних та запальних процесах різного роду.

I. ТЕРАПІЯ УЛЬТРАЗВУКОВИМИ КОЛИВАННЯМИ

1.1 Огляд та аналіз літературних джерел за темою дослідження

Ультразвукова терапія, що базується на використанні з профілактичною або лікувальною метою енергії механічних коливань пружного середовища з частотою більше 20 кГц (нечутних людським вухом), знайшла значне застосування в лікувальній практиці. Пояснень і фактів, що свідчать про користь застосування ультразвукової терапії, досить багато. Найбільш важливими з них є [1]:

1) Ультразвук – єдиний фізичний фактор, що здатний здійснювати мікромасаж окремих клітин, а не тільки тканин.

2) Ультразвук володіє універсальною лікувальною дією, яка складається з:

- механічного мікромасажу клітин і тканин;
- енергетичного впливу ультразвукових хвиль на біологічні тканини з утворенням тепла і активізацією фізико-хімічної дії (зміна ходу окисно-відновних процесів, прискорення розпаду складних білкових комплексів, активізації ферментів). Тобто, ультразвукові коливання можна вважати своєрідним фізичним каталізатором біофізичних, біохімічних і фізико-хімічних процесів і реакцій в організмі.

3) Ультразвукові коливання – ідеальний фізичний фактор для комплексного застосування з лікарською терапією, оскільки циркулюючі в крові ліки можуть в більшій кількості проникнути в патологічний осередок. Ці факти підтверджуються сучасними клінічними спостереженнями, наприклад, при лікуванні туберкульозу, коли поєднання специфічної і низькочастотної ультразвукової терапії на область легенів приводить до прискорення часу одужання в кілька разів.

4) Ультразвукові коливання поєднуються практично з усіма видами фізіотерапії: магнітотерапією, електролікуванням, масажем, лазерною терапією та іншими варіантами терапії електромагнітними хвилями, посилюючи їх дію.

5) Ультразвукові коливання легко дозується за інтенсивністю, а сучасна апаратура дозволяє точно визначати глибину його проникнення, що дозволяє

цілеспрямовано впливати на органи і тканини в залежності від глибини їх розташування, використовуючи низько-, середньо- або високочастотні ультразвукові коливання. Нові перспективи відкриваються при використанні сфокусованого і модульованого ультразвуку.

6) Підвищення проникаючої здатності ліків при ультрафонофорезі – ще одна з особливостей ультразвуку, яка доводить доцільність його застосування. Крім того, вплив цього фактору змінює (частіше підвищує) фармакологічну активність більшості ліків. Малі дози ліків, які вводяться методом ультрафонофорезу і особливості кінетики (через годину після процедури ліки з'являються в крові, через 12 годин досягають максимальної концентрації і знаходяться в тканинах протягом 2-3 діб) підтверджують саме інформаційно-енергетичний механізм їх дії. Отже, ультрафонофорез – це не тільки лікування ультразвуком і ліками, а й своєрідний варіант гомеопатії (малі дози ліків, що вводяться ультразвуком, але енергетично різко посилені його дією), який, безсумнівно, буде знаходити подальший розвиток.

7) Ультразвукова пунктура – відносно новий напрямок в ультразвуковій терапії. Вона передбачає вплив сфокусованим ультразвуковим випромінюванням на біологічно активні точки.

Перевагами такого впливу являється:

- висока ефективність проведених процедур;
- можливість точного дозування енергії та глибини впливу (це досягається вибором частоти коливання ультразвукових коливань і додатковою їх модуляцією на резонансних частотах органів, а також застосуванням спеціальних насадок для фокусування);
- сумісність з різними видами фізіопунктури (магніто-, лазеро- та іншими методами пунктурної терапії);
- відносна простота процедури.

8) Ультразвукові коливання хоча і преформований фізичний фактор, але він же і природний. Багато тварин використовують його в своїй життєдіяльності (дельфіни, кити, акули, кажани та ін.). Ймовірно, людина сприймає ультразвукові

коливання на підсвідомому рівні, і таким чином вони впливають на багато систем організму. «Природність» цього фактору пояснює основні його переваги:

- висока ефективність і повторюваність результатів;
- відсутність алергії або непереносимості;
- відсутність звикання чи істотних ускладнень при дотриманні елементарних правил дозування;
- значний терапевтичний діапазон інтенсивності впливу, що робить застосування ультразвукової терапії практично безпечною.

Розрізняють дві методики впливу ультразвуковим випромінюванням: **контактну**, коли випромінювач безпосередньо доторкується до поверхні шкіри, і **дистанційну**. Кожну з них можна проводити *рухомо* (лабільна методика) або *нерухомо* (стабільна). Оскільки повітряний прошарок перешкоджає проходженню ультразвукових хвиль, використовують спеціальні контактні середовища. Між шкірою та поверхнею випромінювача повинен забезпечуватись щільний контакт. При підводній методиці терапії ділянку, що піддається впливу ультразвуку, розміщують у воді. Відстань між випромінювачем та поверхнею шкіри – 1-2 см [2].

Ультразвукові коливання дозують за інтенсивністю випромінювання та виражають у ватах на 1 см² поверхні випромінювача. Застосовується слабка інтенсивність (0,05-0,4 Вт/см²), середня (0,4-0,8 Вт/см²) і сильна (0,8-1,2 Вт/см²) в залежності від місця впливу та захворювання. Тривалість процедури залежить від площі області (у середньому 150-200 см²) і зазвичай складає 5-7 хв. Призначають через день або щодня, курс складається з 10-15 процедур. Інтенсивність ультразвуку знижується до 0,05-0,2 Вт/см² при стабільній методиці, тривалість впливу – 3-5 хв. Ультразвукова терапія проходить у безперервному або ж імпульсному режимі. При останньому дія фізичного фактору більш м'яка, а тепловий ефект менш виражений [2].

Особливості дії ультразвукових хвиль на організм

Проникаючи в організм, ультразвукові коливання мають комплексну біологічну і лікувальну дію. Головне значення в механізмі дії ультразвуку на БТ

відіграють: механічний, тепловий (неспецифічний) і фізико-хімічний (специфічний) фактори.

Тепловий фактор пов'язаний з процесами теплоутворення при поглинанні УЗ в БТ. Величина поглинання залежить як від типу БТ, так і від частоти ультразвукових хвиль. Згідно з теоретичними розрахунками коефіцієнт поглинання ультразвуку для одного типу тканини пропорційний квадрату частоти. Однак на практиці ця залежність може змінюватися від лінійної до квадратичної, тому проникна здатність низькочастотного ультразвуку істотно вище в порівнянні з високочастотним. При цьому зони з підвищеною температурою в організмі утворюються нерівномірно. Більше їх виникає на межі середовищ, через різницю акустичного опору і утворення сильно загасаючих поперечних хвиль, а також в тканинах, інтенсивно поглинаючих ультразвукову енергію (нервова, кісткова), і в місцях, які погано забезпечені кров'ю, оскільки вона відводить тепло. Щоб уникнути перегріву тканин при ультразвуковій терапії перевагу слід віддавати лабільній методиці [15].

Наслідком теплової дії ультразвуку є збільшення швидкості протікання обмінних процесів та виникнення температурних градієнтів, що покращує крово- і лімфоциркуляцію, підвищує еластичність тканин та ін.

Механічний фактор виникає за рахунок змінного акустичного тиску і проявляється в своєрідному мікромасажі на клітинному і субклітинному рівнях. При цьому відбувається підвищення проникності мембран клітин, за рахунок чого полегшується процес транспорту речовин через мембрану, а отже і посилення проникнення речовин в клітину і органів в цілому. Не менш важлива і деполімеризуюча дію ультразвуку на гіалуронову кислоту. Виникає активація електрокапілярних (електрокінетичних) явищ, які спостерігаються в мікропорах на межі двох середовищ з різними акустичними опорами, що грає велику роль при ультрафонофорезі.

Фізико-хімічна дія обумовлена тим, що знакозмінні пружні коливання викликають у тканинах організму механічний резонанс. В результаті цього прискорюються рухи коливання молекул, послаблюються міжмолекулярні зв'язки і, як наслідок цього, посилюється їх розпад на іони, порушується ізоелектричний стан,

утворюються нові електричні поля, виникають електронно збуджені стани і відбуваються електричні зміни в клітинах та тканинах.

Дія всіх трьох факторів (теплого, механічного та фізико-хімічного) тісно пов'язана між собою і надає організму комбінований вплив. Під впливом ультразвуку виникають внутрішньоклітинні мікропотоки за рахунок обертальних рухів цитоплазми, що сприяє стимуляції функції клітинних елементів і клітин в цілому. Вплив ультразвукової енергії на клітинні структури, в тому числі ліпопротеїдні мембрани ліпосом, ведуть до зміни гомеостазу внутрішньоклітинного середовища і активують механізми захисних реакцій, внутрішньоклітинну регенерацію і інші процеси, що має важливе значення в механізмі дії ультразвуку. Отже, ультразвук можна розглядати як фізичний каталізатор фізико-хімічних і біофізичних процесів в організмі.

Терапевтична дія ультразвукових коливань

Терапевтична дія ультразвуку залежить від частоти УЗ коливань, інтенсивності, часу впливу і стану організму. При оптимальних варіантах впливу УЗ посилює процеси дифузії осмосу, змінює проникність мембран, підвищує активність іонів, гормонів і різних біологічно активних речовин в результаті переходу їх у вільний стан, активізує ферментативну діяльність, підсилює обмін речовин.

Під впливом ультразвуку поліпшується біоелектрична активність тканин, підвищується фагоцитарна функція лейкоцитів, активізуються механізми неспецифічної імунологічної реактивності організму, в тому числі за рахунок збільшення зв'язування гістаміну білками крові та розщеплення його гістаміназою.

Під впливом ультразвукового випромінювання прискорюються репаративні процеси в м'язах, нервах, кістках, поліпшується місцевий кровообіг, лімфоток, нормалізується функція зовнішнього дихання, діяльність серцево-судинної системи, підвищується засвоєння тканинами кисню [16].

Мікромасаж, створений ультразвуком, має анестезуюче значення, стимулює діяльність нервової і ендокринної систем, підвищує захисні функції організму та поліпшує функціональний стан сполучної тканини. Ультразвукова терапія має виражену розсмоктуючу, трофічну, протизапальну, спазмолітичну,

болезаспокійливу, фібринолітичну і гіпосенсибілізуючу дію, сприяє розсмоктуванню спайок та рубців, стимулює регенеративні процеси. Розсмоктування спайок та рубців пов'язане з активізацією ферментативних реакцій та внутрішньоклітинних процесів біосинтезу білка. Ультразвук впливає на розташування новоутвореного колагену та сприяє процесу відновлення. Однак ультразвуковий вплив на кісткову тканину в проліферативну стадію запалення веде до уповільнення диференціювання остеобластів і посилення росту хрящової тканини.

Дія ультразвуку на сполучну тканину проявляється омолодженням її клітинного складу і волокнистих структур. При УЗ терапії виявлено підвищення стійкості організму до гістамінового шоку, анафілактичної і алергічної реакції, що активізує вплив на фагоцитоз.

Ультразвук в малих інтенсивностях гальмує розвиток дистрофічного процесу при травмі суглоба, стимулює консолідацію кісток після перелому і кістково-пластичних операцій, сприяє розсмоктуванню запального інфільтрату в ушкоджену диск при остеохондрозі, підвищує відновлення структури фіброзного кільця і пульпозного ядра з накопиченням в останньому глікогену і кислих мукополісахаридів.

При впливі ультразвуком на шкіру посилюється репаративна і фізіологічна регенерація в шкірі, підвищується її проникність, змінюється окисно-відновний потенціал і активна реакція (рН), активізується екскреторна функція шкіри (збільшується кількість функціонуючих сальних і потових залоз), зростає екскреція ліпідів і хлоридів, підвищуються бактерицидні властивості, бар'єрно-захисна функція шкіри, нормалізується її реактивність. Сегментарний вплив ультразвуком змінює опір шкіри постійному електричному струму (імпеданс), що є об'єктивним критерієм нейрорефлекторної дії ультразвуку на організм.

Чутливість шкіри різних частин та зон тіла до ультразвуку відрізняється. Найбільш чутливою є шкіра обличчя, потім – живота, найменш чутлива шкіра кінцівок. Ультразвукові хвилі підвищують фізіологічну лабільність нервових центрів і периферичних нервово-м'язових утворень, підвищуючи адаптаційно-

трофічні функції організму. На думку деяких дослідників, незважаючи на місцевий вплив ультразвуку, у формуванні реакцій організму беруть участь і вищі вегетативні центри, гіпоталамо-гіпофізарна область, ретикулярна формація і лімбічна система [1].

Малі дози ультразвуку роблять стимулюючий вплив на нейроглію головного мозку і змінюють енергетичний обмін в нейронах. Реакція нейронів спинного мозку на ультразвук за даними електронної мікроскопії носить фазний характер – від первинного подразнення до відновлення порушених структур. Відомо також вплив ультразвуку на функцію рухових аксонів – збільшення швидкості провідності по периферичних нервах при впливі низької інтенсивності і імпульсним режимом.

Ультразвукова терапія активізує і нормалізує функції гіпофіз-надниркової, симпат-адреналової систем, щитовидної і статевих залоз, нормалізує обмін катехоламінів. Причому під впливом ультразвуку активізується не тільки трансгіпофізарний, але парагіпофізарний шлях нейроендокринної регуляції.

Ультразвук має судинорозширювальну дію, нормалізує тонус судин, покращує місцевий кровообіг, мікроциркуляцію, посилюючи крово- і лімфоток, розкриваючи резервні капіляри, зменшуючи їх спазм і венозний застій. Ультразвуковий вплив нормалізує вміст у крові вільного гепарину, впливає на плазмоцитарну реакцію лімфоїдної тканини, сприяючи таким чином судинно-трофічній достатності, підвищує фібринолітичну активність крові [21].

Ультрафонові терапія сприяє уповільненню згортання крові, в основному, за рахунок пригнічення активності системи згортання. Відхилення коагулограми після курсового опромінення ультразвуком нормалізується.

Ультразвукова терапія стимулює процеси транскапілярного обміну в тканинах, підсилює синтез білків. Як показали експериментальні дослідження, вплив малими дозами ультразвуку на щитовидну залозу сприяє корекції стресових порушень скорочувальної функції міокарда. На думку авторів, це пояснюється властивим ультразвуку підвищенням проникності клітинних мембран і гістогематичних бар'єрів, що сприяє кращому захопленню йоду щитовидною залозою і синтезу тиреоїдних гормонів, підвищення її функціональної активності

[1]. А достатній рівень тиреоїдних гормонів необхідний для нормального функціонування міокарда.

Ультразвукова терапія сприяє нормалізації функції зовнішнього дихання, підвищує засвоєння тканинами кисню; стимулює регенерацію альвеолярної тканини, усуває спазм бронхів і судин легенів. УЗ покращує моторну, евакуаторну, всмоктувальну функції шлунка, знімає спазми кишечника, жовчовивідних шляхів, підвищує діурез.

При озвучуванні лейкоцитів крові людини виявлено позитивний вплив ультразвуку малої інтенсивності на Т-лімфоцити; змін з боку В-лімфоцитів не виявлено. УЗ має бактерицидну дію, в першу чергу, пошкоджуючи клітинні оболонки мікроорганізмів. При цьому чутливість різних бактерій різна; найбільш чутливі стафілококи, віруси також гинуть під впливом ультразвуку.

1.2. Аналіз та класифікація сучасних апаратів ультразвукової терапії

На сучасному ринку медичного обладнання найбільш популярними є наступні апарати ультразвукової терапії:

1. Апарат ультразвукової терапії Sonic-Stimu Pro UT1041

Sonic-Stimu Pro UT1041 (рис. 1.1) володіє всіма перевагами та характеристиками сучасного ультразвукового терапевтичного обладнання. Два випромінювачі забезпечені ультразвуковими мультичастотними насадками 1 см² (для маленьких зон) і 5 см² (для великих зон) ергономічної форми та надають гарантовану форму ультразвукового поля. Випромінювачі водонепроникні, тому підходять для підводних процедур. Запрограмовані найпоширеніші протоколи програм та великий екран полегшують експлуатацію апарату. Функції захисту від перегріву та контролю якості контакту між пацієнтом та насадкою забезпечують безпечне використання приладу.

Технічні характеристики даного апарату наведені в табл. 1.1.



Рис. 1.1 Апарат ультразвукової терапії Sonic-Stimu Pro UT1041 [3]

Таблиця 1.1 Технічні характеристики апарату Sonic-Stimu Pro UT1041

Робоча частота випромінювача	1 МГц $\pm$ 10% 3 МГц $\pm$ 10%
Частота повторення імпульсів	100 Гц $\pm$ 10%
Коефіцієнт заповнення періоду імпульсів	10% - 100%, з кроком 10%
Таймер	Максимум 30 хвилин
Ефективна площа ультразвукових насадок	5.0 см ² $\pm$ 20% 1.0 см ² $\pm$ 20%
Ефективна інтенсивність ультразвуку (макс)	3.0 Вт/см ² $\pm$ 20% (1 МГц) 3.0 Вт/см ² $\pm$ 20% (3 МГц)
Ставлення однорідності пучка	R _{BN} (Max) = 5.0
Тип променю	Колімований
Матеріал ультразвукової головки	Алюміній
Клас водонепроникності	IPX7 (тільки для ультразвукової головки випромінювача)
Габаритні розміри (Д $\times$ Ш $\times$ В)	250 $\times$ 185 $\times$ 82 мм

2. Апарат BTL-5710 Sono для ультразвукової терапії

Апарат BTL-5710 Sono (рис. 1.2) володіє всіма можливостями та перевагами ультразвукового терапевтичного апарату. Він забезпечений сенсорним екраном для легкого і зручного використання та мультитактною індикацією (ультразвукових випромінювачів, екрана, сигнал тривоги). Має вбудовану базу даних пацієнтів та запрограмовані протоколи лікування. Дозволяє одночасне підключення двох ультразвукових аплікаторів. Технічні характеристики апарату BTL-5710 Sono зведені в табл. 1.2.



Рис. 1.2 Апарат BTL-5710 Sono [4]

Таблиця 1.2 Технічні характеристики апарату BTL-5710 Sono

Робоча частота випромінювача	1 МГц, 3 МГц
Модульна частота	10-150 Гц
Коефіцієнт заповнення періоду імпульсів	6-100%, крок 1%
Ефективна площа ультразвукових насадок	4.0 см ² ± 10% 1.0 см ² ± 10%
Максимальна інтенсивність ультразвуку	2.0 Вт/см ² (постійний режим) 3.0 Вт/см ² (імпульсний режим)
BNR	< 5
Ультразвуковий аплікатор	Водонепроникний
Габаритні розміри	230 × 390 × 260 мм

3. Апарат для ультразвукової терапії УЗТ-13.01 Ф-Р

Апарат УЗТ-13.01 Ф-Р (рис. 1.3) – сучасний, надійний, безпечний та зручний в експлуатації. Виконаний у сучасному дизайні.



Рис. 1.3 Апарат УЗТ-13.01 Ф-Р [5]

За рахунок невеликої маси та габаритів не потребує окремого приміщення для роботи, що надає можливість легкого використання в межах лікувальних установ. Технічні характеристики апарату УЗТ-13.01 Ф-Р приведені в табл. 1.3.

Таблиця 1.3 Технічні характеристики апарату УЗТ-13.01 Ф-Р

Номінальне значення частоти УЗ коливань, МГц	0.88 ± 0.009 2.64 ± 0.03
Ефективна інтенсивність ультразвуку, Вт/см ²	0.05; 0.1; 0.2; 0.4; 0.6; 1
Режим роботи	Безперервний Імпульсний
Частота слідування імпульсів, Гц	50 ± 1
Номінальне значення тривалості імпульсів, мс	1, 2, 4, 10
Відхилення тривалості фронту і спаду імпульсу від номінального значення тривалості імпульсу, %, не більше	5
Діапазон встановлюваних значень тривалості процедури, хв	Від 1 до 30, з дискретністю 1 хв
Час встановлення робочого режиму, с, не більше	30
Ефективна площа випромінювача, см ²	1; 4
Нерівномірність вершини імпульсу, %, не більше	10
Тривалість роботи в повторно-короткочасному режимі, год, не менше	6
Тривалість роботи в режимі безперервного випромінювання, хв, не більше	15
Тривалість роботи при відсутності випромінювання, хв, не більше	10

4. Апарат для ультразвукової терапії Т-11

Апарат Т-11 (рис. 1.4) призначений для масажу обличчя, шиї та зони декольте. Його принцип дії заснований на випромінюванні механічних хвиль високої частоти. Саме вони проникають в глибинні шари дерми, що дозволяє здійснювати масаж шкіри на клітинному рівні. Даний апарат, завдяки своєму особливому дизайну, конструкції випромінювача, дозволяє виконувати також фонофорез шкіри обличчя, шиї, зони декольте. Завдяки ультразвуковому впливу, процедура дозволяє досягти вражаючих результатів без болісних і складних маніпуляцій.

Апарат Т-11 дозволяє вирішувати такі проблеми, як:

- мімічні та вікові зморшки, складки;
- тьмяний колір шкіри обличчя, пігментні плями;
- усунення запалень шкіри різного походження;

- набряклість обличчя і тіла;
- порушення відтоку лімфи;
- усунення рубців і розтяжок.



Рис. 1.4 Апарат Т-11 [6]

Робоча частота випромінювача складає 1 МГц та 3 МГц. Можливе використання двох різних насадок: плоскої (для процедур по обличчю, шиї, зони декольте) чи конусоподібної (для області очей, губ, носа).

5. Апарат ультразвукової терапії S-03

Апарат S-03 (рис. 1.5) забезпечений функціями УЗ скрабера та УЗ терапії. Компактний та економічний пристрій (вихідна потужність 60 Вт) обладнаний:

- зручною та зрозумілою кнопковою панеллю керування;
- УЗ-скрабером у вигляді лопатки з нержавіючої сталі;
- плоскою і конусоподібної насадкою для атравматичного підшкірного введення препаратів (ультразвук), мікромасажу тканин і підтяжки шкіри (ліфтинг);
- спеціальної поличкою для фіксації насадок.

Надійний апарат S-03 підключається до стандартної мережі 220В / 50Гц і розрахований на постійне застосування протягом всієї робочої зміни. Для цього пристрій обладнаний інноваційними системами захисту від перегріву, перевантаження, стрибків напруги і витоків струмів.



Рис. 1.5 Апарат S-03 [7]

Наявність насадок різного розміру і конфігурації дозволяє зручно і результативно обробляти шкіру на обличчі, руках та інших ділянках тіла по наступних рекомендаціях до застосування:

- ороговілості і забруднення шкіри, забиті пори, камедони, постакне;
- акне та інші запальні захворювання шкіри;
- складки і зморшки (мімічні, вікові);
- нерівномірність кольору і пігментації шкіри;
- зниження тону, пружності та еластичності шкірних покривів;
- порушення циркуляції крові і лімфи;
- розтяжки, рубці;
- зайві жирові відкладення і целюліт;
- набряклі прояви.

Частота коливань лопатки УЗ-скрабера – 27-28 кГц. Робоча частота випромінювача при терапії складає 1 МГц та 3 МГц.

6. Апарат комбінованої терапії UE - Stimu Combo CT1022

Апарат UE-Stimu Combo CT1022 (рис. 1.6) являється інноваційним пристроєм, за допомогою якого можна проводити електро-, ультразвукову чи комбіновану терапію.

Насадки апарату гарантують ідеальну форму ультразвукового поля. Випромінювачі підходять для підводного лікування завдяки своїй водонепроникності. Прилад забезпечений функцією контролю якості контакту та захисту від перегріву, що робить його безпечним. Апарат надає можливість обирати для кожного виду сигналу одну з десяти програм.



Рис. 1.6 Апарат UE-Stimu Combo CT1022 [8]

Технічні характеристики апарату комбінованої терапії UE-Stimu Combo CT1022 наведені в табл. 1.4.

Таблиця 1.4 Технічні характеристики апарату Sonic-Stimu Pro UT1041

Робоча частота випромінювача	1 МГц $\pm$ 10% 3 МГц $\pm$ 10%
Частота повторення імпульсів	100 Гц
Коефіцієнт заповнення періоду імпульсів	10% - 100%, з кроком 10%
Тривалість терапії	Максимум 30 хвилин
Ефективна площа ультразвукових насадок	5.0 см ² $\pm$ 20% 1.0 см ² $\pm$ 20%
Ефективна інтенсивність ультразвуку (макс)	3.0 Вт/см ² $\pm$ 20%
Відношення неоднорідності пучка	R _{BN} (Max) < 8.0
Тип променю	Колімований
Матеріал ультразвукової головки	Алюміній
Клас водонепроникності	IPX7 (тільки для ультразвукової головки випромінювача)

Проаналізувавши вище наведені апарати й відокремлюючи їхні основні характеристики, для зручності подальшого аналізу та порівняння, зводимо порівняльну таблицю даних апаратів та їх параметрів 1.5.

На основі огляду і аналізу сучасного медичного обладнання розроблена класифікація апаратів ультразвукової терапії, що зображена на рис. 1.7.

Виходячи з проведеного огляду літературних джерел та сучасних діючих ультразвукових терапевтичних апаратів, можна зробити висновок про доцільність поєднання лікувальної та косметологічної функцій в одному фізіотерапевтичному апараті.

Таблиця 1.5 Порівняльна таблиця апаратів УЗ терапії

№	Назва апарату	Робоча частота випромінювача	Ефективна інтенсивність УЗ (макс)	Ефективна площа УЗ насадок	Область застосування
1	Sonic-Stimu Pro UT1041	1 МГц $\pm$ 10% 3 МГц $\pm$ 10%	3.0 Вт/см ² $\pm$ 20%	5.0 см ² $\pm$ 20% 1.0 см ² $\pm$ 20%	Фізіотерапія
2	BTL-5710 Sono	1 МГц 3 МГц	2.0 Вт/см ² (постійний режим) 3.0 Вт/см ² (імпульсний режим)	4.0 см ² $\pm$ 10% 1.0 см ² $\pm$ 10%	Фізіотерапія
3	УЗТ-13.01 Ф-Р	0.88 МГц $\pm$ 0.009 2.64 МГц $\pm$ 0.03	1.0 Вт/см ²	1 см ² 4 см ²	Фізіотерапія
4	T-11	1 МГц 3 МГц	2.0 Вт/см ²	5.0 см ² 0.8 см ²	Фізіотерапія Косметологія
5	S-03	27-28 кГц 1 МГц; 3 МГц	2.0 Вт/см ²	5.0 см ² 0.8 см ²	Фізіотерапія Косметологія
6	UE-Stimu Combo CT1022	1 МГц $\pm$ 10% 3 МГц $\pm$ 10%	3.0 Вт/см ² $\pm$ 20%	5.0 см ² $\pm$ 20% 1.0 см ² $\pm$ 20%	Фізіотерапія

Проте всі діючі апарати даного призначення мають лише водонепроникні насадки для підводної терапії, використання яких під час процедури даного виду є не досить зручним як для пацієнта, так і для медичного персоналу. Тому перспективними напрямками у розвитку нових технологій фізіотерапії є розробка ультразвукових терапевтичних апаратів з вбудованим резервуаром, впровадження апаратів з біологічним зворотнім зв'язком – адаптивна фізіотерапія, розробка універсальних фізіотерапевтичних апаратів та інновація систем захисту від ушкоджень БТ.

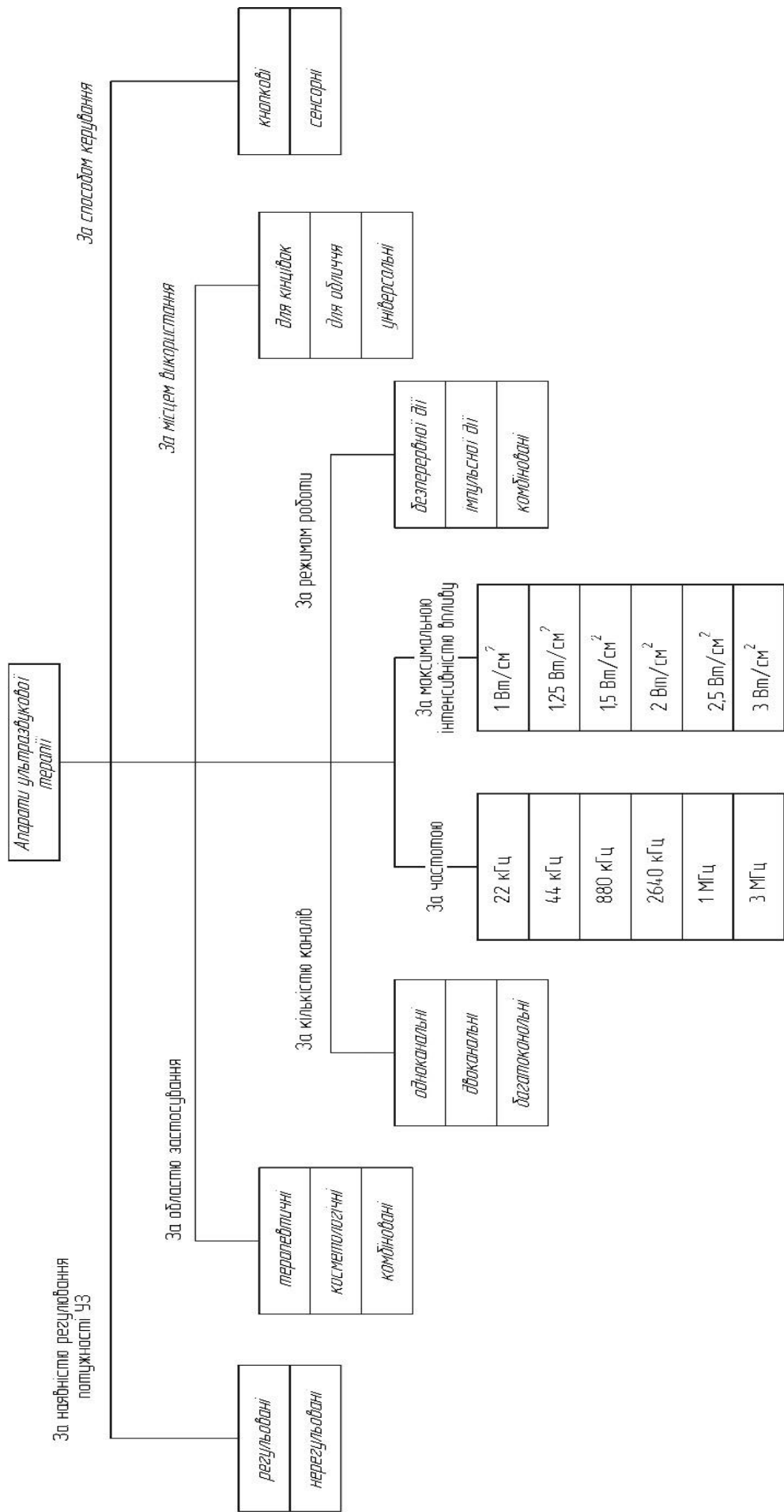


Рис. 1.7 Класифікація апаратів ультразвукової терапії

Висновки до розділу I

Ультразвукове випромінювання традиційно використовується в практичній фізіотерапії завдяки низці переваг: здатності здійснювати мікромасаж на клітинному рівні; можливості комплексного застосування з лікарською терапією та іншими видами фізіотерапії; ефективності проведення процедур, не викликаючи алергії, непереносимості, звикання чи інших істотних ускладнень при дотриманні елементарних правил дозування; значному терапевтичному діапазону інтенсивності впливу.

При дії ультразвуку на БТ основними факторами впливу є тепловий, механічний і фізико-хімічний, внаслідок яких відбувається підвищення проникності мембран клітин, збільшення швидкості протікання обмінних процесів, прискорення рухів коливання молекул та ін.

Серед методик впливу ультразвуком розрізняють контактну (випромінювач безпосередньо контактує з поверхнею шкіри) і дистанційну, кожен з яких можна проводити лабільно або нерухомо.

Проаналізувавши дані літературних джерел та діючи ультразвукові терапевтичні апарати можна зробити висновок:

1. Перспективним напрямом у розвитку фізіотерапевтичної апаратури є розробка ультразвукових терапевтичних апаратів з вбудованим резервуаром.

2. Для розробки апарату нового типу виникає необхідність провести дослідження впливу ультразвукового випромінювання на процеси коагуляції альбуміну.

II. ВЗАЄМОДІЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ З БІОЛОГІЧНИМИ ТКАНИНАМИ

2.1 Математична модель взаємодії ультразвукових коливань з біологічними середовищами

Процес дії ультразвукових коливань на БО складний і багатоетапний, у зв'язку з цим дослідження та отримання адекватних математичних моделей біофізичних процесів впливу та дії параметрів УЗ коливань на БТ є основою для вдосконалення сучасних методів та принципів проектування апаратів і розробки нової терапевтичної УЗ апаратури.

Біологічну дію УЗ розглянемо як потік молекул речовин обміну через клітинну мембрану, що описується законом Фіка [15]:

$$\bar{j} = -D \frac{dc}{dx}, \quad (2.1)$$

де $\bar{j}$ - кількість моль рідини, яка переноситься через одиницю площі, за одиницю часу, $\text{Моль} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ (рис. 2.1), dc/dx – градієнт концентрації речовин (c – концентрація, x – напрям зміни потоку), D – коефіцієнт дифузії, $\text{см}^2/\text{с}^{-1}$.

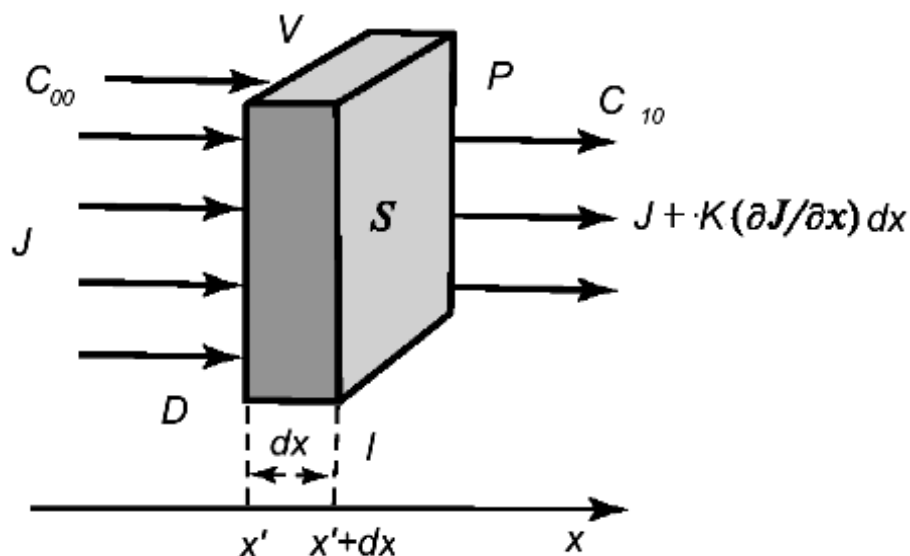


Рис. 2.1 Градієнт потоку j у випадку одномірної дифузії через елементарний об'єм V з площею S та товщиною проникнення dx [22]

Градiєнт концентрації – це зміна концентрації речовини на одиницю довжини dx у напрямі дифузії x . Знак «-» в правій частині рівняння означає, що дифузія відбувається з області більшої концентрації речовини c_{11} в область з меншою концентрацією c_1 .

При дослідженні проникності P клітинної мембрани градієнт концентрації зазвичай визначити досить важко, тому для опису дифузії речовини користуються спрощеним рівнянням, в якому градієнт концентрації речовин dc/dx для квазістаціонарних умов можна замінити відношенням різниці концентрації $c_{11} - c_1$ до товщини самої мембрани l [16]:

$$\bar{j} = -D \frac{c_{11} - c_1}{l} = P(c_1 - c_{11}), \quad (2.2)$$

де $P = D/l$ – коефіцієнт проникності мембрани.

Для молекул, що дифундують крізь неї, цей коефіцієнт визначається товщиною мембрани l і коефіцієнтом дифузії D .

Взаємодію мембрани з дифузійними шарами можна розглядати як квазіефективну мембрану, товщина якої змінюється та визначається за формулою [30]:

$$L = l + \Delta x_1 + \Delta x_2, \quad (2.3)$$

де $\Delta x_1, \Delta x_2$ - товщина квазидифузійних шарів по обидві сторони від мембрани.

Процес зміни концентрації в примембранних областях та в мембрані схематично зображений на рис. 2.2. Δx_1 та Δx_2 - квазіефективна товщина дифузійних шарів, яку можна розглядати як додатковий бар'єр, важливість якого в транспортному процесі залежить від співвідношення проникності самої мембрани для молекул, що транспортуються, та проникності бар'єра у вигляді дифузійного прошарку. Зміна концентрації $C_{00}(t)$ в поверхневому шарі над мембраною відбувається по експоненціальній залежності [30]:

$$C_{00}(t) = C_1 \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_0} \cdot \Delta x_1} \right), \quad (2.4)$$

де t – час дифузії в даному шарі, C_1 – концентрація речовини на поверхні поверхневого шару, τ_0 – стала для цього поверхневого шару, x_1 - квазіефективна товщина шару.

Процес зміни концентрацій $C_{10}(t)$ в самій мембрані товщиною l розраховується з виразу [22]:

$$C_{10}(t) = C_{00}(1 - e^{-\frac{t}{\tau_M} \cdot l}), \quad (2.5)$$

де t – час дифузії в мембрані, C_{00} – концентрація речовини на поверхні мембрани, τ_M – стала для мембрани.

Концентрація $C_{11}(t)$ в внутрішньому шарі під мембраною визначається [30]:

$$C_{11}(t) = C_{10}(1 - e^{-\frac{t}{\tau_1} \cdot \Delta x_2}), \quad (2.6)$$

де t – час дифузії в даному шарі, C_{10} – концентрація речовини на внутрішній поверхні мембрани, τ_1 – стала для цього шару, Δx_2 – квазіефективна товщина шару.

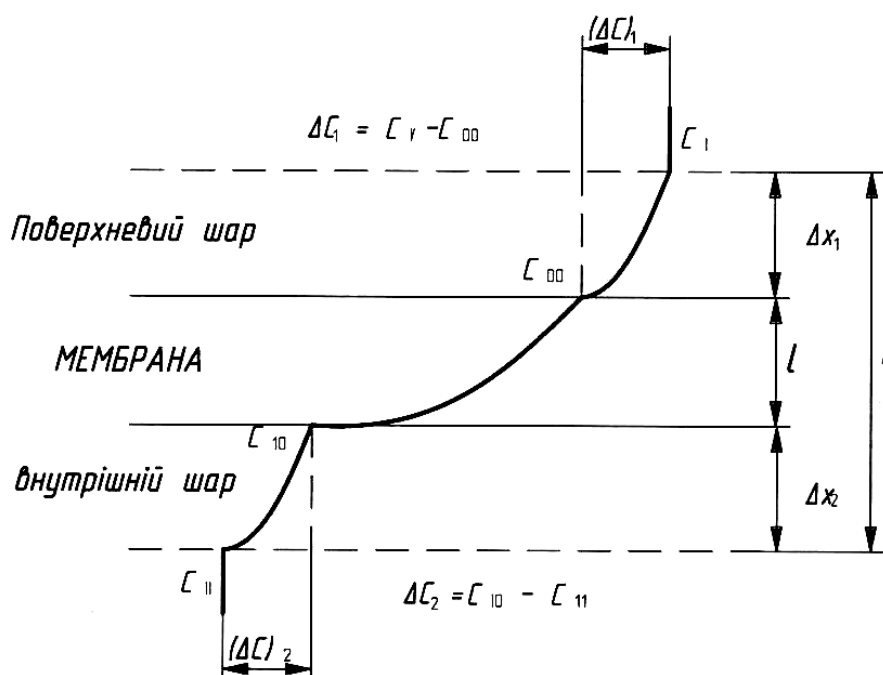


Рис. 2.2 Профіль концентрації рідини, що проникає через мембрану, в самій мембрані та в примембранних прошарках: Δx_1 , Δx_2 - ефективна товщина примембранних прошарків по обидві сторони мембрани, C_1, C_{11} - концентрація рідини, проникаючої через мембрану в глибині розчинів, розділених мембраною, l - товщина мембрани; $(\Delta c)_1$, $(\Delta c)_2$ - зміна концентрації в дифузійних шарах.

Пунктирна лінія – дійсний профіль зміни концентрації в примембранних просторах [22]

Потік речовин обміну через мембрану описується рівністю [22]:

$$\bar{j}_{\text{кеф}} = \frac{\tilde{D}}{L}(c_1 - c_{11}) = \tilde{P}(c_1 - c_2), \quad (2.7)$$

де $\tilde{D}$ - узагальнений коефіцієнт дифузії з прилеглими шарами, $c_1 - c_2$ - різниця концентрації молекул, $\tilde{P}$ - результуюча проникність.

Величини Δx_1 і Δx_2 під впливом УЗ істотно зменшуються в результаті інтенсивного перемішування розчину мікропотоками, створеними енергією УЗ хвиль. Квазітовщина L відповідно зменшується і зростає інтенсивність потоку речовин обміну через мембрану [22].

$$\bar{j}_{\text{кеф}} = \frac{\tilde{D}}{L}(c_1 - c_{11}) = \tilde{P}(c_1 - c_2), \quad (2.8)$$

Переміщення молекул речовин обміну через мембрану при активному транспорті здійснюється проти градієнту концентрації з втратою енергії. Дія УЗ випромінювання впливає на інтенсивність обмінних процесів, частково зменшує ефективність мікропотоків іонів транспортування речовин. В даному випадку потік часток, наприклад іонів натрію Na^+ чи калію K^+ , складається з двох основних складових [30]:

$$\bar{j} = \bar{j}_{\text{диф}} + \bar{j}_{\text{а.т.}}, \quad (2.9)$$

де $\bar{j}_{\text{диф}}$ - потік іонів Na^+ чи K^+ за рахунок простої дифузії, $\bar{j}_{\text{а.т.}}$ - потік іонів Na^+ чи K^+ , які активно транспортуються через мембрану.

Очевидно, що $\bar{j}_{\text{диф}}$ і $\bar{j}_{\text{а.т.}}$ протилежно спрямовані і рівні в квазістаціонарних умовах. Дифузійний потік $\bar{j}_{\text{диф}}$ під впливом УЗ сигналу збільшується, а потік активного транспорту $\bar{j}_{\text{а.т.}}$ у кращому випадку не змінюється, а, як правило, зменшується. В результаті чого порушується рівновага іонів на мембрані та змінюється її потенціал.

Отже, зміна концентрацій (2.4)-(2.6), а як результат і зміна проникності P клітинної мембрани є універсальною реакцією на УЗ дію.

Біологічну клітину під опроміненням УЗ, розглянемо з точки зору математичного моделювання. Головна характерна зміна параметрів клітини під час озвучування – це збільшення проникності мембрани [17].

Проникність мембрани P залежить від товщини l мембрани та температури T [18]:

$$P = \frac{R \cdot T \cdot u \cdot \gamma}{l} [\text{см/с}], \quad (2.10)$$

де R – універсальна газова константа (8,31 Дж/(моль·К), u – активність речовини в середовищі, T – температура (в Кельвінах), l – товщина мембрани, γ – розподіл речовини між ліпідною та водною фазами. Таким чином, для опису математичної моделі взаємодії УЗ з клітиною необхідно розглянути особливості зміни температури та товщини мембрани.

Внутрішньомембранний потенціал E має кінетичну природу. Він визначається перенесенням іонів через шар мембрани. У разі біологічних ліпідних бішарових мембран, товщина яких настільки мала, що в них взагалі не реалізується область електронейтральності, для знаходження внутрішньомембранного потенціалу використовують припущення про постійність напруженості електричного поля (наближення Гольдмана) [19]:

$$E = \frac{R \cdot T}{F} \ln \frac{u_K \cdot c_{Na}(\delta) - u_{Na} \cdot c_K(0)}{u_K \cdot c_K(0) + u_{Na} \cdot c_{Na}(\delta)}, \quad (2.11)$$

При дифузійно-міграційному перенесенні бінарного електроліту у простому випадку виникає так званий дифузійний потенціал (наближення Планка) [19,20]:

$$E = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \frac{u_K - u_{Na}}{u_K + u_{Na}} \ln \frac{c_{K-Na}(\delta)}{c_{K-Na}(0)}, \quad (2.12)$$

де іони Na і K – в розчині електролітів, $c_{K-Na}(\delta)$, $c_{K-Na}(0)$ – концентрації іонів електроліту в мембрані у правій та лівій міжфазних границь відповідно, u_{Na} , u_K – активність іонів в мембрані.

Враховуючи те, що час дифузії в мембрані є функцією від товщини мембрани клітини [21]:

$$t = \frac{-\tau \cdot \ln(1 - \frac{c_K - Na(\delta)}{c_K - Na(0)})}{l}, \quad (2.13)$$

де t – час дифузії в мембрані, що еквівалентна часу випромінювання, τ – стала часу для мембрани, дифузійний потенціал якої матиме вигляд на протязі часу t [21]:

$$E = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \frac{u_K - u_{Na}}{u_K + u_{Na}} \ln \left(1 - \exp \left[\frac{l \cdot t}{-\tau} \right] \right). \quad (2.14)$$

Врахувавши основні зміни в клітині, що описані рівнянням (2.13), отримуємо математичну модель реакції клітини на УЗ випромінювання, як зміну значення товщини клітинної мембрани $l(\tau)$ для бінарного електроліту у вигляді рівняння:

$$l(\tau) = -\frac{\tau}{t \cdot I} \cdot \ln \left(1 - \exp \left(\frac{-E \cdot F}{R \cdot T(\tau)} \cdot \frac{u_K + u_{Na}}{u_K - u_{Na}} \right) \right), \quad (2.15)$$

де I – інтенсивність УЗ, Bm/cm^2 .

З формули (2.15) випливає, що при збільшенні значення інтенсивності I УЗ, значення товщини клітинної мембрани $l(\tau)$ буде зменшуватись.

Розглянемо зворотну задачу, що відображає цілі проведених досліджень. Під час процесу випромінювання УЗ хвилі змінюють фізичні параметри БТ. Під час проведення озвучування в реальному випадку провести інвазивні виміри структур тканин неможливо, тому для контролю за реакцією БТ, у контактне середовище між УЗ випромінювачем та БТ слід встановити датчик виміру температури. Маючи зафіксовану абсолютну температуру $T(\tau)$, що виміряна датчиком, можливо чисельно вирахувати $l(\tau)$, що в кожний момент часу відображає значення товщини мембрани. Оскільки, значення товщини плазматичної мембрани $l(\tau)$ знаходиться в межах [20] $6nm < l_n(\tau) < 10nm$, то значення $l(\tau)$, які виходять за дані межі, вважаються руйнівними для клітини. Таким чином, можна відслідковувати значення часу випромінювання УЗ (при незмінній частоті УЗ хвилі), при якому зберігається максимально допустимий терапевтичний ефект, створений даним фізичним фактором, не викликаючи процес руйнування клітинних оболонок.

2.2. Аналіз математичної моделі для різних біосередовищ

Відомо, що інтенсивність ультразвуку при проходженні через БТ змінюється за законом:

$$I = I_0 \cdot e^{-\alpha x}, \quad (2.16)$$

де I_0 – початкова інтенсивність, α – коефіцієнт затухання, x – товщина шару БТ.

Оскільки клітини різних типів тканин мають різну структуру з яких і формуються шари для кожного виду біологічних тканин: шкіри, м'яза, судини, кістки, при визначенні шляху проходження інтенсивності затухання в кожному шарі необхідно враховувати особливості кожного шару та виду біологічної тканини коефіцієнтом конкретного шару біоматеріалу β чи їх узагальненим еквівалентом:

$$I = \beta \cdot I_0 \cdot e^{-\alpha x}. \quad (2.17)$$

В загальному випадку узагальнений системний коефіцієнт біоматеріалу β є комплексна величина та складається з коефіцієнтів шарів β для різних біосередовищ:

$$\beta = \beta_{шк} + \beta_{жс} + \beta_m + \dots + \beta_i, \quad (2.18)$$

де $\beta_{шк}$ – загальний коефіцієнт шарів шкіри, $\beta_{жс}$ – загальний коефіцієнт шарів жирової тканини, β_m – загальний коефіцієнт шарів м'язової тканини, β_i – загальний коефіцієнт шарів i -ої тканини.

Враховуючи вищесказане, математична модель реакції клітини БО на УЗ випромінювання для різних біосередовищ набуває наступного вигляду:

$$l(\tau) = -\frac{\tau}{t \cdot \beta \cdot I_0 \cdot e^{-\alpha x}} \cdot \ln\left(1 - \exp\left(\frac{-E \cdot F}{R \cdot T(\tau)} \cdot \frac{u_K + u_{Na}}{u_K - u_{Na}}\right)\right). \quad (2.19)$$

Так як на цілісність мембран клітин головним чином впливає інтенсивність УЗ випромінювання, необхідно провести оцінку даної вихідної характеристики ультразвукових терапевтичних апаратів.

При оцінці інтенсивності ультразвукових коливань у фізіотерапії, виходять з того, що для опису параметрів УЗ полів використовують наступні характеристики: звуковий тиск, швидкість поширення, амплітуда та частота сигналу [22].

Відомо, що амплітуда звукового тиску P залежить від таких показників, як густини середовища ρ , швидкість звуку c , кутової частоти ω та амплітуди A .

$$P = \rho c \omega A. \quad (2.20)$$

Припустимо, що амплітуда A з формули (2.20) еквівалентна висоті h коливань узагальненого шару шкіри в зоні контакту «випромінювач – шкіра». Тоді:

$$P = \rho c \omega h. \quad (2.21)$$

Враховуючи, що інтенсивність дорівнює:

$$I = \frac{P^2}{(2\rho c)}, \quad (2.22)$$

то підставивши (2.21) в (2.22) та виконавши елементарні перетворення, отримаємо математичну залежність інтенсивності коливань від параметрів біологічної тканини:

$$I = \frac{1}{2} \rho c \omega^2 h^2. \quad (2.23)$$

Таким чином формула (2.23) дає можливість практично визначати інтенсивність ультразвукових коливань в зоні контакту «випромінювач – шкіра» в терапевтичному діапазоні, максимальне значення якого при фізіотерапії, за нормальних умов, та за будь-якої умови, навіть, поодинокого порушення не повинне перевищувати 3 Вт/см^2 [23].

Висновки до розділу II

Процес дії ультразвуку на біологічний об'єкт складається з багатьох етапів, у зв'язку з цим дослідження та отримання адекватних математичних моделей біофізичних процесів впливу та дії параметрів УЗ коливань на БТ є основою для вдосконалення сучасних методів та принципів проектування апаратів і розробки нової терапевтичної УЗ апаратури.

Враховуючи основні зміни в клітині при УЗ терапії, отримано математичну модель реакції клітини на УЗ випромінювання, як зміну величини товщини клітинної мембрани $l(\tau)$, значення якої знаходяться в межах $6\text{нм} < l_n(\tau) < 10\text{нм}$. Значення товщини клітинної мембрани, які виходять за дані межі, вважаються руйнівними для клітини. Таким чином, можна відслідковувати значення часу випромінювання УЗ (при незмінній частоті УЗ хвилі), при якому зберігається максимально допустимий терапевтичний ефект, створений даним фізичним фактором, не викликаючи процес руйнування клітинних оболонок.

На цілісність мембран клітин, головним чином, також впливає інтенсивність ультразвукового випромінювання, у зв'язку з чим проведено оцінку даної вихідної характеристики ультразвукових терапевтичних апаратів.

Припустивши, що амплітуда A еквівалентна висоті h коливань шару шкіри в зоні контакту «випромінювач – шкіра», отримано математичну залежність інтенсивності коливань від параметрів біологічної тканини, що дає можливість практично визначати інтенсивність ультразвукових коливань в терапевтичному діапазоні.

III. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА КОАГУЛЯЦІЮ АЛЬБУМІНУ

3.1. Стадії коагуляції біоматеріалів та їх вимір

Розрізняють дві основні стадії коагуляції біоматеріалів: **приховану та явну**. На першій (**прихованій**) стадії частинки збільшуються, при цьому вони не втрачають своєї седиментаційної стійкості. В такому випадку неозброєним оком неможливо помітити будь-яких зовнішніх ознак змін, що відбуваються в матеріалі. В результаті подальшої агрегації частинок настає друга (**явна**) стадія коагуляції, при якій частинки втрачають свою седиментаційну стійкість. Коли щільність частинок стає більшою за щільність середовища, утворюється осад та зміна стану (рідкий, гелеподібний, твердий). На такому етапі про коагуляцію можна судити неозброєним оком: з'являється помутніння, випадає осад, змінюється колір чи стан.

Швидкість процесу проходження коагуляції можна вважати мірою агрегативної стійкості системи.

Швидкість процесу проходження коагуляції – це зміна часткової концентрації дисперсних частинок в одиниці об'єму за одиницю часу.

Розрізняють **швидку** та **повільну** коагуляцію. При швидкій коагуляції кожне зіткнення частинок призводить до їх злипання, тобто всі зіткнення ефективні, при повільній – не всі зіткнення частинок є ефективними.

Коагуляція крові є складним процесом, який передбачає багато етапів. Білки, що синтезуються в печінці і відправляються в кров, є важливою частиною процесу. Білки циркулюють по всьому тілу в нашій крові і в будь-який час готові до дії. Зовнішня або внутрішня травма є спусковим механізмом, який активує білки і встановлює процес згортання крові.

До складових компонентів згортальної системи крові належать ферментативні та неферментативні білки крові і тканин, іони кальцію, надмолекулярні комплекси.

Процес утворення кров'яного згустку та згортання крові взагалі, встановлює каскад послідовних ферментативних реакцій, які каталізовані

спеціалізованими білками — факторами згортання. Кожний білковий фактор у такій каскадній системі згортання крові спричинює активацію наступного компонента каскаду за принципом профермент (неактивний), фермент (активний). Це забезпечує швидку захисну реакцію та послідовне посилення процесу.

Номенклатура **факторів згортання крові** (згідно з рекомендаціями Міжнародного номенклатурного комітету) наступна [24]:

Фактор I (фібриноген);

Фактор II (протромбін);

Фактор III (тканинний тромбoplastин);

Фактор IV (іони кальцію);

Фактор V (проакцелерин);

Фактор VII (проконвертин);

Фактор VIII (антигемофільний глобулін A, фактор Віллебранда);

Фактор IX (антигемофільний глобулін B, фактор Кристмаса);

Фактор X (фактор Стюарта-Провера);

Фактор XI (фактор Розенталя, або плазмовий попередник тромбoplastину);

Фактор XII (фактор Хагемана);

Фактор XIII (фібринстабілізуючий фактор).

Поряд із вищевказаними основними факторами коагуляції, що переважно знаходяться в плазмі крові, існують і тромбоцитарні фактори коагуляції. Вони беруть участь на різних етапах коагуляційного, судинно-тромбоцитарного гемостазу та фібринолізу. Тромбоцитарні фактори коагуляції зазвичай позначають латинською літерою P разом з цифровими індексами від P1 до P11.

3.1.1. Механізми функціонування та активації каскадної системи згортання крові

Каскадний ланцюг згортання крові може бути запущеним за рахунок активації двох різних механізмів: **внутрішнього** чи **зовнішнього**. Дані механізми відрізняються початковими реакціями та конвергують в єдиний загальний шлях коагуляції.

Утворення активного фактору X є центральною молекулярною подією при реалізації процесу коагуляції крові.

Фактор X – це катіони Ca^{2+} – залежний глікопротеїн, який синтезується в печінці за участі вітаміну K. Даний глікопротеїн складається з важких та легких поліпептидних ланцюгів, які з'єднані дисульфідними місточками. Активованний фактор X (ф.Х_а) перетворює протромбін (ф.ІІ) в активний тромбін (ф.ІІ_а), що є необхідним для трансформації фібриногену (ф.І) в основу фібринового тромбу – фібрин.

На рис. 3.1 наведено взаємозв'язок між зовнішнім, внутрішнім і загальним кінцевим шляхами в процесі коагуляції крові.

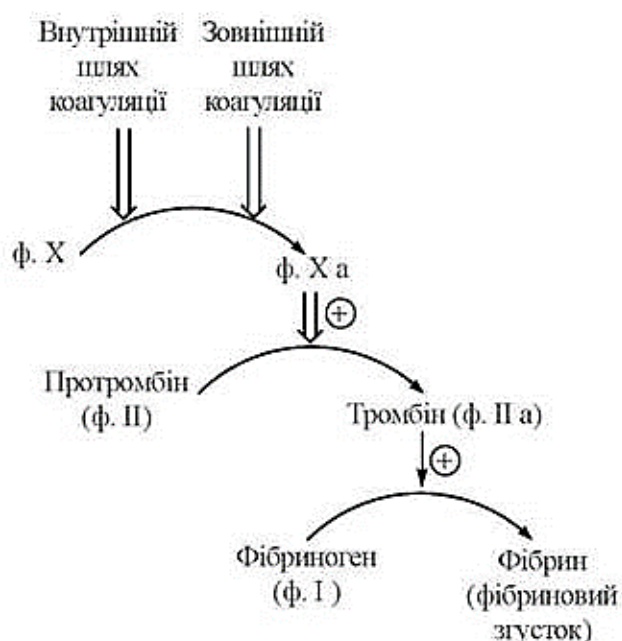


Рис. 3.1 Схема взаємозв'язку між зовнішнім, внутрішнім і загальним кінцевим шляхами коагуляції крові [24]

Внутрішній механізм коагуляції активується при взаємодії крові з чужорідною поверхнею. В організмі такою поверхнею є поверхня ендотелію (при умові зменшення швидкості кровотоку в області аномальної судинної стінки) або адгезованих тромбоцитів. В умовах *in vitro* такою поверхнею можуть бути стінки скляного посуду, з якими контактує кров.

Коагуляція крові за внутрішнім механізмом складається з наступних послідовних етапів [24]:

1. Активація фактора XII – відбувається при взаємодії крові з поверхнею за умов протеолітичної дії калікреїну, який відщеплює від ф.XII пептидний фрагмент, утворюючи активний фактор XII_a.

2. Активація фактора XI – відбувається під впливом фактора XII_a, який утворює з фактора XI активний тромбопластин плазми – фактор XI_a.

3. Активація фактора IX – відбувається під впливом фактора XI_a, який відщеплює пептидний фрагмент від фактора IX, утворюючи при цьому активну серинову протеїназу – фактор IX_a. Процес потребує наявності іонів Ca²⁺.

4. Активація фактора X – відбувається за допомогою протеолітичної дії фактора IX_a, який відщеплює пептидні фрагменти від фактора X з утворенням активних форм серинової протеїнази (фактора X_a), яка складається з двох молекулярних форм (X_a-α та X_a-β). Процес протікає при участі іонів Ca²⁺ та білка-модифікатора (фактора VIII).

5. Активація фактора II. На даному етапі перетворення протромбіну в тромбін (ф. II_a) відбувається під впливом фактора X_a за умов присутності активної форми проакцелерину (ф. V3) та іонів Ca²⁺. Активація протромбіну відбувається на поверхні тромбоцитів за участю фосфоліпідів тромбоцитарних мембран. Присутність фактора V3 тромбоцитів необхідна для зв'язування фактора X_a, що збільшує швидкість реакції в десятки тисяч разів. Результатом процесу є утворення основного ферменту згортальної системи крові – тромбіну.

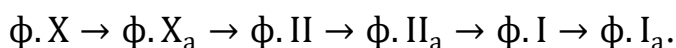
6. Заключний етап коагуляційного каскаду – перетворення фібриногену в фібрин. Тромбін розщеплює чотири пептидні зв'язки в молекулі фібриногену, що в свою чергу призводить до утворення вільних пептидів фібрину-мономера.

Молекули фібрину-мономера утворюють довгі нерозчинні фібринові згустки. У подальшому під дією ферменту трансглютамінази (ф. XIII) відбувається поєднання окремих молекул фібрину-мономера з утворенням фібрину-полімеру. Така стабілізація фібринової сітки має назву ретракція згустка крові.

Зовнішній механізм коагуляції активується за умов порушення цілісності кровоносних судин та оточуючих тканин, а також надходження в кров

ліпопротеїнового тканинного фактора, який позначають як фактор III (тканинний тромбопластин).

Фактор III, який діє як білок-модифікатор, спричиняє активацію фактора VII, перетворюючи проконвертин в активну протеїназу – фактор VII_a (конвертин), який разом з іонами Ca²⁺ в свою чергу активує фактор X, тобто запускає загальний шлях коагуляції за наведеною схемою:



Після утворення тканинного тромбопластину, подальша коагуляція крові відбувається з високою швидкістю і кров'яний згусток утворюється за декілька секунд.

На рисунку 3.2 наведено загальну схему коагуляційного каскаду за зовнішнім та внутрішнім шляхами.

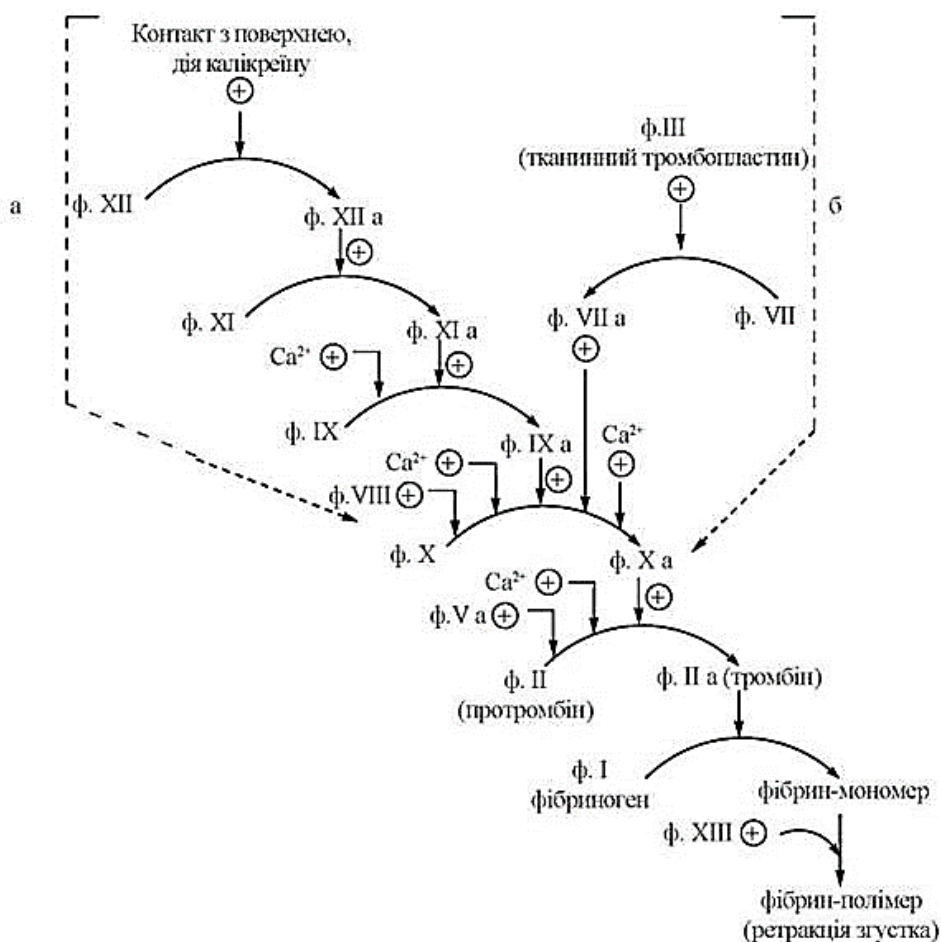


Рис. 3.2 Каскад реакцій згортання крові за внутрішнім (а) та зовнішнім (б) шляхами [24]

3.1.2. Коагулограма

Коагулограма – цифрове вираження чи графічне зображення сукупності результатів дослідження стану системи згортання крові.

Існують різні методи визначення параметрів згортання крові. На даний час найбільш інформативними та надійними вважаються **метод Сухарева і метод Лі Уайта** [31].

По методу Сухарева з пальця беруть кров, після чого її поміщають в спеціальну ємність, яка називається капіляром Панченкова, при цьому висота стовпчика близько 30 мм. Капіляр кожні 30 секунд нахилиють в різні боки. Кров спочатку всередині трубки переміщається швидко, згодом – повільніше. Висновок, що кров згорнулась, робиться тоді, коли матеріал перестав переміщатись. В **нормі** повне згортання крові за цим методом відбувається за **2-5 хвилини**. У випадку, коли час зсідання крові є меншим норми, це свідчить про її підвищену густоту.

Коагуляція крові не являється постійною величиною, вона може змінюватись протягом життя людини за рахунок впливу багатьох різних чинників.

Для визначення часу згортання методом Лі Уайта робиться забір з вени об'ємом 3 мл. Кров поміщається в три пробірки, в кожную по 1 мл. За допомогою водяної бані всі пробірки попередньо нагрівають до 37 °С та встановлюють у штативі під кутом 50°. Після цього очікується повне згортання крові. Час засікається з моменту забору голки з вени. По методу Уайта норма згортання становить **4-7 хвилин**.

Для визначення параметрів коагулограми також застосовуються автоматичні аналізатори. Приклад результату, отриманого за допомогою апарату, зображений на рис. 3.3.

Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення
КОАГУЛОГРАМА			
<i>Міжнародне нормалізаційне співвідношення (INR)</i>	0,95		0,85-1,2
<i>Процент протромбіну за Квіком</i>	92	%	>70
<i>Протромбіновий час</i>	11,0	с	9,6-11,8
Увага! Референтні значення змінено!			
<i>Активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)</i>	28	с	25,4-38,4
<i>Фібриноген</i>	252	мг/дл	180-350

Рис. 3.3 Приклад коагулограми на автоматичному аналізаторі [32]

3.2. Коагуляція альбуміну

Плазма крові включає три основні фракції білків. До них відносяться альбуміни, фібриноген та глобуліни.

Вміст альбумінів становить близько 60% від кількості загального білка у крові. Синтезуються альбуміни в печінці. Завдяки високій концентрації та відносно невеликим розмірам молекул альбумін на 80% забезпечує колоїдно-осмотичний тиск плазми.

В крові концентрація альбуміну складає 40-50 г/л. За добу у печінці синтезується близько 12 г цього білку. Альбумін в своєму складі має 585 амінокислотних залишків та 17 дисульфідних зв'язків. Його молекула містить багато дикарбонових амінокислот, через що має здатність утримувати в крові катіони Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} [33].

Загальна площа поверхні множини дрібних молекул альбуміну дуже велика. Тому дані білки являються найважливішими транспортними білками при перенесенні багатьох біологічно активних речовин. Альбуміни здатні зв'язуватися з йонами, металами, білірубінном, холестеринном, вільними жирними кислотами, амінокислотами, кальцієм, ферментами, тироксином, трийодтироніном та різними лікарськими речовинами. Наприклад одна молекула альбуміну здатна одночасно зв'язати 25-50 молекул білірубіну.

Близько 40% альбуміну в організмі людини міститься у крові, решта 60% – у міжклітинній рідині, при цьому концентрація даного білку у плазмі вища, у зв'язку з тим, що об'єм міжклітинної рідини перевищує об'єм плазми в 4 рази [33].

Як і інші білки альбумін зазнає денатурації (коагуляції) при перегріванні, впливі високих доз іонізуючого випромінювання, дії органічних речовин (наприклад, етилового спирту) та хімічних агентів (сильних лугів та кислот, солей важких металів).

Денатурований альбумін втрачає властивість розчинятись, легко утворює агрегати між своїми молекулами та іншими білками та, головне, втрачає здатність виконувати свої біологічні функції, що свідчить про його функціональну неактивність.

Вплив ультразвуку терапевтичних інтенсивностей та частот на згортання альбуміну на сьогоднішній день є не достатньо вивченим, тому постає необхідність проведення більш детальної оцінки впливу параметрів УЗ випромінювання на коагуляцію даного білку.

3.3. Методика досліджень стадій коагуляції альбуміну

Для оцінки впливу УЗ випромінювання на коагуляцію альбуміну було використано ультразвукову ванну (марки Jeken SE-7200A мобільного типу, виробник Китай) з показниками інтенсивності дії ультразвуку до $2,0 \text{ Вт/см}^2$ при його впливі на свіжі, сирі яйця курячі при різних температурах контактного водного середовища та зміні часу дії ультразвукових коливань. Контроль температурних параметрів середовища проводився згідно методики запропонованої в роботі [25]. В контрольній групі при температурі водного середовища до 40°C та часу дії до 40 хвилин коагуляція не спостерігалась. Свіжі, сирі яйця курячі однієї партії вибирались за критеріями однаковою вагою та площею поверхні (близько 70 см^2 з відхиленням до $\pm 5\%$).

Зазначене біологічне середовище (яйце), занурене у воду, піддавалося впливу ультразвукових коливань при п'яти режимах його потужності без модуляції

(безперервний режим) випромінювання. Частота ультразвукового сигналу становила 42 кГц. В якості джерела впливу було використана УЗ ванну, яка містить два УЗ перетворювачі потужністю 60 Вт. Максимальна потужність складала 120 Вт.

Блок-схема установки, що використовувалась для проведення досліджень наведена на рис. 3.4.

В ході всіх дослідів відбувався постійний контроль температури води для підтримки сталого значення температури в діапазоні (40-41°C) для кожного експерименту. Середня маса яйця становила 54,4 г при середній довжині 58,5 мм та ширині 41,8 мм, відповідно площа повздовжнього перерізу яйця становила 24,5 см², площа поверхні яйця складала 70 см².

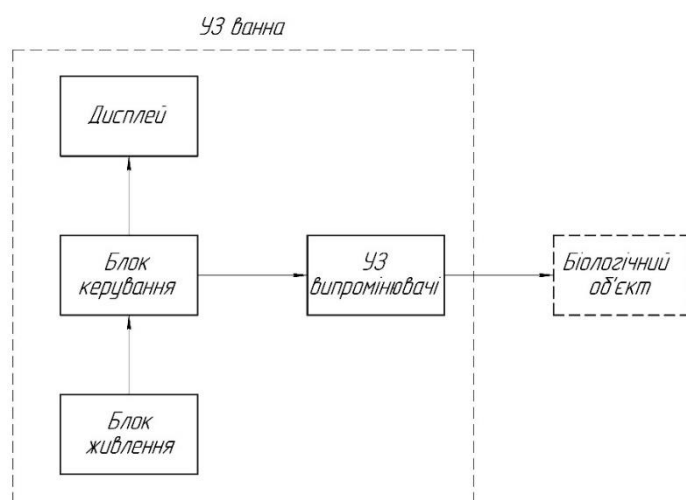


Рис. 3.4 Блок-схема установки, що використовувалась для проведення дослідів

Загальний вигляд апарату, що використовувався для проведення досліджень зображений на рис.3.5.



Рис. 3.5 Ультразвукова ванна, що використовувалась для проведення досліджень

Інтенсивність випромінювання визначалась за відомою формулою [26]:

$$I = \frac{P}{S} \quad (3.1)$$

де I – інтенсивність випромінювання УЗ, P – потужність випромінювання, S – площа випромінювання.

Оскільки значення загальної потужності змінювались від 24 Вт до 120 Вт, а сума площі обох випромінювачів складає 30,4 см², відповідно загальна інтенсивність випромінювання при коефіцієнті загасання $k=0,5$ змінювалась:

- в 1 режимі – 0,4 Вт/см²;
- в 2 режимі – 0,79 Вт/ см²;
- в 3 режимі – 1,19 Вт/см²;
- в 4 режимі – 1,58 Вт/см²;
- в 5 режимі – 2,0 Вт/см².

В процесі проведенні експериментів тільки на максимальній потужності були помічені сліди коагуляції альбуміну.

3.4. Експериментальні дослідження з білком курячого яйця

Процес коагуляції білку безпосередньо пов'язаний з явищем руйнування клітинних мембран. Оскільки значення товщини клітинної мембрани знаходиться в межах від 6 нм до 10 нм, то значення товщини, що виходять за дані межі, призводять до зміни структури клітини. Таким чином, для оцінки швидкості коагуляції можна використати формулу зміни товщини мембрани в залежності від часу впливу УЗ при незмінній його частоті.

На рис. 3.6 зображено результат досліду при режимі максимальної потужності за час 16 хв. при температурі води 41 °С.

Здійснюючи оцінку методом спостереження, можна зробити висновок, що при даних умовах коагуляція альбуміну в яєчному білку не відбувається. Та оскільки початкові процеси зміни структури клітини неможливо оцінити неозброєним оком, необхідно провести математичну оцінку даного процесу.

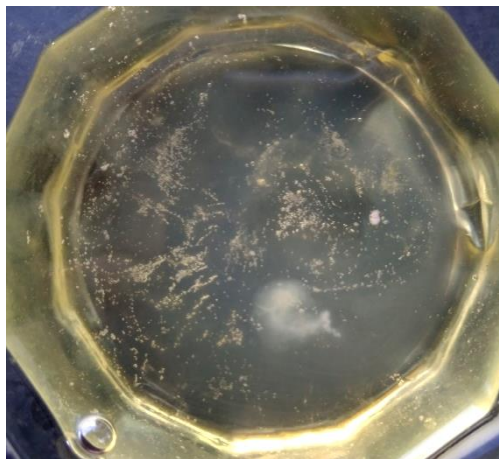


Рис. 3.6 Зразок, витриманий під дією УЗ 16 хв. Коагуляція відсутня

При відсутності коагуляції буде виконуватись наступна залежність зміни товщини клітинної мембрани $l(\tau)$ від часу ультразвукової дії t , температури та діючих потенціалів іонів [27]:

$$t = -\frac{\tau}{l(\tau)} \cdot \ln\left(1 - \exp\left(\frac{-E \cdot F}{R \cdot T(\tau)} \cdot \frac{u_K + u_{Na}}{u_K - u_{Na}}\right)\right), \quad (3.2)$$

де $l(\tau)$ – товщина плазматичної мембрани клітини білка альбуміну, τ – стала часу для мембрани, t – час дифузії в мембрані (еквівалентна часу опромінення), E – внутрішньо мембранний потенціал, F – число Фарадея ($9,6485 \cdot 10^4$ Кл/моль), R – газова константа ($8,31$ Дж/(моль·К)), T – температура (в Кельвінах), u_K та u_{Na} – активність іонів в мембрані.

Підставивши всі значення у формулу (3.2) та взявши середнє значення товщини мембрани $l(\tau) = 8 \cdot 10^{-9}$ м, отримаємо:

$$t = -\frac{370}{8 \cdot 10^{-9}} \cdot \ln\left[1 - \exp\left(\frac{-60 \cdot 10^{-3} \cdot 96485}{8,31 \cdot 314,15} \cdot \frac{0,06446 + 0,0501}{0,06446 - 0,0501}\right)\right], \quad (3.3)$$

$$t = 960 \text{ (с)}. \quad (3.4)$$

З цього слідує, що за 16 хв. впливу УЗ за даних умов, процес коагуляції в біологічному середовищі не відбувається.

В наступному досліді час опромінення збільшено до 24 хв. Температура води та потужність УЗ залишаються незмінними. Результат даного досліді представлено зображенням на рис. 3.7.

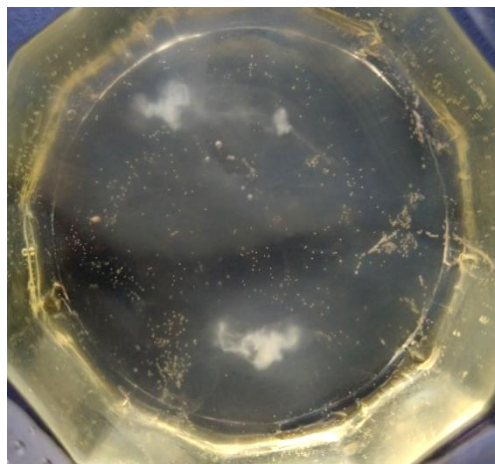


Рис. 3.7 Зразок, витриманий під дією УЗ 24 хв. Коагуляція візуально не спостерігається

Для оцінки швидкості коагуляції використовуємо формулу зміни товщини мембрани в залежності від часу впливу УЗ:

$$l(\tau) = -\frac{\tau}{t} \cdot \ln[1 - \exp(\frac{-E \cdot F}{R \cdot T(\tau)} \cdot \frac{u_K + u_{Na}}{u_K - u_{Na}})] \quad (3.5)$$

Підставивши відповідні значення, маємо:

$$l(\tau) = -\frac{370}{1440} \cdot \ln[1 - \exp(\frac{-60 \cdot 10^{-3} \cdot 96485}{8,31 \cdot 314,15} \cdot \frac{0,06446 + 0,0501}{0,06446 - 0,0501})] \quad (3.6)$$

$$l(\tau) = 5,3 \text{ (нм)}. \quad (3.7)$$

Отримане значення (3.7) товщини клітинної мембрани свідчить про те, що плазмалема знаходиться в критичному стані, процес коагуляції розпочатий, але в даному випадку не візуалізується.

На наступному етапі зразок піддається впливу УЗ 32 хв. В результаті цього в білку виявлені білі смуги, що свідчать про продовження процесу коагуляції в даному біологічному середовищі. Описане явище представлено на рис. 3.8.

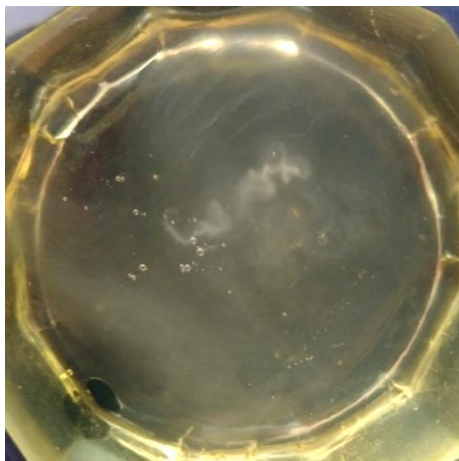


Рис. 3.8 Зразок, витриманий під дією УЗ 32 хв. Коагуляція розпочалася

Визначимо товщину цитоплазматичної мембрани:

$$l(\tau) = -\frac{370}{1920} \cdot \ln\left[1 - \exp\left(\frac{-60 \cdot 10^{-3} \cdot 96485}{8,31 \cdot 314,15} \cdot \frac{0,06446 + 0,0501}{0,06446 - 0,0501}\right)\right], \quad (3.8)$$

$$l(\tau) = 4 \text{ (нм)}. \quad (3.9)$$

Отримане значення (3.9) підтверджує незворотні зміни структури клітин.

Витримуємо наступний зразок 40 хв. за незмінних умов. В результаті отримано очевидну явну зону помутніння в біологічному середовищі з наявними контурами, що зображено на рис. 3.9.

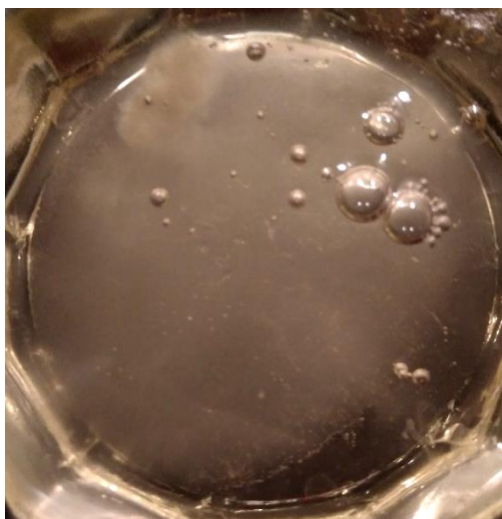


Рис. 3.9 Зразок, витриманий під дією УЗ 40 хв. Коагуляція добре виражена

Товщина плазмалеми в такому випадку складає:

$$l(\tau) = -\frac{370}{2400} \cdot \ln[1 - \exp(\frac{-60 \cdot 10^{-3} \cdot 96485}{8,31 \cdot 314,15} \cdot \frac{0,06446 + 0,0501}{0,06446 - 0,0501})] , \quad (3.10)$$

$$l(\tau) = 3,2 \text{ (нм)}. \quad (3.11)$$

При подальшому збільшенні часу впливу УЗ на зразок (до 56 хв.) зона помутніння в білку стає яскраво вираженою з чіткими контурами. Даний зразок представлений на рис. 3.10.

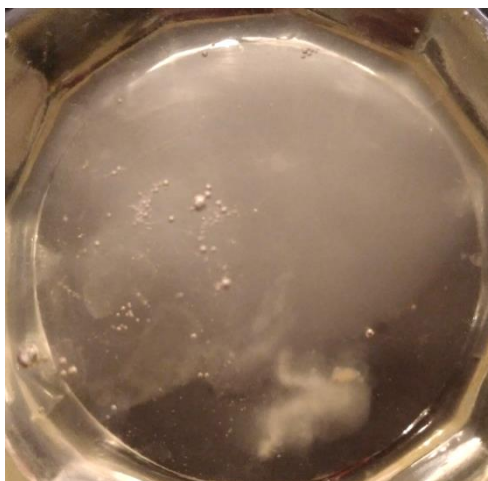


Рис. 3.10 Зразок, витриманий під дією УЗ 56 хв. Коагуляція яскраво виражена

Товщина клітинної мембрани:

$$l(\tau) = -\frac{370}{3360} \cdot \ln[1 - \exp(\frac{-60 \cdot 10^{-3} \cdot 96485}{8,31 \cdot 314,15} \cdot \frac{0,06446 + 0,0501}{0,06446 - 0,0501})] \quad (3.12)$$

$$l(\tau) = 2,3 \text{ (нм)}. \quad (3.13)$$

Отже, за даних умов (температура 41°C, інтенсивність ультразвуку $I=2,0$ Вт/см²) первинний процес коагуляції альбуміну починається після 16 хвилини впливу УЗ коливань інтенсивності $I=2,0$ Вт/см².

Для виключення температурного фактору впливу на коагуляцію білку наступний зразок (рис. 3.11) був витриманий у воді температурою 40-41°C протягом 65 хвилин без впливу УЗ випромінювання.



Рис. 3.11 Зразок, витриманий у воді температурою 40-41°C протягом 65 хвилин без впливу УЗ

Отриманий на даному етапі зразок має рівномірно прозору субстанцію, з незначним помутнінням, але без очевидних зон та контурів коагуляції. Це свідчить про те, що температурний фактор має місце в даному дослідженні та водночас доводить значний вплив УЗ хвиль на процес коагуляції альбуміну.

3.5. Результати експериментів

В результаті проведених експериментів виявлено залежність зміни товщини мембрани від часу впливу УЗ випромінювання.

Дана залежність (рис. 3.12) представлена двома кривими: нижня – побудована на основі теоретично розрахованих значень, верхня – визначена експериментальним шляхом. Різниця значень отриманих графіків свідчить про початок процесу коагуляції, який неможливо виявити неозброєним оком на ранній стадії, коли плазмалема перебуває у критичному стані.

Отримана залежність показує, чим довший час впливу УЗ випромінювання, тим більше порушується цілісність клітинної мембрани, відповідно збільшується відсоток коагуляції в біологічному середовищі.

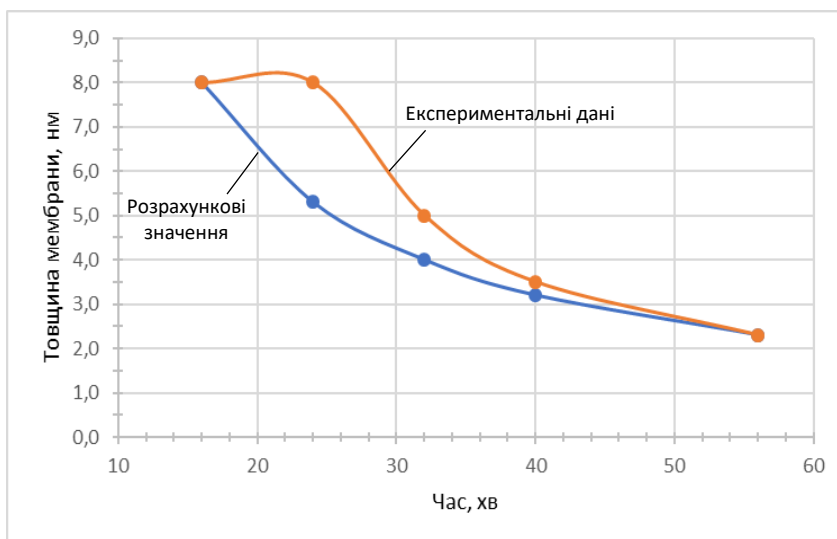


Рис. 3.12 Залежність зміни товщини мембрани від часу впливу УЗ

Проведені результати досліджень та математичного моделювання впливу ультразвуку на біологічне середовище показали, що первинні процеси коагуляції альбуміну починаються після 16 хв. дії УЗ частотою 42 кГц інтенсивністю $2,0 \text{ Вт/см}^2$ за температури води 41°C .

Отримані дані використані для розробки методик роботи фізіотерапевтичного апарату з системою ультразвукової ванни для лікування кінцівок рук, шляхом впливу УЗ випромінювання через рідину.

Висновки до розділу III

Розрізняють дві основні стадії коагуляції біоматеріалів: приховану та явну. Оскільки процес прихованої коагуляції та будь-які зовнішні ознаки її прояву неможливо помітити неозброєним оком, було здійснено математичну оцінку впливу ультразвукових коливань на коагуляцію альбуміну.

Для досліджень було використано ультразвукову ванну (марки Jeken SE-7200A мобільного типу, виробник Китай) з показниками інтенсивності дії ультразвуку до $2,0 \text{ Вт/см}^2$ при його впливі на свіжі, сирі яйця курячі при різних температурах контактного водного середовища та зміні часу дії ультразвукових коливань.

Проведені результати досліджень та математичного моделювання впливу ультразвуку на біологічне середовище показали, що первинні процеси прихованої стадії коагуляції альбуміну починаються після 16 хв. дії УЗ частотою 42 кГц інтенсивністю $2,0 \text{ Вт/см}^2$ за температури води 41°C . Перші візуальні прояви (поява помутніння, зміна кольору та стану) явної стадії коагуляції помітні через 32 хв. впливу УЗ за тих самих умов.

В результаті проведених експериментів виявлено залежність зміни товщини мембрани від часу впливу УЗ випромінювання. Отримана залежність показує, чим довший час впливу УЗ випромінювання, тим більше порушується цілісність клітинної мембрани, відповідно збільшується відсоток коагуляції в біологічному середовищі.

Отримані дані використані для розробки методик роботи фізіотерапевтичного апарату з системою ультразвукової ванни для лікування кінцівок рук, шляхом впливу УЗ випромінювання через рідину.

IV. РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ «УЛЬТРАЗВУКОВА ТЕРАПЕВТИЧНА ВАННА»

4.1. Опис ідеї проекту

Здійснивши огляд сучасних апаратів ультразвукової терапії можна помітити, що всі діючі апарати даного призначення мають лише водонепроникні насадки для підводної терапії, використання яких під час процедури даного виду є не досить зручним як для пацієнта, так і для медичного персоналу. Цілісне уявлення про зміст ідеї та можливі базові потенційні ринки, в межах яких потрібно шукати групи потенційних клієнтів описано в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Пропонується використання ультразвукової ванни з вбудованим резервуаром для лікування артритів та артрозів суглобів рук	1. Фізіотерапія	Можливість позбутися значної кількості симптомів захворювань рук та покращити стан здоров'я
	2. Косметологія	Можливість здійснювати процедури по догляду за руками

Отже, пропонується використання ультразвукової ванни для лікування артритів та артрозів суглобів рук. Основна відмінність запропонованого апарату полягає у наявності вбудованого резервуару із ультразвуковими випромінювачами, що значно полегшує процес процедури фізіотерапії.

Проводимо аналіз потенційних техніко-економічних переваг ідеї порівняно із пропозиціями конкурентів:

- визначаємо перелік техніко-економічних властивостей та характеристик ідеї;
- визначаємо попереднє коло конкурентів (проектів-конкурентів) або товарів-замінників чи товарів-аналогів, що вже існують на ринку, та проводимо збір інформації щодо значень техніко-економічних показників для ідеї власного проекту та проектів-конкурентів відповідно до визначеного вище переліку;

– проводимо порівняльний аналіз показників: для власної ідеї визначаємо показники, що мають слабкі (W), сильні (S) та нейтральні (N) характеристики (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту

№ п/п	Техніко-економічні характеристики продукту	Товари/концепції конкурентів			W	N	S
		Мій проект	Конкурент 1 (Апарат BTL-5710 Sono)	Конкурент 2 (Апарат T-11)			
1.	Економічні	Мінімальна вартість обслуговування та ремонту	Мінім. вартість обслуговування, відносно висока вартість ремонту	Мінімальна вартість обслуговування та ремонту	-	-	+
2.	Надійності	Гарантійний термін 0,5 року	Гарантійний термін 1 рік	Гарантійний термін 1,5 року	+	-	-
3.	Ергономічні	Зручне управління	Зручне управління	Зручне управління	-	+	-
4	Транспортальності	Прості підготовчі, початкові та кінцеві операції перевезення	Прості підготовчі, початкові та кінцеві операції перевезення	Прості підготовчі, початкові та кінцеві операції перевезення	-	+	-
5.	Естетичні	Раціональність і простота форми	Раціональність і простота форми	Простота форми	-	-	+

Виходячи з наведеного переліку слабких, сильних та нейтральних техніко-економічних характеристик потенційного товару можна зробити висновок про конкурентоспроможність запропонованого продукту, оскільки більшість з даних характеристик мають кращі або нейтральні показники.

4.2. Технологічний аудит ідеї проекту

В межах даного пункту проведено аудит технології, за допомогою якої можна реалізувати ідею проекту.

Визначення технологічної здійсненності ідеї проекту передбачає аналіз складових, які вказані в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 Технологічна здійсненність ідеї проекту

№ п/п	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1.	Розробка УЗ ванни	Модернізація електричної схеми та проведення досліджень	Розроблена та проведена	Доступна
2.	УЗ ванна з універсальним резервуаром	Вдосконалення форми	Необхідно розробити	Доступна
3.	УЗ ванна з вибором режимів	Програмування основних режимів	Необхідно розробити	Доступна
4.	Комбінована УЗ ванна з МП	Створення магнітного поля	Наявна	Доступна

Виходячи з даних, наведених в табл. 4.3, можна зробити висновок про достатню можливість технологічної реалізації даного проекту шляхом модернізації електричної схеми, створення магнітного поля та проведення досліджень. При чому необхідно враховувати, що розроблена установка є експериментальною, тому при впровадженні її в якості діючого апарату буде потребувати певних доопрацювань.

4.3. Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

Визначимо ринкові можливості, які можна використати під час ринкового впровадження проекту, та ринкові загрози, які можуть перешкодити його реалізації.

Для початку проводиться аналіз попиту: наявність попиту, обсяг, динаміка розвитку ринку (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту

№ п/п	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1.	Кількість головних гравців, од	3 фірми
2.	Загальний обсяг продаж, грн	615 000
3.	Динаміка ринку (якісна оцінка)	Зростає з 2016 р.
4.	Наявність обмежень для входу (вказати характер обмежень)	1) ефект від масштабу 2) постачання
5.	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Наявність сертифікату у відповідності тех. регламенту

Продовження таблиці 4.4

6.	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	8 %
----	---	-----

Проаналізувавши дані наведеної таблиці можна зробити висновок про привабливість вітчизняного ринку медичної апаратури для входження за попереднім оцінюванням при умові наявності сертифікату у відповідності технічного регламенту.

Далі визначаємо потенційні групи клієнтів, їх характеристики, та формуємо орієнтовний перелік вимог до товару для кожної групи (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 Характеристика потенційних клієнтів стартап-проекту

№ п/п	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія (цільові сегменти ринку)	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1.	Зручне та легке проведення процедури лікування захворювань рук	Медичні заклади, косметологічні центри, індивідуальні кінцеві споживачі	Вартість проекту; Інноваційність	- Надійність приладу; - Зручність та комфорт; - Простота в експлуатації

Після визначення потенційних груп клієнтів проводимо аналіз ринкового середовища: складаємо таблиці факторів, що сприяють ринковому впровадженню проекту, та факторів, що йому перешкоджають (табл. № 4.6-4.7). Фактори в таблиці подано в порядку зменшення значущості.

Таблиця 4.6 Фактори загроз

№ п/п	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1.	Конкуренція	Конкуренти на закордонному ринку	Низька ціна розробленого приладу в порівнянні із закордонними аналогами
2.	Економічна	Зростання інфляції	Пошук дешевших комплектуючих виробів
3.	Науково-технічна	Швидкий розвиток науки	Моніторинг наукових новин та пошук нових шляхів удосконалення проекту

Таблиця 4.7 Фактори можливостей

№ п/п	Фактор	Зміст можливості	Можлива реакція компанії
1.	Конкуренція	Для закордонних конкурентів необхідним є наявність сертифікату СУЯ	Збільшення обсягів продажу
2.	Економічна	Зменшення податків на даний вид діяльності	Зменшення ціни на проект

Надалі проводимо аналіз пропозиції: визначаємо загальні риси конкуренції на ринку (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється дана характеристика	Вплив на діяльність підприємства
1. Чиста конкуренція	Окремі покупці і продавці не можуть впливати на ціну	Підтримка високої якості обслуговування клієнтів та правова цінова політика
2. Національна конкуренція	Між компаніями в межах країни	Варіація об'ємів виробництва, співпраця з мережами медичних закладів
3. Внутрішньогалузева конкуренція	Конкурентна боротьба між підприємствами в межах однієї галузі	Формування ринкової вартості товару
4. Товарно-видова конкуренція	Конкуренція між товарами одного виду	Створення модифікацій з розширеним функціоналом; покращення дизайну; посилення реклами
5. Нецінова конкуренція	При виборі проекту даного апарату клієнт звертає увагу на зручність та легкість проведення процедури терапії, ефективність лікування	Пошук комплектуючих елементів, які б задовольняли конструктивні параметри та мали нижчу ціну
6. Марочна конкуренція	Конкурентні компанії пропонують подібний продукт	Створення власної торгової марки. Концентрація діяльності на якісній зміні продукту.

Після аналізу конкуренції проводимо більш детальний аналіз умов конкуренції в галузі (за моделлю п'яти сил М. Портера) (табл. 4.9).

Таблиця 4.93 Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

	Прямі конкуренти в галузі	Потенційні конкуренти	Постачальники	Клієнти	Товари-замінники
Складові аналізу	Відсутні	Виробники водонепроникних УЗ випромінювачів	Змінні витрати постачальників; Концентрація постачальників	Розмір закупівель; Змінні витрати; Рівень чутливості до зміни цін	Змінні витрати; Лояльність споживачів
4Висновки:	Низька інтенсивність	Є потенційні конкуренти та можливість входу в ринок. Термін виходу на ринок складає один рік.	Постачальники диктують умови роботи на ринку	Клієнти диктують умови роботи на ринку	Обмежень для роботи на ринку через товари-замінники немає

З огляду на конкурентну ситуацію (враховуючи низьку інтенсивність конкуренції) можна зробити висновок щодо можливості роботи на ринку. Даний апарат повинен бути простим в експлуатації, зручним у використанні та забезпечувати високу ефективність фізіотерапевтичної та косметологічної процедур.

На основі аналізу конкуренції, приведенного в табл. 4.9, а також із урахуванням характеристик ідеї проекту (табл. 4.2), вимог споживачів до товару (табл. 4.5) та факторів маркетингового середовища (табл. № 4.6-4.7) визначаємо та обґрунтовуємо перелік факторів конкурентоспроможності. Аналіз оформлений за табл. 4.10.

Таблиця 4.10 Обґрунтування факторів конкурентоспроможності

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування (наведення чинників, що роблять фактор для порівняння конкурентних проектів значущим)
1.	Ціна	Ціна на товар являється одним із засобів ведення конкурентної боротьби, оскільки дана розробка є набагато дешевшою ніж закордонні аналоги.
2.	Доступність пацієнтам	Дає можливість індивідуального використання кінцевим споживачам.
3.	Мобільність	Зручний у використанні та компактний для транспортування.
4.	Безкоштовний ремонт	Безкоштовний ремонт товару в гарантійний термін.

Згідно таблиці 4.10 можна дійти висновку, що дана конструкція має ряд важливих факторів, які гарантуватимуть її конкурентоспроможність. Найважливіші з них полягають у особливості конструкції, яка передбачає вплив ультразвукового випромінювання всередині спеціального резервуара, що забезпечує легке та комфортне проведення процедури фізіотерапії, а також в доступності апарату в порівнянні із закордонними аналогами.

За визначеними факторами конкурентоспроможності (табл. 4.10) проводиться аналіз сильних та слабких сторін стартап-проекту (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін
«Ультразвукова терапевтична ванна»

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рейтинг товарів-конкурентів						
			-3	-2	-1	0	1	2	3
1.	Ціна	15					+		
2.	Доступність пацієнтам	19						+	
3.	Мобільність	18						+	
4.	Безкоштовний ремонт	13				+			

Фінальним етапом ринкового аналізу можливостей впровадження проекту є складання SWOT-аналізу (матриці аналізу сильних (Strength) та слабких (Weak) сторін, загроз (Troubles) та можливостей (Opportunities) (табл. 4.12) на основі виділених ринкових загроз та можливостей, та сильних і слабких сторін (табл. 4.11).

Перелік ринкових загроз та ринкових можливостей складається на основі аналізу факторів загроз та факторів можливостей маркетингового середовища. Ринкові загрози та ринкові можливості є наслідками (прогнозованими результатами) впливу факторів, і, на відміну від них, ще не є реалізованими на ринку та мають певну ймовірність здійснення. Наприклад: зниження доходів потенційних споживачів – фактор загрози, на основі якого можна зробити прогноз щодо посилення значущості цінового фактору при виборі товару та відповідно, – цінової конкуренції (а це вже – ринкова загроза).

Таблиця 4.12 SWOT- аналіз стартап-проекту

Сильні сторони: ціна	Слабкі сторони: залежність від поставок з-за кордону
Можливості: розповсюдження товару	Загрози: конкуренти на закордонному ринку

На основі SWOT-аналізу розробляються альтернативи ринкової поведінки (перелік заходів) для виведення стартап-проекту на ринок та орієнтовний оптимальний час їх ринкової реалізації з огляду на потенційні проекти конкурентів, що можуть бути виведені на ринок (див. табл. 4.9, аналіз потенційних конкурентів).

Визначені альтернативи аналізуються з точки зору строків та ймовірності отримання ресурсів (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту

№ п/п	Альтернатива (орієнтовний комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1.	Залучення споживачів — рекламувати товар і зацікавлювати кінцевих споживачів з метою збільшення попиту на товар.	Ймовірність висока, оскільки в разі успіху це збільшить попит на продукт серед споживачів і, відповідно, серед посередників.	1 рік
2.	Встановлення високої початкової ціни на товар та орієнтування на сегмент ринку, який готовий заплатити вищу ціну. Це забезпечить більші прибутки при з менших обсягів продажу.	Ймовірність мала через новизну продукту на ринку.	9 місяців
3.	Встановлення низької початкової ціни на товар з метою заохочення більшої кількості покупців та завоювання більшої частки ринку.	Ймовірність висока, тому що продукт має багато переваг і в поєднанні з низькою ціною він повинен створити великий попит серед покупців.	6 місяців

Базуючись на таблиці 4.13 можна зробити висновок: найбільш перспективна альтернатива – третя. Низька ціна – найпростіший спосіб досягнути великих продажів для нового продукту на ринку. Також дана альтернатива має найкоротші терміни реалізації.

4.4. Розроблення ринкової стратегії проекту

Розроблення ринкової стратегії першим кроком передбачає визначення стратегії охоплення ринку: опис цільових груп потенційних споживачів (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 Вибір цільових груп потенційних споживачів

№ п/п	Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів сприйняти продукт	Орієнтовний попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу у сегмент
1.	Приватні медичні центри	Так	45-50%	Висока	Наявні обмеження
2.	Міністерство Охорони Здоров'я України	Так	40-45%	Висока	Наявні обмеження
3.	Індивідуальні споживачі	Так	10%	Низька	Без обмежень

За результатами аналізу попит є ймовірним від приватних медичних центрів та Міністерства охорони здоров'я України. Для Міністерства основними критеріями будуть ціна та функціональність. Тоді як для приватних центрів більш важливими буде комфорт та безпека пацієнта при терапевтичному впливі.

Для роботи в обраних сегментах ринку необхідно сформувати базову стратегію розвитку (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 Визначення базової стратегії розвитку

№ п/п	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку*
1.	Проект приладу для лікування артрозів та артритів рук людини	Через виставки, конференції, публічні презентації на медичних форумах	Зручність, простота використання та ефективність	Лідерства по витратах

Наступним кроком є вибір стратегії конкурентної поведінки (табл. 4.16).

Таблиця 4.165 Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

№ п/п	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, або забирати існуючих у конкурентів?	Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару конкурента, і які?	Стратегія конкурентної поведінки*
1.	Так	Так	Ні	Стратегія лідера

На основі вимог споживачів з обраних сегментів до постачальника (стартап-компанії) та до продукту (див. табл. 4.5), а також в залежності від обраної базової стратегії розвитку (табл. 4.15) та стратегії конкурентної поведінки (табл. 4.16) розробляємо стратегію позиціонування (табл. 4.17), що полягає у формуванні ринкової позиції (комплексу асоціацій), за яким споживачі мають ідентифікувати торгівельну марку/проект.

Компанія буде представлена як фахівець у вузькій галузі. Основні акценти будуть поставлені на зручність та простоту використання приладу та його низьку вартість. Але при цьому продукт матиме конкурентну якість та ефективність лікування.

Таблиця 4.17 Визначення стратегії позиціонування

№ п/п	Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції власного стартап-проекту	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту (три ключових)
	Якість, простота, зручність, дешевизна	Розробка більш простого пристрою	Новий простий спосіб лікування рук людини	Розробка нового пристрою на базі існуючих технологій, з іншим способом проведення терапії

4.5. Розроблення маркетингової програми стартап-проекту

Першим кроком є формування маркетингової концепції товару, який отримає споживач. Для цього у табл. 4.18 потрібно підсумувати результати попереднього аналізу конкурентоспроможності товару.

Таблиця 4.68 Визначення ключових переваг концепції потенційного товару

№ п/п	Потреба	Вигода, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
	Розширення способів лікування	Дешевизна, зручність, простота	Новий спосіб проведення лікувальної терапії

Надалі розробляється трирівнева маркетингова модель товару: уточнюється ідея продукту та/або послуги, його фізичні складові, особливості процесу його надання (табл. 4.19).

Таблиця 4.197 Опис трьох рівнів моделі товару

Рівні товару	Сутність та складові		
I. Товар за задумом	Створення ультразвукового терапевтичного апарату з вбудованим резервуаром, за допомогою якого терапія проводиться шляхом занурення руки пацієнта в резервуар з рідиною.		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх /Тл/Е/Ор
	Вартість обслуговування	М	Е
	Строк безвідмовної праці	Нм	Тх
	Трудомісткість виготовлення	Нм	Тх
	Зручність управління	Нм	Тх
	Мобільність	Нм	Тх
	Продукт розробляється відповідно до дійсних стандартів, а також проводиться перевірка на якість та працездатність за допомогою існуючих норм		
	Пакування та транспортування виконується за існуючими стандартами для даної продукції		
	Марка: НТУУ «КПІ ім. І. Сікорського»		
III. Товар із підкріпленням	До продажу: можливість аналізу та усунення несправностей		
	Після продажу: можливість розробки нових та модернізації діючих фізіотерапевтичних апаратів		
За рахунок чого потенційний товар буде захищено від копіювання: патент на виріб			

Наступним кроком є визначення цінових меж, якими необхідно керуватись при встановленні ціни на потенційний товар (остаточне визначення ціни відбувається під час фінансово-економічного аналізу проекту), яке передбачає аналіз ціни на товари-аналоги або товари субституту, а також аналіз рівня доходів цільової групи споживачів (табл. 4.20). Аналіз проводиться експертним методом.

Таблиця 4.80 Визначення меж встановлення ціни

№ п/п	Рівень цін на товари-замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень доходів цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу
	100 тис. грн.	-	15 тис. грн, Державний бюджет	15 тис. грн.

Наступним кроком є визначення оптимальної системи збуту (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 Формування системи збуту

№ п/п	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
	Закупка партіями/частинами	Покривати попит споживачів, забезпечувати обслуговування, виконувати транспортування	Продаж Міністерству Охорони Здоров'я України та приватним медичним центрам.	Через внутрішній ринок

Останньою складовою маркетингової програми є розроблення концепції маркетингових комунікацій, що спирається на попередньо обрану основу для позиціонування, визначену специфіку поведінки клієнтів (табл. 4.22).

Таблиця 4.9 Концепція маркетингових комунікацій

№ п/п	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання рекламного повідомлення	Концепція рекламного звернення
	Клієнти специфічні, оскільки вони пов'язані з медициною	Виставки, конференції, особисті зустрічі, on-line консультації	Доступність пацієнтам; Комплексний підхід; Зручність використання; Мобільність	Заохотити покупців купувати даний продукт, продемонструвати переваги	Виставки, конференції, інтернет реклама

Результатом пункту 5 є ринкова (маркетингова) програма, що включає в себе концепції товару, збуту, просування та попередній аналіз можливостей ціноутворення, спирається на цінності та потреби потенційних клієнтів, конкурентні переваги ідеї, стан та динаміку ринкового середовища, в межах якого буде впроваджено проект, та відповідну обрану альтернативу ринкової поведінки.

Даний проект був представлений на конкурс стартапів VI Фестивалю інноваційних проектів «Sikorsky Challenge 2017».

Висновки до розділу IV

Провівши аналіз можна зробити висновок про високу можливість ринкової комерціалізації даного проекту у зв'язку з наявністю високого попиту споживачів на продукцію вітчизняного виробництва (оскільки вона відзначається своєю доступністю) та позитивною динамікою ринку медичного обладнання. Обмеження для входу відносно відсутні.

З огляду на конкурентну ситуацію (враховуючи низьку інтенсивність конкуренції) можна зробити висновок щодо можливості роботи на ринку. Даний апарат повинен бути простим в експлуатації, зручним у використанні та забезпечувати комплексний підхід.

Конструкція запропонованого апарату має ряд важливих факторів, які гарантуватимуть конкурентоспроможність даного проекту. Найважливіші з них полягають у особливості конструкції, яка забезпечує легке та комфортне проведення процедури фізіотерапії, а також в доступності апарату в порівнянні із закордонними аналогами.

За результатами аналізу попит є ймовірним від приватних медичних центрів та Міністерства охорони здоров'я України. Для Міністерства основними критеріями будуть ціна та функціональність. Тоді як для приватних центрів більш важливими буде комфорт та безпека пацієнта при терапевтичному впливі.

Компанія буде представлена як фахівець у вузькій галузі. Основні акценти будуть поставлені на зручність та простоту використання приладу та його низьку вартість. Але при цьому продукт матиме конкурентну якість та високу ефективність лікування.

Даний проект був представлений на конкурс стартапів VI Фестивалю інноваційних проектів «Sikorsky Challenge 2017».

Висновки

В ході виконання магістерської дисертації здійснено огляд та аналіз сучасних апаратів ультразвукової терапії, на основі чого наведена їх класифікація.

При дії ультразвуку на біологічні тканини основними факторами впливу є тепловий, механічний і фізико-хімічний, внаслідок яких відбувається підвищення проникності мембран клітин, збільшення швидкості протікання обмінних процесів, прискорення рухів коливання молекул та ін.

Враховуючи основні зміни в клітині при ультразвуковій терапії, отримано математичну модель реакції клітини на ультразвукове випромінювання, як зміну величини товщини клітинної мембрани $l(\tau)$, значення якої знаходяться в межах $6\text{нм} < l_n(\tau) < 10\text{нм}$. Значення товщини клітинної мембрани, які виходять за дані межі, вважаються руйнівними для клітини, що безпосередньо пов'язано з процесом коагуляції.

Оскільки процес прихованої коагуляції та будь-які зовнішні ознаки її прояву неможливо помітити неозброєним оком, було здійснено математичну оцінку впливу ультразвукових коливань на коагуляцію альбуміну.

Для досліджень було використано ультразвукову ванну (марки Jeken SE-7200A мобільного типу, виробник Китай) з показниками інтенсивності дії ультразвуку до $2,0\text{ Вт/см}^2$ при його впливі на свіжі, сирі яйця курячі при різних температурах контактного водного середовища та зміні часу дії ультразвукових коливань.

Проведені результати досліджень та математичного моделювання впливу ультразвуку на біологічне середовище показали, що первинні процеси прихованої стадії коагуляції альбуміну починаються після 16 хв. дії УЗ частотою 42 кГц інтенсивністю $2,0\text{ Вт/см}^2$ за температури води 41°C . Перші візуальні прояви (поява помутніння, зміна кольору та стану) явної стадії коагуляції помітні через 32 хв. впливу УЗ за тих самих умов.

В результаті проведених експериментів виявлено залежність зміни товщини мембрани від часу впливу УЗ випромінювання. Отримана залежність показує, чим

довший час впливу УЗ випромінювання, тим більше порушується цілісність клітинної мембрани, відповідно збільшується відсоток коагуляції в біологічному середовищі.

Отримані дані використані для розробки методик роботи фізіотерапевтичного апарату з системою ультразвукової ванни для лікування кінцівок рук, шляхом впливу УЗ випромінювання через рідину.

Даний проект був представлений на конкурс стартапів VI Фестивалю інноваційних проектів «Sikorsky Challenge 2017».

Список використаних джерел

1. Магнитолазероультразвуковая терапия / Научно-практические материалы / И. З. Самосюк, Н. В. Чухраев, В. Г. Мясников, Н. И. Самосюк. // Москва—Киев. – 2001. – №4. – С. 69–99.
2. Сиволап В. Д. Фізіотерапія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / В. Д. Сиволап, В. Х. Каленський. – 3.: ЗДМУ, 2014. – С. 54.
3. Апарат ультразвукової терапії Sonic-Stimu Pro UT1041 [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: <http://biomed.ua/ua/produksiya/fizioterapiya/ultrazvukovaya-terapiya/apparat-ultrazvukovoj-terapii-biomed-sonic-stimu-pro-ut1041-detail>.
4. BTL-5710 Sono [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: <https://fisk.in.ua/p32763302-btl-5710-sono.html>.
5. Аппарат для ультразвуковой терапии УЗТ-13.01Ф-Р [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: http://www.medion.kiev.ua/index.php?route=product/product&path=442_445&product_id=1435.
6. Аппарат ультразвуковой терапии Т-11 [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: <https://ua.alvi-prague.com/product/ultrasound-therapy-t-11#desc>.
7. Аппарат ультразвуковой терапии S-03 [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: <https://ua.alvi-prague.com/product/ultrasound-therapy-s-03#desc>.
8. Аппарат комбинированной терапии UE-Stimu Combo CT1022 [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: https://agrovektor.com/physical_product/658620-apparat-kombinirovannoy-terapii-ue-stimu-combo-ct1022.html.
9. Васько А. П. Экспрес-метод оцінки інтенсивності ультразвукових коливань при фізіотерапії / Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів // матеріали міжнар. наук.-техн. конф. 7-9 листопада 2016 р.– Кременчук – 2016. – С.67.
10. Терещенко М. Ф., Васько А. П. Адаптивні ультразвукові терапевтичні апарати // XV Міжнародна науково-технічна конференція “Фізичні процеси та поля

технічних і біологічних об'єктів»: матеріали конференції.- Кременчук: КрНУ, 2016.- 180с, С.91-92

11. Васько А. П. Нові матеріали та технології ультразвукових датчиків у фізіотерапевтичній апаратурі / Актуальні задачі сучасних технологій: збірник тез доповідей міжнар. наук.-техн. конф. молодих учених та студентів 17-18 листопада 2016 р. – Тернопіль – ТНТУ, 2016. – С. 134.

12. Васько А. П., Терещенко Н. Ф. Способ измерения параметров интенсивности ультразвуковых колебаний при физиотерапии / Новые направления развития приборостроения // Материалы 10-й Международной научно-технической конф. молодых ученых и студ. 26-28 апреля 2017 г. в 2 томах/ Минск, БНТУ, 2017,- Том 1. С. 21

13. Пат. 116160 Україна, МПК А61N1/00, А61N7/00, А61N23/00. Спосіб контролю та вимірювання параметрів ультразвукового випромінювання / Терещенко М. Ф., Васько А. П., Яковенко І. О., Паткевич О. І. - № u201611819; заявл. 22.11.2016; опубл. 10.05.2017.

14. Терещенко М.Ф Оцінка впливу ультразвукового випромінювання на коагуляцію альбуміну / Терещенко М. Ф., Васько А. П., Чухраєв М.В., Шевченко В.В.//Вісник НТУУ «КПІ»: Серія приладобудування, Вип. 55(1)/ 2018 ,– С.132-137 **(фахове видання)**

15. Чиркин В. А. Биохимические механизмы терапевтического действия ультразвука // Вопросы физиотерапии, курортологии и реабилитации.- Мн., 1976.- с.170-171.

16. Применение ультразвука в медицине: Физические основы / Пер. с англ. под ред. Хилла.- М.: Мир, 1989.- 568 с.

17. Kyrylova, A., Tereshchenko, N., (2011) Estimation of ultrasound influence on biological tissue. XIII International PhD Workshop OWD 2011, Conference Archives PTETIS, (pp. 319—323). Wisla.

18. Филипович Ю. Б. Основы биохимии: учебный посібник / Филипович Ю. Б.- М.: Агар, 1999. - 512 с.

19. Терещенко М. Ф. Принципи побудови сучасних ультразвукових терапевтичних апаратів / М. Ф. Терещенко, А. В. Кирилова // Вісник НТУУ «КПІ». – 2010. - №40. – С.136-143.
20. Давыдов А. С. Биология и квантовая механика. – К.: Наук. думка, 1979.– 296 с.
21. Костюк П. Г. Биофизика. – К.: Высш. шк., 1988. – 504 с.
22. Терещенко М.Ф. Оцінка впливу ультразвукового сигналу на біологічні тканини / Терещенко М.Ф., Кирилова А.В. // Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування.-2010.-№39 .-С. 130-136.
23. Вироби медичні електричні. Частина 2-5. Додаткові вимоги щодо безпеки апаратів ультразвукової фізіотерапії (EN 60601-2-5:2000, IDT): ДСТУ EN 60601-2-5:2015. – [Чинний від 2016-01-01]. – К.: ДП “УкрНДНЦ”, 2016. – 7 ст. – (Національний стандарт України).
24. Губський Ю. І. Біологічна хімія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508с.
25. Матвієнко С.М. Підвищення точності вимірювання теплопровідності рідин методом прямого підігріву термістора / Матвієнко С.М., Вислоух С.П. // Наукові вісті НТУУ “КПІ”. – 2016. – № 6. – С. 85–93.
26. Терещенко М. Ф. Дослідження параметрів впливу ультразвукового сигналу на біологічні структури / М. Ф. Терещенко, А. В. Кирилова // Вісник НТУУ «КПІ». Серія Приладобудування. – 2011. – №41. – С. 152-161.
27. Иннервация суставов нижних конечностей / В. Н. Андриеш, Н. М. Фрунташ, Г. В. Винченко и др.// Издательство МАКО, Тирасполь, 1996. – 130 с.
28. Терещенко М.Ф. Вплив ультразвуку терапевтичних інтенсивностей на кластерну структуру дистильованої води // Терещенко М.Ф., Кравченко А.Ю., Чухраєв М.В. , Кудрянцева А.Ю. // Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування. - 2016. -Вип.51(1).- С.126 -131.
29. Терещенко М.Ф., Кирилова А.В. Принципи побудови сучасних ультразвукових терапевтичних апаратів // Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування. - 2010. -Вип.40.- С.136 -143.

30. Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: монографія / Терещенко М.Ф. Тимчик Г. С., Чухраєв М.В. Кравченко АЮ. - Київ.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2018. -184 с.
31. Хвороби системи крові у дітей / Г.С.Сенаторова, О.В.Ніколаєва, Н.І.Макеєва та ін. – Харків: ХНМУ, 2012. – 132 с.
32. Коагулограма на автоматичному аналізаторі [Електронний ресурс] / – Режим доступу до ресурсу: <https://dila.ua/labdir/279.html>.
33. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 784 с.