

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
ФАКУЛЬТЕТ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ
КАФЕДРА БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ**

«На правах рукопису»
УДК 616-71

До захисту допущено:
Завідувач кафедри
_____ Владиславу ШЛИКОВУ
«__» _____ 20__ р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

за освітньо-професійною програмою «Медична інженерія»

зі спеціальності 163 «Біомедична інженерія»

**на тему: «Комп'ютерне моделювання впливу електромагнітного
опромінення з дипольним аплікатором та аналіз параметрів медичних
зображень саркоми-45»**

Виконала:

студентка VI курсу, групи БМ-21мп
Матвейчук Карина Сергіївна _____

Науковий керівник:

асист. кафедри БМІ
Орел Валерій Бінгович _____

Консультант з розділу

«Експериментальна валідація комп'ютерної моделі»:
проф. кафедри БМІ, д.б.н.
Орел Валерій Еммануїлович _____

Нормоконтролер:

Інженер 1 категорії
Андреєв Петро Іванович _____

Рецензент:

асист. кафедри ББЗЛ
Сніцар Євген Вікторович _____

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

Студентка _____

Київ – 2024 року

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра біомедичної інженерії

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 163 «Біомедична інженерія»

Освітньо-професійна програма «Медична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Владиславу ШЛИКОВУ

«__» _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту

Матвейчук Карина Сергіївна

1. Тема дисертації «Комп'ютерне моделювання впливу електромагнітного опромінення з дипольним аплікатором та аналіз параметрів медичних зображень саркоми-45», науковий керівник дисертації Орел Валерій Бінгович, асист. кафедри БМІ, затверджені наказом по університету від «06» листопада 2023 р. № 5161-с.
2. Термін подання студентом дисертації 5 січня 2024 року.
3. Об'єкт дослідження – вплив електромагнітного випромінювання на злоякісну пухлину – саркому.
4. Вихідні дані: апарат для короткохвильової магнітотерапії «Магнітерм» ГРИС.941526.008 (Радмір. Україна) з петльовим аплікатором, методи візуалізації біологічних об'єктів: ультразвукова еластографія та МРТ, методи комп'ютерного аналізу медичних зображень, а також методи комп'ютерного планування у програмі Comsol Multiphysics 5.6.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити:
 - 1) огляд науково-патентної літератури терапевтичного обладнання для електромагнітного опромінення злоякісних пухлин;

- 2) підбір параметрів та вибір модулів для побудови моделі в програмному забезпеченні Comsol Multiphysics 5.6;
 - 3) комп'ютерний аналіз жорсткості та гетерогенності саркоми-45 на ультразвукових еластограмах;
 - 4) комп'ютерний аналіз яскравості та гетерогенності саркоми-45 на МРТ-зрізах;
 - 5) розробка стартап-проєкту, пов'язаного з темою роботи.
6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу презентація у програмному забезпеченні MS Power Point.
7. Орієнтовний перелік публікацій: 2 тези доповідей і 1 стаття.
8. Консультанти розділів дисертації*

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Експериментальна валідація комп'ютерної моделі	Орел В. Е., проф. кафедри БМІ		

9. Дата видачі завдання 1 березня 2023 року.

Календарний план

№	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Аналіз літератури за темою роботи	1 березня – 1 квітня	Виконано
2	Опис приладу для проведення радіочастотної помірної гіпертермії	1 квітня – 19 травня	Виконано
3	Побудова комп'ютерної моделі у програмному середовищі Comsol Multiphysics 5.6	20 червня – 30 вересня	Виконано
4	Комп'ютерний аналіз жорсткості та гетерогенності злоякісної пухлини на ультразвукових еластограмах	5 серпня – 16 жовтня	Виконано
5	Комп'ютерний аналіз яскравості та гетерогенності злоякісної пухлини на МРТ-зрізах	2 листопада – 20 грудня	Виконано
6	Розробка стартап-проєкту, пов'язаного з темою роботи	20 листопада – 28 грудня	Виконано
7	Оформлення магістерської дисертації та супровідних документів	14 – 30 грудня	Виконано

Студентка

Карина МАТВЕЙЧУК

Науковий керівник

Валерій ОРЕЛ

* У випадку наявності консультантів.

РЕФЕРАТ

Тема магістерської дисертації: «Комп'ютерне моделювання впливу електромагнітного опромінення з дипольним аплікатором та аналіз параметрів медичних зображень саркоми-45».

Обсяг роботи становить 90 сторінок, міститься 25 ілюстрацій, 36 таблиць. Загалом опрацьовано 59 джерел.

Актуальність: саркома – це злоякісне новоутворення, що призводить до одного з найвищих ризиків втрати працездатності та інвалідизації населення серед усіх інших видів злоякісних пухлин. До одного з ефективних методів лікування відносять радіочастотну помірну гіпертермію. Але однією з ключових проблем, що постає при проведенні даної процедури, – це планування розподілу електромагнітного опромінення у пухлині та оточуючих тканинах. Адже під час проведення гіпертермії може виникати нагрів, який перевищує 42°C, що призводить до збільшення резистентності злоякісних пухлин та вірогідності виникнення побічних ефектів в здорових тканинах. Натомість створення комп'ютерної моделі, яка відображає фізичні явища та демонструє необхідні параметри при проведенні процедури, може оптимізувати цю задачу і покращити прогноз пацієнту.

Мета: комп'ютерне моделювання помірної гіпертермії під дією електромагнітного опромінення з дипольним аплікатором та аналіз медичних зображень саркоми-45.

Завдання:

- 1) огляд літератури щодо впливу неіонізуючого електромагнітного випромінювання на біологічні об'єкти та формування опису принципу роботи апарату для проведення радіочастотної гіпертермії;
- 2) підбір параметрів та вибір модулів для побудови моделі в програмному забезпеченні Comsol Multiphysics 5.6;

- 3) комп'ютерне моделювання в програмному середовищі Comsol Multiphysics 5.6 дії електромагнітного випромінювання на біологічні тканини;
- 4) комп'ютерний аналіз жорсткості та гетерогенності саркоми-45 на ультразвукових еластограмах;
- 5) комп'ютерний аналіз яскравості та гетерогенності саркоми-45 на МРТ-зрізах;
- 6) розробка стартап-проєкту, пов'язаного з темою магістерської дисертації.

Робота виконана згідно з виданого завдання в рамках науково-дослідної роботи ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України «Розробити методику протипухлинної терапії первинних злоякісних пухлин кісток, засновану на магнітохімічній технології з використанням наноконструкцій. ВН.14.01.07.204-23» на основі Угоди про співпрацю між ДНП «Національний інститут раку» та Національним технічним університетом України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Ключові слова: електромагнітне випромінювання (ЕМВ), радіочастотна гіпертермія, моделювання в середовищі Comsol Multiphysics, ультразвукова еластографія, МРТ, саркома-45.

ABSTRACT

Theme of master's thesis: «Computer modeling of the impact of electromagnetic radiation with a dipole applicator and analysis of parameters of medical images of sarcoma-45».

The volume of thesis is 90 pages, contains 25 illustrations, 36 tables. In total 59 sources were processed.

The relevance of the topic: sarcoma is a malignant neoplasm, which leads to one of the highest risks of loss of work capacity and disability for the population among all other types of malignant tumors. Radiofrequency-moderate hyperthermia is one of the most effective methods of treatment. However, one of the key problems that arises during this procedure is planning the distribution of electromagnetic radiation in the tumor and surrounding tissues. After all, during hyperthermia, heating that exceeds 42°C can occur, which leads to an increase in the resistance of malignant tumors and the likelihood of side effects in healthy tissues. Instead, the creation of a computer model that reflects the physical phenomena and demonstrates the necessary parameters during the procedure can optimize this task and improve the patient's prognosis.

Purpose: computer modeling of moderate hyperthermia under the influence of electromagnetic radiation with a dipole applicator and analysis of medical images of sarcoma-45.

Tasks:

- 1) a review of the literature on the impact of non-ionizing electromagnetic radiation on biological objects and the formation of a description of the principle of operation of the apparatus for conducting radiofrequency hyperthermia;
- 2) selection of parameters and modules for creating a model in Comsol Multiphysics 5.6 software;
- 3) computer modeling in the Comsol Multiphysics 5.6 software environment of the effects of electromagnetic radiation on biological tissues;

- 4) computer analysis of stiffness and heterogeneity of sarcoma-45 on ultrasound elastograms;
- 5) computer analysis of brightness and heterogeneity of sarcoma-45 on MRI scans;
- 6) development of a startup project related to the topic of the master's thesis.

Keywords: electromagnetic radiation (EMR), radiofrequency hyperthermia, modeling in the Comsol Multiphysics environment, ultrasound elastography, MRI, sarcoma-45.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	10
ВСТУП.....	11
РОЗДІЛ 1. ВИКОРИСТАННЯ НЕІОНІЗУЮЧОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В МЕДИЧНИХ ЦІЛЯХ	13
1.1. Аналіз наукової та патентної літератури щодо впливу неіонізуючого електромагнітного опромінення на біологічні об'єкти.....	13
1.2. Опис принципу роботи апарату для помірної РЧ-гіпертермії з петльовим аплікатором.....	15
1.3. Фізико-технічний принцип роботи дипольного аплікатора	18
Висновки до розділу 1	27
РОЗДІЛ 2. СТВОРЕННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОДЕЛІ В ПРОГРАМНОМУ СЕРЕДОВИЩІ COMSOL MULTIPHYSICS.....	28
2.1. Чисельний метод, на якому базується побудова комп'ютерної моделі	28
2.2. Підбір параметрів та модулів для створення моделі в програмному середовищі Comsol Multiphysics.....	30
2.3. Побудова моделі в середовищі Comsol Multiphysics.....	33
2.4. Результати моделювання.....	37
Висновки до розділу 2	41
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ВАЛІДАЦІЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОДЕЛІ..	42
3.1. Проведення експериментального дослідження для підтвердження ефективності роботи комп'ютерної моделі впливу ЕМП на піддослідних тваринах	42
3.2. Фізичні принципи методу ультразвукової еластографії.....	44
3.2.1. Комп'ютерний аналіз ультразвукових еластограм злоякісної пухлини саркоми-45	50
3.2.2. Комп'ютерний аналіз гетерогенності саркоми-45 на ультразвукових еластограмах	52
3.3. Фізико-технічні характеристики магнітно-резонансної томографії.....	55
3.3.1. Комп'ютерний аналіз яскравості МРТ-зрізів злоякісної пухлини саркоми-45	62
3.3.2. Комп'ютерний аналіз гетерогенності МРТ-зрізів злоякісної пухлини саркоми-45	64

Висновки до розділу 3	67
РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЄКТУ	69
4.1. Комерціалізація ідеї через стартап-проект.....	69
4.2. Технологічна ревізія ідеї проекту.....	72
4.3. Дослідження ринку для запуску стартап-проекту	73
4.4. Формування плану дій для виходу проекту на ринок	78
4.5. Організація збуту стартап-проекту на ринку	80
Висновки до розділу 4	82
ВИСНОВКИ.....	83
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	85

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

PDW SPAIR	– зважена протонна щільність, зображення з придушенням жиру
T1-33	– T1-зважене зображення
T2-33	– T2-зважене зображення
TE	– час відлуння
TR	– час повторення
АЦП	– аналогово-цифровий перетворювач
АФК	– активні форми кисню
ВЧ	– високочастотний
ДПН НІР	– державне некомерційне підприємство Національний інститут раку
ДРЧП	– диференціальні рівняння з частинним похідними
ЕМ	– електромагнітний
ЕМВ	– електромагнітне випромінювання
ЕМП	– електромагнітне поле
ЕО	– електромагнітне опромінення
ЕОМ	– електронно-обчислювальна машина
ЕРС	– електрорушійна сила
МГЕ	– метод граничних елементів
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МСЕ	– метод скінчених елементів
ПЗК	– пристрій для здійснення захисту та керування
ПКМ	– позаклітинний матрикс
ПКУ	– пристрій для здійснення контролю і управління
ПУР	– пристрій для узгодження роботи апарату
РЧ	– радіочастотний
УЗД	– ультразвукове дослідження
УЗЕ	– ультразвукова еластографія
ЯМР	– ядро-магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність даної теми полягає у тому, що саркоми призводять до одного з найвищих ризиків втрати працездатності та інвалідизації населення серед усіх інших видів злоякісних пухлин [1]. Їхня основна характеристика і відмінність від ракових новоутворень – це походження зі сполучної тканини, тобто з м'язової, кісткової, хрящової тканин або утворення навіть на стінках кровоносних і лімфатичних судин [2]. Найчастіше зафіксовані випадки ураження саме нижніх кінцівок і, на жаль, дане захворювання більше, ніж в 50% призводить до летальних випадків [1].

До одного з ефективних методів лікування відносять радіочастотну помірну гіпертермію (часто поєднують з іншими методами лікування як хіміотерапією, хірургічним втручанням та променевою терапією) [3, 4]. Але однією з ключових проблем, що постає при призначенні гіпертермії онкологічним пацієнтам, – це правильний розрахунок дози, тривалості, інтенсивності та умов електромагнітного опромінення. Адже під час проведення процедури може виникати нагрів, який перевищує 42°C, що призводить до збільшення резистентності злоякісних пухлин та вірогідності виникнення побічних ефектів в здорових тканинах, які оточують новоутворення [3]. Натомість створення комп'ютерної моделі, яка відображає фізичні явища та демонструє необхідні параметри при проведенні процедури, може оптимізувати цю задачу для лікаря, пришвидшити хід лікування і покращити прогноз пацієнту.

Тому так важливо вченим, біомедичним інженерам та лікарям направляти сумісні зусилля на реалізацію комп'ютерного автоматизованого моделювання вихідних процесів, фізичних реакцій, що відбуваються в біологічних тканинах, під дією електромагнітного випромінювання радіочастотного діапазону.

Тема роботи: комп'ютерне моделювання впливу електромагнітного опромінення з дипольним аплікатором та аналіз параметрів медичних зображень саркоми-45.

Об'єкт дослідження: вплив електромагнітного випромінення на злоякісну пухлину – саркому.

Предмет дослідження: вплив неіонізуючого електромагнітного випромінення на злоякісну пухлину і оцінка зміни жорсткості та гетерогенності ультразвукових еластограм, а також МРТ-зрізів саркоми-45.

Мета роботи: комп'ютерне моделювання помірної гіпертермії під дією електромагнітного опромінення з дипольним аплікатором та аналіз медичних зображень саркоми-45.

Для досягнення поставленої мети було сформовано наступні **задачі:**

1) огляд літератури щодо впливу неіонізуючого електромагнітного випромінювання на біологічні об'єкти та формування опису принципу роботи апарату для проведення радіочастотної гіпертермії;

2) підбір параметрів та вибір модулів для побудови моделі в програмному забезпеченні Comsol Multiphysics 5.6;

3) комп'ютерне моделювання в програмному середовищі Comsol Multiphysics 5.6 дії електромагнітного випромінювання на біологічні тканини;

4) комп'ютерний аналіз жорсткості та гетерогенності саркоми-45 на ультразвукових еластограмах;

5) комп'ютерний аналіз яскравості та гетерогенності саркоми-45 на МРТ-знімках;

6) розробка стартап-проєкту, пов'язаного з темою магістерської дисертації.

Новизна отриманих результатів. Дана робота містить комп'ютерну модель дії неіонізуючого електромагнітного поля з дипольним аплікатором та оцінку його впливу на зміни жорсткості та гетерогенності ультразвукових зображень і МРТ-зрізів злоякісної пухлини саркоми-45.

РОЗДІЛ 1

ВИКОРИСТАННЯ НЕІОНІЗУЮЧОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В МЕДИЧНИХ ЦІЛЯХ

1.1. Аналіз наукової та патентної літератури щодо впливу неіонізуючого електромагнітного опромінення на біологічні об'єкти

Неіонізуюче електромагнітне випромінювання (ЕМВ) віднайшло своє унікальне застосування в медицині, як з метою діагностики, так і лікування. За означенням це досить низькоенергетичне випромінювання, у якого занадто мало енергії для іонізації атомів чи молекул [5–9]. Неіонізуюче випромінювання включає в себе електромагнітні поля (ЕМП) із довжиною хвилі від 100 нм до 10 км (рис. 1.1.1) [7]. Такий широкий діапазон частот охоплює ультрафіолетове та видиме світло, інфрачервоне випромінювання, міліметрові хвилі, радіочастотні поля, низькочастотні електромагнітні поля [9].

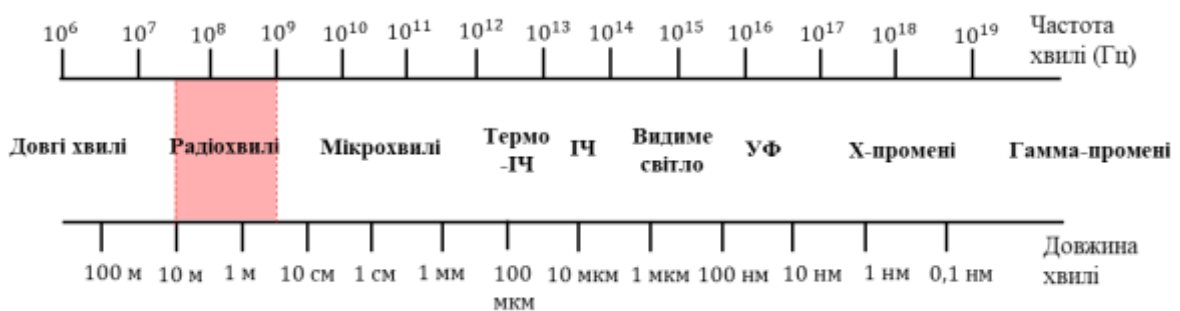


Рисунок 1.1.1 – Спектр електромагнітного випромінювання []

Медичне застосування саме радіочастотної (РЧ) енергії у формі електромагнітних хвиль (радіохвиль) або електричного струму існує вже понад 125 років [6, 8]. Для того, щоб розуміти, чому саме в питанні лікування злоякісних новоутворень вчених і лікарів так цікавить використання неіонізуючого ЕМВ в РЧ діапазоні, варто розглянути його характеристики й особливості впливу на клітини та їх біологічні структури.

ЕМВ утворюється поєднаною активністю змінного електричного струму і магнітного поля, які поширюються в просторі у вигляді потоку малих порцій

(квантів) енергії, що називається фотонами [6, 7]. Електромагнітні хвилі подібно до механічних хвиль характеризується частотою (f), швидкістю (v) поширення в середовищі, періодом коливання (T) і довжиною хвилі (l) [6]. Рух електромагнітного променя у вакуумі відбувається зі сталою швидкістю ($c = 3 \cdot 10^8$ м/с). При перетині різних середовищ швидкість ЕМВ змінюється, проте частота залишається сталою величиною. Натомість поділ (дисперсність) залежить від густини доквілля. Тому спостерігається сповільнення електромагнітної хвилі при проходженні через газоподібне, рідке або тверде середовище. Швидкість ЕМВ є прямо пропорційною величиною до його частоти та довжини хвилі. Чим вища частота, тим менша довжина хвилі, і навпаки, чим нижча частота, тим довшою є випромінювана хвиля.

Вплив ЕМП на біологічні структури залежить від частоти та потужності випромінювання, періоду часу та умов опромінювання [5]. Даний вплив можна кількісно оцінити за допомогою підрахунку поглинутої біологічними тканинами електромагнітної енергії, W , Вт, або питомої енергії, що поглинається W_p , Вт/кг [9].

Неіонізуюче ЕМВ впливає на коливання вільних електронів та іонів, а також на обертання полярних молекул, що призводить до змін у структурі мембрани та проникності через термічні та нетеплові (окисно-відновні) ефекти [10, 11]. Збудження виникає тому, що неіонізуюче ЕМВ має лише достатню для цього енергію, тобто перехід електрона у вищий енергетичний стан замість генерації заряджених іонів під час руху через речовину не спостерігається.

Така система поглядів щодо ЕМП і «реакція клітинного стресу» була вперше згадана Мартіном Бланком щодо впливу неіонізуючого випромінювання на функції клітин [5]. Він продемонстрував, що під дією електромагнітного опромінення (ЕО) порушується рівновага між утворенням активних форм кисню (АФК) і здатністю антиоксидантної системи їх нейтралізувати. Через що виникає окислювальний стрес. Цей стан є небезпечним для клітин, адже під час нього відбувається окиснення білкових структур, ліпідів, а також ДНК. Тож, окислювальний стрес може стати причиною пошкодження ДНК, наприклад призвести до одноланцюгових або дволанцюгових розривів і зшивання, що стає прямим шляхом

до розвитку апоптозу [5, 7]. Тож, вплив ЕМВ може запускати процеси у клітинах, які призводять до їх загибелі. Саме цю властивість взаємодії електромагнітних хвиль і біологічних організмів активно використовують для терапії онкологічних захворювань.

1.2. Опис принципу роботи апарату для помірної РЧ-гіпертермії з петльовим аплікатором

Для реалізації впливу неіонізуючого ЕМВ на біологічні об'єкти з метою здійснення лікувального ефекту онкологічних захворювань використовують апарати для помірної РЧ-гіпертермії [8]. Розглянемо принцип роботи такого приладу на прикладі апарату для короткохвильової магнітотерапії «Магнітерм» ГРИС.941526.008 (Радмір. Україна). Даний пристрій створений для проведення терапії відповідно до запропонованих методик лікування онкологічних захворювань, розробленими кваліфікованими фахівцями державного некомерційного підприємства Національного інституту раку (ДПН НІР, Київ) [12, 13]. Його характеристики наведені в таблиці 1.2.1.

Таблиця 1.2.1 - Технічні характеристики апарату для помірної радіочастотної гіпертермії з петльовим аплікатором «Магнітерм» ГРИС.941526.008 [12]

Діапазони	Значення вихідної потужності	Норма
Допустимі границі потужності на виході приладу (навантаження – 50 Ом)		
Діапазон I	80 Вт	5 – 50 Вт
	200 Вт	
Діапазон II	80 Вт	20 – 40 Вт
	200 Вт	20 – 100 Вт
Діапазон III	80 Вт	40 – 80 Вт
	200 Вт	40 – 200 Вт
<i>Примітка.</i> Допускається відхилення вихідної потужності від норми не більше $\pm 20\%$.		

Ефективність лікування досягається за допомогою впливу на хворого магнітної складової короткохвильового ЕМП, що здатна сприяти виникненню теплових та електрохімічних явищ у біологічних тканинах, що, в свою чергу, призводить до налагодження балансу електролітів та деполаризації клітинних мембран [12, 14].

Склад апарату для проведення помірної магнітотерапії «Магнітерм» формують наступні елементи:

- високочастотний генератор ГРИС.431112.015;
- пристрій для здійснення контролю та управління ГРИС.467444.028 (ПКУ);
- джерела живлення RD-65 та SE-600-48;
- пристрій для узгодження роботи апарату ГРИС.468567.001 (ПУР);
- аплікатори ГРИС.943139.022 та ГРИС.943139.022-01;
- штатив ГРИС.301553.021;
- вентилятор РМВ1212;
- ізолювальний трансформатор ТА289-220-50к;
- пристрій для здійснення захисту та керування (ПЗК);
- мережевий фільтр.

Взаємозв'язки всіх елементів апарату відображені на рисунку 1.2.1.

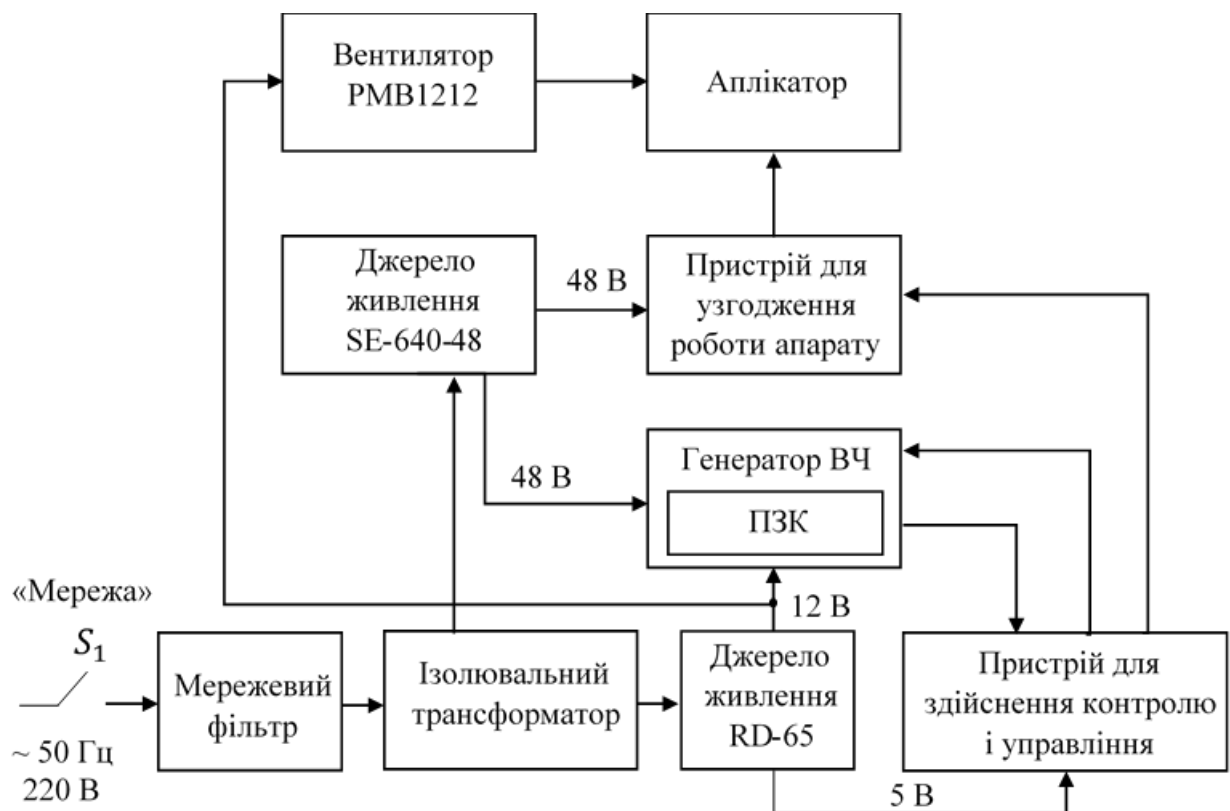


Рисунок 1.2.1 – Структурна схема апарату «Магнітерм» [12]

При підключенні апарату до мережі через перемикач S_1 відбувається подача напруги (50 Гц або 220 В), яка прямує до джерел живлення SE-600-48 та RD-65 через мережевий фільтр та ізолювальний трансформатор. Джерело RD-65 слугує для живлення таких елементів схеми: ПКУ (стала напруга +5 В) та високочастотний генератор (стабілізаційна напруга 12 В) і вентилятор, що слугує для охолодження аплікаторів під час їх тривалого використання. Далі високочастотний генератор передає напругу 12 В на ПЗК. Натомість з джерела живлення SE-600-48 вона переходить на високочастотний генератор та узгоджувальний пристрій (48 В). Загальна інформація, що сигналізує про генерування напруги живлення, значення потужності на виході апарату, про рівні падаючої та відбитої потужностей, відображається на ПКУ. Даний прилад створює сигнали широтно-імпульсної модуляції (ШІМ-сигнали), які передаються на високочастотний генератор для здійснення управління рівнем потужності, а також на ПУР для узгодження роботи аплікатора та генератора. Відомості про перебіг сеансу лікування та вихідну потужність можна відслідковувати за допомогою ПКУ.

Один із ключових елементів роботи даного апарату для проведення короткохвильової магнітотерапії «Магнітерм» є аплікатори (рис. 1.2.2 і 1.2.3) [12]. Їх функція полягає у передачі енергії ($f = 42$ МГц), випромінюваної електромагнітними хвилями, від генератора високочастотної потужності до біологічної тканини [14]. Як наслідок, у ділянці, яку оточує петльовий аплікатор, спостерігається підвищення температури до 42°C [12, 13].

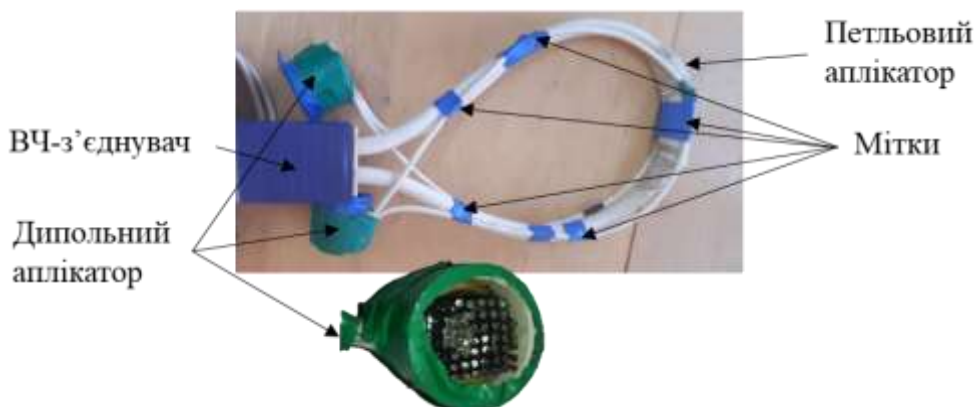


Рисунок 1.2.2 – Фото дипольного аплікатора, що був задіяний під час проведення дослідження з впливу ЕМВ на біологічні тканини

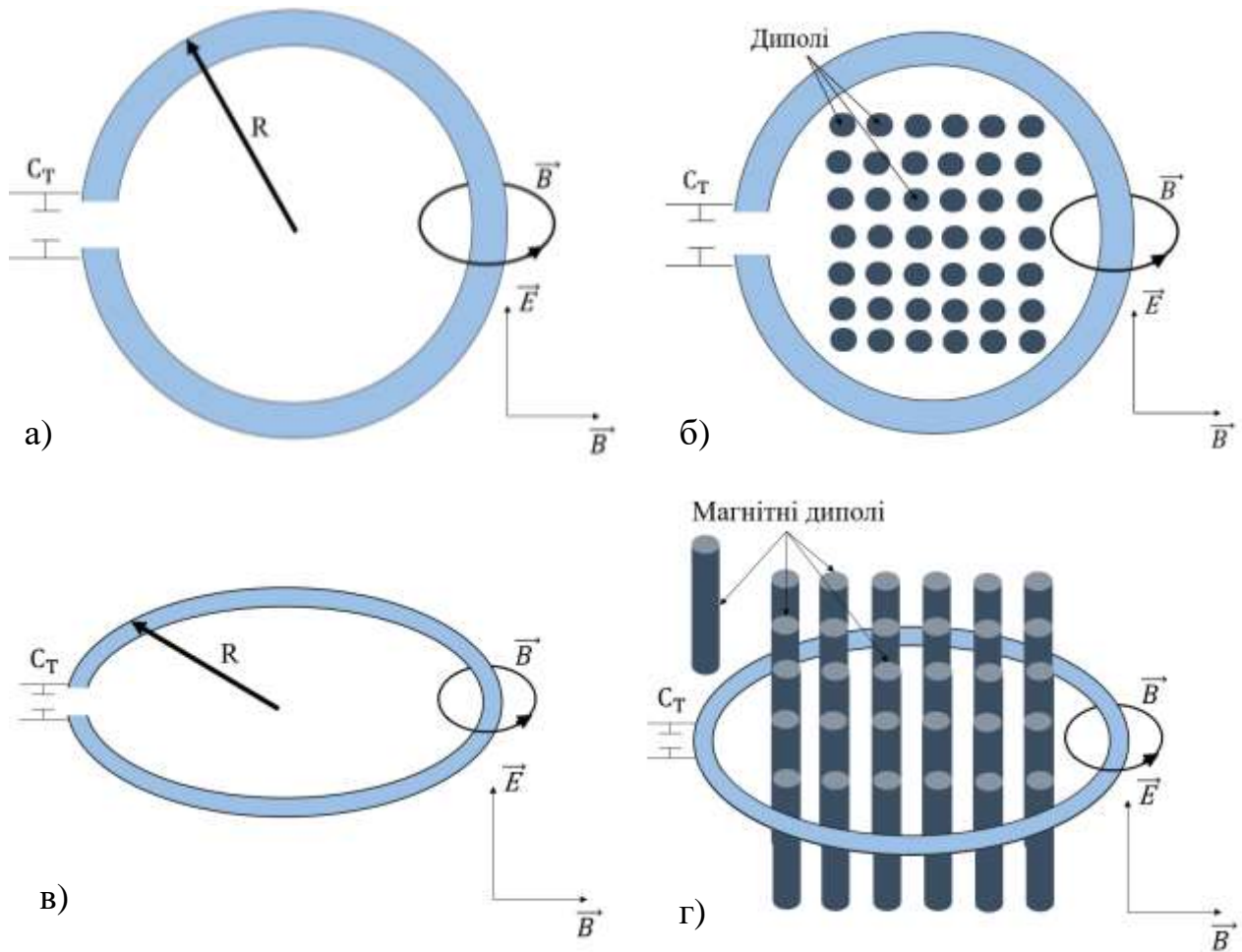


Рисунок 1.2.3 – Схематичне зображення аплікаторів, вид згори: а) петльовий аплікатор і б) петльовий аплікатора з диполями; вид збоку: в) петльовий аплікатор і г) петльовий аплікатор у поєднанні з диполями

Саме характеристики аплікаторів визначають ефективність лікування і є об'єктом комп'ютерного моделювання впливу ЕМВ на біологічні тканини, тож розглянемо їх більш детально у наступному підрозділі.

1.3. Фізико-технічний принцип роботи дипольного аплікатора

Петльовий аплікатор представлений маленькою круглою рамковою антеною. Це компактна антена, що складається з петлі або котушки дроту чи іншого електричного провідника, і забезпечує виняткову спрямованість та ефективність у невеликому просторі [15]. Інколи для позначення такого типу антени

використовують назву – подвійна дипольна або магнітна антена [15, 16]. Вони мають периметр, менший за половину робочої довжини хвилі, тобто хвилі знаходяться в ближній зоні (рис. 1.3.1), низький опір випромінюванню і високий індуктивний опір.

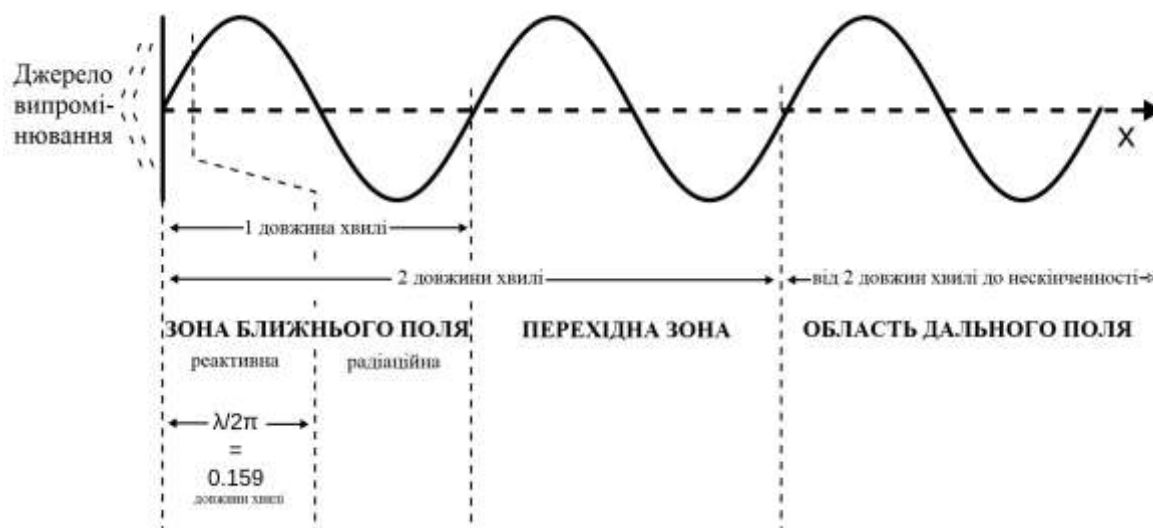


Рисунок 1.3.1 – Ділянки поля антени [15]

В аплікатора наявний налаштовуваний конденсатор, який під'єднується до кінців петлі, щоб створити резонансний контур. А фізичний принцип ЕМВ дипольного аплікатора полягає у тому, що він, на противагу традиційним, працює, вловлюючи та резонуючи компонент магнітного поля електромагнітних хвиль [16]. Враховуючи той факт, що петля складає десяту частину довжини хвилі, струм у будь-який момент є майже постійним по всьому колу петлі. А магнітне поле буде перпендикулярним до всієї петлі, по якій тече струм [15].

Як було зазначено вище електромагнітні хвилі, випромінювані магнітно-дипольним аплікатором, знаходяться у ближньому полі, яке, у свою чергу, поділяється на дві зони: реактивне та радіаційне ближнє поле (рис. 1.3.1). Реактивне ближнє поле – це найближче розташована область до аплікатора, де енергія акумулюється в електричних і магнітних полях ($\approx 1/6$ довжини хвилі найближчої поверхні аплікатора) [15]. Радіаційне ближнє поле – це зона, де відбувається передача енергії від аплікатора до навколишнього середовища. Взаємодія із оточуючим простором (наприклад з людським тілом) може сприяти відхиленню

енергії назад до джерела, що живить петльовий аплікатор, таке явище спостерігається в реактивному ближньому полі. Зауважимо, що електромагнітні хвилі в ближньому полі ще не повністю сформовані, а електричне та магнітне поля не синхронізовані, проте вони мають напрямок [15, 16]. Тому в області, близько розташованої до аплікатора, неможливо побудувати діаграму спрямованості, яка характеризується пелюстками випромінювання. Натомість рисунок 1.3.2 демонструє таку діаграму для дальнього поля.

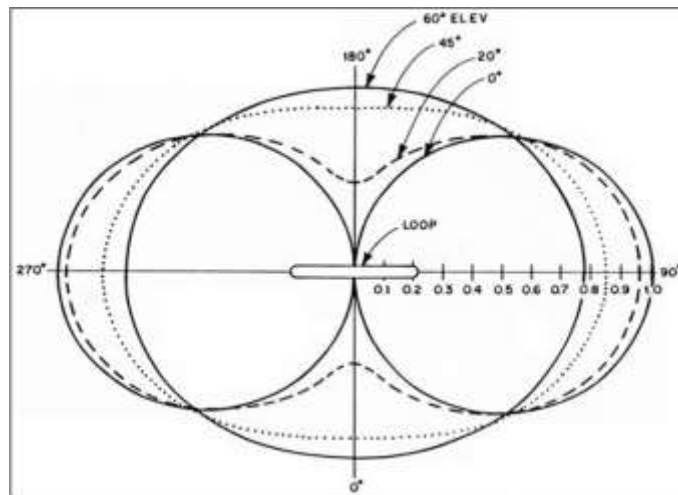


Рисунок 1.3.2 – Діаграма спрямованості дипольного аплікатора для різних кутів петлі (дотична лінія під кутом 0° вказує на вертикальну поляризацію, а лінія з 90° – на горизонтальну поляризацію) [16]

Розглянемо основні параметри петльового аплікатора [17]:

1. Індуктивність визначається за формулою:

$$L_H = \frac{D^2 N^2}{L + 0,45D}, \quad [\text{мкГн}] \quad (1.3.1)$$

де D – діаметр аплікатора [см], L – довжина аплікатора [см], N – кількість витків петлі.

2. Реактивний опір X_l при резонансі можна вирахувати за формулою:

$$X_l = 2\pi f L_H, \quad [\text{Ом}] \quad (1.3.2)$$

де f – робоча частота аплікатора [Гц].

3. Радіаційна стійкість. Для багатоконтурних аплікаторів стійкість до випромінювання становить:

$$R_r = \pi 10^4 \left(\frac{NA}{\lambda^2} \right)^2, \quad [\text{Ом}] \quad (1.3.3)$$

де A – площа пельового аплікатора [м^2], N – кількість витків, λ – довжина хвилі частоти, на якій відбувається розрахунок $\lambda = \frac{300}{f}$ [м].

4. Опір втрат аплікатора за N витків визначимо наступним чином:

$$R_L = \frac{Na}{b} R_S \left(\frac{R_p}{R_0} + 1 \right), \quad [\text{Ом}] \quad (1.3.4)$$

де a – радіус петлі [м], b – радіус дроту [м], R_S – поверхневий опір провідника, R_p – омічний опір на одиницю довжини, обумовлений ефектом близькості, R_0 – омічний опір скін-ефекту на одиницю довжини. Три останні компоненти формули можна підрахувати за допомогою таких співвідношень:

$$R_S = \sqrt{\frac{\omega \mu_0}{2\sigma}}, \quad (1.3.5)$$

$$\frac{R_p}{R_0} = 0,7, \quad (1.3.6)$$

$$R_0 = \frac{NR_S}{2\pi b}. \quad (1.3.7)$$

де ω – кутова частота [рад/с], σ – провідність [$\text{Ом} \cdot \text{м}^{-1}$], μ_0 – магнітна стала, що чисельно дорівнює $4\pi \cdot 10^{-7}$ [Гн/м], d – діаметр провідника [м].

Нижче наведено порівняльну таблицю 1.3.1 з переліком переваг та недоліків використання дипольного аплікатора.

Таблиця 1.3.1 - Переваги та недоліки аплікатора

№	Переваги	Недоліки
1.	Компактний розмір	Вузька смуга пропускання
2.	Спрямованість (допомагає мінімізувати перешкоди від інших джерел сигналів і шуму)	Обмеження потужності (через високу напругу на конденсаторі аплікатора, можуть мати обмежену потужність, яку здатні витримувати)
3.	Приймання з низьким рівнем шуму (аплікатори реагують на компонент магнітного поля радіохвиль, тому менш чутливі до шуму електричного поля)	Комплексне налаштування (аплікатори потребують ретельного налаштування для досягнення оптимальної продуктивності, на цей процес можуть впливати також умови навколишнього середовища)
4.	Ефективна продуктивність	

У разі взаємодії петльового аплікатора з людським тілом значних результатів можна досягти, розмістивши його поблизу біологічного об'єкту. Це можна

пояснити тим, що людське тіло має велике значення діелектричної проникності та провідності, але малі значення для магнітної проникності [15, 18]. Натомість магнітні поля сильні в ближньому полі аплікатора. Ці магнітні поля і викликають випромінювання, й оскільки вони певною мірою несприйнятливі до людського тіла, то таке розташування дипольного аплікатора є більш результативним при проведенні медичних процедур [18].

Також для того, щоб розуміти, які фізичні процеси відбуваються у петльовому аплікаторі, у тому числі і з додаванням диполів, варто розібрати характеристики ЕМП, що виробляється таким типом аплікаторів. Електромагнітне поле для динамічної системи підпорядковується наступним законам [19]:

$$\nabla \times \bar{E} = -\partial \bar{B} / \partial t, \quad (1.3.8)$$

$$\nabla \times \bar{H} = \bar{J} + \partial \bar{D} / \partial t, \quad (1.3.9)$$

$$\nabla \cdot \bar{E} = \rho / \epsilon_0, \quad (1.3.10)$$

$$\nabla \cdot \bar{B} = 0, \quad (1.3.11)$$

де \bar{E} – напруженість електричного поля [В/м];

\bar{B} – магнітна індукція [Тл];

\bar{H} – напруженість магнітного поля [А/м];

\bar{J} – густина струму [А/м²];

\bar{D} – електрична індукція [Кл/м²];

ρ – густина заряду [Кл/м³];

ϵ_0 – електрична стала, що чисельно дорівнює $\approx 8.85 \cdot 10^{-12}$ [Ф/м];

$\nabla \cdot$ – оператор дивергенції [1/м];

$\nabla \times$ – оператор ротора [1/м].

Спираючись на ці чотири диференціальні рівняння електродинаміки, можливо знайти рішення для потенціалу електричного поля Φ та магнітний векторний потенціал \bar{A} . Тобто розрахувати кількісну характеристику електричного та магнітного полів.

Як відомо, динамічні електричні поля мають дві складові: одну обумовлену миттєвим значенням $\Phi(t)$ і другу пропорційну похідній за часом \bar{A} . Їх взаємозв'язок можна продемонструвати наступним рівнянням [19]:

$$\bar{E} = -(\partial\bar{A}/\partial t + \nabla\Phi). \quad (1.3.12)$$

А також при виведенні рішення варто врахувати неоднорідні скалярне (1.3.13) та векторне (1.3.14) рівняння Гельмгольца, що можна записати наступним чином [18]:

$$\nabla^2\bar{A} - \mu_0\varepsilon_0\partial^2\bar{A}/\partial t^2 = -\mu_0\bar{J}, \quad (1.3.13)$$

$$\nabla^2\Phi - \mu_0\varepsilon_0\partial^2\Phi/\partial t^2 = -\rho/\varepsilon_0 \quad (1.3.14)$$

Вони дозволяють розрахувати електричні та магнітні потенціали ЕМП, створених будь-де у вакуумі в результаті довільних джерел випромінювання. Проте варто врахувати, що розв'язки хвильових рівнянь повинні мати однаковий вигляд для окремих залежностей від простору і часу, оскільки їхні другі похідні за простором і часом ідентичні в межах постійного множника [16].

Тому ці рішення можна виразити, як довільну функцію одного аргументу, що об'єднує значення часу і простору в певний момент вимірювання $t - r_{pq}/c$. До того ж важливою особливістю розв'язку має бути можливість його представлення і для статичного джерела випромінювання. Отже, після виконання всіх перетворень початкових рівнянь, отримуємо [18]:

$$\Phi_p = \iiint_{V_q} [\rho_q(t - r_{pq}/c)/(4\pi\varepsilon_0 r_{pq})] dv, \quad [B] \quad (1.3.15)$$

$$\bar{A}_p = \iiint_{V_q} [\mu_0\bar{J}_q(t - r_{pq}/c)/(4\pi r_{pq})] dv, \quad [B \cdot cm^{-1}] \quad (1.3.16)$$

Ці рішення є динамічним скалярним інтегралом Пуассона (1.3.15) та динамічним векторним інтегралом Пуассона (1.3.16) відповідно. Варто наголосити, що Φ_p і \bar{A}_p не залежать від миттєвих значень стану джерела випромінювання, а лише від значень, що виміряні у певний момент часу в минулому. Тому затримка r_{pq}/c — це відношення відстані r_{pq} між джерелом і спостерігачем до швидкості світла c .

Тепер більш детально розглянемо ефекти, що виникають під час введення магнітних диполів (довжина – 1,25 см, ширина – 0,05 см, матеріал – магнетит з низьковуглецевої сталі) в ближнє поле петльового аплікатора (рис. 1.3.3).

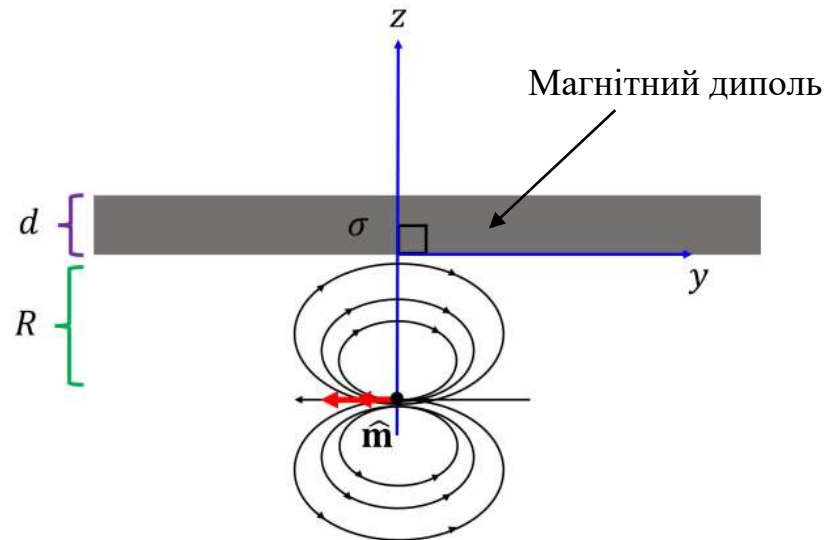


Рисунок 1.3.3 – Схематичне зображення магнітного диполя в ближньому полі ЕО

[19]

Коефіцієнт пропускання електромагнітних хвиль через металеві диполі можна записати як $\tau = RAB$, де члени R , A та B відповідають однопрохідному відбиванню, поглинанню та множинним внутрішнім відбиттям відповідно, які можна розписати наступними виразами [20]:

$$R = \frac{4Z_\omega Z}{(Z_\omega + Z)^2}, \quad (1.3.17)$$

$$A = e^{-kd}, \quad (1.3.18)$$

$$B = \frac{(Z_\omega + Z)^2}{(Z_\omega + Z)^2 - (Z_\omega - Z)^2 e^{-2kd}}, \quad (1.3.19)$$

де Z_ω – хвильовий опір вакууму, також позначається, як $Z_0 = 120\pi$ [Ом], Z – хвильовий опір в металевому диполі, визначається як $Z = (1 + j)\sqrt{\frac{\omega\mu_0}{2\sigma}}$, k – комплексне хвильове число, яке можна вирахувати, як $k = \frac{1+j}{\delta}$, де $\delta = \sqrt{\frac{2}{\omega\mu_0\sigma}}$ – глибина скін-слою у високо провідному матеріалі, d – товщина магнітного диполя.

Об'єднавши вирази 1.3.17 – 1.3.19 та використавши запис для визначення ефективності екранування $SE_H = \frac{1}{\tau}$, тобто зменшення створеного зарядом ЕМП на певній відстані від нього завдяки взаємодії з іншими зарядами, наприклад металевим диполем [18], вираз закритої форми для SE_H буде набувати вигляду:

$$SE_H = \cos h(kd) + \frac{1}{2} \left(\frac{Z_\omega}{Z} + \frac{Z}{Z_\omega} \right) \sin h(kd). \quad (1.3.20)$$

Гіперболічні члени у даному виразі відображають дифузію через заданий провідник. Дана модель точно враховує втрати на відображення, втрати на поглинання та численні відбиття всередині провідника [16, 17].

Незважаючи на те, що метод лінії передачі ефективний для оцінки проникності електромагнітних хвиль металом для плоских хвиль, його корисність зменшується при моделюванні джерела ближнього поля. Причина полягає у тому, що хвильовий імпеданс джерела ближнього поля відрізняється від хвильового опору плоскої хвилі, таким чином, втрати на відбиття через розбіжності імпедансу значно відрізняються при аналізі ближнього поля [19]. Навіть простий випадок нескінченного екрану плити призводить до розв'язку нескінченного ряду або інтегральних виразів, які потребують чисельної оцінки [20].

Розглядаючи простий випадок впливу ЕМВ на металевий диполь, необхідно вирішити ряд інтегральних та/або диференціальних рівнянь. Незважаючи на чудову ефективність чисельного обчислення, використання методу апроксимації закритої форми (1.3.20) забезпечить якісне розуміння впливу джерела ближнього поля.

Повернемося до рисунку 1.3.3. Дипольний аплікатор з моментом $\hat{m} = -m\hat{y}$ розміщений на осі z при $z = -R$. Він математично еквівалентний рамковій антені зі струмом I та площею A з еквівалентним магнітним моментом $m = IA$. Магнітне поле H_0 , оцінене вздовж осі z за відсутності диполю, можна записати наступним чином [20]:

$$H_0 = \frac{m}{4\pi(z+R)^3} \hat{y}. \quad (1.3.21)$$

Отриманий вираз описує лише магнітні поля ближнього поля. Натомість електричне поле ближнього поля можна задати так [20]:

$$E_0 = -jk_0 Z_0 \frac{m}{4\pi(z+R)^2} \hat{x}. \quad (1.3.22)$$

У цій поточній формі (1.3.20) не можна використовувати, оскільки падаюча хвиля змінюється в просторі зовсім інакше, ніж плоска хвиля низької частоти. Однак, оскільки сигнали ближнього поля не несуть випромінюваної потужності, ці поля можна розглядати як непостійні хвилі [16-18]. Якщо поля в (1.3.21) локально апроксимуються загасаючою хвилею при $z = 0$, то падаюче магнітне поле можна відобразити наступним чином [20]:

$$H_0 \approx H_{in} e^{-jzk_{NF}} \hat{y}, \quad (1.3.23)$$

де вираз $H_{in} = \frac{m}{4\pi R^3}$ відповідає магнітному полю при $z = 0$, тобто за відсутності магнітних диполів на своєму шляху. Елемент k_{NF} – ефективне уявне хвильове число виснажливої хвилі, яке можна представити, як $k_{NF} = \frac{-j}{R}$.

Також, застосувавши для даного випадку закон Ампера, записаний для розповсюдження у вакуумі, ефективний хвильовий опір магнітного диполя становить [16]:

$$Z_\omega \approx Z_0 j k_0 R, \quad (1.3.24)$$

Даний вираз демонструє, що імпеданс пропорційний до хвильового числа вакууму (а, отже, і частоти) та є малим для низьких частот хвиль. У тому числі, можна стверджувати, що вираз $k_0 R \ll 1$ буде завжди істинним для ближнього поля, тому вираз $Z_\omega \ll Z_0$ характерний для джерела петлі ближнього поля [19].

Тож, загальний вираз для хвильового опору петльового аплікатора, який орієнтований паралельно диполу, можна записати так [20]:

$$Z_\omega \approx Z_0 \frac{-(k_0 R)^2 + j k_0 R}{-(k_0 R)^2 + j k_0 R + 1}, \quad (1.3.25)$$

Отриманий вираз дійсний як для дальньої, так і для ближньої областей поля і демонструє важливість відстані диполя від джерела випромінювання.

Варто додати, що аналіз падаючого магнітного поля як однорідного в квазістатичному обмеженні за своєю суттю припускає, що поля створюються всередині нескінченно довгого соленоїда. Це припущення створює електричне поле соленоїда, яке є обернено симетричним навколо осі y . На низьких частотах це наближення також є дійсним для падаючої плоскої хвилі з хвильовим числом у вакуумі k_0 , таким що $k_0 a \ll 1$ [19].

$$SE_H = \cos h(kd) + \frac{1}{3} \left(ka + \frac{1}{ka} \right) \sin h(kd). \quad (1.3.26)$$

Гіперболічні члени отриманого виразу відображають дифузію через провідник і мають форму, дуже схожу на формулу 1.3.20. Однак у даному випадку ефект кінцевого розміру враховується членами ka . Проте, як можна помітити, якщо замінити величину Z_ω на $\frac{3}{2\sigma a}$ у формулі 1.3.20, то можна отримати ідентичні вирази. Однак у практичних сценаріях на низьких частотах $Z_\omega \gg \frac{3}{2\sigma a}$ та $Z_\omega \gg Z$, що робить ефективність такої моделі значно нижчою, коли вхідний сигнал розглядається як плоска хвиля (або однорідне магнітне поле) [20].

Висновки до розділу 1

У даному розділі було висвітлено результати огляду наукової і патентної літератури. Встановлено основні механізми впливу неіонізуючого ЕМВ на біологічні структури організму, а саме здатність провокувати функціональні та морфологічні зміни на клітинному рівні за рахунок теплових і нетеплових ефектів. Було наведено опис апарату для проведення помірної РЧ-гіпертермії на основі приладу «Магнітерм» ГРИС.941526.008. Особливу увагу було приділено дослідженню фізико-технічних принципів роботи петльового аплікатора у поєднанні з диполями – елемента приладу, що здійснює передачу електромагнітної енергії до людського тіла.

РОЗДІЛ 2

СТВОРЕННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОДЕЛІ В ПРОГРАМНОМУ СЕРЕДОВИЩІ COMSOL MULTIPHYSICS

2.1. Чисельний метод, на якому базується побудова комп'ютерної моделі

Для кращого розуміння процесів, що відбуваються у біологічних тканинах, а також, що найголовніше, розрахунку параметрів, таких, як температура, розподіл магнітної та електричної компонент, під час впливу неіонізуючого ЕМВ, потребується побудова комп'ютерної моделі. Враховуючи надані у попередньому підрозділі диференціальні рівняння з частинними похідними (ДРЧП), якими можна описувати фізичні явища, що створює ЕО в тканинах, необхідно підібрати спосіб, що впорається з розв'язком таких рівнянь математичної фізики. Найуживаніший чисельний метод, який здатний виконати цю задачу – це метод скінченних елементів (МСЕ) [21]. Його особливість полягає у тому, щоб повну область інтересів розділити на скінченну кількість комірок або елементів, розширених до зовнішньої межі з відповідною граничною умовою випромінювання, найчастіше спираючись на наближену межу поглинання або точний метод граничних елементів (МГЕ) [20, 21]. Тобто, оскільки неможливо для великої кількості геометрій та інженерних задач розв'язати ДРЧП аналітичними методами, пропонується побудувати наближення рівнянь за допомогою різних варіантів дискретизації. І вже отримані рівняння після дискредитації обробляти чисельним методом.

Наведемо алгоритм використання МСЕ для вирішення інженерно-математичних задач [22]:

- 1) дискретизація: перетворення ДРЧП на функції дискретних змінних;
- 2) визначення жорсткості окремих елементів;
- 3) створення загальної матриці жорсткості та напрямку навантаження на окремі елементи;

- 4) встановлення граничних умов і послідовне зменшення матриць жорсткості, напряму навантаження;
- 5) вирішення систем рівнянь відносно вузлових переміщень.

До переваг використання МСЕ можна віднести [21-23]:

- свободу вибору дискретизації елементів, як простору, так і базисних функцій;
- добре розвинена теорія даного методу;
- здатність легко обробляти дуже складну геометрію за рахунок поділу її на більш прості фігури;
- можливість вирішувати великий обсяг інженерних задач: механіка твердого тіла, динаміка, теплові проблеми, рідини та електростатичні завдання;
- можливість використання методу навіть при серйозних обмеженнях;
- здатність витримувати складні навантаження, наприклад, вузлове навантаження (точкові навантаження), навантаження на елемент (тиск, теплові сили, сили інерції) або залежне від часу або частоти навантаження;
- вирішення проблем із неоднорідними або зашарченими середовищами.

Проте даний метод також має свої недоліки, наприклад, МСЕ не є ефективним для тонких корпусів із низьким співвідношенням площі поверхні до об'єму, оскільки це потребує великої кількості комірок у вільному просторі [20]. Також неможливо отримати загальне рішення закритої форми, яке дозволило вивчити реакцію системи на зміни різних параметрів за один раз. І даний метод надає тільки приблизні рішення та потребує великого обсягу пам'яті і високої швидкості розрахунку [21, 23].

2.2. Підбір параметрів та модулів для створення моделі в програмному середовищі Comsol Multiphysics

У даній роботі для побудови комп'ютерної моделі було обрано програмне забезпечення Comsol Multiphysics, що чудово підходить для аналізу методом скінчених елементів, а також розв'язування та імітації для різноманітних фізичних та інженерних додатків, особливо для спарених явищ чи мультифізики [24].

Пакет Comsol Multiphysics пропонує широкий вибір модулів для вирішення тих чи інших фізико-математичних завдань (табл. 2.2.1) [25].

Таблиця 2.2.1 - Вбудовані модулі програмного середовища Comsol Multiphysics [25]

№	Найменування	Характеристика модулю
1.	Subsurface Flow Module	Моделювання потоку рідини під землею або в будь-яких пористих середовищах.
2.	Ray Optics Module	Трасування променів у оптично великих системах.
3.	Electrochemistry Module	Створення програм для електроаналізу.
4.	Fatigue Module	Дослідження втомлюваності матеріалу при повторних навантаженнях і розвантаженнях.
5.	Semiconductor Module	Дослідження роботи напівпровідникових пристроїв.
6.	ECAD Module	Перетворення макетів з формату 2D у 3D CAD моделі з використанням ECAD-файлів
7.	Nonlinear Structural Materials Module	Додавання нелінійних моделей матеріалів для розширення механічних можливостей модулів структурної механіки та MEMS.
8.	Multibody Dynamics Module	Проектування моделей, утворених великою кількістю елементів, за допомогою аналізу кінцевих елементів.
9.	Wave Optics Module	Аналіз поширення електромагнітних хвиль у лінійних і нелінійних оптичних середовищах.
10.	LiveLink for Excel	Відкриття додаткової панелі інструментів на стрічку Excel для керування параметрами, змінними та сіткою або для запуску симуляції.
11.	Plasma Module	Моделювання нерівноважних розрядів.
12.	Library Material	Бібліотека, що складається з 2500 матеріалів.
13.	LiveLink for Solidworks Module	Забезпечення підключення до програмного забезпечення Solidworks.
14.	CAD Import Module	Здійснюється симуляції реальної мультіфізичної моделі, імпортованої з CAD системи.
15.	Live Link for MATLAB Module	Інтеграція з MATLAB.
16.	Particle Tracing Module	Обчислення траєкторії частинок у рідині чи електромагнітному полі.
17.	CFD Module	Моделювання для обчислювальної гідродинаміки.

Продовження таблиці 2.2.1

18.	Fuel Cell Module	Планування електрохімічної поведінки електродів і електролітів акумуляторів і паливних елементів.
19.	Optimization Module	Додатковий модуль оптимізації, може бути задіяний у поєднанні з будь-яким іншим модулем Comsol Multiphysics.
20.	Microfluidics Module	Вивчення мікрофлюїдних пристроїв.
21.	Chemical Reaction Engineering Module	Оптимізація хімічних реакторів, фільтраційного обладнання тощо.
22.	Structural Mechanics Module	Аналіз механічних конструкцій, що зазнають статичних або динамічних навантажень.
23.	MEMS Module	Вирішення проблем, пов'язаних з будівельною механікою, мікрофлюїдиною та електромагнетикою.
24.	Acoustic Module	Робота з пристроями з використанням акустичних хвиль.
25.	AC/DC Module	Дослідження електромагнітних полів.
26.	RF Module	Імітація роботи приладів, що реалізують випромінювання у РЧ-діапазоні.
27.	Heat Transfer Module	Дослідження температурних змін в компонентах.

Для моделювання було використано такі модулі програмного середовища Comsol Multiphysics, як AC/DC Module та Heat Transfer Module, а також мультифізичний вузол зв'язку – Electromagnetic Heating.

Модуль AC/DC, а саме його інтерфейс Magnetic Fields, який імітує поширення електромагнітних хвиль у середовищі, можна представити такими рівняннями [24]:

$$\nabla \times H = J \quad (2.2.1)$$

$$B = \nabla \times A \quad (2.2.2)$$

$$J = \sigma E + j\omega D + \sigma v \times B + J_e \quad (2.2.3)$$

$$E \equiv -j\omega A \quad (2.2.4)$$

де J – індукція електричного поля [Тл];

E – напруженість електричного поля [В/м];

B – індукція магнітного поля [Тл];

H – напруженість магнітного поля [А·в/м];

ω – кутова частота джерела випромінювання [рад/с];

σ – електропровідність [S/м].

Модуль Heat Transfer, а саме його інтерфейс Bioheat Transfer, який дозволяє розрахувати температуру в біологічних об'єктах, описується наступними рівняннями [24, 26]:

$$\rho \cdot C_p \cdot \frac{\partial T_2}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T_2 + \nabla \cdot \mathbf{q} = Q + Q_{bio} \quad (2.2.5)$$

$$\mathbf{q} = -k \nabla T_2 \quad (2.2.6)$$

де ρ – густина тканини [кг/м³];

q – густина теплового потоку [Вт/м²];

∇T_2 – температурний градієнт [К/м];

Q_{bio} – кількість теплоти в біологічних тканинах [Дж];

Q – кількість теплоти [Дж];

C_p – теплоємність тканин за сталого значення тиску [Дж/кг·К];

k – коефіцієнт теплопровідності [Вт/(м·К)].

Мультифізичний вузол зв'язку Electromagnetic Heating, що дозволяє розрахувати питомий коефіцієнт поглинання електромагнітної енергії (SAR) досліджуваними тканинами, можна задати наступними співвідношеннями [24, 26]:

$$\rho \cdot C_p \cdot \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_e \quad (2.2.7)$$

$$Q_e = Q_{rh} + Q_{ml} \quad (2.2.8)$$

$$Q_{rh} = \frac{1}{2} Re(\mathbf{J} \cdot \mathbf{E}^*) \quad (2.2.9)$$

$$Q_{ml} = \frac{1}{2} Re(i\omega \mathbf{B} \cdot \mathbf{H}^*) \quad (2.2.10)$$

де Q_e – електромагнітні втрати [Вт/м³];

Q_{rh} – резистивні втрати [Вт/м³];

Q_{ml} – магнітні втрати [Вт/м³].

Взаємозв'язки між впливом ЕМВ та теплопередачею при моделюванні гіпертермії для лікування онкологічних захворювань наведено на рисунку 2.2.1.

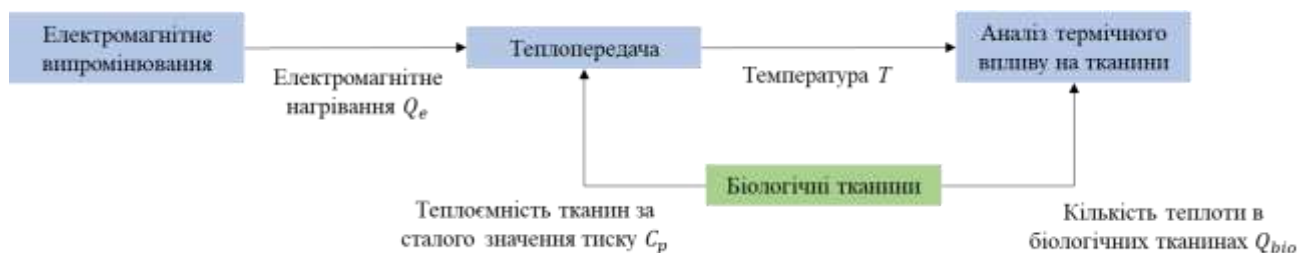


Рисунок 2.2.1

Таблиця 2.2.2 - Параметри моделі, створеної у середовищі Comsol Multiphysics

Найменування параметру	Позначення параметру в програмі	Значення
Частота роботи аплікатора	f_0	42 МГц
Сила струму в котушці	I_{coil}	5 А
Щільність тканини	ρ_{tissue}	$1080 \frac{кг}{м^3}$
Час експозиції	$time_{ei}$	30 хв
Радіус	np_radius	0,001 м
Питома теплоємність крові	c_{blood}	$3639 \frac{J}{кг \cdot K}$
Щільність крові	ρ_{blood}	$920 \frac{кг}{м^3}$
Теплота	$metab_heat$	$450 \frac{W}{м^3}$

Таблиця 2.2.2 ілюструє основні параметри, що були використані для побудови моделі у програмному забезпеченні Comsol Multiphysics.

2.3. Побудова моделі в середовищі Comsol Multiphysics

Для побудови моделі у програмному забезпеченні Comsol Multiphysics спершу потрібно здійснити налаштування середовища, у якому будуть досліджуватись явища, тобто встановлення розмірності простору і самої фізичної моделі, вона стаціонарна чи динамічна [27]. За цим етапом слідує побудова геометрії у відповідно відведеному вікні програми, надалі для кожного елементу моделі задається матеріал, з якого у реальному світі він має бути виготовлений, у разі відсутності необхідного матеріалу в бібліотеці Comsol, є можливість створити новий матеріал з потрібними характеристиками [24]. Надалі визначаємось із граничними умовами або рівняннями, які пояснюють дане фізичне явище, а потім формуємо сітку. Сітку також можна встановлювати автоматично з однаковими розмірами для усіх елементів моделі, або видозмінювати за потреби. Тільки після здійснення усіх налаштувань можна перейти до запуску моделювання відповідно до тих обчислень, які плануємо отримати на виході. Програма формує результати

у вигляді графіків, які залишається проаналізувати. Усі етапи побудови моделі в Comsol Multiphysics продемонстровані на рисунку 2.3.1.

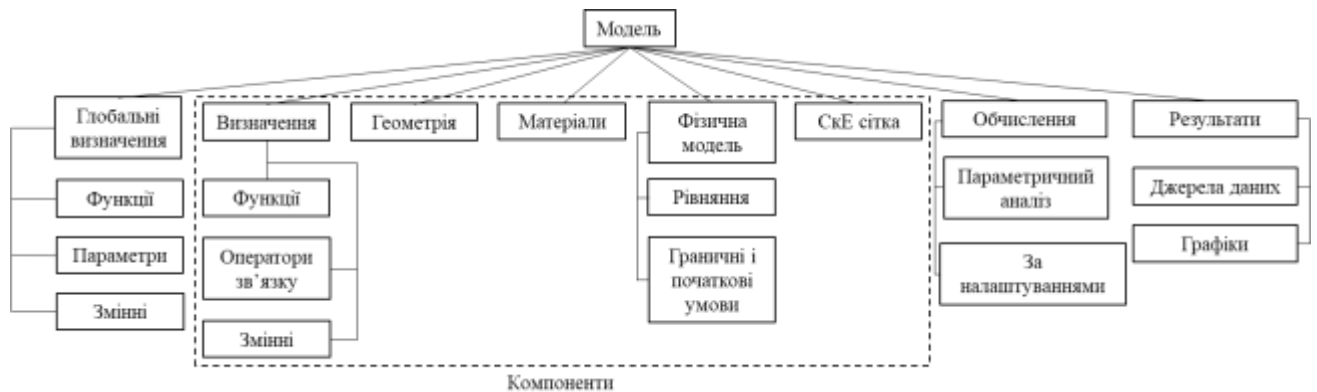


Рисунок 2.3.1 – Структурна схема взаємозв'язків етапів створення моделі в програмному середовищі Comsol Multiphysics [27]

У попередньому підрозділі було детально описано модулі, які дозволяють відтворити фізичні явища, що нас цікавлять, тож, перейдемо до наступного етапу побудови моделі – формування геометрії (рис. 2.3.2 і 2.3.3). Дану модель було спроектовано за допомогою осьової симетрії, що дозволяє спростити підрахунки та час, необхідний для вирішення задачі [28]. Такий спосіб можна використати саме у модулі AC/DC Comsol Multiphysics для планування магнітних полів у стаціонарних, перехідних або частотних областях [24, 28].

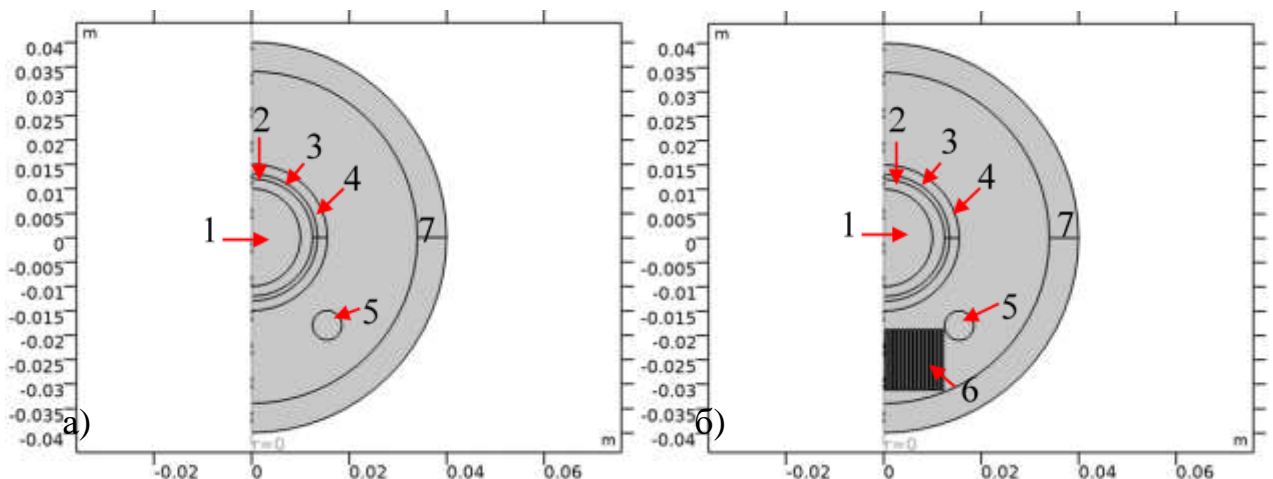


Рисунок 2.3.2 – Геометрія моделі: а) з петльовим аплікатором, б) з петльовим аплікатором і диполями, створена в середовищі Comsol Multiphysics

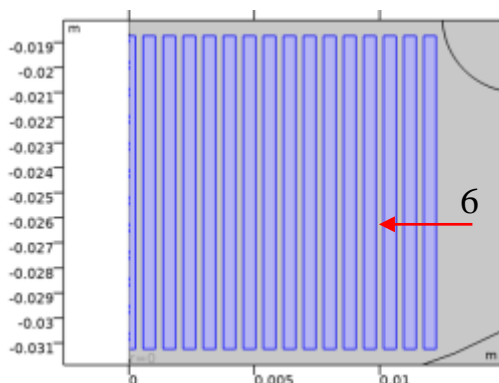


Рисунок 2.3.3 – Наближена зона розміщення диполів на моделі, побудованої у середовищі Comsol Multiphysics

Відповідно до рисунків 2.3.2 і 2.3.3, елемент під номером 1 позначає пухлину (радіус – 1 см), 2 – м'язову тканину (радіус – 1,5 см), 3 – жирову тканину (товщина даного шару – 0,1 см), 4 – шкіру (товщина – 0,2 см), 5 – петльовий аплікатор (радіус петлі – 0,3 см), 6 – диполі (довжина – 1,25 см, ширина – 0,05 см), 7 – нескінченний елемент, необхідний для функціонування моделі (товщина – 0,6 см). Радіус усієї моделі, представленої півколом – 4 см, внутрішній діаметр петльового аплікатора – 2,5 см.

Наступним етапом формування моделі є встановлення граничних умов [27]. У модулі AC/DC пропонується налаштування магнітної ізоляції (Magnetic Insulation) [28]. Це дзеркальна площина симетрії для магнітного поля. Вона вказує, що ЕМП рівне нулю в нормальному напрямку до границі, тобто має бути дотичним до цієї межі. У результаті дана гранична умова має фізичне пояснення границі, через яку струм може протікати тільки в нормальному напрямку. Натомість вузол зв'язку Electromagnetic Heating дозволяє встановити граничну умову – теплоізоляція (Thermal Insulation) [24, 28]. Її можна інтерпретувати так: тепловий потік через обрану межу відсутній, а отже, визначає ізоляцію домену в комп'ютерній моделі. Для того, щоб ця умова виконувалась необхідно, щоб температура з одного боку границі дорівнювала температурі з іншого. Дану умову за замовчуванням можна застосовувати на зовнішніх границях, проте за допомогою додаткових налаштувань її можна додати й самотійно [26].

Далі визначаємось з матеріалами для усіх компонентів моделі. З вбудованої бібліотеки Comsol Multiphysics було обрано відповідні матеріали для петльового аплікатора та диполів: мідь і магнетит з низьковуглецевої сталі відповідно, а також для навколишнього середовища, в якому досліджується поширення електромагнітних хвиль – повітря. Проте для деяких елементів, а саме: пухлина, м'язова тканина, шкіра та жирова тканина було здійснено пошук деяких параметрів в джерелах науково-патентної літератури [29-31]. Тож, таблиця 2.3.1 демонструє усі необхідні значення для вказаних елементів моделі.

Таблиця 2.3.1 - Параметри для окремих елементів моделі

Найменування параметру	Розмірність	Значення			
		М'язова тканина	Саркома-45	Жирова тканина	Шкіра
Теплоємність	$\frac{J}{\text{кг} \cdot K}$	3421	3900	2348	3391
Щільність	$\frac{\text{кг}}{\text{м}^3}$	1090	1090	911	1109
Теплопровідність	$\frac{W}{\text{м}^3}$	0,49	0,49	0,21	0,37
Відносна діелектрична проникність	безрозмірна величина	55	55	15,2	38
Відносна проникність	безрозмірна величина	1	1	1	1
Електропровідність	$\frac{S}{\text{м}}$	0,2	1,5	0,065	0,5

Перейдемо до створення сітки для усіх елементів моделі (рис. 2.3.4).

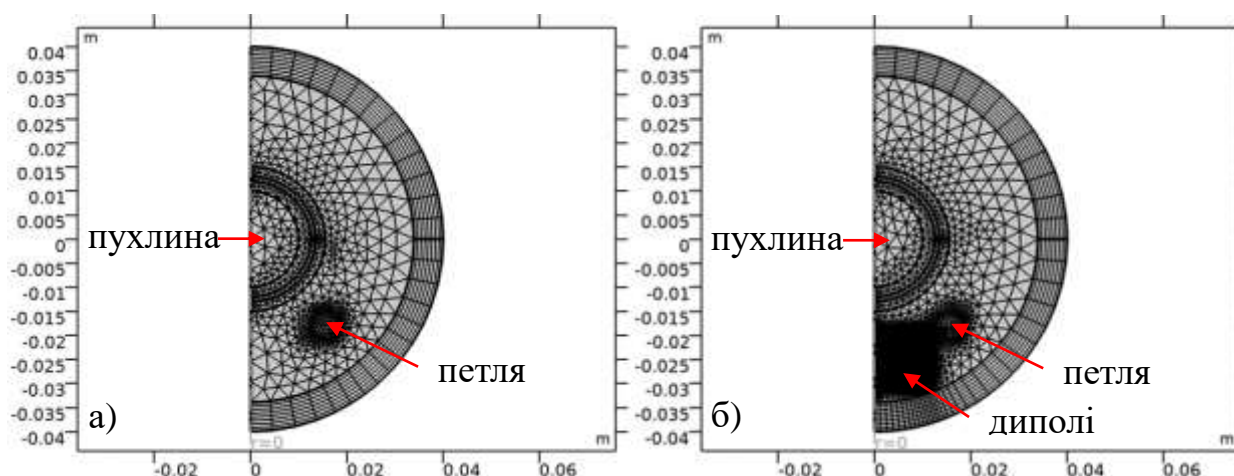


Рисунок 2.3.4 – Сформована сітка геометрії для обох умов опромінення: а) з петльовим аплікатором, б) з петльовим аплікатором і диполями, створена у

Comsol Multiphysics

Формування сітки для геометрії моделі є важливим кроком проектування, адже вона визначає наступні фактори: на яку форму чи тип елемента поділяється геометрія, розмір, щільність і кількість елементів у геометрії та якість елемента [24]. Перераховані чинники впливають на обчислення, визначають час, необхідний на вирішення задачі, обсяг пам'яті, спосіб інтерполяції рішення між вузлами та точність самого рішення. Як видно з рисунка 2.3.4, сітка є більш щільною в зонах, що найбільше нас цікавлять, а саме: межа навколишнього середовища та біологічних тканин, петльовий аплікатор та диполі.

2.4. Результати моделювання

Результати моделювання найкраще демонструють 3D-моделі, зроблені в програмному забезпеченні Comsol Multiphysics. Так рисунки 2.4.1 і 2.4.2 відображають розподіл електричної і магнітної компонент для обох умов моделювання.

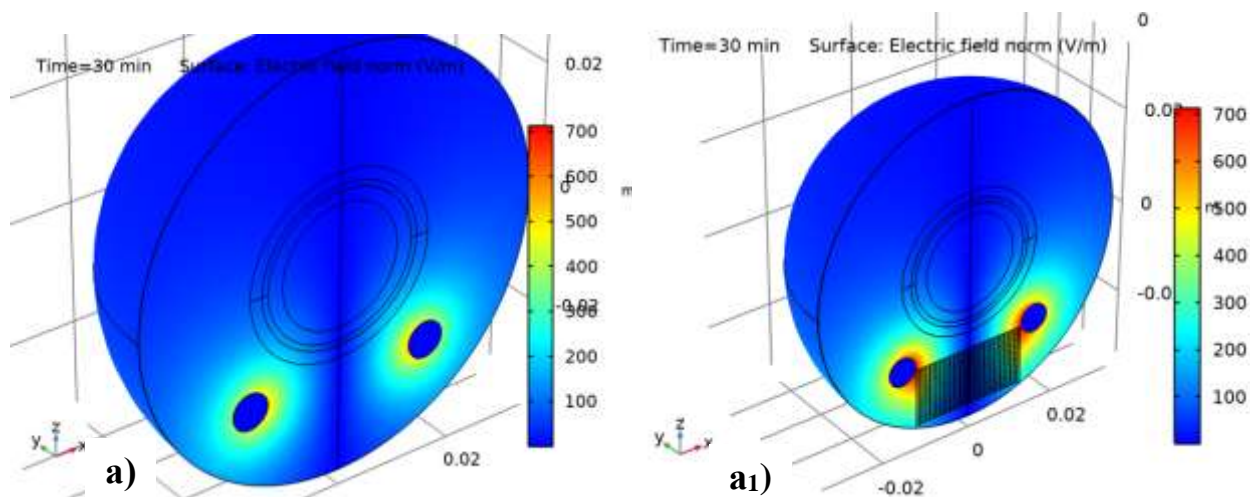


Рисунок 2.4.1 – Демонстрація розповсюдження електричного поля: а) в моделі без дипольного аплікатора, а₁) у моделі з дипольним аплікатором, з імітованого у програмному середовищі Comsol Multiphysics

З рисунка 2.4.1 видно, що з додаванням магнітних диполів до геометрії моделі відбувається посилення електричного поля в області, близько розташованої

до них. Так, в моделі лише з петльовим аплікатором максимальне значення напруженості електричного поля становить 543 В/м, проте порівняльна модель зі спроектованим дипольним аплікатором має показник рівний 713 В/м. Зростання параметра відбулось на 30%.

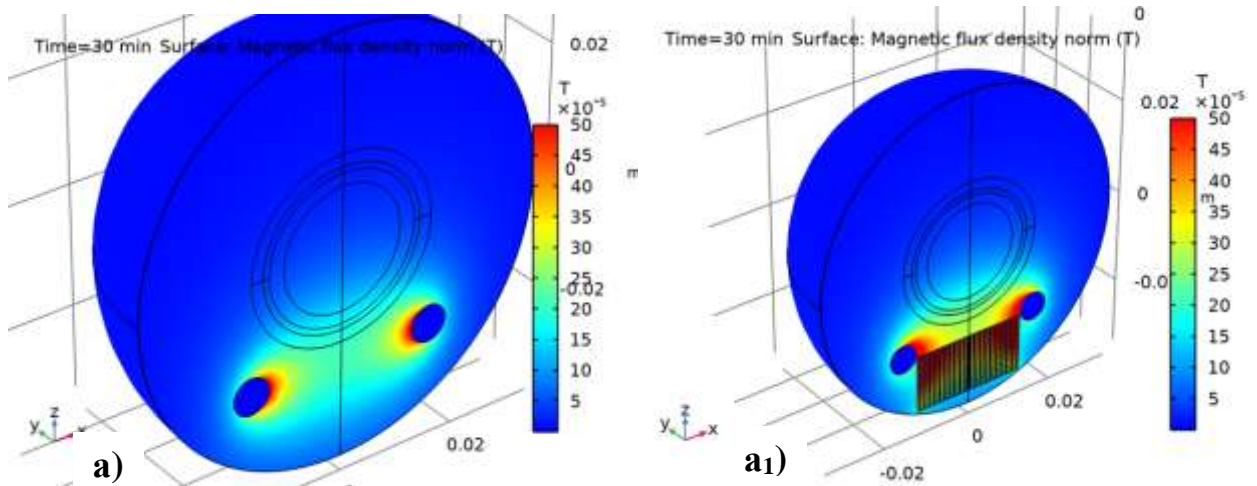


Рисунок 2.4.2 – Демонстрація розповсюдження магнітного поля: а) у моделі без дипольного аплікатора, а₁) у моделі з дипольним аплікатором, з імітованого у програмному середовищі Comsol Multiphysics

Рисунок 2.4.2 теж ілюструє, що дипольний аплікатор зданий посилити магнітне поле. Спостерігаємо в моделі з петльовим аплікатором (рис. 2.4.2, а) максимальне значення магнітної індукції $5,86 \cdot 10^{-4}$ Тл, натомість у моделі з наявними диполями (рис. 2.4.2, а₁), параметр дорівнює $1,08 \cdot 10^{-3}$ Тл. Зростання показника магнітної індукції відслідковується на 84%. Особливу увагу варто звернути на ділянку, де розташовані магнітні диполі (рис. 2.4.3).

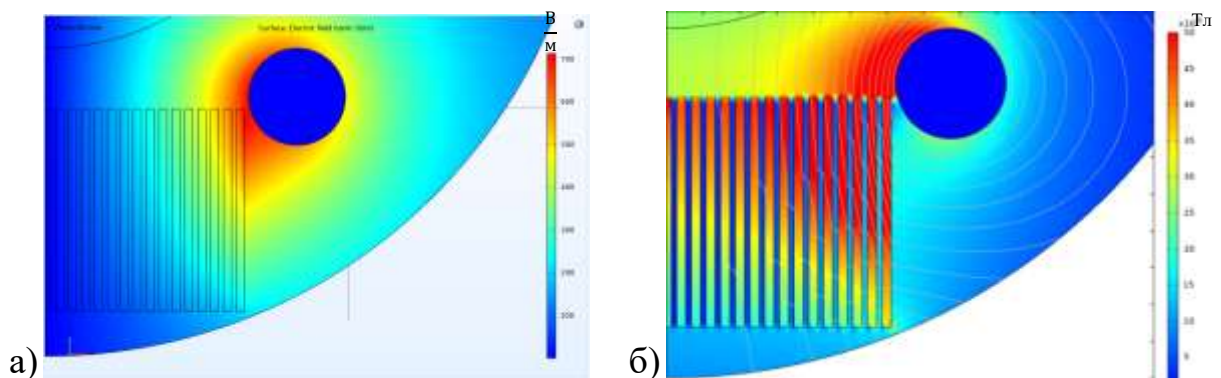


Рисунок 2.4.3 – Розподіл а) електричної компоненти, б) магнітної складової у зоні розташування диполів, спроектованого в Comsol Multiphysics

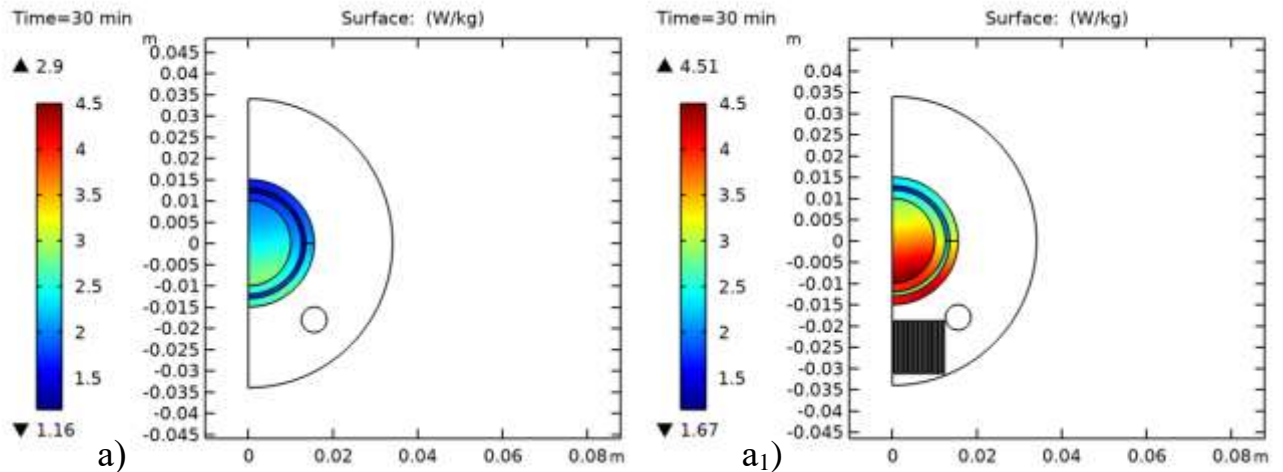


Рисунок 2.4.4 – Розподіл а) SAR для моделі без дипольного аплікатора, а₁) SAR з диполями, створеного в Comsol Multiphysics

З рисунка 2.4.4 можна відмітити, що розповсюдження SAR не є однорідним. Найбільшого показника в обох моделях питомий коефіцієнт поглинання електромагнітної енергії набуває в області шкіри, що розташована найближче до джерела ЕМП, і становить 2,74 Вт/кг для моделі без диполів і 4,3 Вт/кг – з дипольним аплікатором. Найменшого значення SAR зазнає жирова тканина, а середній показник параметру у пухлині дорівнює 2,44 Вт/кг у моделі без дипольного аплікатора і 3,7 Вт/кг у моделі з ним.

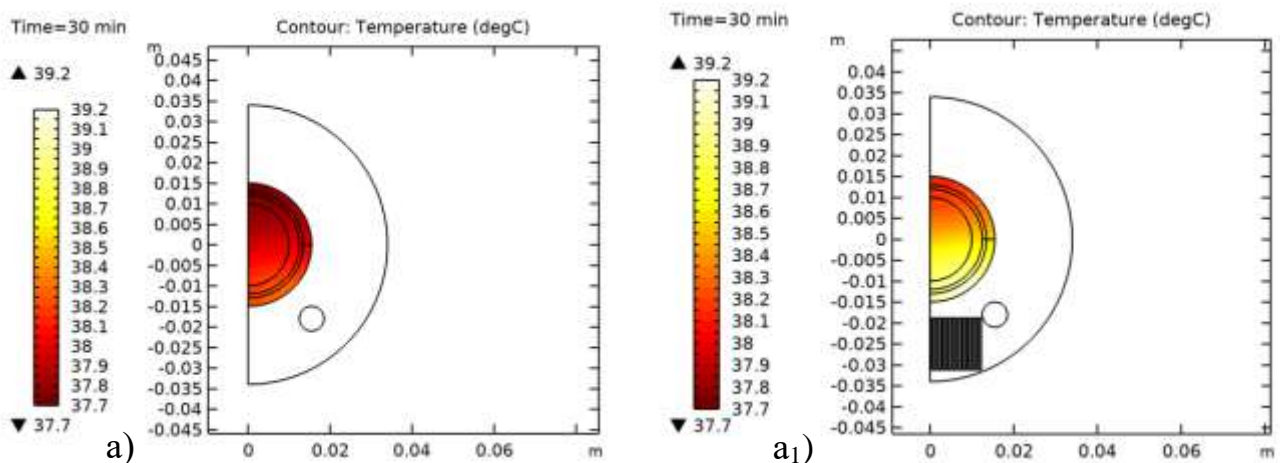


Рисунок 2.4.5 – Розподіл а) температури у біологічних тканинах моделі без дипольного аплікатора, а₁) температури моделі з дипольним аплікатором протягом 30 хвилин впливу неіонізуючого ЕМВ, змодельованого в Comsol Multiphysics

Як можна спостерігати з наведених графіків (рис. 2.4.5), температура не сягає більше 40°C, а отже забезпечує мінімальний ризик пошкодження нормальним біологічним тканинам, що оточують пухлину, і відповідає межах, які пропонує для використання помірної РЧ-гіпертермія (<42°C).

Таблиця 2.4.1 – Порівняння максимальних значень головних показників моделі для різних зон інтересу при частоті опромінення 42 МГц

Модель без дипольного аплікатора				
	Саркома-45	Центр пухлини	Периферія (3 мм)	М'яз
Електрична компонента, $\frac{В}{м}$	98,4	57	98,4	138
Магнітна компонента, Тл	$1,46 \cdot 10^{-4}$	$1,095 \cdot 10^{-4}$	$1,46 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$
SAR, $\frac{Вт}{кг}$	2,9	2,77	2,9	2,61
Температура, °С	38,19	38,13	38,19	38,23
Модель з дипольним аплікатором				
	Саркома-45	Центр пухлини	Периферія (3 мм)	М'яз
Електрична компонента, $\frac{В}{м}$	131	90	131	184
Магнітна компонента, Тл	$1,95 \cdot 10^{-4}$	$1,777 \cdot 10^{-4}$	$1,95 \cdot 10^{-4}$	$2,28 \cdot 10^{-4}$
SAR, $\frac{Вт}{кг}$	4,51	4,3	4,51	4,08
Температура, °С	38,93	38,82	38,93	39

Якщо порівняти максимальні значення вище згаданих параметрів для обох умов опромінення (табл. 2.4.1), то можна відзначити, що показники моделі з наявним дипольним аплікатором по всім параметрам значно вищі за значення для електричної (збільшилась на 31,3%), магнітної (збільшилась на 84,3%) компоненти, SAR (збільшився на 55,5%) та температури (зросла на 2,2%) для моделі без використання такого типу аплікатора. З цього можна зробити висновок, що доцільніше проводити терапію на апараті для помірної РЧ-гіпертермії з петльовим аплікатором та диполями. Адже вони стабілізують і направляють ЕМП до біологічних об'єктів, що нас цікавлять, і тим самим підвищують результативність і націлювання впливу ЕМВ, при цьому не спричиняють надмірного підвищення температури.

Висновки до розділу 2

У другому розділі було описано алгоритм використання методу скінченних елементів, який здатний вирішити поставлену перед нами задачу, а також його переваги та недоліки. До одного з кращих програмних забезпечень, які в своїй роботі використовують МСЕ, відноситься Comsol Multiphysics. Тож, саме у цьому середовищі було відтворено два варіанти моделювання дії ЕО на злоякісну пухлину: з використанням лише петльового аплікатора та з диполями. Для цього було виконано усі вимоги побудови моделі, описані в даному розділі, а також використано такі модулі, запропоновані програмним середовищем Comsol Multiphysics: AC/DC Module, Heat Transfer Module, а також мультифізичний вузол зв'язку – Electromagnetic Heating. Отримані результати дають підстави стверджувати, що дипольний аплікатор допомагає концентрувати дію ЕМП і тим самим збільшувати показники електричної і особливо магнітної компоненти, температури та питомого коефіцієнта поглинутої тканинами електромагнітної енергії (SAR) при однакових початкових умовах.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ВАЛІДАЦІЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОДЕЛІ

3.1. Проведення експериментального дослідження для підтвердження ефективності роботи комп'ютерної моделі впливу ЕМП на піддослідних тваринах

Для підтвердження дієздатності моделі з дипольним аплікатором було проведено дослідження впливу неіонізуючого ЕМВ на біологічні тканини злоякісної пухлини саркоми-45. У ході нього було задіяно неінbredних самок щурів, (ДНП НІР, Київ). Спочатку було введено суспензію клітин саркоми-45 в праву задню кінцівку тварини, після чого випадковим чином щурів розділили на дві групи (по 6 тварин в кожній): контрольна (1-а), де тварини не піддавались лікуванню і мали об'єм пухлини $> 5 \text{ см}^3$, і експериментальні (2-а та 3-а). При аналізі ефекту впливу ЕО щурів 2-3 груп було поділено відповідно до розмірів пухлини, яку отримували в результаті терапії, так виділено групу тварин з більшою (об'єм пухлини до 5 см^3) та меншою (об'єм пухлини до $0,05 \text{ см}^3$) пухлиною. У 4-ій групі наведені дослідження м'язової тканини нижньої здорової кінцівки.

Тварини контрольної групи мали об'єм пухлини в межах від 6,9 до $18,7 \text{ см}^3$. Щурів другої групи опромінювали неоднорідним ЕМП 42 МГц і вихідною потужністю 20 Вт. Процедури опромінення проводили, починаючи з другого дня після трансплантації пухлини, по 5 сеансів через день по 15 хв. Підвищення температури під час сеансів лікування становило не більше 4°C . По завершенню лікування у 4 тварин другої групи об'єм пухлини не перевищував $0,05 \text{ см}^3$.

Дослідження на тваринах проводили відповідно до Закону України N 3447-IV про захист тварин від жорстокого поводження та Європейської Директиви 2010/63/ЄС про захист тварин, які використовуються в наукових цілях [32].

Для того, щоб мати можливість кількісно оцінити результативність здійсненого впливу ЕО на саркому-45, на 28 день після імплантації злоякісної пухлини було проведено ультразвукову еластографію (УЗЕ) та магнітно-

резонансну томографію (МРТ). Алгоритм обробки та аналізу отриманих медичних зображень наведено на рисунку 3.1.1.

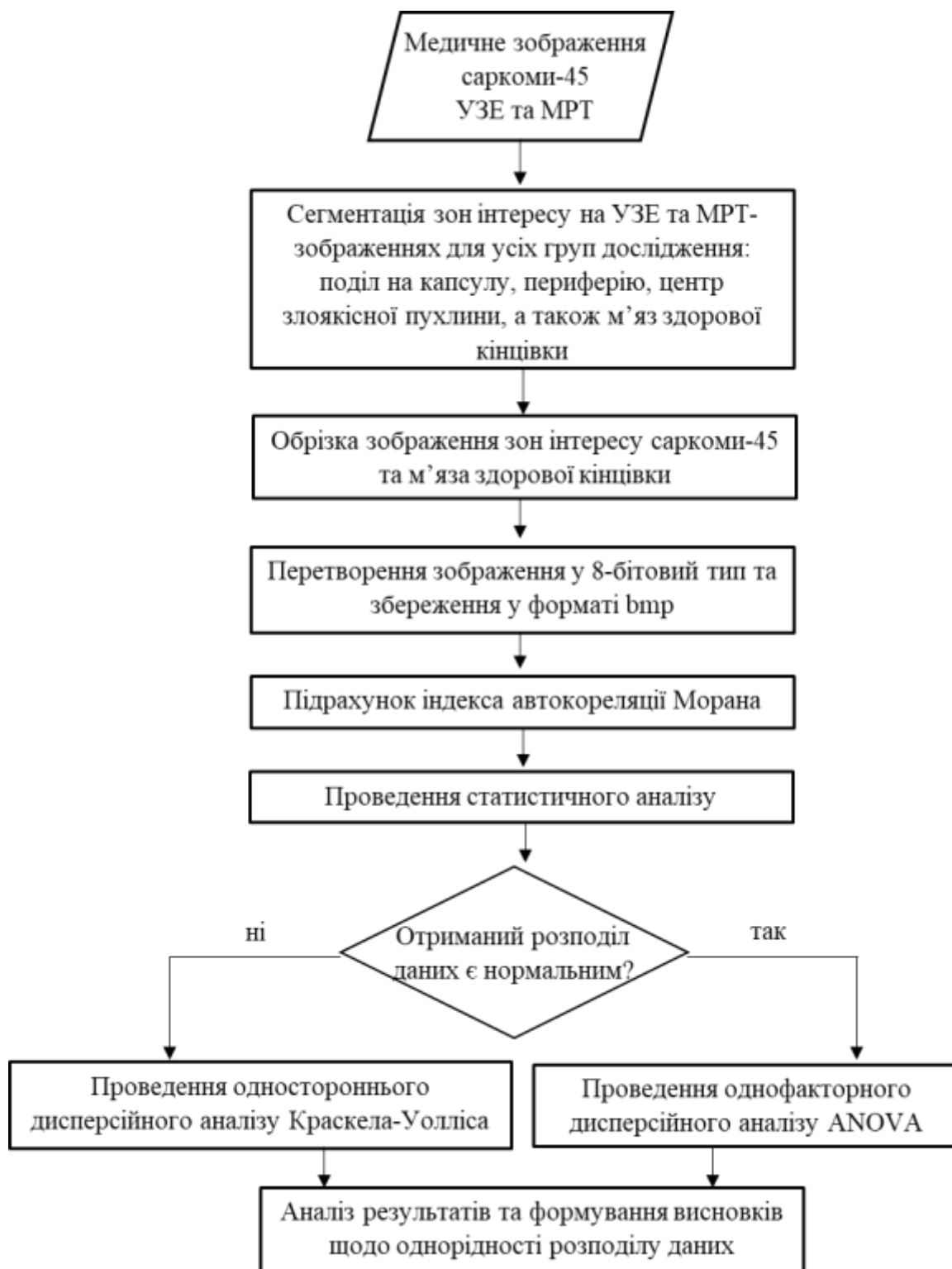


Рисунок 3.1.1 – Блок-схема обробки та аналізу медичних зображень злоякісної пухлини саркоми-45

Сегментація зон інтересу злоякісної пухлини була проведена у програмному забезпеченні ImageJ v.1.53k (NIH, Bethesda, Maryland, USA), обчислення проводились за допомогою програмного пакета Autocorrelation v.1.0 (HIP) та статистичний аналіз здійснювався у IBM SPSS Statistics v.25.0 (IBM, Inc., Armonk, NY, 2017).

Статистичний пакет для соціальних наук (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS) – це програмне забезпечення, створене з метою збору статистичних даних та аналітичного прогнозування [33]. Даний програмний пакет є одним із найуживаніших засобів здійснення статистичного аналізу. Його популярність у багатьох сферах діяльності, а особливо у галузі освіти та охорони здоров'я можна пояснити наявністю таких методів дослідження, як: описова, двомірна статистики, можливість формування прогнозів числових результатів та проведення кластерного або факторного аналізу. До переваг використання SPSS можна віднести [33]:

- можливість імпортувати дані з інших програм;
- відсутність необхідності працювати із синтаксисом IBM SPSS;
- простота у використанні, інтуїтивно зрозумілий інтерфейс;
- низький відсоток помилкових виводів.

3.2. Фізичні принципи методу ультразвукової еластографії

Одним із ключових параметрів злоякісної пухлини, який здатний відображати ефективність проведеного лікування, – це жорсткість ракової тканини. Неоднорідність даного показника впливає на розвиток пухлини та терапевтичну реакцію ракових клітин, надаючи додаткову інформацію про пухлиногенез і прогресування захворювання на межі пухлина-stroma [34]. Stroma пухлини дуже динамічна, неоднорідна і зазвичай специфічна для кожного типу раку. Вона в основному складається з неклітинних композицій, таких як позаклітинний матрикс (ПКМ) і унікальної судинної системи, пов'язаної з раком, а також різноманітних клітинних компонентів, включаючи: активовані асоційовані з раком фіброласти,

мезенхімальні стромальні клітини та перицити [34]. Тож, утворений фіброз м'яких тканин, пов'язаний з розвитком злоякісного новоутворення, провокує збільшення показника жорсткості для ураженої ділянки організму у порівнянні з нормальними тканинами.

Для того, щоб оцінити жорсткість пухлини, було проведено УЗЕ піддослідним тваринам. Даний метод візуалізації є досить новим, вперше опис даної технології був опублікований у 1990-х роках [37]. На відміну від звичного і поширеного у клінічній практиці ультразвукового дослідження (УЗД), метод УЗЕ базується на аналізі змін еластичності біологічних тканин під дією прикладеної сили, а також їх відновлення після цього. Тобто він орієнтований на визначення модуля Юнга (E), можна задати наступним рівнянням [37, 38]:

$$E = \frac{\sigma_n}{\varepsilon_n}, \quad (3.2.1)$$

де σ_n – нормальне навантаження [Н/м^2], ε_n – деформація (розтяг), безрозмірна величина. За умови, що нормаль перпендикулярна до поверхні об'єкту.

Така особливість методу формує наступні переваги УЗЕ [37, 38]:

- модуль пружності здатний відобразити значну різницю між біологічними тканинами, демонструючи контраст на медичних знімках, полегшує діагностування захворювань запального і пухлинного характеру;
- модуль Юнга, описуючи жорсткість біологічної тканини, надає можливість кількісно відтворити їх реакцію на механічний вплив.

Окрім описаного вище модуля Юнга, існує ще два види, які визначають деформацію матеріалу – це модуль зсуву (μ) і об'ємний модуль або модуль всебічного стиску (K). Їхні значення можна знайти з наступних рівнянь [37]:

$$\mu = \frac{\sigma_s}{\varepsilon_s}, \quad (3.2.2)$$

$$K = \frac{\sigma_b}{\varepsilon_b}, \quad (3.2.3)$$

де σ_s – навантаження, ε_s – деформація (зсув), яка виникає під дією навантаження σ_s за умови, що зсув дотичний до поверхні; σ_b – нормальний внутрішній тиск, ε_b – об'ємна деформація.

Встановимо взаємозв'язки між вказаними модулями пружності наступними співвідношеннями [39]:

$$E = \frac{9K\mu}{3K+\mu}, \quad (3.2.4)$$

$$E = 3K(1 - 2\nu), \quad (3.2.5)$$

$$E = 2\mu(1 + \nu), \quad (3.2.6)$$

де ν – коефіцієнт Пуассона, безрозмірна величина.

Варто зазначити, що даний коефіцієнт у біологічних тканинах приблизно дорівнює 0,5 за рахунок високого вмісту рідини, тому рівність 3.2.6 можливо перезаписати так [38]:

$$E \cong 3\mu. \quad (3.2.7)$$

Знаючи модуль пружності (Γ) згідно із законом Гука, можна знайти швидкість поширення ультразвукової хвилі з наступного виразу [37]:

$$c = \sqrt{\frac{\Gamma}{\rho}}, \quad (3.2.8)$$

де c – швидкість поширення хвилі [м/с], ρ – густина матеріалу [кг/м³].

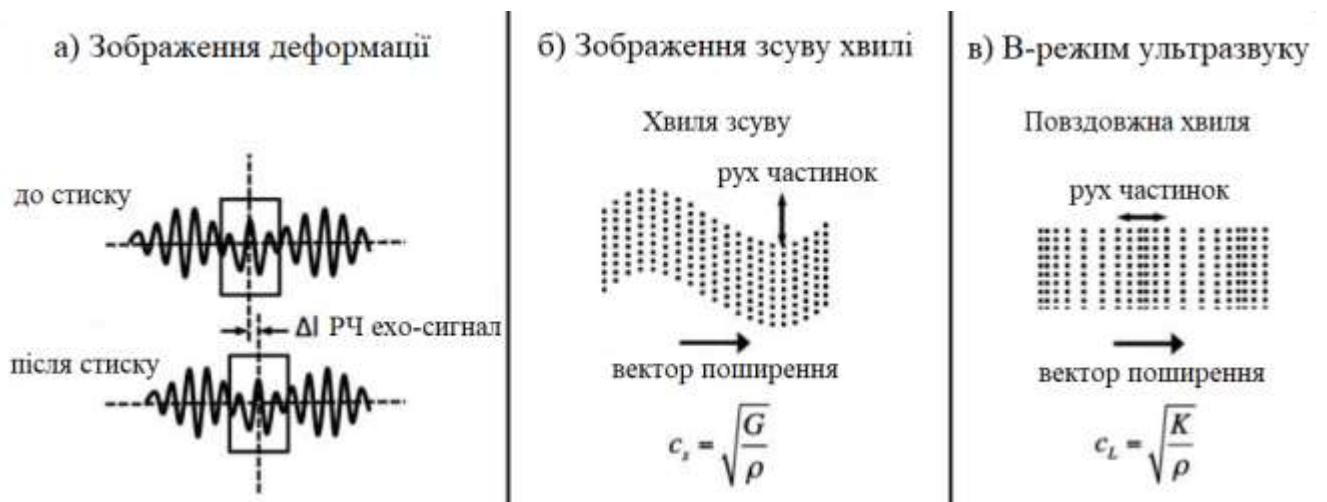


Рисунок 3.2.1 – Варіанти поширення хвиль УЗЕ: а) відображення деформації, б) зображення хвилі зсуву, в) В-режим ультразвуку [37]

Виділяють два способи поширення ультразвукових хвиль (рис. 3.2.1) [37]:

1. Повздовжні хвилі. Особливість такого типу хвиль полягає у тому, що рух частинок спрямований паралельно до вектору поширення хвилі (рис. 3.2.1, в). Їх значення можна встановити з рівняння:

$$c_L = \sqrt{\frac{K}{\rho}}, \quad (3.2.9)$$

де c_L – швидкість розповсюдження повздовжньої хвилі [м/с].

2. Хвилі зсуву. Їх характеристика наступна – рух частинок спрямований перпендикулярно до вектору поширення хвилі (рис. 3.2.1, б). Можливо обчислити з рівняння:

$$c_S = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}, \quad (3.2.10)$$

де c_S – швидкість хвилі зсуву [м/с].

Або, враховуючи зв'язок модуля Юнга та модуля зсуву, рівність 3.2.10 можна виразити через значення модуля пружності першого роду:

$$c_S = \sqrt{\frac{E}{3\rho}}. \quad (3.2.11)$$

Можемо зробити висновок, що значення швидкості повздовжніх хвиль буде залежати від об'ємного модуля (K), натомість швидкість зсувних хвиль – від модуля зсуву (μ) або модуля Юнга (E). Відповідно до проведених досліджень c_S знаходиться в межах від 1 до 10 м/с [37]. Така низька швидкість поширення зсувних хвиль дає можливість зафіксувати зміни модуля зсуву, а отже зробити висновки щодо жорсткості біологічних тканин.

Відповідно до описаних вище фізичних явищ, на яких базується дія УЗЕ, виділяють два способи візуалізації. Перший включає в себе зображення деформації за рахунок прикладання нормального навантаження на біологічні тканини. Другий спрямований на зображення зсувної хвилі (Shear wave imaging, SWI). На противагу відтворенню деформації, SWI використовує динамічне навантаження для створення хвиль зсуву в паралельних або перпендикулярних площинах [37, 38]. Цього можливо досягти, наприклад зовнішньою вібрацією або силою акустичного

випромінювання. На даний момент відомо три варіанти зображення зсувних хвиль [37]:

- 1) одновимірна перехідна еластографія (1D-TE);
- 2) точкова зсувно-хвильова еластографія (pSWE);
- 3) двовимірна зсувно-хвильова еластографія (2D-SWE).

На рисунку 3.2.2 наведено усі доступні нам методи візуалізації за допомогою ультразвукової еластографії.

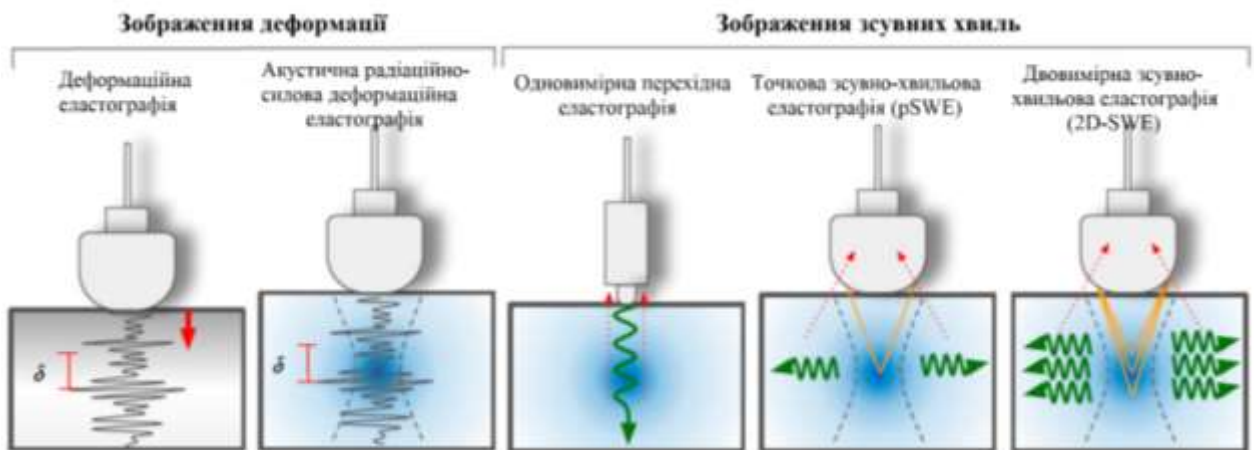


Рисунок 3.2.2 – Методи відтворення хвиль в УЗЕ [37]

Медичні зображення саркоми-45 були зроблені саме за допомогою зсувно-хвильової еластографії приладом VINNO G86 (VINNO Technology) з поверхневим датчиком X4-12L, частота роботи якого становить 12-15 МГц (рис. 3.2.3). VINNO G86 – це цифровий кольоровий ультразвуковий апарат, головна функція якого полягає у проведенні професійної діагностики [39, 40]. Він випромінює хвилі в УЗ діапазоні в тканини тіла пацієнта і відображає відбиття цих хвиль від біологічних структур та кровотоку. Розглянемо принципи роботи даного апарату. Медичні зображення створюються за допомогою комп'ютера та цифрової пам'яті відповідно до передачі і прийому механічних ВЧ хвиль через зонд (датчик). Зміни відбиття і поглинання випромінювання говорять про модифікації жорсткості біологічної тканини, наприклад перехід від жирової тканини до м'язової, або від сполучної тканини до злоякісного новоутворення, чи запалення. Надалі ехо-сигнали повертаються до датчика, де вони перетворюються в електричні імпульси.

Вони посилюються та обробляються кількома аналоговими і цифровими схемами, які складаються з фільтрів з різними частотними та часовими характеристиками. Їх мета – перетворити електричні ВЧ сигнали у серію цифрових зображень, які потім зберігаються у пам'яті апарату [40]. Зображення тканин можна передивлятися у режимі реального часу на моніторі, або зберігати для подальшого використання.



Рисунок 3.2.3 – Апарат для проведення УЗД VINNO G86 та датчик X4-12L

Зонд (датчик) – це прецизійний твердотільний пристрій, який дозволяє відтворити медичне зображення у кількох форматах [39, 40]. Цифрова конструкція та використання твердотільних компонентів забезпечують стабільну та послідовну роботу зображення з мінімальним необхідним обслуговуванням.

Всього було проаналізовано 180 зображень УЗЕ саркоми-45. Результати типових УЗЕ для різних груп продемонстровані на рисунках 3.2.4 і 3.2.5.

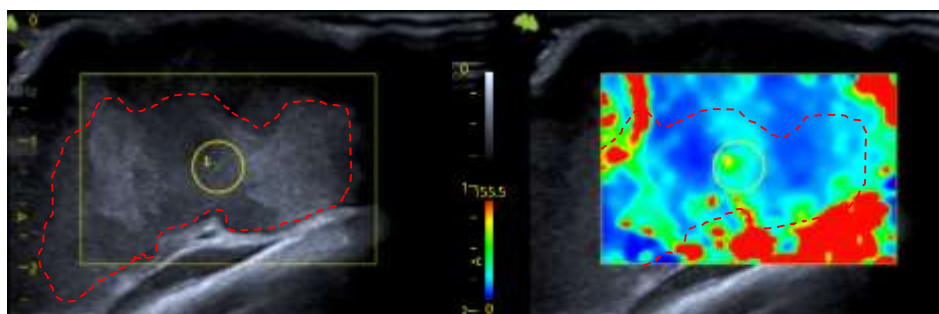


Рисунок 3.2.4 – Типове зображення УЗЕ саркоми-45 для контрольної групи

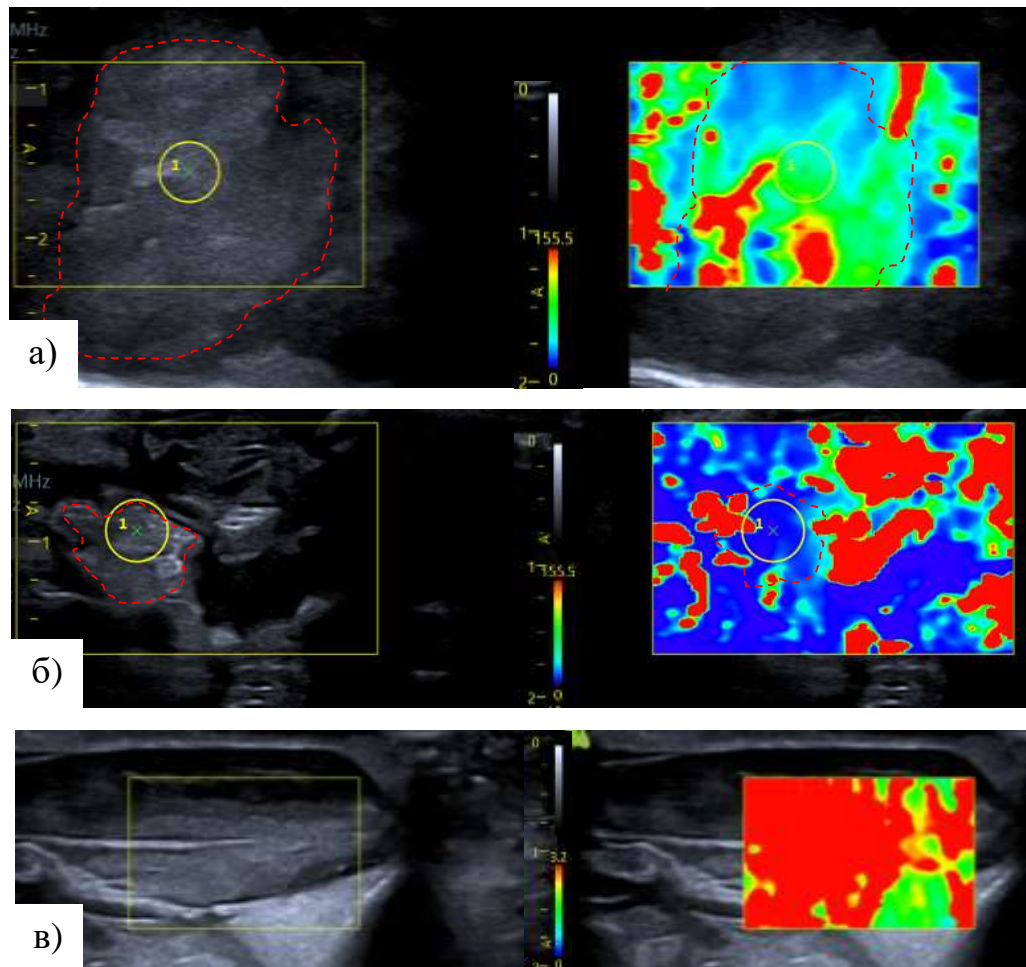


Рисунок 3.2.5 – Типові зображення УЗЕ: а) групи, що піддавалась лікуванню, але не продемонструвала відповіді на вплив ЕМП, б) продемонструвала відповідь на вплив ЕМП, в) м'яз здорової кінцівки щура

На рисунках, наведених вище, червоним кольором виділено саркому-45: ліва частина медичного зображення відповідає В-режиму ультразвуку, права (кольорова) – еластографії. Навіть візуально можна помітити відмінність жорсткості для злоякісної пухлини, де переважає синій колір на еластографії, та для м'язової тканини здорової кінцівки тварини – червоний колір. Тож, перейдемо до кількісної оцінки отриманих зображень.

3.2.1. Комп'ютерний аналіз ультразвукових еластограм злоякісної пухлини саркоми-45

З отриманих значень модуля Юнга на УЗЕ було сформовано порівняльну таблицю 3.2.1.1 жорсткості злоякісної пухлини для усіх піддослідних груп.

Таблиця 3.2.1.1 – Порівняння жорсткості саркоми 45 під дією електромагнітного випромінювання ($M \pm m$)

Група	Центр, кПа	Периферія, кПа	Капсула, кПа	Співвідношення центр: периферія: капсула
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	42,1±2,22	64,2±4,26*	75,6±8,17*	1:1,5:1,8
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	61,5±2,45 ^a	65,4±3,98	148,8±10,56 ^{*+a}	1:1,1:2,4
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	27,3±3,02 ^{ab}	43,6±4,69 ^{*ab}	10,6±1,15 ^{*+ab}	1:1,6:0,4
4.Здоровий щур (м'язова тканина нижньої кінцівки)	8,04±0,78 ^{abc} (достовірно не відрізняється від капсули меншої пухлини)			
* – статистична достовірна різниця від центру, $p < 0,05$; + – статична достовірна різниця від периферії, $p < 0,05$; ^a - статистична достовірна різниця від контрольної групи, $p < 0,05$; ^b - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), $p < 0,05$; ^c - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), $p < 0,05$. Результати проаналізовано за дисперсійним аналізом One-way ANOVA з тестом Геймса-Хоуелла.				

З таблиці 3.2.1.1 видно, що модуль Юнга, виміряний у пухлинній тканині другої групи тварин без протипухлинного ефекту після лікування, був значно вищим (61,5±2,45 кПа), ніж у нормальній тканині правої кінцівки (8,04±0,78 кПа). Тварини пухлинної тканини другої групи з ефектом протипухлинної дії після лікування мали модуль пружності 27,3±3,02 кПа.

Для перевірки статистичної різниці даних між групами було використано дисперсійний аналіз One-way ANOVA з тестом Геймса-Хоуелла у програмному забезпеченні IBM SPSS. Він дозволяє встановити чи суттєво відрізняються середні значення двох або більше незалежних груп [41]. Натомість використання тесту Геймса-Хоуелла дозволяє працювати з даними, де наявні дисперсії не є рівними [42].

Після проведення статистичного аналізу було виявлено, що периферія більшої за розміром саркоми-45, об'ємом до 5 см³, немає достовірної різниці від центру цієї пухлини, а також від контрольної групи. Також капсула контрольної

групи, середній показник якої становить 75,6 кПа з стандартною похибкою 8,17 кПа, не відрізняється від периферія даної групи.

І найголовніша закономірність, яку було зафіксовано, це те, що модуль Юнга у капсулі пухлин меншого розміру, об'ємом до 0,05 см³ достовірно не відрізнявся від значень м'язової тканини у задній кінцівці здорового щура, що свідчить про відмінності у механохімічних процесах взаємодії пухлини з оточуючими тканинами унаслідок впливу ЕМП.

3.2.2. Комп'ютерний аналіз гетерогенності саркоми-45 на ультразвукових еластограмах

У минулих підрозділах було доведено важливість оцінки жорсткості пухлини для встановлення її регресії під дією ЕО, проте існує ще один значущий критерій аналізу реакції організму на лікування – це дослідження гетерогенності зображень злоякісного новоутворення. Гетерогенність (неоднорідність) пухлини – це існування субпопуляцій клітин із різними генотипами та фенотипами, які можуть містити різну біологічну поведінку всередині первинної пухлини та її метастазів або між пухлинами одного гістопатологічного підтипу (внутрішньо- та міжпухлинні відповідно) [36]. Гетерогенність злоякісного новоутворення є одним із визначаючих факторів перебігу лікування, адже вона сприяє до більшої резистентності пухлини, агресивного метастазування та рецидиву [35].

Встановити гетерогенність пухлини можливо за допомогою розрахунку індекса автокореляції Морана. Це коефіцієнт, який вимірює загальну просторову автокореляцію набору даних [43]. Тобто, він визначає наскільки один об'єкт схожий на ті, що його оточують. Критерій був розроблений австралійським статистиком Патріком Альфредом Пірсом Мораном в кінці 40-х років ХХ сторіччя [44]. Індекс Морана дозволяє надати характеристику розподілу даних за трьома типами [45]:

- 1) згрупований: властивості близького значення є суміжними;

- 2) випадковий: властивості у просторі неможливо виявити. У такому випадку просторову залежність приймають за нуль, оскільки зв'язок між просторовою близькістю та подібністю властивостей не спостерігається;
- 3) дисперсний: властивості дуже різного значення є суміжними. Даний тип розподілу передбачає, що просторова залежність є негативно сильною, спостерігається велика різниця між просторовою близькістю властивостями.

Встановивши тип розподілу даних, можна зробити висновок про силу і напрямок (позитивний або негативний) просторової залежності. Другою важливою частиною використання індекса автокореляції Морана є вибір нульової гіпотези. Для проведення статистичного аналізу за нульову гіпотезу приймаємо, що дані розподіляються випадковим чином. Натомість альтернативна гіпотеза звучить так: «дані більш просторово згруповані, ніж можна було б очікувати» [44].

Підрахувати коефіцієнт автокореляції Морана для двох зображень з розмірами x та y і $M \times N$ пікселів можливо за такою формулою [43]:

$$r_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (x_{ij} - M_x)(y_{ij} - M_y)}{\sqrt{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (x_{ij} - M_x)^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (y_{ij} - M_y)^2}} \quad (3.2.2.1)$$

де x_{ij} – значення інтенсивності пікселів першого зображення, y_{ij} – інтенсивність пікселів другого зображення; M_x та M_y – це середнє значення інтенсивності зображень.

Функція автокореляції $S(i, j)$ демонструє залежність між горизонтальним (i) і вертикальним (j) зсувом, чисельно дорівнює кореляційному коефіцієнту між початковим та зміщеним зображенням. Її можна знайти з наступного виразу [44]:

$$S(r) = \frac{1}{r+1} \sum_{i+j=r} S(i, j) \quad (3.2.2.2)$$

У даній формулі функція автокореляції $S(i, j)$ аналізується, як функціональна залежність загального зсуву $S(r)$, тому тут представлено, що $i + j = r$ і накладається додаткова умова: $j \geq 0$.

Статистику Морана I можна знайти з наступного співвідношення:

$$I = \frac{n \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{(\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2) \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}} \quad (3.2.2.3)$$

де n – кількість точок зображення, x_i – інтенсивність i -ої точки, \bar{x} – середнє значення інтенсивності, w_{ij} – коефіцієнт, що чисельно рівний обернено пропорційному значенню відстані між точками i та j за умови, що $i \neq j$.

Тож, охарактеризуємо розподіл даних, зафіксованих на медичних зображеннях УЗЕ за допомогою підрахунку індексу автокореляції Морана для різних зон інтересу досліджуваних тварин-пухлиноносіїв саркоми-45.

Таблиця 3.2.2.1 – Порівняння значень коефіцієнту Морана зон інтересу на ультразвукових еластограмах досліджених тварин-пухлиноносіїв, M±m

Група	Центр, у.о.	Периферія, у.о.	Капсула, у.о.
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	0,42±0,006	0,39±0,005*	0,38±0,005*
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	0,49±0,005 ^a	0,49±0,005 ^a	0,29±0,006 ^{*+a}
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	0,37±0,005 ^{ab}	0,24±0,005 ^{*ab}	0,27±0,005 ^{*+a}
4.Здоровий щур (м'язова тканина задньої кінцівки)	0,27±0,006 ^{abc} (капсула достовірно відрізняється лише від контролю)		
* – статистична достовірна різниця від центру, p<0,05; + – статична достовірна різниця від периферії, p<0,05; a - статистична достовірна різниця від контрольної групи, p<0,05; b - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), p<0,05; c - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), p < 0,05. Результати сформовано за тестом Краскала-Уоліса.			

З отриманої таблиці 3.2.2.1 можна встановити, що найбільше значення показника індекса Морана становить 0,49±0,005 у.о. і досягається у тварин, що не демонстрували протипухлинний ефект. Натомість під впливом ЕМП досліджуваній показник зменшувався до 0,37±0,005 у.о., а у контрольної групи, яка не піддавалась опроміненню, сягав значень 0,42±0,006 у.о.

Для перевірки різниці показників коефіцієнта було проведено статистичний аналіз за тестом Краскала-Уоліса. Даний непараметричний метод є аналогом однофакторного дисперсного аналізу One-way ANOVA [41], який розглядався попередньо для порівняння модуля Юнга. На противагу цьому аналізу, критерій Краскала-Уоліса слугує для перевірки рівності медіан кількох вибірок [42].

Достовірними вважалися відмінності з ймовірністю не менше, ніж 95%, тобто значення p мало бути меншим за 0,05.

Результати аналізу вказують на те, що середнє значення коефіцієнта автокореляції Морана для капсули контрольної групи не відрізняється від периферії даної групи. А також периферія більшої пухлини не має достовірної різниці від центру цієї групи. Тож, можна зробити висновок, що вплив ЕМП призводив до зміни гетерогенності зони інтересу капсули пухлини в усіх тварин-пухлиноносіїв, зменшуючи показник автокореляції Морана до значень у здоровому м'язі.

3.3. Фізико-технічні характеристики магнітно-резонансної томографії

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) — метод дослідження внутрішніх органів і тканин, що базується на використанні фізичного явища ядерного магнітного резонансу (ЯМР) [47]. Цей неінвазійний метод медичного обстеження дозволяє з великою деталізацією відтворити зображення м'яких тканин, кісток та інших внутрішніх структур організму, особливо є ефективним для візуалізації новоутворень. Він також дозволяє отримувати зображення тонких шарів тіла людини в різних проекціях, наприклад, у фронтальній, сагітальній, аксіальній і косих проекціях [48]. Для клінічної МРТ найчастіше використовуються поля силою від 0,1 до 3 Тл [49].

Опишемо більш детально фізичні принципи, на яких базується МРТ. Як відомо, людське тіло на 60% складається з води, тобто гідроген оксиду, який містить атом кисню і два атоми водню. Ядро атома, яке складається з протонів і нейтронів, має позитивний заряд. Якщо ж спостерігається непарна кількість цих частинок у атомі, то він матиме магнітний момент (m) і спіном (I) – квантово-механічною властивістю елементарних частинок, тобто моментом кількості руху. Дані фізичні величини взаємозалежні і їх можна виразити наступними формулами:

$$m = \gamma I, \quad (3.3.1)$$

де γ – гіромагнітне відношення ядра, константа, визначена окремо для кожного атома.

Такі властивості надають можливість теоретично розглядати атоми, як маленькі магнітні диполі. Якщо розмістити такі частинки у статичне магнітне поле B_0 , то вони почнуть обертатися навколо силових ліній магнітного поля [46-50]. Таке явище називають прецесією. Сумарний напрямок моментів усіх атомів вважають сумарним вектором намагніченості M [47]. При зображенні даного процесу графічно (рис. 3.3.1), можна побудувати систему координат таким чином, щоб напрям постійного магнітного поля співпадав з віссю z . У рівновазі, вектор намагніченості M теж буде розташований вздовж B_0 [46]. Існує певна залежність між сумарним вектором намагніченості та магнітним полем, що підпорядковується класичному рівнянню руху [49]:

$$\frac{dM}{dt} = \gamma M \times B_0. \quad (3.3.2)$$

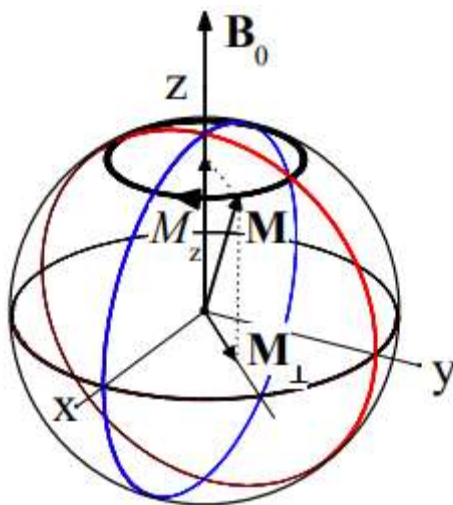


Рисунок 3.3.1 – Схематичне зображення процесу прецесії ЯМР [49]

З рисунка 3.3.1 залежний від часу вектор намагніченості \vec{M} можна асоціювати з точкою на сфері радіуса M з центром у початку координат. Поздовжня складова M_z вектору є статичною, тоді як поперечна складова M_{\perp} обертається у площині xy з кутовою частотою ω_0 . Дану величину називають ларморівською частотою і виражають наступним рівнянням [48, 49]:

$$\omega_0 = |\gamma B_0|. \quad (3.3.3)$$

Якщо на розміщені у неоднорідному постійному магнітному полі ядра водню, почати впливати змінним ЕМП РЧ діапазону, то при резонансі частоти зовнішнього поля з власною частотою обертання частинок відбуватиметься збудження їх ядер [47]. У результаті даного явища спостерігається поглинання енергії атомами. Натомість після припинення дії ЕМП збудженні ядра повертаються у початковий стан і цей процес супроводжується вивільненням енергії [48]. Дане випромінювання вловлює індукційна котушка, яка оточує досліджуваний об'єкт, і генерує змінну електрорушійну силу (ЕРС). Описаний вище механізм має назву релаксація [46-48].

У будь-якого МР-сигналу можна виділити такі ознаки [47]:

- 1) частота – індивідуальна характеристика типу ядра;
- 2) амплітуда, корелює з значенням щільності протонів в ядрі атома;
- 3) час релаксації.

Виділяють 2 форми релаксації. Існує тривалість релаксації T_1 або спін-граткова релаксація [46, 50]. Вона відображає, з якою швидкістю вектор сумарної намагніченості M повертається до початкового енергетичного стану, тобто спрямовується за B_0 . Перехід збуджених ядер до основного стану можна пояснити втратою енергії ядрами атомів, що розташовані навколо них [51].

Друга форма – спін-спінова релаксація T_2 . Її можна відслідкувати у групі ядер, що мають однакову частоту обертання і здатні одночасно реагувати на вплив ЕМВ РЧ діапазону [47]. Вона відображає повернення магнітних моментів збуджених частинок до початкового енергетичного стану, тобто формування їх перпендикулярно B_0 . Відбувається за рахунок обміну енергією між ядрами, що знаходяться у стані прецесії [50].

З цього можна зробити висновок, що характеристики МР-сигналу підпорядковуються типу взаємозв'язків частинок з тими, що їх оточують, тобто фізико-хімічним особливостям біологічної тканини [49]. З досліджень випливає,

що тривалості релаксації для рідин практично однакові ($T1 \approx T2$), натомість для твердих компонентів характерно, що $T2 \ll T1$ [47].

МРТ вловлює сигнал від усіх біологічних тканин, розміщених у полі фіксування сканера, які знаходяться в котушках передачі або приймання. Для того, щоб виокремити сигнали різних біологічних структур використовують магнітні градієнти. Це додаткові магнітні поля, які виникають зі зміною електричного поля і є слабшими за постійне B_0 [48]. Кожен МР-сканер має 3 набори електричних котушок з просторовим кодуванням для створення магнітних полів в усіх напрямках (x , y або z) [46]. За допомогою налаштувань, можливо створювати комбінації цих напрямків з метою генерування лінійного градієнта у будь-якій площині простору.

Після потрапляння сигналу на аналогово-цифровий перетворювач (АЦП), здійснюється його кодування і відновлення зрізу тканини або органу за допомогою електронно-обчислювальної машини (ЕОМ) [48]. На дисплеї апарату відображується чорно-білий або кольоровий скан зареєстрованого сигналу [47]. Значення сигналу кожної точки об'єкту відтворюється яскравістю на МРТ-зрізах, одним із вагомих параметрів нашого дослідження розвитку злоякісної пухлини.

Приділимо увагу також будові МРТ апарату (рис. 3.3.2). МРТ-сканер складається з чотирьох компонентів: магніту, градієнтних котушок, радіочастотного передавача і приймача та комп'ютера [51]. Як можна зрозуміти з опису фізичних принципів даного методу візуалізації, одним з найважливіших і найдорожчих елементів є магніти. Вони розміщуються над центральним вікном, що містить спеціальне ліжко, де розташовується пацієнт. Поряд із магнітами знаходяться вбудовані індукційні котушки, задача яких полягає у генеруванні ЕМП у РЧ діапазоні, а також вимірювання отриманого від тканин сигналу [47]. Надалі він переходить до АЦП і ЕОМ, де відбуваються усі необхідні розрахунки для відтворення внутрішніх структур організму людини. МРТ-зрізи на виході формуються цифровою матрицею з мінімальною кількістю елементів 128×128 . Відтворені скани зберігаються у спеціально відведеній системі запису і відтворення

[51]. МРТ дослідження саркоми-45 у піддослідних тварин було здійснено на обладнанні Intera 1.5T (Philips Medical Systems, Nederland B.V.) [52].

Гradientи магнітного поля

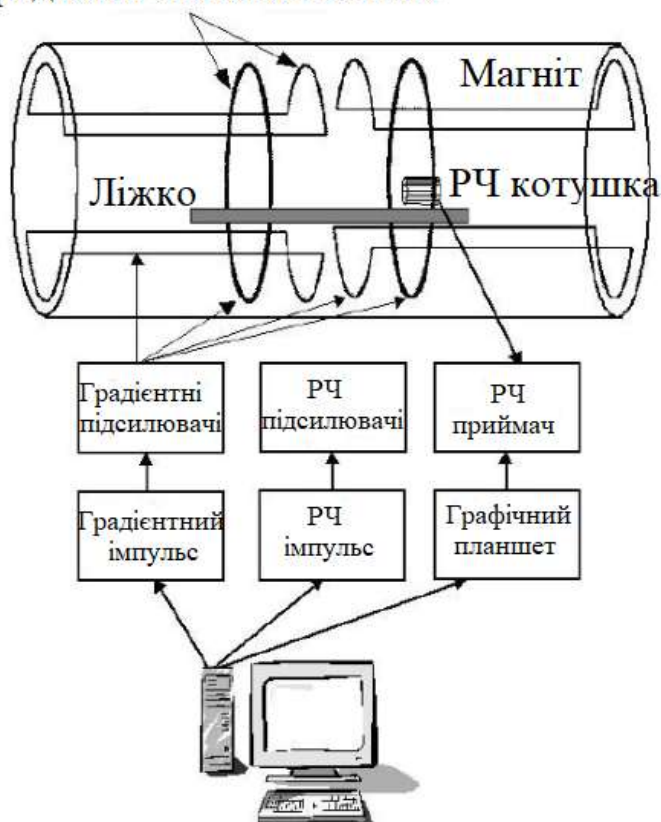


Рисунок 3.3.2 – Схематична ілюстрація МРТ апарату [48]

При проведенні МРТ дослідження важливу роль відіграє можливість встановлення контрастності об'єктів. Оскільки частота магнітного резонансу для кожного окремого ядра є фіксованою величиною, можливо комбінувати послідовності ВЧ-імпульсів з метою аналізу зрізів біологічних тканин за будь-якою ознакою [47]. Розглянемо різні варіанти.

Контрастність – це різниця магнітних властивостей тканин або відмінності їх магнітних векторів, для яких характерний оберот у площині xu та генерування струмів, що приймаються відповідною котушкою [53]. Контраст МРТ-зрізу можна задати так [50]:

$$C_{AB} = \frac{|I_{m_A} - I_{m_B}|}{I_{m_{ref}}}, \quad (3.3.4)$$

де I_{m_A} та I_{m_B} – інтенсивності зображення тканин A та B відповідно, $I_{m_{ref}}$ – нормалізує значення.

На контрастність впливають два параметри: щільність протонів в атомі (тому області з меншою кількістю протонів відображаються темним) і тривалість релаксації T_1 або T_2 [53]. У залежності від того, який час релаксації є домінуючим формула 3.3.4 може набувати наступного вигляду [50]:

$$c_{AB} \approx f(T_1), \quad (3.3.5)$$

$$c_{AB} \approx f(T_2). \quad (3.3.6)$$

T_1 -зважене зображення (T_1 -33) акцентує різницю у повздовжній тривалості релаксації тканин [53]. Контраст при цьому формується за рахунок швидкості, з якою збуджені частинки повертаються до свого початкового стану. Контраст також можна видозмінювати шляхом регулювання часу повторення (TR) і часу відлуння (TE) [46, 53-54].

Час повторення (TR) — це час від подачі імпульсу збудження до подачі наступного імпульсу або час між послідовними РЧ-імпульсами [46]. Довгий час повторення дозволяє протонам у всіх тканинах повернутися в початковий стан у відповідність з основним магнітним полем. Короткий час повторення призведе до того, що протони з деяких тканин не повністю повернутися в початковий стан до наступного вимірювання, що зменшить сигнал від цієї тканини. Він визначає кількість сумарних векторів намагніченості M , встигнуть відновитись між кожним імпульсом. Вимірюється в мілісекундах.

Час відлуння (TE) — це час між застосуванням РЧ-імпульсу збудження та піком сигналу, індукованого в котушці [53]. Тривалий час відлуння призводить до зниження сигналу, це можна пояснити тим, що протони швидко виходять з фіксованої фази. Частинки в рідині залишатимуться у фіксованій фазі довше, оскільки вони не обмежені такими структурами, як аксони та нейрони. Короткий час відлуння зменшує кількість дефазування. Час вимірювання дорівнює мс.

Для T_1 -33 використовуються короткий TR (400-600 мс) і короткий TE (10-20 мс). Такий контраст створює зображення, де жир є яскравим (або

гіперінтенсивним), а заповнені водою або рідиною ділянки темними (або гіпоінтенсивними) [54].

Натомість T2-33 акцентує різницю у поперечній тривалості релаксації тканин. Їх характеризує швидкість, з якою збуджені частинки втрачають фазову когерентність через взаємодію з оточуючими їх протонами [53]. Для T2-33 використовуються довгий TR (3000-6000 мс) і довгий TE (90-110 мс), тому рідини виглядають гіперінтенсивними.

Ще одним способом регулювати контрастність на МРТ-зрізах є відтворення протонної щільності (PD). На відміну від зважених зображень T1 і T2, протонна щільність відображає не магнітні характеристики ядер водню, а кількість ядер у зображеній області [46]. Щоб отримати PD-зважене зображення, необхідно мінімізувати внесок контрасту T1 і T2. Вплив T1 зменшують за рахунок довгого TR (на виході отримують зріз з великим сигналом і малим контрастом T1); вплив T2 за допомогою короткого TE (на виході спостерігаємо великий сигнал і малий контраст T2). Тканини з вищою протонною щільністю виглядають яскравіше [53].

«Придушення жиру» – це метод МРТ, який використовується для придушення сигналу від нормальної жирової тканини для зменшення артефакту хімічного зсуву, покращення візуалізації поглинання контрастної речовини та характеристики тканини [53]. Цього можна досягти за допомогою п'яти методів: спектрального придушення жиру, відновлення інверсії (STIR), спектрального попереднього зменшення з відновленням інверсії (SPAIR), методу Діксона та методу водного збудження [52].

Також варто зазначити, що на контрастність можна впливати шляхом введення спеціальних контрастних речовин або шляхом ін'єкції розчинів парамагнітних солей, які змінюють час релаксації атомів водню [46].

Тож, ознайомившись з фізичними принципами роботи МРТ апарату, а також, розуміючи різницю між можливими контрастами сканів, можемо перейти до аналізу МРТ-зрізів злоякісної пухлини саркоми-45.

3.3.1. Комп'ютерний аналіз яскравості МРТ-зрізів злоякісної пухлини саркоми-45

Спершу проведемо порівняльний аналіз яскравості МРТ-зрізів. Для цього було сегментовано зони інтересу саркоми-45 у програмному пакеті ImageJ v.1.53k (НИН, Bethesda, Maryland, США). Всього було проаналізовано 150 МРТ-зрізів. Товщина зони інтересу капсула – 2 мм, периферії – 3 мм, центр пухлини – решта простору. Також на окремих зрізах було виділено м'язову тканину здорової нижньої кінцівки піддослідної тварини. Надалі ці виокремлені зони було збережено у текстовому форматі і відкрито за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel, згруповано і проаналізовано у IBM SPSS Statistics за тестом Краскала-Уоліса. Таблиці 3.3.1.1 – 3.3.1.3 демонструють отримані результати статистичного аналізу для Т1, Т2-зважених МРТ-зрізів та з подавленим сигналом жирової тканини.

Таблиця 3.3.1.1- Порівняння яскравості зон інтересу на Т1 зважених МРТ-зрізах пухлиноносіїв саркоми-45, М±m

Група	Центр, у. о.	Периферія, у. о.	Капсула, у.о.	Співвідношення центр: периферія: капсула
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	63,24±0,09	25,58±0,073*	15,24±0,053*+	4,1:2,5:1
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	47,97±0,229 ^a	40,5±0,14 ^{*a}	22,98±0,1 ^{*+a}	2,1:1,8:1
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	58,42±1,328 ^{ab}			–
4.М'язова тканина нижньої здорової кінцівки	33,57±0,114 ^{abc}			–
* – статистична достовірна різниця від центру, p < 0,05; + – статична достовірна різниця від периферії, p < 0,05; a - статистична достовірна різниця від контрольної групи, p < 0,05; b - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), p < 0,05; c - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), p < 0,05. Результати проаналізовано за тестом Краскала-Уоліса.				

З таблиці 3.3.1.1, видно, що найбільший показник яскравості спостерігається у центрі пухлини контрольної групи – 63,24±0,09 у.о., найменший для капсули

даної групи – $15,24 \pm 0,053$ у.о. Схожу закономірність можна помітити і для більших пухлин $47,97 \pm 0,229$ у.о. у центрі проти $22,98 \pm 0,1$ у капсулі. Щодо статистично достовірної різниці, то непараметричний аналіз показав, що всі зони інтересу усіх груп відрізняються.

Таблиця 3.3.1.2 - Порівняння яскравості зон інтересу на T2 зважених МРТ-зрізах пухлиноносіїв саркоми-45, $M \pm m$

Група	Центр, у. о.	Периферія, у. о.	Капсула, у.о.	Співвідношення центр: периферія: капсула
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	$59,19 \pm 0,092$	$24,7 \pm 0,072^*$	$14,47 \pm 0,051^{*+}$	4,1:1,7:1
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	$77,37 \pm 0,392$	$54,77 \pm 0,208^a$	$28,03 \pm 0,132^{*+a}$	2,8:1,95:1
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	$43,73 \pm 2,422$	$43,73 \pm 2,422^{ab}$	$43,73 \pm 2,422^{ab}$	–
4.М'язова тканина нижньої здорової кінцівки	$8,68 \pm 0,033^{abc}$			–
* – статистична достовірна різниця від центру, $p < 0,05$; + – статична достовірна різниця від периферії, $p < 0,05$; <i>a</i> - статистична достовірна різниця від контрольної групи, $p < 0,05$; <i>b</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), $p < 0,05$; <i>c</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), $p < 0,05$. Результати проаналізовано за тестом Краскала-Уоліса.				

Таблиця 3.3.1.2 демонструє порівняння яскравості зон інтересу на T2 зважених МРТ-зрізах саркоми-45. У даному випадку найбільшого показника яскравості набуває центр більших пухлин з 2-ої групи – $77,37 \pm 0,392$ у.о., найменшого – м'язова тканина здорової кінцівки пухлиноносія – $8,68 \pm 0,033$ у.о., що характерно для даного типу контрасту. Варто зазначити, що для даного аналізу не спостерігається статистично-достовірної різниці між центром пухлин контрольної групи, більших об'ємом < 5 см³ та пухлин об'ємом < 0,05 см³ у тварин 3-ої групи.

Наступна таблиця 3.3.1.3 ілюструє порівняльний аналіз яскравості зон інтересу на МРТ-зрізах з подавленим сигналом від жирової тканини (PDW SPAIR). Найбільший показник становить $90,63 \pm 0,465$ у.о. і спостерігається у центрі більших пухлин, найменший – у капсулі контрольної групи – $21,76 \pm 0,078$ у.о. Достовірно

значуща різниця прослідковується при порівнянні усіх зон інтересу усіх піддослідних груп.

Таблиця 3.3.1.3 - Порівняння яскравості зон інтересу на PDW SPAIR зважених МРТ-зрізах пухлиноносіїв саркоми 45, M±m

Група	Центр, у. о.	Периферія, у. о.	Капсула, у.о.	Співвідношення центр: периферія: капсула
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	88,63±0,14	36,39±0,107*	21,76±0,078*+	4,1:1,7:1
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	90,63±0,465 ^a	62,51±0,25* ^a	36,38±0,173* ^{+a}	2,5:1,7:1
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	49,19±0,932 ^{ab}			–
4.М'язова тканина нижньої здорової кінцівки	24,85±0,092 ^{abc}			–
* – статистична достовірна різниця від центру, p < 0,05; + – статична достовірна різниця від периферії, p < 0,05; ^a - статистична достовірна різниця від контрольної групи, p < 0,05; ^b - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), p < 0,05; ^c - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), p < 0,05. Результати проаналізовано за тестом Краскала-Уоліса.				

Отримані результати узгоджуються з ультразвуковою еластографією: найнижчі значення яскравості зони інтересу капсули на T1 та T2-33 можливо пояснити більшим вмістом фіброзної тканини, що мала найвищі значення модуля Юнга у таблиці 3.2.1.1.

3.3.2. Комп'ютерний аналіз гетерогенності МРТ-зрізів злоякісної пухлини саркоми-45

Для того, щоб була можливість зіставити отримані результати аналізу УЗЕ пухлини та підтвердити знайдені закономірності, було підраховано індекс автокореляції Морана для МРТ-зрізів саркоми-45 на T1, T2 зважених та зображеннях з подавленим сигналом від жирової тканини. Отримані результати зафіксовано у таблицях 3.3.2.1 – 3.3.2.3.

Найбільший показник гетерогенності (табл. 3.3.2.1) становить $0,75 \pm 0,003$ у.о. у тварин, які не піддавались ЕО, натомість найнижчий дорівнює $-0,16 \pm 0,018$ у.о. і спостерігається у щурів, які відреагували позитивно на вплив ЕМВ, тобто мали найменший об'єм.

Таблиця 3.3.2.1 - Порівняння індексу Морана зон інтересу на T1 зважених МРТ-зрізах пухлиноносіїв саркоми 45, M±m

Група	Центр, у. о.	Периферія, у. о.	Капсула, у.о.
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	$0,75 \pm 0,003$	$0,67 \pm 0,003^*$	$0,56 \pm 0,005^{*+}$
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	$0,51 \pm 0,008^a$	$0,56 \pm 0,006^a$	$0,48 \pm 0,006^{*+a}$
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	$-0,16 \pm 0,018^{ab}$		
4.М'язова тканина нижньої здорової кінцівки	$0,69 \pm 0,006^{abc}$		
* – статистична достовірна різниця від центру, $p < 0,05$; + – статична достовірна різниця від периферії, $p < 0,05$; <i>a</i> - статистична достовірна різниця від контрольної групи, $p < 0,05$; <i>b</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), $p < 0,05$; <i>c</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), $p < 0,05$. Результати проаналізовано за тестом Краскала-Уоліса.			

Зауважимо, що статистично достовірної різниці немає лише між центром і периферією більших пухлин, а також з капсулою контрольної групи. Це можна пояснити розвитком фіброзу м'яких тканин у місці розростання пухлини.

Таблиця 3.3.2.2 - Порівняння індексу Морана зон інтересу на T2 зважених МРТ-зрізах пухлиноносіїв саркоми 45, M±m

Група	Центр, у. о.	Периферія, у. о.	Капсула, у.о.
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	$0,78 \pm 0,003$	$0,68 \pm 0,004^*$	$0,55 \pm 0,005^{*+}$
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	$0,52 \pm 0,007^a$	$0,53 \pm 0,006^a$	$0,48 \pm 0,007^{*+a}$
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	$-0,8 \pm 0,013^{ab}$		
4.М'язова тканина нижньої здорової кінцівки	$0,68 \pm 0,005^{abc}$	$0,68 \pm 0,005^{bc}$	$0,68 \pm 0,005^{abc}$
* – статистична достовірна різниця від центру, $p < 0,05$; + – статична достовірна різниця від периферії, $p < 0,05$; <i>a</i> - статистична достовірна різниця від контрольної групи, $p < 0,05$; <i>b</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), $p < 0,05$; <i>c</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), $p < 0,05$. Результати проаналізовано за тестом Краскала-Уоліса.			

Таблиця 3.3.2.2 вказує, що найбільше значення індексу автокореляції Морана ($0,78 \pm 0,003$ у.о.) відслідковується у центрі контрольної групи, а найменше ($-0,8 \pm 0,013$ у.о.) знову зустрічається у маленьких пухлин з 3-ої групи, тобто тієї

групи, що відповіла на дію ЕО суттєвою ремісією. Зазначимо, що достовірної різниці немає між центром та периферією більших пухлин 2-ої групи і капсулою контрольної групи. А також не спостерігається різниця між периферією саркоми-45, 2-ої групи, яка не піддавалась терапії, та м'язовою тканиною нижньої здорової кінцівки.

Таблиця 3.3.2.3 - Порівняння індексу Морана зон інтересу на PDW SPAIR зважених МРТ-зрізах пухлиноносіїв саркоми 45, M±m

Група	Центр, у. о.	Периферія, у. о.	Капсула, у.о.
1.Контрольна (пухлина об'ємом > 5 см³)	0,79±0,003	0,68±0,004*	0,56±0,005*+
2.ЕО (пухлина об'ємом < 5 см³)	0,54±0,006 ^a	0,57±0,005 ^a	0,49±0,006 ^{*+a}
3.ЕО (пухлина об'ємом < 0,05 см³)	-0,15±0,018 ^{ab}		
4.М'язова тканина нижньої здорової кінцівки	0,73±0,004 ^{abc}		
* – статистична достовірна різниця від центру, p < 0,05; + – статична достовірна різниця від периферії, p < 0,05; <i>a</i> - статистична достовірна різниця від контрольної групи, p < 0,05; <i>b</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (більша пухлина), p < 0,05; <i>c</i> - статистична достовірна різниця від ЕО (менша пухлина), p < 0,05. Результати проаналізовано за тестом Краскала-Уоліса.			

Таблиця 3.3.2.3 має схожі результати до попередніх: показник гетерогенності варіюється від найбільшого значення (0,79±0,003 у.о.) у центрі пухлини контрольної групи до найменшого (-0,15±0,018 у.о.) у пухлині, об'ємом < 0,05 см³. Статистично достовірної різниці не спостерігається у центрі та периферії більшої пухлини, а також капсулі контрольної групи.

Результати аналізу гетерогенності пухлини, отримані на T1, T2 зважених та МРТ-зрізах з подавленим сигналом від жирової тканини, демонструють тенденцію до зменшення показника індекса автокореляції Морана у тварин, які піддавались дії ЕМВ. Також статистично достовірні різниці прослідковуються між тими самими групами, що й на ультразвукових еластограмах. Тобто, центр пухлин контрольної групи відрізняється за своїм показником неоднорідності біологічної структури від периферії та капсули даної групи; центр більших пухлин відрізняється від капсули даного злоякісного новоутворення. Також можна встановити різницю у розподілі даного показника: усі зони інтересу пухлини контрольної групи відрізняються від центру, периферії та капсули більшої саркоми, натомість менші за об'ємом

пухлини достовірно відрізнялись від усіх зон контролю та більших пухлин. Слід відмітити, що гетерогенність м'язу здорової кінцівки тварини має різницю від значень індекса Морана для контрольної групи, більшої та меншої пухлини.

Висновки до розділу 3

У третьому розділі було описано матеріали і методи, які використовувались для валідації комп'ютерної моделі. Спершу було проведено експериментальне дослідження впливу ЕО частотою 42 МГц на злоякісну пухлину саркому-45, яку трансплантували у нижню кінцівку лабораторних щурів. Було досліджено чотири основні групи: контрольні пухлини (1-а), пухлини розподілені за ефектом лікування (2-а та 3-я) та 4-а аналіз м'язової тканини нижньої здорової кінцівки.

Надалі для оцінки ефективності дії ЕМВ було здійснено УЗЕ та МРТ дослідження злоякісної пухлини. Фізичні принципи, які формують основу методів візуалізації даних, були розглянуті у даному розділі. Так, для аналізу жорсткості саркоми-45 було здійснено УЗЕ, замість поширеного УЗД, адже еластографія надає інформацію про еластичність тканин, тобто про їх здатність витримувати навантаження і повертатися у початкове положення. Біологічні тканини мають різний рівень жорсткості, натомість у пухлині за рахунок фіброзу цей показник збільшується. Модуль Юнга, виміряний у пухлинній тканині другої групи тварин без протипухлинного ефекту після лікування, був значно вищим ($61,5 \pm 2,45$ кПа), ніж у нормальній тканині правої кінцівки ($8,04 \pm 0,78$ кПа).

Наступним параметром, який було досліджено, – це гетерогенність (неоднорідність) пухлини. Він вказує на наявність мутаційних процесів всередині новоутворення і надає можливість оцінити реакцію організму на вплив ЕО. Для цього було розраховано індекс автокореляції Морана для усіх зон інтересу: центр, периферія та капсула пухлини і м'язової тканини здорової кінцівки щура. Результати проведеного комп'ютерного аналізу УЗЕ цифрових зображень пухлин

вказують на змінну гетерогенності саркоми-45 після дії ЕМВ і наближення її показників до значень у здоровому м'язі у випадках позитивного ефекту лікування.

МРТ-зрізи пухлин було зроблено з різними варіантами контрастності для збільшення кількісної оцінки процесів, що протікають у пухлині і оточуючих її тканинах. Відмінності у принципах отримання таких контрастів наведено у даному розділі. Було проаналізовано яскравість МРТ-зрізів, тобто величини сигналу, випромінюваного біологічними тканинами, а також гетерогенність. Найбільший показник яскравості був у центрі більших пухлин з 2-ої групи – $77,37 \pm 0,392$ у.о., найменший у м'язовій тканині здорової кінцівки пухлиноносія – $8,68 \pm 0,033$ у.о. Найбільший показник гетерогенності становив $0,75 \pm 0,003$ у.о. у тварин, які не піддавались ЕО, натомість найнижчий дорівнював $-0,16 \pm 0,018$ у.о. і спостерігався у щурів, які відреагували позитивно на вплив ЕМВ зменшення об'єму пухлини ($< 0,05$ см³). Результати магнітно-резонансної томографії корелювали з отриманими при УЗЕ дослідженнях.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЄКТУ

4.1. Комерціалізація ідеї через стартап-проект

Комп'ютерну модель, створену в програмному середовищі Comsol Multiphysics 5.6, можливо реалізувати, як стартап-проект. Ідея полягає у тому, щоб надавати у використання (продавати) технологію обрахунку розповсюдження електромагнітних хвиль (їх магнітної та електричної складових), а також питомого коефіцієнта поглинання даного випромінювання біологічними тканинами і відповідно їх температуру, під час опромінення неіонізуючим ЕМП, тобто проведення медичної процедури – гіпертермії.

Основними перевагами даної технології є її «гнучкість» та показовість. Тобто, усі параметри можливо підлаштувати під потреби клієнта, так можна змінювати форму та розміри основної пухлини відповідно до медичних знімків. Навіть можливий варіант використання МРТ-зрізів злоякісного новоутворення для імпорту в програмне забезпечення Comsol Multiphysics і проведення усіх розрахунків на його основі. Дана технологія надає змогу змінювати відстань від петлі та диполів до біологічних тканин, а також модифікувати товщину жирової, м'язової тканин та шкіри, додавати за потреби інші тканини, що дозволяє відтворювати різні варіанти пухлиногенезу.

Шляхами реалізації даної технології перший час можна вважати вищі навчальні заклади для підготовки фахівців за інженерними та медичними спеціальностями (напрямок – онкологія, радіологія, ветеринарія). Надалі ідею можна впроваджувати у заклади охорони здоров'я: онкологічні, ветеринарні клініки, радіологічні, перинатальні центри, інститути післядипломної освіти науково-медичного спрямування тощо. Дану технологію також можна пропонувати на курсах по підвищенню кваліфікації для медичних працівників.

Нижче наведено таблицю 4.1.1, яка демонструє можливі шляхи реалізації даної технології та їх цінність на ринку.

Таблиця 4.1.1 - Комерціалізація запропонованої ідеї

Задум	Шляхи реалізації ідеї	Значимість ідеї
Технологія обчислення параметрів розподілу магнітної, електричної складової ЕМВ та температури і питомого коефіцієнта поглинання електромагнітної енергії біологічними тканинами.	Вищі навчальні заклади, інститути післядипломної освіти, курси підвищення кваліфікації.	Навчання фахівців відповідних спеціальностей розробляти схожі продукти, або користуватися наявними для їх подальшої клінічної практики.
	Навчально-наукові комплекси при університетах, науково-дослідні установи та організації НАН та МАН України.	Розробка, удосконалення, впровадження нових технологій відслідковування показників, характерних для проведення гіпертермії, на базі запропонованої ідеї.
	Заклади охорони здоров'я: державні установи, приватні клініки, онкологічні, ветеринарні клініки, радіологічні центри.	Спрощення, удосконалення медичної процедури гіпертермії для лікування онкологічних захворювань, у тому числі, сарком.

Для того, щоб краще зрозуміти можливості стартап-проекту, порівняти його сильні та слабкі сторони з метою удосконалення ідеї, було здійснено SWOT-аналіз (табл. 4.1.2). Він дозволяє розглянути проєкт під різними кутами, дослідити усі внутрішні і зовнішні чинники, які впливають на формування, розвиток, а також успіх даного стартапу. Не дивлячись на відносну простоту даного аналітичного методу, він дає змогу правильно оцінити свої потенційні можливості та стратегії розвитку бізнес-ідеї.

Таблиця 4.1.2 - SWOT-матриця стартап-проекту

Сильні сторони	Слабкі сторони
<ul style="list-style-type: none"> – фінансова доступність; – можливість видозмінювати комп'ютерну модель (геометрію, матеріали) у відповідності до поставленої мети; – технічна підтримка при використанні даної технології; – новизна; – сучасність та актуальність технології; – технологія дозволить скоротити час на планування гіпертермії для онкохворих; – висока точність отриманих результатів. 	<ul style="list-style-type: none"> – необхідність проведення ряду експериментальних досліджень та проходження великої кількості інституцій для того, щоб отримати можливість впроваджувати технологію у клінічній практиці, особливо для роботи з людьми; – помилка відтворення геометрії моделі може призвести до хибних підрахунків.

Продовження таблиці 4.1.2

Можливості	Загрози
<ul style="list-style-type: none"> – впровадження технології на український ринок, а також згодом на міжнародний; – можливість отримати патент на технологію; – співпраця з науково-дослідними установами; – підвищення результативності гіпертермії. 	<ul style="list-style-type: none"> – конкуренція; – обмеженість у фінансових можливостях; – недовіра медичних працівників/пацієнтів до нових технологій.

Тепер, усвідомлюючи свої можливості та зовнішні загрози, а також дослідивши внутрішні переваги та недоліки даного стартап-проєкту, варто проаналізувати ринок на наявність потенційних конкурентів. Дана процедура необхідна для того, щоб оцінити свою спроможність утриматись на ринку, визначити попит та пропозицію на дану ідею. Також історія впровадження схожого проєкту може уберегти від подібних помилок і зробити стартап більш успішним. До основних конкурентів запропонованої технології можна віднести:

1. Hyperboost (Hyperthermia boosting the effect of Radiotherapy) (Київ, Україна). Це проєкт, який фінансується грантом European Horizon 2020 MSCA-Innovative training network. Його основна задача – це розробка програмного забезпечення для планування лікування онкологічних захворювань, базуючись на принципах гіпертермії [55].
2. MagForce AG (Берлін, Німеччина) – це публічна німецька компанія, яка розробляє медичні пристрої, що генерують магнітну гіпертермію для лікування раку [56].
3. MT MedTech Engineering GmbH (Берлін, Німеччина) – це компанія, орієнтована на промислове виробництво та розповсюдження медичної техніки, що використовується для лікування онкології за допомогою гіпертермії [57].

Таблиця 4.1.3 ілюструє порівняльний аналіз окремих технічних, економічних особливостей запропонованої ідеї та можливих конкурентів за такими параметрами:

- слабші показники (Weaknesses);
- ідентичні показники (Neutral);
- кращі показники (Strengths).

Таблиця 4.1.3 - Дослідження конкурентоспроможності стартап-проекту

№	Техніко-економічні особливості ідеї	Потенційні конкуренти				W	S	N
		Мій проєкт	Hyperboost	MagForce AG	MT MedTech Engineering GmbH			
1	Варіативність моделі	присутня	відсутня	присутня	присутня	-	-	+
2	Економічна доступність	присутня	присутня	відсутня	відсутня	-	+	-
3	Технічна підтримка	присутня	відсутня	присутня	відсутня	-	+	-
4	Інноваційність	присутня	присутня	присутня	відсутня	-	-	+
5	Точність результатів	присутня	відсутня	присутня	присутня	-	+	-

З даної таблиці видно, що запропонована ідея є достатньо конкурентоспроможною.

4.2. Технологічна ревізія ідеї проєкту

Даний підрозділ дозволяє оцінити, за допомогою яких технологій можливо реалізувати ідею на практиці (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1 - Технологічне підґрунтя проєкту

№	Ідея проєкту	Технології	Наявність технологій	Доступність технологій
1	Створення комп'ютерної моделі для підрахунку основних параметрів впливу ЕМП на біологічні об'єкти	Програмне забезпечення Comsol Multiphysics	Наявна	Доступна
2		Програмне середовище SolidWorks	Наявна	Доступна
Найоптимальніша технологія для реалізації проєкту: Comsol Multiphysics.				

Між декількох доступних для використання технологій було обрано Comsol Multiphysics за рахунок його кращої бібліотеки мультифізичних модулів, що задовольняють наші потреби у відтворенні фізичних процесів у моделі.

4.3. Дослідження ринку для запуску стартап-проекту

Спершу визначимось з наявністю попиту на дану продукцію, історію доходів конкурентів та загальні тенденції на ринку (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1 – Динаміка розвитку потенційного ринку

№	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1.	Кількість головних гравців, од	3
2.	Загальний обсяг продаж, грн/ум.од	12,3 мільйони у.о.
3.	Динаміка ринку	зростає
4.	Наявність обмежень для входу	немає
5.	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Сертифікат про можливість впровадження технології у клінічну практику, сертифікат про безпечність використання моделі на людях
6.	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	85%

З результатів даної таблиці можна зробити висновок, що ринок є досить привабливим для того, щоб пропонувати свою технологію, натомість існує певні обмеження у вигляді отримання сертифікату про можливість впровадження даної комп'ютерної моделі в клінічну практику.

Наступний етап – це аналіз вірогідних клієнтів (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2 – Вивчення можливостей потенційних клієнтів

№	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія	Особливості поведінки потенційних цільових груп	Вимоги споживачів до товару
1.	Навчання фахівців інженерних та медичних спеціальностей новітнім розробкам	Вищі навчальні заклади	Простота у використанні, наочність, наявність описаного теоретичного підґрунтя моделі, доступна вартість	Сертифікат про ефективність розробленої технології
2.	Поглиблення знань медичних працівників в області онкології	Заклади охорони здоров'я	Підтвердження дієздатності/ефективності комп'ютерної моделі, наочність, рентабельність, доступна вартість	Запатентована технологія, експериментально доведено її ефективність та безпечність

Продовження таблиці 4.3.2

3.	Створення ефективних методів лікування онкологічних захворювань	Заклади охорони здоров'я, науково-дослідні установи	Експериментальне підтвердження дієздатності/ефективності комп'ютерної моделі	Запатентована технологія, експериментально доведено її ефективність та безпечність
----	---	---	--	--

Розглянемо також чинники, які здатні впливати на ринкове середовище (табл. 4.3.3 – 4.3.4).

Таблиця 4.3.3 – Чинники, що перешкоджають проникненню на ринок

№	Чинник	Суть загрози	Можлива відповідь компанії
1.	Конкуренція	Висока неекологічна конкуренція	Покращення продукції, формування унікальних послуг
2.	Попит	Низький рівень попиту	Покращення пропозиції
3.	Недовіра	Невелика кількість клієнтів через недовіру до компанії та її продукції	Налагодження комунікації з клієнтами, розвиток реклами, співпраця з партнерами
4.	Патент	Довготривала процедура отримання патенту на технологію, втрата потенційних клієнтів	Наймання відповідних фахівців, які здатні пришвидшити процес
5.	Інфляція	Економічна криза здатна загальмувати або призупинити інвестиції	Підтримка зв'язків з інвесторами, аргументація важливості впровадження технології

Таблиця 4.3.4 – Чинники, що сприяють проникненню на ринок

№	Чинник	Суть можливості	Можлива відповідь компанії
1.	Інтерес	Підвищений інтерес до інженерних, біологічних та медичних спеціальностей	Розробка більшої кількості навчальних програм та курсів
2.	Захворюваність	Спалах онкологічних захворювань призведе до підвищеної зацікавленості медичних закладів, наукових центрів до даної теми	Укладання нових договорів із медичними закладами на надання прав на використання технологією
3.	Популярність	Популяризація науки сприяє розвитку нових технологій	Можливість заявити про свою технологію на міжнародних конференціях
4.	Розширення	Відкриття нових медичних закладів, онкологічних центрів або навчальних закладів	Створення пропозиції на використання технології, постійне її вдосконалення

Переходимо до дослідження пропозиції на світовому ринку (табл. 4.3.5).

Таблиця 4.3.5 – Дослідження конкуренції

Види конкуренції	Особливість	Діяльність підприємства
1. Вказати тип конкуренції	Чиста	Пропонувати додаткові, унікальні можливості, функції
2. За рівнем конкурентної боротьби	Рівень агрегованого національного ринку	Домовленості з закладами охорони здоров'я, науковими інститутами
3. За галузевою ознакою	Міжгалузева	Демонстрація вигідності вкладання капіталу інвесторів саме в розвиток даної технології, постійне покращення продукції
4. Конкуренція за видами товарів	Товарно-видова	Покращення технології, пропозиція додаткових функцій
5. За характером конкурентних переваг	Цінова	Унікальність пропозиції
6. За інтенсивністю	Марочна	Створення власного бренду

Детальніше проаналізуємо конкуренцію у даній сфері (табл. 4.3.6).

Таблиця 4.3.6 – Дослідження конкуренції за Майклом Портером

Показник	Існуючі конкуренти	Вірогідні конкуренти	Постачальники	Клієнти	Продукція-замінник
	Hyperboost, MagForce AG, MT MedTech Engineering GmbH	Галузь є досить новою на українському ринку, існують значні перешкоди для впровадження технологій на ринок: капітал, сертифікати та ліцензії, патенти, пов'язані з медичною діяльністю	Залежність від оновлень та ліцензії програмного забезпечення Comsol Multiphysics, наявність невеликої кількості спеціалістів, що можуть надавати свої послуги з роботи у програмі	Потенційних клієнтів є багато, проте вони в більшій мірі залежать від рівня цін на послугу, також для них є важливим контроль якості та система інформації	Наразі на ринку не спостерігаються технології, аналогічні до стартап-проекту
Висновки:	Конкуренти на ринку є, але переважно іноземні компанії	Є можливості виходу на український ринок, але також існують серйозні перешкоди для цього	Постачальників не багато на ринку	Високий попит на технологію	Відсутність замінних технологій стає перевагою на ринку

Аналіз промислової конкуренції та її інтенсивності, що прослідковується зараз на ринку, свідчить про сприятливі умови для виходу на український ринок.

Проте стартап-проект має при цьому бути економічно вигідним та унікальним за своєю технологією, адже більшою мірою клієнти диктують умови на ринку.

Таблиця 4.3.7 – Чинники конкурентоспроможності

№	Чинники конкурентоспроможності	Аргументація
1.	Можливість застосовувати у різних сферах людської діяльності	Дана технологія підходить, як для навчання студентів інженерно-біологічних, так і медичних спеціальностей, причому вона здатна здійснювати обрахунки, як для людей, так і для тварин, що мають онкологічні захворювання
2.	Варіативність моделі	Можливість підлаштуватись під конкретні задачі клієнта
3.	Економічна доступність	Невисока оплата технології, що робить її доступною для більшості закладів охорони здоров'я та вищої освіти
4.	Технічна підтримка	Наявність технічної підтримки після придбання у використання даної технології, навчання відповідного персоналу
5.	Інноваційність	Технологія є сучасною та інноваційною, привертає увагу до вирішення питання лікування онкологічних захворювань
6.	Точність результатів	Технологія характеризується високою точністю отриманих результатів, підтверджених експериментальним дослідженням у ході написання магістерської дисертації

На основі, описаних у даній таблиці чинників конкурентоспроможності, проведемо дослідження своїх переваг та недоліків у зіставленні з запропонованими можливостями компаній-конкурентів (табл. 4.3.8).

Таблиця 4.3.8 – Вивчення сильних та слабких сторін проекту

№	Чинник конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рівень технологій-конкурентів							
			-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	
1.	Можливість застосовувати у різних сферах людської діяльності	18		+					+	
2.	Варіативність моделі	19			+		+			
3.	Економічна доступність	20				+				
4.	Технічна підтримка	15	+							+
5.	Інноваційність	20				+				
6.	Точність результатів	18		+					+	

З результатів наведених у таблиці 4.3.8 можна зробити висновок про доцільність впровадження технології на ринок, вона є конкурентоспроможною.

Враховуючи аналіз чинників, що перешкоджають і сприяють виходу проекту на ринок, та вивчення сильних і слабких сторін стартапу, а також повного SWOT-

аналізу (табл. 4.1.2), можна зробити висновки щодо потенційних напрямків входження стартап-проєкту на український ринок.

Таблиця 4.3.9 – Шляхи впровадження технології на ринок

№	Еквівалент поведінки ринку	Вірогідність залучення ресурсів	Терміни реалізації
1.	Патентування технології, просування проєкту на українських та світових наукових майданчиках, укладання договору з компанією Comsol на дозвіл використання їх програмного забезпечення тривалий період	Висока ймовірність знаходження інвесторів за рахунок висвітлення своїх ідей на широкий загал	Від 1 до 2 років
2.	Патентування технології, укладання договору з вищими навчальними закладами, з окремими факультетами на проведення лекцій з навчання використанням моделі, планування розробки нового програмного забезпечення, орієнтованого тільки під нашу технологію	Досить висока ймовірність впровадження технології в освітній процес біологічно-інженерних та медичних спеціальностей	Від 2 до 3 років
3.	Патентування технології, отримання сертифікату про можливість та безпечність використання технології до людини, встановлення пропозиції на тендері для пошуку покупців, пропонування приватним клінікам та онкологічним центрам послуги	Досить висока ймовірність входження на український ринок, впровадження технології в клінічну практику медичних закладів	До 5 років

З таблиці 4.3.9 можна зробити висновок, що у стартап-проєкті є три варіанти розвитку. Варто почати з отримання патенту на корисну модель, це може займати тривалий час: від 6 до 12 місяців. Паралельно необхідно висвітлювати свою ідею на різних доступних платформах, брати участь в наукових конференціях, писати статті та тези, демонструвати свої досягнення, це збільшить ймовірність зацікавити інвесторів. Наступний крок – пропонувати свою технологію до наукових центрів, вищих освітніх закладів та курсів підвищення кваліфікації для біомедичних інженерів та медичних працівників у сфері онкології або радіології. Після

отримання позитивного відгуку споживачів, можливо, задумуватись про розробку специфічного, підлаштованого під наші потреби, програмного середовища, залучення компетентних спеціалістів для його створення.

4.4. Формування плану дій для виходу проєкту на ринок

Після вивчення потенційних конкурентів, своїх можливостей за рахунок встановлення сильних та слабких сторін проєкту, а також шляхів реалізації технології, перейдемо до формування ринкової стратегії (табл. 4.4.1) з дослідження вірогідної цільової аудиторії.

Таблиця 4.4.1 - Аналіз цільової аудиторії

№	Портрет цільової аудиторії	Готовність споживачів сприйняти продукт	Ймовірний попит	Рівень конкуренції	Складність впровадження технології
1.	Вищі навчальні заклади	Готові за наявності доведеної ефективності комп'ютерної моделі та наочності фізичних явищ, що описуються технологією	70%	Низький	Складність може полягати в обмеженому фінансуванні таких програм університетами
2.	Науково-дослідні установи	Готові прийняти експериментальні дослідження та продовжити удосконалювати технологію	95%	Середній	Бар'єром для впровадження може слугувати відсутність фінансування даної ідеї
3.	Заклади охорони здоров'я	З обережністю готові прийняти нову методу лікування онкологічних захворювань	60%	Високий	Складність може спостерігатися за рахунок недовіри пацієнтів та медичного персоналу до нових технологій, а також довготривалий етап отримання сертифікату про можливість впровадження ідеї у клінічну практику
Обрано наступні цільові аудиторії: вищі навчальні заклади та науково-дослідні установи.					

Оскільки за результатами цільових груп споживачів встановлено, що спершу стартап-проєкт буде спрямований на впровадження у вищі навчальні заклади та науково-дослідні центри, адже там спостерігається менша інтенсивність

конкуренції та вищий попит у порівнянні з закладами охорони здоров'я, а також легші умови входження на ринок. Отже, компанія є орієнтованою на декілька сегментів ринку, тож у нагоді стане формування стратегії диференційованого маркетингу.

Таблиця 4.4.2 - Формування плану дій розвитку проєкту

№	Варіант розвитку проєкту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції	Базова стратегія розвитку
1.	Демонстрація на наукових конференціях, у вищих навчальних закладах	Стратегія концентрованого маркетингу	Економічна доступність, відкритість, сучасність	Стратегія диференціації

Враховуючи, що майбутня компанія орієнтується на декілька потенційних споживачів, варто обрати стратегію концентрованого збуту, тобто розвиток буде забезпечуватися шляхом удосконалення діяльності в межах освоєної ринкової ніші. Також за наявності конкуренції на ринку, необхідно обрати стратегію диференціації, тобто орієнтацію діяльності компанії на створення унікальних, відмінних від пропозицій конкурентів, технологій.

Далі визначимось зі стратегією конкурентної поведінки (табл. 4.4.3)

Таблиця 4.4.3 - Формування стратегії конкурентної поведінки

№	Чи є проєкт «першопрохідцем» у даній сфері?	Компанія шукатиме нових споживачів?	Компанія копіюватиме особливості продукції у конкурентів?	Стратегія
1.	Ні, проєкт повторює ідеї попередніх компаній	Так, компанія буде орієнтуватись на пошук нових споживачів, проте не відкидає можливість перехоплення клієнтів у конкурентів	Ні, не буде	Стратегія наслідування лідеру

Обрана стратегія конкурентної поведінки дозволяє закріпити свої позиції на певному сегменті ринку, зберегти фінансові ресурси та інвестувати їх у розробку інновацій, тим самим розширюючи ринок. Отже, визначившись з цільовою аудиторією проєкту, планом дій для стимуляції його розвитку, а також стратегією конкурентної поведінки, перейдемо до формування позиції на ринку, тобто впізнаваність стартапу (табл. 4.4.4).

Таблиця 4.4.4 Формування стратегії позиціонування

№	Вимоги до технології цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Основні конкурентоспроможні позиції	Вибір спільних рис
1.	Економічна доступність, результативність, технічна підтримка, наочність, легке використання	Стратегія диференціації	Можливість застосовувати у різних сферах людської діяльності, варіативність моделі, доступність, наявність технічної підтримки, сучасність та висока точність результатів	За сферою застосування, на основі особливостей технології виготовлення продукції, за функціональними характеристиками товару

У таблиці 4.4.4 було сформовано такі асоціації позиціонування стартап-проєкту:

- 1) за сферою застосування, тобто позиціонування проєкту на лікуванні онкологічних захворюванням методом РЧ-гіпертермії;
- 2) на основі особливостей технології виготовлення продукції – інноваційність методики;
- 3) за функціональними характеристиками товару, пов'язаними з унікальністю технології.

Даний підрозділ надає сформований план дій реалізації стартап-проєкту та впровадження його на ринок.

4.5. Організація збуту стартап-проєкту на ринку

У першу чергу підсумуємо сильні сторони нашої технології та їх перевагу над пропозицією конкурентів (табл. 4.5.1).

Таблиця 4.5.1 - Основні переваги стартап-проєкту

№	Потреба	Вигода від проєкту	Значущі переваги
1.	Економічна доступність	Проєкт не вимагає значного капіталу для його придбання	Дешевша пропозиція у порівнянні з конкурентами
2.	Варіативність моделі	«Гнучкість» комп'ютерної моделі	Можливість підлаштовуватись під індивідуальні особливості перебігу захворювання

Продовження таблиці 4.5.1

3.	Навчання	Можливість впровадження технології у вищі навчальні заклади	Надання лекцій/практик з використання технологією
4.	Інноваційність	Сучасність та унікальність пропозиції	Новітня технологія, яка здатна покращити етап планування лікування онкологічних захворювань
5.	Точність результатів	Проект має високий показник точності результатів моделювання	Проект дозволяє наочно проілюструвати отримані результати у вигляді графіків розподілу головних компонентів

Перейдемо до розробки трирівневої маркетингової структури проекту (табл. 4.5.2).

Таблиця 4.5.2 - Характеристики маркетингової моделі

Рівень продукту	Зміст та елементи		
I. Товар за задумом	Унікальна технологія планування лікування онкологічних захворювань РЧ-гіпертермією		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх /Тл/Е/Ор
	1.Вартість обслуговування	М	Е
	2.Технологічна собівартість товару	Нм	Тх
	3.Безпечність	Нм	Е
	4.Надійсність		Ор
	Якість: стандартизація, сертифікація та патентування.		
Пакування: відсутнє.			
Марка: Комп'ютерна модель впливу неіонізуючого випромінювання на саркому-45.			
III. Товар із підкріпленням	До продажу: вимагає наявності специфічних навичок та знань, які може надати наша компанія.		
	Після продажу: технічна підтримка, навчання, впровадження власного програмного забезпечення.		
Захист від плагіату здійснюється за рахунок патентування корисної моделі.			

Захист від копіювання даної ідеї можливо виконати за допомогою патентування технології, охорона інтелектуальної власності за рахунок комерційної таємниці.

Таблиця 4.5.3 - Ціноутворення проекту

Орієнтована ціна товару-замінника	Орієнтована ціна аналогічного товару	Ступінь доходів цільової аудиторії	Верхня та нижня межі ціни проекту
350 тисяч грн	500 тисяч грн	400 тисяч грн	350 – 400 тисяч грн

Таблиця 4.5.3 демонструє підхід до встановлення мінімальної та максимальної ціни на потенційну продукцію. Наступним етапом є визначення оптимальних механізмів збуту технології на ринку (табл. 4.5.4).

Таблиця 4.5.4 - Визначення системи збуту продукції на ринку

Поведінка цільової аудиторії щодо закупівлі продукції	Функції постачальника	Глибина збуту	Шляхи збуту
Потенційні клієнти здійснюють покупку технології через науково-дослідні установи, міжнародні конференції або тендери	Якісна комунікація з клієнтами, технічна підтримка, встановлення довіри до своєї продукції	Продаж здійснюється безпосередньо клієнтам	Тендери, наукові конференції, виставки стартап-проектів

І наостанок, дослідивши шляхи збуту технології, можна завершити модель розробленням концепції маркетингових комунікацій (табл. 4.5.5).

Таблиця 4.5.5 - Концепції маркетингових комунікацій

Поведінка цільової аудиторії	Канали комунікацій	Позиціонування	Завдання рекламної акції	Концепція рекламного звернення
Потенційні клієнти здійснюють покупку технології через науково-дослідні установи, міжнародні конференції або тендери	Соціальні мережі, міжнародні наукові конференції, заходи, виставки тощо	Можливість застосовувати у різних сферах людської діяльності, варіативність моделі, доступність, наявність технічної підтримки, сучасність та висока точність результатів	Звернути увагу на продукцію, розповідати про її переваги над іншими технологіями	Показати, що технологія є унікальною, інноваційною та корисною

Дана таблиця вказує, що комунікація з потенційними клієнтами є дуже важливим інструментом просування своєї продукції на ринок.

Висновки до розділу 4

У четвертому розділі було запропоновано механізми комерціалізації технології покращення лікування онкологічних захворювань за допомогою помірної РЧ-гіпертермії. Було досліджено сильні, слабкі сторони проєкту, його можливості та загрози, що можуть стояти на шляху до реалізації. Проаналізовано особливості ринку, наявних конкурентів та цільову аудиторію, обрано стратегії поведінки, а також сформовано ціну даного проєкту.

ВИСНОВКИ

Дана робота розкриває проблематику комп'ютерного моделювання та експериментальне дослідження впливу неіонізуючого ЕМВ на біологічні тканини для проведення помірної РЧ-гіпертермії та комп'ютерного аналізу її впливу на злоякісну пухлину саркому-45. Відомо, що дана медична технологія у комбінації з хіміотерапією, хірургічним лікуванням та променевою терапією дозволяє ефективно проводити лікування саркоми, але при підвищенні температури $> 42-43^{\circ}\text{C}$ можуть виникати небажані побічні ефекти. Саме тому в ході даної роботи було запропоновано модель, яка дає змогу планувати помірну гіпертермію при дії ЕМВ з дипольним аплікатором, тобто за температури до 42°C , за підбором вказаних у програмному середовищі Comsol Multiphysics параметрів.

Для досягнення встановленої мети було виконано усі вищезазначені задачі. Тож у роботі було надано основні характеристики та наведено принцип роботи головних компонентів апарату для помірної РЧ-гіпертермії «Магнітерм» ГРИС.941526.008. Окремо було проаналізовано фізико-технічні характеристики дипольного аплікатора – ключового елемента моделювання.

Розділ 2 аргументує використання програми Comsol Multiphysics для здійснення моделювання та розрахунку показників впливу ЕМП на біологічні тканини. Для цього, проаналізувавши літературні джерела, було підібрано параметри для всіх компонентів моделі, сформовано геометрію, що відповідає реальному проведенню даного впливу. Отримані результати були проаналізовані та встановлено, що більшої ефективності відповідно до розрахованих параметрів можна досягти, використовуючи петльовий аплікатор у поєднанні з дипольним. Адже диполі спрямовують і концентрують ЕМП, не значно збільшуючи при цьому температуру.

Для оцінки впливу ЕМВ з параметрами розробленої моделі було проведено дослідження з тваринами носіями саркоми-45, описаного в розділі 3. Після ЕО протягом 28 днів після імплантації пухлини в задню кінцівку було зроблено УЗЕ

для аналізу змін модуля Юнга та МРТ-зрізи для вивчення зміни яскравості, а також дослідження гетерогенності пухлин за розрахунком індекса автокореляції Морана для обох методів візуалізації. Результати комп'ютерного аналізу вказують на зниження модуля Юнга та індекса Морана на еластограмах у пухлинах, де спостерігалась відповідь на лікування, та зменшення яскравості і гетерогенності на МРТ-зрізах різної контрастності саркоми-45, яка відзначилась протипухлинним ефектом.

Розділ 4 висвітлює можливості втілення ідеї, як стартап-проєкту. Для цього було досліджено внутрішні та зовнішні чинники, які впливають на дану ідею та її спроможність скласти конкуренцію іншим продуктам на ринку. Було встановлено інтереси та особливості поведінки цільової аудиторії, на яку орієнтований проєкт, проаналізовано компанії-конкуренти та обмеження, які накладає ринок на впровадження проєкту. За результатами даного розділу сформовано маркетингову модель, готову до реалізації.

Таким чином в даній роботі проведено аналіз параметрів ЕМП дипольного аплікатора та досліджено терапевтичний ефект радіочастотної гіпертермії саркоми-45 на основі комп'ютерного аналізу цифрових зображень УЗЕ та МРТ за інтердисциплінарним біоінженерним підходом, який об'єднує біологію, фізику та експериментальну онкологію, отриманні знання та практичні інструменти визначають шлях до персоналізованого лікування радіочастотною гіпертермією з покращеними клінічними результатами.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Financial toxicity in sarcoma patients and survivors in Germany: results from the multicenter PROSa study / Matthias Büttner, Susanne Singer, Leopold Hentschel та ін.]. // Support Care Cancer. – 2022. – С. 187–196.
2. Targeting the tumor stroma for cancer therapy / Maosen Xu, Tao Zhang, Ruolan Xia та ін.]. // Mol Cancer. – 2022. – С. 208.
3. Efficacy of Combined Regional Inductive Moderate Hyperthermia and Chemotherapy in Patients With Multiple Liver Metastases From Breast Cancer / [M. Y. Klimanov, L. A. Syvak, V. E. Orel та ін.]. // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2018.
4. Efficacy of Combination Neoadjuvant Chemotherapy and Regional Inductive Moderate Hyperthermia in the Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer / [A. Loboda, I. Smolanka, V. E. Orel та ін.]. // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2020.
5. Biological effects of non-ionizing electromagnetic fields: Two sides of a coin / T.Saliev, D. Begimbetova, A. Masoud, B. Matkarimov. // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 2019. – С. 25–36.
6. Electromagnetic radiation in modern medicine: Physical and biophysical properties / [P. Sowa, J. Rutkowska-Talipska, U. Sulkowska та ін.]. // Polish Annals of Medicine. – 2012. – С. 139–142.
7. James R Jauchem. Effects of low-level radio-frequency (3kHz to 300GHz) energy on human cardiovascular, reproductive, immune, and other systems: a review of the recent literature / James R Jauchem. // Int J Hyg Environ Health. – 2008. – С. 1–29.
8. Hiba Omer. Radiobiological effects and medical applications of non-ionizing radiation / Hiba Omer. // Saudi journal of biological sciences. – 2021. – С. 5585–5592.
9. Дія ЕМВ радіочастотного діапазону на людину [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://elib.lntu.edu.ua>.

10. Wust P. Non-thermal membrane effects of electromagnetic fields and therapeutic applications in oncology / P. Wust, U. Stein, P. Ghadjar. // *International Journal of Hyperthermia*. – 2021. – С. 715–731.
11. Barnes F. Role of radical pairs and feedback in weak radio frequency field effects on biological systems / F. Barnes, B. Greenebaum. // *Environmental Research*. – 2018. – С. 165–170.
12. Аппарат для коротковолновой магнитотерапии "Магнитерм". Технические условия / Мироненко, Штанько, Дицкий, Смотров., 2010. – 100 с.
13. Аппарат для коротковолновой магнитотерапии "Магнитерм". Руководство по эксплуатации / Мироненко, Штанько, Дицкий, Смотров., 2010. – 54 с.
14. RF hyperthermia device for personalized treatment and diagnosis: пат. 937357 США: А61N1/403 / Oliver Szasz, Andras Szasz, Nora Iluri. – № 937357; заявл. 27.08.2013; опубл. 06.08.2015, бюл. № 1. – 5 с.
15. Balanis C. A. Antenna theory analysis and design / Constantine A. Balanis. – New Jersey, 2005. – 1072 с. – (A John Wiley & Sons, INC., publication). – (3rd edition).
16. Ward S. H. Loop antennas / Silver H. Ward // *The ARRL Antenna Book* / Silver H. Ward. – Newington: The American Radio Relay League, 2015. – С. 360.
17. Pantis Dan. The study of electromagnetic field inside a multiloop antenna / Pantis Dan, Borda Monica. – 2015. – С. 5.
18. Ibraheem A. Performance of an Implanted Electrically Coupled Loop Antenna inside Human Body / A. Ibraheem, M. Manteghi. // *Progress In Electromagnetics Research*. – 2014. – №145. – С. 195–202.
19. Staelin D. Antennas and Radiation / David H. Staelin // *Electromagnetics and Applications* / David H. Staelin. – Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2009. – С. 301–338.
20. Magnetic Field Penetration Into a Metal Enclosure Using an ELF/VLF Loop Antenna / [V. Harid, M. Gołkowsk, S. Gedney та ін.]. // *Auckland University of Technology*. – 2020. – С. 12.

21. The Finite Element Method (FEM) [Електронний ресурс] // Comsol. Multiphysics cyclopedia. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.comsol.com/multiphysics/finite-element-method>.
22. Дубенець В. Г. Основи методу скінченних елементів / В. Г. Дубенець, В. В. Хільчевський, О. В. Савченко. – Чернігів: Чернігівський державний технологічний університет, 2017. – 288 с.
23. Olivier de Weck. Finite Element Method / Olivier de Weck, Il Yong Kim. // Engineering Design and Rapid Prototyping. – 2019. – С. 26.
24. Introduction to COMSOL Multiphysics. – 2022. – С. 260.
25. Comsol Modules [Електронний ресурс] // CMC. Microsystems. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.cmc.ca/comsol-modules>.
26. Claire Bost. Heat Transfer in Biological Tissue with Thermal Damage Analysis [Електронний ресурс] / Claire Bost // COMSOL Blog. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.comsol.com/blogs/heat-transfer-in-biological-tissue-with-thermal-damage-analysis/>
27. Доля П. Г. Основи моделювання в COMSOL Multiphysics / П. Г. Доля. – Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2019. – 529 с.
28. Frei W. Exploiting Symmetry to Simplify Magnetic Field Modeling [Електронний ресурс] / Walter Frei // COMSOL Blog. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.comsol.com/blogs>.
29. In vivo electrical conductivity measurement of muscle, cartilage, and peripheral nerve around knee joint using MR-electrical properties tomography / Ji Hyun Lee, Young Cheol Yoon, Hyun Su Kim та ін.]. // Scientific reports. – 2022. – №73.
30. Электропроводимость биологических тканей для постоянного и переменного токов. Ионная проводимость [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://studfile.net>.
31. Distribution of Electrical Conductivity in Mammalian Muscle Tissue Model on Exposed to a Pulsed Electric Field / Warindi, Sasongko Pramono Hadi, Hamzah Berahim, Suharyanto. // Jurnal PROtek. – 2017. – №4. – С. 41–46.

32. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [Електронний ресурс] // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://zakon.rada.gov.ua>.

33. Williams K. What is SPSS? Definition, Features, Types, and Use Cases [Електронний ресурс] / Kate Williams // Survey Sparrow. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://surveysparrow.com/>.

34. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / [A. Gronchi, A. B. Miah, A. P. Dei Tos та ін.]. // Environmental Research. – 2021. – С. 1348–1365.

35. Tumor heterogeneity: preclinical models, emerging technologies, and future applications [Електронний ресурс] / [M. Proietto, M. Crippa, C. Damiani та ін.] // Frontiers in Oncology. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1164535/full>

36. Fisher R. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics [Електронний ресурс] / R. Fisher, L. Pusztai, C. Swanton // British Journal of Cancer. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593543/>.

37. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications [Електронний ресурс] / [R. Sigrist, J. Liao, A. Kaffas та ін.] // Theranostics. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/>.

38. Ultrasound Elastography: Basic Principles and Examples of Clinical Applications with Artificial Intelligence—A Review [Електронний ресурс] / Maurizio Cè, Natascha Claudia D'Amico Natascha Claudia D'Amico, Giulia Maria Danesini та ін.] // BioMedInformatics. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.mdpi.com/2673-7426/3/1/2>.

39. Service Manual VINNO G86/G65/G65E/G65P. // VINNO Technology (Suzhou) Co., Ltd. – 2021. – С. 128.

40. VINNO G86E, G86, G86P Basic User Manual. // VINNO Technology (Suzhou) Co., Ltd.. – 2021. – С. 284.

41. Критерій Краскела - Уолліса (H-критерій) [Електронний ресурс]. – 2022. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.eztests.xyz/criteria/kruskalwallis/>.
42. Підручники SPSS: односторонній дисперсійний аналіз [Електронний ресурс] // Kent State University. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://libguides.library.kent.edu/spss/onewayanova>.
43. Ukrainski P. Як розподілені в просторі кількісні характеристики об'єктів? Знайдемо відповідь за допомогою глобального критерію Морана I [Електронний ресурс] / Pavel Ukrainski. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.50northspatial.org/ua/global-morans-i-spatial-autocorrelation/>.
44. Moran's I: Definition, Examples [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.statisticshowto.com/morans-i/>.
45. The Moran's coefficient of autocorrelation (at the ordinal and cardinal level) [Електронний ресурс]. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: http://www.gitta.info/DiscrSpatVari/en/html/spat_depend_morane_coeff.html.
46. MRI Basics [Електронний ресурс]. – 2022. – Режим доступу до ресурсу: https://my-ms.org/mri_basics.htm.
47. Баштан В. П. Фізико-технічні основи магнітно-резонансної томографії. / В. П. Баштан. – 2018. – С. 9.
48. A.O. Rodriguez. Principles of magnetic resonance imaging / A.O. Rodriguez. // Revista Mexicana de Física. – 2004. – №50. – С. 272–286.
49. Hayden M. History and physical principles of MRI / M. Hayden, P. Nacher. – 2015. – С. 26.
50. Forshult S. Magnetic Resonance Imaging MRI – An Overview / Stig E. Forshult. // Karlstad University Studies. – 2007. – С. 76.
51. Mafraji M. Magnetic Resonance Imaging [Електронний ресурс] / Mustafa A. Mafraji // Rush University Medical Center. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.msmanuals.com>.
52. Magnetic Resonance Intera 1.5, Achieva 1.5T / 3.0T / XR, Panorama HFO Technical Description. // Philips Medical Systems Nederland B.V.. – 2007. – С. 34.

53. T1, T2 and PD weighted imaging [Електронний ресурс] // FRCR Physics Notes. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.radiologycafe.com/frcr-physics-notes/mr-imaging/t1-t2-and-pd-weighted-imaging/>.

54. T1 vs T2 MRI [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://mrimaster.com/t1-vs-t2-mri>.

55. Hyperthermia boosting the effect of Radiotherapy-Hyperboost [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://hyperboost.eu/>.

56. MagForce. The nanomedicine company [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://magforce.de/>.

57. MT Medtech Engineering GMBH, Berlin, Germany [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.northdata.com>.

58. Розроблення стартап-проекту [Електронний ресурс] : Методичні рекомендації до виконання розділу магістерських дисертацій для студентів інженерних спеціальностей / За заг. ред. О.А. Гавриша. – Київ : НТУУ «КПІ», 2016. – 28 с.

59. Методичні рекомендації до дипломного проектування. // НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського». – 2018. – С. 47.