

Анатичук Л.І., *акад. НАН України*^{1,2}
Кобилянський Р., *канд. физ.-мат. наук*^{1,2}
Федорів Р.В.^{1,2}

¹Інститут термоелектрики НАН і МОН України,
вул. Науки, 1, Чернівці, 58029, Україна;
e-mail: anatysh@gmail.com

²Чернівецький національний університет
ім. Юрія Федьковича, вул. Коцюбинського 2,
Чернівці, 58012, Україна

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЦИКЛІЧНОГО ТЕМПЕРАТУРНОГО ВПЛИВУ НА ОНКОЛОГІЧНЕ НОВОУТВОРЕННЯ ШКІРИ ЛЮДИНИ

У роботі наведено результати комп'ютерного моделювання температурного впливу на пухлину шкіри у динамічному режимі. Побудовано фізичну, математичну і комп'ютерну моделі шкіри з онкологічним новоутворенням (меланомаю) із врахуванням теплофізичних процесів, кровообігу, теплообміну, процесів метаболізму та фазового переходу. Як приклад, розглянуто випадок, коли на поверхні пухлини знаходиться робочий інструмент, температура якого змінюється циклічно за наперед заданою залежністю у діапазоні температур $[-50 \div +50]$ °С. Визначено розподіли температури у пухлині та у різних шарах шкіри в режимах охолодження і нагріву. Отримані результати дають можливість визначати глибину промерзання і прогріву біологічної тканини, зокрема пухлини, при заданому температурному впливі.

Ключові слова: температурний вплив, шкіра людини, пухлина, меланома, динамічний режим, комп'ютерне моделювання.

Вступ

Для знешкодження злоякісних і доброякісних онкологічних новоутворень шкіри людини все частіше [1 - 7] використовують кріодеструкцію [4 - 5, 8 - 27] та гіпертермію [28 - 32] біологічної тканини. При проведенні таких процедур важливим є контроль температури в пухлині, однак інструментів для визначення температури в ній, при проведенні кріодеструкції та гіпертермії, досі немає. Таким чином, при проведенні вказаних вище процедур температура в пухлині залишається невідомою, а, отже, невідомо чи досягнута деструкція онкологічного новоутворення.

Одним із методів визначення температури в пухлині, при заданій циклічній зміні температури робочого інструменту, є комп'ютерне моделювання [33 - 35]. Однак, у використаних до цього часу комп'ютерних моделях враховані кровообіг, теплообмін, процеси метаболізму та інші теплофізичні процеси, але не враховано фазовий перехід у біологічній тканині [36 - 38].

Тому метою даної роботи є комп'ютерне моделювання для визначення температури в пухлині з врахуванням фазових переходів.

Фізична модель

Фізична модель (рис. 1) ділянки біологічної тканини шкіри людини представляє собою структуру із трьох шарів шкіри (епідерміс 1, дерміс 2, підшкірний шар 3), внутрішньої біологічної тканини 4 і пухлини 5 та характеризується наступними теплофізичними властивостями [33 – 35, 39 – 43]: теплопровідністю k_i , питомою теплоємністю C_i , густиною ρ_i , швидкістю перфузії крові ω_{bi} , густиною крові ρ_b , температурою крові T_b , теплоємністю крові C_b і питомим тепловиділенням Q_{meti} внаслідок процесів метаболізму та прихованою теплотою фазового переходу L . Теплофізичні властивості біологічної тканини шкіри та пухлини в нормальному [44 – 49] і замороженому станах [50, 51] наведені в табл. 1, 2. У даній роботі використано 2D-модель з осьовою симетрією, оскільки запропонована фізична модель є симетричною відносно осі y . Також така модель дозволяє підвищити швидкодію розрахунків без втрати точності [33 – 35, 39 – 43].

Відповідні шари біологічної тканини 1-5 розглядаються як об'ємні джерела тепла q_i , де:

$$q_i = Q_{meti} + \rho_b \cdot C_b \cdot \omega_{bi} \cdot (T_b - T), \quad i = 1..5. \quad (1)$$

Геометричні розміри кожного шару шкіри 1-4 складають a_i , b_i , а пухлини (меланоми) наступні: товщина b_5 і радіус n . На поверхні шкіри знаходиться робочий інструмент 6 товщиною d і радіусом c . Температури на границях відповідних шарів 1-5 та робочого інструменту 6 складають $T_1, T_2, T_3, T_4, T_5, T_6, T_7$. Температура всередині біологічної тканини складає T_1 . Температура оточуючого середовища становить T_9 . Поверхня шкіри людини з температурою T_5 перебуває в стані теплообміну з оточуючим середовищем (коефіцієнт теплообміну α та коефіцієнт випромінювання ε) при температурі T_9 . Бокова поверхня шкіри адіабатично ізольована.

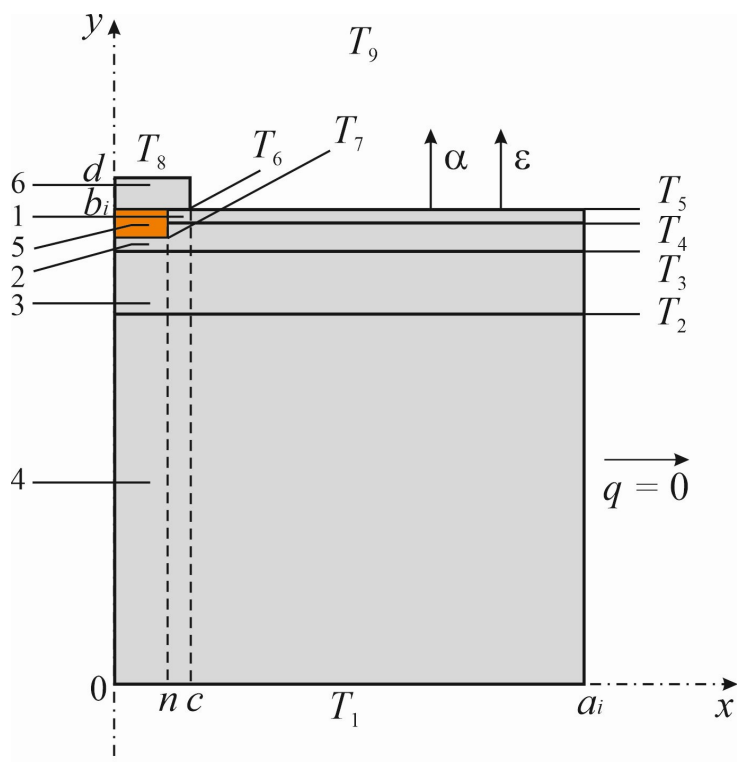


Рис. 1. Фізична 2D модель шкіри людини з пухлиною: 1 – епідерміс, 2 – дерміс, 3 – підшкірний шар, 4 – внутрішня біологічна тканина, 5 – пухлина (меланома), 6 – робочий інструмент

Математичний опис

У загальному вигляді рівняння теплообміну в біологічній тканині має наступний вигляд [52]:

$$C_i \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (\kappa_i \cdot \nabla T) + \rho_b \cdot C_b \cdot \omega_{bi} \cdot (T_b - T) + Q_{meti}, \quad i = 1..5, \quad (2)$$

де C_i , κ_i – питома теплоємність і теплопровідність відповідних шарів шкіри і пухлини, ρ_b – густина крові, C_b – питома теплоємність крові, ω_{bi} – перфузія крові відповідних шарів, T_b – температура крові, T – температура біологічної тканини; Q_{meti} – тепло, що виділяється внаслідок процесів метаболізму в кожному шарі.

Доданок у лівій частині рівняння (2) представляє собою швидкість зміни теплової енергії, що міститься в одиниці об'єму біологічної тканини. Три доданки у правій частині цього рівняння представляють собою відповідно швидкість зміни теплової енергії за рахунок теплопровідності, перфузії крові та тепла метаболізму.

Рівняння теплообміну в біологічній тканині (2) розв'язується з відповідними граничними умовами. Температура на поверхні робочого інструменту змінюється за заданою залежністю у діапазоні температур $T_8 = [-50 \div +50]$ °С. Всередині біологічної тканини температура $T_1 = +37$ °С. Бокові поверхні біологічної тканини адіабатично ізольовані ($q = 0$), а верхня поверхня шкіри знаходиться у стані теплообміну (коефіцієнт теплообміну α та коефіцієнт випромінювання ε) з оточуючим середовищем при температурі T_9 .

$$q_i(x, y, t) \Big|_{\substack{c \leq x \leq a \\ y = b_i}} = \alpha \cdot (T_9 - T_5) + \varepsilon \cdot \sigma \cdot (T_9^4 - T_5^4), \quad (3)$$

де $q_i(x, y, t)$ – густина теплового потоку i -го шару шкіри та пухлини, α – коефіцієнт конвективного теплообміну поверхні шкіри з оточуючим середовищем, ε – коефіцієнт випромінювання, σ – стала Больцмана, T_5 – температура поверхні шкіри людини, T_9 – температура оточуючого середовища ($T_9 = +22$ °С).

У початковий момент часу $t=0$ с вважається, що температура у всьому об'ємі шкіри становить $T = T_b = +37$ °С, тобто початкові умови для розв'язку рівняння (2) наступні:

$$T_i(x, y, 0) = T, \quad i = 1..5. \quad (4)$$

У результаті розв'язку початково-крайової задачі (2)-(4) визначаються розподіли температури $T_i(x, y, t)$ і теплових потоків $q_i(x, y, t)$ у відповідних шарах шкіри та пухлини у довільний момент часу.

У процесі замороження, в клітинах відбуватиметься зміна фази в точці замерзання, при цьому матиме місце втрата теплоти фазового переходу (L) і температура в цих клітинах не змінюватиметься. Фазовий перехід в біологічних клітинах відбувається в діапазоні температур $(-1 \div -8)$ °С. В інтервалі температур $(-1 \div -8)$ °С, коли клітини заморожуються, поглинається теплота фазового переходу, що у даній роботі змодельовано додаванням відповідної величини L до теплоємності C [50, 51].

При замороженні шкіри людини відбувається звуження судин та замороження крові, тому значення перфузії крові ω_{bi} прямує до нуля. Крім того, клітини не зможуть генерувати метаболічне тепло при замороженні і тепло метаболізму Q_{meti} буде рівним нулю при температурі нижчій нуля.

У замороженому стані властивості біологічної тканини шкіри будуть мати наступні значення (5)-(8), де $i = 1..4$:

$$C_i = \begin{cases} C_{i(1)} & T \geq -1^\circ C \\ \frac{L}{-1 - (-8)} + \frac{C_{i(1)} + C_{i(2)}}{2} & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C, \\ C_{i(2)} & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (5)$$

$$\kappa_i = \begin{cases} \kappa_{i(1)} & T \geq -1^\circ C \\ \frac{\kappa_{i(1)} + \kappa_{i(2)}}{2} & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C, \\ \kappa_{i(2)} & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (6)$$

$$Q_{met_i} = \begin{cases} Q_{met(i)} & T \geq -1^\circ C \\ 0 & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C, \\ 0 & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (7)$$

$$\omega_{b_i} = \begin{cases} \omega_{b(i)} & T \geq -1^\circ C \\ 0 & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C. \\ 0 & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (8)$$

Відповідно властивості пухлини у замороженому стані будуть мати наступні значення (9)-(12):

$$C_5 = \begin{cases} C_{5(1)} & T \geq -1^\circ C \\ \frac{L}{-1 - (-8)} + \frac{C_{5(1)} + C_{5(2)}}{2} & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C, \\ C_{5(2)} & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (9)$$

$$\kappa_5 = \begin{cases} \kappa_{5(1)} & T \geq -1^\circ C \\ \frac{\kappa_{5(1)} + \kappa_{5(2)}}{2} & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C, \\ \kappa_{5(2)} & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (10)$$

$$Q_{met_5} = \begin{cases} Q_{met(5)} & T \geq -1^\circ C \\ 0 & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C, \\ 0 & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (11)$$

$$\omega_{b_5} = \begin{cases} \omega_{b(5)} & T \geq -1^\circ C \\ 0 & -8^\circ C \leq T \leq -1^\circ C. \\ 0 & T \leq -8^\circ C \end{cases} \quad (12)$$

Приклад комп'ютерного моделювання

Для створення комп'ютерної моделі, як приклад, використано наступні геометричні розміри шкіри – товщина епідермісу $b_1=0.08$ мм, дермісу $b_2=2$ мм, підшкірного шару $b_3=10$ мм, внутрішньої тканини $b_4=30$ мм, радіус $a_i=20$ мм ($i=1..4$) та пухлини (меланоми) – товщина $b_5=1$ мм і радіус $n=2$ мм [53, 54]. На поверхні шкіри знаходиться робочий інструмент 6, що представляє собою мідний зонд у формі круглого диску. Його геометричні розміри наступні: товщина $d=1$ мм і радіус $c=3$ мм. У даній моделі не враховано тепловий контактний опір між робочим інструментом і шкірою людини, оскільки за оцінками він незначний і становить $R_c=2\cdot 10^{-3}$ м²·К/Вт [55]. Температура всередині біологічної тканини складає $T_1=+37^\circ\text{C}$. Температура оточуючого середовища становить $T_9=+22^\circ\text{C}$. Як приклад, у даній роботі розглянуто випадок, у якому температура робочого інструменту змінюється за заданою залежністю у діапазоні температур $T_8=[-50 \div +50]^\circ\text{C}$. Однак, слід зазначити, що створена комп'ютерна модель дає можливість розглянути випадки, коли температура робочого інструменту $T_f(t)$ змінюється в будь-якому діапазоні температур або згідно будь-якої наперед заданої функції.

Теплофізичні властивості біологічної тканини шкіри та пухлини в нормальному та замороженому станах наведені в таблицях 1, 2 [44 – 49].

Таблиця 1

Теплофізичні властивості біологічної тканини шкіри людини та пухлини в нормальному стані [44 – 49]

Шари біологічної тканини	Епідерміс	Дерміс	Підшкірний шар	Внутрішня тканина	Пухлина (меланома)
Питома теплоємність, C (Дж·кг ⁻¹ ·К ⁻¹)	3590	3300	2500	4000	3852
Теплопровідність, κ (Вт·м ⁻¹ ·К ⁻¹)	0.24	0.45	0.19	0.5	0.558
Густина, ρ (кг·м ⁻³)	1200	1200	1000	1000	1030
Метаболізм, Q_{met} (Вт/м ³)	368	368	368	368	3680
Швидкість перфузії крові, ω_b (мл/с·мл)	0	0.0005	0.0005	0.0005	0.0063
Густина крові, ρ_b (кг·м ⁻³)	1060	1060	1060	1060	1060
Теплоємність крові, C_b (Дж·кг ⁻¹ ·К ⁻¹)	3770	3770	3770	3770	3770

Таблиця 2

Теплофізичні властивості біологічної тканини шкіри
людини в замороженому стані [50, 51]

Теплофізичні властивості біологічної тканини	Значення	Одиниці вимірювань
Теплоємність замороженої біологічної тканини (C_2)	1800	Дж/м ³ °С
Теплопровідність замороженої біологічної тканини (κ_2)	2	Вт/м °С
Прихована теплота фазового переходу (L)	$250 \cdot 10^3$	Дж/м ³
Верхня температура фазового переходу (T_1)	-1	°С
Нижня температура фазового переходу (T_2)	-8	°С

Таким чином, було створено тривимірну комп'ютерну модель шкіри людини з онкологічним новоутворенням (меланомаю). Для побудови комп'ютерної моделі використано пакет прикладних програм Comsol Multiphysics [56], що дає можливість проводити моделювання теплофізичних процесів у біологічній тканині з врахуванням кровообігу, теплообміну, процесів метаболізму та фазового переходу.

Розрахунок розподілів температур та густини теплових потоків у біологічній тканині здійснювався методом скінченних елементів, суть якого полягає в тому, що досліджуваний об'єкт розбивається на велику кількість скінченних елементів і в кожному з них визначається значення функції, яке задовольняє заданим диференціальним рівнянням другого порядку з відповідними граничними умовами. Точність розв'язання поставленої задачі залежить від рівня розбиття, забезпечується використанням великої кількості скінченних елементів [56] і складає $T = \pm 0,1$ °С.

Результати комп'ютерного моделювання

Згідно відомих методик проведення кріодеструкції та гіпертермії біологічної тканини [11, 31, 57 – 59] швидкість охолодження повинна становити не менше (40-50) °С/хв, а швидкість нагріву (20-25) °С/хв. Тому в даній роботі, як приклад, розглянуто випадок, у якому температура

робочого інструменту $T_f(t)$ змінюється в діапазоні $[-50 \div +50]^{\circ}\text{C}$ наступним чином (рис. 2, графік 1): спочатку охолодженим робочим інструментом проводиться кріодеструкція пухлини при температурі $T = -50^{\circ}\text{C}$ протягом $t=30$ с, потім температура робочого інструменту змінюється від -50°C до $+50^{\circ}\text{C}$ протягом наступних 240 с (слід зазначити, що в даному випадку при зміні температури промерзання пухлини продовжує зростати ще кілька секунд), після цього нагрітим робочим інструментом проводиться гіпертермія пухлини при температурі $T = +50^{\circ}\text{C}$ протягом $t=30$ с, наступне зниження температури до $T = -50^{\circ}\text{C}$ відбувається протягом 120 с, потім такий температурний вплив повторюється циклічно для досягнення деструкції пухлини.

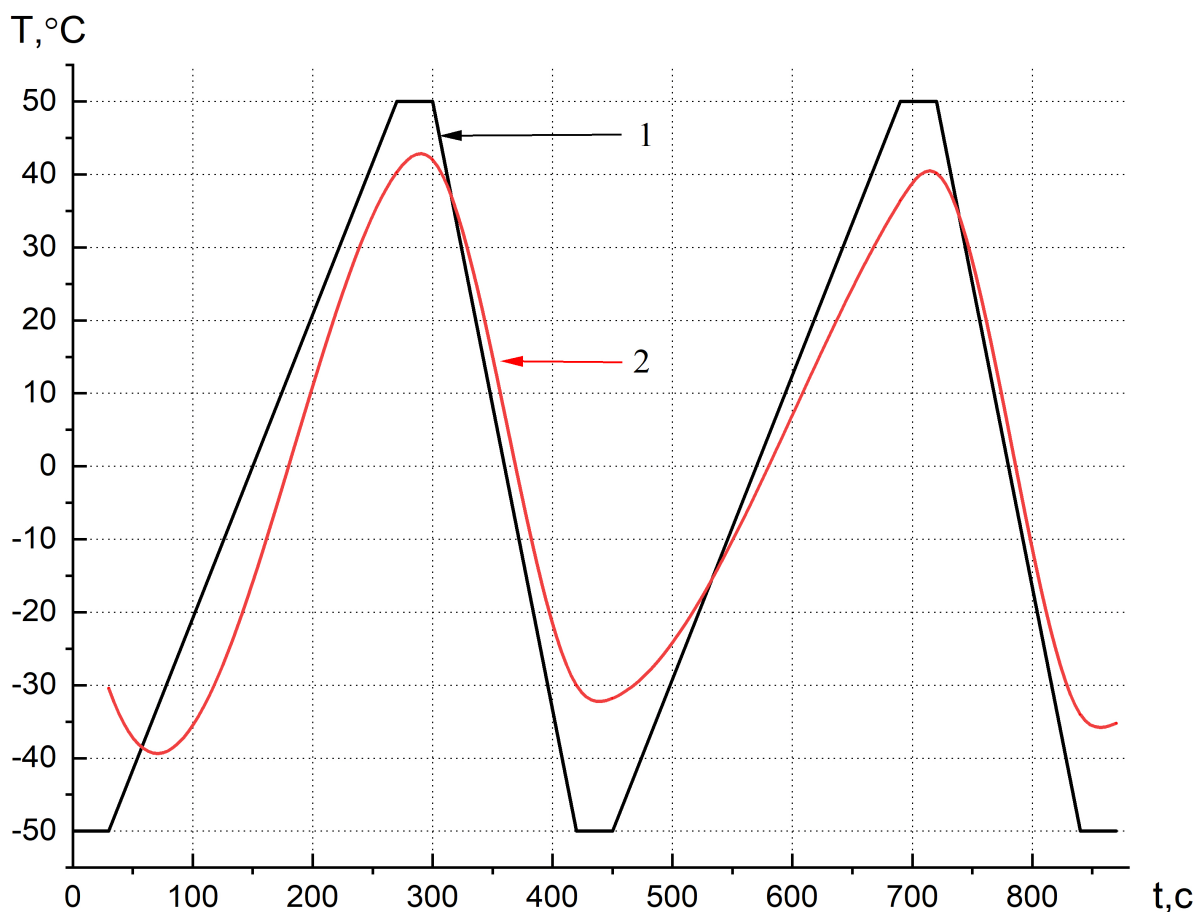


Рис. 2. Графіки залежності температури робочого інструменту (1) і температури в пухлині (2) від часу.

Температуру в пухлині взято на глибині 1 мм від поверхні шкіри на осі Oy.

За допомогою комп'ютерного моделювання було визначено розподіли температури в пухлині в різні моменти часу при відповідній заданій циклічній зміні температури робочого інструменту. Результати комп'ютерного моделювання, а саме температуру в пухлині на глибині 1 мм від поверхні шкіри на осі Oy, наведено на графіку 2 рис. 2.

На рис. 3-6 наведено розподіли температури в поперечному розрізі шкіри з пухлиною, на поверхні якої розміщено робочий інструмент, температура якого змінюється циклічно за вказаною вище залежністю у діапазоні температур $[-50 \div +50]^{\circ}\text{C}$.

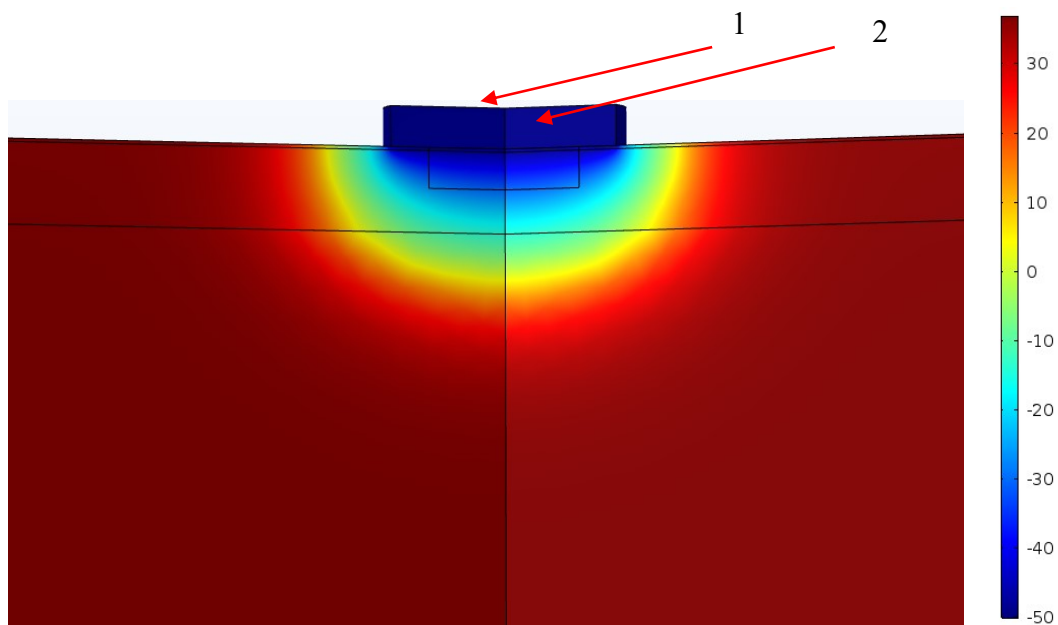


Рис. 3. Розподіл температури в поперечному розрізі шкіри з пухлиною, на поверхні якої розміщено робочий інструмент при температурі $T = -50^{\circ}\text{C}$ в момент часу $t = 30\text{ c}$

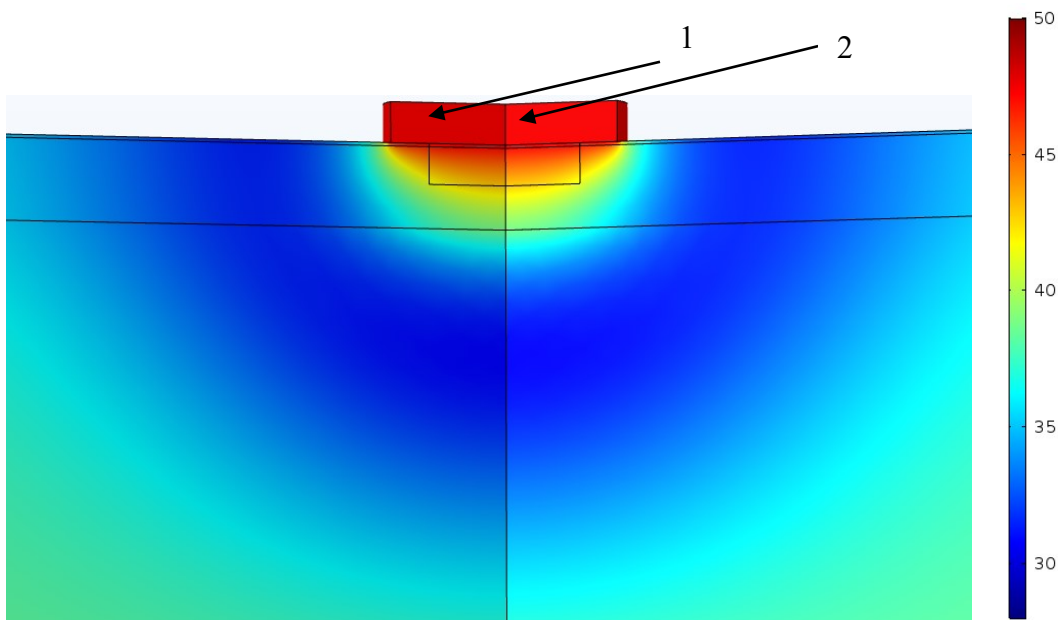


Рис. 4. Розподіл температури в поперечному розрізі шкіри з пухлиною, на поверхні якої розміщено робочий інструмент при температурі $T = +50^{\circ}\text{C}$ в момент часу $t = 300\text{ c}$

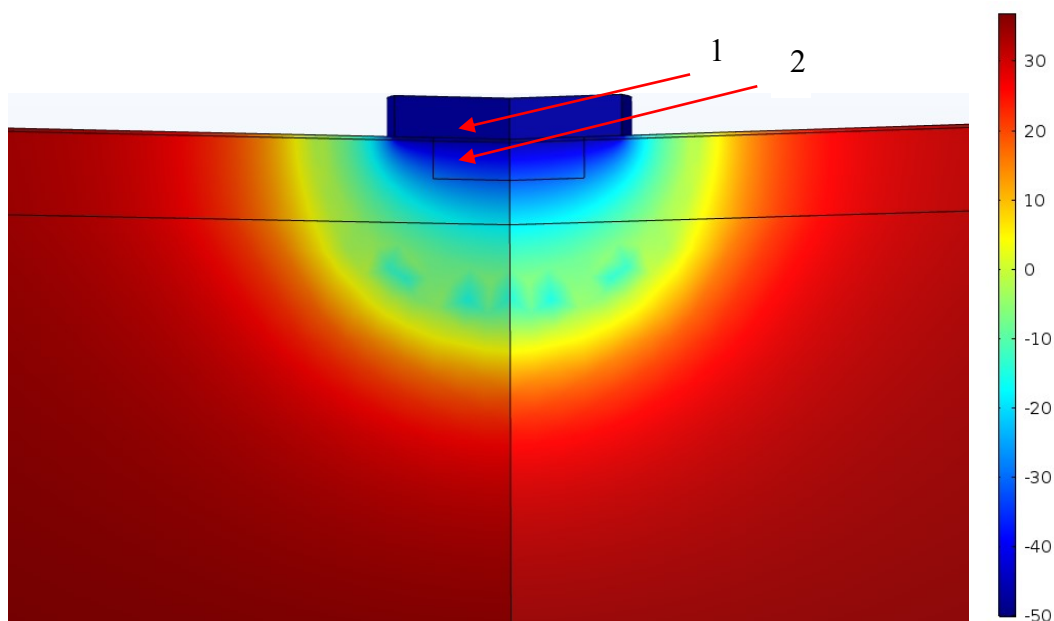


Рис. 5. Розподіл температури в поперечному розрізі шкіри з пухлиною, на поверхні якої розміщено робочий інструмент при температурі $T = -50^{\circ}\text{C}$ в момент часу $t = 450\text{ c}$

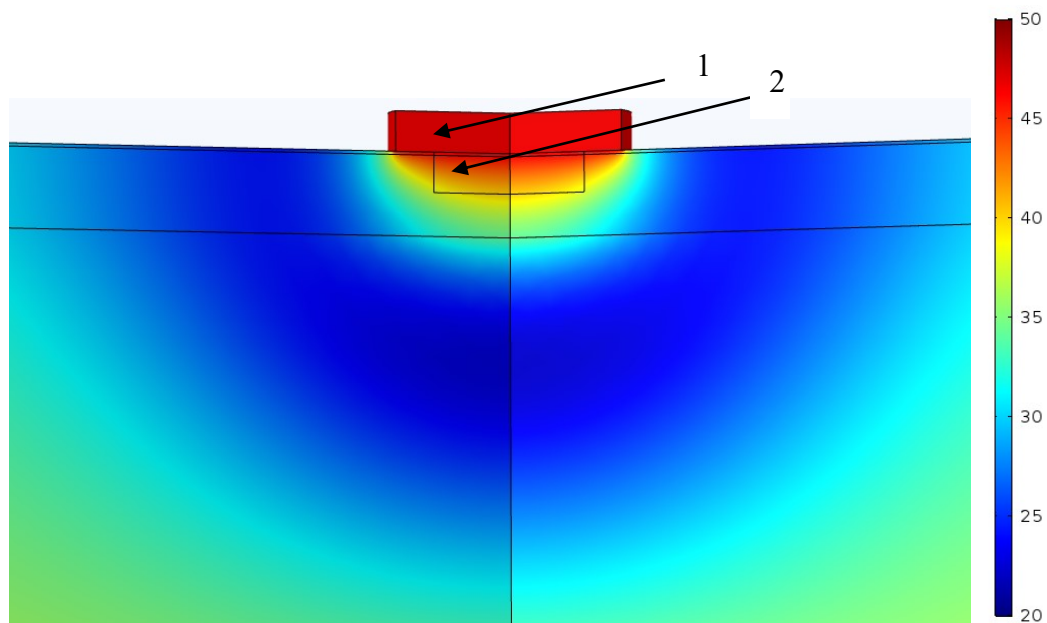


Рис. 6. Розподіл температури в поперечному розрізі шкіри з пухлиною, на поверхні якої розміщено робочий інструмент при температурі $T = +50^{\circ}\text{C}$ в момент часу $t = 720\text{ c}$

З рис. 3, 4 видно, що при $t = 30\text{ c}$ пухлина шкіри (меланома) охолоджується у точці 1 до температури -48.8°C , а в точці 2 до -30.5°C (слід зазначити, що при зміні температури від -50°C до $+50^{\circ}\text{C}$ промерзання пухлини в точці 2 продовжує зростати до температури $T = -31.3^{\circ}\text{C}$ протягом

$t = 4$ с). А при $t = 300$ с температура у точці 1 пухлини підвищується до $+49.9^{\circ}\text{C}$, а в точці 2 пухлини температура складає $+42.8^{\circ}\text{C}$. Оскільки, пухлина знаходиться у безпосередньому контакті з робочим інструментом, то температура у точці 1 пухлини буде близькою до температури робочого інструменту.

У подальшому при повторному циклічному температурному впливі (рис. 5, 6) спостерігається, що при $t = 450$ с після охолодження температура у точці 1 пухлини досягає -49.4°C , в точці 2 пухлини температура складає -32.3°C . При $t = 720$ с температура у точці 1 пухлини підвищується до $+48.6^{\circ}\text{C}$, а в точці 2 пухлини температура складає $+40.1^{\circ}\text{C}$.

Встановлено, що врахування фазового переходу підвищує точність визначення температури в пухлині на $\Delta T = 6^{\circ}\text{C}$ і глибини промерзання (прогріву) на $\Delta h = 0.8$ мм.

Отримані результати дають можливість визначити глибину промерзання і прогріву шарів шкіри, зокрема пухлини, при заданому циклічному температурному впливі для досягнення максимальної ефективності при проведенні кріодеструкції та гіпертермії. Розроблена комп'ютерна модель у динамічному режимі дозволяє визначати в будь-який момент часу розподіли температури в різних шарах шкіри та пухлині при наперед заданій довільній функції зміни температури робочого інструменту з часом $T_f(t)$.

Висновки

1. Зроблено комп'ютерну модель для визначення температури в пухлині з врахуванням фазових переходів у динамічному режимі при будь-якій заданій циклічній зміні температури робочого інструменту.
2. За допомогою комп'ютерного моделювання встановлено, що врахування фазових переходів підвищує точність визначення температури в пухлині на $\Delta T = 6^{\circ}\text{C}$ і глибини промерзання (прогріву) на $\Delta h = 0.8$ мм.

Література

1. Анатичук Л.І., Денисенко О.І., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я., Перепічка М.П. Сучасні методи кріотерапії в дерматологічній практиці // Клінічна та експериментальна патологія. – Том XVI. – №1 (59). – 2017. – С. 150-156.
2. Анатичук Л.І., Денисенко О.І., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Про використання термоелектричного охолодження в дерматології та косметології // Термоелектрика. – № 3. – 2015. – С. 57-71.
3. Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Про перспективи використання термоелектрики для лікування захворювань шкіри холодом // Науковий вісник Чернівецького університету: збірник наук. праць. Фізика. Електроніка. – Т. 5, Вип. 1. – Чернівці: Чернівецький національний університет, 2016. – С. 67-72.
4. Москалик І.А., Маник О.М. Про використання термоелектричного охолодження у практиці кріодеструкції // Термоелектрика. – № 6. – 2013. – с.84-92.
5. Москалик І.А. Про використання термоелектричних приладів у кріохірургії // Фізика і хімія твердого тіла. – №4.- 2015. – с. 742-746.
6. Кобилянський Р.Р., Безпальчук О.О., Вигонний В.Ю. Про застосування термоелектричного охолодження у косметології // Фізика і хімія твердого тіла. – Т.19. – № 4. – 2018. – С.340-344 (DOI: 10.15330/pcss.19.4.340-344).
7. Кобилянський Р.Р., Маник О.М., Вигонний В.Ю. Про використання термоелектричного

- охлаждения для криодеструкции у дерматологии // Термоэлектрика. – № 6. – 2018. – С. 36-46.
8. О наиболее рациональных методиках криодеструкции злокачественных новообразований В.Ю. Шахов, В.И. Коченов [и др.] // Вопросы онкологии. 1983. - № 9. - С. 31-37.
 9. Maruyama S., Nakagawa K., Takeda H. The flexible cryoprobe using Peltier effect for heat transfer control, Journal of Biomechanical science and engineering, 2008.- P. 138-150.
 10. Коченов В.И. Криохирургическая профилактическая онкология. / В.И. Коченов // Н. Новгород. – 2000. – 56 с.
 11. Криологическая профилактическая онкология: краткое учебное и методическое пособие для врачей и студентов / В.И. Коченов; Изд. Организация Нижегородская областная онкологическая ассоциация инвалидов. – 2-е изд., перераб. – Н.Новгород : Б.и., 2003. – 92 с.
 12. Коченов В.И. Простейшие криоинструменты для амбулаторной практики врача-криолога / В.И. Коченов, Ю.В. Королев // Медицинская криология. Выпуск 4. - Нижний Новгород, 2003 -С. 157-160.
 13. Коченов В.И. Адгезивный эффект в криохирургии./ В.И. Коченов // Реферат в МРЖ.-р. IV.- 1982.- №8.
 14. W Yiu, MT Basco, JE Aruny, BE Sumpio. Cryosurgery:A review. Int J Angiol 2007;16(1):1-6.
 15. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи / А.И. Пачес, В.В. Шенталь, Т.П. Птуха [и др.] М., 1978. – С. 168.
 16. Криохирургия в оториноларингологии / Потапов И.И. [и др.] М., 1975 – С.168
 17. Драгомирецкий В.Д. Криохирургические методы лечения заболеваний уха, горла и носа. / В.Д. Драгомирецкий // Практическая криомедицина. Под ред. В.И. Грищенко и Б.П. Сандомирского. -Киев: Здоровья, 1987. – С. 91-118.
 18. Применение регенеративных эффектов криовоздействия в хирургии и при пластике барабанной перепонки. / Н.И. Николаев, В.И. Коченов, С.Н. Цыбусов [и др.] // Медицинская криология. Выпуск 4. Нижний Новгород, 2003. -С. 176-188.
 19. Альперович Б.И. Криохирургия печени и поджелудочной железы / Б.И. Альперович, Л.М. Парамонова, Н.В. Мерзликин // Томск, 1985. – С.125
 20. Криогенная техника в гинекологической практике. / Б.И. Веркин, В.И. Грищенко, Б.Н. Мурунец-Маркевич [и др.] // Медицинская техника.- 1978.- № 2.– С.28-32.
 21. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирургия в акушерстве и гинекологии. / В.И. Грищенко // М.: Медицина, 1974. С.280
 22. Анатичук Л.И. Термоэлементы и термоэлектрические устройства: / Л.И. Анатичук // Справочник. - К.: Наук. думка. - 1979. - 768 с.
 23. Коленко Е.А. Термоэлектрические охлаждающие приборы. / Е.А. Коленко // Изд. 2 е. - Л.: Наука, 1967. - 283 с.
 24. Исмаилов Т.А. Состояние и перспективы развития термоэлектрического приборостроения. Материалы докладов III Всероссийской научно-технической конференции. 10-14с.
 25. Budrik V.V. Physical fundamentals of cryomethods in medicine. // Training Manual – edit. by F.Lugnani MD ; trans. from Rus. edited by L.N. Semenova. – 2010, - 140 p.
 26. Cooper S.M. The history of cryosurgery. // J R Soc Med.- 2001.-Vol.94, P.196-201.
 27. Whittaker D.K. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery.// Annals of the Royal College of Surgeons of England.-1984.-vol. 66, P.313-318.
 28. Гипертермия — одна из перспективных технологий лечения рака [Электронный ресурс] // Doctor.kz. – 2012. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.doctor.kz/health/news/2012/03/21/13006>.
 29. Чем может помочь температура в борьбе с раком [Электронный ресурс] // Онкологическая клиника

- "К-тест" – Режим доступу до ресурсу: <https://www.k-test.ru/index.php?rid=4>.
30. Perez С.А., Emami В.Н., Nussbaum G. and Sapareto S., Hyperthermia. Principles and practice of radiation oncology. – 1989. – 342 с.
31. Кандель Э.И. Криохирургия. / Э.И. Кандель // 1974М: Медицина. – 304 с.
32. KC Xu, Nikolai Korpar, LZ Niu. Modern Cryosurgery for Cancer. World Scientific Publisher, 2012.
33. Анатичук Л.І., Кобилянський Р.Р., Федорів Р.В. Методика врахування фазового переходу в біологічній тканині при комп'ютерному моделюванні процесу кріодеструкції // Термоелектрика. – № 1. – 2019. – С. 46-58.
34. Анатичук Л.І., Кобилянський Р.Р., Федорів Р.В. Комп'ютерне моделювання процесу кріодеструкції шкіри людини при термоелектричному охолодженні // Термоелектрика. – № 2. – 2019. – С. 21-35.
35. Анатичук Л.І., Кобилянський Р.Р., Федорів Р.В. Комп'ютерне моделювання циклічного температурного впливу на шкіру людини // Термоелектрика. – № 3. – 2020.
36. Assunta Andreozzi, Luca Brunese, Marcello Iasiello, Claudio Tucci, Giuseppe Peter Vanoli. Modeling Heat Transfer in Tumors: A Review of Thermal Therapies // Annals of Biomedical Engineering, Vol. 47, No. 3, March 2019, pp. 676–693. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02177-x>.
37. Arka Bhowmik, Ramjee Repaka. Estimation of growth features and thermophysical properties of melanoma within 3-D human skin using genetic algorithm and simulated annealing // International Journal of Heat and Mass Transfer, 98, (2016), 81-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2016.03.020>.
38. Michael Horsfield, Ritvik Sarkar, Sam Reffsin, Woo Jin Seog. A Computer Model for Evaluating the Efficiency of Cryosurgery for Prostate Cancer. – 2015.
39. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Коцур М.П., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Оптиміальне керування часовою залежністю температури охолодження в термоелектричних пристроях // Термоелектрика. – № 5. – 2016. – С.5-11.
40. Анатичук Л.І., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Комп'ютерне моделювання локального теплового впливу на шкіру людини // Термоелектрика. – № 1. – 2017. – С.69-79.
41. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Комп'ютерне моделювання та оптимізація динамічних режимів роботи термоелектричного приладу для лікування захворювань шкіри // Термоелектрика. – № 2. – 2017. – С.44-57.
42. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я., Зварич О.В. Комп'ютерне моделювання та оптимізація динамічних режимів роботи термоелектричного приладу для рефлексотерапії // Термоелектрика. – № 3. – 2017. – С.68-78.
43. L. Anatyshuk, L. Vikhor, M. Kotsur, R. Kobylanskyi, T. Kadenuk. Optimal Control of Time Dependence of Temperature in Thermoelectric Devices for Medical Purposes // International Journal of Thermophysics". – International Journal of Thermophysics (2018) 39:108. <https://doi.org/10.1007/s10765-018-2430-z>.
44. Jiang S.C., Ma N., Li H.J., Zhang X.X. Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries // Burns. – 28. – 2002. – p. 713-717.
45. Cetingul M.P., Herman C. Identification of skin lesions from the transient thermal response using infrared imaging technique // IEEE. – 2008. – p. 1219-1222.
46. Ciesielski M., Mochnacki B., Szopa R. Numerical modeling of biological tissue heating. Admissible thermal dose // Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science, 1(10) 2011, p. 11-20.
47. Florin Filipoiu, Andrei Ioan Bogdan, Iulia Maria Carstea. Computer-aided analysis of the heat transfer in

- skin tissue // Proceedings of the 3rd WSEAS Int. Conference on Finite Differences - Finite Elements - Finite Volumes - Boundary Elements. – 2010. – p. 53-59.
48. Daniela Carstea, Ion Carstea, Iulia Maria Carstea. Interdisciplinarity in computer-aided analysis of thermal therapies // WSEAS Transactions on Systems and Control. – V.6. – №4. – 2011. – p. 115-124.
49. M. Pirtini Çetingül, C. Herman. Quantification of the thermal signature of a melanoma lesion // International Journal of Thermal Sciences, 50, (2011), 421e431. doi:10.1016/j.ijthermalsci.2010.10.019.
50. Z.S. Deng, J. Liu. Numerical simulation of selective freezing of target biological tissues following injection of solutions with specific thermal properties // Cryobiology 50 (2005) 183-192.
51. Han Liang Lim, Venmathi Gunasekaran. Mathematical Modeling of Heat Distribution during Cryosurgery // <https://isn.ucsd.edu/last/courses/beng221/problems/2011/project10.pdf>.
52. Pennes H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm J. Appl. Physiol. 1948. Vol. 1. no. 2. P. 93 – 122.
53. Jeffrey E. Gershenwald et. al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual // CA Cancer J Clin. 2017 November; 67(6): 472–492. doi:10.3322/caac.21409.
54. Dinnes J, Deeks JJ, Grainge MJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, et al. (December 2018). "Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 12 (12): CD013194. doi:10.1002/14651858.CD013194. PMC 6492463. PMID 30521684.
55. Rykaczewski Konrad. Modeling thermal contact resistance at the finger-object interface // Temperature. Volume 6, 2019. - Issue 1. Pages 85-95.
56. COMSOL Multiphysics User's Guide // COMSOLAB. 2010. 804 p.
57. Зинкин А.Н. Криовоздействие в оториноларингологии: [методические рекомендации] / А.Н. Зинкин, Н.Г. Зингилевская, Б.Б. Мусельян. – Краснодар, 1997. –16 с.
58. Mazur P. Physical-chemical factors underlying cell injury in cryosurgical freezing. In: Cryosurgery ed. by R. W. Rand, A. P. Rinfret, H. Leden - Springfield, Illinois, U.S.A. 1968 p. 32-51.
59. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, М.А. Костылев [и др.] // Вестник российской академии естественных наук. – 2012. – № 1. С. 68 – 77.

Надійшла до редакції 16.07.2020

Анатичук Л.І., *акад. НАН України*^{1,2}
Кобылянський Р.Р., *канд. физ.-мат. наук*^{1,2}
Федорів Р.В.^{1,2}

¹Інститут термоелектричства НАН і МОН України,
ул. Науки, 1, Черновці, 58029, Україна,
e-mail: anatyck@gmail.com;

²Черновицький національний університет
ім. Юрія Федьковича, ул. Коцюбинського, 2,
Черновці, 58012, Україна

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКОГО ТЕМПЕРАТУРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

В работе приведены результаты компьютерного моделирования температурного воздействия на опухоль кожи в динамическом режиме. Построены физическая, математическая и компьютерная модели кожи с онкологическим новообразованием (меланомой) с учетом теплофизических процессов, кровообращения, теплообмена, процессов метаболизма и фазового перехода. В качестве примера рассмотрен случай, когда на поверхности опухоли находится рабочий инструмент, температура которого изменяется циклически по заранее заданной зависимости в диапазоне температур $[-50 \div +50]$ °C. Определены распределения температуры в опухоли и в различных слоях кожи в режимах охлаждения и нагрева. Полученные результаты дают возможность определять глубину промерзания и прогрева биологической ткани, в частности опухоли, при заданном температурном воздействии. Библ. 59, рис. 6, табл. 2.

Ключевые слова: температурное воздействие, кожа человека, опухоль, меланома, динамический режим, компьютерное моделирование.

Anatychuk L.I., acad. National Academy of Sciences of Ukraine^{1,2}
Kobylianskyi R.R., cand. phys.–math. sciences^{1,2},
Fedoriv R.V.^{1,2}

¹Institute of Thermoelectricity of the NAS and MES of Ukraine,
1, Nauky str., Chernivtsi, 58029, Ukraine,
e-mail: anatych@gmail.com;

²Yu.Fedkovych Chernivtsi National University,
2, Kotsiubynskyi str., Chernivtsi, 58012, Ukraine

COMPUTER SIMULATION OF CYCLIC TEMPERATURE EFFECT ON THE ONCOLOGICAL NEOPLASM OF THE HUMAN SKIN

The paper presents the results of computer simulation of the temperature effect on the tumor of the human skin in a dynamic mode. The physical, mathematical and computer models of the human skin with oncological neoplasm (melanoma) were built with regard to thermophysical processes, blood circulation, heat exchange, metabolic processes and phase transition. As an example, the case is considered when a work tool is located on the tumor surface, the temperature of which changes cyclically according to a predetermined law in the temperature range $[-50 \div +50]$ °C. Temperature distributions in the tumor and various layers of human skin in the cooling and heating modes have been determined. The results obtained make it possible to predict the depth of freezing and heating of biological tissue, in particular a tumor, at a given temperature effect. Bibl. 59, Fig. 6, Tabl. 2.

Keywords: temperature effect, human skin, tumor, melanoma, dynamic mode, computer simulation.

References

1. Anatychuk L.I., Denisenko O.I., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya., Perepichka M.P. (2017). Suchasni

- metody krioterapii v dermatologichnii praktytsi [Modern cryotherapy methods in dermatological practice]. *Klinichna ta Eksperymentalna Patologiya*, XVI, 1(59), 150-156 [in Ukrainian].
2. Anatyshuk L.I., Denisenko O.I., Kobylanskyi R.R., Kadenyuk T.Ya. (2015). On the use of thermoelectric cooling in dermatology and cosmetology. *J. Thermoelectricity*, 3, 57-71.
 3. Kobylanskyi R.R., Kadenyuk T.Ya. (2016). Pro perspektyvy vykorystannia termoelektryky dlia likuvannia zakhvoriuvan' shkiry kholodom [On the prospects of using thermoelectricity for treatment of skin diseases with cold]. *Naukovy visnyk Chernivetskogo universitetu: zbirnyk naukovykh prats. Fyzyka. Elektronika - Scientific Bulletin of Chernivtsi University: Collection of Scientific Papers. Physics. Electronics*, 5, 1, 67 – 72 [in Ukrainian].
 4. Moskalyk I.A., Manyk O.M. (2013). On the use of thermoelectric cooling in cryodestruction practice. *J. Thermoelectricity*, 6, 84-92.
 5. Moskalyk I.A. (2015) Pro vykorystannia termoelektrychnykh pryladiv u kriokhirurgii [On the use of thermoelectric devices in cryosurgery]. *Fyzyka i khimiia tverdogo tila – Physics and Chemistry of Solid State*, 4, 742-746 [in Ukrainian].
 6. Kobylanskyi R.R., Bezpachuk O.O., Vyhonnyi V.Yu. (2018). Pro zastosuvannia termoelektrychnoho okholodzhennia u kosmetolohii [On the use of thermoelectric cooling in cosmetology]. *Fyzyka i khimiia tverdogo tila – Physics and Chemistry of Solid State*, 19 (4), 340-344 (DOI: 10.15330/pess.19.4.340-344).
 7. Kobylanskyi R.R., Manyk O.M., Vyhonnyi V.Yu. (2018). On the use of thermoelectric cooling for cryodestruction in dermatology. *J. Thermoelectricity*, 6, 36-46.
 8. Shakhov V.Yu., Kochenov V.I. et al. (1983). O naibolee ratsionalnykh metodikakh kriodestruksii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [On the most rational methods for cryodestruction of malignant neoplasms]. *Voprosy onkologii- Problems in Oncology*, 9, 31-37 [in Russian].
 9. Maruyama S., Nakagawa K., Takeda H. (2008). The flexible cryoprobe using Peltier effect for heat transfer control. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 138-150.
 10. Kochenov V.I. (2000). *Kriokhirurgicheskaiia profilakticheskaiia onkologiia [Cryosurgical preventive oncology]*. Nizhnii Novgorod [in Russian].
 11. Kochenov V.I. (2003). *Kriologicheskaiia profilakticheskaiia onkologiia: kratkoie uchebnoie i metodicheskoe posobiie dlia vrachei i studentov [Cryological preventive oncology: a short educational and methodological guide for doctors and students]*. Organization Nizhnii Novgorod Regional Oncological Association of Disabled People (Ed). 2nd revised ed. Nizhnii Novgorod [in Russian].
 12. Kochenov V.I., Korolev Yu.V. (2003). Prosteishiie krioinstrumenty dlia ambulatornoi praktiki vrachakriologa [The simplest cryo-instruments for the outpatient practice of a cryologist]. *Meditinskaiia kriologiia – Medical Cryology*, 4, 157-160. Nizhnii Novgorod [in Russian].
 13. Kochenov V.I. (1982). Adhesive effect in cryosurgery. *Abstract in the International Abstract Journal*, IV, 8.
 14. Yiu W., Basco M.T., Aruny J.E., Sumpio B.E. (2007). Cryosurgery: A review. *Int. J. Angiol*, 16 (1), 1-6.
 15. Paches A.I., Shental V.V., Ptukha T.P., et al. (1978). *Kriogennyi metod lecheniia opukholei golovy i shei [Cryogenic treatment of head and neck tumors]*. Moscow: 1978 [in Russian].
 16. Potapov I.I., et al. (1975). *Kriokhirurgiia v otorinolaringologii [Cryosurgery in otorhinolaryngology]*. Moscow [in Russian].
 17. Dragomiretskii V.D. (1987). *Kriokhirurgicheskie metody lecheniia zbolevaniy ukha, gorla i nosa [Cryosurgical methods for the treatment of the diseases of ear, throat and nose]*. *Prakticheskaiia kriomeditsina [Practical cryomedicine]*. V.I.Grishchenko and B.P.Sandomirskii (Ed.). Kyiv: Zdorovia

[in Russian].

18. Nikolaev N.I., Kochenov V.I., Tsybusov S.N., et al.(2003). Primenenie regenerativnykh effektov kriovozdeistviia v khirurgii i pri plastike barabannoi pereponki [Application of regenerative effects of cryotherapy in surgery and in the plastic of the tympanic membrane]. *Meditinskaiia kriologiia – Medical Cryology*, 4, 176-188. Nizhnii Novgorod [in Russian].
19. Alperovich B.I., Paramonova L.M., Merzlikin N.V. (1985). *Kriokhirurgiia pecheni i podzheludochnoi zhelezy [Cryosurgery of the liver and pancreas]*. Tomsk [in Russian].
20. Verkin B.I., Grishchenko V.I., Murinets-Markevich B.N., et al. (1978). Kriogennaia tekhnika v ginekologicheskoi praktike [Cryogenic technique in gynecological practice]. *Meditinskaiia tekhnika – Biomedical Engineering*, 2, 28-32 [in Russian].
21. Grishchenko V.I. (1974). *Gipotermiia i kriokhirurgiia v akushersnve i ginekologii [Gipothermia and cryosurgery in obstetrics and gynecology]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
22. Anatyshuk L.I. (1979). *Termoelementy i termoelektricheskie ustroistva: spravochnik [Thermoelements and thermoelectric devices: reference book]*. Kyiv: Naukova dumka [in Russian].
23. Kolenko E.A. (1967). *Termoelektricheskie okhlazhdaiushchiie pribory [Thermoelectric cooling devices]*. 2nd ed. Leningrad: Nauka [in Russian].
24. Ismailov T.A. Sostoianii i perspektivy razvitiia termoelektricheskogo priborostroeniia [The state and prospects of development of thermoelectric instrument making]. *Proc. of III All-Russian Scientific and Technical Conference* [in Russian].
25. Budrik V.V. (2010). *Physical fundamentals of cryomethods in medicine. Training Manual*. F.Lugnani (Ed.). L.N. Semenova (Russian transl.)
26. Cooper S.M. (2001). The history of cryosurgery. *J. R. Soc. Med.*, 94, 196-201.
27. Whittaker D.K. (1984). Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 66, 313-318.
28. Hypothermia — one of the promising cancer treatment technologies (2012). [Electronic resource]. Doctor.kz. Retrieved from: <http://www.doctor.kz/health/news/2012/03/21/13006>.
29. How can temperature help fight cancer [Electronic resource]. Oncology clinic "K-test". Retrieved from: <https://www.k-test.ru/index.php?rid=4>.
30. Perez C.A., Emami B.N., Nussbaum G. and Sapareto S. (1989). *Hyperthermia. Principles and practice of radiation oncology*.
31. Kandel E.I. (1974). *Kriokhirurgia [Cryosurgery]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
32. Xu K.C., Korpar Nikolai, Niu L.Z. (2012). *Modern cryosurgery for cancer*. World Scientific Publisher.
33. Anatyshuk L.I., Kobylianskyi R.R., Fedoriv R.V. (2019). Method for taking into account the phase transition in biological tissue during computer-aided simulation of cryodestruction process. *J. Thermoelectricity*, 1, 46-58.
34. Anatyshuk L.I., Kobylianskyi R.R., Fedoriv R.V. (2019). Computer simulation of human skin cryodestruction process during thermoelectric cooling. *J. Thermoelectricity*, 2, 21-35.
35. Anatyshuk L.I., Kobylianskyi R.R., Fedoriv R.V. (2020). Computer simulation of cyclic temperature effect on the human skin. *J. Thermoelectricity*, 3.
36. Andreozzi Assunta, Brunese Luca, Iasiello Marcello, Tucci Claudio, Vanoli Giuseppe Peter (2019). Modeling heat transfer in tumors: A review of thermal therapies. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(3), 676–693. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02177-x>.
37. Bhowmik Arka, Repaka Ramjee (2016). Estimation of growth features and thermophysical properties of melanoma within 3-D human skin using genetic algorithm and simulated annealing. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 98, 81-95.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2016.03.020>.

38. Horsfield Michael, Sarkar Ritvik, Reffsin Sam, Seog Woo Jin (2015). A computer model for evaluating the efficiency of cryosurgery for prostate cancer.
39. Anatyshuk L.I., Vikhor L.M., Kotsur M.P., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya. (2016). Optimal control of time dependence of cooling temperature in thermoelectric devices. *J. Thermoelectricity*, 5, 5-11.
40. Anatyshuk L.I., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya. (2017). Computer simulation of local thermal effect on human skin. *J. Thermoelectricity*, 1, 69-79.
41. Anatyshuk L.I., Vikhor L.M., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya. (2017). Computer simulation and optimization of the dynamic operating modes of thermoelectric device for treatment of skin diseases. *J. Thermoelectricity*, 2, 44-57.
42. Anatyshuk L.I., Vikhor L.M., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya., Zvarych O.V. (2017). Computer simulation and optimization of the dynamic operating modes of thermoelectric reflexotherapy device. *J. Thermoelectricity*, 3, 68-78.
43. Anatyshuk L., Vikhor L., Kotsur M., Kobylianskyi R., Kadeniuk T. (2018). Optimal control of time dependence of temperature in thermoelectric devices for medical purposes. *International Journal of Thermophysics*, 39, 108. <https://doi.org/10.1007/s10765-018-2430-z>.
44. Jiang S.C., Ma N., Li H.J., Zhang X.X. (2002). Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries. *Burns*, 28, 713-717.
45. Cetingul M.P., Herman C. (2008). Identification of skin lesions from the transient thermal response using infrared imaging technique. *IEEE*, 1219-1222.
46. Ciesielski M., Mochnacki B., Szopa R. (2011). Numerical modeling of biological tissue heating. Admissible thermal dose. *Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science*, 1(10), 11-20.
47. Filipoiu Florin, Bogdan Andrei Ioan Bogdan, Carstea Iulia Maria. (2010). Computer-aided analysis of the heat transfer in skin tissue. *Proceedings of the 3rd WSEAS Int. Conference on Finite Differences - Finite Elements - Finite Volumes - Boundary Elements*, 53-59.
48. Carstea Daniela, Carstea Ion, Carstea Iulia Maria (2011). Interdisciplinarity in computer-aided analysis of thermal therapies. *WSEAS Transactions on Systems and Control*, 6(4), 115-124.
49. Cetingül M.Pirtini, Herman C. (2011). Quantification of the thermal signature of a melanoma lesion. *International Journal of Thermal Sciences*, 50, 421e431. doi:10.1016/j.ijthermalsci.2010.10.019.
50. Deng Z.S., Liu J. (2005). Numerical simulation of selective freezing of target biological tissues following injection of solutions with specific thermal properties. *Cryobiology*, 50, 183-192.
51. Lim Han Liang, Gunasekaran Venmathi (2011). *Mathematical modeling of heat distribution during cryosurgery*. <https://isn.ucsd.edu/last/courses/beng221/problems/2011/project10.pdf>.
52. Pennes H.H. (1948). Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm. *J. Appl. Physiol.*, 1 (2), 93 – 122.
53. Gershenwald Jeffrey E., et. al. (2017). Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J. Clin.*, 67(6), 472–492. doi:10.3322/caac.21409.
54. Dinnes J, Deeks J.J., Grainge M.J., Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin R.N., et al. (2018). Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 12(12): CD013194. doi:10.1002/14651858.CD013194. PMC 6492463. PMID 30521684.
55. Rykaczewski Konrad (2019). Modeling thermal contact resistance at the finger-object interface. *Temperature*, 6 (1), 85-95.
56. *COMSOL Multiphysics User's Guide* (2010). COMSOLAB.

57. Zinkin A.N., Zingilevskaia N.G., Muselian B.B. (1997). *Kriovozdeistvie v otorinolaringologii: metodicheskie rekomendatsii [Cryotherapy in otorhinolaryngology: guidelines]*. Krasnodar [in Russian].
58. Mazur P. (1968). Physical-chemical factors underlying cell injury in cryosurgical freezing. In: *Cryosurgery* ed. by R. W. Rand, A. P. Rinfret, H. Leden - Springfield, Illinois, U.S.A., 32-51.
59. Shafranov V.V., Borkhunova E.N., Kostylev V.A. (2012). Mekhanizm razrusheniia biologicheskikh tkanei vo vremia lokalnoi kriodestruktsii [Mechanism of destruction of biological tissues during local cryodestruction]. *Vestnik rossiiskoi akademii yestestvennykh nauk - Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences*, 1, 68 – 77 [in Russian].

Submitted 16.07.2020