

УДК 537.32

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

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

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

**КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ
ПРОЦЕСУ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ ЛЮДИНИ
ПРИ ТЕРМОЕЛЕКТРИЧНОМУ ОХОЛОДЖЕННІ**

У роботі наведено результати комп'ютерного моделювання процесу кріодеструкції шкіри людини з врахуванням теплофізичних процесів, кровообігу, теплообміну, процесів метаболізму та фазового переходу. Побудовано фізичну, математичну та комп'ютерну моделі шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент при температурі -50°C. Визначено розподіли температури і теплових потоків у шкірі людини в режимі охолодження. Отримані результати дають можливість прогнозувати глибину промерзання шкіри і, відповідно, біологічної тканини при заданому температурному впливі. Бібл. 29, рис. 7.

Ключові слова: шкіра людини, температурний вплив, кріодеструкція, фазовий перехід, комп'ютерне моделювання.

Вступ

Загальновідомим у медичній практиці є той факт, що температурний вплив є важливим чинником лікування багатьох захворювань організму людини [1 – 3]. Одним з перспективних напрямів є кріодеструкція – сукупність хірургічних методів лікування, заснованих на локальному заморожуванні біологічної тканини людського організму. Таке охолодження в основному реалізується за допомогою спеціальних кріоінструментів із використанням рідкого азоту [4 – 8]. Проте використання рідкого азоту має низку недоліків: азот не дає можливість забезпечити охолодження з необхідною точністю підтримання температури, також існують ризики переохолодження з негативними наслідками. Крім того, рідкий азот є досить небезпечною речовиною і вимагає належної обережності під час використання, а доставка рідкого азоту не завжди доступна, що звужує можливості використання такого методу. Альтернативою азотному охолодженню може бути термоелектричне, яким реалізується зниження температури до 0 ÷ -80 °С. Термоелектричні прилади медичного призначення дають можливість точно задавати необхідну температуру робочого інструменту, час температурного впливу на відповідну ділянку людського організму та забезпечувати циклічну зміну режимів охолодження і нагріву [1 – 2, 9 – 12].

Математична модель

У загальному вигляді рівняння теплообміну в біологічній тканині має наступний вигляд [20 – 27]:

$$C_i \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (\kappa_i \cdot \nabla T) + \rho_b \cdot C_b \cdot \omega_{bi} \cdot (T_b - T) + Q_{meti}, \quad i = 1..4, \quad (2)$$

де C_i , κ_i – питома теплоємність і теплопровідність відповідних шарів шкіри, 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.

Ліва частина рівняння (2) представляє собою швидкість зміни теплової енергії, що міститься в одиниці об'єму біологічної тканини. Три доданки у правій частині цього рівняння являють 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 охолоджуючого елемента складає $T_7 = -50$ °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_8 .

$$q(x, y, t) \Big|_{\substack{c \leq x \leq a \\ y = b_j}} = \alpha \cdot (T_8 - T_5) + \varepsilon \cdot \sigma \cdot (T_8^4 - T_5^4), \quad (3)$$

де α – коефіцієнт конвективного теплообміну поверхні шкіри з оточуючим середовищем, ε – коефіцієнт випромінювання, σ – стала Больцмана, T_5 – температура поверхні шкіри людини, T_8 – температура оточуючого середовища ($T_8 = +22$ °С).

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

$$T(x, y, 0) = T_b. \quad (4)$$

У результаті розв'язання початково-крайової задачі (2)-(4) визначаються розподіли температури $T(x, y, t)$ і теплових потоків у відповідних шарах шкіри у довільний момент часу. Як приклад, у даній роботі розглянуто випадок, у якому температура охолоджуючого елемента складає $T_7 = -50$ °С. Однак, слід зазначити, що запропонована методика дозволяє розглянути випадки, коли температура охолоджуючого елемента $T_f(t)$ змінюється в будь-якому діапазоні температур або згідно наперед заданої функції.

У процесі заморожування клітини будуть проходити зміну фази в точці замерзання, при цьому матимуть місце втрати теплоти фазового переходу (L) і температура в цих клітинах не змінюватиметься. Фазовий перехід в біологічних клітинах відбувається в діапазоні температур $(-1 \div -8)$ °С. Властивості шкіри та біологічної тканини в нормальному та замороженому станах наведені в роботах [20 – 27]. В інтервалі температур $(-1 \div -8)$ °С, коли клітини заморожуються, поглинається теплота фазового переходу, що може бути змодельоване додаванням відповідної величини до теплоємності [26, 27].

При заморожуванні шкіри людини відбувається звуження судин у капілярах до заморожування всієї крові в капілярах, і значення ω_{bi} прямує до нуля. Крім того, клітини не зможуть генерувати метаболічне тепло при заморожуванні і Q_{meti} буде рівним нулю при температурі нижчій нуля.

У замороженому стані властивості шкіри та біологічної тканини будуть мати наступні значення (5) - (8):

$$C_i = \begin{cases} C_1 & T \geq -1^\circ\text{C} \\ \frac{L}{-1 - (-8)} + \frac{C_1 + C_2}{2} & -8^\circ\text{C} \leq T \leq -1^\circ\text{C} \\ C_2 & T \leq -8^\circ\text{C} \end{cases} \quad (5)$$

$$\kappa_i = \begin{cases} \kappa_1 & T \geq -1^\circ\text{C} \\ \frac{\kappa_1 + \kappa_2}{2} & -8^\circ\text{C} \leq T \leq -1^\circ\text{C} \\ \kappa_2 & T \leq -8^\circ\text{C} \end{cases} \quad (6)$$

$$Q_{met_i} = \begin{cases} 420 & T \geq -1^\circ\text{C} \\ 0 & -8^\circ\text{C} \leq T \leq -1^\circ\text{C} \\ 0 & T \leq -8^\circ\text{C} \end{cases} \quad (7)$$

$$\omega_{b_i} = \begin{cases} 0.0005 & T \geq -1^\circ\text{C} \\ 0 & -8^\circ\text{C} \leq T \leq -1^\circ\text{C} \\ 0 & T \leq -8^\circ\text{C} \end{cases} \quad (8)$$

Комп'ютерна модель

Було створено комп'ютерну модель шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент. Для побудови комп'ютерної моделі використано пакет прикладних програм Comsol Multiphysics [28], що дає можливість проводити моделювання теплофізичних процесів у біологічній тканині з врахуванням кровообігу, теплообміну, процесів метаболізму та фазового переходу.

Розрахунок розподілів температур і теплових потоків у шкірі людини і, відповідно, 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 шукається значення функції, яке задовольняє заданим диференціальним рівнянням другого порядку з відповідними граничними умовами. Точність розв'язання поставленої задачі залежить від рівня розбиття і забезпечується використанням великої кількості скінченних елементів [28].

Як приклад, на рис. 2-3 наведено розподіли температури та ізотермічних поверхонь в об'ємі шкіри людини, на поверхні якої розміщено охолоджуючий елемент при температурі $T = -50^\circ\text{C}$.

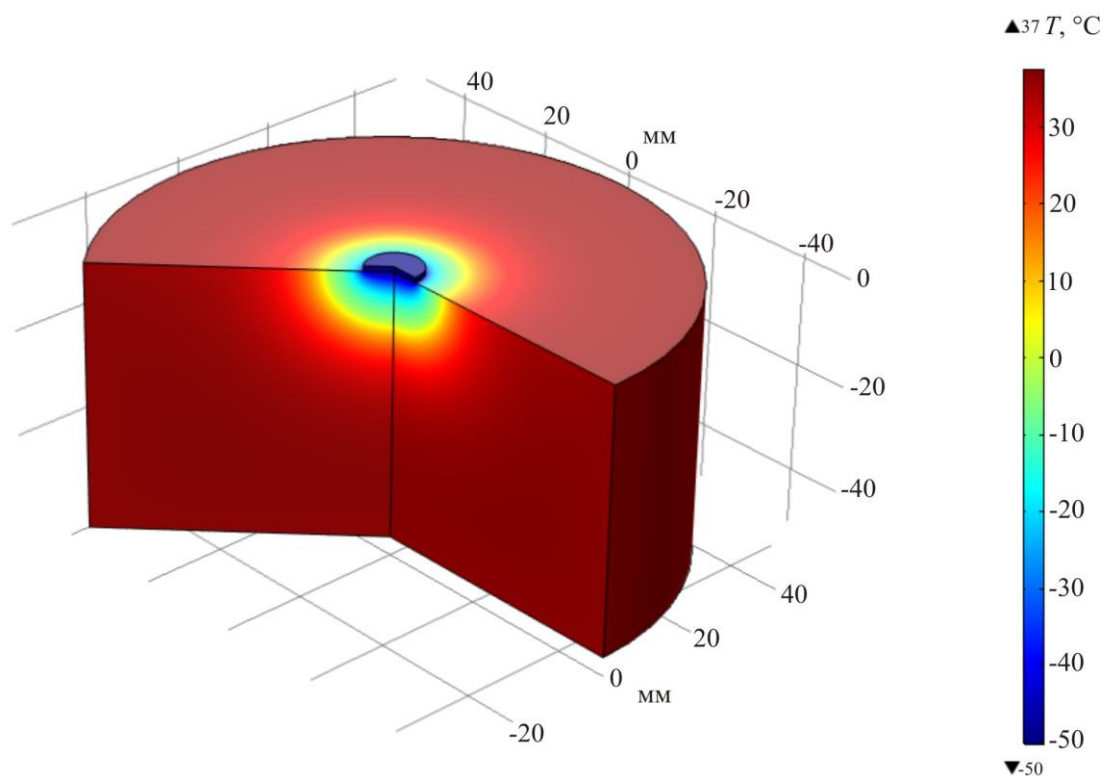


Рис. 2. Розподіл температури в об'ємі шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент при температурі $T = -50^{\circ}\text{C}$

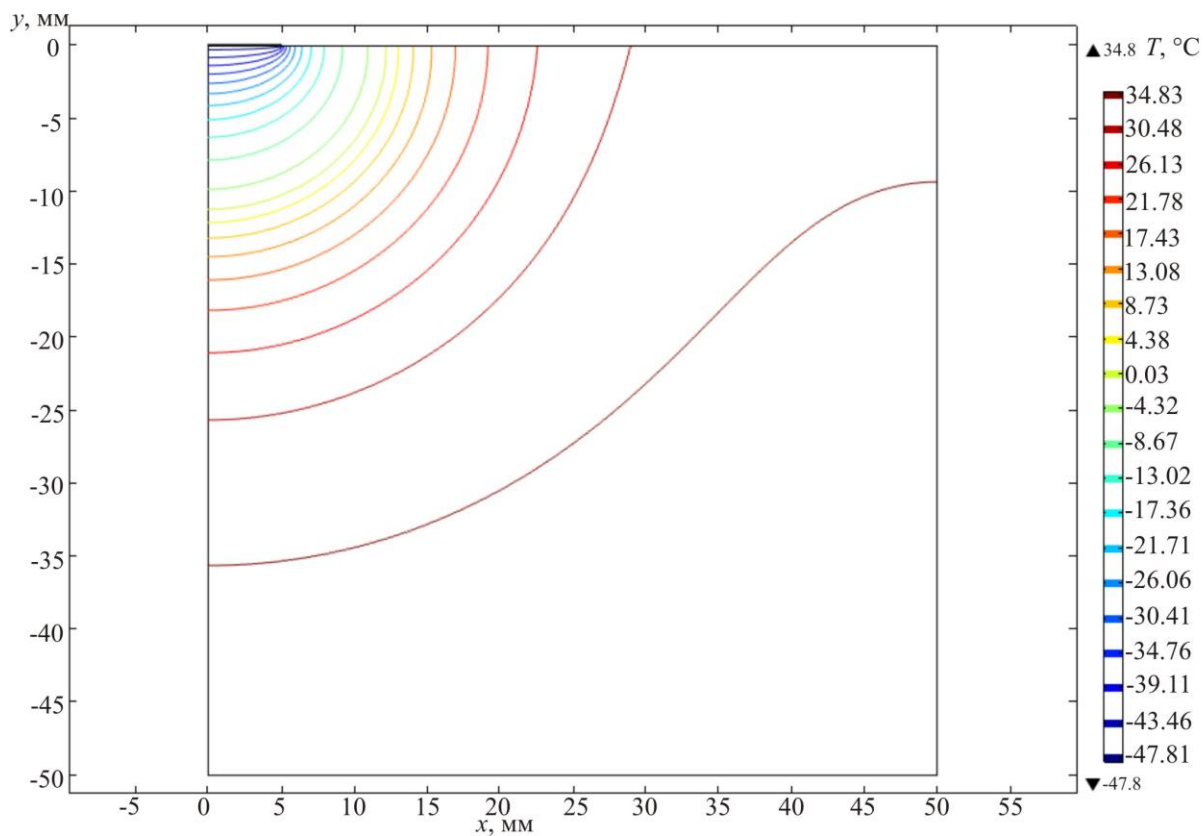
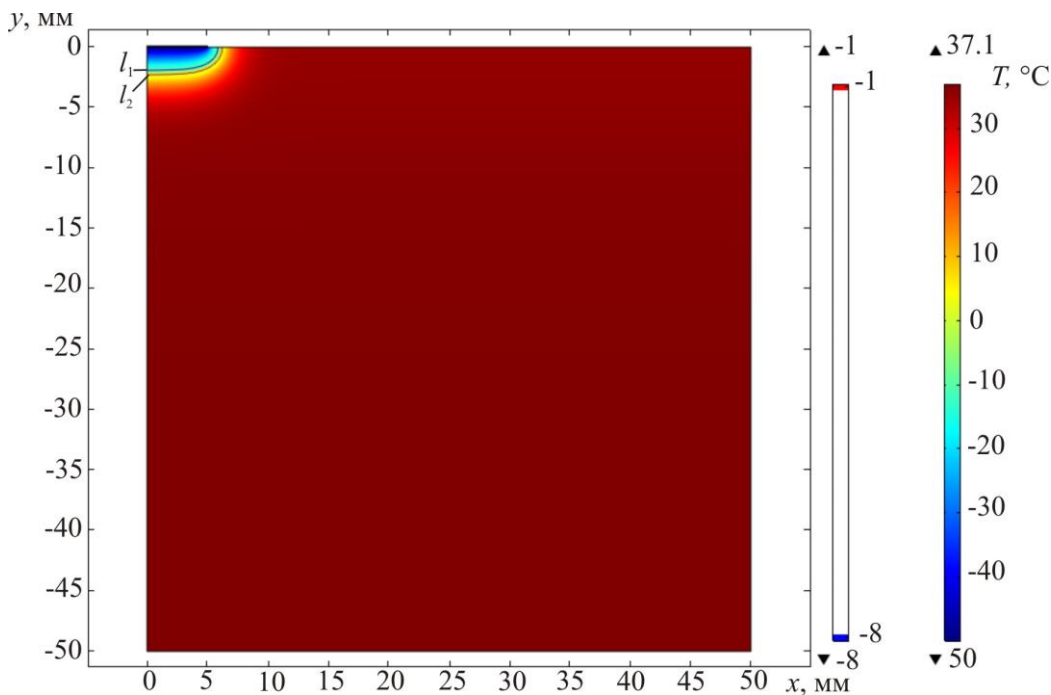


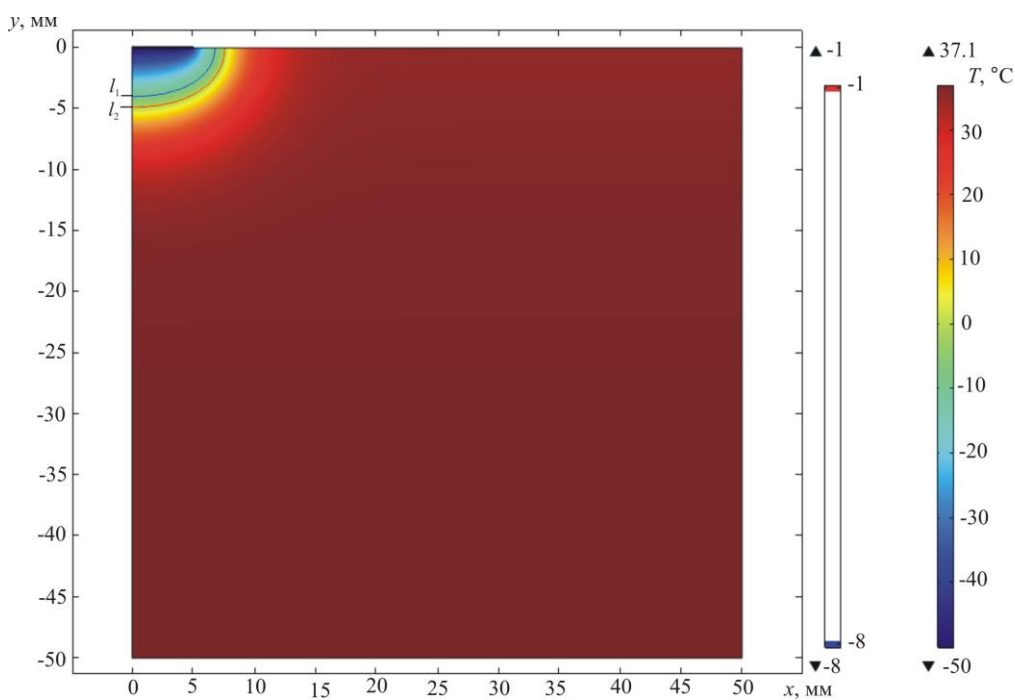
Рис. 3. Ізотермічні поверхні в об'ємі шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент при температурі $T = -50^{\circ}\text{C}$

Результати комп'ютерного моделювання

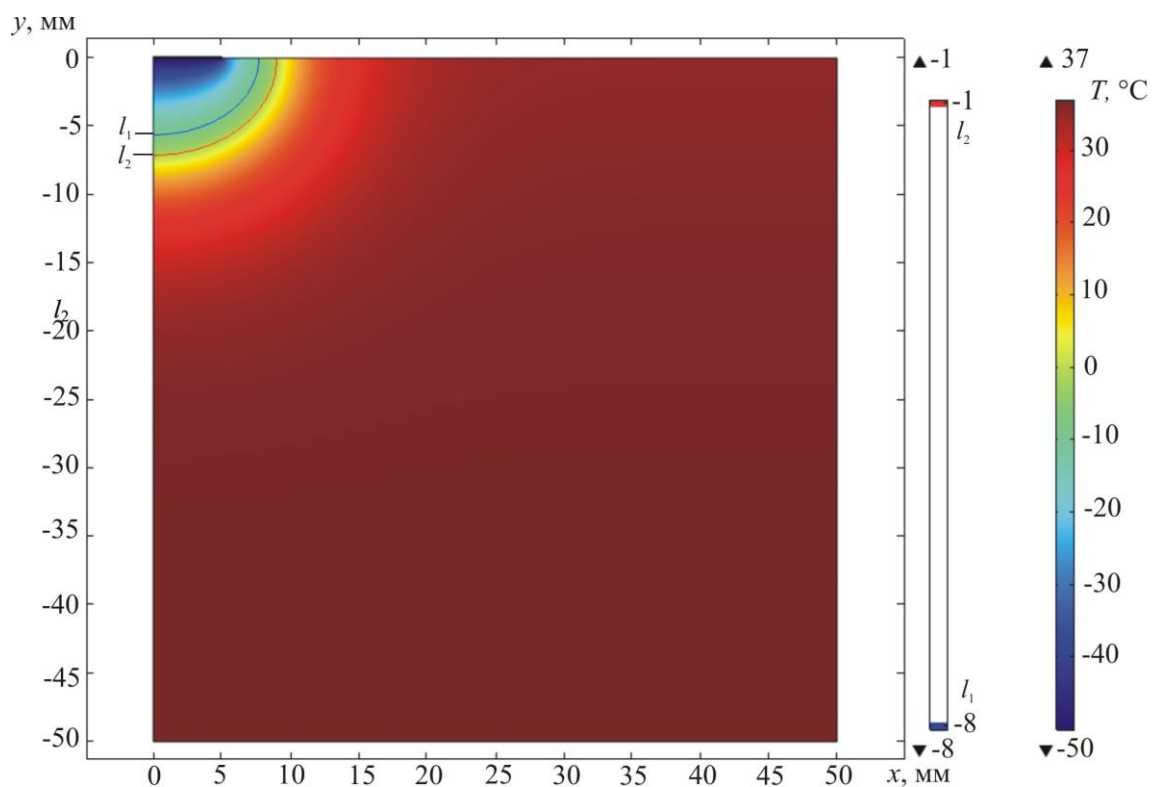
На рис. 4 а, б, в, г, д, е наведено розподіли температури в розрізі шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент при температурі $T = -50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в різні моменти часу $t = 10, 60, 180, 300, 600, 1200\text{ с}$. При цьому l_1 – це рівень температури $T = -8\text{ }^{\circ}\text{C}$ та l_2 – рівень температури $T = -1\text{ }^{\circ}\text{C}$.



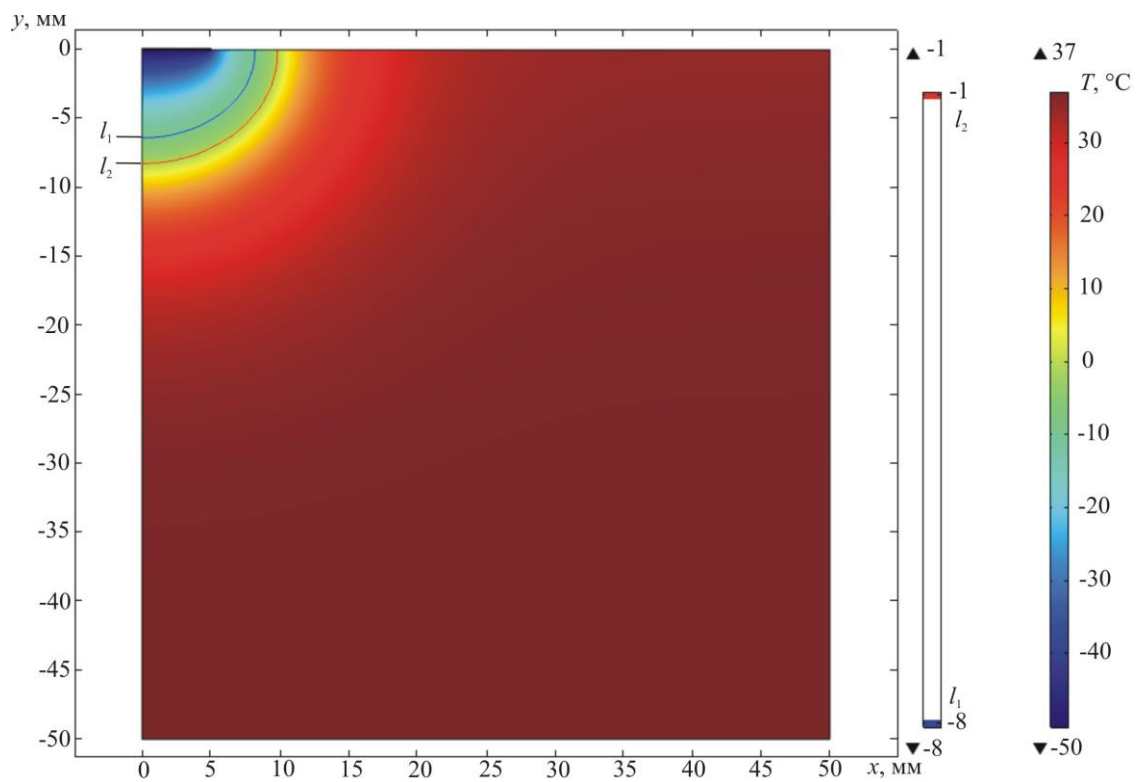
а) $t = 10\text{ с}$



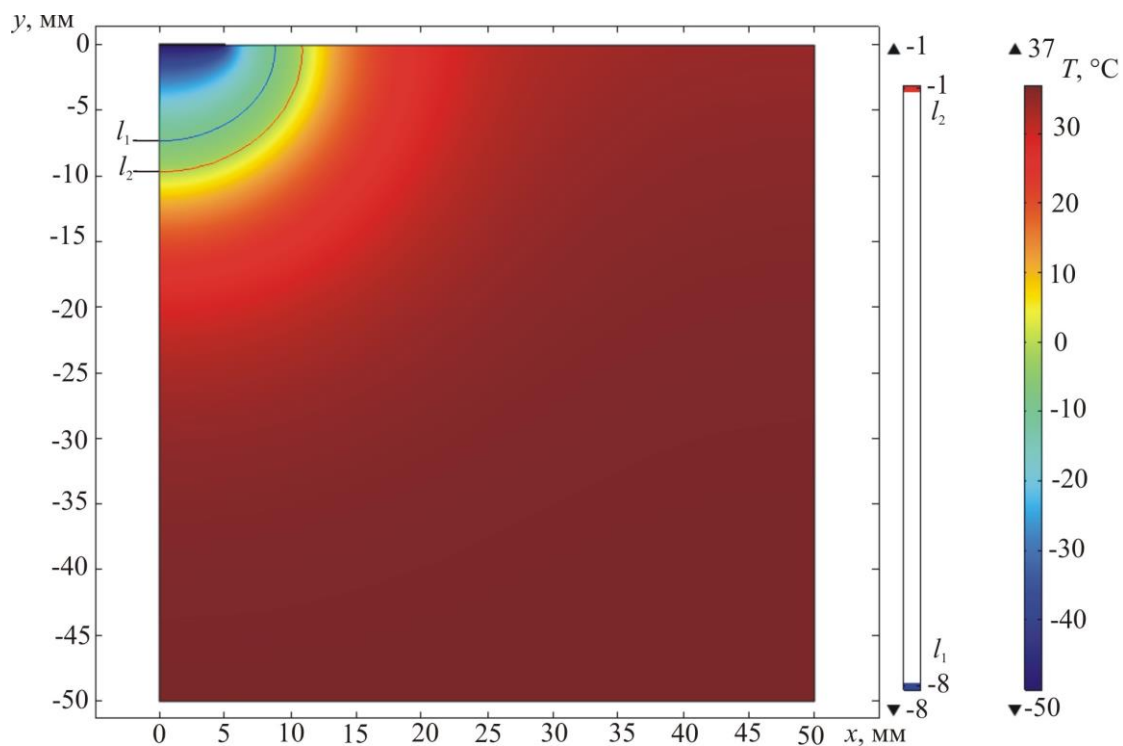
б) $t = 60\text{ с}$



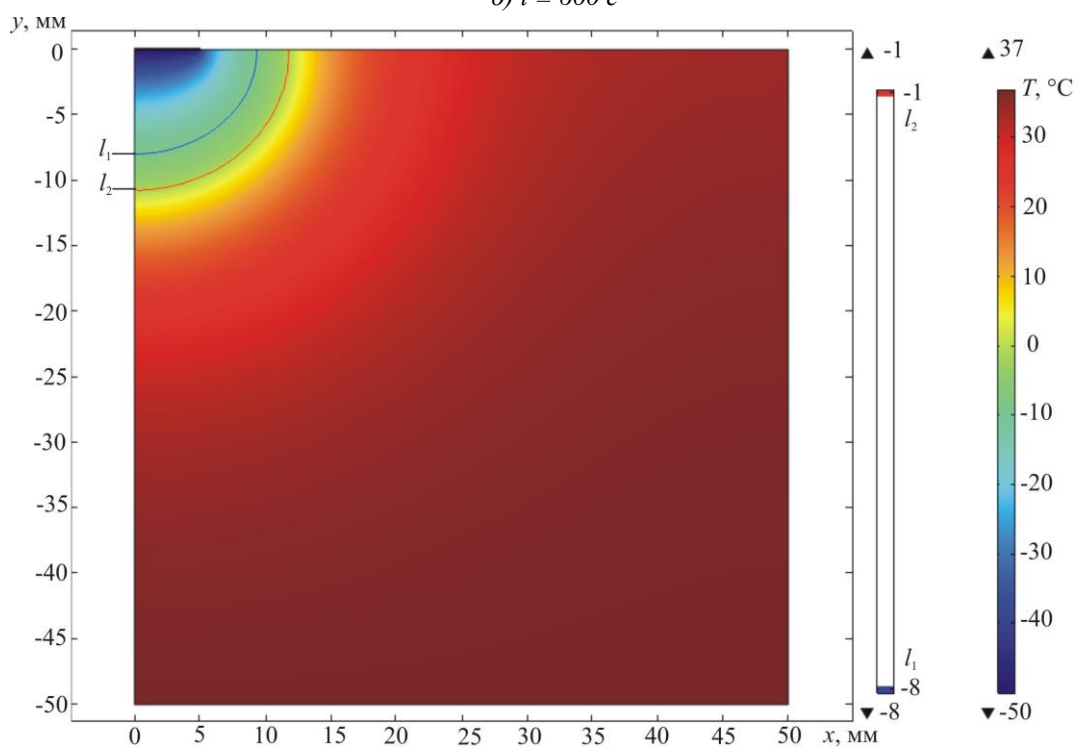
б) $t = 180$ с



в) $t = 300$ с



д) $t = 600 \text{ c}$



е) $t = 1200 \text{ c}$

Рис.4 а, б, в, г, д, е. Розподіли температури в розрізі шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент при температурі $T = -50^\circ\text{C}$, в різні моменти часу: а) $t = 10 \text{ c}$, б) $t = 60 \text{ c}$, в) $t = 180 \text{ c}$, г) $t = 300 \text{ c}$, д) $t = 600 \text{ c}$, е) $t = 1200 \text{ c}$, де l_1 – рівень температури $T = -8^\circ\text{C}$ та l_2 – рівень температури $T = -1^\circ\text{C}$

На рис. 5 наведено залежність руху зони фазового переходу (зони кристалізації біологічної тканини) від часу температурного впливу. Із рис. 5 видно, що максимальна глибина промерзання шкіри людини і, відповідно, біологічної тканини становить близько $l \approx 10$ мм при температурі охолоджуючого елементу $T = -50^\circ\text{C}$.

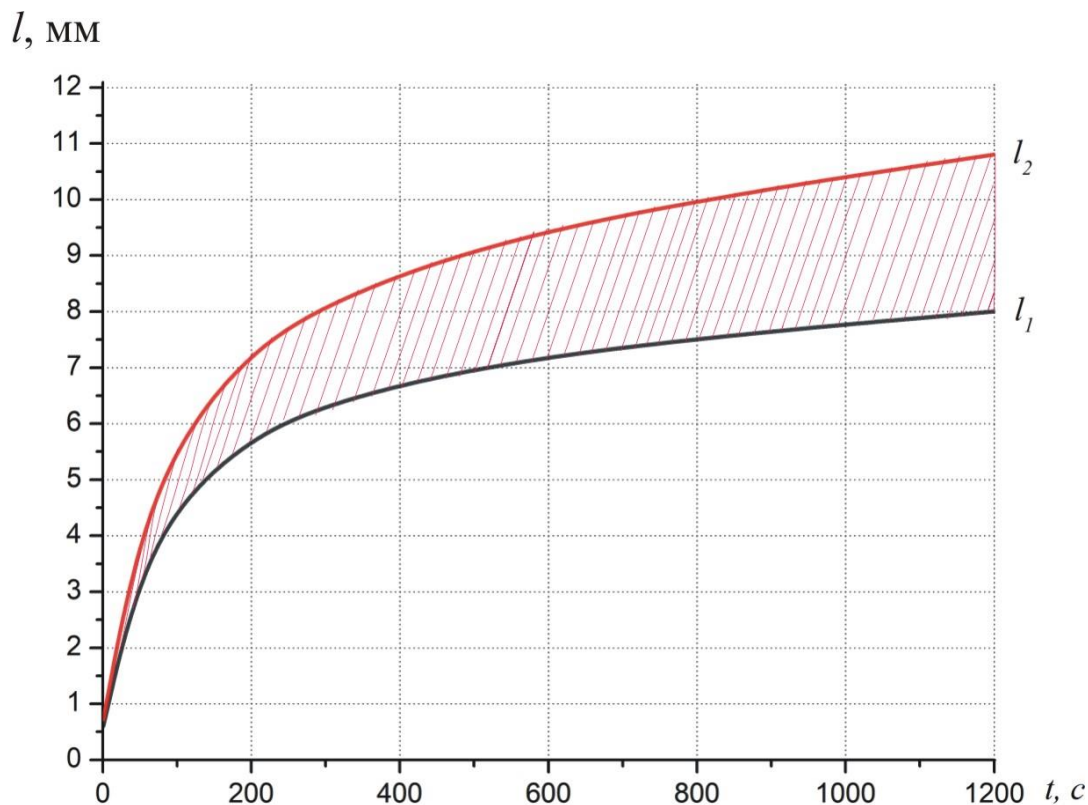


Рис. 5. Залежність руху зони фазового переходу (зони кристалізації біологічної тканини) від часу температурного впливу при температурі охолоджуючого елементу $T = -50^\circ\text{C}$:

l_1 – рівень температури $T = -8^\circ\text{C}$ та l_2 – рівень температури $T = -1^\circ\text{C}$

За допомогою комп'ютерного моделювання було визначено залежність глибини промерзання шкіри людини від температури в різний проміжок часу (рис. 6) та від часу температурного впливу при температурі охолоджуючого елементу $T = -50^\circ\text{C}$ (рис. 7).

З рис. 6, 7 видно, що при $t = 60$ с біологічна тканина охолоджується до температури $T = -10^\circ\text{C}$ на глибині $l \approx 3.5$ мм, при $t = 180$ с – на глибині $l \approx 5$ мм, а при $t = 600$ с – на глибині $l \approx 7$ мм та при $t = 1200$ с – на глибині $l \approx 7.5$ мм.

Встановлено, що при збільшенні експозиції температурного впливу досягається глибше охолодження шкіри людини. Тобто, при тривалому температурному впливі ($T = -50^\circ\text{C}$) можна досягти деструкції відповідної ділянки шкіри людини.

Таким чином, розроблено методику врахування фазового переходу в шкірі людини при комп'ютерному моделюванні процесу кріодеструкції, що дає можливість прогнозувати результати локального температурного впливу на біологічну тканину та визначати розподіли температури і теплових потоків у будь-який момент часу при наперед заданій довільній часовій функції зміни температури охолоджуючого елементу $T_f(t)$ [29].

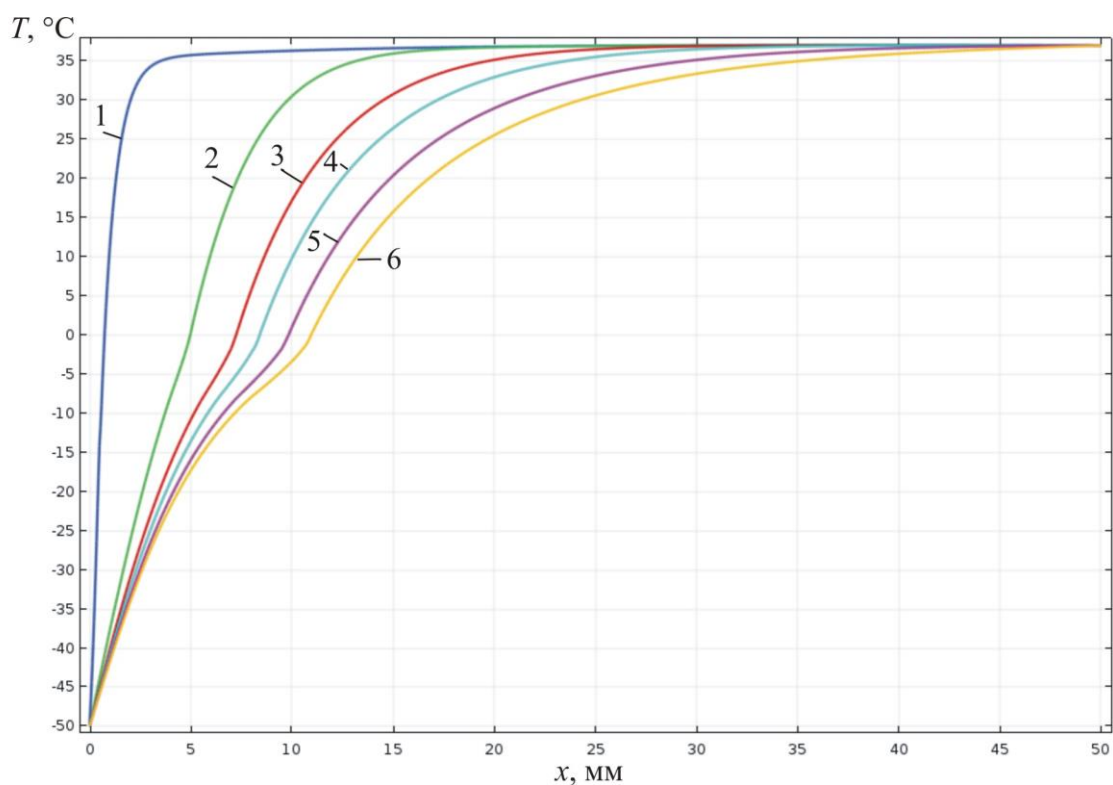


Рис. 6. Розподіл температури у шкірі людини в різні моменти часу температурного впливу:
 1 – $t = 1$ с; 2 – $t = 60$ с; 3 – $t = 180$ с; 4 – $t = 300$ с; 5 – $t = 600$ с; 6 – $t = 1200$ с

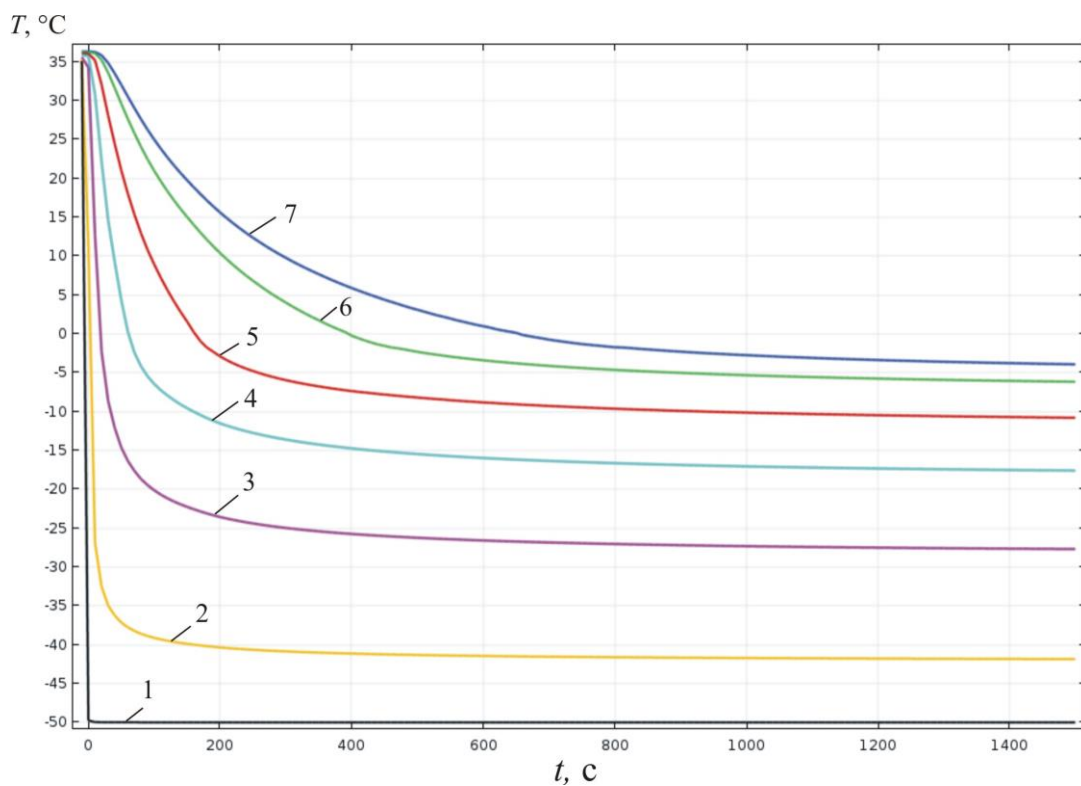


Рис.7. Часова залежність температури на різній глибині h шкіри людини при температурі охолоджуючого елемента $T = -50^{\circ}\text{C}$: 1 – $h = 0$; 2 – $h = 1$ мм; 3 – $h = 3$ мм; 4 – $h = 5$ мм; 5 – $h = 7$ мм; 6 – $h = 9$ мм; 7 – $h = 10$ мм

Слід зазначити, що отримані результати дають можливість прогнозувати глибину промерзання шкіри і, відповідно, біологічної тканини при заданому температурному впливі з врахуванням фазового переходу для досягнення максимального ефекту при проведенні кріодеструкції шкіри людини. Вони є також необхідними для проектування термоелектричних холодильників для кріодеструкції шкіри і забезпечення необхідних режимів охолодження.

Висновки

1. Створено фізичну, математичну та комп'ютерну моделі шкіри людини, на поверхні якої знаходиться охолоджуючий елемент при температурі $T = -50^{\circ}\text{C}$, з врахуванням теплофізичних процесів, кровообігу, теплообміну, процесів метаболізму та фазового переходу.
2. За допомогою комп'ютерного моделювання визначено розподіли температури і теплових потоків у різних шарах шкіри з врахуванням фазового переходу під час процесу кріодеструкції шкіри людини. Встановлено залежність глибини промерзання шкіри людини від температури охолоджуючого елемента та часу температурного впливу. Визначено максимальну глибину промерзання шкіри, що становить $l \approx 10$ мм при температурі охолоджуючого елемента $T = -50^{\circ}\text{C}$.

Література

1. Анатичук Л.І. Термоэлементы и термоэлектрические устройства: / Л.І. Анатичук // Справочник. -К.: Наук. думка. - 1979. - 768 с.
2. Коленко Е.А. Термоэлектрические охлаждающие приборы. / Е.А. Коленко // Изд. 2-е. - Л.: Наука, 1967. - 283 с.
3. 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.
4. Денков В. На грани жизни / В. Денков // Пер. с болг. И. М. Сабуровой. - М.: «Знание», 1988. - 192 с.
5. 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.
6. Коченов В.И. Криохирургическая профилактическая онкология. / В.И. Коченов // Н. Новгород. – 2000. – 56 с.
7. 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. – 92с.
8. Коченов В.И. Адгезивный эффект в криохирургии./ В.И. Коченов // Реферат в МРЖ.-р. IV.- 1982.-№8.
9. Москалик І.А., Маник О.М. Про використання термоелектричного охолодження у практиці кріодеструкції // Термоелектрика. – № 6. – 2013. – с.84-92.
10. 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.
11. Москалик І.А. Про використання термоелектричних приладів у кріохірургії // Фізика і хімія твердого тіла. – №4.- 2015. – с. 742-746.

12. 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.
13. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Коцур М.П., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Оптимальне керування часою залежністю температури охолодження в термоелектричних пристроях // Термоелектрика. – № 5. – 2016. – С.5-11.
14. Анатичук Л.І., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Комп'ютерне моделювання локального теплового впливу на шкіру людини // Термоелектрика. – № 1. – 2017. – С.69-79.
15. 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.
16. 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.
17. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Комп'ютерне моделювання та оптимізація динамічних режимів роботи термоелектричного приладу для кріодеструкції // Фізика і хімія твердого тіла. – Т.18. – № 4. – 2017. – С. 455-459.
18. 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>.
19. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Комп'ютерне моделювання локального температурного впливу на шкіру людини у динамічному режимі // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Серія: Фізико-математичні науки. – Львів : Видавництво Львівської політехніки. – № 898. – 2018. – С. 78-82.
20. 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.
21. S.C. Jiang, N. Ma, H.J. Li and X.X. Zhang, Effects of Thermal Properties and Geometrical Dimensions on Skin Burn Injuries, *Burns* 28, 713 – 717 (2002).
22. M.P. Cetingul, C. Herman, Identification of Skin Lesions from the Transient Thermal Response Using Infrared Imaging Technique, *IEEE*, 1219 – 1222 (2008).
23. M. Ciesielski, B. Mochnacki and R. Szopa, Numerical Modeling of Biological Tissue Heating. Admissible Thermal Dose, *Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science* 1 (10), 11 – 20 (2011).
24. Florin Filipoiu, Andrei Ioan Bogdan and 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.
25. Daniela Carstea, Ion Carstea and Iulia Maria Carstea, Interdisciplinarity in Computer-Aided Analysis of Thermal Therapies, *WSEAS Transactions on Systems and Control* 6 (4), 115 – 124 (2011).
26. 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.

27. Han Liang Lim, Venmathi Gunasekaran. Mathematical Modeling of Heat Distribution during Cryosurgery // <https://isn.ucsd.edu/last/courses/beng221/problems/2011/project10.pdf>.
28. COMSOL Multiphysics User's Guide // COMSOLAB. 2018. 710 p.
29. Анатичук Л.І., Кобылянський Р.Р., Федорів Р.В. Методика урахування фазового переходу біологічної тканини при комп'ютерному моделюванні процесу криодеструкції // Термоелектричність. - №1. - 2019. с. С. 46 – 58.

Надійшла до редакції 08.04.2019

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

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

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

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА КРИОДЕСТРУКЦИИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТЕРМОЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ОХЛАЖДЕНИИ

В работе приведены результаты компьютерного моделирования процесса криодеструкции кожи человека с учетом теплофизических процессов, кровообращения, теплообмена, процессов метаболизма и фазового перехода. Построены физическая, математическая и компьютерная модели кожи человека, на поверхности которой находится охлаждающий элемент при температуре -50 °С. Определены распределения температуры и тепловых потоков в коже человека в режиме охлаждения. Полученные результаты дают возможность прогнозировать глубину промерзания кожи и, соответственно, биологической ткани при заданном температурном воздействии. Библ. 28, рис. 7.

Ключевые слова: кожа человека, температурное влияние, криодеструкция, фазовый переход, компьютерное моделирование.

Anatyck L.I. *acad. National Academy of Sciences of Ukraine*^{1,2},
Kobylanskyi R.R. *Candidate Phys.-math. Sciences*^{1,2},
Fedoriv R.V.²

¹Institute of Thermoelectricity of the NAS and MES of Ukraine,
1, Nauky str., Chernivtsi, 58029, Ukraine;

²Yu.Fedkovich Chernivtsi National University,

2, Kotsiubynskyi str., Chernivtsi, 58012, Ukraine

COMPUTER SIMULATION OF HUMAN SKIN CRYODESTRUCTION PROCESS DURING THERMOELECTRIC COOLING

The paper presents the results of computer simulation of human skin cryodestruction process with regard to thermophysical processes, blood circulation, heat transfer, metabolic processes and phase transition. The physical, mathematical and computer models were built for human skin, on the surface of which there is a cooling element at a temperature of -50°C . The distribution of temperature and heat fluxes in human skin was determined in cooling mode. The obtained results make it possible to predict the depth of freezing of the skin and, accordingly, biological tissue at a given temperature effect. Bibl. 28, Fig. 7.

Key words: human skin, temperature exposure, cryodestruction, phase transition, computer simulation.

References

1. Anatyshuk L.I. (1979). *Termoelementy i termoelektricheskiie ustroystva. Spravochnik [Thermoelements and thermoelectric devices. Reference book]*. Kyiv: Naukova Dumka [in Russian].
2. Kolenko E.A. (1967). *Termoelektricheskiie okhlazhdaiushchiie pribory [Thermoelectric cooling devices]. 2nd ed.* Leningrad: Nauka [in Russian].
3. Anatyshuk L.I., Denisenko O.I., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya., Perepichka M.P. (2017). Modern methods of cryotherapy in dermatological practice. *Klinichna ta eksperymental'na patologiiia - Clinical and experimental pathology*, XVI, (59), 150-156.
4. Denkov V. (1988). *At the edge of life.* Moscow: Znaniie [Russian transl.]
5. 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.
6. Kochenov V.I. (2000). *Kriokhirurgicheskaiia profilakticheskaiia onkologiia [Cryosurgical preventive oncology]*. Nizhnii Novgorod [in Russian].
7. Kochenov V.I. (2003). *Kriologicheskaiia profilakticheskaiia onkologiia: kratkoie uchebnoie I metodicheskoe posibiie dlia vrachei i studentov [Cryological preventive oncology: brief educational and methodological manual for doctors and students]*. 2nd revised ed. Nizhnii Novgorod [in Russian].
8. Kochenov V.I. (1982). Adhesive effect in cryosurgery. *Abstract in the International Abstract Journal*, IV, 8.
9. Moskalyk, I.A., Manyk O.M. (2013). On the use of thermoelectric cooling in cryodestruction practice. *J. Thermoelectricity*, 6, 84-92.
10. Anatyshuk L.I., Denisenko O.I., Kobylianskyi R.R., Kadeniuk T.Ya. (2015). On the use of thermoelectric cooling in dermatology and cosmetology. *J. Thermoelectricity*, 3, 57-71.
11. Moskalyk I.A. (2015). On the use of thermoelectric devices in cryosurgery. *Physics and Chemistry of the Solid State*, 4, 742-746.
12. Kobylianskyi R.R., Kadeniuk 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 ptrats. Fizyka. Elektronika - Scientific Bulletin of Chernivtsi University: Collection of Scientific Papers. Physics. Electronics*, 5, 1, 67 – 72 [in Ukrainian].
13. 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.
14. Anatyshchuk L.I., Kobylianskyi R.R., Kadaniuk T.Ya. (2017). Computer simulation of local thermal effect on human skin. *J.Thermoelectricity*, 1, 69-79.
 15. Anatyshchuk L.I., Vikhor L.M., Kobylianskyi R.R., Kadaniuk 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.
 16. Anatyshchuk L.I., Vikhor L.M., Kobylianskyi R.R., Kadaniuk T.Ya., Zvarich O.V. (2017). Computer simulation and optimization of the dynamic operating modes of thermoelectric device for reflexotherapy. *J.Thermoelectricity*, 3, 68-78.
 17. Anatyshchuk L.I., Vikhor L.M., Kobylianskyi R.R., Kadaniuk T.Ya. (2017). Computer simulation and optimization of the dynamic operating modes of thermoelectric device for cryodestruction. *Physics and Chemistry of the Solid State*, 18 (4), 455-459.
 18. Anatyshchuk L., Vikhor L., Kotsur M., Kobylianskyi R., Kadaniuk 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>.
 19. Anatyshchuk L.I., Vikhor L.M., Kobylianskyi R.R., Kadaniuk T.Ya. (2018). Комп'ютерне моделювання локального температурного впливу на шкіру людини в динамічному режимі [Computer simulation of local temperature effect on human skin in the dynamic mode]. *Visnyk Natsionalnoho universitetu "Lvivska Politechnica". Physical and mathematical sciences – Bulletin of National university "Lvivska Politechnica." Physical and mathematical sciences*. Lviv: Lvivska Politechnical Publ., 898, 78-82.
 20. Pennes H.H. (1948). Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm. *J. Appl. Physiol.* 1(2), 93 – 122.
 21. Jiang S.C., Ma N., Li H.J. and Zhang X.X. (2002). Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries. *Burns* 28, 713 – 717.
 22. Cetingul M.P., Herman C. (2008). Identification of skin lesions from the transient thermal response using infrared imaging technique. *IEEE*, 1219 – 1222.
 23. Ciesielski M., Mochnacki B. and 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.
 24. Filipoiu Florin, Bogdan Andrei Ioan and 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.
 25. Carstea Daniela, Carstea Ion and Carstea Iulia Maria Carstea (2011). Interdisciplinarity in computer-aided analysis of thermal therapies. *WSEAS Transactions on Systems and Control*, 6 (4), 115 – 124.
 26. 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.
 27. Han Liang Lim, Venmathi Gunasekaran. Mathematical modeling of heat distribution during cryosurgery // <https://isn.ucsd.edu/last/courses/beng221/problems/2011/project10.pdf>.
 28. COMSOL Multiphysics User's Guide (2018). COMSOLAB.
 29. L.I. Anatyshchuk, R.R. Kobylianskyi, R.V. Fedoriv (2019). Method for taking into account the phase transition in biological tissue during computer-aided simulation of cryodestruction process. *J.Thermoelectricity*, 1, 42 – 54.

Submitted 08.04.2019