

# Медицинская и биологическая кибернетика

УДК 574.2 + 51.001.572+ 616-006-085.277

## СИНХРОНИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ СРЕДОЙ С ПОЛНЫМ ПЕРЕМЕШИВАНИЕМ КАК ОБОСНОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-НЕОДНОРОДНОГО ПОЛЯ ПРИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ОБЛУЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

Н.А. Николов<sup>1,2</sup>, П.П. Лошицкий<sup>1</sup>, А.Г.Соляр<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный технический университет Украины «КПИ»

<sup>2</sup>Государственный университет телекоммуникаций

На основе теории просачивания (перколяции) обоснован выбор пространственной неоднородности внешнего физического фактора, позволяющего повысить эффективную перфузию биологических тканей. Показано, что размеры кластеров (паттернов) пространственного распределения внешнего поля должны составлять от 5 до 45 % полезной площади (объема) облучения; количество кластеров — более трех.

**Ключевые слова:** пространственно-неоднородное поле, синхронизация, перфузия, перколяция, злокачественная опухоль.

На основі теорії перколяції обґрунтовано вибір просторової неоднорідності зовнішнього фізичного фактору, який дозволяє підвищити ефективну перфузію біологічних тканин. Показано, що загальні розміри кластерів (патернів) просторового розподілу зовнішнього поля повинні становити від 5 до 45 % корисної площі (об'єму) опромінення; кількість кластерів — більше трьох.

**Ключові слова:** просторово-неоднорідне поле, синхронізація, перфузія, перколяція, злоякісна пухлина.

## ВВЕДЕНИЕ

Условием выполнения гомеостатической функции биологической жидкости является практически идеальная перемешиваемость растворенных в ней компонентов, т.е. обеспечение синхронизации через среду [1]. Нарушение тканевого гомеостаза, синхронизации, нередко приводит к появлению и прогрессии злокачественных образований [2]. Для злокачественных новообразований характерно появление, по мере их развития, сложной неоднородной хаотической структуры, как на клеточном уровне, так и на тканевом. Несмотря на то, что развитие и строение опухолевой ткани подчиняется стохастической фрактальной логике, считается, что на расстояниях, существенно больших, чем размеры клеток, синхронизация исчезает. Отсутствие синхронизации приводит к появлению

многообразия опухолевых клеток по структуре и функциональной активности. В свою очередь, это делает злокачественные опухоли устойчивыми к химиолучевой терапии. Для повышения эффективности терапии опухолей и минимизации поражения здоровых тканей злокачественные клетки пытаются синхронизировать и перевести их в активную по функции фазу. Так, в лучевой терапии применяют радиосенсибилизаторы и радиопротекторы [3], в химиотерапии за несколько дней до введения основного цитотоксического вещества используют препараты, синхронизирующие клеточные циклы (Lampkin B.C. et al.) [1]. Однако применение подобных методов не всегда дает существенное повышение результатов терапии. Во многом это связано с крайне неравномерной перфузией опухолевых тканей биологическими жидкостями.

Одним из методов сенсibilизации биологических тканей, в том числе и опухолевых, является неравновесная умеренная электромагнитная гипертермия, не увеличивающая температуру более чем на 1,5 °С и не оказывающая прямого цитотоксического действия. Наряду с непосредственным взаимодействием электромагнитного поля со злокачественными клетками, существенно повышается внутриопухолевый кровоток, оксигинация опухоли, доставка химиотерапевтического препарата в очаг поражения. Однако и этот метод не обеспечивает полной синхронизации системы внешней средой. Об этом свидетельствуют, например, ультразвуковые изображения цветного Допплера карциномы Герена до и после электромагнитного облучения в работе [4]. Представленные данные иллюстрируют достаточно общее свойство злокачественных опухолей с геометрическим характерным размером более 1,5 см, что преимущественно кровеносные сосуды, питающие опухоль, сосредоточены на периферии новообразования. В модельном случае данную периферию можно представить как некоторую эффективную поверхность раздела сред. В объемной части опухоли также следует ожидать увеличение динамики движения биологических жидкостей, о чем свидетельствует увеличение эхогенности опухолевых тканей в В-режиме [4], но эти изменения не всегда выражены, и, возможно, поэтому далеко не всегда наблюдается регресс опухоли после химиотерапии. В работе [5] были показаны типичные изменения кровотока при умеренной электромагнитной гипертермии рака молочной железы. На основании этих исследований была выведена предварительная классификация ответной реакции кровоснабжения опухоли, которая позволяет в какой-то степени оценить эффективность терапии в целом: умеренные, средние и выраженные изменения кровотока [5]. Умеренные изменения соответствовали незначительному повышению систолического и диастолического кровотока менее чем в два раза и появлению небольшого количества цветных паттернов. Средние изменения соответствовали увеличению скорости кровотока более чем в два раза и появлению большого количества новых цветных паттернов. Выраженные изменения наблюдались при существенном увеличении скорости кровотока более чем в 40 раз и обязательном увеличении цветных паттернов. Предполагается, что чем более выражены изменения перфузии тканей после

электромагнитного облучения, тем больше вероятность повышения эффективности терапии.

Для повышения эффективной перфузии опухоли во время химиолучевой терапии было предложено использовать пространственно-неоднородное электромагнитное облучение опухоли [6–8]. В работе [6] теоретически обосновывается повышение противоопухолевых эффектов при пространственно-неоднородном электромагнитном облучении. Акцент в этой работе ставится на непосредственном действии внешнего физического фактора на метаболическую активность клеток. Однако, учитывая допущения модели, а также абстрактность термина «метаболическая активность», критерии выбора оптимальной неоднородности поля остаются дискуссионными.

В связи с этим целью данной работы является обоснование выбора наиболее эффективной пространственной неоднородности электромагнитного облучения опухоли при комплексной терапии, основываясь на изменении перфузии тканей.

### **СИНХРОНИЗАЦИЯ СИСТЕМ СРЕДОЙ С ДИФФУЗИОННЫМ ПЕРЕМЕШИВАНИЕМ**

Как отмечалось ранее, каждый элементарный объем организма можно рассматривать как некоторый осциллятор, генератор, наделенный автономией, а биологические жидкости с растворенными в них веществами, формирующими среду, могут выступать в качестве синхронизирующего фактора. Если соблюдается условие идеального мгновенного перемешивания среды, то ее можно рассматривать как пространственно-однородное поле. В этом случае синхронизация генераторов со слабыми взаимными связями возможна, если концентрация управляющих физико-химических агентов значительна или существенно больше, чем генерация этих агентов самими генераторами. Полоса синхронизации, под которой следует понимать частотный диапазон автоколебаний в реакторе, диапазон концентраций управляющих метаболитов или интенсивности внешнего фактора, существенно расширяется при увеличении клеточных контактов (коэффициента взаимной связи). Для злокачественных опухолей характерно существенное увеличение дисперсии значений коэффициентов связи между ближайшими соседями [9]. Так, метастатическая способность опухолей определяется именно резким снижением сцепления клеток, но в то же время отдельные клетки могут «слипаться» между собой, образуя непосредственные контакты клеточных мембран [9, 10], способные в некоторых случаях приводить к полному объединению с образованием многоядерных клеток [10]. Увеличение клеточных контактов приводит к образованию ассоциата, и вероятность синхронизации жизненного цикла клеток, образующих этот ассоциат, возрастает, проявляется кластерная структура опухоли. Однако радиус синхронизации или радиус корреляции таких кластеров существенно меньше, чем размеры самой опухоли.

При рассмотрении среды с диффузией, т.е. при учете наличия некоторой инерционности, основное влияние на автоколебания реакторов оказывают преимущественно ближайшие соседние реакторы. Средний корреляционный

радиус или «функция влияния» уменьшается в  $e$  раз на расстояниях  $\bar{s}$  :

$$\bar{s} \approx \sqrt{2D/\omega_c}, \quad (1)$$

где  $D$  — коэффициент диффузии управляющего параметра (реагента/метаболита),  $\omega_c$  — синхронная частота генерации управляющего параметра генераторами. Для ферментативных реакций типа гликолиза  $\bar{s} \sim 10^{-2}$  см, для темновых реакций фотосинтеза  $\bar{s} \sim 10^{-1}$  см [1].

Пространственный радиус синхронизации может быть существенно увеличен, если в реакторы генерируют два и более метаболита, имеющих различные диффузионные свойства. Отношение концентраций данных метаболитов определяет степень когерентности реакторов. Подобные модели, например, хорошо описывают раскраску шкуры/шерсти животных [11]. Для злокачественных опухолей такими метаболитами могут выступать факторы роста [12, 13]. На сегодняшний день пока нет достоверных данных, какие факторы роста опухолей могут конкурировать между собой, задавая тем самым кластерную структуру. Обычно каждый фактор роста рассматривается в отдельности [13]. Кроме того, поскольку злокачественные новообразования характеризуются крайне неоднородной структурой, диффузионная подвижность молекул в различных направлениях будет отличной. Поэтому макроскопическая синхронизация, которую можно описать моделями Марри, маловероятна.

Следует ожидать, что при хронических процессах размеры синхронных кластеров будут соответствовать и морфологическим структурам. При этом было показано, что полоса синхронизации при фиксированном общем числе реакторов  $n$  в случае среды с полным внутренним перемешиванием в  $n$  раз больше полосы среды с диффузией. Синхронизация реакторов со средой с диффузией соответствует случаю, когда управляющий реагент генерируется самим реактором; с полным перемешиванием — внешним фактором, например эндокринной системой или химиопрепаратом при его введении в системный кровоток.

Таким образом, если в качестве управляющего параметра синхронизации распределенной системы выбрать электромагнитное поле, не вызывающее выраженных тепловых эффектов, приводящее к стрессу и гибели клеток, увеличение радиуса синхронизации клеток можно объяснить повышением диффузионной способности компонентов биологической жидкости. Геометрические размеры кластеров синхронизации составляют порядка миллиметров.

#### **ОЦЕНКА НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ ПОЛЯ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ ПРОСАЧИВАНИЯ (ПЕРКОЛЯЦИИ)**

Термин «перколяция» использовался для противопоставления диффузии: если в случае диффузии рассматривают случайное блуждание частиц, то в случае перколяции речь идет о направленном движении (например, течение жидкости или тока) в случайной среде [14].

Термин «перколяция» (percolation — англ.) уже установился в

отечественной литературе, однако он имеет эквивалент в русскоязычной литературе — «просачивание», «протекание» [15].

Обеспечение тканей биологическими жидкостями осуществляется кровеносными и лимфатическими сосудами, капиллярами. Тем не менее, повышение объема циркулирующей жидкости в них еще не означает ее проникновения в ткани. Скорость потока жидкости в сосудах существенно отличается от скоростных параметров циркуляции жидкости в межклеточном пространстве. В связи с этим вводят понятие эффективного кровоснабжения органов и тканей — перфузию. Большинство моделей перфузии биологических тканей основаны на диффузионных моделях [16]. Как известно, диффузия, первоисследователем которой был А. Фик, — это процесс взаимного проникновения молекул или атомов одного вещества между молекулами или атомами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию их концентраций по всему занимаемому объёму. Процесс диффузии определяется случайным, броуновским, характером движения частиц и является бесконечным во времени и пространстве. При этом следует отметить, что броуновское движение частиц, наблюдаемое на плоскости, существенно отлично от соответствующего поведения в объеме. Напротив, случайность процесса перколяции связана со средой, и существует порог, ниже которого процесс перколяции ограничен конечными областями или кластерами. Другими словами диффузионный фронт от источника описывается не гладкой функцией, как это предусматривает идеализированная диффузия, и где используют достаточно сильное пространственно-временное усреднение, а фрактальную кластерную структуру [14, 17]. Наличие проводимости, или в нашем случае проявление перфузионных процессов тканей, перколяции, начинается после появления некоторого критического количества кластерных структур. Причем процесс перколяции имеет пороговый характер.

Для обеспечения направленной диффузии и увеличения эффективной перфузии тканей, структуру перколяционных кластеров возможно сформировать при помощи внешнего электромагнитного поля. Пространственно-распределенное электромагнитное поле после трансформации его энергии в механические напряжения и температуру создает соответствующее поле гидростатических напряжений. Какое с этой точки зрения должно иметь пространственное распределение электромагнитное поле?

Известно, что количество и размер перколяционных кластеров зависит от вида пористой структуры тканей, т.е. в модельном случае от типа решетки. Для некоторых, самых типичных и простых решеток (квадратная, дерево Кейли, «галстук-бабочка», шестигранная) такие соотношения были получены [14]. Критическая вероятность ( $p_c$ ) появления перколяции для них находится в диапазоне от 0,3 до 0,7. Поскольку злокачественные опухоли имеют неоднородную структуру, имеет смысл оценить размеры и количество кластеров для ансамбля  $p_c$ . Интересующие нас соотношения имеют вид [14]

$$\sum_s n_s(p) \propto |p - p_c|^{2-\alpha}, \quad (2)$$

$$S(p) = \sum_s s^2 n_s(p) \propto |p - p_c|^\gamma, \quad (3)$$

где  $S$  — размер кластера,  $n_s(p)$  — распределение кластеров по размерам,  $p$  — вероятность перколяции (протекания),  $p_c$  — критическое значение вероятности перколяции,  $sn_s(p)$  — количество занятых ячеек, принадлежащих кластерам размера  $s$ ,  $\alpha$  и  $\gamma$  — некоторые параметры.

Значения параметров  $\alpha$  и  $\gamma$  в уравнениях (2) и (3) являются универсальными, не зависящими от вида решетки, типа перколяции, и зависят только от размерности пространства (табл. 1). Критические показатели связаны между собой соотношениями

$$\alpha = 2 - dv = 2 - 2\beta - \gamma, \quad \delta = \frac{\gamma}{\beta} + 1, \quad (4)$$

$$\eta = 2 - \frac{\gamma}{\nu}, \quad 2\beta + \gamma = \nu d,$$

где  $d$  — размерность пространства;  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\eta$ ,  $\nu$  — некоторые параметры.

**Таблица 1**

*Значения критических параметров соотношений (2) и (3) [14]*

Параметры	Размерность пространства				
	$d = 2$	$d = 3$	$d = 4$	$d = 5$	$d \geq 6$
$\beta$	5/36	0,417 ± 0,003	0,5	0,7	1
$\nu$	4/3	0,875 ± 0,008	0,7	0,6	1/2
$\gamma$	43/18	1,795 ± 0,005	1,8	1,6	1

Результаты численного моделирования представлены на рис. 1.

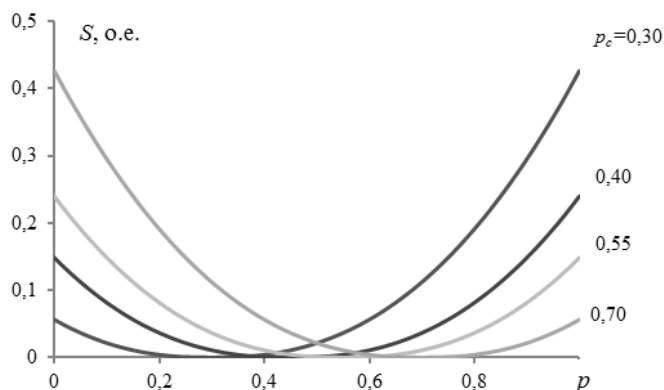


Рис. 1. Распределение кластеров по средним размерам в зависимости от критического значения вероятности перколяции

Анализ рис. 1 показывает, что геометрические размеры кластеров для обеспечения эффективной перфузии тканей находятся в диапазоне от 0,05 до 0,45 о.е. Данная оценка произведена из условия  $p \rightarrow 1$ , которое строго

определяет, что произойдет «пробой», в контексте данной статьи — «синхронизация», для биологических тканей — увеличение перфузии. Для электромагнитного облучения злокачественных опухолей, например рака молочной железы, полезная площадь облучения составляет порядка 5–10 см<sup>2</sup>. Это обусловлено геометрическими размерами новообразования, а также необходимостью облучать ближайшее окружение опухоли. Исходя из представленных оценок, геометрические размеры кластеров (паттернов) внешнего электромагнитного поля целесообразно выбирать в пределах 0,25–4,5 см<sup>2</sup>.

#### **ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРОСТРАНСТВЕННО-НЕОДНОРОДНОГО ВНЕШНЕГО ФИЗИЧЕСКОГО ФАКТОРА**

Изменение эффективной перфузии под действием внешнего физического фактора (ВФФ) производилось на основе имитационного моделирования. Рассматривалось двумерное пространство. Биологическая ткань моделировалась как равномерная прямоугольная решетка размерами 300 x 300 пикселей. Исходное состояние матрицы нулевое. Области, где значение ячеек принималось равным единице, моделировали кровеносные сосуды. Общая площадь сосудов составляла 5 % от всей матрицы (4 500 пикселей). Сосуды, количество которых  $N_c$ , выбирались равной площади. Варьировалось количество сосудов, место расположения которых выбиралось случайным образом. Постоянство общей площади сосудов, независимо от их количества, характеризует фиксированный объемный кровоток. Проникновение жидкости из сосудов в межклеточное пространство (узлы решетки) происходило от крайних точек, значение которых было равно 1, со скоростью, пропорциональной коэффициенту диффузии  $D$  в точке в данный момент времени. Без ВФФ коэффициент  $D$  принимался равномерным в пространстве. Это означает, что за единицу времени (одну итерацию) жидкость может просочиться на максимальное расстояние:

$$l_1 = k_1 D, \quad (5)$$

где  $k_1$  — некоторая константа.

Направление просачивания  $\bar{e}_{\text{rand}}$  выбиралось по случайному равномерному закону распределения с учетом предыстории. Под предысторией понимается зависимость направления просачивания от предыдущего момента времени. В данной работе коэффициент памяти по направлению составлял 0,2 вероятности от предыдущего шага  $\bar{e}_{(t-1)}$ .

В зависимости от интенсивности ВФФ изменяется коэффициент диффузии, в частности, за счет температуры  $T$ :

$$D = D_0 \exp(-k_2 / T) + k_3. \quad (6)$$

где  $D_0$  — предельное значение коэффициента диффузии;  $k_2$ ,  $k_3$  — некоторые константы.

Наличие градиента температуры, распределение которой соответствовало распределению ВФФ, смещало вероятность просачивания в

сторону повышения  $T$  с одной стороны, и с другой — увеличивало максимальное расстояние просачивания на  $l_2$  за единицу времени:

$$\bar{\mathbf{e}}_{\text{grad}} = k_4 D \frac{\partial T}{\partial \mathbf{X}}, \quad (7)$$

$$l_2 = k_5 D \left| \frac{\partial T}{\partial \mathbf{X}} \right|,$$

где  $\frac{\partial T}{\partial \mathbf{X}}$  — градиент по направлению  $\mathbf{X}(x,y)$ .

Таким образом, суммарное направление просачивания определялось вектором

$$\bar{\mathbf{e}} = \bar{\mathbf{e}}_{\text{rand}} + \bar{\mathbf{e}}_{\text{grad}} + \bar{\mathbf{e}}_{(t-1)}. \quad (8)$$

Максимальное расстояние просачивания за единицу времени:

$$l = l_1 + l_2. \quad (9)$$

Максимальная амплитуда ВФФ составляла 1. Пространственно-неоднородное поле задавалось квазисинусоидальным законом распределения

$$a_x = \sin(xN_T), \quad a_y = \sin(yN_T), \quad (10)$$

$$T(x,y) = k_T \sqrt{a_x^2 + a_y^2}, \quad (11)$$

где  $N_T$  — параметр, характеризующий количество максимумов поля вдоль одной из осей  $x$  или  $y$ ,  $k_T$  — некоторая константа. Пространственная периодичность ВФФ позволяет достаточно однозначно характеризовать степень неоднородности поля одним числом —  $N_T$ .

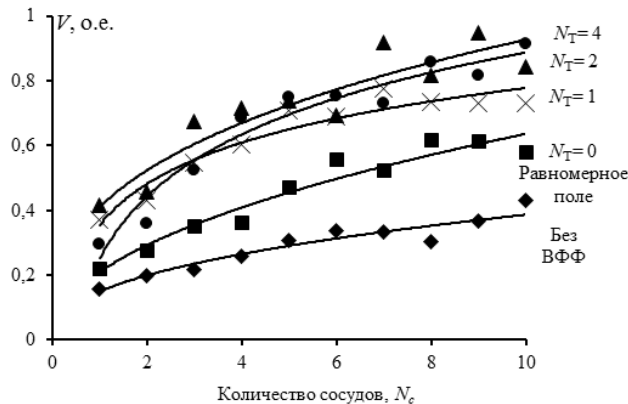


Рис. 2. Изменение объема эффективной перфузии ткани в зависимости от количества кровеносных сосудов. Функция аппроксимации имеет вид  $y = a \ln(x) + b$

Эффективная перфузия тканей ( $V$ ) оценивалась по степени заполнения исходной решетки (матрицы) за фиксированное время.

Основные результаты имитационного моделирования за фиксированное время при фиксированном объеме кровотока представлены на рис. 2 и 3.



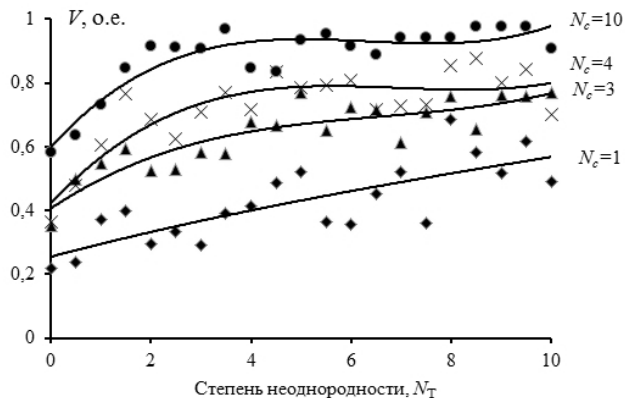


Рис. 3. Изменение объема эффективной перфузии ткани в зависимости от степени пространственной неоднородности ВФФ. Функция аппроксимации – кубический полином

Анализ представленных данных характеризует следующее. При фиксированном объемном кровотоке увеличение количества сосудов (рис. 2) по квазилогарифмическому закону увеличивает эффективную перфузию тканей (нижний предел квадрата коэффициента корреляции аппроксимирующей функции с расчетными данными:  $r^2 = 0,85$ ). Это подтверждает пилотную классификацию эффективности умеренной радиочастотной гипертермии по данным ультразвукового исследования в ВС-режиме [5], за исключением случая резкого повышения кровотока в конкретном сосуде без увеличения количества визуализируемых сосудов (цветовых паттернов). Данное исключение объясняется тем, что увеличение кровотока в одиночном сосуде неоднозначно характеризует повышение перфузии тканей: поток крови может проходить транзитом через опухоль с минимальными эффектами просачивания в межклеточное пространство. При увеличении пространственной неоднородности поля ВФФ эффективная перфузия увеличивается (рис. 3). При неоднородности поля  $N_T > 2 \div 3$  перфузия изменяется незначительно и соответствующие кривые выходят на «плато». Здесь исключение составляет случай одиночного крупного сосуда ( $N_c = 1$ ), где перфузия квазилинейно возрастает от степени неоднородности  $N_T$ . Для количественной оценки данных на рис. 3 использовалась аппроксимация вида  $-\ln(1 - y) = \lambda x + b$ , результаты которой представлены в табл. 2.

Данные в табл. 2 свидетельствуют, что с увеличением пространственной неоднородности ВФФ, характеризуемой параметром  $N_T$ , эффективная перфузия тканей повышается по квазиэкспоненциальной зависимости. Увеличение количества приводит к увеличению параметра  $\lambda$  (уменьшение постоянной времени  $\tau = 1 / \lambda$ ). Так, в нашем модельном случае при фиксированном объемном кровотоке постоянная времени  $\tau$  при  $N_c = 5$  меньше, чем при  $N_c = 1$  более чем 3,5 раза.

Графические зависимости на рис. 2 и 3 демонстрируют некоторый колебательный режим расчетных точек по отношению к линиям тренда. В

большой степени именно это обуславливает пониженные значения коэффициентов корреляции  $r^2$  в табл. 2. Объясняются данные флуктуации наличием в имитационном моделировании случайных составляющих, влиянием округления значения площади сосуда при конечном дискретном пространстве, а так же тем, что пространственное расположение модельных сосудов «синхронизировано» с пространственным распределением ВФФ. Другими словами, для каждого варианта расположения сосудов имеется свой локальный оптимум при некоторых значениях  $N_T$ .

**Таблица 2**

*Параметры аппроксимации данных на рис. 3 функцией  $-\ln(1-y) = \lambda x + b$*

Количество сосудов $N_c$	Параметры уравнения $\lambda x + b$ , где $x$ — степень неоднородности $N_T$	Квадрат коэффициента корреляции $r^2$
1	$0,0562 x + 0,2953$	0,65
3	$0,0819 x + 0,6555$	0,72
4	$0,0898 x + 0,9167$	0,51
5	$0,1980 x + 1,4892$	0,58

Следует так же отметить, что при рассмотрении пространственной задачи в случае глубокого расположения опухоли повышение неоднородности поля ВФФ в непосредственной близости от излучателя увеличивает однородность поля с увеличением расстояния. Исходя из этого, наиболее эффективное пространственное распределение поля ВФФ соответствует случаю  $N_T = 2 \div 3$ .

С точки зрения имитационного моделирования следует так же отметить некоторую конкуренцию интенсивности шума, которая моделировала вероятность случайных блужданий  $\bar{\epsilon}_{\text{rand}}$ , и направленной перфузии (перколяцией)  $\bar{\epsilon}_{\text{grad}}$ : при вероятности протекания в случайном направлении ( $p_{\text{rand}}$ ), существенно меньшей вероятности перемещения по градиенту поля ( $p_{\text{grad}}$ ), эффективная перфузия резко снижается. Другими словами, градиентное поле ВФФ не должно однозначно задавать направление движения жидкости, а лишь смещать в ту или иную сторону вероятность протекания.

Экспериментально прямое подтверждение увеличения эффективной перфузии опухоли и удержание препарата в межклеточном пространстве при умеренной гипертермии с пространственно-неоднородным электромагнитным полем было показано в работе [18].

## **Выводы**

На основе теории синхронизации клеток средой с перемешиванием оценка нижнего порога размера пространственных кластеров (паттернов) внешнего физического фактора как синергетической составляющей комплексной терапии злокачественных опухолей составляет порядка 0,1 см.

Наиболее эффективные размеры кластеров пространственного распределения поля составляют от 5 до 45 % полезной площади (объема) облучения. Для опухолей с характерными геометрическими размерами 5–10 см<sup>2</sup> с учетом зоны инвазии это соответствует размерам кластеров внешнего электромагнитного поля в пределах 0,25–4,5 см<sup>2</sup>.

Данные имитационного моделирования влияния пространственно-неоднородного внешнего физического фактора на эффективную перфузию биологических тканей и опухоли свидетельствуют о необходимости выбирать распределение поля, имеющее 2–3 максимума и минимума в полезной области облучения. Количество экстремумов пространственного распределения поля в данной прикладной задаче характеризуют количество кластеров.

1. Романовский Ю.М. Математическое моделирование в биофизике / Ю.М. Романовский, Н.В. Степанова, Д.С. Чернавский. — М. : Наука, 1975. — 344 с.
2. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевый подход / А.Е. Черезов. — М. : Изд-во МГУ, 1997. — 252 с.
3. Вибрані лекції з радіонуклідної діагностики та променевої терапії: навчальний посібник / за ред. А.П. Лазаря. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 200 с.
4. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос / В.Э. Орел [и др.]. — Тернополь : ТГМУ, 2012. — 448 с.
5. Ультразвукова візуалізація підвищення внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на рак грудної залози під впливом локальної радіочастотної гіпертермії / В.Е. Орел [та інш.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2011. — № 3/4. — С. 43–47.
6. Николов Н.А. Математическое моделирование роста злокачественных новообразований под синергетическим действием пространственно-неоднородного внешнего физического фактора и химиотерапевтического препарата / Н.А. Николов, Т.В. Донскова // Электроника и связь. Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии». — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 142–146.
7. Влияние неоднородности электромагнитного поля на усиление противоопухолевой активности доксорубина / В.Э. Орел [и др.] // Электроника и связь. — 2008. — № 3–4. — С. 173–177.
8. Вплив просторово-неоднорідного електромагнітного поля на протипухлинну активність цисплатину при дії на резистентний до нього під штаб карциноми легені «Льюїс» / В.Е. Орел [та інш.] // УРЖ. — 2009. — Т. 17. — С. 72–77.
9. Маленко А.Г. Межклеточные контакты и реакции ткани / А.Г. Маленко, Г.А. Чуич. — М. : «Медицина», 1979. — 136 с.
10. Васильев Ю.М. Клетка как архитектурное чудо. Часть 3. Клетка единая, но делимая / Ю.М. Васильев // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 8. — С. 18–23.
11. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях / Дж. Марри. — М. : Мир, 1983. — 398 с.
12. Биохимия человека: в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В.М. Родуэлл. — М. : Мир, 1994. — Т. 2. — 415 с.
13. Факторы роста. Группа компаний «БиоХимМак» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://laboratory.rusmedserv.com/files/39\\_Factory\\_Rosta.pdf](http://laboratory.rusmedserv.com/files/39_Factory_Rosta.pdf) (дата обращения: 16.01.2014).
14. Тарасевич Ю.Ю. Перколяция: теория, приложения, алгоритмы: Учебное пособие / Ю.Ю. Тарасевич. — М. : Едиториал УРСС, 2002. — 112 с.
15. Кестен Х. Теория просачивания для математиков / Х. Кестен. — М. : Мир, 1986. — 392 с.
16. Биоритмические и самоорганизационные процессы в сердечно-сосудистой системе. Теоретические исследования и практическое значение / отв. ред. В.А. Антоненц, А.П. Матусова. — Н. Новгород : ИПФ РАН, 1992. — 220 с.
17. Федер Е. Фракталы / Е. Федер. — М. : Мир, 1991. — 254 с.
18. Ніколов М.О. Експериментальна оцінка зміни кінетики  $^{99m}\text{Tc}$ -МБІ в карциносаркомі Уокер-256 під впливом просторово-неоднорідного електромагнітного поля / М.О. Ніколов // УРЖ. Матеріали IV з'їзду Українського товариства фахівців з ядерної медицини. 26–27 вересня 2011 р., Одеса, 2011. — Т. XIX, вип. 3. — С. 312–315.

Получено 17.01.2014