

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный университет»

На правах рукописи



Поляков Максим Валентинович

**Математическое моделирование динамики тепловых
процессов в многокомпонентных биологических тканях:
анализ пространственных распределений
термодинамической и яркостной температур**

Специальность 1.2.2 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук, профессор
Хоперсков Александр Валентинович

Волгоград — 2022

Оглавление

	Стр.
Введение	7
Глава 1. Математические модели физических процессов в биологических тканях и создание 3D моделей многокомпонентных биотканей	16
1.1 Математические модели физических процессов в биологических тканях	16
1.1.1 Модели тепловых процессов	16
1.1.2 Моделирование электромагнитных полей	23
1.2 Методы измерения внутренней температуры биотканей	24
1.2.1 Акустотермометрия	24
1.2.2 Магниторезонансная термометрия	25
1.2.3 Метод радиомикроволновой термометрии (радиотермометрия, РТМ)	26
1.3 Методы создания 3D моделей многокомпонентных биотканей	34
1.3.1 Моделирование биологических тканей с использованием технологии 3D реконструкции	34
1.3.2 Обработка данных репозитория снимков МРТ	35
1.3.3 Использование медицинских атласов, рекомендаций экспертов и итерационный подход	37
1.4 Основные результаты первой главы	43
Глава 2. Разработка программного обеспечения для моделирования физических процессов, лежащих в основе метода радиотермометрии	45
2.1 Программное обеспечение для моделирования тепловых и радиационных полей: Comsol MultiPhysics и CST MicroWave Studio	47
2.1.1 Особенности используемых численных методов	47
2.1.2 Импортирование 3D модели биоткани в конечно-элементный пакет	48
2.1.3 Вычисления с использованием Open MP	49
2.1.4 Кластерные и гибридные вычисления	50

2.2	Численные методы решения задач моделирования физических процессов в биологических тканях	51
2.2.1	Метод конечных элементов	51
2.2.2	Лагранжев метод для численного интегрирования уравнения теплопроводности и тестовые расчеты	54
2.2.3	Метод конечных разностей для решения системы уравнений Максвелла	58
2.3	Проектирование и разработка программного комплекса для моделирования работы антенны для радиотермометрических измерений в многокомпонентных биологических тканях	59
2.4	Проектирование и разработка программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях	64
2.5	Тестирование программного обеспечения	68
2.6	Анализ эффективности параллельных вычислений для моделирования антенны-аппликатора	70
2.6.1	Сравнение эффективности распараллеливания методов Open MP, MPI, CUDA	71
2.6.2	Исследование эффективности распараллеливания для различных графических процессоров	73
2.7	Основные результаты второй главы	73
Глава 3. Вычислительные эксперименты для исследования особенностей пространственно-временных распределений электромагнитного поля и температуры в биотканях		76
3.1	Неоднородность биологической ткани и ее влияние на тепловые поля	77
3.1.1	Физические характеристики различных биологических компонент	79
3.1.2	Влияние условий окружающей среды на динамику яркостной температуры	81
3.1.3	Влияние неопределенности коэффициента теплопроводности на яркостную температуру	83

3.1.4	Влияние неоднородности мнимой части диэлектрической проницаемости на яркостную температуру	84
3.2	Влияние местоположения антенны на распределение поля	85
3.3	Оценка влияния области интегрирования на яркостную температуру	88
3.4	Влияние геометрии молочной железы на пространственное распределение температуры	90
3.5	Компьютерное моделирование для определения физических характеристик биологических тканей	91
3.5.1	Упрощение моделируемого объекта и его геометрии	92
3.5.2	Постановка обратной задачи термодинамического моделирования	92
3.5.3	Численное решение обратной задачи методами оптимизации	93
3.5.4	Анализ полученных результатов	96
3.6	Применение методов моделирования для других органов человека	96
3.6.1	Моделирование физических процессов в головном мозге .	97
3.6.2	Моделирование физических процессов в нижних конечностях	98
3.7	Основные результаты третьей главы	100
Глава 4. Валидация моделей и повышение эффективности		
	РТМ-диагностики	102
4.1	Валидация компьютерной модели для диагностики онкологических заболеваний на основе машинного обучения	102
4.1.1	Построение наборов данных, генерируемых компьютерной моделью	102
4.1.2	Итерационная процедура валидации моделей здоровых пациентов	103
4.1.3	Статистический анализ объединения результатов моделирования и экспериментальных данных	105
4.2	Определение условий обнаружения слабых опухолей	105
4.2.1	Моделирование источников тепла, индуцированных опухолью	106

4.2.2	Оценка влияния величины удельного тепловыделения опухоли на яркостную температуру	107
4.2.3	Влияние размеров опухоли в имитационных моделях на распределение яркостной температуры	110
4.2.4	Влияние пространственного расположения опухоли на яркостную температуру	112
4.2.5	Нахождение пороговых значений размеров опухолей для применимости метода РТМ	113
4.3	Динамика тепловых процессов в молочной железе	117
4.3.1	Зависимость температуры молочных желез от условий окружающей среды в натуральных измерениях	118
4.3.2	Аппроксимация данных натурального эксперимента	119
4.3.3	Моделирование температурной адаптации организма к изменению температуры окружающей среды	121
4.3.4	Метод проведения измерений распределения яркостной температуры на основе анализа временных распределений	122
4.4	Повышение качества диагностики онкологии молочных желез с применением методов машинного обучения и искусственных нейронных сетей	124
4.4.1	Формирование обучающей выборки, объединяющей лабораторные измерения и результаты имитационных экспериментов и ее применение	125
4.4.2	Особенности реализации и структура нейронной сети	128
4.4.3	Кластерный анализ для бинарной классификации температурных данных пациентов	131
4.5	Локализация температурных аномалий молочных желез	132
4.6	Метод проведения измерений распределения яркостной температуры в молочной железе на основе расширенного набора точек расположения антенны	134
4.7	Перспективы развития построенных математических и численных моделей	136
4.8	Основные результаты четвертой главы	137
	Заключение	140

	Стр.
Список основных обозначений	144
Список основных публикаций автора по теме диссертации	145
Список литературы	150
Приложение А. Блок-схемы разработанного программного обеспечения	174

Введение

Актуальность работы связана с необходимостью развития методов математического моделирования физических процессов в сложных многокомпонентных биологических тканях и органах для различных медицинских приложений. Важным представляется моделирование тепловых процессов при наличии различных патологий, вызывающих изменения температуры в организме, для задач медицинской диагностики широкого круга заболеваний различных органов, включая онкологию молочной железы, варикозные заболевания нижних конечностей, инсульт головного мозга, артриты различных суставов, болезни почек и мочевого пузыря и др. (см. [A1] и ссылки там).

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире и за последние 10 лет заболеваемость раком в мире выросла на 33%. В 2020 году заболели раком 19.3 млн. человек и почти 10 млн. человек скончалось от него. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наибольшее число случаев смерти от онкологии происходит от рака легких, желудка, печени, молочной железы. В 2020 году наиболее распространенным видом рака (с точки зрения количества новых выявленных случаев) стал рак молочной железы (2.26 млн. случаев). По данным ВОЗ от рака груди умирают более 600 тыс. женщин в год. Рак молочной железы (МЖ) также встречается и у мужчин, при этом процент смертности среди них значительно выше относительно женщин. Своевременная диагностика рака груди сильно увеличивает шансы на выздоровление. Если диагноз ставят на первой стадии, то выздоравливают 98% пациентов. Наиболее распространенными методами обследования молочных желез в современной медицинской практике являются лучевое исследование, маммография, прицельная рентгенография, флюорография, компьютерная томография, ультразвуковое обследование, термоакустическая томография, цитологическое исследование. Несмотря на обилие методов диагностики онкологии, все они обладают различными недостатками, причем некоторые оказывают негативное побочное воздействие на пациента. При этом ни один из методов не гарантирует надежной диагностики рака на ранней стадии.

Определенные преимущества может иметь радиомикроволновая термометрия¹ (РТМ), основывающаяся на разнице температур в различных зонах тканей при измерении их собственного электромагнитного излучения, как в микроволновом диапазоне (дает глубинную яркостную температуру), так и инфракрасном диапазоне для определения поверхностной температуры. Воспалительные процессы приводят к повышению температуры, и этот метод позволяет обнаруживать заболевания на ранних стадиях. Достоинством такого подхода является неинвазивность и отсутствие какого-либо облучения для пациента. Так как радиотермометр измеряет собственное электромагнитное поле человека, поэтому противопоказания к процедуре отсутствуют. Научно-техническая база метода и первый отечественный радиотермометр разработаны усилиями С. Г. Веснина, А. Г. Гудкова, В. Ю. Леушина, И. А. Сидорова, М. К. Седанкина. Повышение эффективности РТМ диагностики только на основе медицинских обследований сталкивается с рядом принципиальных проблем в случае ранней диагностики. Использование методов математического моделирования позволяет существенно продвинуться в решении этой задачи. Новые возможности связаны с развитием методов на основе интеграции данных натурных измерений и результатов имитационного моделирования тепловых процессов.

Первые работы по описанию переноса тепла внутри биологических тканей начали появляться с 40–50-х гг. XX века, начиная с работы Гарри Пеннесса, который рассмотрел уравнение биотеплового баланса с учетом влияния кровеносной системы. Развитием модели для задач РТМ стал самосогласованный расчет микроволнового электромагнитного поля внутри биоткани для оценки яркостной температуры в приближении однородной среды с постоянными физическими характеристиками. Последующий переход к многослойному двумерному приближению в виде последовательного набора тканей (кожа, мышцы, кости, жир и др.) не учитывал реальной сложной внутренней структуры биоткани, пространственной геометрии ее компонент и сильно неоднородных распределений таких характеристик, как теплопроводность, плотность, теплоемкость, диэлектрическая проницаемость, удельное сопротивление на малых масштабах. Важным представляется необходимость учета влияния естественных неопределенностей физических и геометрических параметров тканей и

¹Используются и другие термины, например, радиотермометрия, микроволновая радиотермометрия.

перехода к статистическим моделям, учитывающим реальный разброс этих характеристик в условиях проведения медицинских измерений. Всё это требует разработки методов построения больших наборов моделей биологических тканей с мелкомасштабной пространственной многокомпонентной структурой в трехмерном приближении, как для моделирования пространственных распределений тепловых и радиационных полей, так и процесса измерения яркостной температуры. Актуальным также представляется развитие методов обработки термометрических данных на основе алгоритмов машинного обучения и имитационного моделирования процесса РТМ-измерений для повышения эффективности диагностики онкологических и других заболеваний.

Целью данной работы является разработка новых методов математического моделирования физических процессов в биотканях с учетом реалистичной внутренней неоднородной структуры биоткани и всех основных физических факторов, определяющих динамику радиационных и тепловых полей в биотканях, для повышения эффективности диагностики заболеваний, прежде всего, онкологии молочной железы, на основе метода микроволновой радиотермометрии с применением алгоритмов машинного обучения.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Разработать методы построения 3D моделей биотканей, учитывающие их многокомпонентную структуру и сложную внутреннюю геометрию. Построить множество моделей молочных желез, нижних конечностей и головного мозга, различающихся внутренней геометрической структурой и физическими характеристиками компонент.

2. Разработать метод моделирования совместной динамики тепловых процессов и электромагнитного микроволнового поля в реалистичных моделях биотканей молочной железы для построения пространственных распределений яркостной температуры.

3. Разработать информационные модели программного обеспечения для расчета яркостной температуры, обработки данных и их визуализации. Реализовать проблемно-ориентированные комплексы программ для моделирования тепловых и электромагнитных полей внутри биологических тканей, а также процесса измерения антенной-аппликатором микроволнового радиотермометра. Провести тестирование численных моделей.

4. Провести серии вычислительных экспериментов для комплексного исследования динамики температурных и радиационных полей внутри моделей молочной железы, головного мозга и нижних конечностей.

5. Разработать алгоритм валидации результатов имитационного моделирования, предназначенный для построения набора моделей, которые статистически согласуются с термометрическими данными реальных измерений яркостных и поверхностных температур. Разработать метод формирования комбинированного набора данных, основанного на объединении двух выборок, первая из которых формируется по результатам реальных радиотермометрических измерений, а другая — по результатам имитационного моделирования тепловых и радиационных процессов внутри моделей биоткани.

6. Провести анализ эффективности применения различных методов машинного обучения с использованием комбинированного набора термометрических данных при решении задач диагностики рака молочной железы.

7. Исследовать пределы применимости метода микроволновой термометрии для детектирования рака молочной железы на основе анализа комбинированных термометрических данных, включающих как медицинские измерения, так и результаты имитационного моделирования. Оценить минимальные размеры опухоли, выявляемые методом радиомикроволновой термометрии.

8. Обобщить статический метод измерения и обработки температурных полей на случай нестационарного режима изменения температуры в биоткани в процессе адаптации организма к условиям внешней среды (динамический метод).

9. Разработать новую схему проведения обследования молочной железы, основанную на увеличенном количестве точек измерения по сравнению со стандартной методикой. Провести сравнительный анализ эффективности диагностики различных схем обследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработан новый метод моделирования динамики яркостной и термодинамической температур в многокомпонентных биологических тканях, отличающийся учетом реалистичной внутренней геометрии на различных масштабах, особенностей пространственной структуры кровеносной системы и неоднородности физических характеристик различных биоконпонент.

2. Созданы программные комплексы «BioBright» и «BioRadioMed» на основе численного интегрирования системы уравнений Максвелла и уравнения

теплопроводности, позволяющие вычислять динамику пространственных распределений яркостной температуры внутри сложных биологических тканей, которая согласуется с результатами медицинских измерений.

3. Разработан итерационный алгоритм валидации имитационных моделей молочных желез на основе методов машинного обучения, который повышает качество термометрических данных и обеспечивает создание комбинированного набора данных, объединяющего как медицинские измерения, так и результаты численного моделирования. Анализ эффективности применения различных методов машинного обучения с использованием комбинированного набора термометрических данных выявил два наилучших — метод ближайших соседей и градиентный бустинг, которые увеличивают эффективность диагностики рака молочной железы на 40 и 65 процентов соответственно, по сравнению с выборкой данных, включающей только медицинские измерения.

4. Построенный комбинированный набор моделей молочных желез с использованием различных методов машинного обучения позволил рассчитать зависимости размера опухоли, которая может быть обнаружена, от ее удельного тепловыделения. Опухоль размером до 1 см может быть обнаружена при удельном тепловыделении $30\,000\text{ Вт/м}^3$ или более, что соответствует стадии ее быстрого роста.

5. Предложен и реализован динамический метод проведения медицинских нестационарных измерений яркостной и поверхностной температур молочной железы, который повышает эффективность медицинской диагностики онкологических заболеваний на 4% и специфичность на 7% при использовании комбинированного набора термометрических данных. Разработан новый метод РТМ диагностики на основе 17 точечной схемы измерения температуры молочной железы вместо стандартной 9 точечной схемы, что позволяет увеличить эффективность диагностики на 3% и чувствительность на 5%.

Соответствие паспорту специальности. Содержание диссертации соответствует пунктам 1, 4–7 паспорта специальности «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Научная новизна:

1. Предложен и реализован новый метод моделирования термодинамической и яркостной температур в биотканях, отличительной особенностью которого является учет сложной внутренней структуры биоткани, иерархической кровеносной системы, пространственной неоднородности физических

характеристик. Этот метод позволяет также исследовать нестационарные тепловые процессы для повышения качества медицинской диагностики.

2. Создано новое программное обеспечение для моделирования тепловых процессов в биологических тканях со сложной многокомпонентной структурой, которое позволяет учитывать сильную пространственную неоднородность набора физических и геометрических параметров биоконтакт, который определяет пространственно-временную динамику рассчитываемых электромагнитных и тепловых полей.

3. Впервые построены 3D модели молочных желез для расчета яркостной температуры, которые воспроизводят данные натуральных медицинских измерений глубинных и кожных температур молочных желез, и учитывают адаптационные механизмы организма человека к условиям окружающей среды во время проведения медицинских измерений.

4. Предложен и протестирован новый метод оценки качества диагностики раковых заболеваний молочной железы в зависимости от размера опухоли на основе проведения вычислительных экспериментов и алгоритмов машинного обучения.

5. Разработан новый итерационный алгоритм валидации результатов численного моделирования, позволяющий повышать качество полученных моделей, за счет варьирования набора физических и геометрических характеристик биотканей, а также граничных условий.

6. Предложен новый метод построения комбинированного набора термометрических данных, объединяющих результаты медицинских измерений и имитационного моделирования на основе более чем 2000 «виртуальных» пациентов.

7. Впервые получены оценки влияния неоднородностей физических параметров биоконтакт (диэлектрическая проницаемость, коэффициент теплопроводности, удельное тепловыделение из-за наличия опухоли и др.) на распределения яркостной температуры за счет естественной вариативности свойств биоткани.

8. Впервые исследованы пределы применимости РТМ метода для обнаружения рака молочной железы.

9. Предложена новая схема РТМ измерений внутренних и поверхностных температур с использованием 17 точек для одной молочной железы и 38 точек

для пары МЖ, которая является более эффективной по сравнению с традиционно используемой схемой (9 и 22 соответственно).

10. Предложен новый метод для диагностики заболеваний различных органов и тканей на основе моделирования временных рядов РТМ измерений и уникальных натуральных данных о динамике пространственных распределений температуры пациентов на заданном интервале времени.

Практическая значимость обусловлена направленностью исследования на решение важнейшей задачи повышения эффективности диагностики онкологических заболеваний на ранней стадии. Программный комплекс для расчета яркостной температуры в биотканях может применяться не только в исследованиях, связанных с изучением влияния тепловых источников, моделирующих раковые опухоли, на тепловые поля, но и для других медицинских проблем, основанных на применении радиотермометрии для диагностики самых различных заболеваний широкого круга органов, связанных с изменениями температурных полей.

Достоверность полученных результатов обеспечивается корректностью формулировок задач математической физики и принятых допущений, применением строгих математических моделей, численных методов и алгоритмов. Проведенное сопоставление результатов с решением тестовых задач в предельных случаях, а также с аналитическими решениями, дает удовлетворительное согласие. Используемые численные алгоритмы обеспечивают необходимую точность решений и устойчивость. Имеется согласие между результатами численных экспериментов с достаточно большой выборкой данных натуральных измерений. Результаты моделирования находятся в соответствии с результатами, полученными зарубежными и отечественными авторами в частных случаях.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на: 2nd International Conference on Technology Enhanced Learning in Higher Education (TELE 2022, г. Липецк), 3rd International Conference on Control Systems, Mathematical Modeling, Automation and Energy Efficiency (SUMMA) (г. Липецк, 2021 г.), VII и VIII Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика» (г. Пущино, 2018 г., 2020 г.), International conference PhysicA.SPb/2021 (г. Санкт-Петербург, 2021 г.), V, VI и VII Международной конференции и молодёжной школе «Информационные технологии и нанотехнологии» (г. Самара, 2019 г., 2020 г., 2021 г.), XIV Машеровские чтения (Витебский гос. ун-т, г. Витебск, 2020 г.), Creativity in Intelligent Technologies

and Data Science Third Conference, CIT&DS 2019 (г. Волгоград, 2019 г.), The 6th International Conference on Health Information Science (HIS 2017) (г. Москва, 2017 г.), XXIV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва, 2017 г.), XII и XIII Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Управление большими системами» (г. Волгоград, 2015 г., г. Самара, 2016 г.), III Международной конференции «Геометрический анализ и его приложения» (г. Волгоград, 2016 г.).

Результаты диссертационной работы включены в отчеты по следующим научным грантам и проектам:

1. Грант РФФИ № 19-47-343008 р_мол_а (2019-2021) «Разработка метода математического моделирования тепловых процессов в молочной железе для задач диагностики» (руководитель).

2. Грант РФФИ № 19-37-90142 Аспиранты (2019-2022) «Компьютерное моделирование физических процессов внутри молочной железы: верификация моделей и проблема повышения эффективности медицинской диагностики» (исполнитель).

3. Грант РФФИ № 19-01-00358 А (2019-2022) «Математические модели радиационных полей и анализа данных микроволновой радиотермометрии в ранней диагностике рака молочных желез» (исполнитель).

4. Грант РФФИ № 15-47-02642 р_поволжье_а (2015-2017) «Вычислительные эксперименты по исследованию особенностей пространственно-временных распределений температуры в биоткани молочной железы» (исполнитель).

5. Госзадание МОН РФ № 2.852.2017/4.6 (2017-2019) «Создание программного обеспечения для моделирования физических сред и природных явлений» (исполнитель).

6. Госзадание МОН РФ № 0633-2020-0003 (2020-2022) «Разработка параллельных алгоритмов и создание программного обеспечения для моделирования нелинейной динамики сплошных сред» (исполнитель).

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 30 публикациях, 10 из которых в журналах, индексируемых в БД Scopus и/или Web of Science, 4 — в журналах из Перечня ВАК, 16 — в других изданиях. Получено два свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад. Автор создал программный комплекс «BioRadioMed» для расчета распределений внутренней, поверхностной термодинамических температур и электромагнитного поля внутри биоткани. Также Автором

разработан программный комплекс «BioBright» для моделирования работы радиотермометра, измеряющего яркостную температуру в неоднородных биологических тканях. Было проведено ~ 2000 вычислительных экспериментов, моделирующих процесс измерения яркостной и термодинамической температур в биотканях молочной железы. Автор обработал результаты всех расчетов, провел анализ вычислительных экспериментов и визуализацию данных. Предложил и реализовал алгоритм построения 3D моделей внутренней геометрии биотканей с заданными характеристиками. Соискатель предложил и реализовал метод построения комбинированного набора термометрических данных, объединяющих результаты медицинских измерений и имитационного моделирования. Автор предложил и разработал динамический метод проведения медицинских РТМ измерений, в том числе, организовал соответствующие медицинские измерения. Автор самостоятельно исследовал эффективность новой схемы с большим числом точек измерений температуры для диагностики рака молочной железы. Анализ термометрических данных проведен на основе программно реализованных восьми алгоритмов машинного обучения.

Основные результаты диссертации опубликованы в 30 работах, из них 11 публикаций без соавторов. В остальных 17 работах соискатель является первым автором в 12 публикациях.

В работах, выполненных с соавторами, соискатель предложил метод моделирования физических процессов в неоднородных биологических тканях, провел и обработал результаты всех вычислительных экспериментов.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и 1 приложения. Полный объем диссертации составляет 178 страниц, включая 77 рисунков и 13 таблиц. Список литературы содержит 217 наименований.

Глава 1. Математические модели физических процессов в биологических тканях и создание 3D моделей многокомпонентных биотканей

В данной главе описаны математические методы, применяемые для моделирования тепловых и электромагнитных полей в биологических тканях. Представлены пределы применимости и главные допущения рассматриваемых математических моделей. В §1.2 проводится анализ методов измерения внутренней температуры биотканей. В §1.3 предлагаются методы создания 3D моделей многокомпонентных биотканей, применяемых в качестве исходной геометрии для задач численного моделирования. Реализован итерационный алгоритм построения 3D моделей многокомпонентных неоднородных биологических тканей, базирующийся на информации, полученной из медицинских атласов, и рекомендациях экспертов. Результаты первой главы опубликованы в [A1; A2; A14; A23; A26].

1.1 Математические модели физических процессов в биологических тканях

Для изучения характера биофизических процессов, протекающих в биологических тканях, активно применяются методы математического моделирования. Имеется широкий спектр физических явлений, наблюдаемых в биотканях: тепловые, электромагнитные, оптические и др. Многие из них находят применение в практических областях, в том числе и в медицине [1–3]. Одна из основных задач – выявление параметров, которые можно использовать для диагностики и мониторинга функционального состояния организма [4–6].

1.1.1 Модели тепловых процессов

В живых организмах на протяжении всей жизни происходит образование тепла (тепловой энергии). Широкий класс факторов оказывает влияние на этот процесс: внешние условия, кровеносная система, гормональная система, метаболические процессы и др. Учитывая большое количество неопределенностей, сложную структуру биологических тканей, для описания тепловых процессов

приходится прибегать к ряду допущений, выбор которых зависит от решаемой задачи и целей моделирования.

Так, например, разрабатываются математические модели для изучения процесса замораживания биологических органов для задач трансплантологии [7]. В частности, математическое моделирование процесса замораживания ткани печени хорошо согласуется с экспериментальными данными о структуре ткани, замороженной в контролируемых термических условиях, и реакции клеток печени на изменение скорости охлаждения [8]. Особый интерес представляют аналитические модели решения задач теплопроводности [9].

Модель Пеннеса и ее модификации для описания тепловой динамики в биологических тканях. Динамика тепловых процессов в биологических тканях адекватно описывается следующей моделью

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \lambda \nabla T + Q_{bl} + Q_{met}, \quad (1.1)$$

где ρ – плотность, C – теплоемкость ткани, T – термодинамическая температура, λ – теплопроводность ткани, $\vec{\nabla} = \left\{ \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right\}$ – оператор набла, Q_{bl} – количество теплоты, выделяемое кровотоками, Q_{met} – количество теплоты, выделяемое тканями в результате метаболических процессов. Она была предложена в 1948 году Гарри Пеннесом [10]. Одним из ключевых допущений этой модели является то, что она не учитывает локальную структуру кровеносной системы, а метаболическое тепло выделяемое биотканями равномерно распределено во всем объеме. Стоит отметить, что данная модель дает достаточно хорошее согласие с натурными данными [11; 12]. Значительное количество современных исследований в области моделирования тепловых процессов в биологических тканях базируются на уравнении (1.1) [11; 13–15]. Активно проводятся аналитические исследования модели (1.1) и ее доработка [16; 17]. Основанная на модифицированной версии уравнения Пеннеса, упрощенная одномерная модель биотеплопередачи живых тканей в установившемся состоянии применяется к исследованиям механизма теплопередачи во всем теле, разработаны альтернативные нелинейные модели для описания теплообмена между тканями и кровью [18]. Предполагается использование в уравнении (1.1) дробной производной по времени первого порядка. Изучаются и обсуждаются альтернативные версии данного уравнения, учитывающие зависящую от температуры изменчивость перфузии тканей, а также границы скорости распространения тепла [19]. До работы Пеннеса передача тепла от тела к окружающей

среде количественно определялась произведением теплопроводности и заданного температурного градиента между тканью и окружающей средой. Более сложной задачей была количественная оценка вклада кровотока в теплопроводность тканевого слоя. Хотя из экспериментов было известно, что изменения скорости тканевого кровотока, связанные с сосудистыми изменениями кожи, существенно влияют на скорость отдачи тепла из тканей в окружающую среду, математическое описание этого процесса было достаточно простым. Данная концепция лежит в основе того, что тепло, передаваемое от крови к ткани, Q_{bl} , пропорционально разнице температур между артериальной кровью, поступающей в ткань, и венозной кровью, выходящей из нее

$$Q_{bl} = \rho_{bl} C_{bl} w_{bl} (T_{art} - T_v), \quad (1.2)$$

где ρ_{bl} – плотность крови, C_{bl} – теплоемкость крови, w_{bl} – скорость перфузии крови, T_{art} – температура артериальной крови, T_v – температура венозной крови

Дальнейшее усовершенствование модели (1.1) было связано с корректировкой слагаемого (1.2), то есть с принципом учета в модели кровеносной системы. Так в работе [20] было предложено следующее слагаемое, учитывающее кровеносную систему

$$Q_{bl} = \rho_{bl} C_{bl} u_{bl} \nabla T_{bl}. \quad (1.3)$$

В данной модели предполагается, что теплообмен между тканями и кровотоками пропорционален разности температур между двумя этими структурами. При этом за счет u_{bl} учитывается локальная скорость кровотока.

В основе модели, предложенной в [21] лежит принцип деления объема биологической ткани на подобъем обескровленной ткани (V_s) и подобъем крови (V_{bl})

$$Q_{bl} = \rho_{bl} C_{bl} w_{bl}^* (T_{art}^* - T_{ti}) - \rho_{bl} C_{bl} v_{bl} \nabla T_{ti} + \nabla k_p \nabla T_{ti}, \quad (1.4)$$

где k_p – коэффициент пористости биологической ткани, T_{ti}^* – усредненная температура ткани в заданной области. Поскольку необходимо наличие детальных сведений о сосудистой сети, включая распределение скоростей, используются и другие приближения (1.1) [22–24]. Одним из направлений применения биотепловых уравнений можно выделить моделирование механизмов теплопроводности в коже человека [25; 26]. Подобного рода модели используются, например, для прогнозирования теплофизических свойств опухоли [27]. Оригинальным

является подход совместного использования компьютерного моделирования и натурального эксперимента с применением специально разработанных фантомов молочной железы и манекена грудной клетки [28; 29].

В диссертационной работе для моделирования динамики тепловых процессов в биологических тканях используется уравнение переноса тепла с учетом источников

$$\rho(\vec{r})C(\vec{r})\frac{\partial T(\vec{r},t)}{\partial t} = \nabla\lambda(\vec{r})\nabla T + Q_{met}(\vec{r},t) + Q_{can}(\vec{r}), \quad (1.5)$$

важными отличительными особенностями которого являются учет пространственной неоднородности всех основных физических параметров и учет кровеносной системы, как самосогласованной части геометрии модели. При этом температура кровотоков для МЖ принимается $T_{bl} = 37^\circ\text{C}$.

На границе между биологической тканью и окружающей средой зададим условие непрерывности потока энергии

$$\lambda(\vec{r})\vec{n}\nabla T(\vec{r},t) = h(T_{air} - T(x, y, z, t)), \quad (1.6)$$

где \vec{n} – вектор нормали к границе поверхности раздела «биоткань – окружающая среда», h – коэффициент теплопередачи ($\text{Вт}/\text{м}^2\cdot^\circ\text{C}$), T_{air} – температура окружающей среды [30].

Модель динамики тепла в SPH приближении. Поскольку внутренняя структура биотканей, в частности, молочной железы, определяется сложной геометрией, то представляют интерес численные методы, позволяющие сквозным образом задавать эту внутреннюю структуру с использованием инструментов 3D моделирования. SPH-метод позволяет естественным образом задавать существенно неоднородное распределение физических характеристик на малых шкалах [31].

Будем учитывать в уравнении энергии только перенос за счет теплопроводности для моделирования динамики тепла в биологических объектах

$$\frac{dU}{dt} = -div(\vec{q}), \quad (1.7)$$

где U – удельная внутренняя энергия, \vec{q} – вектор теплового потока. Для качественного описания всех неоднородностей удобно использовать вычислительный метод гидродинамики сглаженных частиц (SPH). Авторы в [32] предложили аппроксимацию уравнения теплопроводности, которая была получена на основе подхода, использующего решения распада разрывов. Уравнение

1.7 для SPH-алгоритма имеет вид

$$\frac{dU}{dt} = - \sum_j \frac{m_j W'_{ij}}{\rho_i \rho_j} \left[2\lambda_i \lambda_j \frac{1 + \sqrt{a_i/a_j}}{\lambda_i + \lambda_j \sqrt{a_i/a_j}} (T_j - T_i) \frac{1}{|\vec{r}_j - \vec{r}_i|} \right], \quad (1.8)$$

где $a = \frac{\lambda}{\rho C}$ – температуропроводность, W'_{ij} – весовая (сглаживающая) функция или ядро, m_j – масса j -ой частицы. Следует отметить, что это уравнение позволяет определить профиль температуры при наличии контактов сред (частиц) из разных материалов [33].

Модели переноса тепла с учетом системы кровотоков. Одной из значимых особенностей биологических тканей является наличие в них кровотоков. В живом организме кровеносные сосуды в существенной мере определяют тепловые процессы [34]. Поэтому направление математического моделирования системы кровообращения человека с учетом теплообмена, получило широкое распространение [35–37]. Гидродинамические вычислительные эксперименты демонстрируют влияние кровотока на локальное распределение температуры и глобальное тепловое состояние организма [38]. Одним из способов исследования температурных особенностей кровотоков является использование современных тепловизоров, которое, в свою очередь, сталкивается с рядом ограничений [39]. В работе [40] показана возможность тепловизионной визуализации процессов регуляции сосудистого просвета периферических сосудов при диагностике и терапии сосудистых осложнений, на примере свиной кожи, как модели кожи человека.

Стандартные гидродинамические формулировки, основанные на уравнениях Навье-Стокса, чаще всего связаны с двумерным и трехмерным моделированием потоков крови в мелких и крупных сосудах, и для адекватного моделирования течений необходимо принимать во внимание эластичность и многослойность стенок сосудов, многокомпонентную составляющую крови и сложную реологию [41].

Обычно, в подобного рода моделях каждое ребро графа (кровеносный сосуд) связано с системой уравнений гемодинамики:

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \frac{\partial u_{bl} s}{\partial x} = 0, \quad (1.9)$$

$$\frac{\partial u_{bl}}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u_{bl}^2}{2} \right) + \frac{1}{\rho_{bl}} \frac{\partial p}{\partial x} = F_t + F_{tr}, \quad (1.10)$$

где s – площадь поперечного сечения сосуда, F_t , F_{tr} – сила тяжести и сила трения соответственно. Дополнительно должно быть задано уравнение состояния, например, $s = s(\rho, u, U_{bl})(U_{bl}(t, x) = us$ – поток крови). В силу гиперболичности системы необходимо выполнение условия $ds/dp > 0$ [41].

Заболевания системы кровообращения являются одной из актуальных задач как в области научной, так и практической медицины. Среди причин смертности первое занимает инфаркт миокарда, второе – инсульт головного мозга [42]. Выделяют существенное число факторов, которые могут вызывать нарушения мозгового кровообращения, например, атеросклероз сонных артерий и патологические изменения в структуре кровотоков. Реконструктивные операции являются эффективным методом для решения проблем кровообращения в сосудах с поражениями наряду с медикаментозным лечением. В современной медицинской практике применяется широкий круг хирургических методов для решения подобного класса задач [42]. Методы математического моделирования гемодинамики венозно-артериальной системы имеют важное значение для оценки того, какой вид хирургического вмешательства будет для пациента оптимальным. В том числе, это связано с необходимостью прогнозирования возможности сценариев поведения кровотока в разные временные промежутки после операции. При моделировании течения крови в системе кровообращения в общем случае его описывают трехмерными нестационарными уравнениями для вязкой неньютоновской жидкости совместно с уравнениями динамики упругих стенок сосудов. Это связано с необходимостью учета реальных физических свойств крови, пространственной структуры потоков крови, влияния вязкости, а также взаимного влияния гидродинамики сосудов и их деформации. Кровь чаще всего исследуют как однородную ньютоновскую среду [42]. Процесс моделирования течений крови упрощается за счет того, что в большинстве отделов кровеносной системы наблюдается ламинарное течение. Отсюда одной из важных задач при создании численного алгоритма является необходимость решения уравнений Навье-Стокса в областях с подвижными криволинейными границами. Например, моделирование кровотока в сонной артерии человека осуществляется методом конечных элементов с различной структурой сосудистого русла. Отмечается четкая зависимость давления и скорости кровотока от наличия патологии [42].

Основной целью современного гемодинамического моделирования является прогнозирование поведения артериального давления, а также изучение

комплексного воздействия различных факторов на характеристики сердечно-сосудистой системы. Наиболее популярными в данном случае являются квазиодномерные модели течения крови по сосудам, позволяющие моделировать течение крови по всей сосудистой системе. Поскольку численное моделирование сердечно-сосудистой системы требует больших вычислительных затрат, актуальна задача распараллеливания расчетов. Вычислительные эксперименты показывают высокую эффективность распараллеливания вычислений при численном моделировании кровотока в квазиодномерном приближении [43]. Система кровотоков молочных желез имеет характерные структурные особенности, приведенные в [A26].

Тепловые модели динамики опухолевых процессов. Медицинские данные показывают, что быстрорастущие опухоли с малым временем удвоения характеризуются высоким удельным тепловыделением (рис. 1.1), что известно также, как закон Готье. На стадии активного роста опухоли в значительной степени повышаются энергозатраты и растет тепловыделение.

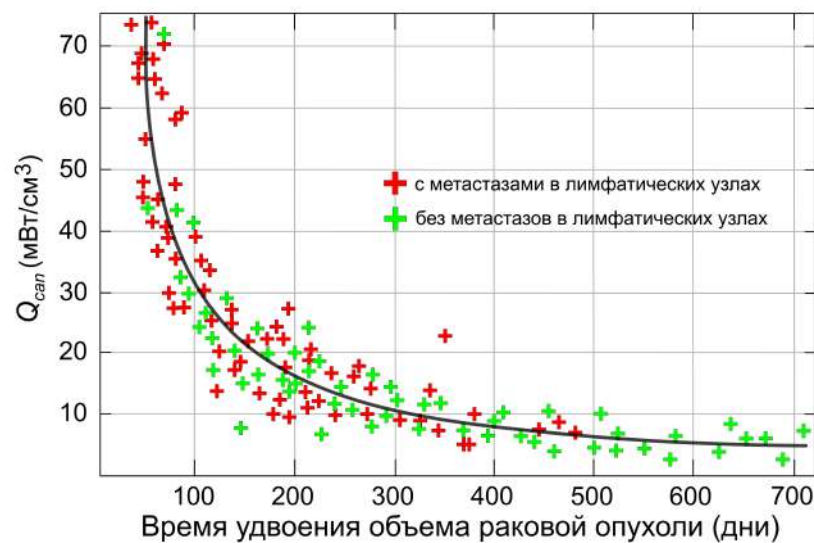


Рисунок 1.1 — Зависимость удельного тепловыделения опухоли Q_{san} от времени удвоения раковой опухоли для 128 молочных желез с раковой опухолью диаметра $0.4 \text{ см} \leq D \leq 4 \text{ см}$ (построена по данным [44])

Рост раковых опухолей связан с целым рядом химических, физиологических, генетических факторов [45; 46]. Онкологические процессы в свою очередь приводят к механическим изменениям в мелкомасштабных структурах кровеносной сети. Вырабатываемые клетками рака вещества, стимулируют реакцию

кровеносной системы на сигналы и формируют сосуды по направлению к злокачественному образованию с целью переноса кислорода и питательных веществ. Сильная активизация развития кровеносной системы в опухоли приводит к ее заполнению кровеносными сосудами и во многих случаях к кровоизлияниям в ткани опухоли [47]. В случае раковых опухолей молочной железы наблюдается увеличение васкуляризации из-за ангиогенеза и более высокая скорость метаболизма по сравнению со здоровой тканью, что вызывает повышение локальной температуры опухоли, и это повышение температуры вызывает небольшой рост температуры кожи, что может быть обнаружено с помощью современного инфракрасного оборудования [48].

1.1.2 Моделирование электромагнитных полей

Созданию современной медицинской техники должно предшествовать физико-математическое моделирование всех этапов технологии воздействия магнитных полей на различные типы тканей тела с учетом их диэлектрических свойств [49; 50]. Например, физической основой для обнаружения опухоли молочной железы с помощью микроволнового изображения является контраст диэлектрических свойств нормальной и злокачественной тканей молочной железы [51]. Особенно важным видится разработка математических моделей электромагнитных полей в гетерогенных средах [52; 53]. Актуальными являются математические модели воздействия электромагнитного поля на биологические ткани, такие как мышцы, кожа и жировая ткань, учитывающие различные параметры биологической ткани, такие как электропроводность и относительная диэлектрическая проницаемость [A14].

Моделирование электромагнитных полей внутри биотканей на основе уравнений Максвелла. Для построения стационарного распределения электрического поля удобно использовать расчет на установление, решая уравнения Максвелла на нестационарное электрическое \vec{E} и магнитное \vec{B} поля [54]:

$$\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} + \nabla \times \vec{E} = 0, \quad \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} - \nabla \times \vec{H} = 0, \quad \vec{B} = \mu \vec{H}, \quad \vec{D} = \epsilon \vec{E}. \quad (1.11)$$

Для численного решения проводится дискретизация расчетной области элементами низкого порядка и используются многогранные сетки [55].

Приближение уравнения Гельмгольца. Распределение электрического поля $\vec{E}(x, y, z; \omega)$ описывается уравнением Гельмгольца

$$\Delta \vec{E} + \frac{\omega^2}{c^2} \epsilon_c \vec{E} = -\vec{\nabla} \left(\vec{E} / \epsilon_c \cdot \vec{\nabla}(\epsilon_c) \right), \quad (1.12)$$

$\epsilon_c(x, y, z; \omega)$ — комплексная диэлектрическая проницаемость, c — скорость света в вакууме, Δ — оператор Лапласа. Правая часть (1.12) учитывает неоднородность диэлектрических свойств в биоткани, которая ранее в таких задачах не рассматривалась [A14].

1.2 Методы измерения внутренней температуры биотканей

Температура тела и внутренних органов человека является важным показателем функционального состояния биологических тканей. Каждая область поверхности тела здорового человека имеет характерное распределение тепловых полей [56]. Эффективным методом визуализации и анализа состояния биологических тканей являются термография и тепловизионный анализ [57–61]. Прогнозирование распределения температуры ткани в биологической системе применяется во многих диагностических приложениях [62]. Ниже обсудим различные методы измерения температуры внутри биологических тканей.

1.2.1 Акустотермометрия

Акустотермометрия — это один из методов измерения внутренних температур тела, базирующийся на регистрации акустического излучения, создаваемого тепловым движением атомов и молекул среды. Фактически этот метод заключается в том, что при нагревании тела изменяется отражение акустических шумов от внутренних структур, и эти чрезвычайно малые искажения можно сопоставить с изменением температуры глубоких слоев биологических тканей [63].

Широко обсуждаются принципы построения и свойства акустотермометров различных типов, предназначенных для измерения внутренней температуры биологических объектов, изучается возможность применения акустотермометров, в том числе в медицине [64; 65]. Получено экспериментальное подтверждение возможности измерения внутренней температуры биологического объекта по тепловому акустическому излучению с точностью не ниже 0.2 °C в реальном масштабе времени акустотермометром [66].

Однако, анализ применения данного метода показывает, что чувствительность разработанных акустотермометров всё еще недостаточна, для того чтобы использовать их для картирования внутренней температуры.

1.2.2 Магниторезонансная термометрия

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это один из методов получения послойных изображений структуры внутренних органов и тканей с использованием явления ядерного магнитного резонанса. Данная методика основана на измерении электромагнитного отклика атомных ядер, чаще всего ядер атомов водорода, а именно на возбуждении их определенным сочетанием электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряженности [67; 68].

Разница резонансных частот дает информацию об абсолютной температуре тканей. Частота излучаемых радиоволн изменяется при нагревании или охлаждении исследуемых биологических тканей. Данный способ увеличивает информативность и позволяет повысить эффективность диагностики и лечения некоторых заболеваний.

Магнитно-резонансная термометрия – это активно развивающийся диагностический метод, в котором используются передовые медицинские технологии для точного измерения температуры потока жидкости внутри и вокруг сложной геометрии. Полное трехмерное температурное поле, полученное с помощью магнитно-резонансной термометрии, можно использовать для анализа характеристик теплопередачи и потенциально исследования тепловых пограничных слоев вблизи поверхностей произвольной сложности [69]. Этот метод не требует ни оптической, ни физической доступности, что позволяет использовать широкий спектр инженерных приложений [70].

Сегодня МРТ-температурная визуализация широко используется для мониторинга и оценки термической терапии (радиочастотная, микроволновая, лазерная и сфокусированная ультразвуковая терапия). Проводятся исследования по повышению пространственного и временного разрешения измерений для точного мониторинга эффективности медицинских процедур, например гипертермии тканей [71; 72]. Наряду с МРТ-температурной визуализацией, для мониторинга состояния ткани при гипертермии выгодно применять инфракрасную термографию [73]. Помимо этого, современные исследования в этой области направлены на обеспечение более быстрых измерений, большего охвата поля

зрения, одновременного мониторинга в водных и жировых тканях и более нечувствительных к данной методике органов: сердце, печень, почки.

Температура крови является ключевым фактором, определяющим температуру тканей, и может изменяться при различных физиологических состояниях. Доступные в настоящее время методы измерения артериальной и венозной температуры являются инвазивными и сложными. Разрабатывается методика измерения внутрисосудистой и тканевой температуры с помощью магнитно-резонансной термометрии с использованием лантанидного агента [74].

Но для МРТ-обследования имеются противопоказания, при которых проведение исследования или невозможно, или возможно при определенных условиях [30; 75]. Самыми часто встречаемыми противопоказаниями являются: установленный у пациента кардиостимулятор, металлические импланты.

1.2.3 Метод радиомикроволновой термометрии (радиотермометрия, РТМ)

Метод комбинированной термометрии базируется на последовательном измерении температуры биологических тканей в одних и тех же областях тела по интенсивности их собственного теплового излучения в микроволновом и инфракрасном (ИК) диапазонах [30]. Поскольку в любом физическом теле тепло распространяется от более горячих объектов к более холодным путем теплопередачи, конвекционных процессов и переноса радиации, то тепловое излучение внутренних тканей в радиодиапазоне может быть измерено непосредственно специальной антенной [76]. Измерения поверхностной температуры в ИК диапазоне отражают теплопередачу и конвекционные процессы передачи тепла. Кровообращение играет важную роль в процессах теплопередачи в организме человека, поэтому изменения температуры кожи отражают изменения в теплопередаче и кровообращении, и эти показатели могут нести важную информацию о состоянии тканей.

В данной диссертационной работе использовались медицинские данные, полученные в результате комбинированных термографических исследований, которые проводились с использованием диагностического комплекса РТМ-01-РЭС. Этот диагностический комплекс предназначен для измерения внутренней (глубинной) температуры тканей по их собственному тепловому излучению в микроволновом диапазоне и для измерения температуры кожи по их

тепловому излучению в инфракрасном диапазоне, то есть РТМ-01-РЭС и другие его аналоги позволяют регистрировать как ИК-температуру с поверхностью тела и внутреннюю температуру тканей на глубине в несколько сантиметров, в зависимости от структурных особенностей и физических параметров биологических тканей [76]. Данный комплекс разработан российскими учеными и не имеет зарубежных аналогов. В производстве РТМ-01-РЭС используются современные технологии, а также последние достижения СВЧ микроэлектроники, что обеспечивает высокое качество, миниатюрность и надежность диагностического комплекса. Устройство запатентовано в Российской Федерации и одобрено для использования в медицинской практике Министерством здравоохранения Российской Федерации. Имеет сертификат соответствия, сертификат об утверждении типа, регистрационное свидетельство, лицензию на производство №12, 1283-00. РТМ-01-РЭС апробирован и используется в таких странах как Канада, США, Словения, Южная Корея и Австралия, а также во многих городах России. Усилиями в том числе Автора были организованы специально поставленные измерения в г. Волгограде.

РТМ не требует применения каких-либо веществ, улучшающих контакт рабочей поверхности антенны с кожей, как это принято, например, при ультразвуковом исследовании. Достаточно, чтобы антенна всей рабочей поверхностью плотно прилежала к коже, а усилие прижатия регулировалось весом радиодатчика, который, как правило, устанавливается вертикально. Результаты измерения поступают в виде постоянного напряжения на блок обработки, а затем на персональный компьютер, где записываются данные об измеренных температурах, привязанные к положению датчиков.

Инфракрасный датчик температуры состоит из оптической системы, формирующей поле обзора поверхности, механического прерывателя потока лучей, тела сравнения, нагретого до определенной температуры и радиометрической части. Благодаря действию механического прерывателя 24 раза в секунду происходит сравнение температуры тканей и тела сравнения [76]. Результаты измерения поступают в виде постоянного напряжения на переключатель и далее на общий аналого-цифровой преобразователь. Данные по температуре обрабатываются и могут быть выведены на монитор и принтер в виде термограммы или рисунка полей интерполированных температур [77].

Температура воздуха в помещении может влиять как на инфракрасную, так и на яркостную температуры, поэтому в помещении, где проводится

обследование, следует поддерживать температуру в пределах 20-25 °С при желательном диапазоне 21-23 °С. Следует обеспечить также полное отсутствие сквозняков в помещении. По тем же причинам перед началом обследования температура кожи пациента должна иметь стабильное значение, для этого пациент должен некоторое время (минимум 10 минут) адаптироваться к окружающей температуре.

Диагностические возможности микроволновой радиометрии распространяются на значительное число заболеваний различных органов/тканей (рис. 1.2). Первоначальные исследования проводились на головном мозге [78;

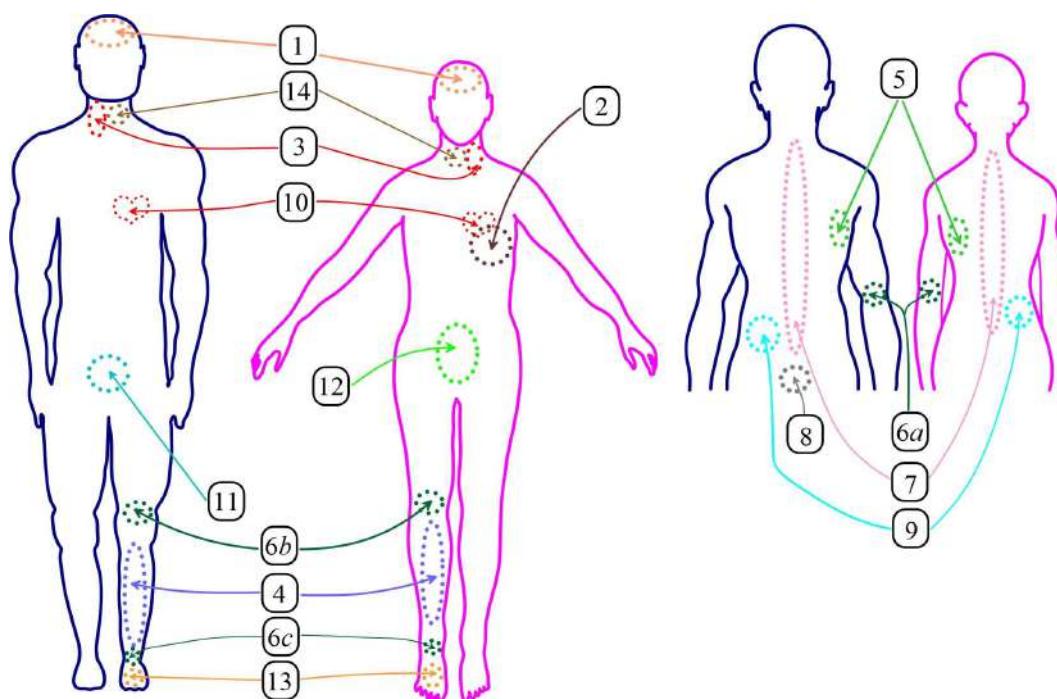


Рисунок 1.2 — Метод РТМ успешно применялся к следующим органам, тканям и заболеваниям [A1]: 1 — головной мозг [78—81]; 2 — молочная железа [82—84]; 3 — сонные артерии [85]; 4 — заболевания вен нижних конечностей [86]; 5 — коронавирусная инфекция (COVID-19) [87]; 6 — артрит крупных суставов (локтевых (6а), коленных (6б), голеностопных (6в) [88; 89], ревматоидный артрит коленных суставов [90], крестцово-подвздошных суставов [91]; 7 — артрит позвоночника [92]; 8 — острые воспалительные заболевания предстательной железы [93]; 9 — заболевания почек [93; 94]; 10 — сердечно-сосудистые заболевания [95]; 11 — мочевого пузыря [94]; 12 — патология женской репродуктивной системы [96]; 13 — диабетическая язвенная патология стопы [97], 14 — щитовидная железа [98].

79], артрите различных суставов [90] и молочной железе [82]. Поскольку многие

заболевания связаны с воспалительными процессами, то при измерениях методом микроволновой термометрии можно обнаружить локальное повышение внутренней температуры (на глубине нескольких сантиметров) и соответствующие специфические градиенты температурных полей. Примечательно, что данный метод позволяет снизить количество ошибок и повысить информативность рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики на ранних стадиях острых воспалительных заболеваний почек и предстательной железы [93] (см. рис. 1.2) – указатели 8 и 9). Активация мозга за счет локальных изменений кровотока при метаболической активности нейронов сопровождается изменениями температуры и электропроводности, которые можно отследить по радиотермометрическим измерениям в режиме реального времени [99]. Микроволновая радиометрия может обеспечить дополнительный клинический мониторинг глубинных температур во время оперативных вмешательств на головном мозге, так как снижение температуры пораженных органов значительно увеличивает риск патологических последствий [100]. Черепно-мозговые травмы изменяют распределение температуры из-за нарушения нормального кровообращения, а проводимые исследования показывают способность радиотермометрии фиксировать даже небольшие травмы [80]. Отдельно выделим неинвазивное радиометрическое зондирование для теплового мониторинга глубинной температуры мозга у младенцев [101]. Некоторые заболевания суставов сопровождаются воспалительными процессами, что делает радиотермометрию эффективным инструментом ранней диагностики артритов различных суставов [91; 102]. Локальные температурные изменения в патофизиологии артрита и артроза отражают воспаление даже при отсутствии клинических признаков и могут быть диагностированы с помощью данного метода до возникновения болевых ощущений у пациента [88]. В обзоре [103] показана эффективность методов измерения локальной температуры при широком спектре ревматических заболеваний. Измерения методом многочастотной трехмерной радиотермографии перспективны и направлены на определение глубины и температуры раковой опухоли [77]. Применение микроволновой визуализации показывает эффективность диагностики в доклинических исследованиях и может выступать инструментом в качестве дополнительного обследования [104; 105]. Используемый микроволновый диапазон позволяет определять температуру на глубине 2–6 см в зависимости от свойств биологической ткани и частоты. Новые технические возможности многочастотного измерения яркостной температуры требуют

соответствующих математических моделей для более точного определения как локализации, так и термодинамической температуры исследуемых областей. Измерение разности температур вдоль сонной артерии лежит в основе метода досимптомной диагностики дисфункции миокарда, ишемической болезни сердца и заболеваний периферических артерий (см. указатель 3 на рис. 1.2) [85], а также обеспечивает контроль над процессом лечения [95]. Развитие новой приборной базы существенно расширяет области медицинского применения микроволновой радиотермометрии, в том числе возможность мониторинга органов малого таза [106]. Микроволновая термометрия не ограничивается клинической практикой и используется в фармакологии и физиологических исследованиях для создания тепловых карт мышц и внутренних органов в спорте и для мониторинга состояния здоровья [107].

Для исследования молочных желез методом радиомикроволновой термометрии применяется стандартная схема, приведенная на рисунке 1.3.

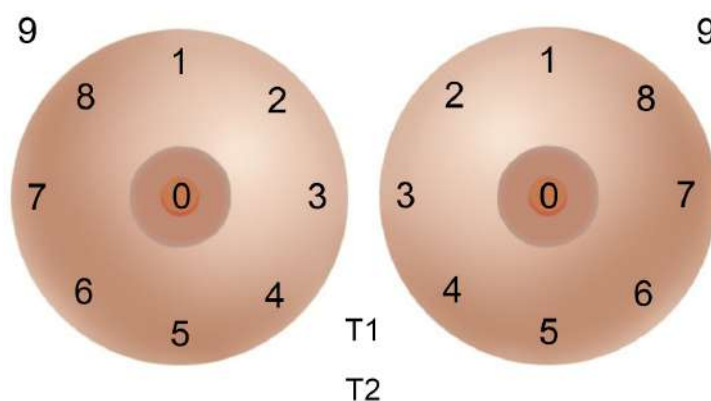


Рисунок 1.3 — Схема измерения температуры молочных желез согласно стандартной методике радиотермометрических обследований содержит 9 точек на поверхности груди (на основе [108])

Аппликационная методика. Аппликационная методика дает возможность определять интенсивность собственного теплового излучения биологического объекта с более высокой точностью по сравнению с дистанционным обследованием [109]. Аппликационная методика позволяет в процессе измерения собственного теплового излучения биологического объекта определять значение интегрального коэффициента отражения в системе «антенна-объект» с требуемой точностью [110]. При измерении теплового излучения биологических тканей рабочую поверхность антенны плотно прикладывают поочередно

к исследуемым точкам поверхности объекта. Для таких контактных измерений применяются антенны-апликаторы, которые имеют различную структуру излучателя и конструкцию [100; 111–114]. Обычно размеры апертуры антенн-апликаторов в несколько раз меньше половины длины волны в свободном пространстве. Довольно часто в конструкции антенн-апликаторов применяют диэлектрическое заполнение, что позволяет значительно улучшить согласование со средой и уменьшить линейные размеры апертуры антенны-апликатора до величины порядка половины длины волны в среде биологического объекта [115; 116]. Малый размер апертуры антенны-апликатора обеспечивает хорошую, в несколько квадратных сантиметров, разрешающую способность даже на рабочих частотах в диапазоне около 1–5 ГГц [117; 118].

На рисунке 1.4 показана спектральная плотность энергии пассивного излучения (B_ν) при температуре тела человека, характерной для ядра в пределах $T_{core} = (37–38)^\circ\text{C}$ в состоянии покоя.

Максимальное значение B_ν достигается на частоте $\nu_{\max} \simeq 1.82 \cdot 10^{13}$ Гц, что соответствует длине волны $\lambda_{\max} = 1.64 \cdot 10^{-5}$ м.

Приборы используют разные микроволновые диапазоны, отмеченные на этом рисунке вертикальными линиями. Например, широкополосный радиотермометр РТМ–01–РЭС может работать в диапазоне 1–5 ГГц в зависимости от типа радиодатчика (зеленая полоса на рисунке 1.4); небольшая антенна радиометра (примерно 2 см) обеспечивает надежные измерения в диапазоне 1.4–1.427 ГГц (см. коричневую линию) [119]. Антенна-апликатор и датчик измеряют внутреннюю (микроволновую) и кожную (инфракрасную) температуру в одной точке одновременно примерно за 3 с (включая время обработки).

Интенсивность микроволнового излучения в рабочем диапазоне в $10^6–10^8$ раз меньше, чем в ИК-диапазоне (см. рис. 1.4), что дает нам температуру кожи на основе ИК-термографии. Следовательно, существует прямая зависимость интенсивности излучения от температуры в СВЧ-диапазоне в соответствии с формулой Рэлея–Джинса

$$B_\nu = \frac{k_B \nu^2}{c^2} T, \quad (1.13)$$

где k_B — постоянная Больцмана, а c — скорость света. Линейная зависимость B_ν от T лежит в основе измерения температуры из-за пропорциональности между T_B и B_ν в узком диапазоне рабочих частот.

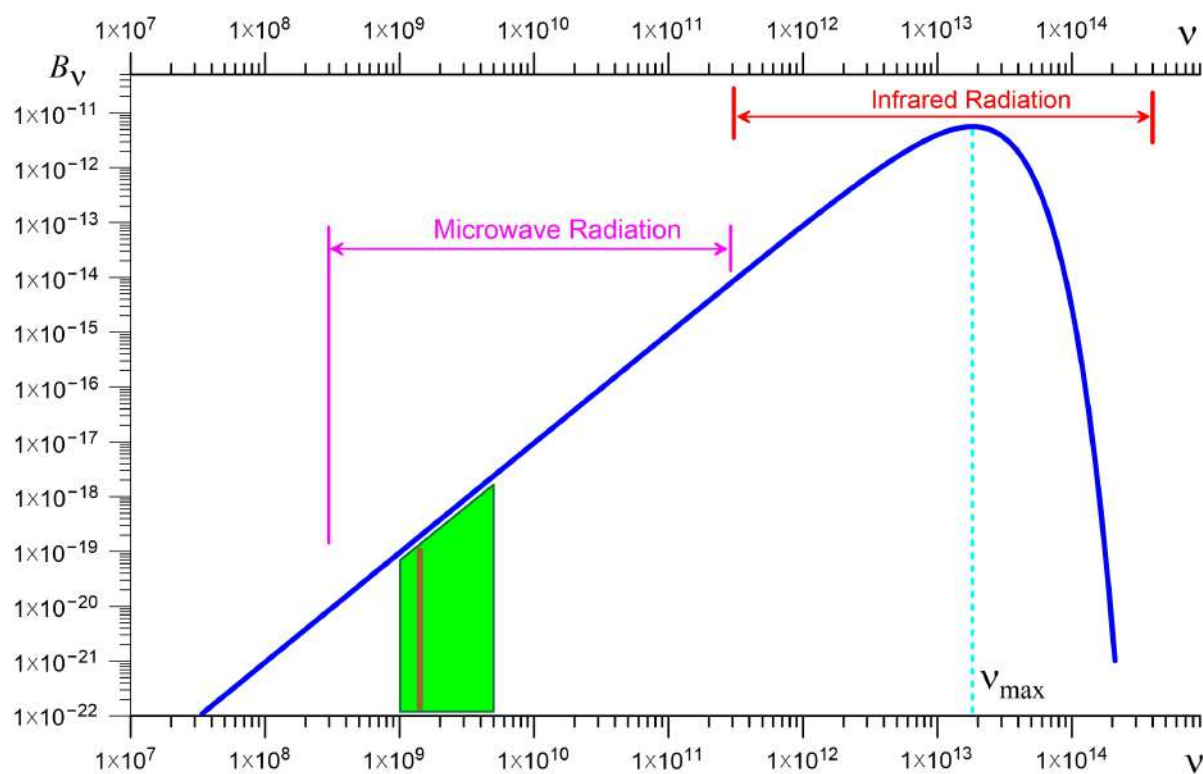


Рисунок 1.4 — Спектральная плотность электромагнитного излучения B_ν при температуре $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$ (синяя линия): по левой оси - зависимость $B_\nu(\nu; T)$, ν - частота излучения ($[\nu] = \text{Гц}$). Пурпурная линия показывает диапазон для микроволнового излучения. Другие цветные линии поясняются в тексте [A1].

Преимущества и недостатки практического применения РТМ.

Выделим достоинства и недостатки радиомикроволновой термометрии для задач медицинской диагностики.

Преимущества:

- ↗ неинвазивный метод;
- ↗ очень быстрое измерение температуры;
- ↗ недорогой метод;
- ↗ не имеет противопоказаний;
- ↗ отсутствуют ограничения по частоте обследований;
- ↗ прибор для измерения яркостной температуры является портативной системой.

Недостатки:

- ↘ низкая точность построения температурных полей по сравнению с разрешающей способностью структур при использовании УЗИ, томографии, маммографии;

- ↘ высокая пространственная погрешность измерения яркостной температуры в плоскости и по глубине ткани;
- ↘ данный метод определяет только яркостную температуру T_B , которая требует интерпретации для связи с реальной термодинамической T , что требует дополнительной обработки данных и является модельно зависимым;
- ↘ дополнительные жесткие требования к температуре воздуха в помещении, где проводятся измерения.

Также одной из проблем массового применения метода РТМ является недостаточное количество узконаправленных специалистов, способных ставить диагноз. Разработанный на данный момент радиотермометрический комплекс является системой поддержки принятия решений для специалиста с высокой квалификацией. Так как метод РТМ достаточно молодой и находится на этапе своего становления, применяется он в ограниченном числе научно-медицинских центров [A13].

Моделирование радиояркостной температуры. Представим электрическое поле антенны радиотермометра в виде плоской волны, затухающей по глубине. Антенна с частотой несколько ГГц позволяет измерять тепловое излучение от биотканей в определенном интервале частот $\omega_{\min} \leq \omega \leq \omega_{\max}$. В силу мелкомасштабности структуры биологическая ткань имеет неоднородную пространственную температуру. Такой метод дает средневзвешенную температуру T_B некоторой внутренней области [A13]. Погрешность метода РТМ обусловлена также шумовой температурой приемника T_{REC} , эффектами рассогласования в антенне (определяется коэффициентом $S_{11}(\omega)$), влиянием окружающей среды (T_{EMI}) [A14]. В результате яркостная температура определяется интегральным представлением вида:

$$T_B = \frac{1}{\Delta\omega} \int_{\omega_{\min}}^{\omega_{\max}} \left\{ s_{11} \left[T_{EMI} + \int_{V_b} \Omega(x,y,z; \omega) T(x,y,z) dV \right] + |S_{11}(\omega)|^2 T_{REC} \right\} d\omega, \quad (1.14)$$

где $\Delta\omega = \omega_{\max} - \omega_{\min}$, $s_{11} = 1 - |S_{11}|^2$ учитывает рассогласование антенны. Интегрирование проводится по некоторому объему V_b , внутри которого формируется излучение, измеряемое антенной. Строго говоря V_b является свободным параметром и вопрос его выбора отдельно обсуждается ниже.

Величина

$$\Omega = \frac{P_d(x,y,z; \omega)}{\int_{V_b} P_d dV} \quad (1.15)$$

определяет весовую функцию с учетом нормировки $\int_{V_b} \Omega dV = 1$.

Выражение для плотности мощности электромагнитной энергии равно

$$P_d = \frac{1}{2} \sigma(x,y,z; \omega) \cdot |\vec{E}(x,y,z; \omega)|^2, \quad (1.16)$$

σ — электрическая проводимость. В большинстве радиотермометров используются специальные схемы, которые компенсируют влияния коэффициента отражения на результаты измерений, максимально снижая влияние окружения, поэтому ограничимся рассмотрением $T_{REC}=0$, $T_{EMI}=0$, $s_{11}=1$, и в работе будем использовать следующее выражение для нахождения яркостной температуры

$$T_B = \int_{V_b} \Omega(x,y,z; \omega) T(x,y,z) dV. \quad (1.17)$$

1.3 Методы создания 3D моделей многокомпонентных биотканей

Для проведения вычислительных экспериментов по определению температурного и электромагнитного полей в неоднородной биологической ткани необходимо реализовать геометрию модели, учитывающую сложное строение реального объекта. Исходя из основной проблематики исследования, разработанная 3D модель должна описывать математическую модель физических процессов, протекающих в биологических тканях. Для построения внешних границ модели перспективным видится метод 3D сканирования пациента [120]. Таким образом, результатом вычислений в нашей модели является динамика пространственных распределений термодинамической температуры («реальной») и яркостной температуры $T_B(\vec{r}, t)$, имитирующей измерение антенной.

1.3.1 Моделирование биологических тканей с использованием технологии 3D реконструкции

В основе технологии высокоточного поэтапного шлифования замороженных биологических тканей лежит идея последовательного удаления с исследуемого объекта параллельных слоев малой толщины в заданном направлении, с оцифровкой изображений, получаемых на срезе, после снятия

очередного слоя. Данная технология разработана и применяется в ООО «Лаборатория виртуальной биологии» (г. Москва). В качестве объекта исследований могут выступать различные биологические организмы или их фрагменты [A23].

В качестве исходных данных необходимо иметь последовательность обработанных фотографий, каждая из которых содержит изображение, полученное на срезе биологической ткани, после снятия с нее очередного слоя малой толщины. На первом необходимо векторизовать изображения. При векторизации отдельно выделяются различные типы биотканей (костная ткань, мышечная ткань, железистая ткань, и т.д.) [A23]. Необходимо расположить имеющиеся фотографии в порядке их создания на расстояниях, равных толщине срезаемых слоев. Если задать способ интерполяции цветовой информации в пространстве, находящемся между фотографиями, то мы получим реконструкцию изучаемого объекта в виде трехмерной модели. Так как на данном этапе получить реальные изображения срезов молочных желез получить невозможно, ранее была разработана 3D модель, содержащая набор различных типов биотканей (кожа, жировая ткань, дольки молочных желез, кровотоки). Искусственно был создан набор изображений гистологических срезов молочных желез, и на основе разработанной технологии построена 3D реконструкция молочной железы [A23].

1.3.2 Обработка данных репозитория снимков МРТ

Для научного сообщества доступен репозиторий антропоморфных моделей груди [121] для поддержки исследований и разработок технологий микроволновой визуализации для терапевтических и диагностических приложений. Эти модели созданы на основе снимков магнитно-резонансной томографии, полученных в медицинском центре университета Калгари. МРТ снимки были получены с использованием метода Vibrant Flex [122]. Этот метод позволяет выявлять основные анатомические особенности молочной железы. Каждое отдельное сканирование содержит 240 изображений в формате Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), и размер каждого фрагмента составляет 256x256 пикселей.

Метод трехмерного моделирования груди используется для преобразования изображений МРТ в трехмерные модели, отражающие геометрию и основные свойства биотканей молочной железы. В данном случае 3D модель молочной железы представляет собой трехмерную матрицу данных, в которой

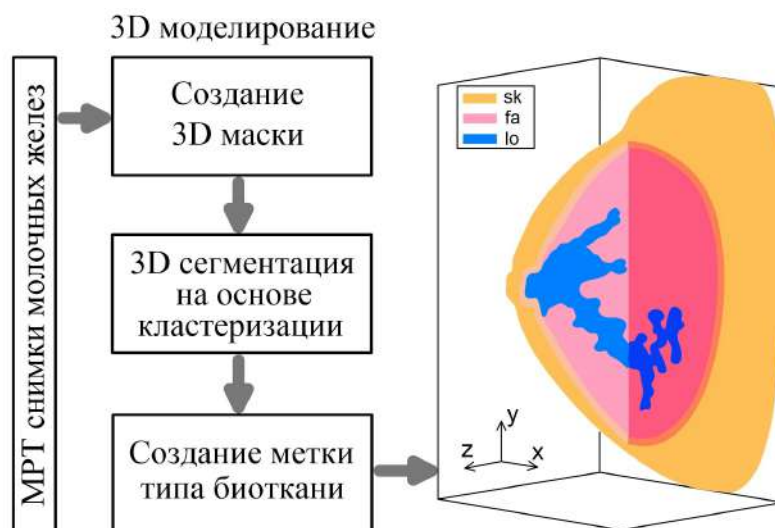


Рисунок 1.5 — Алгоритм построения 3D модели молочной железы на основе снимков МРТ по данным репозитория [121]

каждый элемент (воксель) обозначает определенный тип биоткани, для которого задано пространственное положение. 2D изображения объединяются в 3D объемную геометрию, где размеры каждого вокселя составляют $0.9 \times 0.9 \times 1.1$ мм³. Для построения объемной геометрии на первом этапе создается 3D маска для молочной железы, чтобы определить область органа на заднем плане. Это достигается путем проведения сканирования в трех ортогональных плоскостях при сканировании поверхности молочной железы с использованием порогового значения, вычисленного на основе фоновых вокселей. Поверхность молочной железы строится путем пересечения трех поверхностей, которые определены по каждой ортогональной плоскости. На втором этапе применяется метод кластеризации для сегментации тканей молочной железы на кожные, жировые и железистые. Уже сегментированные ткани могут быть дополнительно субкластеризованы для повышения сложности модели за счет большей пространственной неоднородности. Результатом этих двух этапов является сегментированная область молочной железы на набор элементов 3D модели, включающая кожу, жировую ткань и дольки. На завершающем этапе каждому типу биологической ткани присваивается определенная метка: кожа – «sk», жировая ткань – «fa», железистая ткань – «lo». Эта операция выполняется для того, чтобы в дальнейшем при проведении численного моделирования была возможность задавать для каждой области вектор физических характеристик \vec{G} . Общая схема построения 3D модели на основе МРТ изображений приведена на рисунке 1.5.

Безусловным преимуществом подобного рода моделей является то, что реконструированные данным методом модели демонстрируют анатомический реализм (рис. 1.6а-б). Существенным недостатком является отсутствие в модели кровотоков, что в некоторой степени снижает адекватность таких моделей. Также кластерный подход не позволяет достичь высокой степени неоднородности на малых масштабах. Кроме того, на границе молочной железы наблюдается слоистая структура (рис. 1.6в), что требует дополнительного сглаживания и приводит к погрешности в вычислительных экспериментах. Двумерные модели с более простой внутренней структурой также реализуются по данным ультразвукового исследования [123].

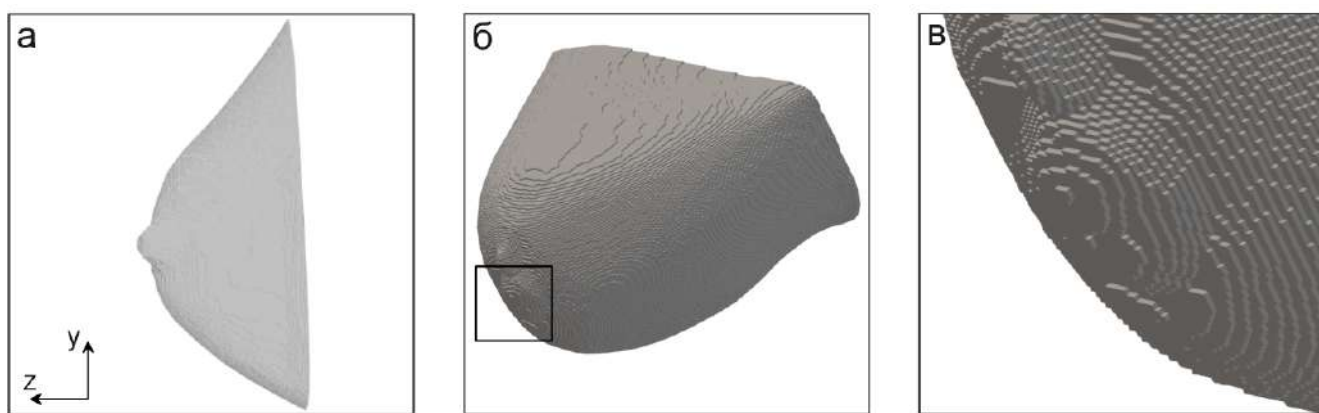


Рисунок 1.6 — 3D модель внешней поверхности молочной железы, полученная методом реконструирования на основе изображений МРТ

1.3.3 Использование медицинских атласов, рекомендаций экспертов и итерационный подход

В диссертации развивается итерационный метод, основанный на комплексном использовании различных данных. Итерационный метод построения 3D моделей базируется также на рекомендациях эксперта в области медицины и анатомии. В качестве эксперта в данном исследовании выступила кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Волгоградского государственного медицинского университета Замечник Т.В.

На вход подаются анатомические изображения молочной железы в различных проекциях. Далее с использованием трехмерного редактора строятся отдельные элементы модели, представляющие собой некоторый тип биоткани.

Элементы объединяются в единую модель. Эксперт (медицинский специалист в области анатомии) верифицирует модель, указывает на необходимые корректировки до тех пор, пока модель не достигнет высокого качества и сможет передать ключевые анатомические особенности изучаемого органа. Для итоговой модели строится вычислительная сетка, согласно используемому численному методу. Схема описанного метода представлена на рисунке 1.7.

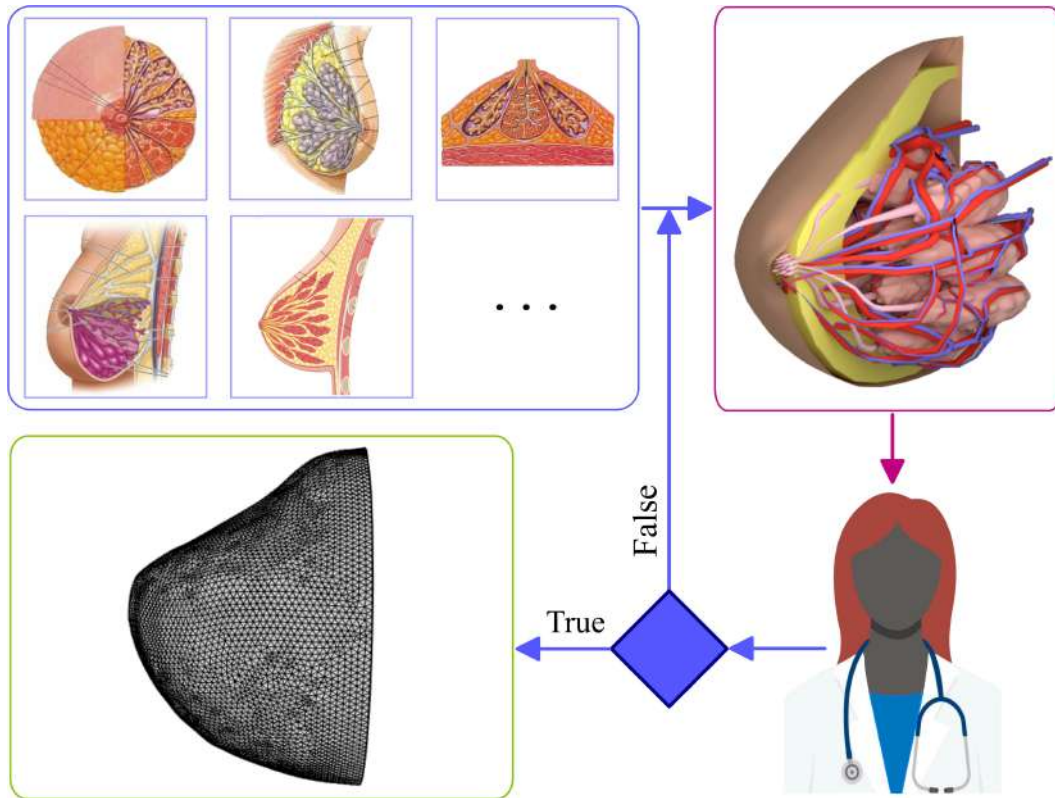


Рисунок 1.7 — Процедура построения модели биологической ткани с применением атласов и рекомендаций экспертов [A1]

Геометрия задачи. Выделим четыре существенно различающихся подхода к построению моделей для расчета распределений электромагнитного поля и температур T и T_B , которые отражают развитие таких моделей за последние годы. Первый заключается в исследовании изучаемого объекта в двумерном приближении [124; 125]. Вторым подходом является рассмотрение объекта с однородной внутренней структурой (то есть параметры математической модели усредняются по всему объему) [126]. Третий подход основывается на построении модели в многослойном приближении. Четвертый подход базируется на создании модели со сложной внутренней структурой, максимально приближенной к реальному объекту, что является целью данной работы. Выбор подхода зависит исключительно из целей моделирования.

Женская грудь – это орган со сложной структурной организацией, строение которого должно создавать наиболее оптимальные условия для выполнения основных физиологических функций (образования молока и кормления ребенка). Грудь состоит из слоя кожи, под которым непосредственно расположена молочная железа (железистая ткань) – именно в этом органе вырабатывается молоко. Молочная железа прикрепляется с помощью соединительных тканей к мышцам грудной клетки. Молочная железа состоит из 15-24 железистых долек, жировой и соединительной ткани [127]. Размеры всех компонентов вариabельны, поскольку они сугубо индивидуальны. Молочная железа расположена на большой грудной мышце и покрыта очень тонкой кожей, которая легко смещается выше основания. Под кожей находится жировой слой, толщина которого также определяется индивидуальными особенностями женщины, и оказывает прямое влияние на измеряемую яркостную температуру [108]. Под жировым слоем находится тело молочной железы, покрытое соединительнотканной капсулой, через которую оно «подвешено» к ключице. Вокруг самой молочной железы, между ее долями, находится жир (рис. 1.8). Количество жира в женской груди сильно варьируется. У некоторых женщин грудь состоит почти исключительно из жира, в то время как у других железистой ткани гораздо больше, чем жира. Размер и форма женской груди также различаются. Точная симметрия между правой и левой встречается редко. Часто одна грудь немного больше или меньше, выше или ниже или по форме отличается от другой [128].

Кровоснабжение молочной железы осуществляется тремя крупными артериальными сосудами: перфорантными ветвями внутренней грудной артерии, а также латеральной и медиальной грудными артериями [129]. ветви подлопаточной артерии и латеральные перфорантные ветви межреберных артерий также могут в некоторой степени осуществлять кровоснабжение молочной железы. Кровоснабжение медиальной и центральной частей молочных желез обеспечивается с помощью перфорантных ветвей внутренней грудной артерии. Указанные артериальные сосуды проходят в первом-четвертом межреберьях, латеральнее грудины через толщу большой грудной мышцы [130].

Разработка твердотельной 3D модели внутренней структуры молочной железы в редакторе Blender. Рассмотрим в качестве примера молочные доли. Создаем базовый примитив (UVSphere), который описывает форму будущего объекта (рис. 1.9a). С помощью манипулирования трансформации изменяем размер объекта – вытягиваем его, чтобы наш объект принял

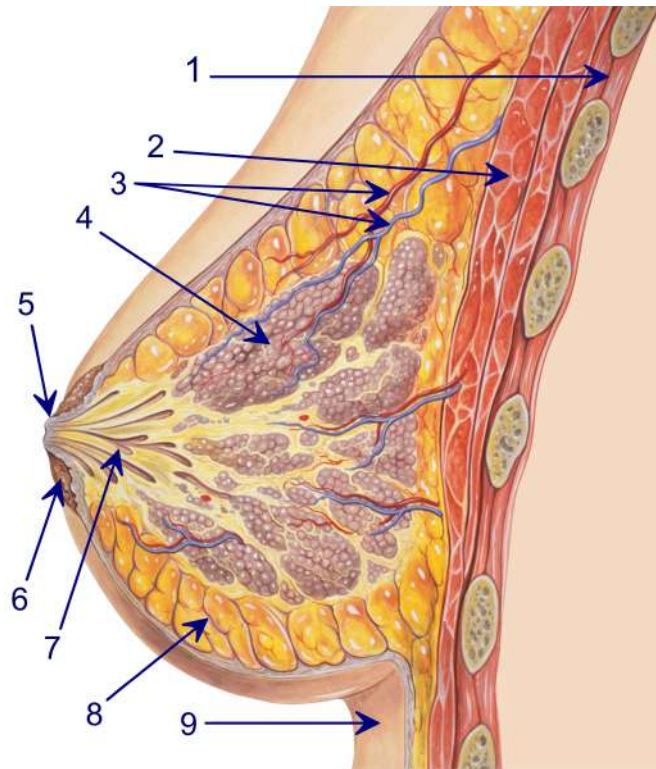


Рисунок 1.8 — Структура молочной железы: 1 – межреберные мышцы, 2 – большая грудная мышца, 3 – кровеносная система (артериальная и венозная подсистемы), 4 – долька молочной железы, 5 – сосок, 6 – ареол, 7 – млечный синус, 8 – жировая ткань, 9 – кожа [A14]. Рисунок основан на медицинских иллюстрациях Патрика Дж. Линча и К. Карла Джаффе

форму эллипсоида (рис. 1.9б). Выделяем все грани объекта и подразделяем выбранные грани, что увеличивает количество граней. Включаем пропорциональный режим редактирования (Proportional editing mode), который позволяет преобразовывать поверхности с использованием выдавливания, выбираем тип сглаживания (Smooth). Отмечаем нужную вершину и вытягиваем небольшого размера часть поверхности в направлении, ортогональном поверхности. При необходимости можно менять радиус выдавливания. Такие манипуляции производим по всей поверхности объекта (рис. 1.9в).

В женской молочной железе количество молочных долей варьируется между 15 и 24, что зависит от множества физиологических факторов. Зададим для нашей модели количество долей равное 15. Поэтому те манипуляции, которые мы производили в начале для одной доли выполняем и для остальных. Для экономии времени копируем получившуюся первую долю несколько раз

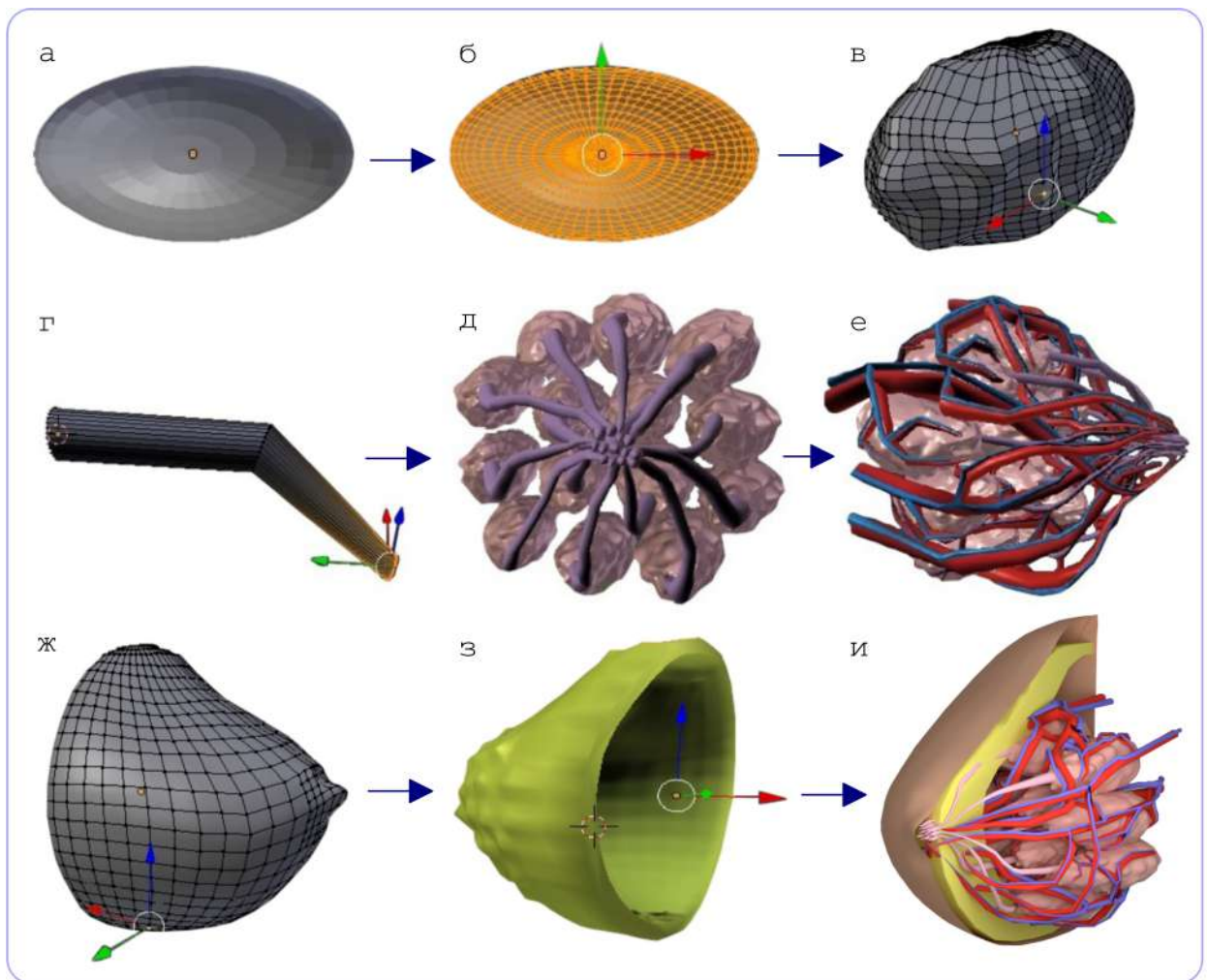


Рисунок 1.9 — Процедура построения 3D-модели различных биоконпонент молочной железы в Blender: этапы построения модели одной доли молочной железы (а–в), системы млечного синуса и долей молочной железы (г–д), кровотоков, включая артерии (красный) и вены (синий) (е), кожи (ж), подкожно-жировой клетчатки (з), разрез итоговой 3D-модели груди с текстурами (и) [A1]

и каждую последующую модернизируем, так как доли между собой различны по форме и размеру.

Для создания модели кровотоков создаем базовый примитив (Circle), который будет описывать форму будущего объекта. Переходим в режим редактирования, выделяем все точки окружности и начинаем экструдировать в нужном направлении средствами Blender, изменяя направления и ориентации в пространстве, поскольку сосуды от грудины к соску сужаются, то необходимо применять масштабирование. При конечном сужении закрываем сосуд (рис. 1.9г).

Молочные протоки отличаются от артерий наличием млечных синусов (уплотнений ближе к соску). Поэтому для их конструирования необходимо также масштабировать, и поочередно сужая и расширяя проток (рис. 1.9д).

Создаем 4 главные артерии со стороны руки и 4 артерии со стороны грудины. Каждая из артерий обвивает молочную дольку и разветвляется.

Вены сопровождают одноименные артерии и располагаются близко к артериям, с существенно меньшей толщиной (рис. 1.9е).

Создаем базовый примитив (UVSphere), который описывает форму будущей модели груди (рис. 1.9ж). Выделяем все грани и подразделяем их – количество граней увеличивается. Включаем пропорциональный режим редактирования (Proportional editing mode), который позволяет преобразовывать поверхности с использованием выдавливания, выбираем тип сглаживания (Smooth). Отмечаем нужную вершину и, нажав правую кнопку мыши, вытягиваем небольшого размера часть поверхности в направлении, ортогональном поверхности. С помощью скролла мыши можно менять радиус выдавливания. Такие манипуляции производим по всей поверхности объекта до реализации нужной формы груди.

Модель жировой ткани конструируется аналогично модели груди, путем дублирования модели груди, масштабирования и соединения полигонально между дубликатами (рис. 1.9з).

Для наглядности представления модели для каждого объекта было произведено текстурирование, которое имеет значение только для визуализации (рис. 1.9и). В результате имеем базовую геометрическую модель молочной железы со сложной и реалистичной внутренней структурой, параметры которой можем менять, рассматривая статистические наборы моделей.

Таким образом, мы имеем базовую геометрическую модель груди со сложной и реалистичной внутренней структурой, которая определяется следующим набором параметров:

$$\vec{G} = \left\{ g_1^{(1)}, g_2^{(1)}, \dots, g_{k_1}^{(1)}, g_1^{(2)}, g_2^{(2)}, \dots, g_{k_2}^{(2)}, \dots, g_1^{(K)}, g_2^{(K)}, \dots, g_{k_K}^{(K)} \right\}, \quad (1.18)$$

где $g_j^{(i)}$ – это j -я геометрическая характеристика (размеры, координаты, углы ориентации) i -го объекта, количество параметров k_i различно для разных биологических компонентов, а K – общее количество объектов, образующих модель груди. Некоторая базовая модель описывается вектором $\vec{G}_0 = \left\{ (g_j^{(i)})_0 \right\}$, определяющим средние геометрические характеристики. Каждый геометрический

параметр имеет естественную вариативность в пределах $\pm \delta g_{j \max}^{(i)}$:

$$(g_j^{(i)})_0 - \delta g_{j \max}^{(i)} \leq g_j^{(i)} \leq (g_j^{(i)})_0 + \delta g_{j \max}^{(i)}, \quad (1.19)$$

где $\delta g_{j \max}^{(i)}$ согласовывается с экспертом в области анатомии. Выбираем определенные значения параметров

$$g_j^{(i)} = (g_j^{(i)})_0 + \delta g_{j \max}^{(i)} \cdot \xi, \quad (1.20)$$

где $\xi \in [-1; 1]$ случайное нормальное число.

Результатом такой процедуры являются наборы геометрических моделей с различной внутренней структурой \vec{G}_m ($m = 1, \dots, M$), количество которых $M = 600$. Реалистичная внутренняя структура молочной железы используется в численных моделях динамики тепловых и радиационных полей.

1.4 Основные результаты первой главы

Полученные в рамках выполнения первой главы результаты:

- Описаны методы математического моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях, которые основаны на описании динамики переноса тепла и вычисления пространственного распределения электромагнитного поля в микроволновом диапазоне. Такие модели должны учитывать сложное пространственное строение биологических тканей, которые состоят из нескольких компонент, каждая из которых характеризуется своим набором термодинамических и электромагнитных характеристик.
- Проведен обзор и выделены перспективы практического применения современных методов измерения глубинной температуры биологических тканей на основе микроволновой радиотермометрии. Идея использования собственного микроволнового излучения внутренних областей биотканей для медицинской диагностики развивается уже много десятилетий. В последние годы появление массовых микроволновых радиотермометров (прежде всего отечественных) и развитие математических методов анализа термометрических данных дало толчок для разработки методик медицинской диагностики различных заболеваний широкого круга органов, когда локальные температурные изменения из-за воспалительных процессов удается фиксировать на ранних стадиях.

Анализ достоинств и недостатков РТМ диагностики позволяет считать, что ее эффективность достигается только при проведении скрининга, который за счет преимуществ РТМ мог бы являться основой обследования на ранних стадиях заболевания. Ключевой проблемой, например, в случае онкологии молочной железы, является необходимость обнаружения опухоли как можно меньшего размера. Поэтому для развития РТМ скрининга необходимо определить пределы применимости РТМ метода для обнаружения рака молочной железы, что рассмотрено в главе 4. Отметим также, что применение радиотермометрии не ограничивается только задачами диагностики заболеваний. Новые дополнительные области применения связаны с необходимостью контроля внутренней температуры, например, при микроволновой абляции, во время хирургических процедур и др.

- В данной диссертации, вместо традиционно используемой многослойной модели молочной железы, предлагается перейти на полностью трехмерную многокомпонентную модель биоткани, в которой каждая компонента характеризуется своим набором физических параметров, и геометрические характеристики этих биоконтакт должны быть максимально реалистичными. В главе предложен и реализован итерационный метод построения 3D-моделей сложной внутренней структуры биологических тканей на примере прежде всего молочной железы, а также нижних конечностей (голени) и головного мозга (см. подробнее параграф 3.6). Такие 3D-модели, основанные на геометрическом моделировании в САПР или системах трехмерной компьютерной графики типа Blender, лежат в основе построения численных сеток и моделей для расчета динамики тепла и распределений электрического поля, чему посвящены следующие главы. Созданный генератор 3D-моделей биоткани позволяет строить большие наборы таких моделей, которые различаются своими геометрическими и физическими характеристиками компонент в пределах естественной вариативности.

Глава 2. Разработка программного обеспечения для моделирования физических процессов, лежащих в основе метода радиотермометрии

Новизна нашего подхода для моделирования работы РТМ-прибора основана на проведении больших серий вычислительных экспериментов, учитывающих многокомпонентные свойства биологических тканей и их сложную пространственную структуру. Ранее источники тепла, связанные с кровотоком, рассматривались в капиллярном приближении, когда тепловыделение равномерно распределяется по объему ткани [30]. Наша модель содержит разветвленную систему кровеносных сосудов разного диаметра и тепловыделение существенно неоднородно.

Сложная пространственная структура молочной железы и мелкомасштабная неоднородность (рис. 2.1) требуют использования неструктурированных численных сеток для расчета электрических и температурных полей. Типичные размеры численных ячеек составляют примерно 0.02–0.1 мм [A9], и тестирование показывает, что этого достаточно.

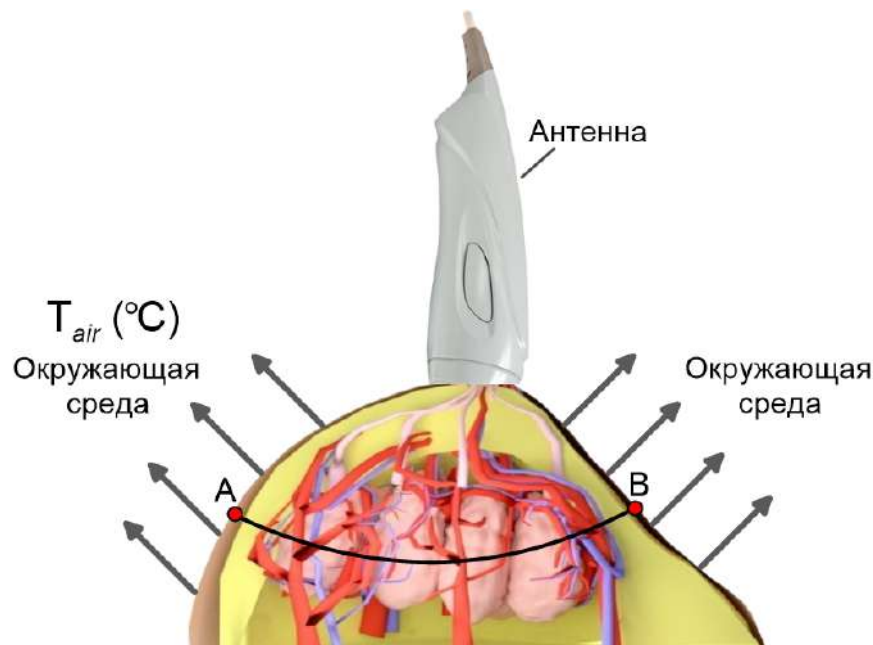


Рисунок 2.1 — Общая схема используемой модели [A1]

Для моделирования тепловых и электромагнитных полей в биологических тканях возможно применять ряд вычислительных методов, показавших свою эффективность для решения подобного рода задач.

В методе конечных разностей (МКР) объект моделирования представляется в виде совокупности узлов. В математической модели на основе дифференциального уравнения производные записываются как конечно-разностные аналоги. Полученная система линейных алгебраических уравнений вместе с разностными аналогами граничных условий решается численными методами с использованием вычислительных устройств [131; 132]. Достоинствами МКР являются: высокая эффективность и простота реализации, а также наглядность процедуры дискретизации области решения, дающая возможность построения схем относительно высокого порядка точности. Эти достоинства реализуются лишь при использовании достаточно регулярной пространственной сетки с плавно меняющимися размерами ячеек. Как следствие, подавляющее большинство приложений МКР ограничено случаями сравнительно простых по геометрии расчетных областей [133]. Так, например, в работе [134] исследуется устойчивость и сходимость неявной конечно-разностной схемы применительно к модели биотеплообмена типа Пеннеса с эффектом одежды в граничных узлах.

Метод конечных элементов (МКЭ) основан на идеях дискретизации исследуемого объекта на конечное множество элементов и кусочно-элементной аппроксимации исследуемых функций [135]. Конечные элементы могут иметь разную форму и разный размер. В результате дискретизации объекта создается сетка из границ элементов. Пересечение этих границ образует узлы. Дополнительные точки привязки могут быть созданы на границах и внутри элементов. Совокупность всех конечных элементов и узлов является основой конечно-элементной модели. В каждом из элементов произвольно выбирается тип аппроксимирующей функции. Вне своего элемента аппроксимирующая функция равна нулю. Значения функций в узлах (на границах элементов) являются решением задачи и заранее неизвестны. Коэффициенты аппроксимирующих функций ищутся из условия равенства значений соседних функций на границах между элементами (в узлах). Затем эти коэффициенты выражаются в терминах значений функций в узлах элементов [136–138].

Метод Монте-Карло применяется для решения задач прямого переноса тепла в биотканях, которые часто встречаются при планировании лечения рака с применением гипертермии. Гипертермия – это вид лечения рака, при котором раковые клетки подвергаются воздействию высоких температур (до 44-45 °С). По данным исследований известно, что высокие температуры могут повредить и уничтожить клетки рака с помощью локализованного и концентрированного

источника тепла. Убивая раковые клетки и повреждая белки и структуры внутри клеток, гипертермия может уменьшить опухоли, практически не повреждая здоровые ткани [139]. Довольно часто данный метод применяется для моделирование термического повреждения живых биологических тканей под действием лазерного излучения [140].

Для решения задачи теплообмена в биологических тканях воспользуемся двумя методами: методом конечных элементов и лагранжевым методом для численного интегрирования уравнения теплопроводности, описанным в п. 1.1.1. Основные результаты второй главы опубликованы в [A1; A8; A11; A17; A25; A31; A32].

2.1 Программное обеспечение для моделирования тепловых и радиационных полей: Comsol MultiPhysics и CST MicroWave Studio

Для моделирования физических процессов применяются системы автоматизированного проектирования (CAD) и системы автоматизированного инженерного анализа (CAE). Рассмотрим пакеты Comsol MultiPhysics и CST MicroWave Studio применительно к моделированию физических процессов в биологических тканях.

2.1.1 Особенности используемых численных методов

В среде COMSOL Multiphysics для нахождения решения уравнения теплопроводности внутри моделируемой области используется метод конечных элементов. Основные механизмы теплопередачи (проводимость, конвекция, излучение) реализованы в Heat Transfer Module, в основе которого лежит стандартный метод конечных элементов, основной идеей которого является минимизация некоторого функционала вариационной задачи на множестве кусочно-непрерывных функций, каждая из которых, в свою очередь, определена на конечном числе элементов, являющихся подобластями исходной геометрии. В COMSOL Multiphysics для вычислений используем тетраэдрическую конечно-элементную сетку, которая разбивает некоторую область с учетом пространственной неоднородности таким образом, что плотность элементов в зонах с мелкомасштабной структурой выше, чем в других. Для валидации расчеты проводились на сетке многоугольников, особого разбиения вблизи границ расчетной области и др. Сходимость решения в COMSOL Multiphysics улучшается

с уменьшением размеров конечных элементов. Непосредственно для вычислений используется решатель, некорректная настройка которого может приводить к существенным вычислительным ошибкам. В среде COMSOL Multiphysics реализованы два основных типа решателей: для стационарных процессов, для переходных процессов. Также одним из режимов решателя является выбор линейной или нелинейной задачи. Основные ресурсы времени тратятся на решение системы линейных уравнений, для которого реализованы следующие численные методы: MUMPS (для решения параллельных разреженных матриц), PARDISO (для решения больших разреженных симметричных и несимметричных систем), SPOOLES (для решения систем общего вида $Ax = B$). При этом в COMSOL Multiphysics возможны ошибки, к числу самых распространенных относятся: не определены все начальные условия задачи, нарушены критерии сходимости численного решения, недостаточный объем оперативной памяти. Вторая проблема решается корректировкой параметров решателя, третий тип ошибок устраняется путем «огрубления» расчетной сетки.

В программном пакете CST MicroWave Studio для моделирования электромагнитных полей применяется метод конечного интегрирования, представляющий собой последовательную схему дискретизации уравнений Максвелла в интегральной форме. Данный метод применим во всем частотном диапазоне.

2.1.2 Импортирование 3D модели биоткани в конечно-элементный пакет

И COMSOL Multiphysics и CST MicroWave Studio являются интегрированными платформами для моделирования, поэтому они включают в себя модуль по работе с геометрией. Тем не менее функциональные возможности по созданию объектов со сложной структурой ограничены. Модули интеграции позволяют применять при моделировании другие инженерные и математические программные средства, используемые при разработке устройств и процессов. Для построения начальной геометрии модели использовались внешние программные продукты, в частности, Autodesk Inventor, SOLIDWORKS, PTC, AutoCAD.

Для ПО Autodesk Inventor базирующиеся на функциональности модуля CAD Import файлы, полученные из САПР Inventor, конвертируются в геометрию Parasolid. Если не использовать интерфейс OneWindow, то с этими геометриями можно работать в среде COMSOL Multiphysics. Важным является

то, что liveLink for Inventor дает возможность импортировать файлы САПР в формат Inventor (.ipt и .iam), а также в форматы STEP, JGES, ACIS и Parasolid. В САПР реализована функция автоматического сохранения узлов и ребер из Inventor как части модели COMSOL. Для импорта модели в вычислительную систему используется модуль интеграции. После загрузки геометрии она развертывается в окне по работе с геометрией (рис. 2.2).

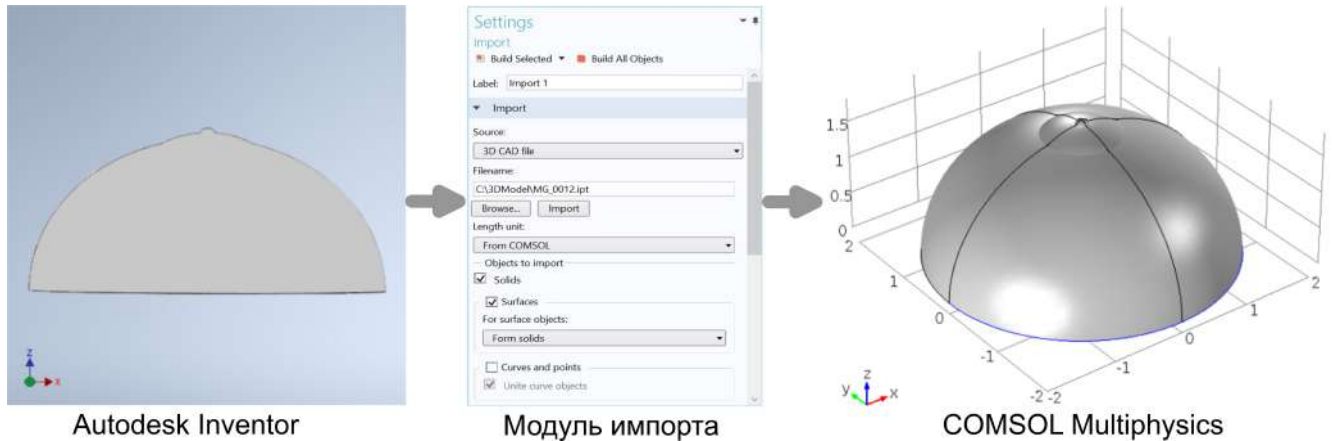


Рисунок 2.2 — Импорт 3D модели из CAD Autodesk Inventor в вычислительную систему COMSOL Multiphysics

Возникают ситуации, при которых из-за сложной геометрической структуры и большого количества мелких деталей САД-модель затруднительно использовать для численного моделирования в силу того, что формируется избыточное число сеточных элементов, что в свою очередь приводит к излишним затратам вычислительных ресурсов.

2.1.3 Вычисления с использованием Open MP

При запуске программного обеспечения Comsol MultiPhysics на многоядерной рабочей станции или ПК для распараллеливания вычислений с совместно используемой памятью применяются все доступные ядра процессора. При моделировании на рабочей станции или вычислительном кластере доступно управление типом распараллеливания и имеется возможность переключаться между режимами распределенной памяти, совместно используемой памяти и гибридным режимом [141].

COMSOL Multiphysics и его модули расширения специально оптимизированы под мультифизические расчёты. Выбор оптимальной параллельной конфигурации зависит от физического интерфейса, количества взаимосвязей

в модели, размера задачи и решателя. Детализированные элементы управления позволяют найти оптимальную параллельную конфигурацию для решения задачи.

2.1.4 Кластерные и гибридные вычисления

Системы для кластерных вычислений становятся все более производительными вследствие использования многоядерных технологий. Распараллеливание для решения задач физического моделирования применяется на нескольких уровнях. В том числе применяется распараллеливание между отдельными узлами, сокетами, ядрами (рис. 2.3). Помимо этого, системы памяти вычислительных станций характеризуются многоуровневой организацией, а их устройство становится все более комплексным и глубоким.

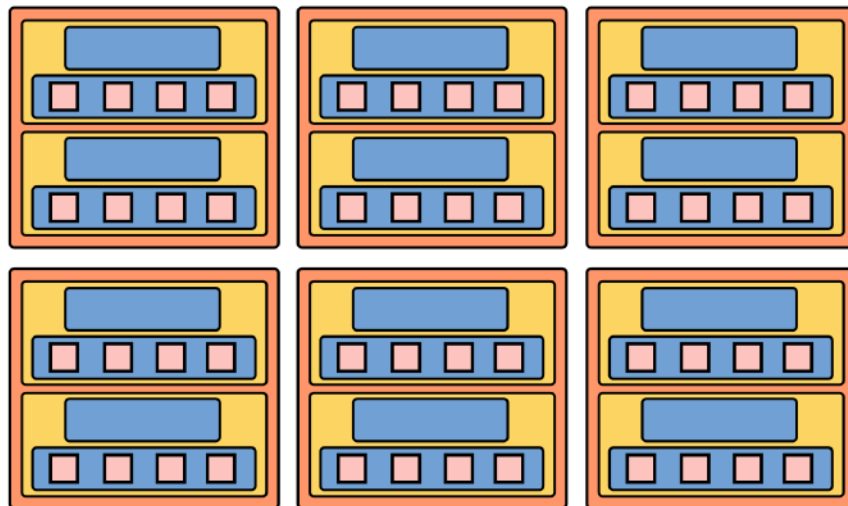


Рисунок 2.3 — Пример используемого вычислительного кластера с тремя узлами общей памяти, двумя сокетами, содержащими 4-х ядерный процессор на каждый, и локальными блоками памяти для 6 MPI процессов

Вычислительный кластер является системой с распределенной памятью, взаимодействие между узлами которой производится посредством передачи данных. В системах с распределенной памятью стандартом является MPI – message passing interface (интерфейс передачи сообщений). Отметим, что при численном моделировании на многоядерных системах возникают ограничения, связанные со скоростью передачи больших объемов данных, чтобы загрузить вычислениями все ядра системы.

В COMSOL Multiphysics реализован параллельный гибридный режим, в котором можно настраивать количество используемых процессов и потоков.

2.2 Численные методы решения задач моделирования физических процессов в биологических тканях

В данном параграфе подробно рассмотрим основные численные методы, которые применяются в диссертационной работе для моделирования физических процессов в биологических тканях.

2.2.1 Метод конечных элементов

Метод конечных элементов – это численный метод решения дифференциальных уравнений в частных производных [136], а также интегральных уравнений, применяемый для решения широкого класса задач математического моделирования.

Генератор сеток. Во многом от качества построенной сетки зависит адекватность и точность компьютерных вычислений с использованием метода конечных элементов. Поэтому к сеткам предъявляются строгие требования. Построенная сетка должна полностью соответствовать геометрии, а ее элементы должны иметь наиболее оптимальный размер и форму. Достижение максимального равенства сторон и углов соседних конечных элементов дает высокие шансы на хорошую сходимость решения и получение правильных и точных результатов. Кроме того, в узких областях генератор сетки должен создавать довольно маленькие конечные элементы, и, соответственно, в свободных областях – большие, что не должно влиять на сходимость. Генератор должен автоматически создавать сетку и работать для всех типов геометрии.

Большинство генераторов тетраэдрической сетки попадают в одну из трех категорий:

– Генераторы, основанные на методе продвигающегося фронта, которые последовательно заполняют область тетраэдрическими элементами, начиная с границы геометрии.

– Генераторы на основе октантов, которые сначала разбивают область на октанты, а затем каждый из них делится на тетраэдры.

– Генераторы, основанные на алгоритмах Делоне, которые обеспечивают тетраэдрализацию Делоне в определенной области и обладают рядом важных математических свойств.

Для решаемой задачи важно построение неструктурированной сетки в силу сложной геометрии объекта моделирования, поэтому тетраэдрические сетки

(рис. 2.4а) имеют ряд решающих преимуществ перед гексаэдрическими (рис. 2.4б) для учета формы неоднородностей биологических тканей. Для построения конечно-элементной сетки в работе использовался пакет с открытой лицензией Netgen.

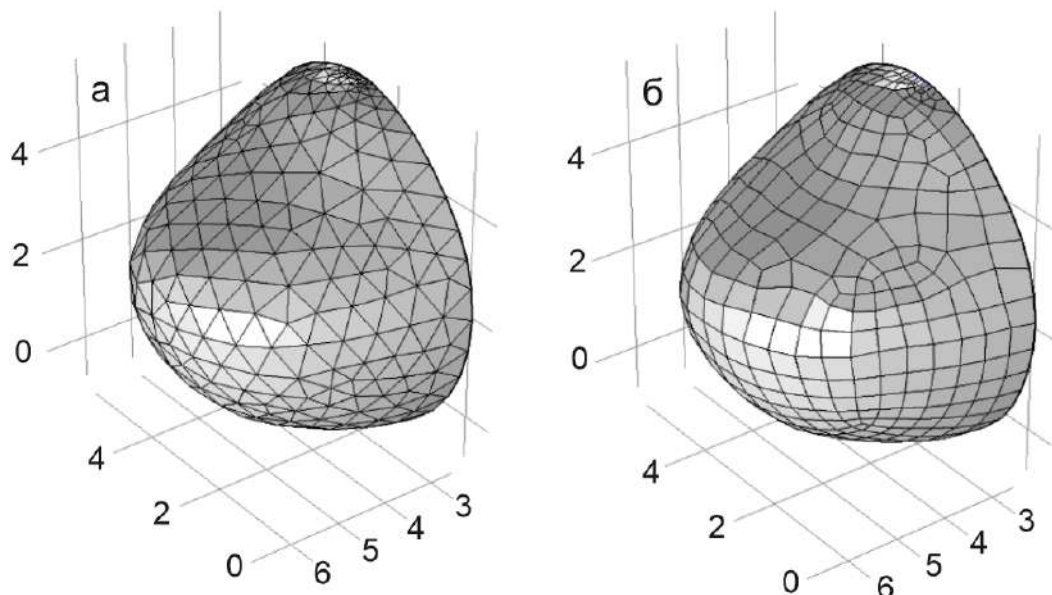


Рисунок 2.4 — Варианты конечно-элементных сеток для 3D модели молочной железы: тетраэдрическая (а) и гексаэдрическая (б)

Алгоритм для построения неструктурированных конечно-элементных сеток. Для построения вычислительной сетки будем использовать метод на основе алгоритмов Делоне. Перечислим основные этапы, необходимые для построения исходной расчетной сетки:

1-й этап: создание сетки на границе модели. На этом этапе производится подбор размера элемента сетки в соответствии с криволинейными границами, а также с расстоянием между гранями и поверхностями.

2-й этап: создание тетраэдрализации Делоне на основе узловых точек граничной сетки, в результате чего мы получаем выпуклую оболочку множества данных точек.

3-й этап: согласование тетраэдрализации Делоне и граничной сетки.

4-й этап: детализация и измельчение тетраэдрализации, совпадающей с границами, путём добавления в модель внутренних точек.

5-й этап: повышение качества неструктурированной тетраэдрической сетки.

Выполнение всех этапов осуществляется в программном режиме с промежуточным контролем результатов.

Построение аппроксимирующих функций. Метод конечных элементов используется для расчета пространственного распределения термодинамической температуры. Находим решение задачи в виде разложения по системе базисных функций $\{\gamma_j\}_{j=1}^{N_f}$, где N_f – количество таких функций.

$$T(\vec{r}, t) = \sum_{j=1}^{N_f} T_j(t) \gamma_j(\vec{r}). \quad (2.1)$$

После преобразований, из уравнения 2.1 получаем систему дифференциальных уравнений

$$\sum_{j=1}^N \left(\frac{\partial T_j}{\partial t} \int_{V_0} \rho(\vec{r}) C(\vec{r}) \gamma_i \gamma_j dV + T_j \int_{V_0} \lambda(\vec{r}) \nabla \gamma_i \cdot \nabla \gamma_j dV \right) - \int_{V_0} Q_k \gamma_i dV = 0, \quad (2.2)$$

$i = 1, \dots, N_f$, или в матричной форме

$$[K] \frac{\partial}{\partial t} \{T\} + [M] \{T\} = \{P\}, \quad (2.3)$$

где $K_{ij} = \int_{V_0} \rho(\vec{r}) C(\vec{r}) \gamma_i \gamma_j dV$, $M_{ij} = \int_{V_0} \lambda(\vec{r}) \nabla \gamma_i \cdot \nabla \gamma_j dV$ и $P_i = \int_{V_0} Q_k \gamma_i dV$.

В терминологии метода конечных элементов $[M]$ – это матрица жесткости и $[K]$ – матрица демпфирования. На первом этапе область V_0 делится на конечные элементы V_e . После этого в каждом элементе выбираются локальные базисные функции. Неявная схема для этой задачи такова:

$$[K] \frac{\{\hat{T}\} - \{T\}}{\tau} + [M] \{\hat{T}\} = \{P\}. \quad (2.4)$$

Для этой схемы мы используем диагональную матрицу демпфирования. Для получения значений узловых температур на следующем временном слое решаем систему линейных алгебраических уравнений

$$[A] \{\hat{T}\} = \{b\}, \quad (2.5)$$

где

$$[A] = \frac{1}{\tau} [K^{diag}] + [M], \quad \{b\} = \{P\} + \frac{1}{\tau} [K^{diag}] \{T\}, \quad (2.6)$$

где $[K^{diag}]$ – диагональная матрица демпфирования, τ – шаг интегрирования по времени.

Если на части границы области задано граничное условие первого рода, то температура на соответствующих сторонах определяется уравнением $\hat{T}_i = T_1(\vec{r}, t)$. В качестве конечных элементов мы использовали сетку из тетраэдров.

2.2.2 Лагранжев метод для численного интегрирования уравнения теплопроводности и тестовые расчеты

В вычислениях с использованием данного метода чаще всего в роли функции ядра W используются гауссова функция или кубический сплайн. В данной работе в численных расчетах в качестве функции ядра будем использовать кубический сплайн [142], который в некоторой степени позволяет экономить вычислительные ресурсы в силу того, что влияние частиц, находящихся на расстоянии большем чем две сглаженные длины не учитывается. Ядро сглаживания имеет вид:

$$W_{ij} = \begin{cases} (1 - 1.5\eta^2 + 0.75\eta^3)/\Phi & \text{для } 0 \leq \eta < 1, \\ 0.25(2 - \eta)^3/\Phi & \text{для } 1 \leq \eta < 2, \\ 0 & \text{для } 2 \leq \eta, \end{cases} \quad (2.7)$$

где $\eta = \frac{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}{h}$, $\Phi = 1.5\chi$ для одномерной геометрии, $\Phi = 0.7\pi\chi^2$ для двумерной геометрии, $\Phi = \pi\chi^3$ для трехмерной постановки задачи, где χ – длина сглаживания. На рисунке 2.5а показана как сглаживающая функция (2.7), так и ее производная (рис. 2.5б).

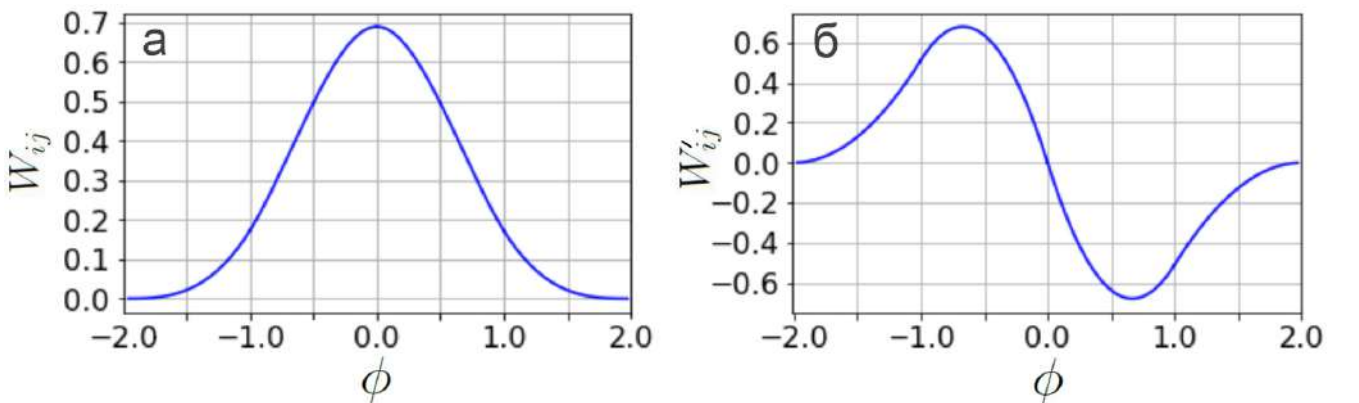


Рисунок 2.5 — Сглаживающая функция W_{ij} (а), производная функции W_{ij} (б)

Проведем расчеты с использованием SPH аппроксимации уравнения теплопроводности (1.8) и сравнительный анализ на основе точного решения.

Классический тест – задача о распределении температуры в однородном одномерном стержне. Используем метод численного тестирования на классической задаче, имеющей точное аналитическое решение. Зададим число частиц $N=10$, $N=100$, $N=200$, $N=300$, $N=400$ и начальные условия: длина стержня $L = 0.1$ м, теплофизические свойства материала соответствуют кожной ткани человека (см. таблицу 1), на краях – граничные условия Дирихле, где температура на левой границе $T_{left}=20$ °С, на правой границе $T_{right}=37$ °С, исходная температура стержня $T=37$ °С.

Таблица 1 — Теплофизические свойства биологических тканей человека

	Кожа	Жировая ткань	Молочные доли	Кровотоки	Мышцы
Теплопроводность					
λ , Вт/(м · К)	0.3 [143]	0.3 [144]	0.48 [145]	0.48 [146]	0.5 [147]
Теплоемкость					
C , Дж/(кг · К)	3770 [148]	2674 [27]	3770 [149]	3840 [150]	3800 [147]
Плотность					
ρ , кг/м ³	1200 [151]	930 [152]	1050 [149]	1060 [153]	1085 [147]

Результаты вычислительного эксперимента приведены на рисунке 2.6. Показана корректная эволюция температурного профиля в одномерном стержне до его выхода на стационарное распределение. При количестве частиц $N = 100$ результаты тестовых расчетов в высокой степени согласуются с аналитическим решением данной задачи. Абсолютная вычислительная ошибка уменьшается по мере увеличения числа частиц в стержне: при $N = 400$ порядок абсолютной погрешности 10^{-3} .

Рассмотрим задачу о распаде температурного разрыва для тестирования SPH-аппроксимации. Расчетный интервал длиной в 0.1 м состоит из двух различных материалов, контактирующих в центре данного отрезка. Чтобы исследовать применение данного численного метода к задачам моделирования биологических тканей, используем их основные теплофизические свойства, приведенные в таблице 1. Левая и правая границы интервала примем теплоизолированными и поток тепла через них отсутствует. Подобный тест описан в [154] для других типов веществ.

Проведем расчеты для четырех пар контактирующих материалов: жировая ткань – жировая ткань, жировая ткань – мышцы, жировая ткань – кожа, жировая ткань – воздух, параметры для воздуха: $\lambda=2.3$ Вт/(м · К), $C=5.2$

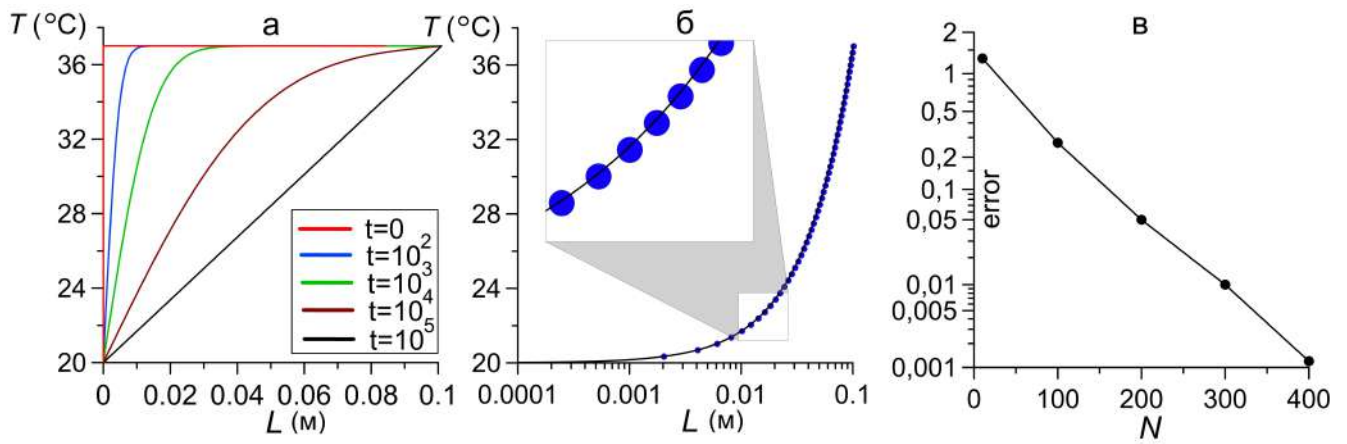


Рисунок 2.6 — Эволюция температурного профиля (а). Сравнение результатов численного эксперимента (синие точки) с аналитическим решением (сплошная линия) (б) — на врезке показан участок зависимости крупным планом. Зависимость абсолютной вычислительной ошибки от количества расчетных частиц N (в) [A8]

Дж/(кг · К), $\rho=3.75 \cdot 10^{-3}$ кг/м³. Результаты вычислений приведены на рисунке 2.7.

Полученное решение на качественном уровне точно отражает как форму температурного профиля, так и его эволюцию. Для случая контакта двух одинаковых типов тканей профиль температуры имеет неразрывные первую и вторую производные (рис. 2.7а). Отдельный интерес представляет описание случая контакта тканей с отличающимися теплофизическими свойствами. Метод позволяет эффективно моделировать такие ситуации (рис. 2.7б-г).

Применим рассматриваемый метод к моделированию многокомпонентной биологической ткани на примере молочной железы. Для решения задачи теплопереноса в биологической ткани воспользуемся соотношением (1.8). В данной постановке будем использовать пять типов биологических тканей, приведенных в таблице 1. В качестве исходной геометрии используем 3D модель, построенную в §1.3.3. Зададим равномерное начальное распределение частиц $N = 2^{20}$, для наглядности продемонстрируем распределение частиц при $N = 2^{10}$ (рис. 2.8а). Температура на граничном слое $T_{boundary}=20^\circ\text{C}$, температура внутренних тканей $T=37^\circ\text{C}$, расчетный интервал времени $t=30$ мин. Полученное распределение термодинамической температуры в молочной железе показано на рисунке 2.8б. Таким образом продемонстрирована возможность применения лагранжева метода для моделирования тепловых процессов в биологических тканях произвольной формы на примере молочной железы.

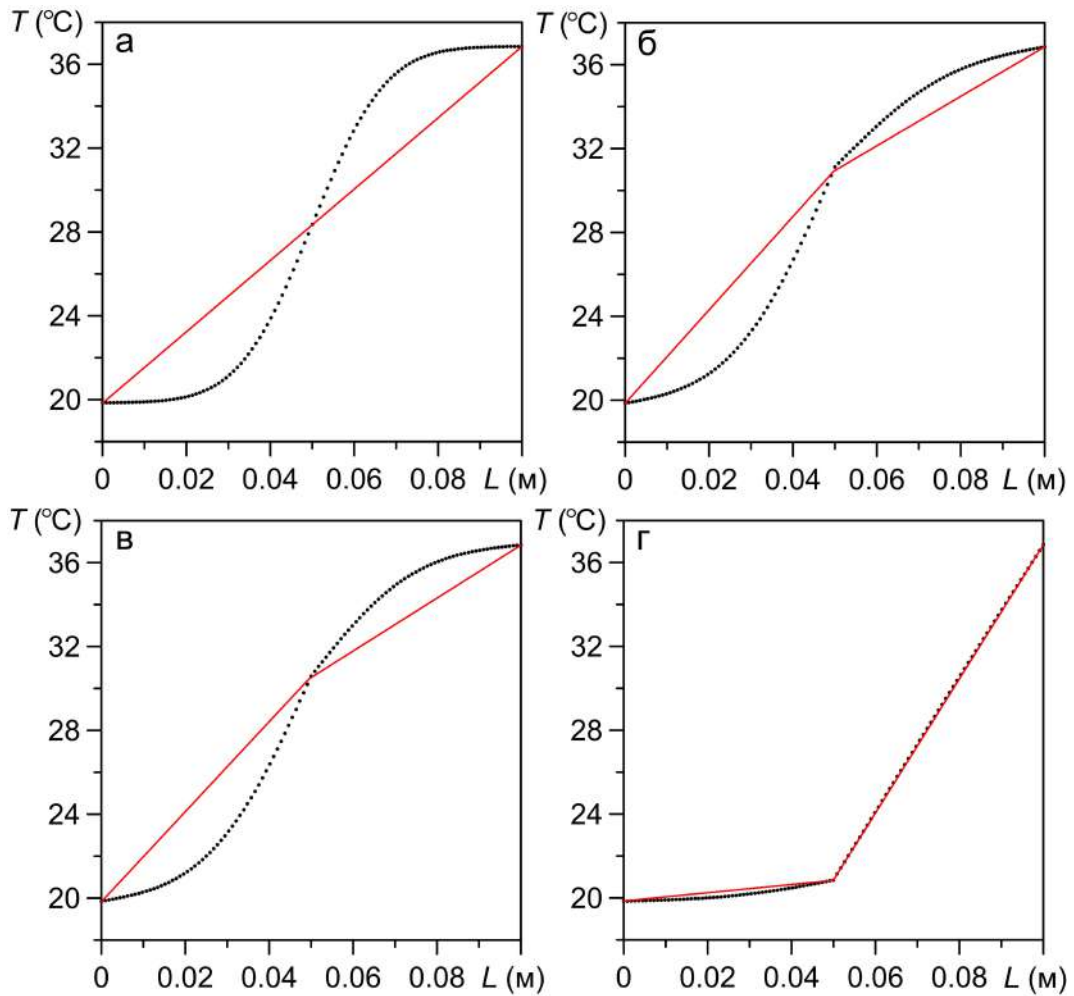


Рисунок 2.7 — Профиль температуры при распаде температурного разрыва в момент времени $t = 1000$ с (черные точки) и для стационарного решения (красная линия) в жировой ткани – жировой ткани (а), жировой ткани – мышцах (б), жировой ткани – коже (в), жировой ткани – воздухе (г)

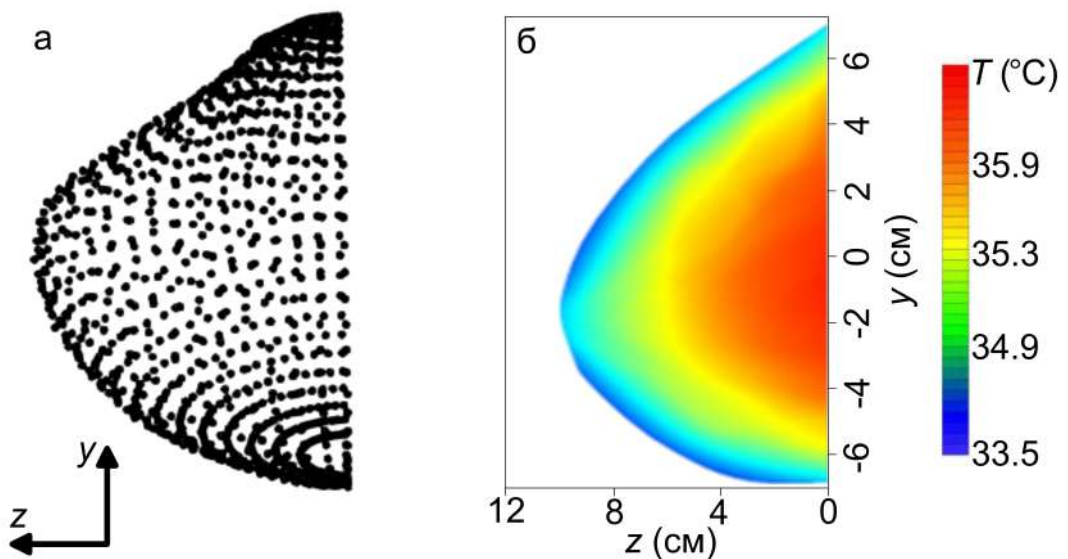


Рисунок 2.8 — Распределение частиц в модели молочной железы (а). Распределение термодинамической температуры (б) [A8]

Стоит выделить недостатки метода SPH для решения задачи теплопроводности в биологических тканях:

- требуется большое количество частиц $\sim 10^9$ для учета мелкомасштабных особенностей структуры исследуемого объекта;
- необходимость подбора длины сглаживания, исходя из конкретной задачи, что затрудняется фактором высокой неопределенности при моделировании живых объектов;
- сложный учет граничных условий для описания взаимодействия биоткани с окружающей средой.

Метод SPH получил широкое распространение в задачах моделирования жидкости, астрофизике. В данной же работе продемонстрирован весьма оригинальный подход по применению данного метода к моделированию тепловых процессов в биотканях человека и видится достаточно перспективным его развитие в данном направлении.

2.2.3 Метод конечных разностей для решения системы уравнений Максвелла

Рассмотрим систему уравнений (1.11) во временной области. Для тестирования решим задачу для прямоугольной системы координат. Дискретизируем пространство и время. Обозначим точку пространства как $(i, j, k) = (i \cdot \Delta x, j \cdot \Delta y, k \cdot \Delta z)$, тогда, например, для вектора напряженности электрического поля в любой точке пространства и времени можем записать

$$E(i\Delta x, j\Delta y, k\Delta z; n\Delta t) = E^n(i, j, k).$$

Применив конечно-разностную аппроксимацию для уравнений (1.11), получим

$$\frac{B_x^{n+1/2}(x_i, y_j, z_{k+1/2}) - B_x^{n-1/2}(x_i, y_j, z_{k+1/2})}{\Delta t} = \quad (2.8)$$

$$= \frac{E_y^n(x_i, y_j, z_{k+1}) - E_y^n(x_i, y_j, z_k)}{\Delta z} - \frac{E_z^n(x_i, y_{j+1}, z_k) - E_z^n(x_i, y_j, z_k)}{\Delta y},$$

$$\frac{D_x^n(x_{i+1/2}, y_j, z_k) - D_x^{n-1}(x_{i+1/2}, y_j, z_k)}{\Delta t} = \quad (2.9)$$

$$= \frac{H_z^{n-1/2}(x_{i+1/2}, y_{j+1/2}, z_k) - H_z^{n-1/2}(x_{i+1/2}, y_{j-1/2}, z_k)}{\Delta y}$$

$$\begin{aligned}
& - \frac{H_y^{n-1/2}(x_{i+1/2}, y_j, z_{k+1/2}) - H_y^{n-1/2}(x_{i+1/2}, y_j, z_{k-1/2})}{\Delta z}, \\
& \frac{B_y^{n+1/2}(x_{i+1/2}, y_j, z_{k+1/2}) - B_y^{n-1/2}(x_{i+1/2}, y_j, z_{k+1/2})}{\Delta t} = \\
& = - \frac{E_x^n(x_{i+1/2}, y_j, z_{k+1}) - E_x^n(x_{i+1/2}, y_j, z_k)}{\Delta z} + \\
& + \frac{E_z^n(x_{i+1}, y_j, z_{k+1/2}) - E_z^n(x_i, y_j, z_{k+1/2})}{\Delta x}.
\end{aligned} \tag{2.10}$$

Остальные уравнения, содержащие слагаемые $\partial B_z/\partial t$, $\partial D_y/\partial t$, $\partial D_z/\partial t$, аппроксимируются аналогичными конечно-разностными выражениями. На величины Δt , Δx , Δy и Δz накладываются стандартные ограничения, связанные с устойчивостью явной численной схемы

$$\sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2} > c_{\max} \Delta t, \tag{2.11}$$

где c_{\max} — максимальное значение скорости света в объеме V_b (в качестве c_{\max} удобно выбрать скорость света в вакууме) [A14].

Величина компонент поля на каждом временном шаге находятся по значениям на предыдущих шагах. Данный итерационный процесс лежит в основе расчета данного метода [A12].

2.3 Проектирование и разработка программного комплекса для моделирования работы антенны для радиотермометрических измерений в многокомпонентных биологических тканях

Программный комплекс предназначен для расчета пространственного распределения электромагнитного поля в многокомпонентных биологических тканях с мелкомасштабной структурой. Одним из важнейших этапов жизненного цикла ПО является проектирование. С использованием UML нотации была создана информационная модель программного комплекса.

Состоит из двух модулей (рис. 2.9). Первый предназначен для создания численной модели многокомпонентной структуры, описывающей биологическую ткань и задающей набору физических характеристик каждой биоконпоненты. Второй программный модуль позволяет численно интегрировать уравнения Максвелла для построенной неоднородной среды на основе метода конечных разностей во временной области при заданных характеристиках



Рисунок 2.9 — Структура исполняемых файлов программного комплекса «BioRadioMed»

антенны. Программный комплекс предназначен для исследования процесса измерений яркостной температуры внутри биологических тканей со сложной внутренней структурой при наличии опухолей.

Опишем функционал программы с помощью диаграммы прецедентов (рис. 2.10). Выделим одного пользователя, взаимодействующего с данной системой, для которого доступен следующий функционал:

- «импортировать геометрию модели» – позволяет загрузить в вычислительный пакет 3D модель с расширением базирующемся на формате .stl. В данном файле каждому узловому значению сопоставлена метка, определяющая, к какому типу биоткани принадлежит данная область;
- «зафиксировать типы биотканей» – перевод соответствующих меток в структуры данных, определяющие тип биоткани;
- «определить набор физических характеристик биотканей» – каждому типу биоткани сопоставляется вектор физико-химических параметров, включающий такие характеристики как относительную диэлектрическую и магнитную проницаемость среды;
- «ввести начальные условия для антенны» – позволяет ввести данные о диаметре рабочей поверхности антенны-аппликатора, а также ее частоте;
- «задать координаты положения антенны» – позволяет задать координаты центра рабочей области антенны-аппликатора на поверхности биологической ткани. У пользователя имеется возможность генерировать положения антенны согласно методике медицинских измерений;

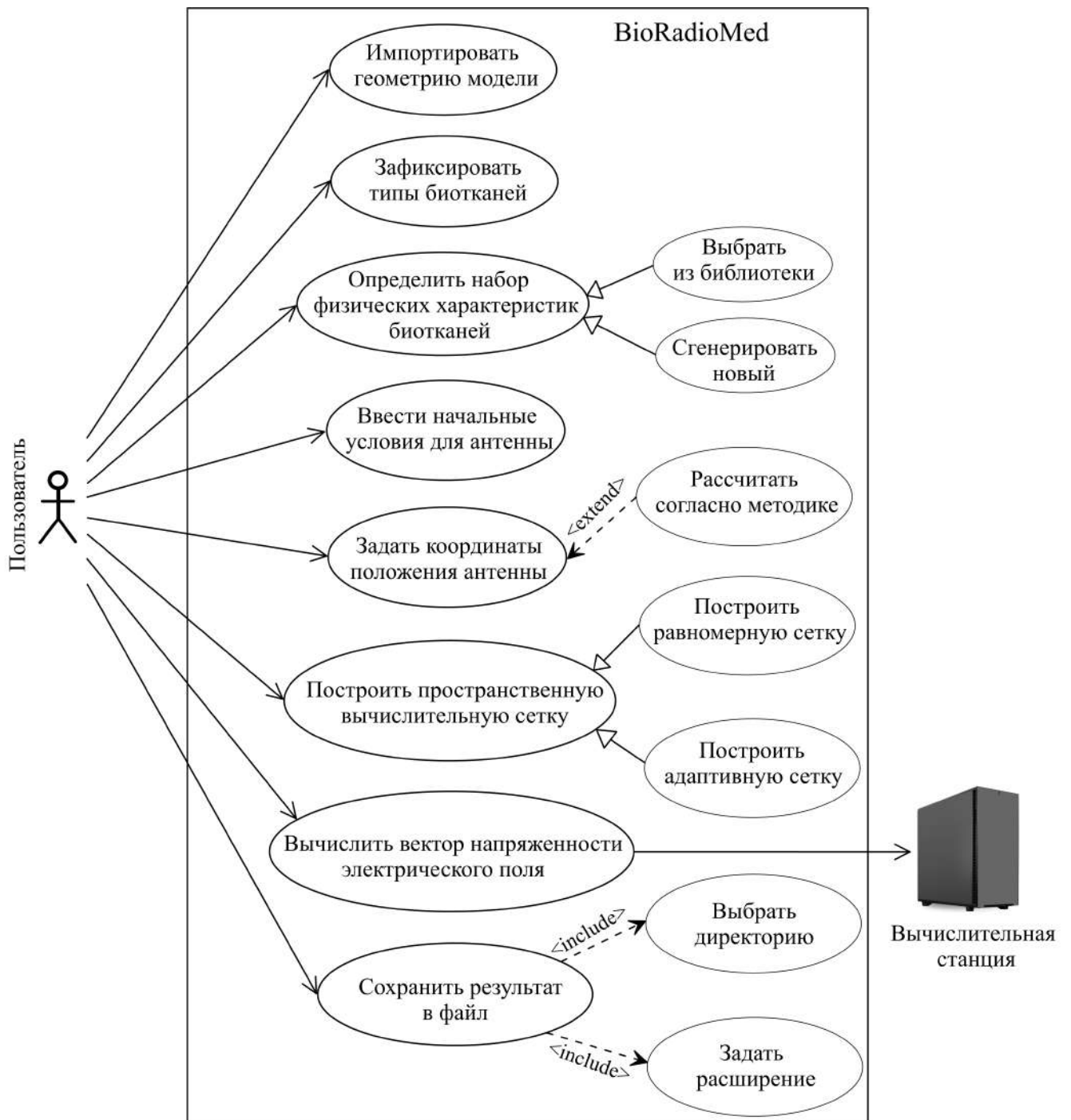


Рисунок 2.10 — Диаграмма прецедентов части программного комплекса для моделирования работы антенны для радиотермометрических измерений в многокомпонентных биологических тканях

- «построить пространственную вычислительную сетку» – позволяет генерировать набор точек, разбивающих область пространства модели на конечное количество численных узлов;
- «вычислить вектор напряженности электрического поля» – дает возможность запустить расчет для численного интегрирования системы уравнений Максвелла в сплошной среде на основе метода конечных разностей, при этом формируется конфигурационный файл, на основе которого вычисления переносятся на специализированную компьютерную станцию;
- «сохранить результат в файл» – сохранение результатов вычислительного эксперимента в файл с определенной структурой, для дальнейшей обработки промежуточных результатов и/или его использования для моделирования яркостной температуры биологических тканей. Данная функция включает в себя выбор расширения файла и директории для его размещения в памяти устройства.

Продемонстрируем общую структуру иерархии классов разработанной системы (рис. 2.11). Одним из основных классов является FDTD, в котором реализуется базовая численная модель для расчета вектора напряженности электрического поля. Класс Geometry содержит ключевые методы по работе с исходной 3D моделью объекта, включая метод импорта, проверки корректности построенной сетки и др. Физические свойства биологических тканей представлены классом Initial. Поля данного класса предоставляют пользователю возможность задавать относительную диэлектрическую проницаемость среды, магнитную проницаемость среды, а методы данного класса определяют способы управления данными параметрами. Для описания пространственного положения антенны-аппликатора на поверхности биологической ткани реализован класс MRTM, который также содержит метод mseq, позволяющий автоматически генерировать координаты размещения антенны, на основе уже существующей схемы измерений. Также одним из элементов программы, отвечающим за объединение части параметров в конфигурационный файл, является класс TBase, который реализован наследником класса General, который в свою очередь и определяет структуру вычислительного конфигурационного файла. Класс AApplicator моделирует ключевые физические свойства антенны микроволнового радиотермометра, такие как диаметр поверхности и частота.

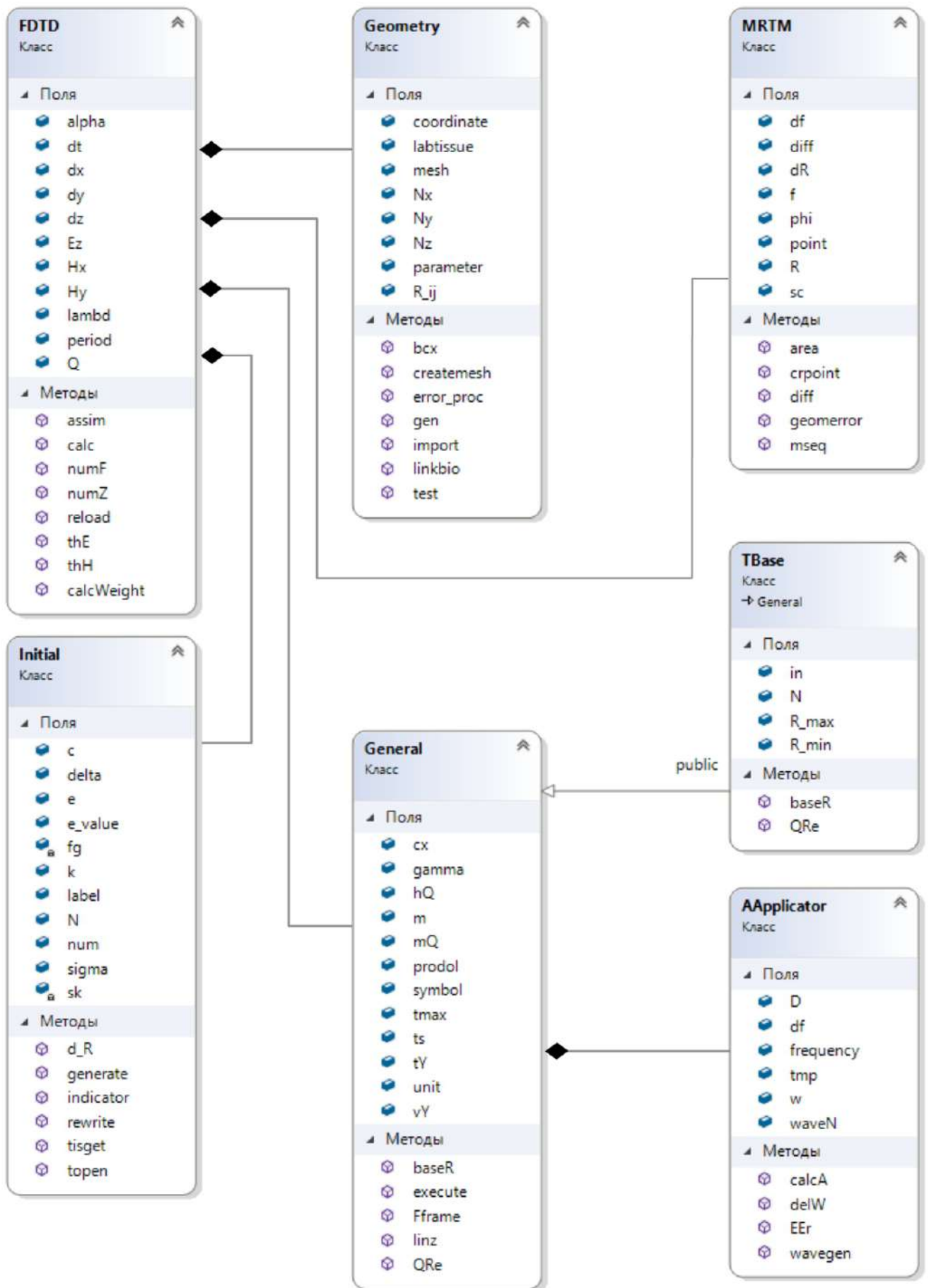


Рисунок 2.11 — Диаграмма классов программного комплекса для моделирования работы антенны для радиотермометрических измерений в многокомпонентных биологических тканях

Блок-схема модуля InitialStructure.exe представлена в Приложении А на рисунке А.1. Блок-схема модуля MaxwellFDTD.exe представлена в Приложении А на рисунке А.2.

Все модули данного программного комплекса реализованы на языке программирования высокого уровня C++. Имеется свидетельство о регистрации данного программного комплекса [A32].

2.4 Проектирование и разработка программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях

Программа предназначена для исследования яркостной температуры в биологических тканях с учетом сильной пространственной неоднородности вектора физико-химических параметров биокомпонент, который определяет пространственно-временную динамику рассчитываемых тепловых полей. В качестве основного метода для вычисления термодинамической температуры используется метод конечных элементов для импортированной тетраэдрической сетки. Коэффициенты системы линейных алгебраических уравнений находят-ся методом прогонки.



Рисунок 2.12 — Структура исполняемых файлов программного комплекса «BioBright»

Данный программный комплекс состоит из двух модулей (рис. 2.12). Первый – Thermodynamic, предназначен для вычисления пространственного распределения термодинамической температуры на основе уравнения теплопроводности для неоднородных биологических тканей. Второй – Brightness, используется для расчета яркостной температуры в рамках схемы медицинских радиотермометрических измерений.

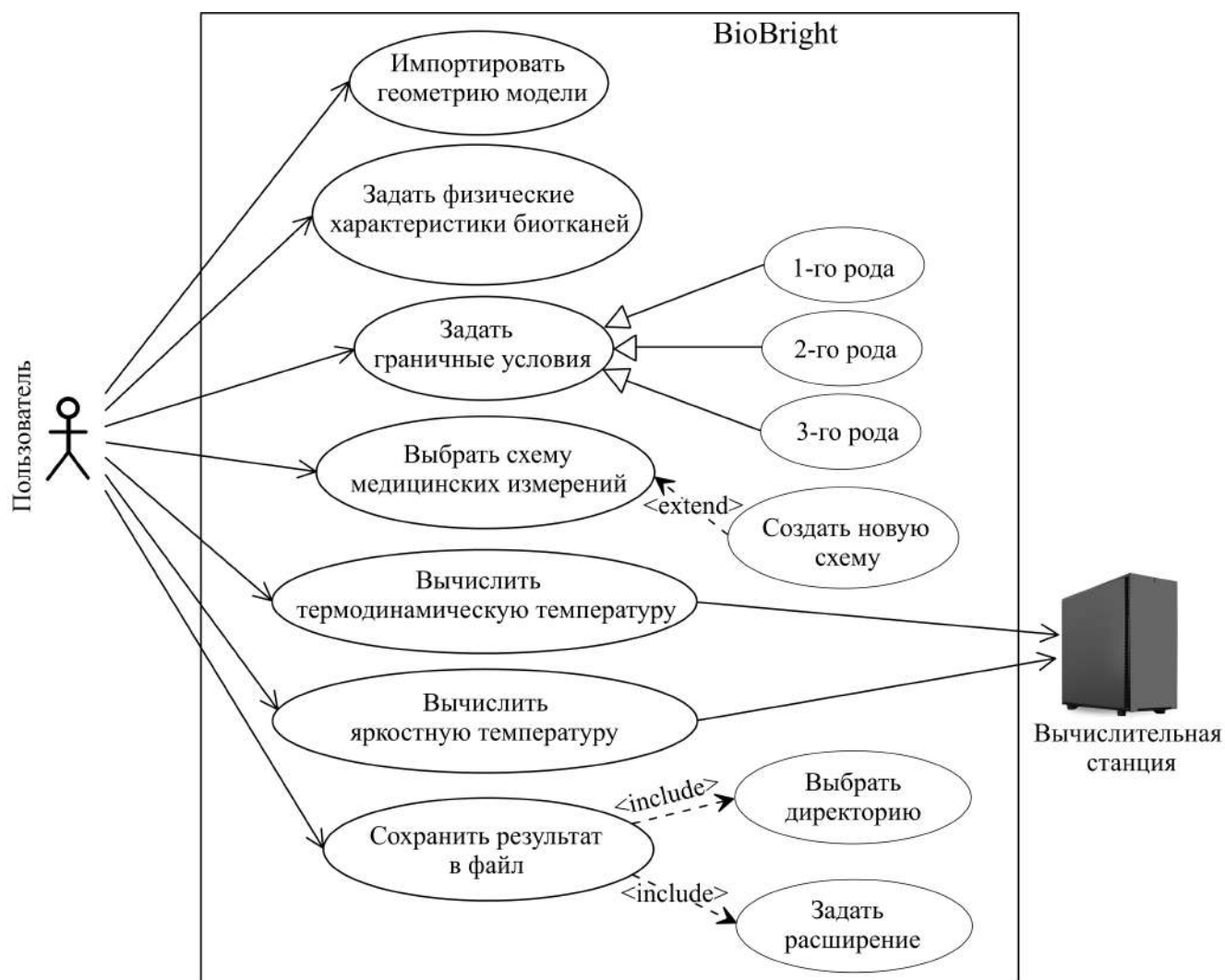


Рисунок 2.13 — Диаграмма вариантов использования программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях

Для данной системы доступна одна категория пользователей, для которой определены следующие функциональные возможности (рис. 2.13):

- «импортировать геометрию модели» – позволяет интегрировать в программный комплекс трехмерную модель биологической ткани с расширением, базирующемся на формате .stl и содержащим информацию об узлах триангуляционной сетки из тетраэдрических элементов. В данном файле каждому узловому значению сопоставлена метка, определяющая к какому типу биоткани принадлежит данная область;
- «задать физические характеристики биотканей» – дает возможность пользователю определить вектор теплофизических характеристик биотканей, таких как плотность, коэффициент теплопроводности, удельная

теплоемкость, количество теплоты, выделяемое в результате метаболических процессов;

- «задать граничные условия» – данная функция позволяет определить граничные условия для заданной области, в программе имеется возможность выбора из трех реализованных вариантов: граничные условия 1-го рода, 2-го рода и 3-го рода;
- «выбрать схему медицинских измерений» – функция, предоставляет возможность пользователю создать новую схему.
- «вычислить термодинамическую температуру» – пользователю доступен запуск расчета термодинамической температуры с использованием метода конечных элементов на вычислительной станции;
- «вычислить яркостную температуру» – функция, позволяющая пользователю моделировать яркостную температуру в заданных точках биологической ткани на основе интегрального соотношения;
- «сохранить результат в файл» – сохранение результатов вычислительного эксперимента в файл, содержащий информацию о яркостной температуре в каждой точке. Данная функция включает в себя выбор расширения файла и директории для его размещения в памяти устройства.

На рисунке 2.14 приведена диаграмма классов разрабатываемого программного обеспечения. Ключевым классом данной программной системы является класс `Integrate`, поля которого (в частности, `T_B`, `V`, `V_0` и др.) описывают яркостную температуру и формирующие ее элементы, а методы – вычислительные алгоритмы расчета яркостной температуры. Класс `Thermo` в данной информационной модели отвечает за формирование термодинамической температуры, пространственное распределение которой непосредственно используется для вычисления яркостной и инфракрасной температур. Класс `Import`, реализует возможность интегрирования геометрии для дальнейшего использования в процессе моделирования. Его наследник – класс `CExternal` в качестве полей содержит теплофизические свойства биологических тканей (плотность, удельная теплоемкость, теплопроводность и др.), методами данного класса являются алгоритмы создания неоднородной структуры исходной численной модели.

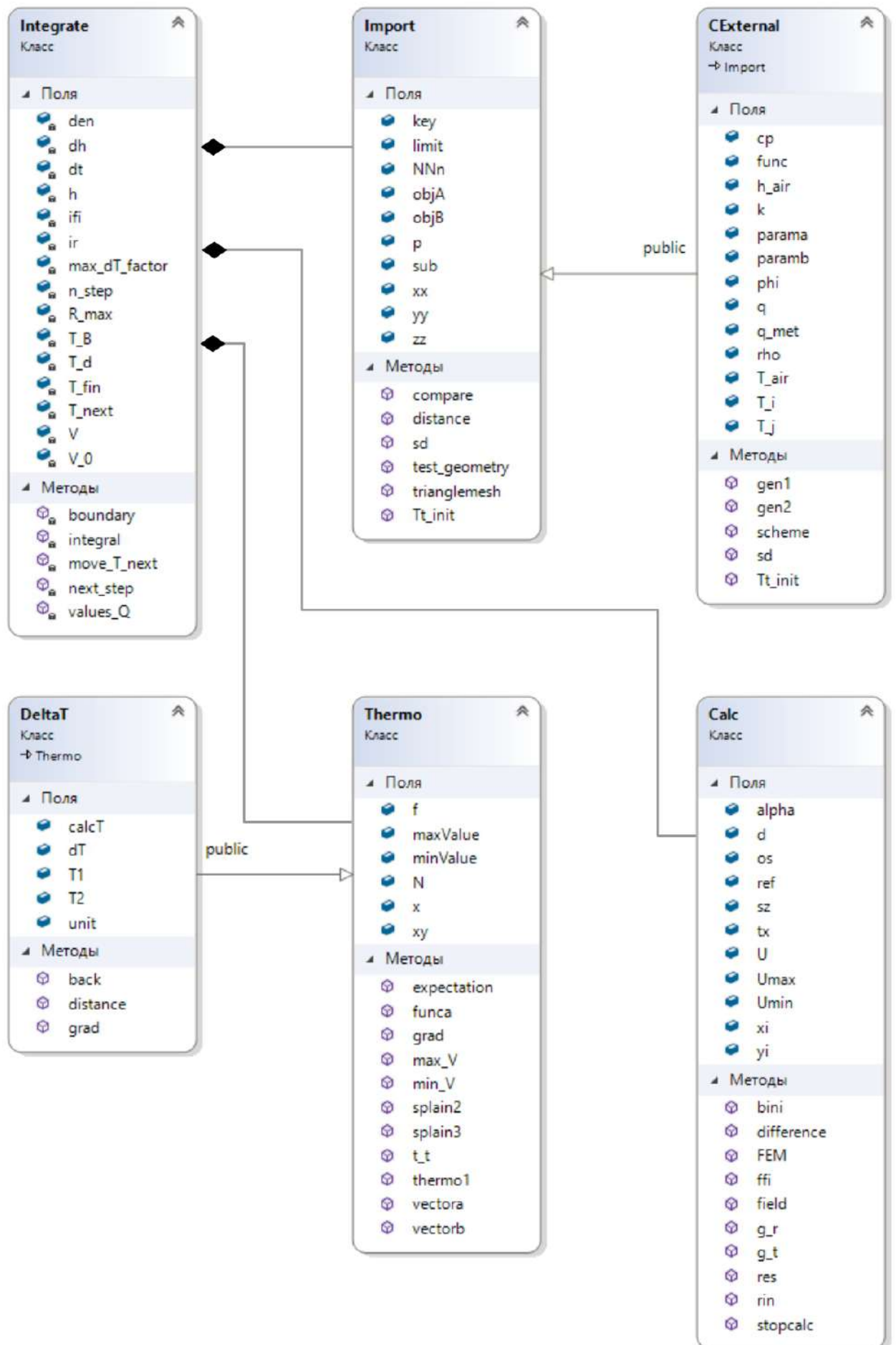


Рисунок 2.14 — Диаграмма классов программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях

Блок-схемы модулей программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях приведены в Приложении А на рисунках А.3 – А.5.

Описанный в данном параграфе программный комплекс реализован на языке программирования C++, и на него получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ [A31].

2.5 Тестирование программного обеспечения

Рассчитаем температурное поле в различные моменты времени в бесконечной длины цилиндре, диаметр которого $D = 0.2$ м (рис. 2.15а). Физико-химические параметры цилиндра соответствуют мышечной ткани человека (см. таблицу 1). Температура области решения в начальный момент времени $T = 20^\circ\text{C}$. На поверхности цилиндра поддерживается постоянная температура $T_{\text{boundary}} = 37^\circ\text{C}$. Имеется сходимость численного решения к точному аналитическому профилю температуры (рис. 2.15б).

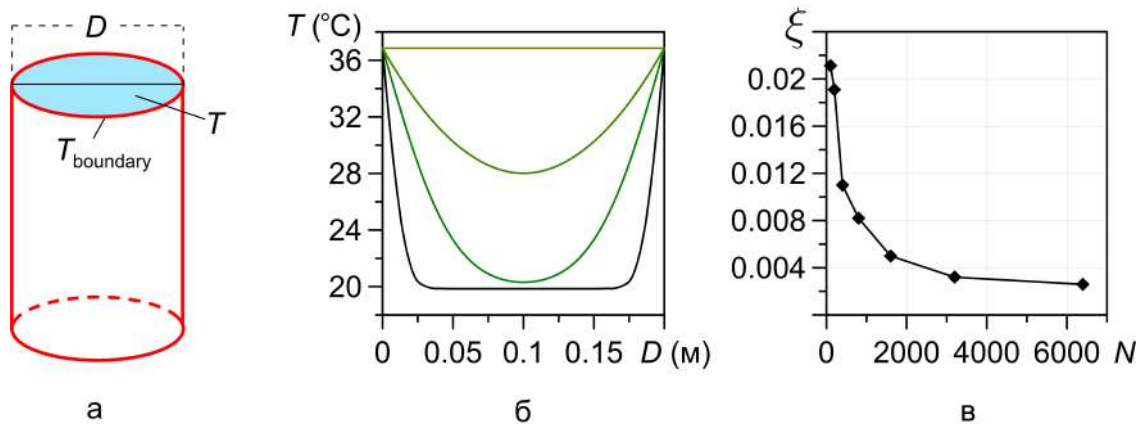


Рисунок 2.15 — Геометрия тестовой задачи по расчету динамики температуры в бесконечном цилиндре (а). Распределения профиля температуры вдоль цилиндра в различные моменты времени (б). Зависимость относительной ошибки ξ вычислений по сравнению с аналитическим решением от количества расчетных узлов N для данного теста (в).

Вычислим зависимость относительной ошибки от числа расчетных ячеек N , используя соотношение

$$\xi = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|T_i^{\text{num}} - T_i^{\text{an}}|}{T_i^{\text{an}}}, \quad (2.12)$$

где T_i^{num} – численное решение в i -ом узле, T_i^{an} – численное решение в i -ом узле. На рисунке 2.15в показана сходимость численного решения при увеличении N , где $\xi_{max} \approx 0.021$ при $N=100$ и $\xi_{min} \approx 0.004$ при $N=6500$.

Проведем следующий тест: задана квадратная плоскость со стороной $a=0.1$ м температуры $T=20^\circ\text{C}$, в центре которой находится окружность радиуса $R=0.025$ м, в области которой $T=37^\circ\text{C}$, на границах пластины поддерживается постоянная температура $T_{boundary}=20^\circ\text{C}$ (рис. 2.16а). Материал пластины имеет параметры кожи человека (таблица 1). Результаты компьютерного моделирования для числа конечных элементов $N=3042$ демонстрируют распространение тепла из горячей центральной области в зоны с низкой температурой (рис. 2.16в-г).

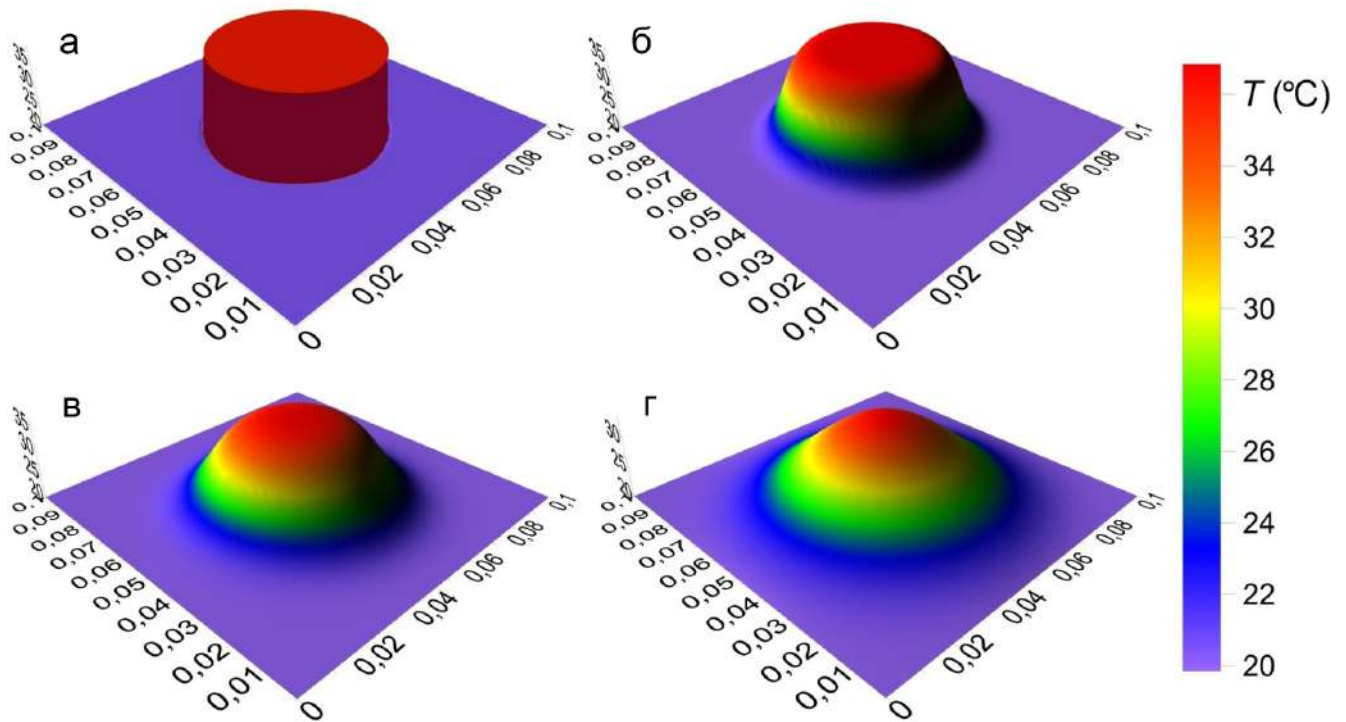


Рисунок 2.16 — Трехмерное распределение температуры в плоскости в различные моменты времени: $t = 0$ с (а), $t = 100$ с (б), $t = 400$ с (в), $t = 1000$ с (г)

Чтобы сравнить реализованный модуль Thermodynamic с COMSOL Multiphysics решим задачу моделирования процесса теплопроводности в одномерном однородном стержне, которая имеет аналитическое решение. На левой границе зададим постоянную температуру $T_{left} = 20^\circ\text{C}$, на правой – $T_{right} = 37^\circ\text{C}$, начальная температура области, в которой выполняется расчет $T_0 = 20^\circ\text{C}$. Физико-химические параметры стержня соответствуют мышечной ткани человека (см. таблицу 1). Важно отметить, что при начальных шагах

интегрирования Δt в COMSOL Multiphysics на левой границе (в области температурного разрыва) ведет себя некорректно (рис. 2.17а), что вероятнее всего связано с тем, что на данном этапе проводится процедура минимизации ошибки и процесс сходимости растягивается. В реализованном ПО подобный эффект отсутствует. Со временем расчета решение в COMSOL Multiphysics стабилизируется и в существенной степени совпадает с решением модуля Thermodynamic (рис. 2.17б). При малом количестве вычислительных узлов N относительная ошибка решения, полученного в COMSOL Multiphysics выше, чем в модуле Thermodynamic, но при $N \gtrsim 100$ различия уменьшаются (рис. 2.17в).

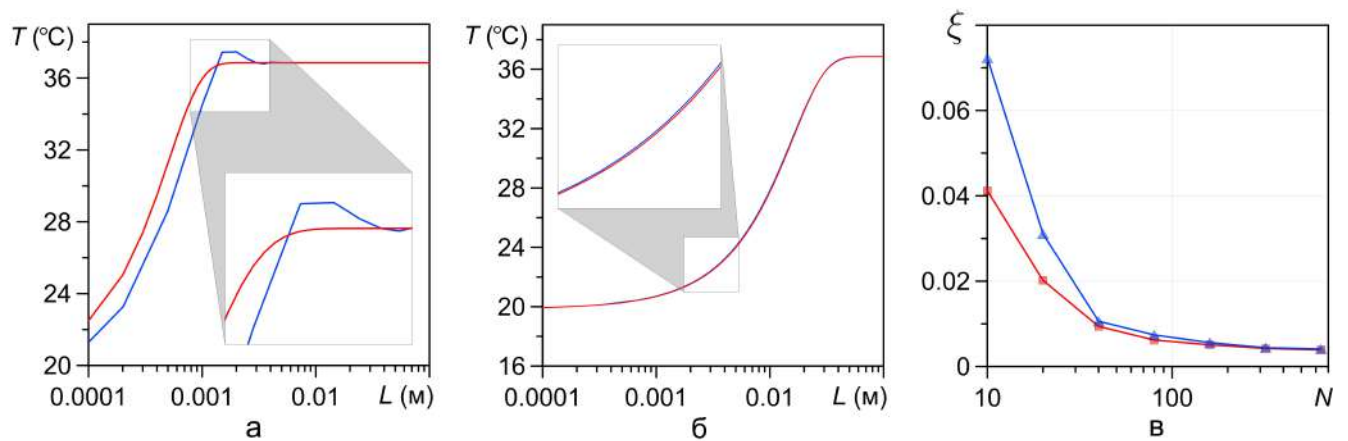


Рисунок 2.17 — Распределение температуры в стержне в момент времени $t = 1$ с (а), в момент времени $t = 200$ с (б); зависимость относительной ошибки ξ вычислений от количества расчетных узлов N для данного теста на основе аналитического решения(в) (модуль Thermodynamic – красная линия, COMSOL Multiphysics – синяя линия)

2.6 Анализ эффективности параллельных вычислений для моделирования антенны-аппликатора

Разработана параллельная версия программного обеспечения с применением многоядерной архитектуры и графических ускорителей для расчета тепловых полей в сильно неоднородных биологических тканях молочных желез. Проведено комплексное тестирование параллельной реализации метода конечных элементов для различных центральных процессоров и видеокарт NVIDIA. Для сравнения производительности использовалась последовательная версия программного комплекса.

2.6.1 Сравнение эффективности распараллеливания методов OpenMP, MPI, CUDA

Важным свойством вычислительных моделей физических процессов в биологических тканях является широкий диапазон возможных начальных условий, а также ряд физиологических процессов, которые в той или иной степени влияют на тепловые поля в организме человека. Во многих случаях мы находим стационарные решения методом установления, что требует значительных вычислительных ресурсов. Чтобы учитывать мелкомасштабную структуру биологических тканей, требуется использовать расчетную сетку малых размеров, за счет этого количество конечных элементов достигает $\sim 10^7$. В работах [155] рассматриваются теоретические и практические аспекты применения параллельных вычислительных технологий в задачах компьютерного моделирования процессов тепломассопереноса.

OpenMP является открытым стандартом для распараллеливания компьютерных программ на языках C, C++ и FORTRAN. Задачи, выполняемые потоками параллельно, так же, как и данные, требуемые для выполнения этих задач, описываются с помощью специальных директив препроцессора соответствующего языка программирования [156]. Количество создаваемых потоков может регулироваться как самой программой при помощи вызова библиотечных процедур, так и извне, при помощи переменных окружения. В работе использовалась версия стандарта OpenMP 5.2. [157].

MPI – это программный интерфейс, позволяющий осуществлять обмен сообщениями между процессами, которые выполняют одну задачу. Активно применяется при разработке программного обеспечения для кластерных систем и суперкомпьютеров. Основным средством коммуникации между процессами в MPI является передача сообщений друг другу [158]. Данная технология применялась в версии MPI 3.0.

CUDA является программно-аппаратной архитектурой параллельных вычислений от компании Nvidia, позволяющей повысить вычислительную производительность с применением графических процессоров. В работе была использована версия спецификации 7.5 и CUDA Toolkit 10.1.243.

Для оценки эффективности применения технологии OpenMP используем три разных процессора, задав одинаковую тактовую частоту 3.9 ГГц, но с различным количеством физических ядер:

1. AMD FX-4300 – 4 ядра;
2. AMD Ryzen 7 3800X – 8 ядер;
3. AMD Ryzen 9 3900X – 12 ядер.

Проведем вычисления с различным количеством конечных элементов, усреднив время по 10 экспериментам. Применение OpenMP позволяет снизить время расчета пропорционально количеству ядер (рис. 2.18а).

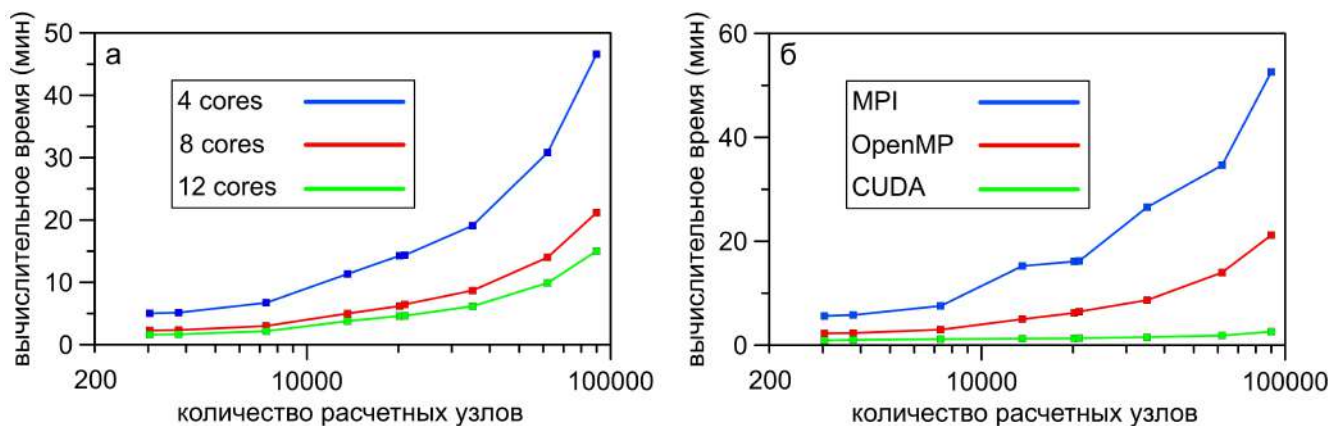


Рисунок 2.18 — Зависимость времени вычисления от количества расчетных узлов: для трех типов центральных процессоров (а), для трех технологий параллельных вычислений (б)

Для применения технологии MPI был реализован вычислительный кластер типа Beowulf, состоящий из двух нодов на базе процессора Intel Core i3 (4 ядра) с объемом оперативного запоминающего устройства 8 Гб каждый, соединенными сетью с пропускной способностью 1 Гбит/с, работающий под управлением операционной системы Ubuntu 18.04. Также для данного теста применительно к технологии OpenMP использовался процессор AMD Ryzen 9 3900X (12 ядер), и применительно к технологии CUDA графическая карта NVIDIA Quadro RTX 4000. Результаты, представленные на рисунке 2.18б, демонстрируют преимущества технологии CUDA для моделирования тепловых процессов в неоднородных биологических тканях. Технология MPI демонстрирует низкую производительность для данной конфигурации, в силу невысоких характеристик вычислительных узлов, а также сетевого интерфейса, посредством которого они взаимодействуют.

2.6.2 Исследование эффективности распараллеливания для различных графических процессоров

Для тестирования рассмотрим две видеокарты, поддерживающие технологию параллельных вычислений CUDA:

1. NVIDIA Quadro RTX 4000 (на базе архитектуры Turing). Характеристики: частота графического процессора – 1005 МГц, объем видеопамяти – 8 ГБ, тип видеопамяти – GDDR6, количество CUDA ядер – 2304.

2. NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti (на базе архитектуры Pascal). Характеристики: частота графического процессора – 1290 МГц, объем видеопамяти – 4 ГБ, тип видеопамяти – GDDR5, количество CUDA ядер – 768.

Тестовые расчеты показывают (рис. 2.19), что использование видеокарты NVIDIA Quadro RTX 4000 дает ускорение примерно в 4.5 раза по отношению к NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti.

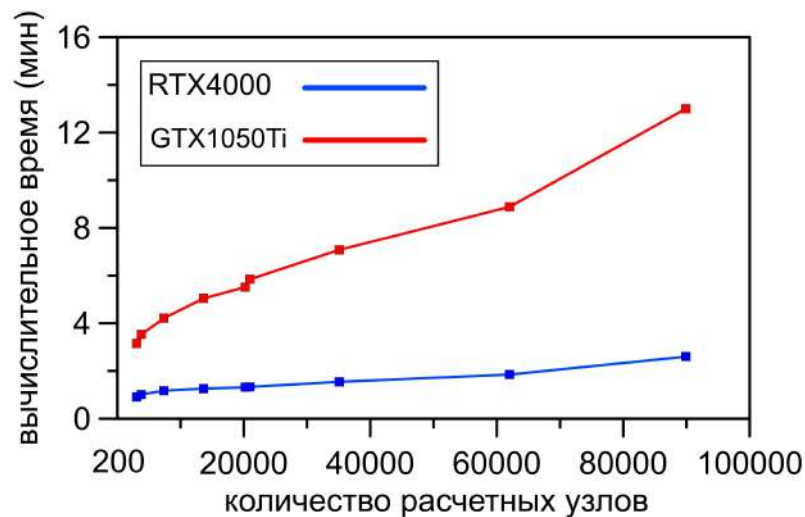


Рисунок 2.19 — Зависимость времени вычисления от количества расчетных узлов для двух видеокарт

2.7 Основные результаты второй главы

- Рассмотрены возможности ряда математических пакетов применительно к задачам моделирования физических процессов на основе систем дифференциальных уравнений в частных производных в неоднородных биологических тканях с мелкомасштабной внутренней структурой. Проанализированы преимущества и недостатки подобного программного

обеспечения. Важным является организация импортирования геометрических 3D моделей в конечно-элементный пакет для последующего моделирования физических процессов.

- Описан метод конечных элементов для решения нашей задачи переноса тепла в биотканях на основе тетраэдральной вычислительной сетки, и представлен алгоритм ее построения. Дополнительно представлен лагранжев метод для численного интегрирования уравнения теплопроводности. В основе этого подхода лежит идея метода сглаженных частиц (SPH). Поскольку каждая SPH-частица может характеризоваться своим набором физических параметров (коэффициент теплопроводности, электропроводность, плотность, теплоемкость и др.), то пространственное распределение SPH-частиц, в принципе, может воспроизводить сколь угодно сложную внутреннюю геометрию биоткани. Проведены тестовые расчеты с использованием SPH-аппроксимации уравнения теплопроводности для материалов с физическими характеристиками биологических тканей.
- Вычисление яркостной температуры из-за собственного микроволнового излучения требует знать одновременно распределения термодинамической температуры и электрического поля внутри ткани. В параграфе 2.2 приведена и реализована конечно-разностная аппроксимация системы уравнений Максвелла для вычисления вектора напряженности электрического поля с учетом неоднородностей электропроводности и диэлектрической проницаемости. При моделировании работы микроволнового радиотермометра впервые корректно учитывается неоднородность диэлектрических свойств среды.
- Получено свидетельство на регистрацию программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях «BioBright» [A31]. Программное обеспечение обеспечивает импорт тетраэдрической сетки, на которой происходит моделирование термодинамической температуры методом конечных элементов. Метод прогонки рассчитывает коэффициенты системы линейных алгебраических уравнений, к которой сводится исходная математическая модель.
- Созданный пакет программ «BioRadioMed» состоит из двух модулей и позволяет строить трехмерные пространственные распределения электромагнитного поля в многокомпонентных биологических тканях для

произвольно заданной внутренней структуры [A32]. Первый модуль предназначен для создания модели многокомпонентной биологической структуры в численном виде. Мы можем задавать наборы физических характеристик каждой биоконпоненты. Задачей второго программного модуля является численное интегрирование системы уравнений Максвелла для выбранной неоднородной среды с использованием метода конечных разностей, учитывая заданные параметры антенны. Комплекс «BioRadioMed» является инструментом для изучения процесса измерений яркостной температуры внутри сложных тканей при наличии опухолей.

- Проведены тестовые расчеты, которые подтверждают адекватность реализованных численных методов. Реализация собственного программного обеспечения дает возможность гибкой настройки алгоритмов под конкретную задачу. Отсутствие доступа к исходному коду программы и возникающие вычислительные ошибки являются безусловным недостатком коммерческих математических пакетов, учитывая особенно необходимость перехода к отечественным продуктам.
- Продемонстрирована эффективность параллельной реализации разработанного программного комплекса с использованием основных технологий параллельных вычислений.

Глава 3. Вычислительные эксперименты для исследования особенностей пространственно-временных распределений электромагнитного поля и температуры в биотканях

Третья глава диссертационной работы посвящена исследованию поведения тепловых и электромагнитных полей в биологических тканях на основе численных экспериментов. Расчеты проводились для молочной железы, нижних конечностей и головного мозга.

Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в работах [A6; A10; A12; A13; A14; A19; A22; A24; A27; A28; A29; A30]. Все вычислительные эксперименты, приведенные в этой главе, были выполнены с использованием программного комплекса для моделирования работы антенны для радиотермометрических измерений в многокомпонентных биологических тканях [A32] и программного комплекса для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях [A31].

В основе передачи тепла в биологических тканях, в основном, лежат процессы теплопроводности с перфузией крови, потоотделения, метаболизма, генерации тепла и теплопроводности между кожей и окружающей средой [159]. На поведение температуры оказывают влияние долговременные физиологические факторы, например, для молочных желез влияет фаза менструального цикла [160].

Одной из важных особенностей системы терморегуляции человека является то, что организм может поддерживать внутреннюю температуру близкой к постоянной в широком диапазоне условий окружающей среды. Величина притока крови к разным участкам варьируется в заданных границах в рамках трех основных функций [A14]:

1. Массообмен для реализации обмена веществ в организме. Кровь транспортирует кислород к органам человека и транспортирует углекислый газ и другие отходы из клеток.
2. Регулирование системного артериального давления. Сосудистая система является первичным фактором в регуляции кровяного давления благодаря своей способности изменять распределение кровотока и регулировать сердечный ритм.
3. Теплообмен для системной терморегуляции.

3.1 Неоднородность биологической ткани и ее влияние на тепловые поля

В качестве объекта здесь рассмотрим молочные железы применительно к задаче РТМ-диагностики онкологии. Поскольку исследуемая биоткань характеризуется сильной пространственной неоднородностью (жировая ткань, кожа, соединительная ткань, железистая ткань, кровотоки, раковые образования), то основные физические параметры биоткани существенно зависят от координат [A14].

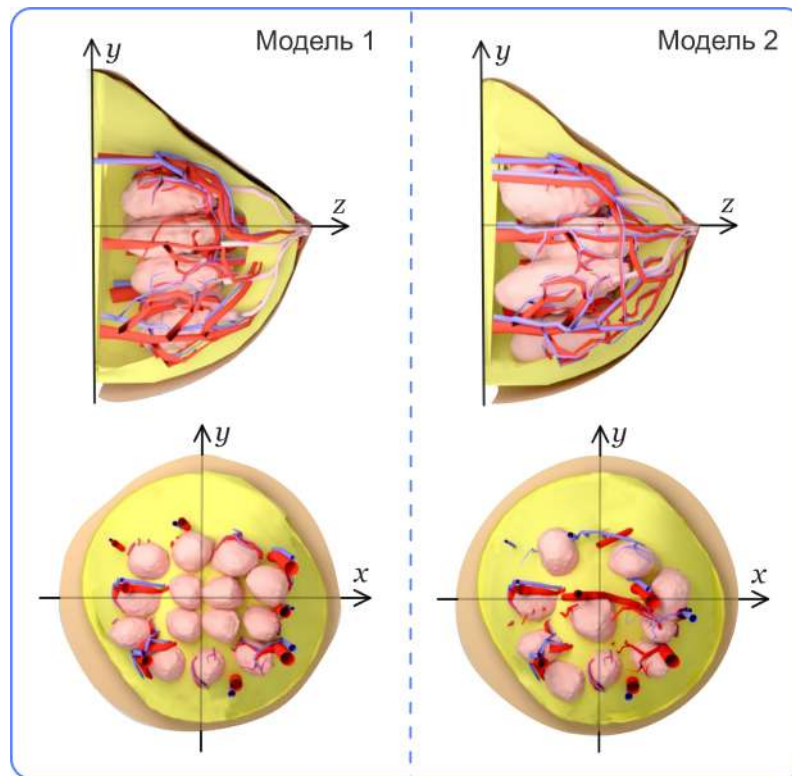


Рисунок 3.1 — Две модели с различной внутренней структурой, демонстрирующие естественную вариативность в проекции на плоскости Oyz – верхние изображения, на плоскость Oxy – нижние изображения

На рисунке 3.1 хорошо видна сильная мелкомасштабная неоднородность биоткани. Причем эта неоднородность сильно варьируется у разных людей. Естественная вариативность физических параметров биологических тканей довольно велика. В качестве примера на рисунке 3.2 показаны профили коэффициента теплопроводности вдоль заданной линии AB , приведенной на рисунке 2.1, для 9 различных моделей внутренней структуры, различающихся расположением и размерами структурных элементов. Другие физические

характеристики ведут себя подобно коэффициенту теплопроводности. Таким образом, имитационные модели различаются распределением пространственных характеристик внутри биологической ткани [A14].

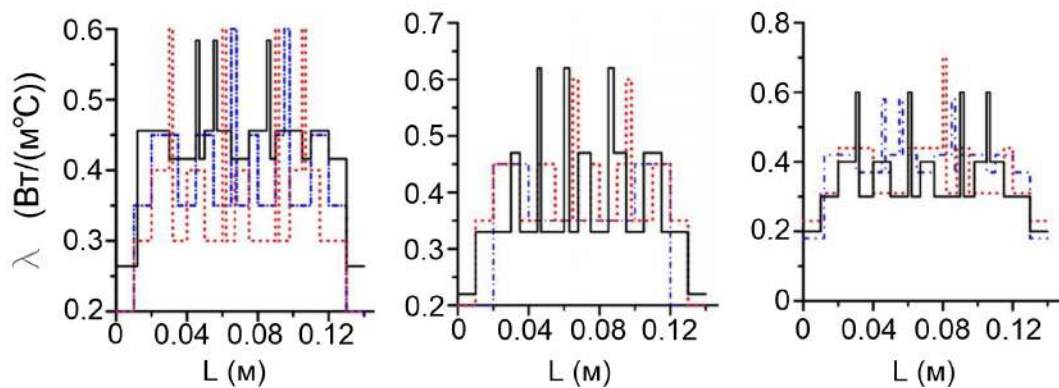


Рисунок 3.2 — Распределение коэффициента теплопроводности вдоль линии AB (см. рис. 2.1) длиной L для девяти различных имитационных моделей (показаны цветными линиями), различающихся внутренней структурой [A14]

Закон Фурье точно описывает теплопроводность в большинстве встречающихся ситуаций. Используем для вычислений модифицированное соотношение Пеннеса (1.5), базирующееся на уравнении Фурье. Однако на практике возникают ситуации, в которых становится важным эффект конечной скорости распространения тепла [A22]. Для таких ситуаций используется уравнение, предложенное Каттанео и Вернотт [161; 162], которое позволяет задавать время релаксации между тепловым потоком и градиентом температуры.

На основе полученных данных по формуле (1.17) вычисляется яркостная температура биоткани T_B . Построены распределения T_B по 9 точкам на молочной железе, соответствующим 9 положениям антенны радиотермометра на поверхности биоткани (см. рис. 1.3). Стоит отметить важные результаты:

- значения яркостной температуры для сильно неоднородной модели на $0.3\text{--}0.7\text{ }^\circ\text{C}$ выше чем для квазиоднородной модели, что во многом обусловлено влиянием кровотоков (рис. 3.3);
- учитывая, что типичные значения разности $\delta T_B \sim 1^\circ\text{C}$, то разница в $\sim 0.5^\circ\text{C}$ может оказать серьезное влияние на результаты диагностики, и уверенно можно считать, что при моделировании яркостной температуры необходимо учитывать сложную неоднородную структуру биоткани [A22].

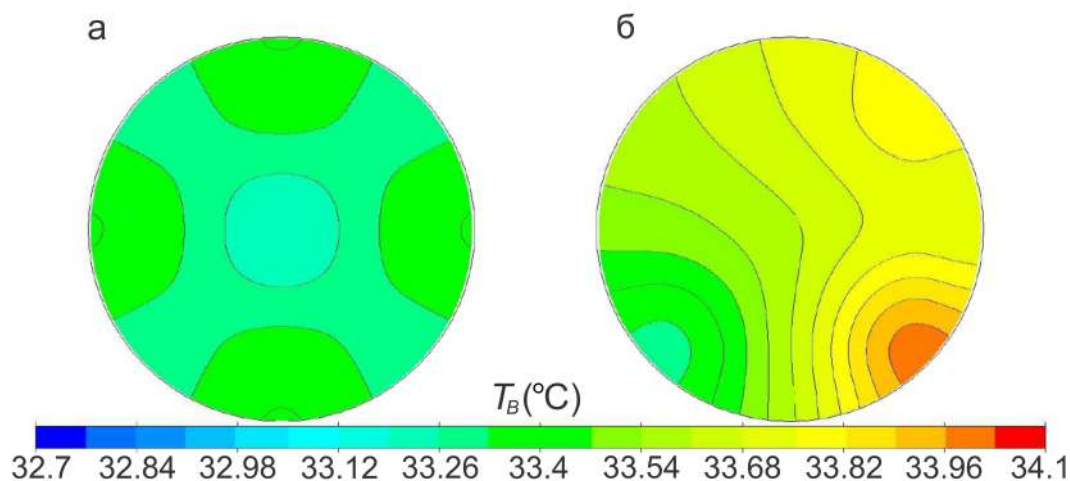


Рисунок 3.3 — Распределения яркостной температуры: а) модель со слабой неоднородностью структуры (показана на рисунке 3.146), б) сильно неоднородная модель [A22]

3.1.1 Физические характеристики различных биологических компонент

Для проведения вычислительных экспериментов важно определить начальные параметры моделей. В силу использования многокомпонентных моделей биологических тканей, необходимо указывать физические характеристики каждого типа биотканей. Вектор таких характеристик \vec{F} задает входные данные модели отдельно взятого «виртуального» пациента.

В силу различных факторов результаты измерений свойств одной и той же биоконпоненты находятся в широких пределах. К числу таких факторов стоит отнести:

- сложность объекта измерения, неоднозначность связей между измеряемыми биофизическими и соответствующими медико-биологическими характеристиками [163];
- трудноучитываемое влияние различного рода психофизиологических состояний человека на показатели биофизических характеристик, которое носит случайный характер и иногда сопоставимо по величине с измеряемыми параметрами;
- большой индивидуальный разброс измеряемых величин из-за половых, возрастных и других различий;
- динамичность физических процессов в биологических тканях;

- невозможность измерений некоторых характеристик тканей без нарушения целостности организма;
- малые абсолютные значения измеряемых величин при высоких уровнях внутренних шумов;
- необходимость сложной статистической и математической обработки полученных результатов.

Набор физических параметров модели молочной железы определяется вектором \vec{F} , смысл которого аналогичен вектору \vec{G} (см. (1.18))

$$\vec{F} = (\vec{F}_\lambda, \vec{F}_C, \vec{F}_\rho, \vec{F}_Q, \vec{F}_\sigma, \vec{F}_\varepsilon, T_{air}, T_{core}), \quad (3.1)$$

где размерность каждого из $\vec{F}_{\lambda, \dots, \varepsilon}$ векторов равна общему количеству объектов (K), составляющих всю модель, T_{air} - температура воздуха в помещении во время измерений, T_{core} - температура тела человека. (варьируется в пределах от 37 до 38°C. Каждая физическая величина характеризуется соответствующим возможным отклонением (см. таблицу 2), например, теплоемкость жира изменяется в пределах $\delta C = \pm 171$ Дж/(кг·К). Значения компонент вектора \vec{F} распределяются по нормальному закону, аналогично геометрическим характеристикам. Формулы (1.19) и (1.20) позволяют генерировать выборки моделей со случайными характеристиками, каждая из которых определяется своим кортежем $\langle \vec{G}, \vec{F} \rangle$. Вектор физических характеристик

$$\vec{F} = \left\{ f_1^{(1)}, f_2^{(1)}, \dots, f_{k_1}^{(1)}, f_1^{(2)}, f_2^{(2)}, \dots, f_{k_2}^{(2)}, \dots, f_1^{(K)}, f_2^{(K)}, \dots, f_{k_K}^{(K)}, f^{(air)}, f^{(core)} \right\}, \quad (3.2)$$

определяется аналогично вектору \vec{G} (см. (1.18)), $f_j^{(i)}$ j -ая физическая характеристика (теплопроводность, теплоемкость, массовая плотность, скорость тепловыделения, электропроводность, диэлектрическая проницаемость) для i -го объекта, $f^{(air)} = T_{air}$, $f^{(core)} = T_{core}$. Запишем соотношение для физических параметров как в формуле (1.20):

$$f_j^{(i)} = (f_j^{(i)})_0 + \delta f_{j \max}^{(i)} \cdot \xi, \quad (3.3)$$

где $(f_j^{(i)})_0$ и $\delta f_{j \max}^{(i)}$ определяются по данным из таблицы 2. Результатом такого формирования 3D-моделей для последующего численного моделирования является около 2000 моделей, которые смешиваются в различных пропорциях с данными медицинских измерений и для которых рассчитываются пространственные распределения термодинамической (T) и яркостной (T_B) температур [A1; A22].

В качестве объекта моделирования рассматривается молочная железа, которая имеет достаточно сложную неоднородную пространственную структуру (см. рис. 3.1). Основные физические параметры биоткани существенно зависят от координаты, при этом индивидуальны и варьируются в определенных границах. Проведен анализ научной литературы для оценки значений физических характеристик биоконтакт (таблица 2). Определены диапазоны, в которых варьируются значения таких параметров. Необходимо отметить, что Q_{can} для опухолей варьируется очень широко на различных стадиях своего развития.

Таблица 2 — Диапазон естественной вариативности физических свойств биологических тканей человека [27; 36; 44; 143; 145–148; 153; 164–170]

	λ , Вт/(м · К)	C , Дж/(кг · К)	ρ , кг/м ³	Q_{met} , Вт/м ³	σ , См/м	ϵ
Кожа	0.21-0.54	3391-3690	1180-1215	380-410	1.1-2.4	40-50
Мышцы	0.4-0.51	3421-3790	1070-1100	675-690	0.44-0.7	54-56
Жир	0.18-0.34	2348-2690	900-915	356-370	0.03	4.4-6
Кровотоки	0.45-0.6	3800-4200	1046-1058	0	0.9-1.2	64-85
Железы	0.4-0.5	3700-3790	1035-1041	450-610	0.56-0.61	10.6-12
Соединительные	0.44-0.5	3340-3400	1006-1020	604-620	0.3-0.36	38-40
Опухоли	0.45-0.58	3710-3800	1045-1054	3000-71000	0.79-1.5	42-50

Для исследования влияния входных параметров физической модели на яркостную температуру будем рассматривать наборы компьютерных моделей молочных желез, для которых, вариативность физических параметров соответствует естественной изменчивости.

При наличии пространственных флуктуаций физических параметров в молочной железе поле температуры принимает неоднородный характер (рис. 3.4а). Значительный вклад в формирование подобных неоднородностей вносят кровеносные сосуды за счет того, что температура кровотоков выше, чем температура окружающих тканей. Крупные кровеносные сосуды способны существенно изменять локальный температурный профиль (рис. 3.4б).

3.1.2 Влияние условий окружающей среды на динамику яркостной температуры

Рассмотрим отдельно влияние окружающей среды и коэффициента теплопроводности на яркостную температуру и ее динамику. Для численного моделирования задач, связанных с переносом тепла в биологических тканях

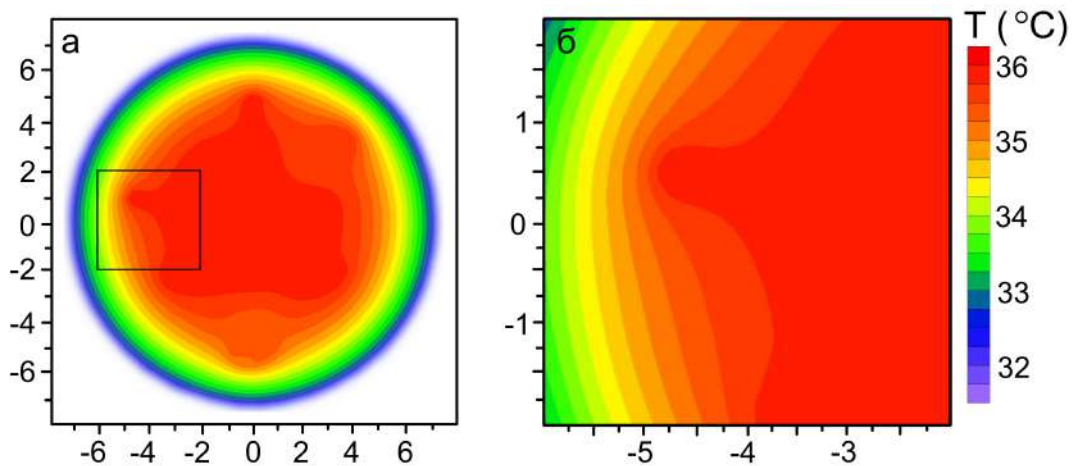


Рисунок 3.4 — Распределение термодинамической температуры в модели молочной железы на глубине 5 см от соска вдоль оси z (а). Распределение термодинамической температуры в локальной области (показана прямоугольником), включающей кровоток (б).

необходимо задать набор начальных и граничных условий. Граничные условия могут существенно влиять на результаты моделирования. Чаще всего существенное влияние на выбор граничных условий оказывают параметры окружающей среды.

Зададим тепловой поток через границу биологической ткани, используя соотношение (1.6). Рассмотрим влияние условий окружающей среды во время медицинских осмотров на динамику яркостной температуры. По методике обследования следует поддерживать температуру в помещении в пределах 20-25 °C при оптимальном диапазоне 21-23 °C [108].

Должно быть обеспечено полное отсутствие сквозняков в помещении. Коэффициент теплопередачи h при конвекции численно равен количеству тепла, передаваемого единицей нагреваемой поверхности в единицу времени окружающей среде при разнице температур между средой и поверхностью 1 °C.

Наблюдается линейная зависимость яркостной температуры T_B от коэффициента теплопередачи h (рис. 3.5а). Варьируя данный параметр возможно находить температуру окружающей среды, при которой проводились натурные измерения. Результаты вычислительных экспериментов указывают на линейную зависимость яркостной температуры в различных точках измерения от условий окружающей среды (рис. 3.5б). При этом зависимость довольно сильная. Так как изменение температуры окружающей среды на 8 °C вызывает изменение яркостной температуры на 2 °C, это необходимо учитывать для

медицинской диагностики. Результаты проведенных вычислительных экспериментов согласуются с данными, полученными в [171].

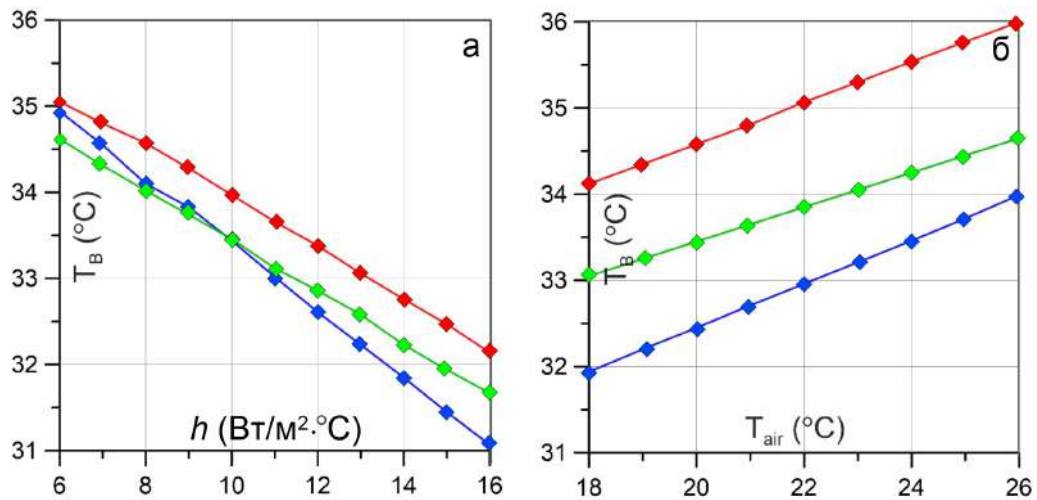


Рисунок 3.5 — Зависимость яркостной температуры T_B от коэффициента теплопередачи h (а); температуры окружающей среды T_{air} (б): красная линия – это точка «0» на поверхности груди, синяя линия – это точка «3» на поверхности груди, зеленая линия – «7» на поверхности груди для конкретной модели

3.1.3 Влияние неопределенности коэффициента теплопроводности на яркостную температуру

Теплопроводность различных типов биологических тканей колеблется в очень широком диапазоне. Теплопроводность жидких частей тела (тканевой жидкости и плазмы крови) близка к теплопроводности воды. Теплопроводность плотных тканей намного ниже, а для таких тканей, как, например, жировая ткань или роговой слой кожи, значение находится между теплопроводностью воды и воздуха. Кожа и подкожно-жировая клетчатка являются изоляционными слоями для тела. В результате температура поверхности кожи ниже температуры внутри тела.

Различие в коэффициенте теплопроводности разных тканей живого организма очень существенно для теплового режима организма. Значительная теплопроводность мышечной ткани, в которой много кровеносных сосудов, дает возможность быстро передавать тепло от внутренних органов к внешним, защищая внутренние органы от перегрева. Большое значение для сохранения тепла внутри тела имеет приграничный слой.

На рисунке 3.6а показан результат вычислений яркостной температуры и ее зависимость от коэффициента теплопроводности. Результаты экспериментов дают линейную зависимость яркостной температуры от коэффициента теплопроводности, который в свою очередь также влияет и на скорость охлаждения биологической ткани (рис. 3.6б).

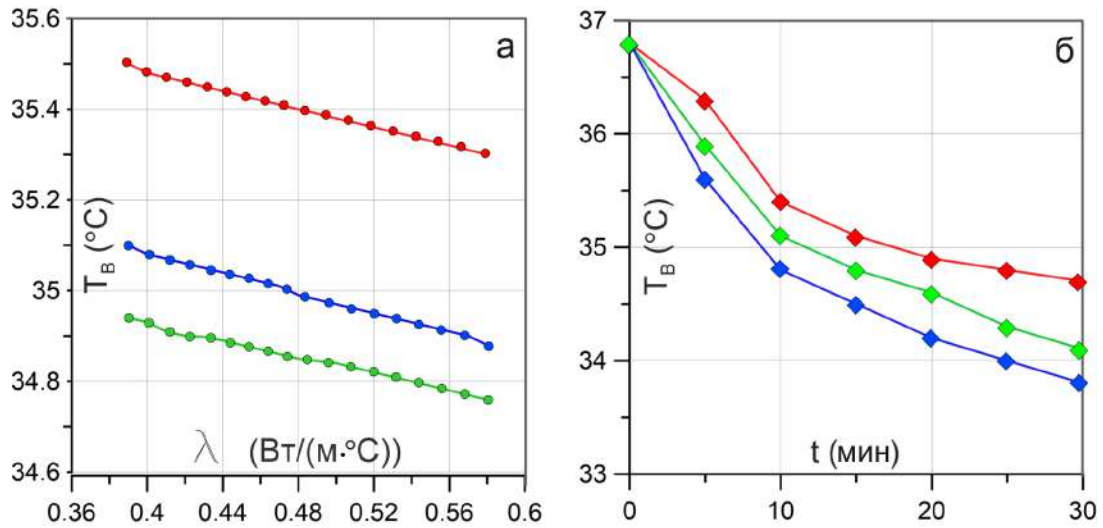


Рисунок 3.6 — Зависимость яркостной температуры T_B от коэффициента теплопроводности λ (а); динамика температуры в точке «0» с разными показателями коэффициента теплопроводности (б): красная линия $\lambda = 0.4$ Вт/(м · °С), зеленая линия — $\lambda = 0.5$ Вт/(м · °С), синяя линия — $\lambda = 0.6$ Вт/(м · °С).

Естественная вариативность теплопроводности, например, мышечной ткани, может давать изменения $\delta T_B = 1^\circ\text{C}$.

3.1.4 Влияние неоднородности мнимой части диэлектрической проницаемости на яркостную температуру

Важным условием успешного решения рассматриваемой задачи является корректный учет диэлектрических и теплофизических свойств биологических тканей. Известно, что диэлектрические свойства биологических сред сильно зависят от влагосодержания и химического состава вещества, например, концентрации солей внутри ткани [172].

Коэффициент диэлектрической проницаемости ϵ_c зависит от координат, так как существенно различается по типам биоконтакт. В общем случае присутствует также зависимость и от температуры $\epsilon_c(\vec{r}, T)$. Оценим влияние неоднородности мнимой части комплексной диэлектрической проницаемости ϵ_c^{im} в формирование яркостной температуры. Для этого построим 16 моделей,

зафиксировав в них внутреннюю структуру и вектор физических параметров, варьируя только ε_c^{im} . Далее сравним распределения яркостной температуры для различных моделей, сравнивая относительные отклонения попарно для двух моделей a и b

$$\psi_{ab} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N=9} \frac{|T_i^a - T_i^b|}{T_i^b}, \quad (3.4)$$

где i -ый индекс обозначает точку положения антенны на поверхности молочной железы согласно методике измерений [A13].

Относительные отклонения яркостной температуры для моделей с различающейся мнимой частью коэффициента комплексной диэлектрической проницаемости варьируются на 0.03-0.5% (см. таблицу 3, в которой приведены результаты для 9 моделей). Взяв во внимание то факт, что согласно технической документации, погрешность измерения температуры радиомикроволновым термометром 0.2°C (для модели РТМ-01-РЭС), учетом неоднородности мнимой части комплексной диэлектрической проницаемости можно пренебречь в первом приближении.

Таблица 3 — Матрица значений коэффициента ψ для 9 моделей

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
M1	0	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$0.3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$	$0.3 \cdot 10^{-3}$	$3.2 \cdot 10^{-3}$
M2	$1.3 \cdot 10^{-3}$	0	$0.3 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$2.2 \cdot 10^{-3}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$3.2 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$
M3	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$0.3 \cdot 10^{-3}$	0	$1.9 \cdot 10^{-3}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$2.9 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$
M4	$0.3 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$	0	$0.6 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$0.6 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$
M5	$1 \cdot 10^{-3}$	$2.2 \cdot 10^{-3}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$0.6 \cdot 10^{-3}$	0	$0.3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$4.1 \cdot 10^{-3}$
M6	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$2.9 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$0.3 \cdot 10^{-3}$	0	$0.6 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$4.5 \cdot 10^{-3}$
M7	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$3.2 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$0.6 \cdot 10^{-3}$	0	$2.2 \cdot 10^{-3}$	$5.1 \cdot 10^{-3}$
M8	$0.3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$0.6 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$2.2 \cdot 10^{-3}$	0	$2.9 \cdot 10^{-3}$
M9	$3.2 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	$4.1 \cdot 10^{-3}$	$4.5 \cdot 10^{-3}$	$5.1 \cdot 10^{-3}$	$2.9 \cdot 10^{-3}$	0

3.2 Влияние местоположения антенны на распределение поля

Сложная пространственная структура биоткани и ее неоднородность на малых масштабах является важной особенностью при компьютерном моделировании. Для удобной интерпретации результатов численных расчетов перейдем в сферическую систему координат. Рассмотрим две серии экспериментов:

- 1) антенна располагается в зоне соска (в точке «0»);

2) положение антенны смещено относительно точки «0» на 45° (рис. 3.7).

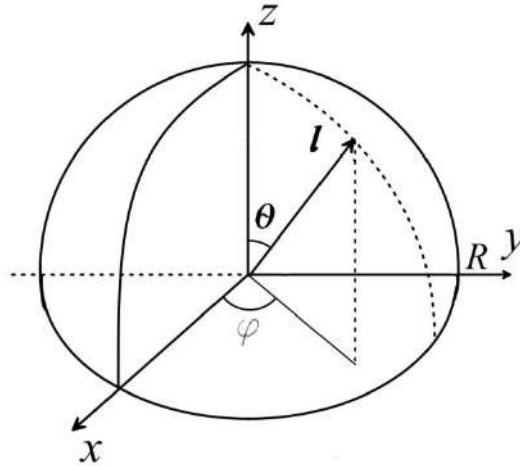


Рисунок 3.7 — Геометрия модели измерения молочной железы [A12]

Каждый из экспериментов в серии различается пространственной структурой биоткани: числом и расположением основных компонент (молочные доли, соединительная и жировая ткани, кровотоки). Различные модели молочной железы различаются своей пространственной структурой – расположением структурных компонент. Во всех моделях был зафиксирован радиус молочной железы ($R=7$ см), диаметр рабочей поверхности антенны, ее рабочая частота и вектор физических характеристик [A29].

Варьирование внутренней структуры в моделях осуществляется за счет пространственного перемещения двух структурных компонент: молочные доли (mg) и кровотоки (bl). Они окружены соединительной и жировой тканями (mf). Параметры кожи (sk) сохраняем неизменными. Относительные объемы всех компонент mg, bl, mf, sk во всех моделях задаются одинаковыми [A12]

$$\gamma_{mg} = \frac{V_{mg}}{V_{all}} = \frac{402^3}{1436^3} \approx 0.28, \quad (3.5)$$

$$\gamma_{mf} = \frac{V_{mf}}{V_{all}} = \frac{877^3}{1436^3} \approx 0.61, \quad (3.6)$$

$$\gamma_{sk} = \frac{V_{sk}}{V_{all}} = \frac{143^3}{1436^3} \approx 0.1, \quad (3.7)$$

$$\gamma_{bl} = \frac{V_{bl}}{V_{all}} = \frac{14^3}{1436^3} \approx 0.01. \quad (3.8)$$

С учетом нормировки $\gamma_{mg} + \gamma_{mf} + \gamma_{sk} + \gamma_{bl} = 1$. Для различных моделей были рассчитаны электрические поля $E(x, y, z)$, которые зависят от пространственных распределений диэлектрической проницаемости $\epsilon(x, y, z)$ и электрической проводимости $\sigma(x, y, z)$ (таблица 2). Для каждой из моделей i и j ($i, j = 1, 2, \dots, 9$) мы определили плотности мощности $\sigma E^2/2$.

Коэффициенты

$$\beta_{ij} = \sqrt{\int \left[\frac{\sigma_j E_j^2 - \sigma_i E_i^2}{\sigma_j E_j^2} \right] dV} \quad (3.9)$$

характеризуют влияние внутренней структуры (расположения компонент относительно друг друга) на распределение плотности мощности электрического поля, а, следовательно, внутренней температуры, которая определяется антенной. В таблицах 4-5 приведены результаты расчетов для двух положений антенны на поверхности молочной железы [A12].

Таблица 4 — Матрица β_{ij} для угла $\theta = 45^\circ$ [A12]

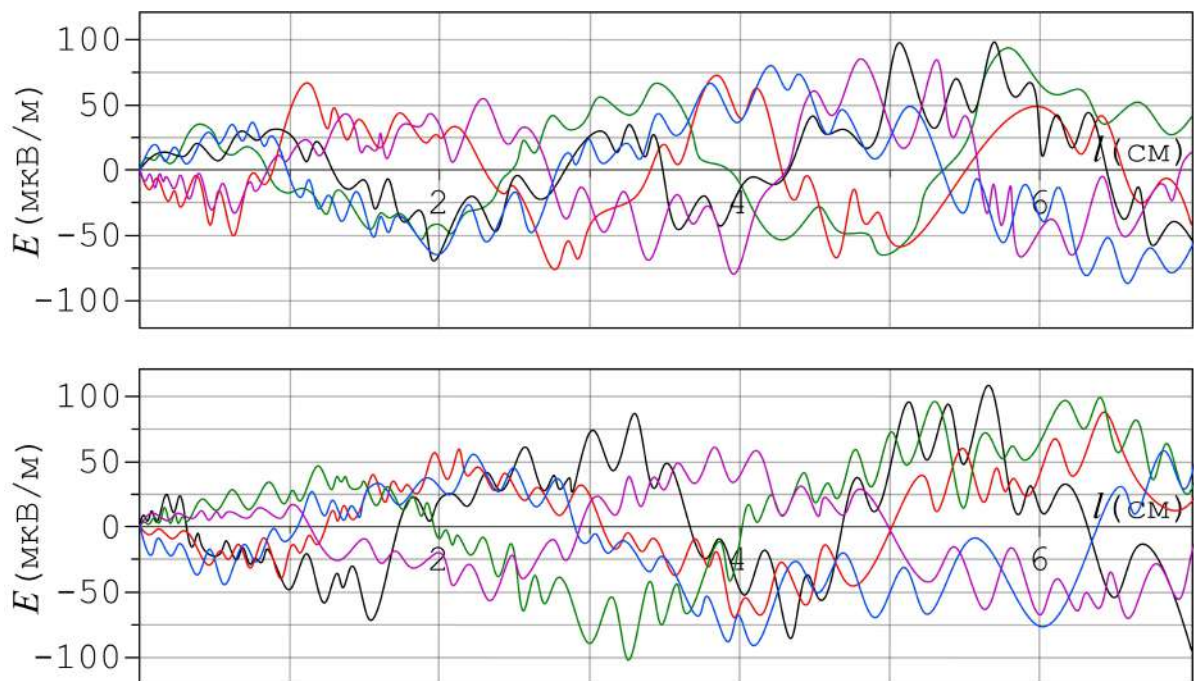
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Модель 1 (M1)	0	0.44	0.53	0.42	0.37	0.53	0.45	0.47	0.33
Модель 2 (M2)	0.44	0	0.35	0.3	0.47	0.44	0.32	0.3	0.4
Модель 3 (M3)	0.53	0.35	0	0.36	0.53	0.36	0.35	0.4	0.46
Модель 4 (M4)	0.42	0.3	0.36	0	0.47	0.34	0.41	0.36	0.53
Модель 5 (M5)	0.37	0.47	0.53	0.47	0	0.52	0.47	0.36	0.5
Модель 6 (M6)	0.53	0.44	0.36	0.34	0.52	0	0.3	0.47	0.49
Модель 7 (M7)	0.45	0.32	0.35	0.41	0.47	0.3	0	0.42	0.44
Модель 8 (M8)	0.41	0.53	0.48	0.52	0.4	0.52	0.4	0	0.41
Модель 9 (M9)	0.37	0.41	0.42	0.51	0.46	0.46	0.47	0.41	0

Как видим, относительные вариации мощности электрического поля могут достаточно сильно зависеть от пространственной структуры биоткани, что в свою очередь может приводить к заметным индивидуальным отклонениям внутренней температуры в модели [A12].

Стоит отметить неоднородность проекции вектора электрического поля \vec{E} (рис. 3.8), плотности мощности P_d (рис. 3.9a) и яркостной температуры (рис. 3.9б).

Таблица 5 — Матрица β_{ij} для угла $\theta = 0^\circ$ (зона соска) [A12]

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Модель 1 (M1)	0	0.4	0.49	0.44	0.35	0.45	0.5	0.41	0.37
Модель 2 (M2)	0.4	0	0.31	0.62	0.51	0.39	0.56	0.53	0.41
Модель 3 (M3)	0.49	0.31	0	0.6	0.53	0.56	0.46	0.48	0.42
Модель 4 (M4)	0.44	0.62	0.6	0	0.49	0.54	0.39	0.52	0.51
Модель 5 (M5)	0.35	0.51	0.53	0.49	0	0.47	0.44	0.4	0.46
Модель 6 (M6)	0.45	0.39	0.56	0.54	0.47	0	0.57	0.52	0.46
Модель 7 (M7)	0.5	0.56	0.46	0.39	0.44	0.57	0	0.4	0.47
Модель 8 (M8)	0.41	0.53	0.48	0.52	0.4	0.52	0.4	0	0.41
Модель 9 (M9)	0.37	0.41	0.42	0.51	0.46	0.46	0.47	0.41	0

Рисунок 3.8 — Значения E вдоль линии l , соответствующей различным местоположениям антенны, для двух различных моделей [A12]

3.3 Оценка влияния области интегрирования на яркостную температуру

При определении средневзвешенной температуры T_B по формуле (1.17) результат зависит от объема биоткани V_b , по которому определяется внутренняя температура. Чем более неоднородным является распределение температуры $T(x, y, z)$ в заданный момент времени, тем труднее связать величину T_B с реальной физической температурой внутри ткани. Рассмотрим степень влияния

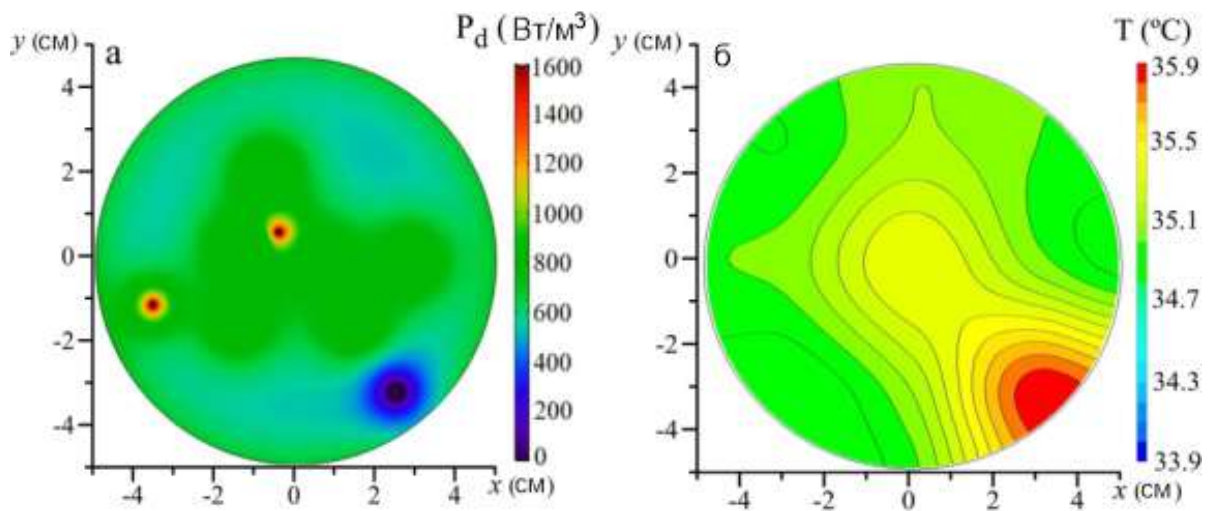


Рисунок 3.9 — Распределение P_d (а). Распределение яркостной температуры T_B (б) [A9]

выбора объема интегрирования V_b на временную динамику внутренней температуры T_B . В качестве объемов V_b рассмотрим серию цилиндров с фиксированным центром основания ограничивающей поверхности и различным диаметром в пределах $D = 0.5 \div 5$ см. на рисунке 3.10б полученные таким образом профили внутренней температуры сравниваются с T_B , рассчитанной для всего объема молочной железы V_b^{tot} [A14].

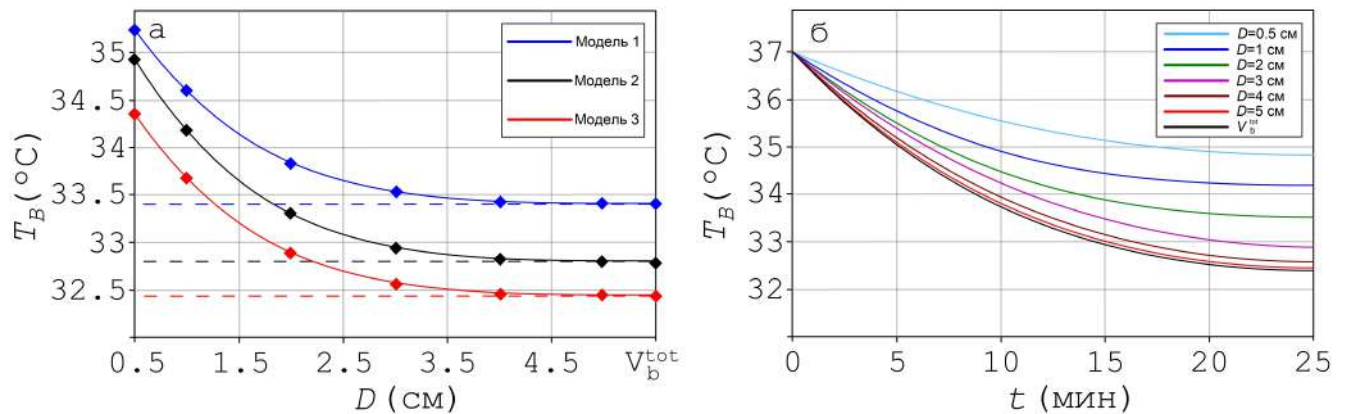


Рисунок 3.10 — Зависимость T_B от V_b в момент времени $t=25$ мин для трех различных моделей МЖ (а); зависимость внутренней температуры T_B от времени в модели 2 с различными значениями объемов V_b (см. (1.14)(б)).

Для малых значений объема V_b рассчитанная температура на стационарном режиме может различаться от случая V_b^{tot} примерно на градус. С ростом объема V_b расхождение между температурами уменьшается [A14].

3.4 Влияние геометрии молочной железы на пространственное распределение температуры

На яркостную температуру T_B существенно влияет геометрическая форма молочной железы. В свою очередь, форма молочной железы зависит от положения пациентки в ходе проведения натуральных измерений. В медицинской практике применяется две схемы: стоя и лежа. Характерной особенностью является тот факт, что при изменении положения пациента молочная железа крупных размеров смещается: вниз – в случае проведения измерений стоя, во внешнюю область – в случае проведения измерений лежа (рис. 3.11).



Рисунок 3.11 — Геометрия парных молочных желез в процессе обследования, расстояние $L_1 < L_2$

За счет этого в большой мере смещается и жировая ткань молочной железы. Таким образом, если измерения проводятся в положении лежа, то толщина внутренней области молочной железы уменьшается и за счет этого при измерении радиояркостной температуры серьезный вклад дает ядро тела, температура T_{core} которого заметно выше. Статистический и регрессионный анализ температур крупных молочных желез ($D > 27$ см) подтверждает данный факт [173]. Однако отметим, что натурные данные свидетельствуют о том, что для молочных желез малого размера ($D < 21$ см) подобного рода зависимость не наблюдается. Исходя из этого предложены два класса геометрии крупных молочных желез для проведения вычислительных экспериментов: положение стоя (рис. 3.12а) и положение лежа (рис. 3.12б).

Рассмотрим в расчетах подобный эффект. Воспользуемся двумя предложенными моделями, диаметр молочной железы примем равным $D = 28$ см. Вектор физических параметров \vec{F} используем один и тот же, суммарный объем для двух моделей одинаков. На рисунке 3.13 продемонстрировано влияние формы молочной железы на распределение радиояркостной температуры. Заметим, что «теплая» область смещается в ту зону, где объем жировой ткани меньше, и мышечный блок находится ближе к поверхности молочной железы.

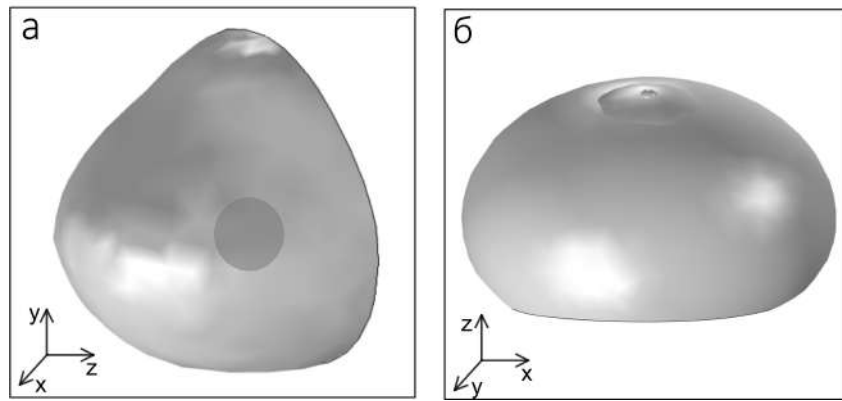


Рисунок 3.12 — Базовая модель внешней поверхности в положении «стоя» (а). Один из вариантов формы в положении «лежа» (б). Слева показано положение рабочей поверхности микроволновой антенны для измерения яркостной температуры T_B .

Можно утверждать, что учет геометрии является чрезвычайно важным фактором для задач моделирования тепловых процессов в биологических тканях и для задач медицинской диагностики в целом.

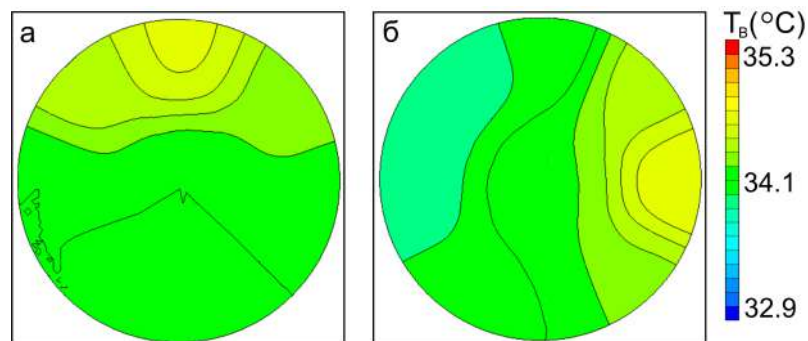


Рисунок 3.13 — Распределение яркостной температуры в молочной железе для положения стоя (а), для положения лежа (б)

3.5 Компьютерное моделирование для определения физических характеристик биологических тканей

Решение обратной задачи теплопроводности позволяет по заданному распределению температуры вычислить физические параметры объекта или его структурные особенности. Так в [174] для определения общих теплофизических свойств опухоли кожи на основе динамической термографии применяются методы глубокого обучения. Не менее актуальной видится задача нахождения

физических характеристик пациента с целью построения его цифрового двойника для задачи диагностики и возможного последующего лечения.

3.5.1 Упрощение моделируемого объекта и его геометрии

Определение теплофизических параметров модели по заданному распределению температуры представляет собой сложную задачу биомедицинской инженерии. В силу того, что женская грудь – сложно организованный орган, с неоднородной мелкомасштабной пространственной структурой, приходится принимать некоторые допущения при реализации геометрии модели. Поэтому для первого приближения используем упрощенную многослойную структуру молочной железы.

Внешняя часть модели состоит из достаточно тонкого слоя кожи, под которым расположена молочная железа (железистая ткань), которая в свою очередь находится внутри жировой ткани (рис. 3.14а). Молочные дольки объединим в обобщенную структуру. В основании модели находится мышечно-скелетный блок. На рисунке 3.14б показана упрощенная геометрия модели.

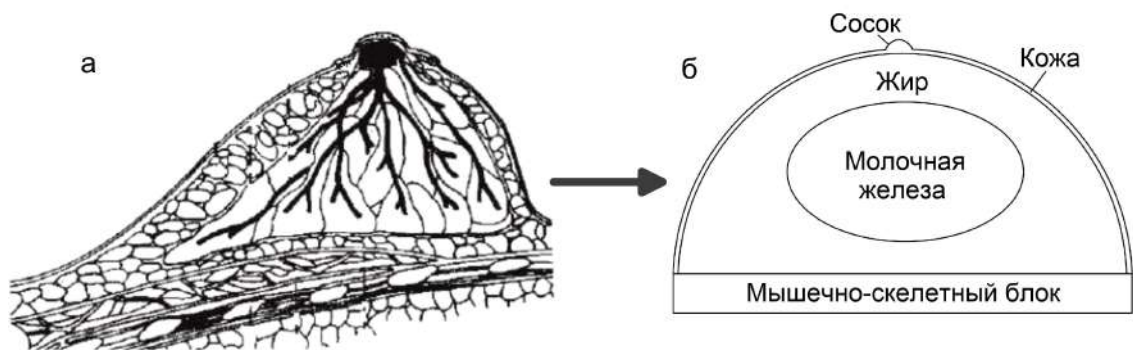


Рисунок 3.14 — Схематическое строение молочной железы (а) [175], проекция упрощенной многослойной геометрии модели на 2D-плоскость на основе реальной структуры (б) [А6]

3.5.2 Постановка обратной задачи термодинамического моделирования

Построение имитационных моделей тепловых процессов в молочной железе позволяет оценить температурные аномалии и выявить структурные изменения внутренних тканей. Для разработки таких моделей необходимо решить обратную задачу теплопроводности. Это позволит нам восстановить

физические характеристики молочной железы в соответствии с известным распределением глубинных и кожных температур.

В качестве входных параметров мы будем использовать вектор, содержащий температуры $\vec{T} = \{T_0, \dots, T_{15}\}$, полученные с помощью вычислительного эксперимента в микроволновом диапазоне и в инфракрасном диапазоне для одной молочной железы (была выбрана правая железа). На выходе необходимо определить коэффициенты теплопроводности различных биологических тканей при зафиксированных других параметрах. На рисунке 3.15 показана процедура нахождения этого коэффициента.



Рисунок 3.15 — Алгоритм определения коэффициента теплопроводности [A6]

3.5.3 Численное решение обратной задачи методами оптимизации

Описание метода. Предполагается, что процесс носит временный характер. На границе устанавливается постоянная температура окружающей среды. Значение этой температуры T_{air} взято из экспериментальных данных. Значения прогнозируемых $\vec{T} = \{T_0, \dots, T_8\}$ и измеренные температуры сравниваются с использованием минимизации квадратичного функционала невязки

$$A = \sum_i (T_i - T_i^{exp})^2 \rightarrow \min_{\lambda}. \quad (3.10)$$

Целевая функция – это сумма квадратов разностей, измеренных T_i^{exp} и рассчитанных значений температуры T_i . Управляющий параметр – коэффициент теплопроводности λ . Требуется найти вектор $\vec{\lambda}$, который сводит к минимуму

несоответствие между T_i^{exp} и T_i [A6]. Причем функционал определен положительно, следовательно, имеет единственный минимум.

Вычислительный эксперимент. Целевая функция задается как вектор температур, измеренных в микроволновом диапазоне $\vec{T}_B = \{34.2, 33.7, 33.6, 33.6, 33.7, 33.7, 33.8, 33.6, 33.6\}$ и в инфракрасном диапазоне $\vec{T}_{IR} = \{33.8, 33.3, 33.2, 33.2, 33.2, 33.3, 33.4, 33.3, 33.2\}$ (рис. 3.16). Температуры устанавливаются в $^{\circ}\text{C}$ во всех случаях.

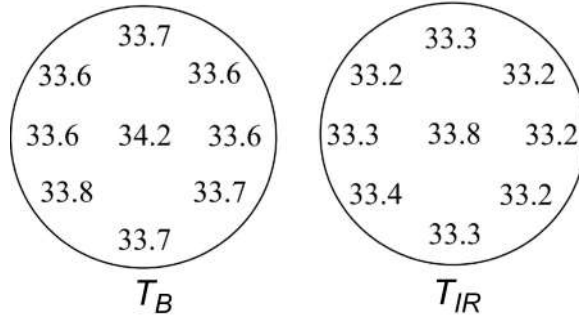


Рисунок 3.16 — Начальное распределение яркостной и инфракрасной температуры [A6]

После выполнения $\sim 10^8$ итераций, был получен следующий вектор теплопроводности $\vec{\lambda}^* = \{0.42, 0.24, 0.41, 0.44\}$. Расчетные и измеренные значения коэффициентов теплопроводности отличаются примерно на $\sim 10^{-2}$ (таблица 6а).

Таблица 6 — Результаты численного эксперимента с контрольным параметром λ (а), результаты численного эксперимента с управляющим параметром C (б) [A6]

а.	λ^*	λ	б.	C^*	C
Биоткань	Вт/(м · °C)	Вт/(м · °C)	Биоткань	Дж/(кг · °C)	Дж/(кг · °C)
λ_{skin}	0.42	0.45	C_{skin}	3100.7	3100
λ_{fat}	0.24	0.2	C_{fat}	2599.4	2600
$\lambda_{mam.gl.}$	0.41	0.4	$C_{mam.gl.}$	3199.2	3200
λ_{nipple}	0.44	0.4	C_{nipple}	3000.8	3000

Учитывая, что структура в некоторой степени неоднородна, такой результат полностью удовлетворяет требованиям поставленной задачи. На следующем этапе мы провели прямой вычислительный эксперимент для проверки результатов и использовали полученный вектор $\vec{\lambda}^*$ в качестве входных параметров.

Расчитанное распределение температуры строилось вдоль луча осевой симметрии (рис. 3.17а).

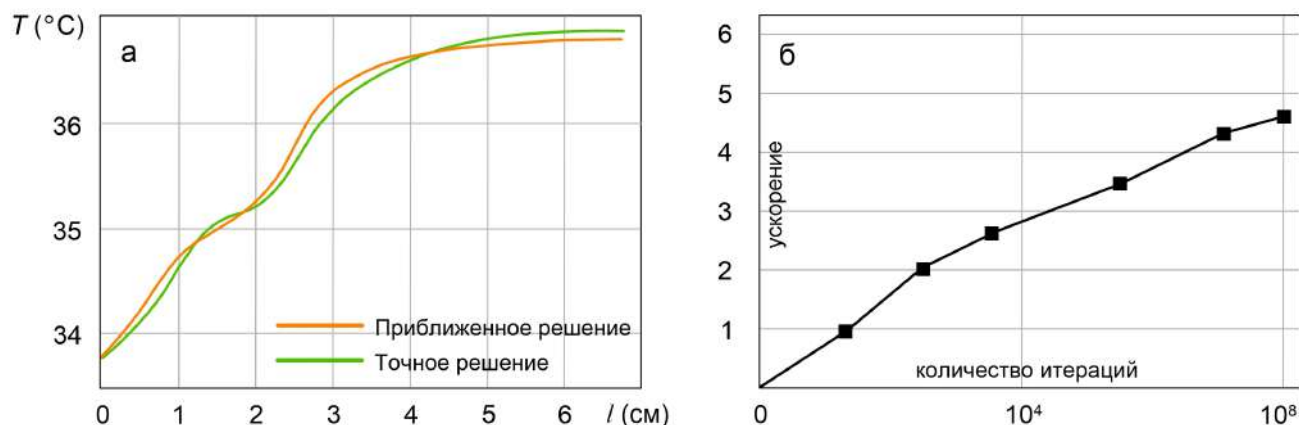


Рисунок 3.17 — Проверка соответствия результатов вычислительного эксперимента с точным решением (а), зависимость ускорения параллельной реализации от количества итераций (б) [А6]

Мы провели аналогичную процедуру, но зафиксировали коэффициенты теплопроводности биологических тканей, а удельную теплоемкость C сделали регулирующим параметром.

Из таблицы 6б видно, что погрешность определения теплоемкости составляет ~ 0.1 , что является приемлемым результатом численного эксперимента.

Результаты экспериментов показывают, что предложенный метод дает достаточно хорошие результаты и обеспечивает необходимую точность решения в первом приближении.

Параллельные технологии. Процесс решения представленной задачи ресурсоемкий. Имеет смысл использовать технологии параллельных вычислений, чтобы сократить время, затрачиваемое на вычисления. Самый простой способ распараллелить код – использовать стандарт OpenMP для многопоточного ПО для систем с разделяемой памятью, поскольку в этом случае не требуются специализированные компьютерные серверы, а приложение достаточно универсально в использовании [156].

Задачи, выполняемые потоками параллельно, а также данные, необходимые для выполнения этих задач, описываются с помощью специальных директив препроцессора соответствующих языковых прагм. Количество создаваемых потоков может контролироваться как самой программой путем вызова библиотечных процедур, так и извне с помощью переменных окружения. Как

следует из сравнения результатов, версия OpenMP дает в среднем ускорение в 4.7 раза по сравнению с последовательной версией (рис. 3.176) [A6].

3.5.4 Анализ полученных результатов

Сопоставление результатов вычислительных экспериментов с лабораторными экспериментами позволяет получить более точные физические характеристики различных тканей и компонентов молочной железы. Ожидается, что это в некоторой степени может повысить эффективность своевременной диагностики опухолей [A6].

Серьезная проблема диагностики и моделирования этого явления заключается в широком диапазоне основных параметров, характеризующих ткани у различных организмов (теплопроводность, коэффициенты переноса и рассеяния, электропроводность, диэлектрическая проницаемость, теплоемкость, вязкость крови, параметры кровотока, теплопередача). Ситуация усугубляется сильной неоднородностью структуры молочных желез с характерными пространственными масштабами существенно менее 1 см. Разброс характеристик опухолевой ткани может достигать порядков, в том числе и для злокачественных опухолей [30].

Кластерные вычисления с распределенной памятью можно использовать для решения более сложных задач. Для ускорения работы программная реализация кластера может применять многоядерные вычисления с общей памятью в каждом узле в сочетании с интерфейсной моделью распределенной памяти, основанной на MPI. Такой подход, известный как гибридный параллелизм, значительно ускоряет работу за счет эффективного использования вычислительных ресурсов.

3.6 Применение методов моделирования для других органов человека

Разработанные методы моделирования физических процессов в биологических тканях являются универсальными, и применимы для широкого класса задач. Рассмотрим практическое использование реализованного программного обеспечения в моделировании тепловых процессов в головном мозге и голени человека.

3.6.1 Моделирование физических процессов в головном мозге

Важным направлением современных биомедицинских исследований является анализ тепловых процессов, протекающих в мозге человека. Это связано с тем, что ряд заболеваний головного мозга вызывает нарушения в температурном режиме. К таким заболеваниям относятся: злокачественные опухоли [155; 176; 177], инсульты [178], механические повреждения [179] и др. Одной из важных проблем, связанных с тепловыми процессами в голове человека, является выяснение процесса терморегуляции мозга [180]. На сегодняшний день разрабатываются микроволновые радиотермометры с полосой пропускания 500 МГц, и с применением моделей головы оценивается возможность клинического мониторинга состояния пациента во время операции [100]. В силу сложной и сильно неоднородной структуры головного мозга требуется построение реалистичных вычислительных моделей с высоким разрешением, охватывающим особенности кровеносной системы. Существенным является выбор опорных точек для измерения яркостной температуры в зависимости от заболевания.

С использованием метода, описанного в 1.3.2, была построена трехмерная неоднородная модель головного мозга (рис. 3.18а).

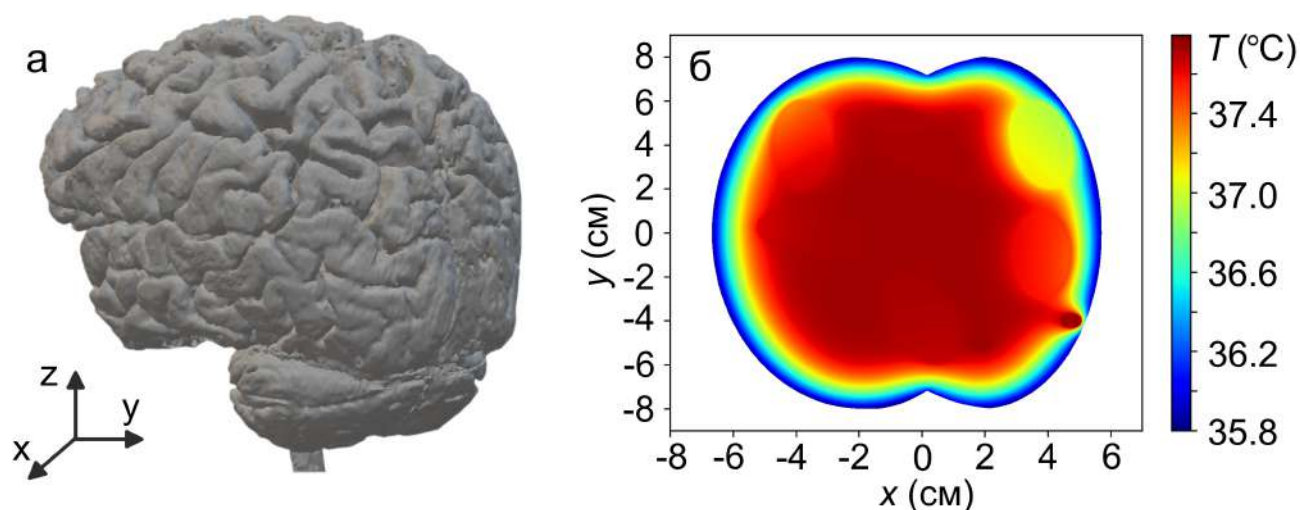


Рисунок 3.18 — 3D модель мозга человека (а), распределение термодинамической температуры в плоскости Oxy на глубине $z=4$ см (б)

Результаты вычислительных экспериментов указывают на то, что анатомические неоднородности биотканей мозга способны формировать градиент температуры около $1-2$ °C, что согласуется с оценками, полученными в [181].

На основе анализа результатов вычислительных экспериментов были получены следующие выводы:

- в разброс значений внутренней температуры головного мозга вносят вклад не только термодинамические процессы в биологических тканях, но и процессы терморегуляции, связанные с метаболическим тепловыделением.
- неоднородность биологических тканей головного мозга создает градиенты температуры, которые могут изменяться при различных патологиях.

3.6.2 Моделирование физических процессов в нижних конечностях

Заболевания вен нижних конечностей (голеней), связанные с их варикозным расширением, являются чрезвычайно распространенными. При этом заболевании наблюдаются нетипичные локальные градиенты внутренней температуры, что обеспечивает возможность применения РТМ-диагностики [182]. Этот подход до настоящего времени развивался только на основе анализа измеренных термометрических данных для выборки пациентов [182], и моделирование тепловых и радиационных процессов ранее не проводилось. Здесь мы только продемонстрируем такую возможность, поскольку эта задача требует столь же полного и объемного исследования, как и для онкологии молочной железы.

В первом приближении, в качестве модели исследуемого объекта голени человека используется цилиндрический объект, схематическое представление, а также распределение тканей внутри которого представлено на рисунке 3.19а.

На основании полученного представления о венозной системе глубоких вен голени были построены следующие модели задних вен голени и передних вен голени, представленных на рисунке 3.19б-в. Для расчета теплопереноса были заданы постоянные температуры внутри сосудов. Причём так как температура с течением крови в артериях вниз к стопе, по экспертному мнению, уменьшается, все артерии снизу-вверх были разделены на несколько участков, которые разделяют артерии по температуре, поддерживаемой ими. Температура в венах в отличие от артерий при движении вверх к центру тела, наоборот, падает, причём температура глубоких вен будет выше температура поверхностных вен из-за более стремительно охлаждения из-за взаимодействия с окружающей средой (при условии, что температура окружающей среды колеблется в пределах 21 °С).

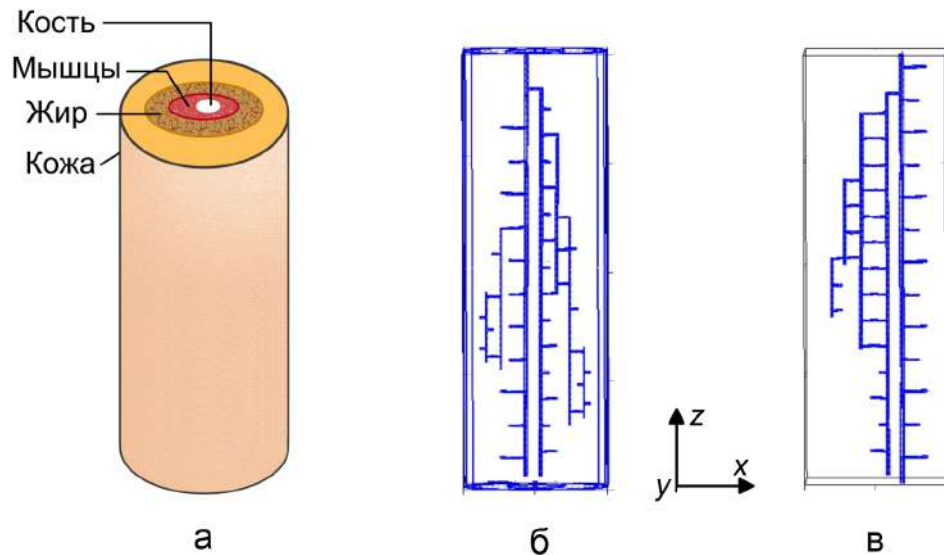


Рисунок 3.19 — Схематичное распределение тканей внутри голени (а), модель поверхностных вен задней поверхности голени (б), передней поверхности голени (в)

В результате численного моделирования получено следующее распределение температуры на задней поверхности голени (рис. 3.20).

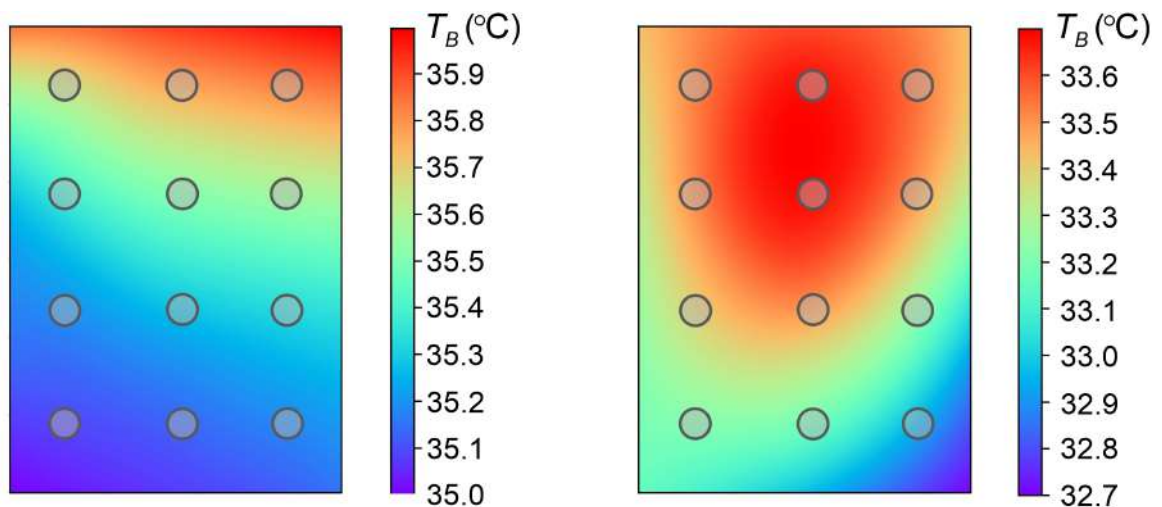


Рисунок 3.20 — Распределение яркостной температуры для двух моделей голени цилиндрической формы с кровеносной системой, смоделированной с применением схемы медицинских измерений, основанной на 12 точках (слева – модель голени здорового пациента, справа – модель голени пациента с варикозным расширением вен). Модели сильно различаются внутренней структурой \vec{G} и физическими параметрами биоконформент \vec{F} .

Разработанные модели динамики тепловых процессов в голени человека могут в дальнейшем применяться для повышения качества диагностики венозных заболеваний нижних конечностей [183].

3.7 Основные результаты третьей главы

- Проведен литературный обзор и систематизированы физические параметры биологических компонент, которые используются для моделирования физических процессов в органах человека с учетом естественного разброса этих характеристик. Каждая 3D-модель молочной железы, помимо вектора \vec{G} , характеризуется набором физических параметров соответствующих компонент \vec{F} , который мы называем вектором физических характеристик. Мы описали алгоритм построения моделей с различным кортежем $\langle \vec{G}, \vec{F} \rangle$. Разброс значений векторов \vec{G} и \vec{F} характеризует естественную вариативность как физических параметров каждой биоконпоненты, так и внутренней геометрии (форма, размеры и размещение этих биоконпонент), которая определяется вектором \vec{G} . Таким образом, различные комбинации параметров биотканей определяют вектор начальных данных для вычислительных экспериментов.
- Проведен анализ влияния температуры воздуха и коэффициента теплопередачи на яркостную температуру в разных точках при проведении стандартной процедуры измерения. Полученные зависимости имеют практически линейный вид. Однако, угол наклона этих линейных зависимостей может различаться для разных точек измерения, что связано с особенностями внутренней структуры ткани. Наличие крупных кровотоков сильнее меняет указанные зависимости. Влияние же мелкомасштабных неоднородностей остальных компонент более слабое. Получены оценки влияния коэффициента теплопроводности на яркостную температуру, которая также в общем случае зависит от точки измерения на поверхности биоткани. При варьировании коэффициентов теплопроводности скорость охлаждения ткани меняется, что является существенным фактором для нашего динамического метода проведения измерений (подробнее см. параграф 4.3).
- Исследовано влияние местоположения антенны микроволнового радиотермометра и области интегрирования на яркостную температуру. Локальная плотность мощности электрического поля P_d может варьироваться в пределах десятков процентов в разных моделях МЖ, в которых меняется только расположение компонент в биоткани при сохранении относительного объема каждой из компонент. При дополни-

тельном изменении физических характеристик, а также всех остальных геометрических параметров, относительные изменения P_d могут увеличиваться.

Поскольку яркостная температура формируется в некотором объеме ткани V_b , то проведен анализ влияния этого объема интегрирования микроволнового излучения на результат вычисления T_B . Показано, что основной вклад в яркостную температуру дает зона с характерным диаметром D под антенной, диаметр которой меньше D . При типичных условиях, диаметр D этой зоны около 5 см. Проведены расчеты влияния мнимой части диэлектрической проницаемости на яркостную температуру, которые показали, что относительные отклонения T_B не превышают 1%.

- Показано, что форма молочной железы, а также положение пациента во время радиотермометрического обследования в значительной степени может влиять на распределение температуры при определенных размерах МЖ, поэтому при проведении имитационного моделирования этот фактор учитывается в главе 4.
- Для многослойного приближения показана возможность решения обратной задачи по восстановлению физических параметров модели по известному распределению температуры, на примерах определения коэффициента теплопроводности и удельной теплоемкости. Итерационный процесс, в принципе, позволяет достигнуть заданной точности. Однако, требует огромного числа итераций, что на практике применимо только для достаточно простых многослойных моделей даже при использовании параллельных технологий.
- Для демонстрации универсальности построенных моделей, проведены расчеты яркостной температуры для двух других органов. Рассмотрены модели голени в приложении к варикозным заболеваниям. Также проведены симуляции для головного мозга при наличии дополнительного источника тепла из-за опухоли.

Глава 4. Валидация моделей и повышение эффективности РТМ-диагностики

Данная глава посвящена разработке метода валидации результатов компьютерного моделирования на основе данных натуральных наблюдений, а также применению построенных моделей в диагностике рака молочной железы. Рассматривается специфика динамики тепловых процессов в молочной железе, включая влияние условий окружающей среды. Определяются условия обнаружения опухолей с низким удельным тепловыделением, а также малого размера. Методами машинного обучения показано, что использование математических моделей позволяет в некоторой степени повысить качество диагностики опухолевых заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы в медицинской практике для диагностики рака молочной железы.

Результаты, приведенные в данной главе, опубликованы в следующих работах [A1; A3-A5, A7; A9; A11, A15, A16, A18, A20, A21].

4.1 Валидация компьютерной модели для диагностики онкологических заболеваний на основе машинного обучения

В настоящем параграфе разработан метод, предлагаемый для повышения качества имитационных моделей. Важной отличительной особенностью разработанного метода является возможность получать рекомендации по изменению начальных и граничных условий для вычислительных экспериментов с целью приведения к соответствию результатов моделирования и данных натуральных наблюдений. Предлагаемый метод является универсальным и применим для широкого спектра задач, поскольку не привязан к структуре исходных или выходных данных [A9].

4.1.1 Построение наборов данных, генерируемых компьютерной моделью

Валидация моделей – итерационный процесс изменения векторов входных параметров моделей \vec{G} и \vec{F} с целью повышения соответствия выборок данных имитационных экспериментов результатам натуральных медицинских обследований.

Для проведения процедуры валидации результатов компьютерного моделирования мы строим последовательности с различными наборами \vec{G} . Каждый такой набор включает $k=80$ решений задач (1.5), (1.11, 1.14). Каждая реализация модели F_k ($k = 1, \dots, K$) определяется случайной вариацией $\delta\vec{G}$ без учета опухолей. Вектор физических характеристик имеет естественную вариативность. После каждой итерации проводится анализ термометрических модельных данных, на основании которого были скорректированы физические компоненты.

4.1.2 Итерационная процедура валидации моделей здоровых пациентов

Алгоритм процедуры валидации представлен на рисунке 4.1

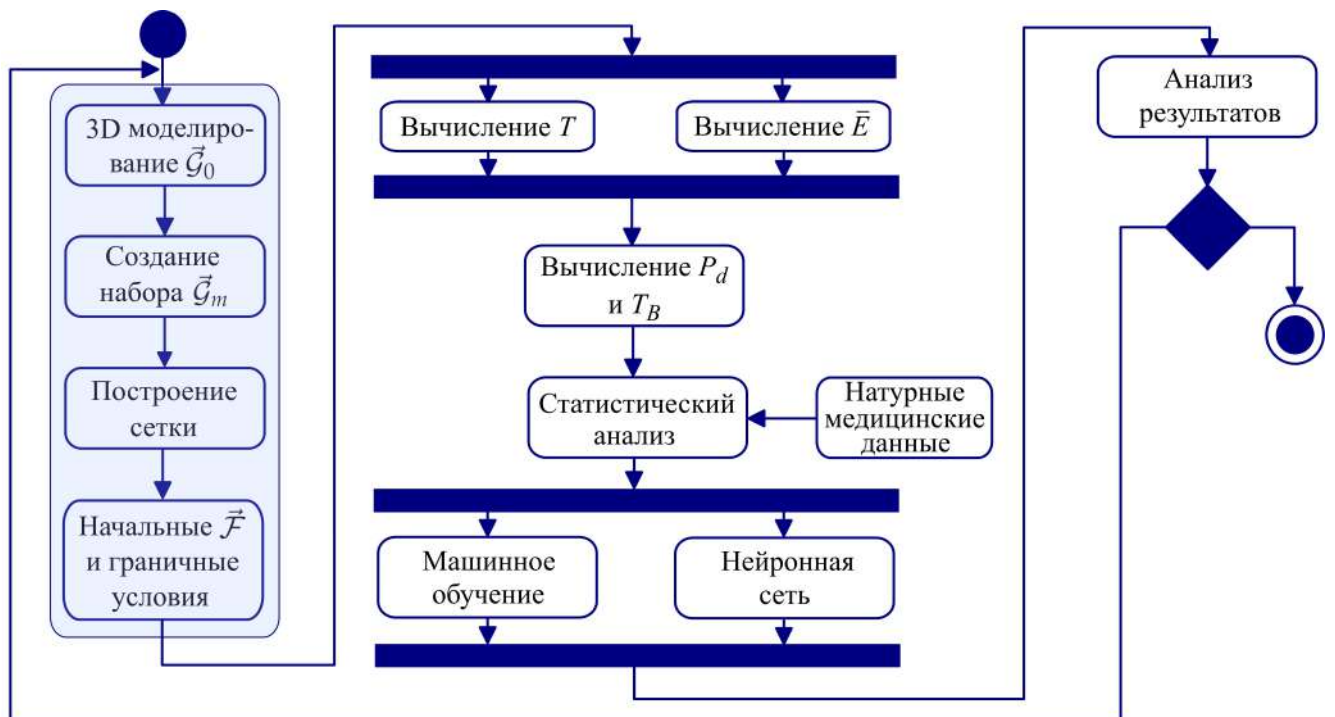


Рисунок 4.1 — Алгоритм проведения численного эксперимента и валидации [A1]

Для валидации результатов моделирования реализован следующий алгоритм:

1. Построение классификатора над срезом с реальными данными здоровых и классификация модельных;
2. Построение классификатора над срезом с модельными данными в качестве здоровых и классификация здоровых;
3. Анализ результатов и значений характеристик, которые классификатор счёл подозрительными;

4. Изменение коэффициентов модели, генерация новых данных и возврат к пункту 1.

Рассматривался случай бинарной классификации «Здоровые» и «Рак», а «Другие» данные не учитывались и на графиках оставлены для наглядности. Связано это с тем, что наибольший интерес представляет корректное выявление именно злокачественных опухолей [A22].

После первой итерации алгоритма установлено, что для модельных данных характерны более высокие значения как глубинных, так и кожных температур, при этом температурные градиенты достаточно низкие по сравнению с другими классами. Также результатам моделирования свойственна более низкая дисперсия. Описанные недостатки были частично устранены после повторного моделирования. Типовые ситуации представлены на рисунках 4.2 и 4.3. Подобное наблюдается и для остальных точек измерений.

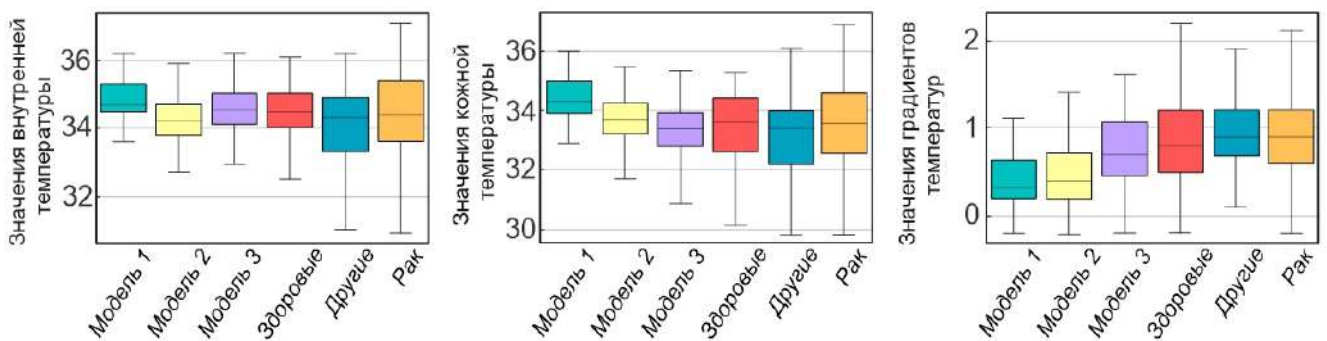


Рисунок 4.2 — Диаграммы размаха значений температуры в точке «0» (выбросы не показаны) [A9]

Показатели специфичности алгоритма, обученного на реальных данных, на модельных данных близки к 0.95. Следует отметить, что специфичность такого алгоритма на реальных данных меньше и находится в районе 0.9.

Показатели специфичности алгоритма, обученного на модельных данных, на реальных данных варьируются от 0.5 до 0.6, в то время как на модельных данных близки к 1.

Таким образом, после обучения алгоритма на модельных данных покрывалась только часть здоровых, то есть результаты моделирования на данной итерации представляют собой некоторый подкласс здоровых. Однако положительная динамика прослеживается, поскольку результат заметно улучшился после первой и второй итераций алгоритма и изменения входного набора коэффициентов моделей.

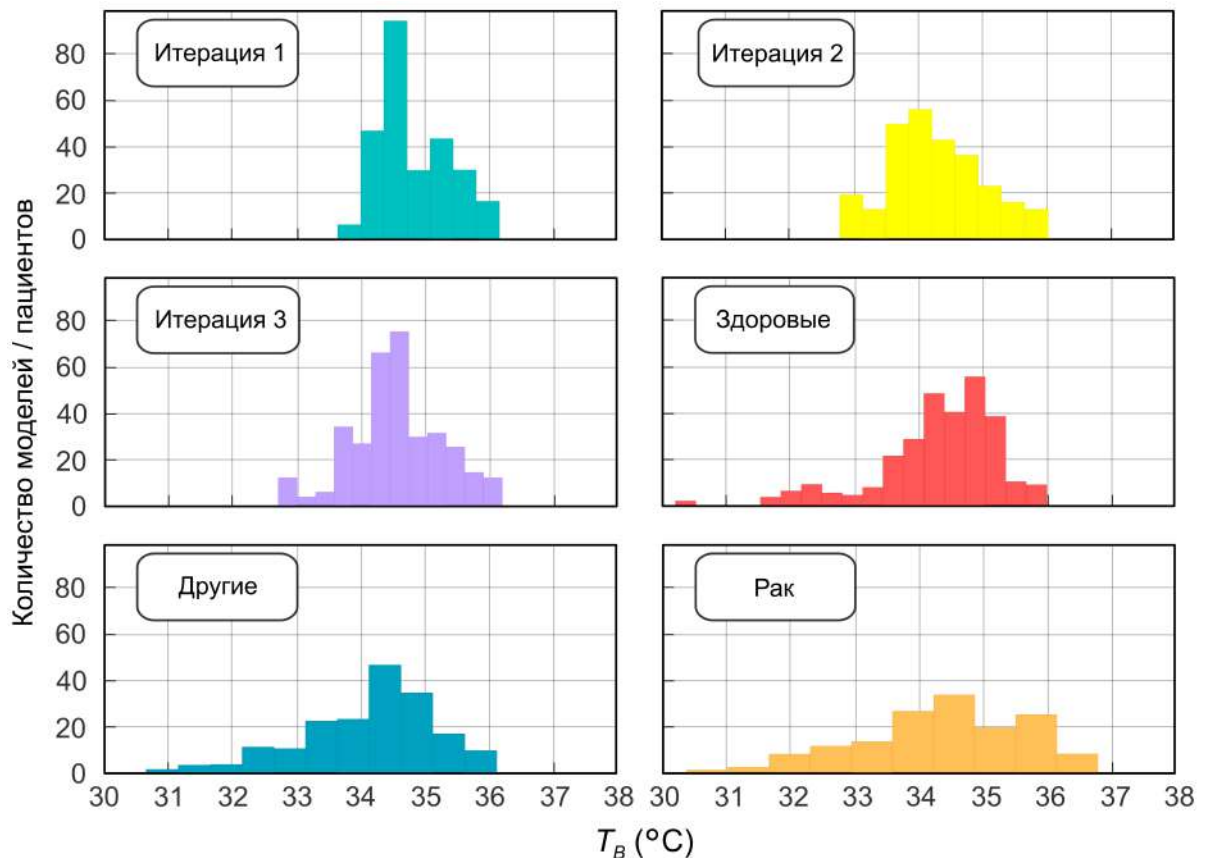


Рисунок 4.3 — Классовые распределения значений внутренней температуры в точке «0» [A9]

4.1.3 Статистический анализ объединения результатов моделирования и экспериментальных данных

Приведем статистические оценки для сравнения итоговой выборки, содержащей смоделированные данные, с результатами натуральных обследований. Сравнение производится для двух классов пациентов: здоровые и пациенты с раковой опухолью (построение описано в п. 4.2.1).

Сравнение статистических распределений выборок, на основе измеренных у пациентов и компьютерных симуляций температур (рис. 4.4) показывает хорошее согласие. Поэтому, в силу специфики решаемой задачи, в рамках высокой неопределенности стоит отметить количественное сходство смоделированных температур с данными натуральных медицинских обследований.

4.2 Определение условий обнаружения слабых опухолей

Одним из ключевых условий успешного лечения онкологического заболевания является его своевременная диагностика. Многие виды рака отличаются клиническим поведением: время развития, переход в злокачественную стадию

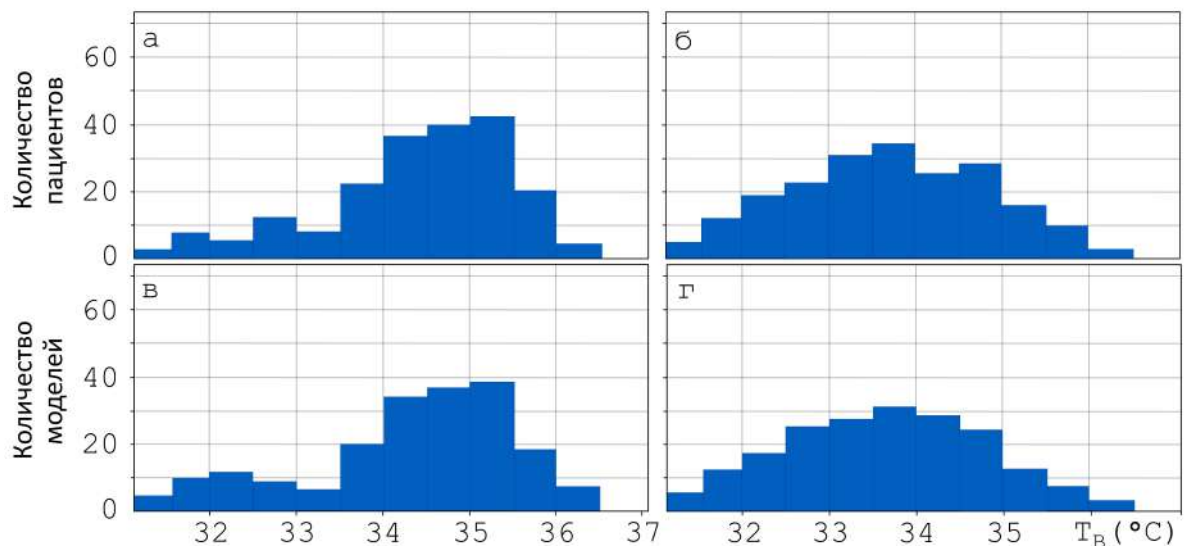


Рисунок 4.4 — Итоговые классовые распределения значений внутренней температуры в точке «0»: «здоровые» по данным натуральных медицинских обследований (а); «рак» по данным натуральных медицинских обследований (б); «здоровые» по данным результатов вычислительных экспериментов (в); «рак» по данным результатов вычислительных экспериментов (г) [A1].

и т.д. При этом скорость роста различных опухолей разная и зависит, в том числе, от индивидуальных особенностей организма. Значимой является диагностика при малых размерах опухоли. Рассмотрим метод диагностики на основе РТМ и определим его эффективность для ранних стадий развития заболевания.

4.2.1 Моделирование источников тепла, индуцированных опухолью

Раковые опухоли молочных желез образуются в эпителии железистой ткани молочных протоков или долек молочной железы. Изначально рост клеток опухоли локализуется в протоках или дольках (in situ или рак 0-ой стадии) [184]. Позднее злокачественные опухоли могут разрастаться, проникая в большее количество тканей молочной железы.

Рост опухолей, которые в диаметре превышают несколько миллиметров, возможен только в случае образования вокруг нее мелкой капиллярной сети. За счет этого очаг опухоли представляет собой тепловой источник в организме. Поэтому в работе под термином «опухоль» мы будем понимать саму раковую опухоль и кровеносную сеть вокруг нее, образующие общий тепловой источник. На рисунке 4.5а продемонстрировано влияние злокачественной опухоли

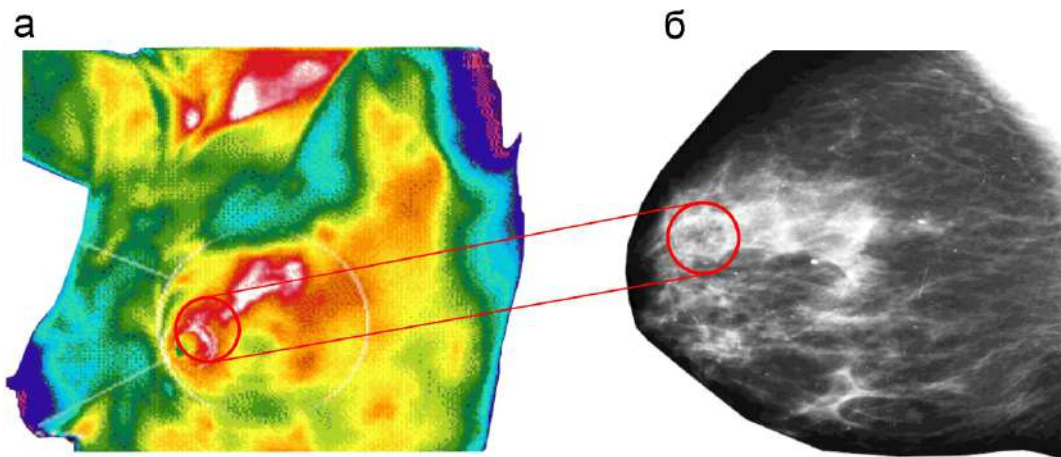


Рисунок 4.5 — Термограмма, показывающая рак левой молочной железы (а), маммографическое изображение молочной железы пациента с раковой опухолью (б) [185]

на температурные поля в инфракрасном диапазоне. В свою очередь маммографическое обследование подтверждает факт наличия заболевания. Подобные результаты получены также в работах [186—188]. Количественные термографические признаки повышенного тепловыделения в области обнаружения опухоли позволяют строить диагностические системы, основанные на данном эмпирическом факте [189—192].

На рисунке 4.6 показаны распределения температуры T в плоскости для модели МЖ с опухолью и модели без опухоли, которые однозначно указывают на наличие опухоли, но вклад таких локальных образований в яркостную температуру невелик даже при $Q_{can} = 3 \cdot 10^4$ Вт м⁻³. Более холодные небольшие опухоли $Q_{can} < 2 \cdot 10^4$ Вт м⁻³ вообще не обнаруживаются, так как интегральная тепловая мощность опухоли пропорциональна $Q_{can} \cdot R^3$.

4.2.2 Оценка влияния величины удельного тепловыделения опухолью на яркостную температуру

Злокачественная опухоль характеризуется высоким тепловыделением вследствие повышенного метаболизма раковых клеток. Для обеспечения высокого темпа роста в условиях конкуренции со здоровыми клетками организма опухоль инициирует усиленное прорастание ткани опухоли густой кровеносной сетью [193]. Рассмотрим модель, содержащую опухоль в точке «8» на глубине 15 мм. Зафиксируем все параметры модели за исключением величины удельного тепловыделения опухолевой ткани. Используем типичные значения, характери-

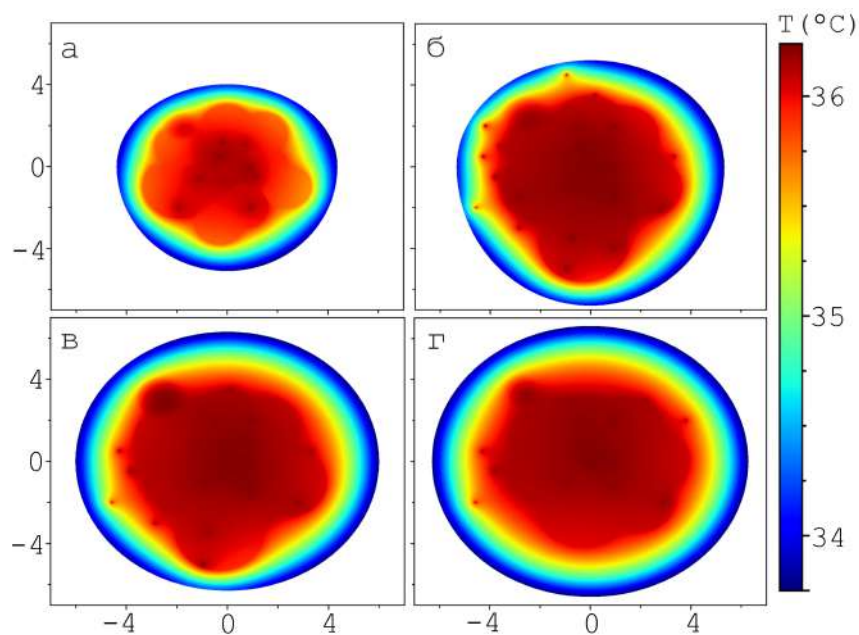


Рисунок 4.6 — Распределения термодинамической температуры для положения стоя на различных глубинах: 2 см (а), 3 см (б), 4 см (в), 5 см (г)

зующие 3 различных типа раковых заболеваний: меланома – $Q_{can} = 3700 \text{ Вт/м}^3$, инвазивный дольковый рак молочной железы – $Q_{can} = 10600 \text{ Вт/м}^3$, внутрипротоковый рак молочной железы – $Q_{can} = 34000 \text{ Вт/м}^3$. Таким образом опухоль представляет собой тепловой источник с повышенным по отношению к другим тканям тепловыделением за счет кровеносной сети, образуемой вокруг опухоли. Результаты расчетов яркостной температуры показывают значительный вклад удельного тепловыделения опухоли в формирование тепловых полей (рис. 4.7).

Стоит отметить, что при высоком удельном тепловыделении опухоли формируемая ею "горячая" область имеет характерную колоколообразную форму (рис. 4.8). Это подтверждает тот факт, что в медицинской практике наиболее опасными и агрессивными являются именно те опухоли, которые оказывают такое влияние на температурные поля.

Источники тепла внутри биологической ткани, существенно влияют на температурные профили из-за опухоли. По мере того, как вклад метаболического источника тепла увеличивается, температура в локальной области также увеличивается, что лежит в основе диагностики онкологических заболеваний РТМ методом.

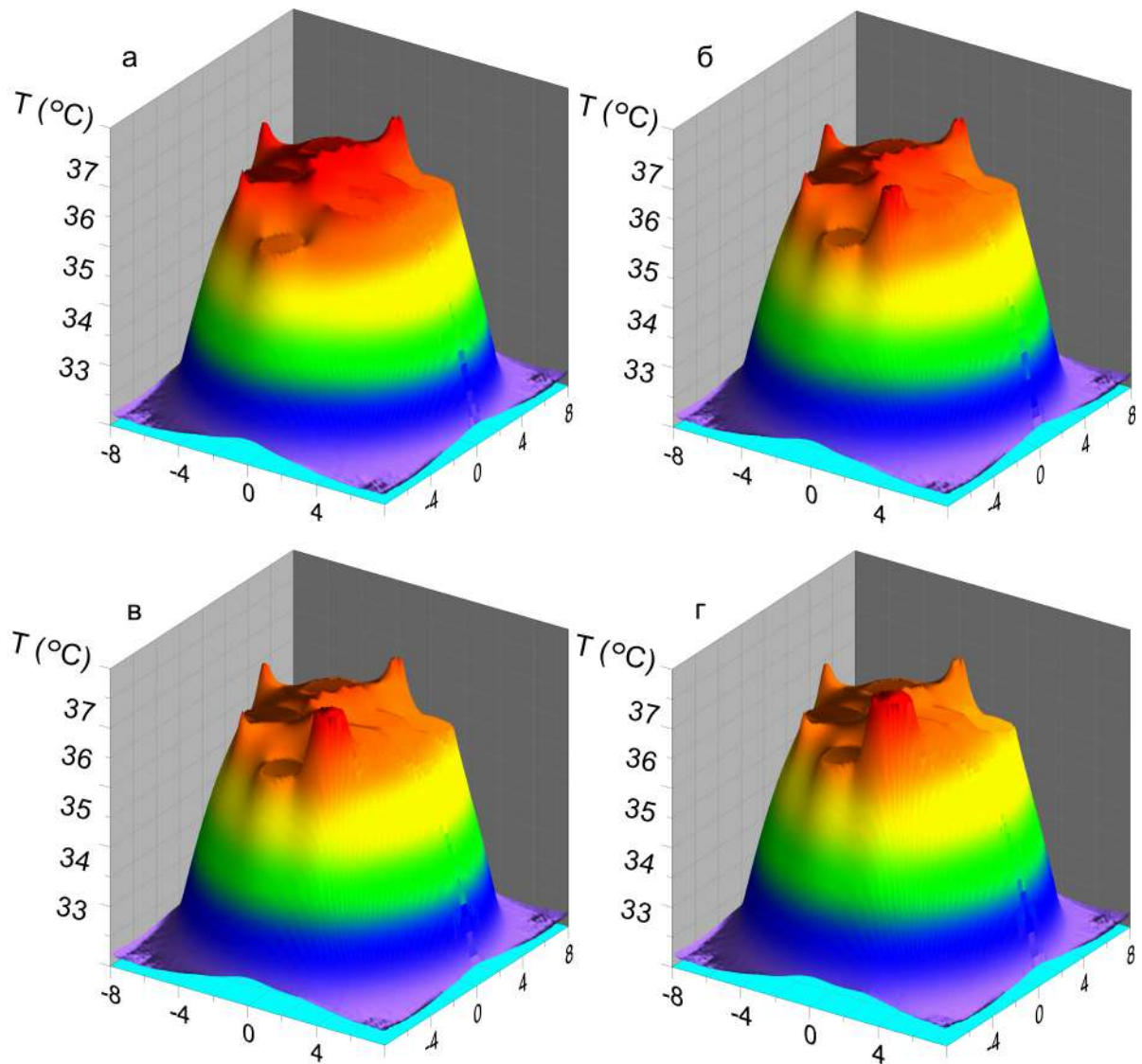


Рисунок 4.7 — Трехмерное распределение термодинамической температуры в плоскости Oxy молочной железы для моделей: без опухоли (а), с опухолью $Q_{can} = 3700 \text{ Вт/м}^3$ (б), с опухолью $Q_{can} = 10600 \text{ Вт/м}^3$ (в), с опухолью $Q_{can} = 34000 \text{ Вт/м}^3$ (г)

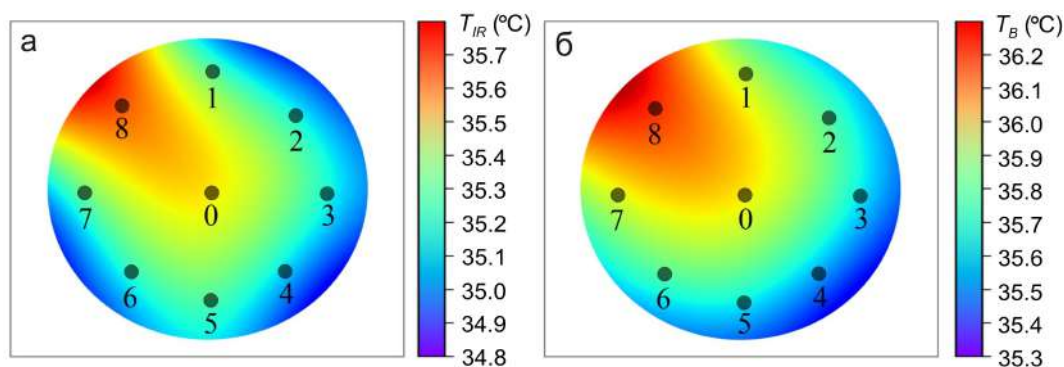


Рисунок 4.8 — Распределение температуры на поверхности кожи (ИК диапазон) (а) и глубинная (яркостная) температура (радиомикроволновый диапазон) (б).

Кружки показывают стандартные положения точек измерения

4.2.3 Влияние размеров опухоли в имитационных моделях на распределение яркостной температуры

Для расчета яркостной температуры первоначально были рассчитаны распределения термодинамической температуры (рис. 4.9) и распределения напряженности электрического поля.

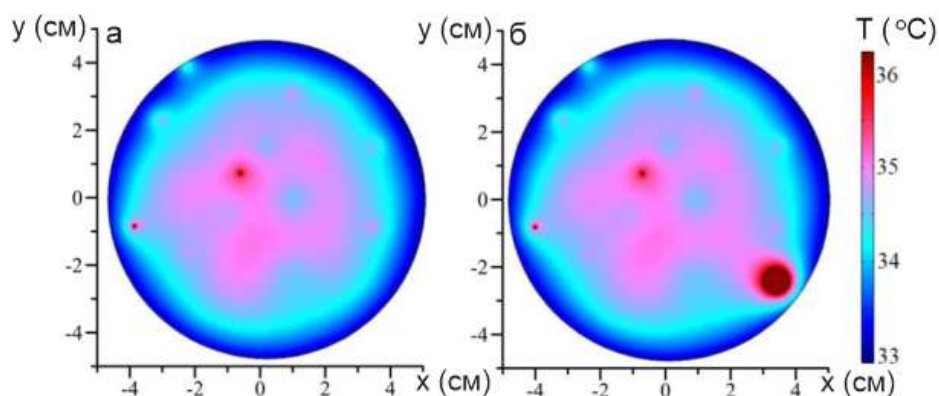


Рисунок 4.9 — Распределение термодинамической температуры T на глубине 3 см: без рака (а), с раковой опухолью (см. правую нижнюю часть) (б) [A9]

Далее по алгоритму смоделировали яркостную температуру в 9 точках молочной железы с учетом стандартной схемы измерения, которая определяется диагностическим методом. Данные, полученные с помощью численного эксперимента, сравнивались с данными реальных пациентов для проверки результата. Две выборки данных дали хорошее согласие между собой, на основании чего можно сделать вывод, что используемые модели применимы к этой проблеме.

Следует отметить, что яркостная температура – это не температура в обычном понимании. Ее величина характеризует излучение в некотором объеме и, в зависимости от механизма излучения, может существенно отличаться от реальной (термодинамической) температуры излучающего тела [A13].

Чтобы определить влияние размера опухоли на распределение внутренней температуры, были построены 4 модели с одинаковой внутренней структурой, но с разными радиусами опухоли. Из приведенных на рисунке 4.10 графиков следует, что радиус опухоли существенно влияет на яркостную температуру. Задача ранней диагностики – обнаружить и локализовать опухоль небольшого размера, что в реальных условиях сделать сложно. Поскольку понятно, что опухоль наименьшего радиуса вносит самый слабый вклад в общее тепловое поле молочной железы.

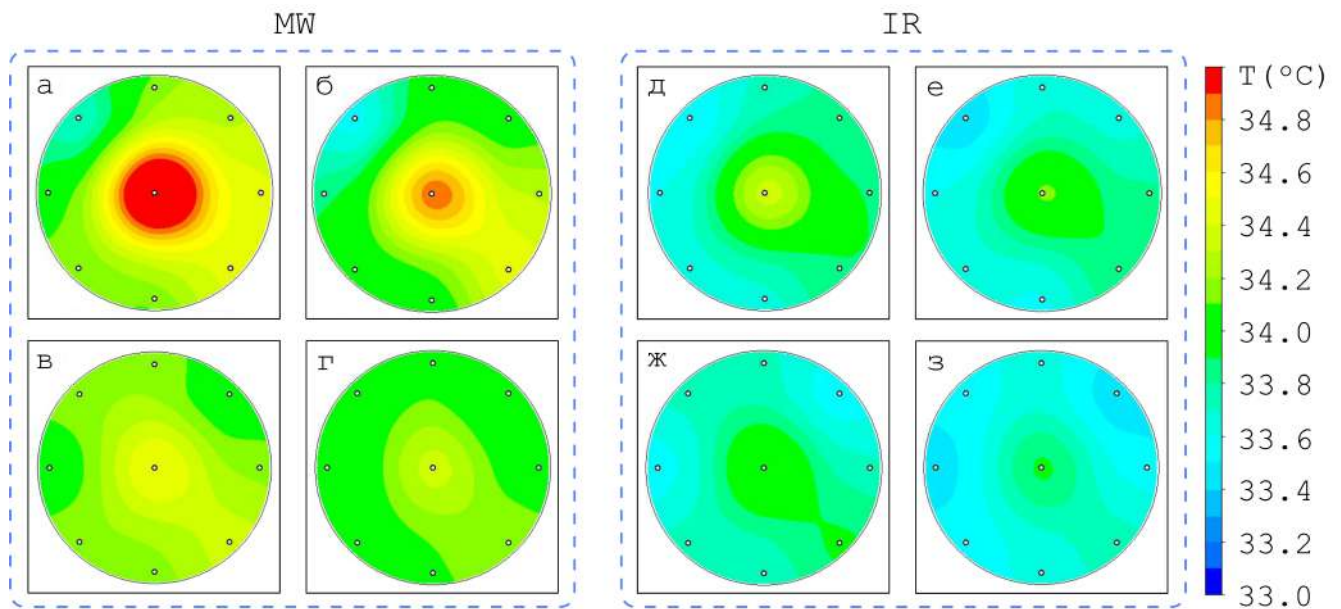


Рисунок 4.10 — Распределения яркостной T_B и инфракрасной T_{IR} температур для моделей с опухолью разного радиуса, расположенной в зоне соска (точка «0»): $R_1 = 1$ см (а, д), $R_2 = 0.5$ см (б, е), $R_3 = 0.25$ см (в, ж), $R_4 = 0.1$ см (г, з) [A1]

Результаты вычислительных экспериментов показали зависимость значений яркостной температуры от радиуса опухоли (рис. 4.10).

Мы провели большие серии вычислительные экспериментов по изучению зависимости температурных полей от наличия опухолевой ткани в молочной железе. Злокачественные новообразования, особенно на ранних стадиях развития,

имеют чрезвычайно высокое тепловыделение по отношению к остальным биологическим компонентам. Рассматривались опухоли разного радиуса ($R = 1$ см, $R = 0.75$ см, $R = 0.5$ см, $R = 0.35$ см). Мы получили следующие результаты (рис. 4.11). Радиус опухоли влияет на температурный фон внутри объема молочной железы. Средняя температура тем выше, чем больше радиус опухоли, и при малых размерах повышение температуры невелико. Поэтому основная проблема диагностики связана с выявлением рака на ранней стадии ($R < 0.5$). Опухоль такого размера сложно обнаружить современными методами диагностики [A7].

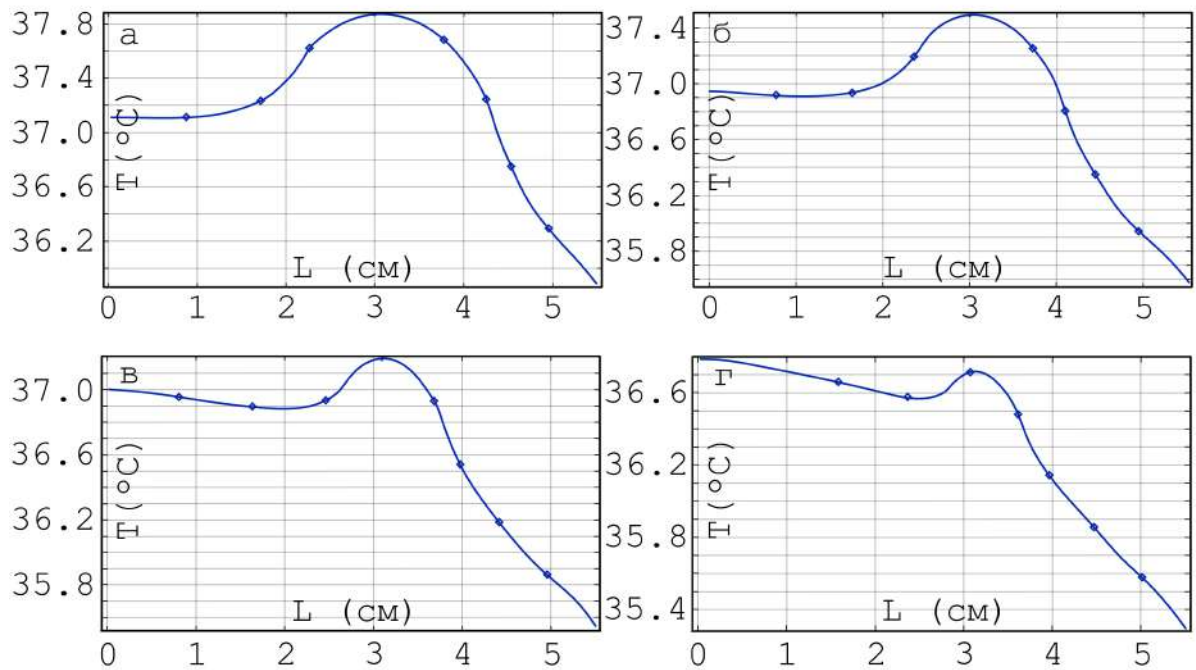


Рисунок 4.11 — Распределение термодинамической температуры по глубине для опухолей различного радиуса R : (а) $R = 1$ см, (б) $R = 0.75$ см, (в) $R = 0.5$ см, (г) $R = 0.35$ см [A1]

4.2.4 Влияние пространственного расположения опухоли на яркостную температуру

Яркостная температура является интегральной величиной и зависит как от термодинамической температуры, так и от распределения напряженности электрического поля в биоткани. Исследуем влияние фактора глубины расположения опухоли в трехмерной постановке задачи.

Изменяя глубину расположения источника тепла (координату z), и используя соотношение (3.4) определим величину, на которую различаются модели с опухолью на различной глубине l_{can} . Была получена зависимость (таблица 7),

Таблица 7 — Относительные отклонения в распределении яркостной температуры для моделей с различным расположением опухоли по глубине l_{can}

	$l_{can}=10$ мм	$l_{can}=20$ мм	$l_{can}=30$ мм	$l_{can}=40$ мм	$l_{can}=50$ мм
$l_{can}=10$ мм	0	0.016	0.027	0.041	0.059
$l_{can}=20$ мм	0.016	0	0.011	0.026	0.043
$l_{can}=30$ мм	0.027	0.011	0	0.015	0.033
$l_{can}=40$ мм	0.041	0.026	0.015	0	0.019
$l_{can}=50$ мм	0.059	0.043	0.033	0.019	0

которая показывает, что максимальные отклонения в распределении яркостной температуры достигают почти 6%, что является значимым для медицинской диагностики.

4.2.5 Нахождение пороговых значений размеров опухолей для применимости метода РТМ

Для определения зависимости эффективности диагностики от размера опухоли применим бинарную классификацию: «Здоровые» и «Рак». Связано это с тем, что наибольший интерес представляет корректное выявление именно злокачественных опухолей [A21].

Математические модели и численные методы, которые мы используем для построения выборки температурных данных, описаны ранее. Мы валидировали результаты и показали эффективность построения моделей молочных желез здоровых пациентов и пациентов с онкологическими патологиями. Основная задача – определение порогового значения размера опухоли, которое может быть обнаружено с помощью микроволновой радиометрии.

Для этого были созданы образцы термометрических данных компьютерного моделирования молочных желез. При построении большого объема моделей необходимо учитывать тот факт, что чаще всего злокачественные опухоли появляются в верхнем наружном квадранте (50% случаев) [120].

Для бинарной классификации данных компьютерного моделирования используются следующие методы: метод опорных векторов (SVM) [194], k-ближайших соседей (KNN) [195] и наивный байесовский классификатор (NBC) [196].

Рассмотрим обоснованность и эффективность использования предложенных методов машинного обучения. В качестве меры эффективности меди-

цинской диагностики будем использовать среднее геометрическое значение чувствительности и специфичности

$$eff = \sqrt{sens \cdot spec}, \quad (4.1)$$

где $sens = \frac{TP}{TP + FN}$, $spec = \frac{TN}{TN + FP}$, TP – правильно классифицированные железы класса «Рак», FN – неправильно классифицированные железы класса «Рак», TN – правильно классифицированные железы класса «Здоровые», FP – неправильно классифицированные железы класса «Здоровые» [A21].

Значение F1-метрики представляет собой интегральную оценку точности и полноты классификаторов, которая определяет среднее гармоническое с использованием формулы

$$F1 = \frac{2 \cdot precision \cdot recall}{precision + recall}, \quad (4.2)$$

где $precision = \frac{TP}{TP + FP}$ и $recall = \frac{TP}{TP + FN}$.

Кроме того, мы рассчитываем коэффициент корреляции Мэтьюса (или коэффициент φ) для методов машинного обучения:

$$\varphi = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}. \quad (4.3)$$

φ -коэффициент является мерой качества бинарных классификаций в случае резко различающихся по размеру выборок, так как число больных мало по сравнению с числом здоровых людей в реальных условиях медицинского обследования [A1].

Тренировочный набор представляет собой выборку данных о температурах в точках груди (согласно методу обследования в микроволновом диапазоне (глубинная температура) и в инфракрасном диапазоне (температура кожи). Каждая модель имеет метку «1» – больной или «0» – здоровый. Были построены равные выборки данных, содержащие по 80 моделей: без опухоли, с опухолью радиусом $R = 0.5$ см, $R = 0.75$ см и $R = 1$ см (рис. 4.12). Поперечный разрез был сделан с кожной и глубинной температур в точках 0, ..., 8, после чего мы имеем комбинированный набор данных [A7]

$$X = \begin{bmatrix} T_0^1 & T_1^1 & \dots & T_{18}^1 \\ T_0^2 & T_1^2 & \dots & T_{18}^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ T_0^{240} & T_1^{240} & \dots & T_{18}^{240} \end{bmatrix}, Y = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_{240} \end{bmatrix}, \quad (4.4)$$

где T_0^i, \dots, T_8^i – внутренние температуры в точке $0, \dots, 8$, T_9^i, \dots, T_{18}^i – кожные температуры в точке $0, \dots, 8$ и $y_i \in \{\text{Health}, R=0.5, R=0.75, R=1.0\}$ – метка i -ой модели.

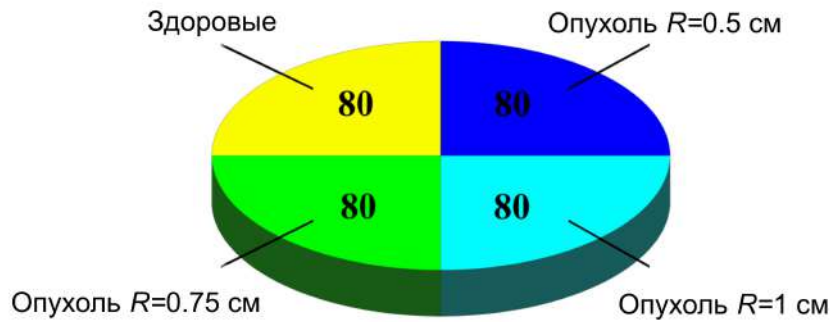


Рисунок 4.12 – Структура набора исходных данных [A5]

Предполагается, что соотношение раковых и здоровых моделей в обучающей и тестовой выборках одинаково, чтобы сохранить однородность данных. На первом этапе мы провели статистический анализ данных, который подтверждает достоверные различия данных о температуре в определенных точках груди (рис. 4.13).

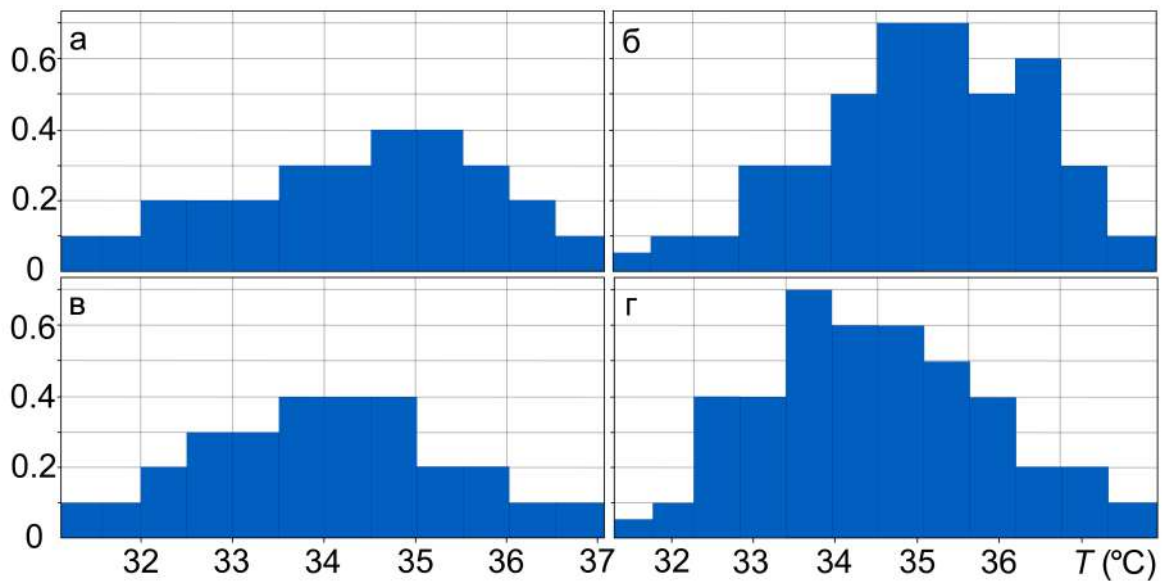


Рисунок 4.13 – Частотное распределение данных внутренней температуры для а) точки «0» моделей без опухоли, б) точки «0» моделей с опухолью $R = 0.75$ см, в) точки «3» моделей без опухоли, г) точки «3» моделей с опухолью $R = 0.75$ см [A7].

Численные эксперименты показали значительную зависимость эффективности диагностики по данным микроволновой радиометрии от размера опухоли.

Таблица 8 — Эффективность методов классификации данных в зависимости от радиуса опухоли (а); чувствительность, специфичность и эффективность метода SVM для различных выборок данных (б) [A7]

а.	NBC	KNN	SVM	б.	<i>sens</i>	<i>spec</i>	<i>eff</i>
$R=0.5$ см	0.48	0.53	0.58	$R=0.5$ см	0.68	0.49	0.58
$R=0.75$ см	0.7	0.68	0.73	$R=0.75$ см	0.78	0.73	0.75
$R=1$ см	0.74	0.75	0.79	$R=1$ см	0.82	0.76	0.79

Для определения зависимости эффективности диагностики от размера опухоли использовали бинарную классификацию «Здоровый» и «Рак». Это связано с тем, что наиболее важным, на наш взгляд, является правильное выявление злокачественных новообразований. Метод опорных векторов дал лучший результат по сравнению с другими методами машинного обучения (таблица 8а). Рассчитанные показатели чувствительности и специфичности для метода SVM (таблица 8б) достаточно высоки. В то же время нельзя не отметить характеристическое пространство, ограниченное только температурой, и относительно небольшой набор обучающих данных.

Эффективность диагностики возрастает с увеличением радиуса опухоли. На рисунке 4.14а показаны результаты расчета эффективности (4.1) трех методов машинного обучения для диагностики наличия опухоли. Эффективность превышает 0.75 для радиуса 1 см и более, а разброс для всех трех алгоритмов находится в пределах 5 процентов. Даже для небольших опухолей радиусом $R = 0.5$ см возможно с вероятностью 62.5% правильно определить класс «Рак». Метод опорных векторов (SVM) дает лучший результат по сравнению с другими методами машинного обучения (KNN, NBC), что указывает на то, что этот метод лучше подходит для этого типа задачи и для этой структуры обучающего набора данных. Выигрыш метода SVM по отношению к NBC составляет 10% для набора данных с опухолью $R = 0.5$ см, что важно для задачи медицинской диагностики. Эффективность метода k-ближайших соседей становится неприемлемой при малых радиусах опухоли ($R \leq 0.5$ см). Даже для малых опухолей радиуса $R=0.5$ см с вероятностью 58% возможно правильное определение класса.

На рисунке 4.14б показан интегральный результат оценки возможности обнаружения опухоли в зависимости от размера и удельного энерговыделения, определяемого временем удвоения опухоли. Толстыми линиями разного цвета

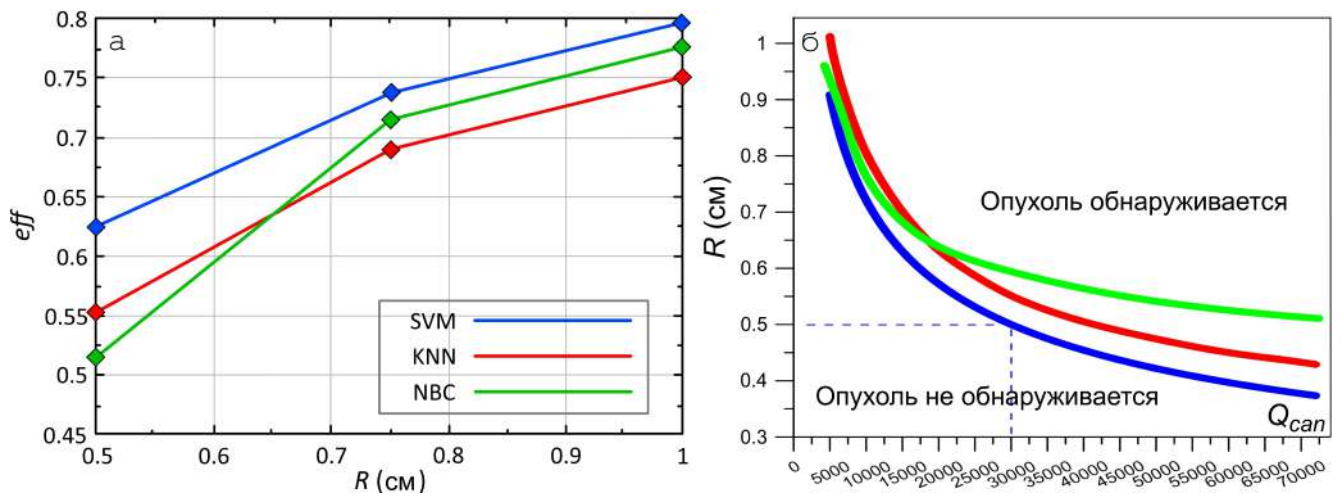


Рисунок 4.14 — Зависимость эффективности метода диагностики по данным микроволновой радиометрии от размера опухоли для различных методов машинного обучения (а), границы обнаружения опухоли на плоскости параметров R и Q_{can} разными методами машинного обучения (б) [A1]

показаны границы, разделяющие области параметров, на которых тот или иной метод позволяет обнаружить опухоль. Удельное тепловыделение $Q_{can} = 30\,000$ Вт·м⁻³, характерное для быстрорастущих опухолей, удваивающихся за 100 дней и менее, позволяет выявлять опухоли до 1 см в диаметре.

Можно ожидать успешное приложение метода радиомикроволновой термометрии и для опухолей меньшего размера, с расширением признакового пространства, увеличением объема выборки и применением эвристик. В дополнение стоит отметить, в работе [197] показано, что опухоль радиуса 5 мм эффективно выявляется РТМ методом, когда она расположена на глубине не более 2.8 см, что согласуется с нашими результатами.

4.3 Динамика тепловых процессов в молочной железе

Традиционно используемая методика РТМ измерений основывается на квазистационарных данных, когда пациент ждет примерно 15-25 минут, чтобы привыкнуть к температуре окружающего воздуха без одежды. Измерения в каждой точке проводятся однократно и соответствуют некоторому установившемуся распределению температур T_B и T_{IR} (см. главу 3). В данном параграфе развивается новый динамический метод проведения диагностики, использующий временную динамику изменения температурных полей. Для оценки качества диагностики вышеуказанного и других методов в главе 4 вычисляются чувствительность (*sens*) и специфичность (*spec*), а также эффективность

(*eff*, как среднее геометрическое *sens* и *spec*), интегральная *F1*-оценка точности и полноты классификаторов и коэффициент корреляции Мэттьюса (или ϕ коэффициент).

Для получения информации о характерных особенностях поведения температурных данных пациентов с течением времени, были собраны данные о поведении кожных и внутренних температур молочных желез реальных пациентов. Выборка данных содержит информацию о 72 пациентах. Измерения температуры проводились в течение 25 минут с временным интервалом 5 минут к.м.н., доцентом кафедры патологической анатомии Замечник Т.В. Фиксировалась температура окружающей среды и физиологические особенности пациента (размер молочной железы, возраст, день цикла и др.)

4.3.1 Зависимость температуры молочных желез от условий окружающей среды в натуральных измерениях

Тепловое излучение человеческого тела, согласно закону Стефана-Больцмана, пропорционально четвертой степени температуры его поверхности [76]. Следовательно, теплоизлучение тела, прежде всего, связано с температурой его кожи. Ее значения могут меняться в широких пределах и зависят от многих факторов. При нормальных условиях температура открытой кожи ниже температуры внутренних органов и изменяется в пределах 30.5-35.5 °С. Так как кожа является покровом, отделяющим внутренние органы от окружающей среды, ее температура должна изменяться в зависимости от состояния как внутренних органов, так и внешней среды. Такое представление лишь в общей форме характеризует факторы, от которых зависят колебания кожной температуры. Среди этих факторов выделим: скорость кровотока, сосудистые реакции, метаболические процессы, наличие локальных или общих источников тепловой энергии, регуляция теплообмена испарением, конвекцией, радиацией [198].

Данные медицинских измерений были статистически обработаны и проведен расчет коэффициента корреляции Пирсона для 9 точек правой и левой молочных желез. Анализ проведенных измерений демонстрирует то, что изменение температуры окружающей среды оказывает существенное влияние на яркостную и инфракрасную температуры молочных желез (см. таблицу 9). Подобный результат был получен и для голени в работе [199]. На основе построенной регрессии отметим линейный характер зависимости яркостной и инфракрасной температур от температуры окружающей среды (рис. 4.15), с

Таблица 9 — Коэффициент корреляции яркостной и инфракрасной температур, измеренных в точках от «0» до «8» на поверхности молочной железы с температурой окружающей среды T_{air}

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
T_B (правая)	0.61	0.59	0.57	0.59	0.59	0.54	0.5	0.53	0.55
$T_{ИК}$ (правая)	0.65	0.61	0.62	0.63	0.61	0.6	0.57	0.58	0.59
T_B (левая)	0.54	0.55	0.56	0.57	0.53	0.52	0.54	0.55	0.56
$T_{ИК}$ (левая)	0.62	0.61	0.6	0.62	0.65	0.58	0.62	0.64	0.63

чем согласуются результаты вычислительных экспериментов, проведенных в п. 3.1.2.

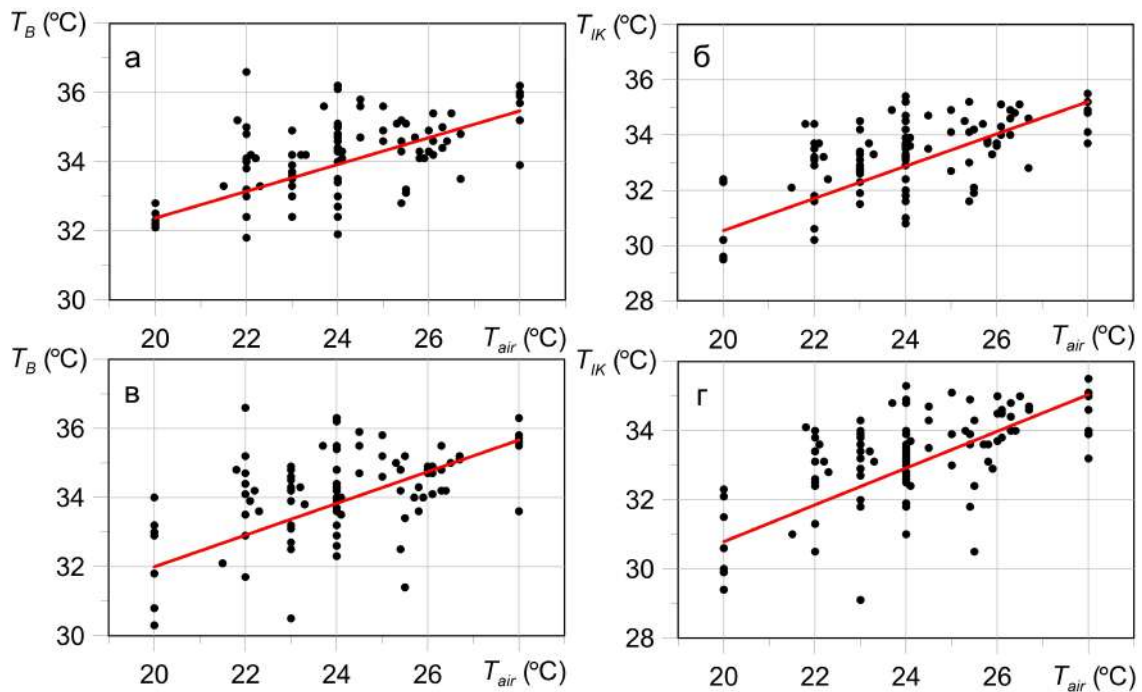


Рисунок 4.15 — Линейная аппроксимация данных о зависимости яркостной (а, в) и инфракрасной (б, г) температур правой (а, б) и левой (в, г) МЖ от температуры окружающей среды в натуральных экспериментах

4.3.2 Аппроксимация данных натурального эксперимента

Для аппроксимации воспользуемся методом наименьших квадратов, который позволяет по набору экспериментальных данных получить функцию, наилучшим образом описывающую полученные результаты измерений. Метод наименьших квадратов нашел широкое применение в задачах регрессионного анализа.

Будем использовать два набора экспериментальных данных, содержащих динамику внутренней температуры в точке «0» молочной железы и динамику кожной (инфракрасной) температуры в этой же точке для 72 молочных желез. Точка «0» выбрана из тех соображений, что она соответствует зоне соска, которая в свою очередь является одной из самых информативных при диагностике. В общем случае в качестве аппроксимирующей функции воспользуемся $T_{app} = T_2 \exp(-(\frac{t}{\tau})\alpha) + T_1$.

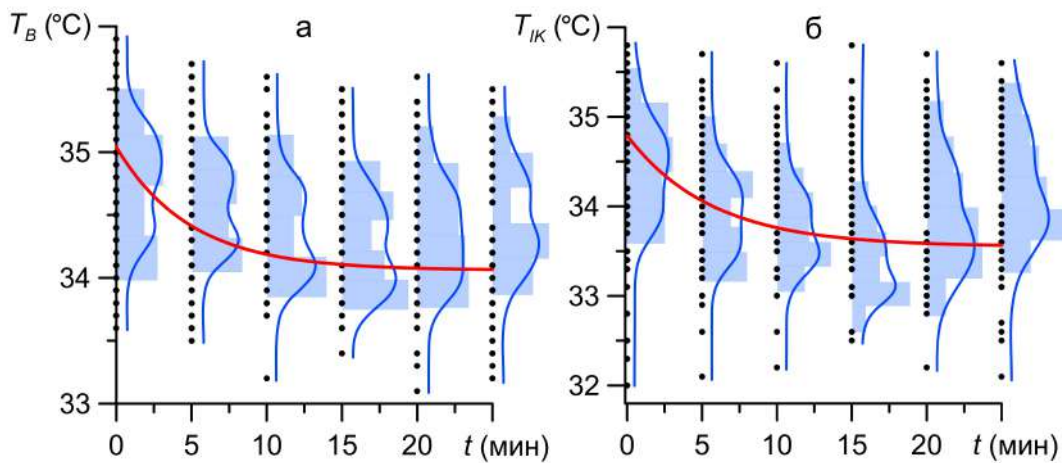


Рисунок 4.16 — Аппроксимирующая функция (красная линия) для натуральных данных о динамике внутренней температуры в точке «0» (а), для натуральных данных о динамике кожной температуры в точке «0» (б); синими кривыми показана плотность распределения температуры

Для динамики внутренней температуры имеем: $T_{app}^B = 0.98 \exp(-(\frac{t}{4.51})0.92) + 34.06$ (рис. 4.16а). Для изменений кожной температуры получено: $T_{app}^{IR} = 1.24 \exp(-(\frac{t}{4.75})0.84) + 33.55$ (рис. 4.16б) [A14]. Построенные кривые на качественном уровне достаточно хорошо описывают процесс естественного охлаждения биологической ткани, но стоит отметить, что они не в полной мере учитывают адаптационных процессов организма. Они учитывают нелинейный характер – вначале быстро охлаждается, потом после ~ 5 минут охлаждение замедляется и почти прекращается. Характерной особенностью данных измерений является некоторое повышение средних температур после $\gtrsim 15$ мин, что естественно не описывается выбранной аппроксимацией [A14].

4.3.3 Моделирование температурной адаптации организма к изменению температуры окружающей среды

При традиционном проведении диагностики измеряется внутренняя температура в среднем примерно через 10 минут после начала обследования в условиях адаптации организма к температуре окружающей среды. Временная зависимость температуры $T_B^{(the)}(t)$, моделирующая процесс адаптации, может быть рассчитана с использованием отношений (1.5), (1.14). Согласно зависимости $T_B^{(the)}(t)$ с данными медицинских измерений $T_B^{(obs)}(t)$, мы можем улучшить теоретическую модель [A14].

На рисунке 4.17а приведена типичная временная динамика внутренней температуры молочной железы. В отличие от монотонного уменьшения температуры в модели с выходом на стационарные значения после $t \simeq 15$ минут температура по результатам медицинских измерений изменяется более сложным образом. Однако в целом, за 25 минут имеем близкое по величине уменьшение примерно на 0.5°C [A14].

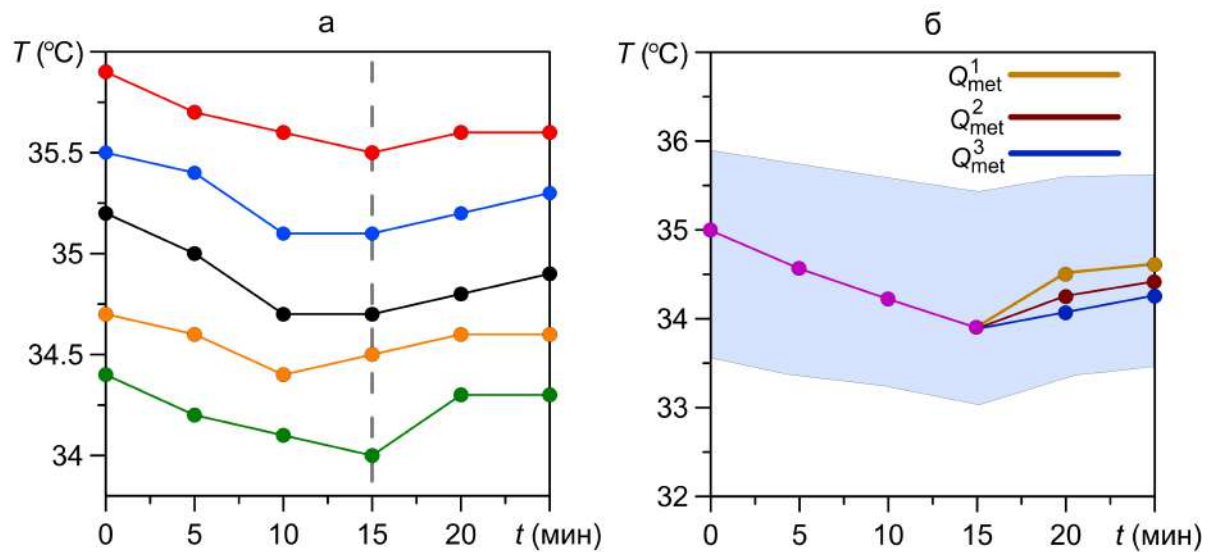


Рисунок 4.17 — Характерные временные изменения внутренней температуры для точки «0» правой МЖ реальных пациентов (а): пунктирной линией показан момент времени, с которого наблюдается повышение температуры. Область динамики температуры для выборки натуральных данных (б): кривые показывают результаты вычислительных экспериментов [A14].

Наши расчеты динамики внутренней температуры молочной железы указывают на характерное время установления квазистационарного темпе-

ратурного поля около 25 мин, и это время слабо зависит от особенностей внутренней структуры здоровой биоткани.

Особого внимания заслуживает механизм адаптации живого организма к условиям окружающей среды. Физиологическая адаптация связана с регуляцией физиологических функций организма. Терморегуляция – это способность живых организмов поддерживать температуру своего тела на постоянном уровне или изменять ее в определенных пределах. Были измерены температуры 72 пациентов в течение 25 минут с интервалом 5 минут. Большинство медицинских измерений полностью подтвердили влияние процесса терморегуляции в адаптационных процессах организма. Была выявлена тенденция: повышение температуры начинается примерно с 15-й минуты после снижения. Мы учитываем этот процесс в нашей модели. Количество метаболического тепла, которое выделяют биологические ткани, рассматривается как функция, зависящая от времени. На основе анализа натурных данных мы определили, что "скачок" происходит в момент времени $t=15$ минут. В работе используются три различные функции активации усиленного метаболизма (рис. 4.18). Выбор функции и ее параметров оказывает влияние на характер динамики яркостной температуры (см. рис. 4.176).

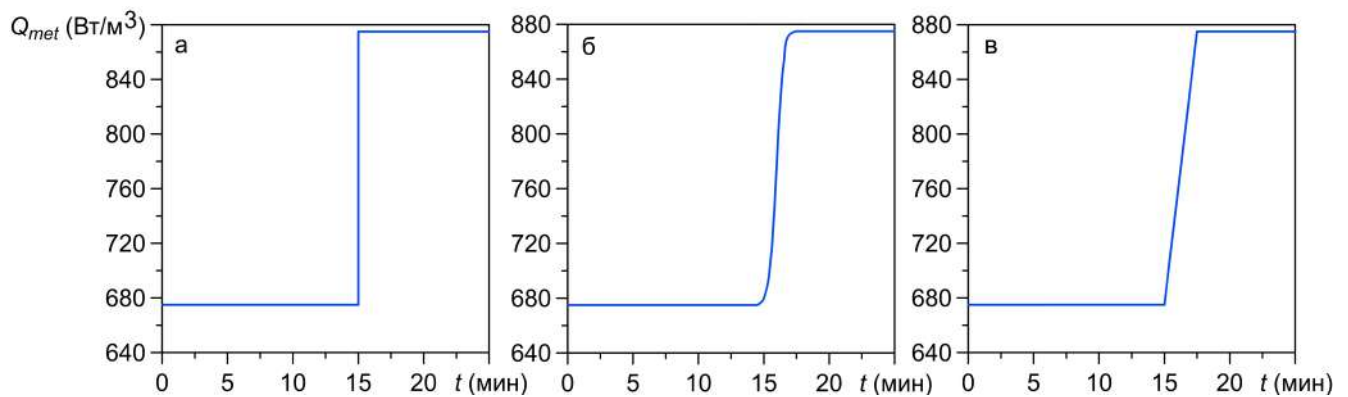


Рисунок 4.18 — Функции изменения удельного тепловыделения от времени на примере мышечной ткани: функция Q_{met}^1 – функция Хевисайда (а), Q_{met}^2 – логистическая функция (б), Q_{met}^3 – функция RELU (в)

4.3.4 Метод проведения измерений распределения яркостной температуры на основе анализа временных распределений

Стандартный метод РТМ измерений заключается в следующем [108]: пациент раздевается по пояс, врач в течение 5-10 минут заносит всю необходимую

информацию о пациенте в базу данных, далее проводятся измерения яркостной и инфракрасной температур в 22 точках в случае МЖ (середины квадрантов, границы между квадрантами, область соска, аксиллярные области, опорные точки (см. рис. 1.3)). Как показывает анализ результатов натуральных измерений и вычислительных экспериментов, охлаждение МЖ за промежутки времени 10 минут не приводит к квазистационарному состоянию температуры. Используя имитационное моделирование и интеллектуальный анализ данных исследуем применимость метода диагностики раковых заболеваний, сопряженную с тепловой адаптацией организма к условиям окружающей среды. Предлагается следующий метод обследования на этапе адаптации:

1. Пациент раздевается по пояс, и врач регистрирует распределение температуры в начальный момент времени в положении лежа, согласно стандартной схеме измерений.
2. С интервалом 5 минут снимаются показания температур до 25 минуты включительно.
3. Применение вспомогательной информации о динамике температуры для предварительной постановки диагноза.

Предложенный метод основан на постулате, что раковые опухоли отличаются от окружающих здоровых тканей повышенным удельным тепловыделением. Поскольку опухоль является источником постоянного тепловыделения, то температура в области с предполагаемой опухолью понизится в меньшей степени за указанный интервал.

Используем выборку модельных данных, построенную в §4.1, содержащую информацию о динамике температур 80 здоровых пациентов и 80 пациентов с раковой опухолью $0.5 \text{ см} \leq R \leq 1 \text{ см}$. Будем использовать два признаковых пространства: температуры в 9 точках МЖ, измеренные в момент времени $t=10$ мин (итого: 18 температур), динамика температур в течение 25 минут (итого: 108 температур). Для решения задачи бинарной классификации применим алгоритмы, описанные в п. 4.2.5.

Результаты показывают рост эффективности диагностики рака молочной железы с использованием предложенного метода (таблица 10). При этом качество выявления пациентов с заболеванием увеличилось в большей степени, чем для здоровых.

Существенно улучшить качество диагностики может метод, связанный с охлаждением отдельных участков молочной железы. Так в работе [152] с исполь-

Таблица 10 — Результаты бинарной классификации алгоритма SVM модельных данных для статического и динамического методов обследования

	<i>sens</i>	<i>spec</i>	<i>eff</i>
Статический метод	0.76	0.74	0.75
Динамический метод	0.78	0.81	0.79

зованием инфракрасной динамической визуализации и компьютерных моделей было показано, что для достижения максимального теплового контраста в молочных железах с небольшой опухолью ткань следует экстремально охладить в течение 5-15 минут. Такой метод позволяет выявлять опухоли размерами до 10 мм. Помимо этого, разрабатываются математические модели охлаждения живой биологической ткани, в том числе для задач криомедицины [200].

4.4 Повышение качества диагностики онкологии молочных желез с применением методов машинного обучения и искусственных нейронных сетей

Методы искусственного интеллекта и машинного обучения показывают свою эффективность при разработке диагностических систем для различных заболеваний [201], в том числе и онкологии молочных желез [202; 203]. В частности, высокие диагностические показатели демонстрируют искусственные нейронные сети [204–206]. Данный параграф посвящен практическому применению методов машинного обучения и искусственных нейронных сетей для повышения эффективности медицинской диагностики на основе разработанных компьютерных моделей. Результаты моделирования яркостной температуры используются в машинном обучении как отдельная выборка данных, так и в совокупности с данными натуральных медицинских измерений (комбинированная выборка). Применяются методы обучения с учителем и без учителя. Основной является задача классификации: определение пациента к одному из двух типов — «здоров» или «болен».

4.4.1 Формирование обучающей выборки, объединяющей лабораторные измерения и результаты имитационных экспериментов и ее применение

Для определения эффективности применения результатов моделирования для диагностики онкологических заболеваний молочных желез сформируем обучающие выборки различной структуры. Схема эксперимента представлена на рисунке 4.19.

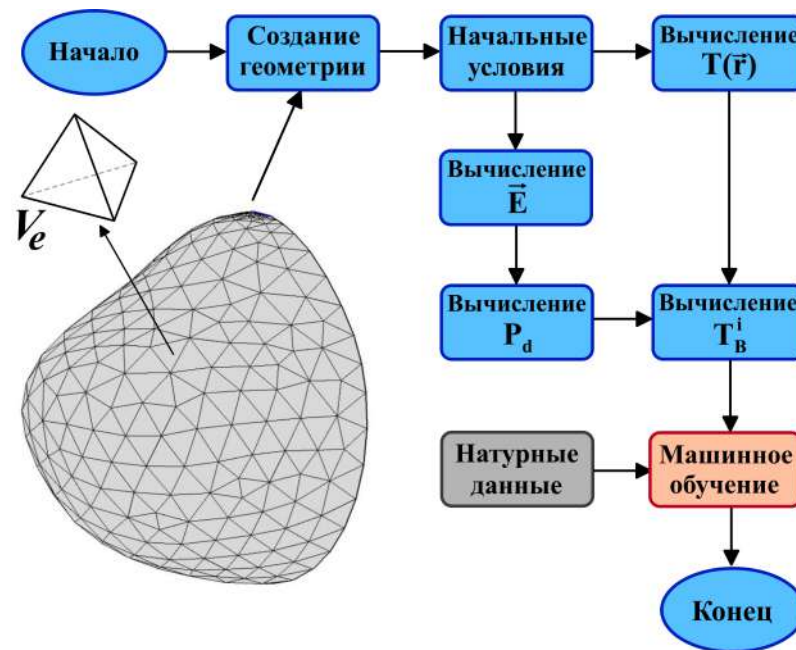


Рисунок 4.19 — Алгоритм расчета яркостной температуры в молочной железе и постобработки. На первом этапе мы создаем геометрию груди в 3D и строим тетраэдрическую сетку конечных элементов. Расчет делится на две ветви после объявления начальных и граничных условий. Первая ветвь – расчет термодинамической температуры по уравнению (1.5). Вторая ветвь – это расчет распределения электрического поля в молочной железе по уравнению (1.12). На последних этапах рассчитывается яркостная температура по уравнению (1.17) и проводится обработка и анализ полученных данных [A11].

Проверка адекватности модели, в частности ее валидация, проводилась следующим образом. Были рассмотрены две термометрические базы данных: исходная база данных, то есть полученная в онкологических центрах, и модельная база данных, полученная с помощью компьютерного моделирования. Первая включает термометрические данные 109 здоровых правых молочных желез и 27 пациентов с раком правой груди. Во вторую включены термометрические данные 159 здоровых и 160 пациенток с раком правой груди. Выбор

правых молочных желез обусловлен исключительно тем, что довольно большой набор компьютерных моделей был рассчитан специально для правых молочных желез. Далее из этих баз были созданы четыре группы обучающих и тестовых выборок.

Группа А включала в себя половину здоровых и больных людей из исходной базы данных, а тестовая выборка включала все данные из базы данных модели. Обучающий набор группы Б включал 90% данных из базы данных модели, а тестовый набор – все данные из исходной базы данных. В обучающую выборку группы В входили половина здоровых и больных пациентов из исходной базы данных, все остальные были включены в тестовую выборку. Обучающий набор группы Г включал половину здоровых и больных людей из исходной базы данных и все данные модели, а тестовый набор включал остальную часть исходной базы данных (рис. 4.20). Классификация проводилась с использованием следующих алгоритмов: К-ближайших соседей, наивный байесовский классификатор, дерево решений, случайный лес, логистическая регрессия, градиентный бустинг, метод опорных векторов. Были получены следующие результаты. Чувствительность (*sens*) отражает долю положительных результатов, которые правильно определены. Чувствительность диагностического теста указывает на вероятность того, что больной будет классифицирован как больной. Специфичность (*spec*) отражает долю отрицательных результатов, которые правильно определены. Среднее геометрическое между чувствительностью и специфичностью использовалось в качестве меры эффективности (*eff*).

В группе А лучшие результаты были получены с использованием логистической регрессии и дерева решений. Их показатель эффективности составляет 0.67 и 0.64 соответственно.

В группе Б наилучшие результаты были получены при использовании наивного байесовского классификатора (показатель эффективности – 0.73) и логистической регрессии (показатель эффективности – 0.63). В группе В лучшие результаты были получены с использованием логистической регрессии, где показатель эффективности составил 0.79. Достаточно хорошие результаты показал метод опорных векторов (показатель эффективности – 0.71), а также наивный байесовский классификатор и дерево решений (показатель эффективности – 0.68).

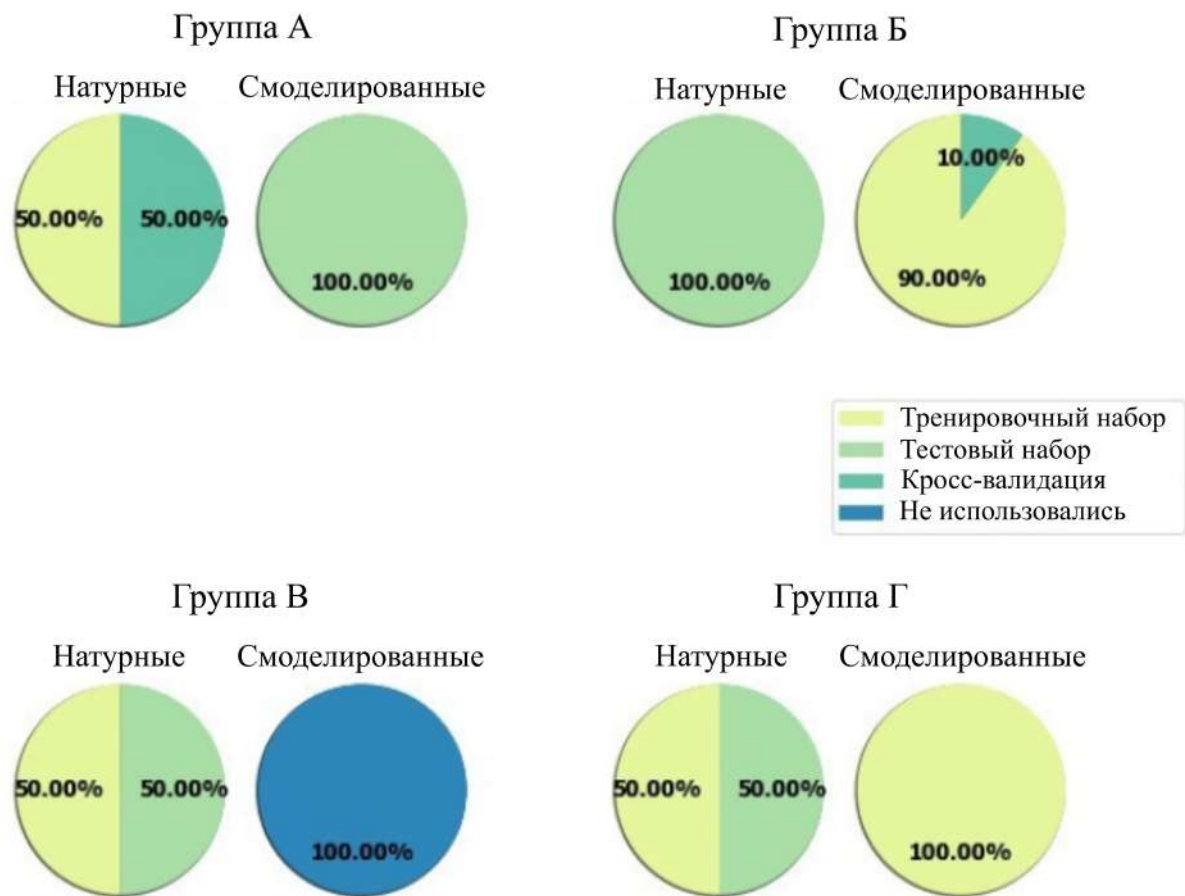


Рисунок 4.20 — Структура набора данных, которые используются для задачи классификации с использованием методов машинного обучения [A11]

В группе Г лучшие результаты были получены с использованием алгоритмов: градиентного бустинга (показатель эффективности – 0.81), метода опорных векторов (показатель эффективности – 0.8), наивного байесовского классификатора (показатель эффективности – 0.8) и логистической регрессии (показатель эффективности – 0.8). Общие результаты представлены в таблице 11.

Анализ эффективности применения различных методов машинного обучения с использованием комбинированного набора термометрических данных выявил два наилучших алгоритма. Эффективность метода ближайших соседей (KNN) для группы В равна 0.45, а для группы Г – 0.63, тем самым переход на комбинированный набор данных увеличивает эффективность диагностики для этого метода на 40%. Для градиентного бустинга эффективность для группы В равна 0.49, а для группы Г – 0.81, в этом случае переход на комбинированный набор термометрических данных повышает эффективность на 65 %.

Таблица 11 — Результаты классификации сформированных групп с использованием различных алгоритмов машинного обучения [A11]

Классификатор	Группа А	Группа Б	Группа В	Группа Г
	<i>eff</i>			
KNN	0.56	0.6	0.45	0.63
NBC	0.61	0.73	0.68	0.8
Дерево решений	0.64	0.58	0.68	0.73
Случайный лес	0.62	0.59	0.63	0.74
Логистическая регрессия	0.67	0.63	0.79	0.8
Градиентный бустинг	0.62	0.57	0.49	0.81
SVM	0.33	0.31	0.79	0.8

4.4.2 Особенности реализации и структура нейронной сети

Искусственные нейронные сети являются универсальным инструментом обработки информации и находят широкое применение в различных приложениях медицинской диагностики [207; 208]. Распределения температуры удобно представлять в виде графической информации, поэтому для классификации также выгодно применять сверточные нейронные сети (CNN) [209]. Мы используем CNN на основе архитектуры VGG16. На рисунке 4.21а показана схема искусственной нейронной сети для задачи бинарной классификации данных микроволновой радиотермометрии.

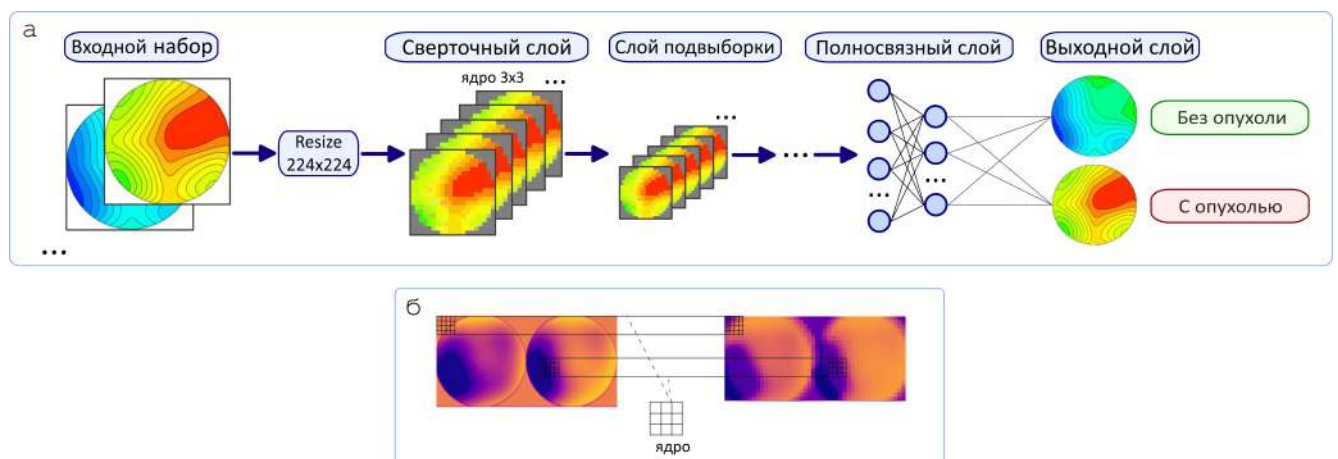


Рисунок 4.21 — а) Используемая схема сверточной нейронной сети для бинарной классификации термометрических данных [A1]. б) Графическая интерпретация принципа общих синаптических коэффициентов [A4].

Ядро в сверточных нейронных сетях представляет собой систему разделяемых весов или синапсов, что является одной из главных ее особенностей. В стандартной полносвязной нейронной сети очень много связей между нейронами, что замедляет процесс детектирования того или иного признака. В сверточной сети, наоборот, общие веса сокращают число связей и дают возможность находить один и тот же признак по всей области изображения. Другими словами, это означает, что все нейроны в пределах одного слоя реагируют на одну и ту же функцию в пределах своего конкретного поля. Графическая интерпретация данного принципа изображена на рисунке 4.21б.

Набор данных, используемый для машинного обучения в этом параграфе, содержит 392 объекта (196 в смоделированной выборке («SIMULATION») и 196 в выборке данных реальных пациентов («REAL»)) (рис. 4.22а), из которых 172 единицы имеют диагноз рак. Обучающий («Training») набор содержит 274 объекта, а размер тестового («Test») набора составляет 118 (рис. 4.22б). Для корректной оценки работоспособности алгоритмов проводится процедура перекрестной проверки. Обучающая выборка содержит 153 объекта класса «Здоровый» («Healthy») и 121 объект класса «Рак» («Cancer») (рис. 4.22в).



Рисунок 4.22 — Структура выборок, используемая в алгоритмах машинного обучения: размеры наборов данных реальных пациентов и смоделированных (а), тестового наборов данных и обучающего (б), классов «Healthy» и «Cancer» (в) [A1]

Для повышения скорости работы нейронной сети применялась технология параллельных вычислений NVIDIA CUDA. Мы проводили нейросетевую классификацию, применяя графическую карту QUADRO RTX 4000 на базе архитектуры NVIDIA Turing.

В таблице 12 приведены результаты бинарной классификации данных о смоделированной яркостной температуре для четырех различных топологий нейронных сетей. Показано значительное влияние структуры нейросетевого классификатора на эффективность диагностики. Разница между лучшим и

худшим результатом достигает 18%. При этом большее количество внутренних слоев (модель 1) не дает преимущества в итоговых результатах.

Таблица 12 — Результаты бинарной классификации для искусственных нейронных сетей с различной архитектурой полносвязного слоя [A1]

	Топология 1	Топология 2	Топология 3	Топология 4
Количество слоев	8	6	5	4
Количество нейронов на 1-ом слое	20	20	20	20
Количество нейронов на 2-ом слое	20	20	20	10
Количество нейронов на 3-ем слое	20	10	14	3
Количество нейронов на 4-ом слое	20	6	3	2
Количество нейронов на 5-ом слое	20	4	2	–
Количество нейронов на 6-ом слое	20	2	–	–
Количество нейронов на 7-ом слое	20	–	–	–
Количество нейронов на 8-ом слое	2	–	–	–
<i>sens</i>	0.74	0.66	0.86	0.81
<i>spec</i>	0.67	0.61	0.82	0.71
<i>eff</i>	0.7	0.63	0.84	0.76
F1	0.72	0.61	0.83	0.75
φ	0.46	0.27	0.63	0.54

На рисунке 4.23 продемонстрировано, как зависят точность и ошибка нейронной сети от эпохи в процессе обучения. Важно контролировать количество эпох в процессе обучения нейронной сети, чтобы не было режима переобучения.

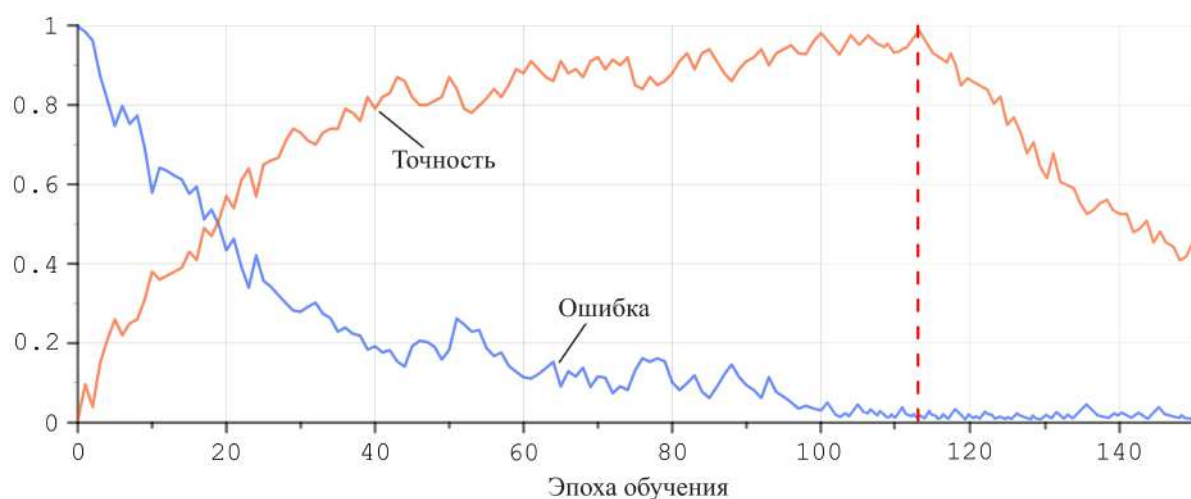


Рисунок 4.23 — Зависимость точности и ошибки от эпохи в процессе обучения нейронной сети. Красной пунктирной линией показана эпоха начала переобучения нейронной сети [A1].

4.4.3 Кластерный анализ для бинарной классификации температурных данных пациентов

Для исследования структуры выборки применим искусственную нейронную сеть, основанную на обучении без учителя, тем самым проверяя гипотезу о расхождении в температурах пациентов классов H (здоровые) и S (больные). Для кластеризации исходных данных будем использовать карту самоорганизации Кохонена. Для данного метода характерно уменьшение топологической окрестности в процессе обучения, таким образом, функция топологической окрестности сходится к ближайшим соседям (рис. 4.24а).

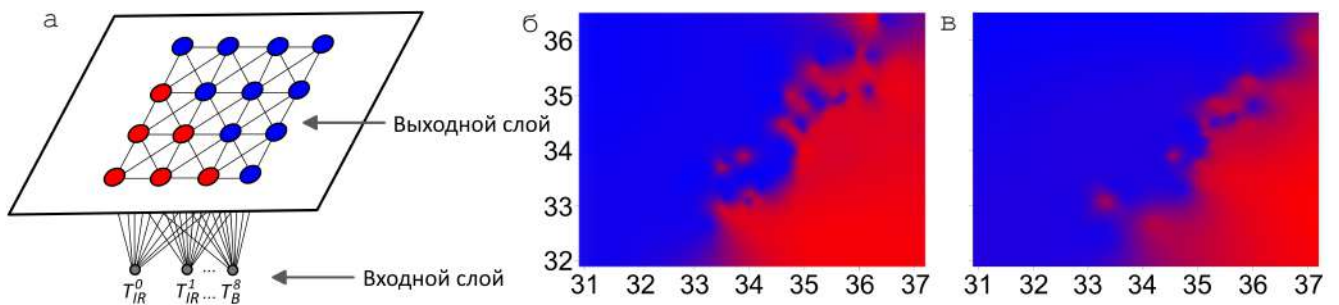


Рисунок 4.24 — а) Схема кластеризации с использованием самоорганизующейся карты Кохонена, карта Кохонена в проекции на плоскость, красным отмечен класс моделей S , синим отмечен класс моделей H ; б) по оси Ox — температура ($^{\circ}\text{C}$) для точки «8», по оси Oy — температура ($^{\circ}\text{C}$) для точки «4»; в) по оси Ox — температура ($^{\circ}\text{C}$) для точки «0», по оси Oy — температура ($^{\circ}\text{C}$) для точки «3» [А3]

На вход поступает вектор, содержащий 18 значений температур $\vec{T} = (T_1, T_2, \dots, T_{18})$. На выходе были получены карты, отражающие зависимость температурных данных от класса модели (см. рис. 4.24б-в). В результате кластерного анализа была выявлена зависимость распределения температуры от наличия опухоли в модели. Данные были распределены на 2 класса, имеющие характерную структуру. Это, в свою очередь, подтверждает наличие системности в исходной выборке.

Для демонстрации систематических различий в данных построим диаграммы диапазона для двух базовых классов пациентов (рис. 4.25). Для исключения возможных ошибок количество объектов в двух образцах было выбрано равным 80 значениям температуры. Стоит отметить, что медиана для «больного» класса смещена вверх по отношению к «здоровому» как в инфра-

красном диапазоне, так и в радиомикроволновом диапазоне, что говорит о том, что температуры моделей с опухолями немного выше.

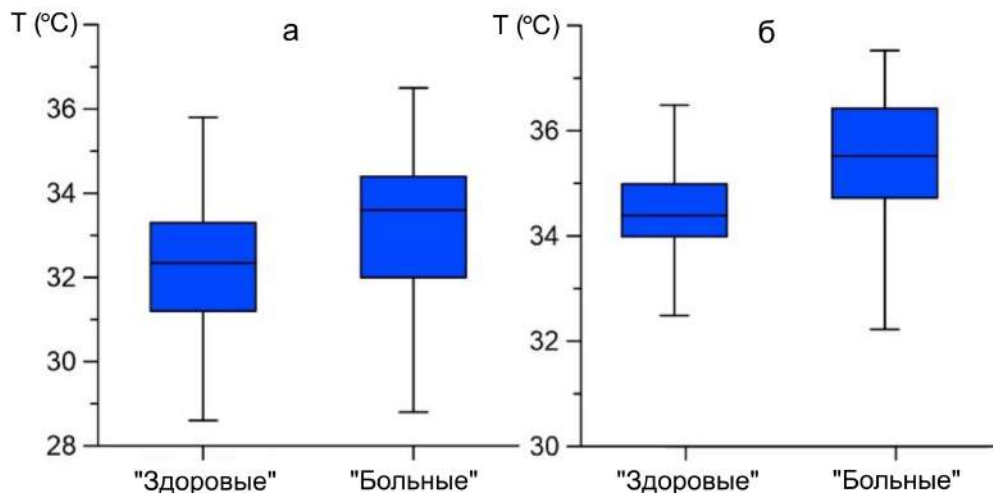


Рисунок 4.25 — Диаграмма размаха значений температуры в точке «8» для инфракрасного диапазона (а) и радиомикроволнового диапазона (б) [А3]

4.5 Локализация температурных аномалий молочных желез

Актуальной является задача локализации раковой опухоли в биологической ткани для дальнейшей терапии и снижения смертности [210; 211]. Помимо методов машинного обучения, для решения данной проблемы применяются алгоритмы сегментации изображений термограмм [212]. Также разрабатываются компьютеризированные системы для интерпретации термограмм молочных желез для проведения экспертных оценок [213]. Важным преимуществом компьютерных моделей применительно к данной задаче является то, что в отличие от натуральных данных, смоделированные содержат точное пространственное расположение модели опухоли, которое можно спроецировать на используемую схему РТМ обследований. Существенно осложняет задачу то, что область с самой горячей температурой не всегда совпадает с расположением злокачественной опухоли. В смоделированных данных это главным образом связано с наличием крупных кровотоков. Исследуем эффективность метода локализации опухолевого очага, используя нейросетевую классификацию. Локализация источника тепла, индуцированного опухолью проводится по областям согласно схеме, приведенной на рисунке 4.26. Применим выборку, содержащую информацию о температурах 160 МЖ, половина из которых включает опухоль.

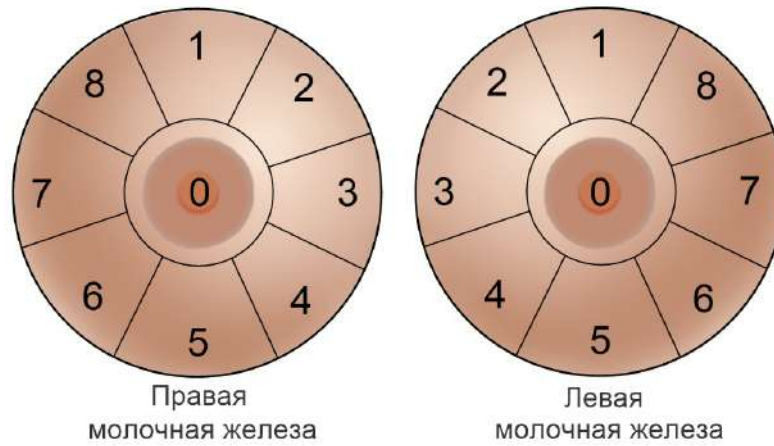


Рисунок 4.26 — Схема расположения участков локализации опухоли [A5]

Результаты тестирования дают результат 71.5% точности определения расположения опухоли. Для повышения точности классификации необходимо увеличивать выборку данных и расширять признаковое пространство, используемое для обучения нейронной сети. Преимуществом сверточных нейронных сетей для решения данной задачи видится использование для обучения изображений тепловых карт пациентов, на существенной части которых можно сегментировать область с повышенной локальной температурой (рис. 4.27).

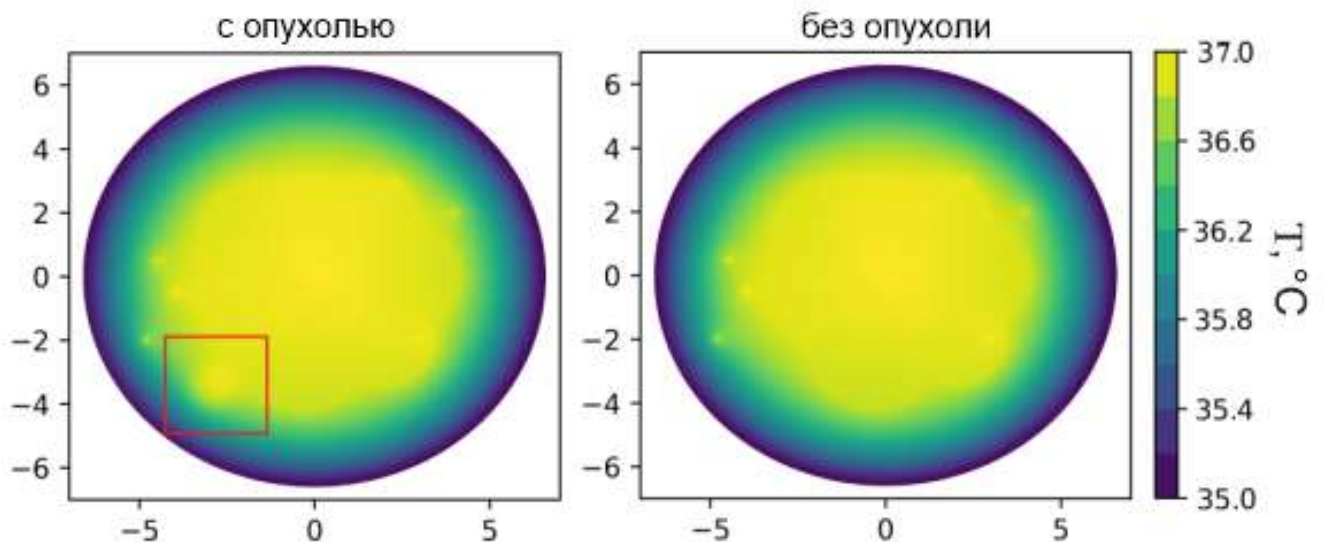


Рисунок 4.27 — Распределение термодинамической температуры на глубине 4 см, в рамках численной модели. Слева модель с опухолью радиуса $R = 0.5$ см (область выделена прямоугольником).

Тестирование алгоритма локализации на модельных данных показало достаточно высокие результаты, позволяющие сделать вывод о хорошем качестве применяемых математических моделей. Одна из самых значительных трудностей в применении анализа данных к медицинским проблемам — это

относительно небольшое количество доступных доказательств. Для задачи локализации объем выборки, содержащей данные о температурах реальных пациентов, менее 100. Наши результаты показывают, что использование модельных данных позволяет обойти это ограничение и повысить характеристики алгоритма локализации [A5].

4.6 Метод проведения измерений распределения яркостной температуры в молочной железе на основе расширенного набора точек расположения антенны

На сегодняшний день активно развивается метод диагностики онкологических заболеваний на основе инфракрасной термографии [214–216]. В отличие от РТМ она не включает сведения о внутренней температуре, но обладает более высокой разрешающей способностью измерения кожной температуры (в среднем около 1 мм). Наличие данных о температуре в дополнительных точках может расширить и ввести информацию, позволяющую повысить эффективность диагностических технологий в отношении онкологических заболеваний МЖ. На рисунке 4.28 показаны распределения внутренней температуры для моделей с разными наборами входных параметров при фиксированном размере и форме груди. Достаточно сильная пространственная изменчивость температуры хорошо выделяется благодаря мелкомасштабной неоднородности биологической ткани. Характеристические масштабы температурной неоднородности могут быть меньше размеров рабочей зоны антенны прибора РТМ–01–РЭС, используемого для медицинских измерений. Это является физической основой для перехода к схемам измерения с большим количеством точек по сравнению с классической схемой.

Для повышения пространственного разрешения измеренных кожных и внутренних температур предлагается использовать модифицированную схему измерений, базирующуюся на 17 точках (рис. 4.29) для одной молочной железы, добавив 8 дополнительных положений антенны к стандартной схеме. База включает 50 здоровых МЖ и столько же желез с опухолью радиуса $0.5 \text{ см} \leq R \leq 1 \text{ см}$. Решим задачу бинарной классификации для двух наборов данных (первый – 9 точечная схема, второй – 17 точечная схема) с использованием методов машинного обучения и нейронной сети, структура которой приведена в п. 4.4.2.

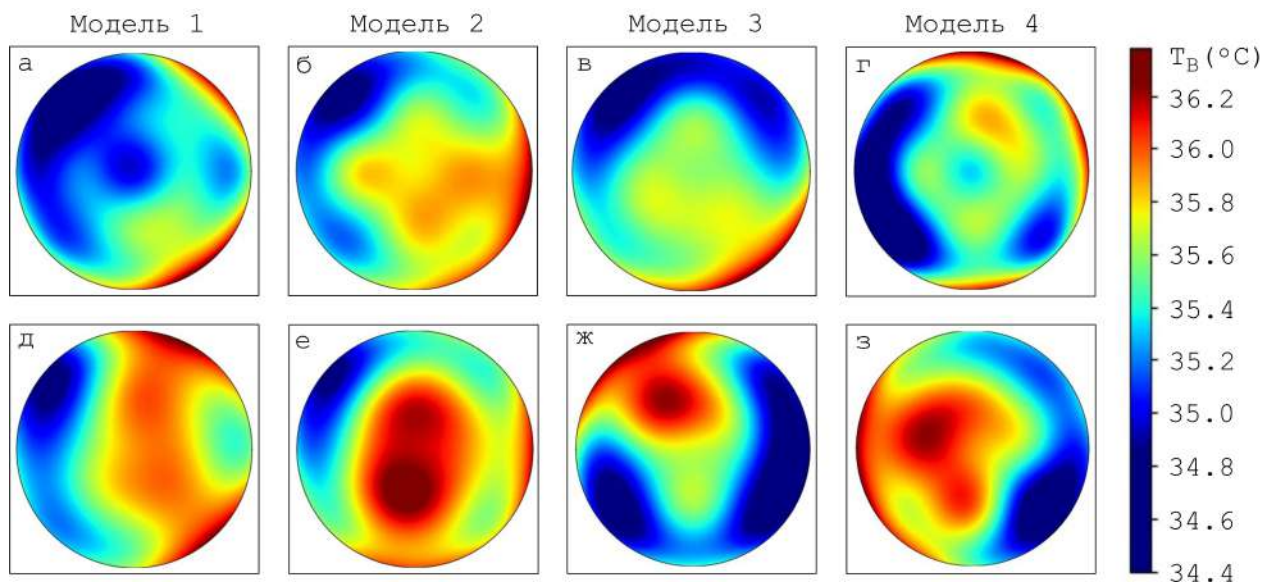


Рисунок 4.28 — Распределения яркостной температуры по результатам моделирования по модифицированной схеме измерений для четырех моделей: 1 – а, д; 2 – б, е; 3 – в, ж; 4 – г, з: верхний ряд – без опухоли, нижний ряд – с опухолью.

Параметры опухоли: $Q_{can} = 35400 \text{ Вт}\cdot\text{м}^{-3}$, $R = 1 \text{ см}$ [A1].

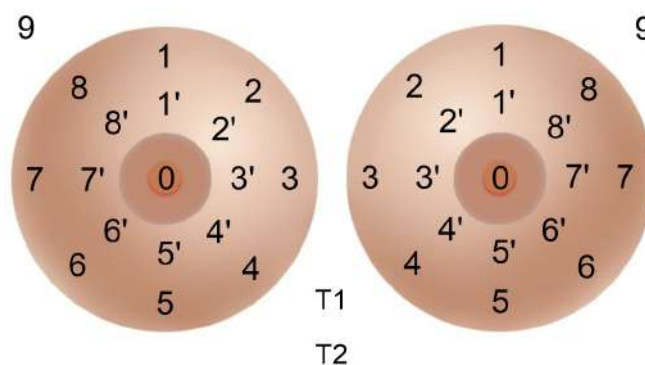


Рисунок 4.29 — Расширенный набор точек расположения антенны на поверхности молочной железы [A15]

Результаты проведенной бинарной классификации (таблица 13) позволяют утверждать, что применение расширенной схемы измерений в определенной степени позволяет повышать эффективность медицинской диагностики онкологических заболеваний. Результаты для различных классификаторов приведены в таблице 13. Чувствительность такой схемы измерения увеличивается на 5 процентов. Таким образом, такая модификация метода может дополнять основное обследование для уточнения диагноза. Переход от 9-точечной схемы к 17-точечной увеличивает показатель F1 на 1–3% для различных алгоритмов, что близко к eff . Значение φ увеличивается на 3–8 процентов для четырех рассмотренных алгоритмов. Таким образом, наилучшее качество классификации дает SVM как

для 9-точечной, так и для 17-точечной схемы. Помимо этого, возможно применение данного метода в качестве дополняющего основное обследование для уточнения диагноза.

Таблица 13 — Результаты бинарной классификации модельных данных с использованием 9-точечной и 17-точечной схем измерения яркостной температуры и инфракрасной температуры для различных методов машинного обучения [A1]

	<i>sens</i>	<i>spec</i>	<i>eff</i>	<i>F1</i>	ϕ
9-point (CNN)	0.74	0.62	0.68	0.7	0.36
17-point (CNN)	0.79	0.64	0.71	0.71	0.44
9-point (SVM)	0.76	0.69	0.72	0.71	0.45
17-point (SVM)	0.8	0.71	0.75	0.74	0.51
9-point (KNN)	0.71	0.6	0.65	0.64	0.31
17-point (KNN)	0.75	0.63	0.69	0.67	0.38
9-point (NBC)	0.72	0.62	0.67	0.65	0.33
17-point (NBC)	0.73	0.63	0.68	0.67	0.36

4.7 Перспективы развития построенных математических и численных моделей

Прежде всего необходимо отметить, что развитые в диссертации методы являются универсальными и применимы для любых тканей и различных биологических и медицинских задач. В работе основной упор сделан на онкологию молочной железы и только в качестве демонстрации подхода рассмотрены первые результаты для голени ноги в приложении к варикозным заболеваниям [183; 217] (параграф 3.6.2) и для термометрии головного мозга [100] (параграф 3.6.1).

Выделим некоторые направления по совершенствованию рассматриваемых в диссертации моделей и методов.

— Восстановление температуры с использованием данных одновременно для двух и более частот микроволнового излучения, что может позволить перейти от двумерной картины в распределение яркостной температуры к трехмерному распределению, поскольку процессы поглощения и излучения в общем случае зависят от длины волны.

— Метод радиотермометрии является достаточно универсальным, поэтому отметим только небольшую часть заболеваний, органов, тканей, где успешно применяется данный подход, и распространение на них развитых в диссертации методов представляется актуальным. Например, ткани коленного сустава при различных переломах.

Одним из направлений повышения адекватности разработанного метода выделим реализацию возможности моделирования парных органов. Ключевая проблема данной задачи заключается в отсутствии существенных температурных различий, например, для правой и левой МЖ, но тем не менее необходимо выявлять структурные отличия. Одним из методов решения данной задачи может быть применение регрессионной нейронной сети, которая может выявлять скрытые закономерности.

4.8 Основные результаты четвертой главы

Сформулируем результаты, полученные в рамках данной главы.

— Важнейшим результатом четвертой главы является создание комбинированного набора термометрических данных, объединяющего как медицинские измерения, так и результаты имитационного моделирования динамики тепловых и радиационных процессов с 2000 моделей, различающихся геометрией внутренней структуры молочной железы (векторами \vec{G}) и физическими характеристиками биоконтакт (векторами \vec{F}). Используя предложенный итерационный алгоритм, добиваемся, чтобы такой набор «цифровых пациентов» статистически согласовывался с термометрическими данными для имеющейся выборки реальных пациентов.

Такой метод построения комбинированного набора термометрических данных позволяет существенно увеличить объем выборки для последующей обработки с использованием алгоритмов машинного обучения. Предложенный и реализованный итерационный метод валидации компьютерных моделей на основе машинного обучения представляется достаточно универсальным и перспективным, и может применяться для диагностирования заболеваний самых различных органов при наличии локальных повышений внутренней и/или поверхностной температуры.

- Показано, что применение комбинированной обучающей выборки, объединяющей медицинские измерения и результаты имитационного моделирования, увеличивает эффективность диагностики онкологических заболеваний молочных желез. Применение нейросетевых технологий позволяет решать задачи локализации опухолевого очага в биотканях молочной железы.
- РТМ измерения внутренней температуры могут применяться для диагностики заболеваний только в виде скрининга на самой ранней стадии. В связи с этим, актуальной задачей в случае онкологии является определение пределов применимости РТМ для обнаружения как можно более маленьких опухолей. Этот вопрос исследован на примере рака молочной железы. Определены условия обнаружения слабых опухолей молочных желез с применением искусственных нейронных сетей и методов машинного обучения для комбинированного набора данных. Для трех алгоритмов машинного обучения построены зависимости размеров обнаруживаемой опухоли от ее удельного тепловыделения Q_{can} . Наш метод позволяет обнаруживать опухоли радиусом до 0.5 см (этот размер является критически важным для успешного лечения), если тепловыделение опухоли составляет 30000 Вт/м³ или более. Такие опухоли, как правило, находятся на стадии быстрого роста, когда удвоение объема опухоли происходит за примерно 100 дней или быстрее.
- В этой главе предложены два новых метода, направленных на повышение качества РТМ диагностики. Первый, названный динамическим методом, основан на измерениях, которые проводятся на протяжении 25 минут. С интервалом 5 минут у пациента измеряются распределения T_B и T_{IR} . Впервые удалось организовать проведение таких измерений, что позволило построить выборку для 72 пациентов в динамическом режиме. Эти данные легли в основу валидации соответствующей численной модели. С использованием алгоритмов машинного обучения проведен анализ качества применения динамического метода диагностирования молочной железы. Динамический метод проведения медицинских нестационарных измерений яркостной температуры молочной железы повышает эффективность медицинской диагностики онкологических заболеваний на 4% и специфичность на 7%.

Вторым является метод диагностирования на основе 17 точечной схемы измерения температуры МЖ (вместо стандартной 9 точечной). Результаты проведенной бинарной классификации позволяют утверждать, что применение 17 точечной схемы повышает эффективность диагностики онкологических заболеваний на 3 процента, что является значимым результатом. В большей степени улучшается качество выявления больных пациентов из-за увеличения чувствительности на 5 %.

Заключение

Полученные результаты подробно описаны в конце каждой из глав. Здесь сформулируем наиболее важные из них.

Основные результаты работы заключаются в следующем.

1. Разработан метод моделирования динамики термодинамической и яркостной температур в реалистичных моделях биотканей с учетом следующих факторов, влияющих на пространственные распределения температур и, следовательно, качество РТМ диагностики:

- а) Сложная внутренняя структура ткани, которая определяется геометрическими характеристиками всех основных биокомпонент.
- б) Пространственная неоднородность как теплофизических (плотность, удельная теплоемкость, коэффициент теплопроводности), так и электромагнитных (электропроводность, диэлектрическая проницаемость) параметров биоткани.
- в) Пространственная неоднородность источников тепла, выделяемого в результате метаболических процессов в биоткани, а также связанных с наличием опухоли. Данные факторы являются важными при построении модели для исследования влияния опухолевых образований на тепловые процессы на примере молочной железы (МЖ), поскольку метаболические процессы в раковых клетках протекают значительно интенсивнее, чем в окружающих здоровых клетках.
- г) Модель кровеносной системы, являясь источником тепла, имеет иерархическую структуру и включает артерии, артериолы, вены, венулы вплоть до 0.1 мм в диаметре.
- д) Влияние окружающей среды, температура которой находится в пределах от 21 до 25 °С согласно методике радиотермометрических обследований.
- е) Модель является нестационарной, что позволило исследовать режимы установления квазистационарной температуры, а также разработать новый динамический метод РТМ измерений, повышающий качество диагностики рака молочной железы.

2. Разработан итерационный метод построения 3D-моделей сложной геометрии внутренней структуры биологических тканей, состоящих из набора биокомпонент. Создан генератор 3D-моделей биоткани, позволяющий строить большие наборы таких моделей, которые различаются своими геометрическими

и физическими характеристиками компонент в пределах естественной вариативности.

3. Создано более 600 3D-моделей молочной железы, которые различаются внутренней геометрией и значениями физических параметров биоконтакт в пределах естественной вариативности свойств биоткани.

4. Созданы комплексы программ «BioRadioMed» и «BioBright», предназначенные для численного моделирования нестационарных распределений температуры и электромагнитного поля внутри 3D-модели биоткани, а также вычисления яркостной температуры. Показана эффективность параллельной реализации созданного программного обеспечения. Проведен набор тестовых расчетов, показавших адекватность построенных численных моделей.

5. Получены оценки влияния особенностей пространственной неоднородности структуры биотканей на распределения напряженности электрического поля и динамику яркостной температуры на примере моделей молочной железы.

6. Разработан метод построения комбинированного набора термометрических данных, который включает как медицинские РТМ измерения внутренней яркостной и поверхностной температур, так и результаты имитационного моделирования.

7. Для исследования эффективности диагностики рака молочной железы построен комбинированный набор термометрических данных, включающий результаты имитационного моделирования для 2000 различных моделей МЖ. Используя предложенный итерационный алгоритм, набор «цифровых пациентов» статистически согласован с термометрическими данными для имеющейся выборки реальных пациентов. Метод построения комбинированного набора термометрических данных позволяет существенно увеличить объем выборки для последующей обработки с использованием алгоритмов машинного обучения. Такой подход представляется достаточно универсальным и перспективным, и может применяться для диагностирования заболеваний самых различных органов при наличии локальных повышений внутренней и/или поверхностной температуры.

8. Показано, что применение алгоритмов машинного обучения для комбинированной обучающей выборки, объединяющей медицинские измерения и результаты имитационного моделирования, увеличивает эффективность диагностики онкологических заболеваний молочных желез. Применение нейросе-

тевых технологий позволяет решать задачи локализации опухолевого очага в биотканях молочной железы.

9. Определены условия обнаружения слабых опухолей молочных желез с применением искусственных нейронных сетей и методов машинного обучения для комбинированного набора данных. Для трех алгоритмов машинного обучения построены зависимости размеров обнаруживаемой опухоли от ее удельного тепловыделения Q_{can} . Такой подход позволяет обнаруживать опухоли радиусом до 0.5 см (этот размер является критически важным для успешного лечения), если тепловыделение опухоли составляет 30000 Вт/м^3 или более. Такие опухоли, как правило, находятся на стадии быстрого роста, когда удвоение объема опухоли происходит за примерно 100 дней или быстрее.

10. Предложен и реализован динамический метод, направленный на повышение качества РТМ диагностики. Он основан на нестационарных термометрических данных, которые построены на измерениях T_B и T_{IR} в течение некоторого интервала времени (25 минут для диагностики молочной железы). Впервые удалось организовать проведение таких медицинских измерений, что позволило построить выборку для 72 пациентов в динамическом режиме. Эти данные легли в основу валидации соответствующей численной модели, реализующей процедуру построения выборки нестационарных данных по результатам имитационного моделирования. С использованием алгоритмов машинного обучения проведен анализ качества применения динамического метода диагностирования молочной железы, который продемонстрировал повышение эффективности медицинской диагностики онкологических заболеваний на 4% и специфичности на 7%.

11. Предложен и реализован метод повышения качества диагностики рака молочной железы на основе 17 точечной схемы измерения температуры МЖ (вместо стандартной 9 точечной схемы). Результаты проведенной бинарной классификации позволяют утверждать, что применение 17 точечной схемы повышает эффективность диагностики онкологических заболеваний на 3 процента, что является значимым результатом. В большей степени улучшается качество выявления больных пациентов из-за увеличения чувствительности на 5%.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют как теоретическую значимость, связанную с разработкой новых моделей и методов для

моделирования физических процессов в биотканях, так и практическую, поскольку позволяют повышать качество медицинской РТМ-диагностики.

Благодарности

Считаю своим приятным долгом выразить благодарность моему научному руководителю д.ф.-м.н., проф. Хоперскову Александру Валентиновичу за предложенную направленность исследования и помощь в работе над диссертацией на всех этапах ее выполнения, д.ф.-м.н., проф. Лосеву Александру Георгиевичу за полезные обсуждения результатов работы и бесценные замечания, улучшившие ее качество, к.м.н., доц. Замечник Татьяне Владимировне за консультации в области анатомии, рекомендации при построении 3D моделей биологических тканей, а также за проведенные медицинские обследования динамики температур молочных желез пациентов.

Отдельно хочу искренне поблагодарить всю мою семью за безграничную поддержку и помощь.

Список основных обозначений

- T – термодинамическая температура
 T_B – яркостная температура
 ρ – плотность ткани
 Q – количество теплоты
 C – удельная теплоемкость ткани
 h – коэффициент теплопередачи
 λ – коэффициент теплопроводности
 a – температуропроводность
 ε – диэлектрическая проницаемость среды
 σ – электрическая проводимость среды
 E – напряжённость электрического поля
 H – напряжённость магнитного поля
 D – электрическая индукция
 B – магнитная индукция
 ω – рабочая частота антенны-аппликатора
sens – чувствительность диганостического метода
spec – специфичность диганостического метода
eff – эффективность диганостического метода
 V – объем области
 c – скорость света в вакууме
 P_d – плотность мощности электромагнитной энергии
 Ω – весовая функция для вычисления яркостной температуры
 q – величина теплового потока
 w_{bl} – скорость перфузии крови
 u_{bl} – скорость течения крови
 t – время
 W – сглаживающая функция для метода SPH
error – абсолютная вычислительная ошибка
 ξ – относительная вычислительная ошибка
 P – давление
 G – вектор исходных параметров имитационной модели

Список основных публикаций автора по теме диссертации

A1. Khoperskov A. V, Polyakov M. V. Improving the Efficiency of Oncological Diagnosis of the Breast Based on the Combined Use of Simulation Modeling and Artificial Intelligence Algorithms // Algorithms. – 2022. – Vol. 15(8) – 292 (Web of Science, Scopus). – DOI: 10.3390/a15080292.

A2. Sirotin D. S., Polyakov M. V. Hardware and Software Development of the System for Photogrammetry of Small Objects // Proceedings - 2022 2nd International Conference on Technology Enhanced Learning in Higher Education, TELE 2022, IEEE Xplore. – 2022. – pp. 78-82 (Scopus). – DOI: 10.1109/TELE55498.2022.9800950.

A3. Polyakov M. V. Cluster Analysis of the Results of Numerical Simulation of Thermometric Data // Proceedings of ITNT 2021 – 7th IEEE International Conference on Information Technology and Nanotechnology, IEEE Xplore. – 2021. – pp. 1-4 (Scopus: ID 2-s2.0–85124152431). – DOI: 10.1109/ITNT52450.2021.9649055.

A4. Emelyanov E. A., Polyakov M. V. Neural Network Software to Process Medical Data Modeling // IEEE: 3rd International Conference on Control Systems, Mathematical Modeling, Automation and Energy Efficiency (SUMMA), IEEE Xplore. – 2021. – pp. 580-585 (Scopus: ID 2-s2.0–85123734362). – DOI: 10.1109/SUMMA53307.2021.9632053.

A5. Glazunov V. A., Polyakov M. V. Testing the algorithm of tumor localization in breast cancer on the results of temperature field simulation // Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – Vol. 1794. – 012006 (Scopus: ID 2-s2.0–85104036564). – DOI: 10.1088/1742-6596/1794/1/012006.

A6. Polyakov M. V. Computational modeling to determine the physical characteristics of biological tissues for medical diagnosis // International Journal of Engineering Systems Modelling and Simulation. – 2020. – Vol. 11, no. 4. – pp. 214-221 (Scopus: ID 2-s2.0–85096642960). – DOI: 10.1504/IJESMS.2020.111276.

A7. Polyakov M., Khoperskov A., Borisovskii E., Emelyanov E. The using of machine learning and neural networks in the processing of computer simulation results for medical diagnostics // CEUR Workshop Proceedings. – 2020. – Vol. 2667. – pp. 189-192 (Scopus: ID 2-s2.0–85092232713). – URL: <http://ceur-ws.org/Vol-2667/paper41.pdf>.

A8. Polyakov M., Levshinskii V., Khoperskov A. Modeling of brightness temperature in biological tissue // Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1368. – 042057 (Scopus: ID 2-s2.0–85077304516). – DOI: 10.1088/1742-6596/1368/4/042057.

A9. Levshinskii V., Polyakov M., Losev A., Khoperskov A. Verification and Validation of Computer Models for Diagnosing Breast Cancer Based on Machine Learning for Medical Data // Communications in Computer and Information Science. – 2019. – Vol. 1084. – pp. 447–460 (Web of Science, Scopus: ID 2-s2.0–85072854357). – DOI: 10.1007/978-3-030-29750-3_35.

A10. Polyakov M., Khoperskov A., Zamechnic T. Numerical modeling of the internal temperature in the mammary gland // Lecture Notes in Computer Science. – 2017. – Vol. pp. 128-135 (Web of Science, Scopus: ID 2-s2.0–85032466867). – DOI: 10.1007/978-3-319-69182-4_14.

A11. Polyakov M. V., Popov I. E., Losev A. G., Khoperskov A. V. Application of computer simulation results and machine learning in analysis of microwave radiothermometry data // Mathematical Physics and Computer Simulation. – 2021. – Vol. 24, no. 2. – С. 27-37 (ВАК). – DOI: 10.15688/mpcm.jvolsu.2021.2.3.

A12. Polyakov M. V., Khoperskov A. V., Svetlov A. V. Simulation modeling of radiation field in biological tissue of mammary gland // Journal of Computational and Engineering Mathematics. – 2017. – Vol. 4, no.3. – pp. 3-10 (ВАК). – DOI: 10.14529/jcem170301.

A13. Поляков М. В., Хоперсков А. В. Вычислительные эксперименты для исследования радиационных и тепловых полей в биоткани // Инженерный вестник Дона. – 2017. – No 2. – 4239 (ВАК). – URL: <http://ivdon.ru/ru/magazine/archive/N2y2017/4239>.

A14. Поляков М. В., Хоперсков А. В. Математическое моделирование пространственного распределения радиационного поля в биоткани: определение яркостной температуры для диагностики // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 1: Математика. Физика. – 2016. – т. 36, No 5. – С. 73-84 (ВАК). – DOI: 10.15688/jvolsu1.2016.5.7.

A15. Попов И. Е., Поляков М. В., Петренко А. Ю. Сравнительный анализ методик температурных измерений в диагностике рака молочной железы // Управление большими системами: труды XVII Всероссийской школы-конференции молодых ученых, 6-9 сентября 2021 г., Москва - Звенигород / под общей

ред. Новикова Д.А.; Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН. – Москва: ИПУ РАН. – 2021. – С. 136-145 (РИНЦ). DOI: 10.25728/ubs.2021.012

A16. Поляков М. В. Кластерный анализ результатов численного моделирования термометрических данных // Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2021), Сборник трудов по материалам VII Международной конференции и молодежной школы. Самара, 2021, Изд.: Самарский национальный исследовательский университет. – 2021. – 031502 (РИНЦ).

A17. Поляков М. В. Конечно-элементный анализ теплового взаимодействия биотканей с опухолевым очагом // XXIV Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. тезисы докладов. Комитет молодежной политики Волгоградской области; Совет ректоров вузов Волгоградской области; Волгоградский государственный университет. Волгоград. – 2020. – С. 21-23 (РИНЦ).

A18. Емельянов Е. А., Поляков М. В. Нейросетевое моделирование для анализа температурных данных симуляций молочных желез // XIV Машеровские чтения. материалы международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Витебск. – 2020. – С. 26-28 (РИНЦ).

A19. Поляков М. В. Имитационное моделирование радиотермометрических обследований молочных желез // XIV Машеровские чтения. материалы международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Витебск. – 2020. – С. 50-51 (РИНЦ).

A20. Поляков М. В., Астахов А. С. Математическая обработка и компьютерный анализ данных численного моделирования радиотермометрических медицинских обследований // Математическая биология и биоинформатика. Доклады Международной конференции. Под редакцией В.Д.Лахно. – 2020. – т. 8. – С. 93-96 (РИНЦ). DOI: 10.17537/icmbb20.23.

A21. Поляков М. В., Хоперсков А. В., Борисовский Е. И. Применение машинного обучения для повышения эффективности диагностики в медицине на основе метода радиотермометрии // Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2020). Сборник трудов по материалам VI Международной конференции и молодежной школы. В 4-х томах. Под редакцией В.А. Фурсова. – 2020. – С. 1071-1076 (РИНЦ).

A22. Поляков М. В. Моделирование яркостной температуры в биоткани // Сборник трудов ИТНТ-2019. – 2019. – 818-822 (РИНЦ).

A23. Поляков М. В., Хоперсков А. В., Новочадов В. В., Терпиловский А. А., Тирас Х. П. Моделирование биологических тканей с использованием технологии 3D реконструкции // Математическая биология и биоинформатика Доклады VII Международной конференции. – 2018. – e42.1-e42.3 (РИНЦ).

A24. Поляков М. В. Математическое моделирование процесса измерения температуры биоткани в микроволновом диапазоне // Материалы научной сессии. Редколлегия: А.Э Калинина (отв. Ред.) [и др.] – 2018. – С. 104-109 (РИНЦ).

A25. Поляков М. В. Численное моделирование яркостной температуры в биоткани при наличии опухоли // XXI Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. Тезисы докладов. – 2017. – С. 30-32 (РИНЦ).

A26. Поляков М. В., Замечник Т. В. Математическая модель системы кровоснабжения молочной железы // Материалы I Всероссийской научной конференции «Информационные технологии в моделировании и управлении: подходы, методы, решения». – 2017. – С. 219-225 (РИНЦ).

A27. Поляков М. В. Математическое моделирование радиационно-тепловых процессов в тканях молочной железы // Материалы научной сессии. Редколлегия: А.Э Калинина (отв. Ред.) [и др.] – 2017. – С. 445-448 (РИНЦ).

A28. Поляков М. В. Модель пространственного распределения радиационного поля в тканях молочной железы // Управление большими системами. Материалы Всероссийской школы-конференции молодых ученых. Под общей редакцией Новикова Д.А., Засканова В.Г., Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН; Самарский университет. – 2016. – С. 155-166 (РИНЦ).

A29. Поляков М. В., Хоперсков А. В. Микроволновая термометрия: имитационное моделирование радиационного поля в биоткани молочной железы // Современные информационные технологии. – 2016. – С. 76-79 (РИНЦ).

A30. Поляков М. В. Численное моделирование динамики распространения температуры в биологической ткани // Управление большими системами. Материалы XII Всероссийской школы-конференции молодых ученых. Под общей редакцией Д.А. Новикова, А.А. Воронина. – 2015. – С. 971-978 (РИНЦ).

A31. Поляков М. В., Хоперсков А. В. Программный комплекс для моделирования яркостной температуры в неоднородных биологических тканях (BioBright) // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU2020610490. – 15.01.2020.

А32. Поляков М. В., Хоперсков А. В. Программный комплекс «BioRadioMed» для моделирования работы антенны для радиотермометрических измерений в многокомпонентных биологических тканях // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021618495. – 27.05.2021.

Список литературы

1. Garnett, G. P., Cousens, S., Hallett B. T., Steketee R., Walker, N. Mathematical models in the evaluation of health programmes // *The Lancet*. — 2011. — Vol. 378, no. 9790. — pp. 515—525.
2. Vanagas, G., Krilavicius, T., Man, K. L. Mathematical Modeling and Models for Optimal Decision-Making in Health Care // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. — ID 2945021. — Vol. 2019.
3. Karpov, A., Korotkova, M., Shiferson, G., Kotomina, E., Tejedor, L., Modet, S. G. [et al.]. Electrical Impedance Mammography: Screening and Basic Principles // *Breast Cancer and Breast Reconstruction*. — 2020.
4. Orlova, Y. A., Frolov, M. Y., Zubkov, A. V., Sibirny, N. D., Donskaia, A. R. Development of a comprehensive approach to personalized patronage of patients with stable angina using a mobile application // *Journal of Physics: Conference Series. International Scientific Conference Artificial Intelligence and Digital Technologies in Technical Systems 2020, AIDTTS 2020*. — 2021. — P. 012038.
5. Гилка, В. В., Орлова, Ю. А., Хужахметова, Д. Х., Качанов, Ю. А., Кузнецова, А. С. Разработка метода и архитектуры мобильного приложения для удаленного мониторинга текущего состояния человека на основе данных жизненно важных показателей с датчиков // *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение*. — 2021. — Т. 11, № 4. — С. 212—230.
6. Pelayo, S., Bouaud, J., Blancafort, C., Lamy, J. B., Sekar, B., Larburu, N., Muro, N., Ribate, A., Belloso, J., Valderas, G., Guardiola, S., Ngo, C., Teixeira, L., Guezennec, G., Seroussi, B. Preliminary Qualitative and Quantitative Evaluation of DESIREE, a Decision Support Platform for the Management of Primary Breast Cancer Patients // *Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium*. — 2021. — Vol. 2020. — pp. 1012—1021.
7. Woods, E. J., Mullen, S. F. Organ preservation: cryobiology and beyond // *Current Stem Cell Reports*. — 2016. — Vol. 2, no. 2. — pp. 104—117.

8. Kumar, S., Katiyar, V. Mathematical Modeling of Freezing and Thawing Process in Tissues: a Porous Media Approach // International Journal of Applied Mechanics. — 2010. — Vol. 02. — pp. 617—633.
9. Ribeiro, S., Oliveira, G., Guimaraes, G. Analytical Solution for Heat Conduction in moving solids using Green Functions. — 2015.
10. Pennes, H. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in Resting Human Forearm // Journal of Applied Physiology. — 1948. — Vol. 1. — pp. 93—133.
11. Figueiredo, A., Fernandes, H., Malheiros, F., Guimaraes, G. Influence analysis of thermophysical properties on temperature profiles on the breast skin surface // International Communications in Heat and Mass Transfer. — 2020. — Vol. 111. — P. 104453.
12. Igali, D., Mukhmetov, O., Zhao, M., Fok, S. C., Teh, L. An Experimental Framework for Validation of Thermal Modeling for Breast Cancer Detection // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. — 2018. — Vol. 408. — P. 012031.
13. Figueiredo, A., do Nascimento, J. G., Malheiros, F. C., da Silva, L. H. I., Fernandes, H. C., Guimaraes, G. Breast tumor localization using skin surface temperatures from a 2D anatomic model without knowledge of the thermophysical properties // Computer Methods and Programs in Biomedicine. — 2019. — Vol. 172. — pp. 65—77.
14. Paruch, M. Mathematical Modeling of Breast Tumor Destruction Using Fast Heating during Radiofrequency Ablation // Materials. — 2019. — Vol. 13. — P. 136.
15. Mochnacki, B., Duda, M. Numerical analysis of thermal processes in the system protective clothing - biological tissue subjected to an external heat flux // Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics. — 2016. — Vol. 15. — pp. 77—85.
16. Minhua, Z., Qian, C. Estimation of Temperature Distribution in Biological Tissue by Analytic Solutions of Pennes' Equation // Proceedings of the 2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics, BMEI 2009. — 2009. — pp. 1—4.

17. Shih, T. C., Yuan, P., Lin, W. L., Kou, H. S. Analytical analysis of the Pennes bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface // *Medical engineering & physics*. — 2007. — Vol. 29. — pp. 946—953.
18. Lakhssassi, A., Kengne, E., Semmaoui, H. Modified Pennes' equation modelling bio-heat transfer in living tissues: Analytical and numerical analysis // *Natural Science*. — 2010. — Vol. 2, no. 12. — P. 1375.
19. Ferras, L., Ford, N., Morgado, M., Nobrega, J. M., Rebelo, M. Fractional Pennes' Bioheat Equation: Theoretical and Numerical Studies // *Fractional Calculus and Applied Analysis*. — 2015. — Vol. 18, no. 4. — pp. 1080—1106.
20. Wulff, W. The Energy Conservation Equation for Living Tissue // *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. — 1974. — Vol. 21. — pp. 494—495.
21. Chen, M., Holmes, K. Microvascular contributions in tissue heat transfer // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1980. — Vol. 335. — pp. 137—50.
22. Klinger, H. Heat transfer in perfused biological tissue. I. General theory // *Bulletin of mathematical biology*. — 1974. — Vol. 36. — pp. 403—415.
23. Weinbaum, S., Jiji, L., Lemons, D. Theory and Experiment for the Effect of Vascular Microstructure on Surface Tissue Heat Transfer—Part I: Anatomical Foundation and Model Conceptualization // *Journal of biomechanical engineering*. — 1984. — Vol. 106. — pp. 321—330.
24. Panzner, M., Hansgen, H., Knoner, R., Spoerl, E. Mathematical modelling of heat transfer processes in biological tissue // *Studia Biophysica*. — 1985. — Vol. 107. — pp. 147—154.
25. Xu, F., Lu, T., Seffen, K., Ng, E. Mathematical Modeling of Skin Bioheat Transfer // *Applied Mechanics Reviews*. — 2009. — Vol. 62, no. 5.
26. Mochnacki, B., Belkhat, A. Numerical Modeling of Skin Tissue Heating Using the Interval Finite Difference Method // *Molecular & cellular biomechanics : MCB*. — 2013. — Vol. 10. — pp. 233—44.
27. Chen, H., Wang, K., Du, Z., Liu, W., Liu, Z. Predicting the thermophysical properties of skin tumor based on the surface temperature and deep learning // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. — 2021. — Vol. 180. — P. 121804.

28. Avila-Castro, I., Hernandez-Martinez, A., Estevez, M., Cruz, M., Esparza, R., Perez-Campos, R., Rodríguez, A. Thorax thermographic simulator for breast pathologies // *Journal of Applied Research and Technology*. — 2017. — Vol. 15, no. 2. — pp. 143—151.
29. Yu, Y. S., Hu, G. S., Fok, S. C. Detection of Tumours Using Breast Surface Thermal Patterns // *Proceedings of the 7th World Congress on Mechanical, Chemical, and Material Engineering (MCM21)*. — 2021. — pp. 124.1—124.8.
30. Лосев, А. Г., Хоперсков, А. В., Астахов, А. С., Сулейманова, Х. М. Проблемы измерения и моделирования тепловых и радиационных полей в биотканях: анализ данных микроволновой термометрии // *Математическая физика и компьютерное моделирование*. — 2015. — Т. 6. — С. 31—71.
31. Onderik, J., Chladek, M., Durikovic, R. Small scale details and improved surface reconstruction for SPH // *Journal of Applied Mathematics, Statistics and Informatics*. — 2011. — Vol. 7. — pp. 21—34.
32. Parshikov, A., Medin, S. Smoothed Particle Hydrodynamics Using Interparticle Contact Algorithms // *Journal of Computational Physics*. — 2002. — Vol. 180. — pp. 358—382.
33. Parshikov, A., Medin, S., Loukashenko, I., Milekhin, V. Improvements in SPH method by means of interparticle contact algorithm and analysis of perforation tests at moderate projectile velocities // *International Journal of Impact Engineering*. — 2000. — Vol. 24. — pp. 779—796.
34. Li, L., Liang, M., Yu, B., Yang, S. Analysis of thermal conductivity in living biological tissue with vascular network and convection // *International Journal of Thermal Sciences*. — 2014. — Vol. 86. — pp. 219—226.
35. Sharma, P. R., Katiyar, V. Mathematical modeling of heat transfer in blood flow through stenosed artery // *Journal of Applied Sciences Research*. — 2011. — Vol. 7. — pp. 68—78.
36. Bhowmik, A., Repaka, R., Mishra, S. Thermographic evaluation of early melanoma within the vascularized skin using combined non-Newtonian blood flow and bioheat models // *Computers in Biology and Medicine*. — 2014. — Vol. 53. — pp. 206—219.

37. Moradi, A., Ahmadikia, H. Numerical Study of the Solidification Process in Biological Tissue with Blood Flow and Metabolism Effects by the Dual Phase Lag Model // Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine. — 2012. — Vol. 226. — pp. 406—416.
38. Coccarelli, A., Hasan, H., Carson, J., Parthimos, D., Nithiarasu, P. Influence of ageing on human body blood flow and heat transfer: A detailed computational modelling study // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. — 2018. — Vol. 34, no. 10. — e3120.
39. Сагайдачный, А. А., Фомин, А. В., Волков, И. Ю. Предельные возможности современных тепловизоров как инструмента для исследования колебаний периферического кровотока человека в различных диапазонах частот // Медицинская физика. — 2016. — 4(72). — С. 84—93.
40. Sagaidachnyi, A. A., Volkov, I. Y., Fomin, A. V., Skripal, A. V. Investigation of thermal wave propagation within the model of biological tissue and the possibility of thermal imaging of vasomotor activity of peripheral vessels // Russian Journal of Biomechanics. — 2019. — Vol. 23, no. 2. — pp. 251—260.
41. Воропаева, О. Ф., Шокин, Ю. И. Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчётов // Вычислительные технологии. — 2012. — Т. 17 (4). — С. 29—55.
42. Балюк, Д. А., Базик, И. Ю., Витковский, Е. Д. Моделирование параметров кровотока (скорости и давления) в зависимости от геометрических параметров сосуда // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. — 2016. — Т. 7 (101). — С. 110—115.
43. Авдеева, А. Н., Пузикова, В. В. Применение параллельных алгоритмов при численном моделировании кровотока в квазиодномерном приближении // Труды Института системного программирования РАН. — 2018. — Т. 30, № 2. — С. 301—316.
44. Gautherie, M. Temperature and Blood Flow Patterns in Breast Cancer During Natural Evolution and Following Radiotherapy // Prog Clin Biol Res. — 1982. — No. 107. — pp. 21—64.

45. Takeshima, H., Ushijima, T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk // *npj Precision Oncology*. — 2019. — Vol. 3, no. 1. — pp. 1—8.
46. Marusic, M. Mathematical models of tumor growth // *Mathematical Communications*. — 1996. — Vol. 1, no. 2. — pp. 175—188.
47. Кучумов, А. Г. Математическое моделирование и биомеханический подход к описанию развития, диагностики и лечения онкологических заболеваний // *Российский журнал биомеханики*. — 2010. — № 4. — С. 42—69.
48. Gonzalez, F., Navarro, N., Ocegueda, A., Cruz, A., Navarro, J., Alvarez, F. Temperature characteristics of benign and malignant breast pathologies // *Infrared Sensors, Devices, and Applications X*. Vol. 11503. — 2020. — pp. 171—178.
49. Sedankin, M., Gudkov, A., Vesnin, S., Konovalova, A., Leushin, V., Solov'ev, Yu., Sidorov, I., Agasieva, S., Chizhikov, S., Gorlacheva, E. Intracavity Thermometry in Medicine // *Biomedical Engineering*. — 2021. — Vol. 55, no. 3. — pp. 224—229.
50. Gudkov, A., Leushin V.Yu., Vesnin, S., Sidorov, I., Sedankin, M., Solov'ev, Y., Agasieva, S., Chizhikov, S., Gorbachev, D, Vidyakin, S. Studies of a Microwave Radiometer Based on Integrated Circuits // *Biomedical Engineering*. — 2020. — Vol. 53, no. 6. — pp. 413—416.
51. Fear, E., Li, X., Hagness, S., Stuchly, M. Confocal microwave imaging for breast cancer detection: Localization of tumors in three dimensions // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. — 2002. — Vol. 49. — pp. 812—822.
52. Moll, J., Kelly, T., Byrne, D., Sarafianou, M., Krozer, V., Craddock, I. J. Microwave Radar Imaging of Heterogeneous Breast Tissue Integrating A-Priori Information // *International Journal of Biomedical Imaging*. — 2014. — Vol. 2014. — Article ID 943549, 10 pages.
53. Kamlach, P., Hroda, D., Churakov, A., Kamlach, V., Bondarik, V., Madveika, S., Klyuev, A. Model of electromagnetic field effect on biological tissues // *Doklady BGUIR*. — 2020. — Vol. 18. — pp. 46—52.

54. Maxwell, J. A dynamical theory of the electromagnetic field // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. — 1865. — Vol. 155. — pp. 459—512.
55. Veiga, L., Dassi, F., Manzini, G., Mascotto, L. Virtual elements for Maxwell's equations // *Computers & Mathematics with Applications*. — 2021. — Vol. 116. — pp. 82—99.
56. Иваницкий, Г. Р., Деев, А. А., Хижняк, Е. П., Хижняк, Л. Н. Анализ теплового рельефа на теле человека // *Технологии живых систем*. — 2007. — Т. 4 (5—6). — С. 55—73.
57. Sagaidachnyi, A. A., Fomin, A.V., Usanov, D. A., Skripal, A. V. Thermography-based blood flow imaging in human skin of the hands and feet: a spectral filtering approach // *Physiological Measurement*. — 2017. — Vol. 38, no. 2. — pp. 272—288.
58. Майсков, Д. И., Сагайдачный, А. А., Залетов, И. С., Фомин, А. В., Скрипаль, А. В. Интегральное картирование активности потовых желез методом дифференциальной термографии // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика*. — 2021. — Т. 21, № 3. — С. 222—232.
59. Усанов, Д. А., Скрипаль, А. В., Потахин, С. Н., Сагайдачный, А. А., Фомин, А. В., Самсонова А. А. Тепловизионный анализ характера реакции нижних конечностей на тепловую пробу при наличии сахарного диабета // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2016. — Т. 15, 1(57). — С. 42—49.
60. Gogoi, U., Bhowmik, M., Bhattacharjee, D., Ghosh, A., Majumdar, G. A Study and Analysis of Hybrid Intelligent Techniques for Breast Cancer Detection Using Breast Thermograms // *Studies in Computational Intelligence*. — 2015. — Vol. 611. — pp. 329—359.
61. Gonzalez, F., Gonzalez, R., Lopez, J. Thermal contrast of active dynamic thermography versus static thermography // *Biomedical Spectroscopy and Imaging*. — 2019. — Vol. 8. — pp. 1—5.
62. Rodrigues, E., Conci, A., Borchardt, T.B., Paiva, A., Silva, A., MacHenry, T. Comparing results of thermographic images based diagnosis for breast diseases // *International Conference on Systems, Signals, and Image Processing*. — 2014. — pp. 39—42.

63. Гуляев, Ю., Никитов, С. Телемедицина третьего поколения в третьем тысячелетии // Наука и жизнь. — 2008. — № 4. — С. 26—30.
64. Mansfel'd, A. Acoustothermometry: Current status and prospects // Acoustical Physics. — 2009. — Vol. 55. — pp. 556—566.
65. Sirotkina, M., Elagin, V.V., Subochev, P., Denisov, N., Shirmanova, M., Zagainova, E. Laser hyperthermia of tumors with the use of golden nanoparticles under the control of optical coherent tomography and acoustothermometry // Biofizika. — 2011. — Vol. 56. — pp. 1142—1146.
66. Didkovskiy, V., Naida, S., Drozdenko, O., Drozdenko, K. Experimental researching of biological objects noninvasive passive acoustothermometry features // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. — 2020. — Vol. 1. — pp. 6—12.
67. Семенищев, Д. В., Евстигнеева, Л. П., Авербух, В. Л. Динамическое 3D моделирование суставов // Евразийское Научное Объединение. — 2018. — Т. 10/1, № 44. — С. 34—37.
68. Нишанова, Ю. Х., Журавлев, И. И., Курбанова, С. Магнитно-резонансная томография и молекулярные особенности в диагностике рака молочной железы // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2020. — № 3. — С. 198—207.
69. Bourqui, J., Sill, J. M., Fear, E. A Prototype System for Measuring Microwave Frequency Reflections from the Breast // International journal of biomedical imaging. — 2012. — Vol. 2012. — P. 851234.
70. Benson, M., Cooper, M., Poppel, B., Elkins, C. Magnetic Resonance Thermometry: An Emerging Three-Dimensional Temperature Diagnostic Technique // Vol. 59315. — 2019. — V001T13A005.
71. Odeen, H., Parker, D. Magnetic resonance thermometry and its biological applications - Physical principles and practical considerations // Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. — 2019. — Vol. 110. — pp. 34—61.
72. Bagaria, H., Johnson, D. Transient solution to the bioheat equation and optimization for magnetic fluid hyperthermia treatment // International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic

- Oncology, North American Hyperthermia Group. — 2005. — Vol. 21. — pp. 57—75.
73. Garrido, I., Laguela, S., Roman, J. V., Martin del Valle, E., Gonzalez-Aguilera, D. Computation of thermophysical properties for magnetite-based hyperthermia treatment simulations using infrared thermography // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. — 2020. — Vol. 154. — P. 119770.
74. Heyn, C., Bishop, J., Duffin, K., Lee, W., Dazai, J., Spring, S., Nieman, B., Sled, J. Magnetic resonance thermometry of flowing blood // *NMR in Biomedicine*. — 2017. — Vol. 30. — e3772.
75. Yahyazadeh, S., Mehraeen, R. A comparison of the diagnostic value of magnetic resonance mammography versus ultrasound mammography in moderate- and high-risk breast cancer patients // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. — 2018. — Vol. 7. — pp. 5629—5633.
76. Мустафин, Ч. К. Физические основы радиотермометрических исследований молочных желез // *Вестник последипломного медицинского образования*. — 2008. — № 1. — С. 37—39.
77. Sidorov, I. A., Gudkov, A. G., Leushin, V. Y., Gorlacheva, E. N., Novichikhin, E. P., Agasieva, S. V. Measurement and 3D Visualization of the Human Internal Heat Field by Means of Microwave Radiometry // *Sensors*. — 2021. — Vol. 21, no. 4005. — pp. 1—15.
78. Robert, J., Edrich, J., Thouvenot, P., Gautherie, M., Escanye, J. M. Millimeter-Wave Thermography Preliminary Clinical Findings in Head and Neck Diseases // *Journal of Microwave Power*. — 1979. — Vol. 14, no. 2. — pp. 131—134.
79. Scapatucci, R., Di Donato, L., Catapano, I., Crocco, L. A feasibility study on microwave imaging for brain stroke monitoring // *Progress In Electromagnetics Research B*. — 2012. — Vol. 40. — pp. 305—324.
80. Shevelev, O., Petrova, M., Smolensky, A., Osmonov, B., Toimatov, S., Kharybina, T., Karbainov, S., Ovchinnikov, L., Vesnin, S., Tarakanov, A. [et al.]. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements // *Drug Discovery Today*. — 2021.

81. Leushin, V. Yu. Gudkov, A. G., Porokhov, I. O., Vesnin, S. G., Sedankin, M. K., Sidorov, I. A., Solov'ev, Y. V., Agasieva, S. V., Chizhikov, S. V. Possibilities of increasing the interference immunity of radiothermograph applicator antennas for brain diagnostics // *Sensors and Actuators A: Physical*. — 2022. — Vol. 337. — P. 113439.
82. Barrett, A. H., Myers, P. C., Sadowsky, N. L. Detection of breast cancer by microwave radiometry // *Radio Science*. — 1977. — Vol. 12, 6S. — pp. 167—171.
83. Germashev, I., Dubovskaya, V., Losev, A. Substantiation of the result of the work of the cyber-physical system for breast cancer diagnostics // *Society 5.0: Human-Centered Society Challenges and Solutions*. — Springer, 2022. — pp. 3—13.
84. Losev, A. G., Svetlov, A. V. Artificial Intelligence Algorithms in Diagnosis of Breast Cancer // *New Technology for Inclusive and Sustainable Growth*. — Springer, 2022. — pp. 175—182.
85. Athanasiadi, E., Bonou, M., Basoulis, D., Kapelios, C., Masoura, C., Skouloudi, M., Mavrogeni, S., Aggeli, C., Psychogiou, M., Barbetseas, J. Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in HIV Patients: Prevalence and Associations with Carotid Atherosclerosis and Increased Adiposity // *Journal of Clinical Medicine*. — 2022. — Vol. 11, no. 7. — P. 1804.
86. Levshinskii, V., Galazis, C., Losev, A., Zamechnik, T., Kharybina, T., Vesnin, S., Goryanin, I. Using AI and passive medical radiometry for diagnostics (MWR) of venous diseases // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. — 2022. — Vol. 215. — P. 106611.
87. Osmonov, B., Ovchinnikov, L., Galazis, C., Emilov, B., Karaibragimov, M., Seitov, M., Vesnin, S., Losev, A., Levshinskii, V., Popov, I. [et al.]. Passive microwave radiometry for the diagnosis of coronavirus disease 2019 lung complications in Kyrgyzstan // *Diagnostics*. — 2021. — Vol. 11, no. 2. — P. 259.
88. Laskari, K., Pentazos, G., Pitsilka, D., Raftakis, J., Konstantonis, G., Toutouzas, K., Siores, E., Tektonidou, M., Sfikakis, P. P. Joint microwave radiometry for inflammatory arthritis assessment // *Rheumatology*. — 2020. — Vol. 59, no. 4. — pp. 839—844.

89. Zampeli, E., Raftakis, I., Michelongona, A., Nikolaou, C., Elezoglou, A., Toutouzas, K., Siores, E., Sfikakis, P. P. Detection of subclinical synovial inflammation by microwave radiometry // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, no. 5. — e64606.
90. Edrich, J., Smyth, C. J. Arthritis inflammation monitored by subcutaneous millimeter wave thermography // *The Journal of Rheumatology*. — 1978. — Vol. 5, no. 1. — pp. 59—67.
91. Laskari, K., Pitsilka, D. A., Pentazos, G., Siores, E., Tektonidou, M. G., Sfikakis, P. P. SAT0657 microwave radiometry-derived thermal changes of sacroiliac joints as a biomarker of sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy. — 2018.
92. Tarakanov, A. V., Tarakanov, A. A., Vesnin, S., Efremov, V. V., Goryanin, I., Roberts, N. Microwave Radiometry (MWR) temperature measurement is related to symptom severity in patients with Low Back Pain (LBP) // *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. — 2021. — Vol. 26. — pp. 548—552.
93. Kaprin, A. D., Kostin, A. A., Andryukhin, M. I. Ivanenko, K. V., Popov, S. V., Shegai, P. V., Kruglov, D. P., Mangutov, F. Sh., Leushin, V. Yu., Agasieva, S. V. Microwave radiometry in the diagnosis of various urological diseases // *Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 53, no. 2. — pp. 87—91.
94. Arunachalam, K., Maccarini, P. F., De Luca, V., Bardati, F., Snow, B. W., Stauffer, P. R. Modeling the detectability of vesicoureteral reflux using microwave radiometry // *Physics in Medicine & Biology*. — 2010. — Vol. 55, no. 18. — P. 5417.
95. Benetos, G., Galanacos, S., Koutagiar, I., Skoumas, I., Oikonomou, G., Drakopoulou, M., Karpalioti, M., Katsi, V., Tsioufis, C., Toutouzas, K. Carotid Artery Temperature Reduction with Statin Therapy in Patients with Familial Hyperlipidemia Syndromes // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, no. 21. — P. 5008.
96. Chupina, D. N. Sedankin, M. K. Vesnin, S. G. Application of modern technologies of mathematical simulation for the development of medical

- equipment // 2017 IEEE 11th International Conference on Application of Information and Communication Technologies (AICT). — IEEE. 2017. — pp. 1—5.
97. Spiliopoulos, S., Theodosiadou, V., Barampoutis, N., Katsanos, K., Davlouros, P., Reppas, L., Kitrou, P., Palialexis, K., Konstantos, C., Siores, E. [et al.]. Multi-center feasibility study of microwave radiometry thermometry for non-invasive differential diagnosis of arterial disease in diabetic patients with suspected critical limb ischemia // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2017. — Vol. 31, no. 7. — pp. 1109—1114.
 98. Vetshev, P. S., Chilingaridi, K. E., Zolkin, A. V., Vesnin, S. G., Gabaidze, D. I., Bannyu, D. A. Radiothermometry in diagnosis of thyroid diseases // *Khirurgiia*. — 2006. — No. 6. — pp. 54—58.
 99. Groupas, E., Koutsoupidou, M., Karanasiou, I. S., Papageorgiou, C., Uzunoglu, N. Real-time passive brain monitoring system using near-field microwave radiometry // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 67, no. 1. — pp. 158—165.
 100. Stauffer, P., Snow, B., Rodrigues, D., Salahi, S., Oliveira, T., Reudink, D., Maccarini, P. Non-Invasive Measurement of Brain Temperature with Microwave Radiometry: Demonstration in a Head Phantom and Clinical Case // *The neuroradiology journal*. — 2014. — Vol. 27. — pp. 3—12.
 101. Hand, J. W., Van Leeuwen, G. M. J., Mizushina, S., Van de Kamer, J. B., Maruyama, K., Sugiura, T., Azzopardi, D. V., Edwards, A. D. Monitoring of deep brain temperature in infants using multi-frequency microwave radiometry and thermal modelling // *Physics in Medicine & Biology*. — 2001. — Vol. 46, no. 7. — P. 1885.
 102. Goryanin, I., Karbainov, S., Shevelev, O., Tarakanov, A., Redpath, K., Vesnin, S., Ivanov, Y. Passive microwave radiometry in biomedical studies // *Drug Discovery Today*. — 2020. — Vol. 25, no. 4. — pp. 757—763.
 103. Schiavon, G., Capone, G., Frize, M., Zaffagnini, S., Candrian, C., Filardo, G. Infrared Thermography for the Evaluation of Inflammatory and Degenerative Joint Diseases: A Systematic Review // *Cartilage*. — 2021. — Vol. 13, 2_suppl. — pp. 1790S—1801S.

104. Moloney, B., McAnena, P., Abd Elwahab, S., Fasoula, A., Duchesne, L., Gil Cano, J., Glynn, C., O'Connell, A., Ennis, R., Lowery, A., Kerin, M. Microwave Imaging in Breast Cancer – Results from the First-In-Human Clinical Investigation of the Wavelia System // *Academic Radiology*. — 2021. — Vol. 29. — pp. S211—S222.
105. Kurrant, D., Abdollahi, N., Omer, M., Mojabi, P., Fear, E., LoVetri, J. MWSegEval—An image analysis toolbox for microwave breast images // *SoftwareX*. — 2021. — Vol. 15. — P. 100728.
106. Sedankin, M.K., Gudkov, A.G., Leushin, V. Yu., Vesnin, S. G., Sidorov, I. A., Chupina, D. N., Agasieva, S. V., Skuratov, V. A., Chizhikov, S. V. Microwave radiometry of the pelvic organs // *Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 53, no. 4. — pp. 288—292.
107. Raiko, J., Koskensalo, K., Sainio, T. Imaging-based internal body temperature measurements: The journal Temperature toolbox // *Temperature*. — 2020. — Vol. 7, no. 4. — pp. 363—388.
108. Тихомирова, Н. Н. Техника проведения РТМ-обследования молочных желез // *resltd*. — 2008. — С. 64.
109. Маречек, С. В. Измерение температурных и диэлектрических характеристик сред в СВЧ диапазоне с помощью антенн-аппликаторов // диссертация на соискание уч. степени кандидата технических наук по спец. 01.04.03 - Радиофизика. — 2002. — С. 147.
110. Гуляев, Ю. В., Леушин, В. Ю., Гудков, А. Г., Щукин, С. И., Веснин, С. Г., Кубланов, В. С., Порохов, И. О., Седанкин, М. К., Сидоров, И. А. Приборы для диагностики патологических изменений в организме человека методами микроволновой радиометрии // *Нанотехнологии: разработка, применение - 21 век*. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 27—45.
111. Aldhaeebi, M., Almoneef, T., Ramahi, O. Near-field Microwave Breast Cancer Detection using Electrically Small Sensors and Machine Intelligence // *2018 IEEE Indian Conference on Antennas and Propagation (InCAP)*. — 2018. — pp. 1—2.
112. Research of a microwave radiometer for monitoring of internal temperature of biological tissues / S. Vesnin [et al.] // *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*. — 2019. — Vol. 4. — P. 6—15.

113. Седанкин, М. К., Леушин, В. Ю., Гудков, А. Г., Веснин, С. Г., Сидоров, И. А., Агасиева, С. В., Овчинников, Л. М., Ветрова, Н. А. Антенны-аппликаторы для медицинских микроволновых радиотермографов // Медицинская техника. — 2018. — 4(310). — С. 13—15.
114. Solis, M., Rodriguez-Herrera, D., Flores Tapia, D., Latif, S., Pistorius, S. A comparison study between horn and vivaldi antennas for 1.5–6 GHz breast microwave radar imaging // 8th European Conference on Antennas and Propagation, EuCAP 2014. — 2014. — pp. 59—62.
115. Fu, L., Lu, W., Rodriguez-Herrera, D., Flores-Tapia, D., Gui, Y., Pistorius, S., Hu, C. M. Microwave radar imaging using a solid state spintronic microwave sensor // Applied Physics Letters. — 2014. — Vol. 105. — P. 122406.
116. Zhao, M., Shea, J., Hagness, S., van der Weide, D., Van Veen, B., Varghese, T. Numerical Study of Microwave Scattering in Breast Tissue via Coupled Dielectric and Elastic Contrasts // Antennas and Wireless Propagation Letters, IEEE. — 2008. — Vol. 7. — pp. 247—250.
117. Villa, E., Arteaga Marrero, N., Leon, G., Herran, L., Mateos, I., Ruiz-Alzola, J. A 3.5-GHz pseudo-correlation type radiometer for biomedical applications // AEU - International Journal of Electronics and Communications. — 2020. — Vol. 130. — P. 153558.
118. Rana, M. M., Nath, D., Pistorius, S. Sensitivity Analysis of a Portable Microwave Breast Cancer Detection System. — 2020.
119. Yazdandoost, K. Y. Design and simulation of an antenna for non-invasive temperature detection using microwave radiometry // Progress In Electromagnetics Research C. — 2021. — Vol. 111. — pp. 109—119.
120. Figueiredo, A., Menegaz, G., Fernandes, H., Guimaraes, G. Thermographic Computational Analyses of a 3D Model of a Scanned Breast. — 2018.
121. Omer, M., Fear, E. Anthropomorphic breast model repository for research and development of microwave breast imaging technologies // Scientific Data. — 2018. — Vol. 5, no. 1. — pp. 1—10.
122. Saranathan, M., Rettmann, D., Hargreaves, B., Lipson, J., Daniel, B. Variable Spatiotemporal Resolution Three-Dimensional Dixon Sequence for Rapid Dynamic Contrast-Enhanced Breast MRI // Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. — 2014. — Vol. 40, no. 6. — pp. 1392—1399.

123. Gambin, B. Numerical prediction of breast skin temperature based on thermographic and ultrasonographic data in healthy and cancerous breasts // *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. — 2020. — Vol. 40, no. 4. — pp. 1680—1692.
124. Shrestha, S., Gurung, D., Кс, G. Mathematical study of two-dimensional temperature variation in tumor embedded breast tissue // *The Nepali Mathematical Sciences Report*. — 2021. — Vol. 38, no. 1. — pp. 16—30.
125. Muslim, A., Al-Humedi, H. The Numerical Solutions of 2D Time-Space Fractional Bioheat Problem by Using Fractional Quadratic Spline Method // *basrah journal of science*. — 2019. — Vol. 37, no. 2. — pp. 276—292.
126. Karaa, S., Zhang, J., Yang, F. A numerical study of a 3D bioheat transfer problem with different spatial heating // *Mathematics and Computers in Simulation*. — 2005. — Vol. 68. — pp. 375—388.
127. Святухина, О. В., Бабичев, В. Н., Вишнеvский, А. А., Оленин, В. П., Воробьева, Е. А., Даценко, В. С., Золотаревский, В. Б., Линденбрaтен, Л. Д., Фалилеев, Г. В., Зеноvко, Г., Кузьмин, И. В. Молочная железа // *Большая медицинская энциклопедия*. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия. — 1981. — Т. 15. — С. 576.
128. Bistoni, G., Farhadi, J. Anatomy and Physiology of the Breast // *Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques*. — 2015. — pp. 479—485.
129. Shiffman, M. Arterial Blood Supply of the Breast // *Aesthetic Surgery of the Breast*. — 2015. — pp. 43—44.
130. Ricbourg, B. Applied anatomy of the breast. Blood supply and innervation // *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. — 1993. — Vol. 37. — pp. 603—620.
131. Самарский, А. А. Теория разностных схем // Изд. 3. М.: Наука. — 1989. — С. 616.
132. Рояк, М. Э., Соловейчик, Ю. Г., Шурина, Э. П. Сеточные методы решения краевых задач математической физики // *Учеб.пособие*. — Новосибирск: Изд-во НГТУ. — 1998. — С. 120.

133. Pandey, H., Dil, B., Gurung, D. Numerical Solutions of One-Dimensional Bio-heat Transfer Equation in Cylindrical Living Tissues // International Journal of Advanced Engineering Research and Application. — 2018. — Vol. 4, no. 8. — pp. 194—201.
134. Luitel, K., Gurung, D., Khanal, H., Uprety, K. Stability and convergence of implicit finite difference scheme for bioheat transfer equation with clothing effect in human thermal comforta // Annals of biomedical engineering. — 2021. — Vol. 21. — pp. 23—28.
135. Alamouti, A., Habibi, M., Sharfabadi, M., Akbari-Lalimi, H. Numerical study on the effects of blood perfusion and tumor metabolism on tumor temperature for targeted hyperthermia considering a realistic geometrical model of head layers using the finite element method // SN Applied Sciences. — 2021. — Vol. 3, no. 4. — pp. 1—17.
136. Солдаткин, А. В., Баранова, Е. С. Введение в метод конечных элементов: учебное пособие // Издательство Балтийского государственного технического университета «Военмех» имени Д.Ф. Устинова. — 2020. — С. 123.
137. Каледин, В. О. Методы конечных и граничных элементов: Учебное пособие // Издательство Новокузнецкого Филиала-Института Кемеровского Государственного Университета. — 2017. — С. 102.
138. Katsikadelis, J. T. Boundary elements: Theory and applications // Oxford: Elsevier. — 2002. — P. 336.
139. Song, C. W., Kang, M.S., Rhee, J. G., Levitt, S. H. Vascular damage and delayed cell death in tumours after hyperthermia // Br J Cancer. — 1980. — Vol. 41, no. 2. — pp. 309—312.
140. Afrin, N., Zhou, J., Zhang, Y., Tzou, D., Chen, J. Numerical Simulation of Thermal Damage to Living Biological Tissues Induced by Laser Irradiation Based on a Generalized Dual Phase Lag Model // Numerical Heat Transfer Part A-applications. — 2012. — Vol. 61. — pp. 483—501.
141. www.comsol.ru – COMSOL Multiphysics: 10.08.2022. —
142. Wingate, C. A., Fisher, H. N. Strength Modeling in SPHC // Los Alamos National Laboratory Report. — 1993. — pp. 1—7.
143. Stafford Hatfield, H., Pugh, L. G. C. Thermal Conductivity of Human Fat and Muscle // Nature. — 1951. — Vol. 168. — pp. 918—919.

144. Daniels, F., Baker, P. Relationship between body fat and shivering in air at 15 C // *Journal of applied physiology*. — 1961. — Vol. 16. — pp. 421—425.
145. Ng, E. Y., Sudharsan, N. M. An improved three-dimensional direct numerical modelling and thermal analysis of a female breast with tumour // *Proc Inst Mech Eng H*. — 2001. — Vol. 215(1). — pp. 25—37.
146. Bowman, H., Cravalho, E., Woods, M. Theory, Measurement, and Application of Thermal Properties of Biomaterials // *Annual review of biophysics and bioengineering*. — 1975. — Vol. 4. — pp. 43—80.
147. Iljaz, J., Wrobel, L.C., Hribesek, M., Marn, J. The use of Design of Experiments for steady-state and transient inverse melanoma detection problems // *International Journal of Thermal Sciences*. — 2019. — Vol. 135. — pp. 256—275.
148. Gordon, R., Roemer, R., Horvath, S. A Mathematical Model of the Human Temperature Regulatory System - Transient Cold Exposure Response // *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. — 1976. — Vol. 23. — pp. 434 —444.
149. Amri, A., Saidane, A., Pulko, S. Thermal analysis of 3D breast model with embedded tumour using the transmission line matrix (TLM) method // *Computers in biology and medicine*. — 2011. — Vol. 41. — pp. 76—86.
150. Atzler, E., Richter, F. Ein einfaches Gelatinekernteilmodell zu Demonstrationzwecken // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. — 1920. — Vol. 183, no. 1. — pp. 18—19.
151. Cetinguel, M., Herman, C. Quantification of the thermal signature of a melanoma lesion // *International Journal of Thermal Sciences - INT J THERM SCI*. — 2011. — Vol. 50. — pp. 421—431.
152. Zhou, Y., Herman, C. Optimization of skin cooling by computational modeling for early thermographic detection of breast cancer // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. — 2018. — Vol. 126. — pp. 864—876.
153. Gomboc, T., Iljaz, J., Wrobel, L.C., Hribesek, M., Marn, J. Design of constant temperature cooling device for melanoma screening by dynamic thermography // *Engineering Analysis with Boundary Elements*. — 2021. — Vol. 125. — pp. 66—79.

154. Cleary, P., Monaghan, J. Conduction Modelling Using Smoothed Particle Hydrodynamics // *Journal of Computational Physics*. — 1999. — Vol. 148. — pp. 227—264.
155. Bousselham, A., Bouattane, O., Mohamed, Y., Raihani, A. 3D brain tumor localization and parameter estimation using thermographic approach on GPU // *Journal of Thermal Biology*. — 2018. — Vol. 71. — pp. 52—61.
156. Елесина, С. И. Технология параллельного программирования OpenMP: Учебное пособие // Издательство Рязанского государственного радиотехнического университета. — 2021. — С. 48.
157. OpenMP Architecture Review Board. OpenMP Application Program Interface Version 5.2. — 2021. — URL: <http://www.openmp.org/wp-content/uploads/OpenMP-API-Specification-5-2.pdf>.
158. Антонов, А.С. Параллельное программирование с использованием параллельных технологий MPI // Издательство МГУ. — 2004. — С. 72.
159. Acharya, S., Gurung, D., Saxena, V. Effect of Metabolic Reactions on Thermoregulation in Human Males and Females Body // *Applied Mathematics*. — 2013. — Vol. 04. — pp. 39—48.
160. Makrariya, A., Pardasani, K. Numerical study of the effect of non-uniformly perfused tumor on heat transfer in women's breast during menstrual cycle under cold environment // *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*. — 2019. — Vol. 8, no. 1. — pp. 1—7.
161. Cattaneo, C. *Comptes Rendus Acad. Sci. Paris*. — 1958.
162. Vernotte, P. *Comptes Rendus Acad. Sci. Paris*. — 1958.
163. Bhattacharya, A., Mahajan, R. Temperature dependence of thermal conductivity of biological tissues // *Physiological measurement*. — 2003. — Vol. 24. — pp. 769—783.
164. Hensel, H. *The Physiology of Thermoreception* // *Ergeb Physiol*. — 1952. — Vol. 47. — pp. 180—182.
165. Lipkin, M., Hardy, J. Measurement of Some Thermal Properties of Human Tissues // *Journal of applied physiology*. — 1954. — Vol. 7. — pp. 212—217.
166. Hossain, S., Mohammadi, F. Thermogram Assessment for tumor parameter estimation considering the body geometry // *Computers in Biology and Medicine*. — 2016. — Vol. 39, no. 3. — pp. 219—234.

167. Березовский, В. А., Колотилов, Н. Н. Биофизические характеристики тканей человека. Справочник // Наукова думка. — 1990. — С. С. 224.
168. Hatwar, R., Herman, C. Inverse method for quantitative characterization of breast tumors from surface temperature data // International Journal of Hyperthermia. — 2017. — Vol. 33. — pp. 1—56.
169. Bezerra, L., Menezes de Oliveira, M., Rolim, T.L., Conci, A., Santos, F., Lyra, P., Lima, R. Estimation of breast tumor thermal properties using infrared images // Signal Processing. — 2013. — Vol. 93. — pp. 2851—2863.
170. Седунов, Б. Диэлектрическая проницаемость биологических объектов // Успехи физических наук. — 1963. — Т. 79. — С. С. 617—639.
171. Luitel, K., Gurung, D., Khanal, H., Kedar, A. Uprety, K. Numerical Study of Transient Bio-Heat Transfer Model With Heat Transfer Coefficient and Conduction Effect in Cylindrical Living Tissue // The Nepali Mathematical Sciences Report. — 2019. — Vol. 36. — P. 17—26.
172. Новрузов, И. И. Разработка и исследование микроволновых аппликаторов для тепловой терапии биологических тканей // Диссертация на соискание уч. степени кандидата технических наук по спец. 05.12.07 - Антенны, СВЧ устройства и их технологии, СГТУ им. Гагарина Ю. А. — 2012. — С. 147.
173. Dubovskaya, V., Losev, A. Neural networks and regression analysis in the diagnosis of breast cancer // Journal of Physics: Conference Series. — 2021. — Vol. 1794. — P. 012003.
174. Chen, H., Wang, K., Du, Z., Liu, W., Liu, Z. Predicting the thermophysical properties of skin tumor based on the surface temperature and deep learning // International Journal of Heat and Mass Transfer. — 2021. — Vol. 180. — P. 121804.
175. Peterson, B. E., Chissov, A. I., Paches, A. I. Atlas of cancer operations // Medicine. — 1987. — pp. 532—534.
176. Burfeindt, M., Zastrow, E., Hagness, S., Van Veen, B., Medow, J. Microwave beamforming for non-invasive patient-specific hyperthermia treatment of pediatric brain cancer // Physics in medicine and biology. — 2011. — Vol. 56. — pp. 2743—2754.

177. Skandalakis, G., Rivera, D., Rizea, C., Bouras, A., Raj, J., Bozec, D., Hadjipanayis, C. Hyperthermia treatment advances for brain tumors // *International Journal of Hyperthermia*. — 2020. — Vol. 37. — pp. 3—19.
178. Irishina, N., Torrente, A. Research Article Brain Stroke Detection by Microwaves Using Prior Information from Clinical Databases // *Abstract and Applied Analysis*. — 2013. — Vol. 2013.
179. Horstemeyer, M., Berthelson, P., Moore, J., Persons, A., Dobbins, A., Prabhu, R. A Mechanical Brain Damage Framework Used to Model Abnormal Brain Tau Protein Accumulations of National Football League Players // *Annals of Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 47, no. 9. — pp. 1873—1888.
180. He, S., Zhang, Y., Huang, Z., Zhang, G., Gao, Y. Influence of Internal Structure and Composition on Head's Local Thermal Sensation and Temperature Distribution // *Atmosphere*. — 2020. — Vol. 11, no. 2. — P. 218.
181. Kublanov, V., Borisov, V., Babich, M. Simulation the distribution of thermodynamic temperatures and microwave radiation of the human head // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. — 2020. — Vol. 190. — P. 105377.
182. Веденяпин, Д. А. Интеллектуализация процесса диагностики венозных заболеваний // диссертация на соискание уч. степени кандидата технических наук по спец. 05.13.01 - Системный анализ, управление и обработка информации, ВГТУ. — 2013. — С. 245.
183. Levshinskii, V. Multiclass Classification in the Problem of Differential Diagnosis of Venous Diseases Based on Microwave Radiometry Data // *Program Systems: Theory and Applications*. — 2021. — Vol. 12. — pp. 37—52.
184. Balachander, G., Kotcherlakota, R., Nayak, B., Kedaria, D., Rangarajan, A., Chatterjee, K. 3D Tumor Models for Breast Cancer: Whither We Are and What We Need // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. — 2021. — Vol. 7, no. 8. — pp. 3470—3486.
185. Badiger, S., Moger, J. A comparative study of mammography, sonography and infrared thermography in detection of cancer in breast // *International Surgery Journal*. — 2020. — Vol. 7. — P. 1886.

186. Antonini, S., Kolaric, D., Herceg, Z., Ferencic, Z., Kulis, T., Borojevic, N., Karlovic, K., Banic, M. Simplified description and interpretation of pathological thermography signs in malignant breast lesions // *Periodicum biologorum*. — 2011. — Vol. 113, no. 4. — pp. 425—432.
187. Yao, X., Wei, W., Li, J., Wang, L., Xu, Z., Wan, Y., Li, K., Sun, S. A comparison of mammography, ultrasonography, and far-infrared thermography with pathological results in screening and early diagnosis of breast cancer // *Asian Biomedicine*. — 2014. — Vol. 8. — pp. 11—19.
188. Morales, A., Kolosovas, E., Guevara, E., Maruris Reducindo, M., Hernandez, A., Garcia, M., Gonzalez, F. An Automated Method for the Evaluation of Breast Cancer Using Infrared Thermography // *EXCLI Journal*. — 2018. — Vol. 17. — pp. 989—998.
189. Darko, K., Herceg, Z., Nola, I., Ramljak, V., Kulis, T., Holjevac, J., Deutsch, J., Antonini, S. Thermography - A feasible method for screening breast cancer? // *Collegium antropologicum*. — 2013. — Vol. 37. — pp. 583—588.
190. Fitzgerald, A., Berentson-Shaw, J. Thermography as a screening and diagnostic tool: A systematic review // *The New Zealand medical journal*. — 2012. — Vol. 125. — pp. 80—91.
191. Kakileti, S. T., Manjunath, G. Advances in Breast Thermography // *Artificial Intelligence in Medicine*. — 2020. — pp. 1—16.
192. Schwartz, R.G., Brioschi, M., Pittman, J., Rind, B., Crawford, J., Usuki, H., Amalu, W., Head, J. Guidelines for Breast Thermography // *Pan American Journal of Medical Thermology*. — 2015. — Vol. 2. — pp. 26—34.
193. Седанкин, М. К. Антенны-апликаторы для радиотермометрического исследования тепловых полей внутренних тканей биологического объекта // Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по спец. 05.11.17 - Приборы, системы и изделия медицинского назначения, МГТУ им. Баумана Н. Э. — 2013. — С. 247.
194. Chen, X., Ching, W. K., Aoki-Kinoshita, K., Furuta, K. Support Vector Machine Methods for the Prediction of Cancer Growth // *2012 Fifth International Joint Conference on Computational Sciences and Optimization*. — 2010. — Vol. 1. — pp. 229—232.

195. Sutton, C. Nearest-neighbor methods // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics. — 2012. — Vol. 4, no. 3. — pp. 307—309.
196. Berrar, D. Bayes' Theorem and Naive Bayes Classifier // Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics. — 2018. — Vol. 403.
197. Modeling the Visibility of Breast Malignancy by a Microwave Radiometer // Biomed. Engineering. — 2008. — No. 55. — P. 214—221.
198. Герасиммова, Е. И. Мультифрактальный анализ динамики поверхностной температуры молочных желез и его использование для диагностики рака молочной железы // Диссертация на соискание уч. степени кандидата физико-математических наук по спец. 03.01.02 - Биофизика, СГУ им. Чернышевского Н. Г. — 2014. — С. 182.
199. Анисимова, Е. В., Замечник, Т. В., Ларин, С. И., Лосев, А. Г., Мазепа, Е. А. Теоретические исследования отдельных физических и физиологических факторов, влияющих на качество обследования пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей методом комбинированной термографии // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18(4). — С. 280—282.
200. Buzdov, B. On One Mathematical Model of Cooling Living Biological Tissue // Mathematics and Statistics. — 2021. — Vol. 9. — pp. 65—70.
201. Oliveira, H. P., Fernandes, L., Carvalho S., Carneiro I., Henrique R., Tuchin V.V., Oliveira L. M. Machine learning on diffuse reflectance spectra towards colorectal cancer diagnosis // Advanced Laser Technologies ALT21. Book of abstracts the 28th International Conference. Moscow. — 2021. — P. 99.
202. Manjunath, G., Sudhakar, S., Kakileti, S. T., Madhu, H., Singh, A. Abstract P6-02-12: Artificial Intelligence over thermal images for radiation-free breast cancer screening // Cancer Research. — 2019. — Vol. 79. — P6—02.
203. Ghayoumi Zadeh, H. Evaluating the thermal imaging system in detecting certain types of breast tissue masses // Biomedical Research. — 2016. — Vol. 27. — pp. 670—675.
204. Losev, A., Medvedev, D., Svetlov, A. Neural Networks in Diagnosis of Breast Cancer // Institute of Scientific Communications Conference. — Springer, Cham. — 2021. — pp. 220—227.

205. Tayel, M., Elbagoury, A. Automatic Breast Thermography Segmentation Based on Fully Convolutional Neural Networks // International Journal of Research. — 2020. — Vol. 10. — pp. 4—10.
206. Yoon, J. H., and Kim, E. K. Deep Learning-Based Artificial Intelligence for Mammography // Korean Journal of Radiology. — 2021. — Vol. 22, no. 8. — P. 1225.
207. Torres-Galvan, J., Guevara, E., Kolosovas, E., Ocegüera-Villanueva, A., Flores, J., Gonzalez, F. Deep convolutional neural networks for classifying breast cancer using infrared thermography // Quantitative InfraRed Thermography Journal. — 2021. — Vol. 19, no. 4. — pp. 283—294.
208. Ramya, R., Anandhamala, G., Sundhar, R. Analysis of Breast Thermograms Using Asymmetry in Infra-Mammary Curves Analysis of Breast Thermograms Using Asymmetry in Infra-Mammary Curves // Journal of Medical Systems. — 2019. — Vol. 43. — pp. 1—9.
209. Zuluaga, J. P., Al Masry, Z., Benagoune, K., Meraghni, S., Zerhouni, N. A CNN-based methodology for breast cancer diagnosis using thermal images // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization. — 2020. — Vol. 9. — pp. 1—15.
210. Gupta, P., Singh, J., Rai, K. Numerical Simulation for Heat Transfer in tissues during Thermal therapy // Journal of Thermal Biology. — 2010. — Vol. 35. — pp. 295—301.
211. van der Waal, D., Verbeek, A., Heeten, G., Ripping, T., Tjan-Heijnen, V., Broeders, M. Breast cancer diagnosis and death in the Netherlands: A changing burden // European journal of public health. — 2014. — Vol. 25, no. 2. — pp. 320—324.
212. Diaz-Cortes, M. A., Ortega-Sanchez, N., Hinojosa, S., Oliva, D., Cuevas, E., Rojas, R., Demin, A. A Multi-Level Thresholding Method for Breast Thermograms Analysis using Dragonfly Algorithm // Infrared Physics & Technology. — 2018. — Vol. 93. — pp. 346—361.
213. Gonzalez, R., Kurban, M., Lopez-Sanchez, L., Gonzalez, F. Automatic breast cancer detection on breast thermograms // 2020 Quantitative InfraRed Thermography. — 2020.

214. Goncalves, C., Leles, A., Oliveira, L., Guimaraes, G., Cunha, J., Fernandes, H. Machine Learning and Infrared Thermography for Breast Cancer Detection // Proceedings. — 2019. — Vol. 27, no. 1. — P. 45.
215. Lozano, A., Hayes, J., Compton, L., Azarnoosh, J., Hassanipour, F. Determining the thermal characteristics of breast cancer based on high-resolution infrared imaging, 3D breast scans, and magnetic resonance imaging // Scientific Reports. — 2020. — Vol. 10. — P. 10105.
216. da Silva, L., Saade, D., Sequeiros Olivera, G., Silva, A., Paiva, A., Bravo, R., Conci, A. A New Database for Breast Research with Infrared Image // Journal of Medical Imaging and Health Informatics. — 2014. — Vol. 4. — pp. 92—100.
217. Чекунова, А. А. Численное моделирование тепловых процессов в нижних конечностях // В книге: XXIV Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. тезисы докладов. Комитет молодежной политики Волгоградской области; Совет ректоров вузов Волгоградской области. — 2020. — С. 53—56.

Приложение А
Блок-схемы разработанного программного обеспечения

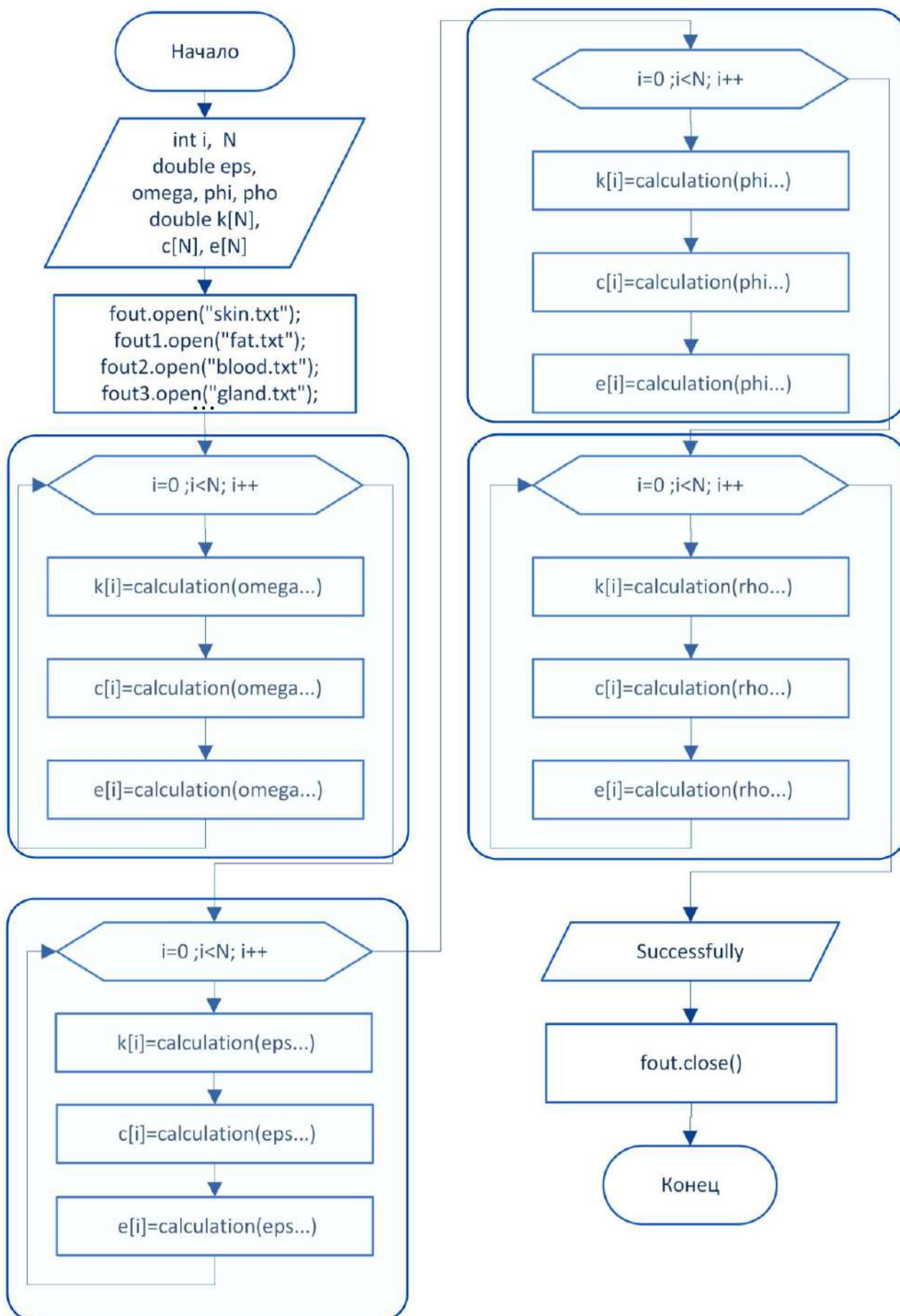


Рисунок А.1 – Блок-схема составного модуля *InitialStructure.exe* программного комплекса «BioRadioMed»

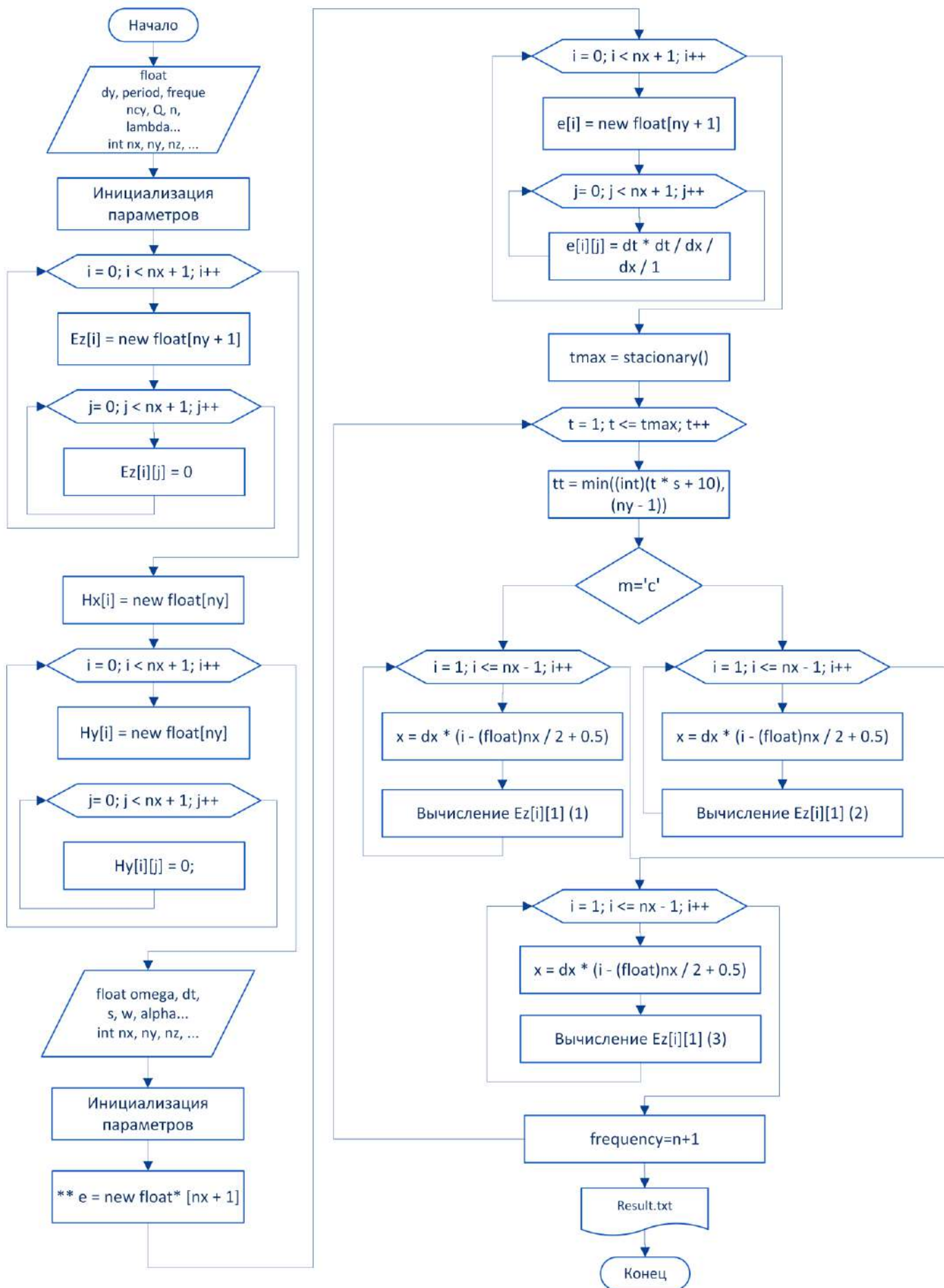


Рисунок А.2 – Блок-схема вычислительной части модуля *MaxwellFDTD.exe* программного комплекса «*BioRadioMed*»

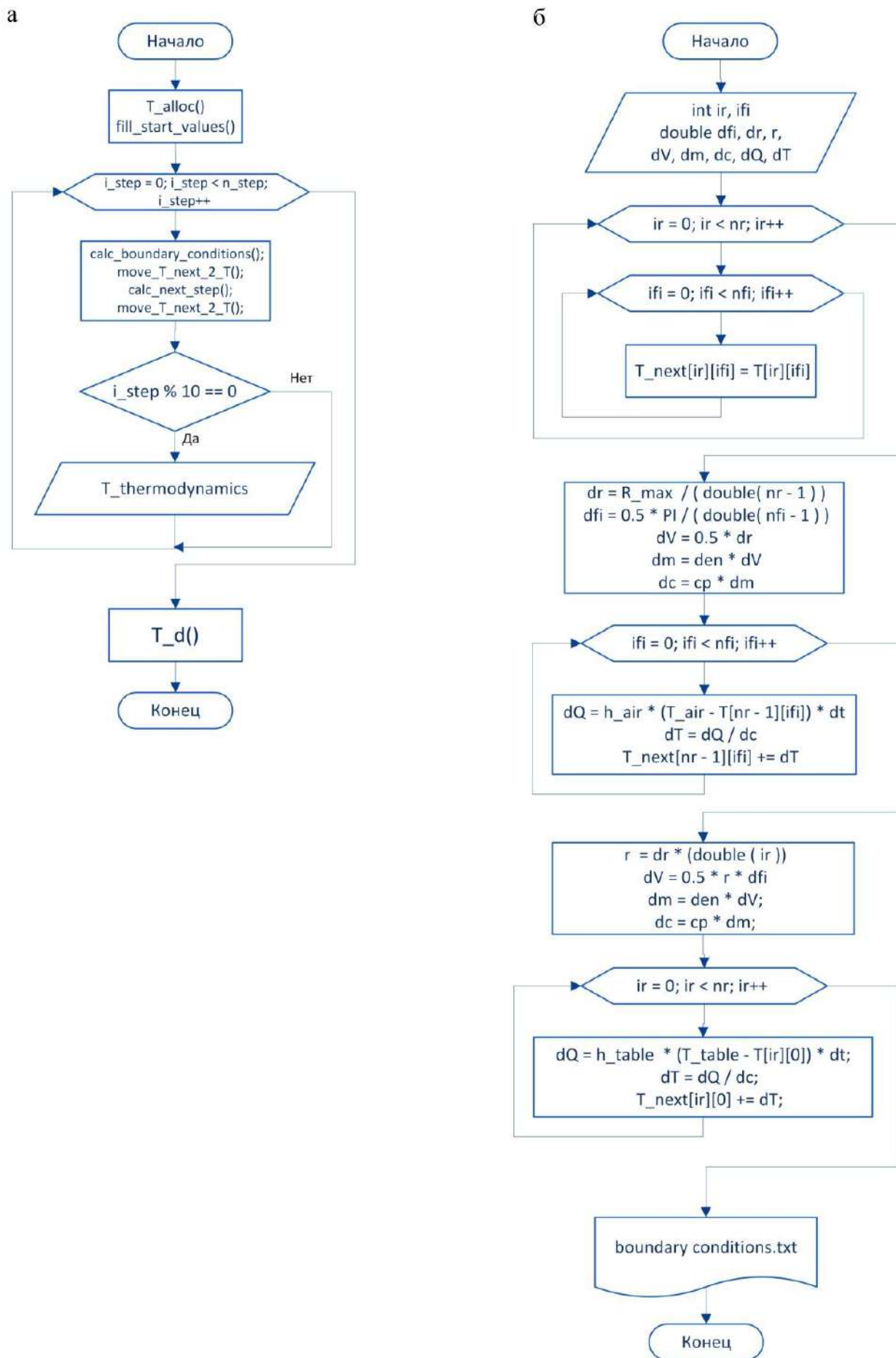


Рисунок А.3 – Блок-схема функции main (а) и функции calc_boundary_conditions (б) модуля *Thermodynamic.exe* программного комплекса «BioBright»

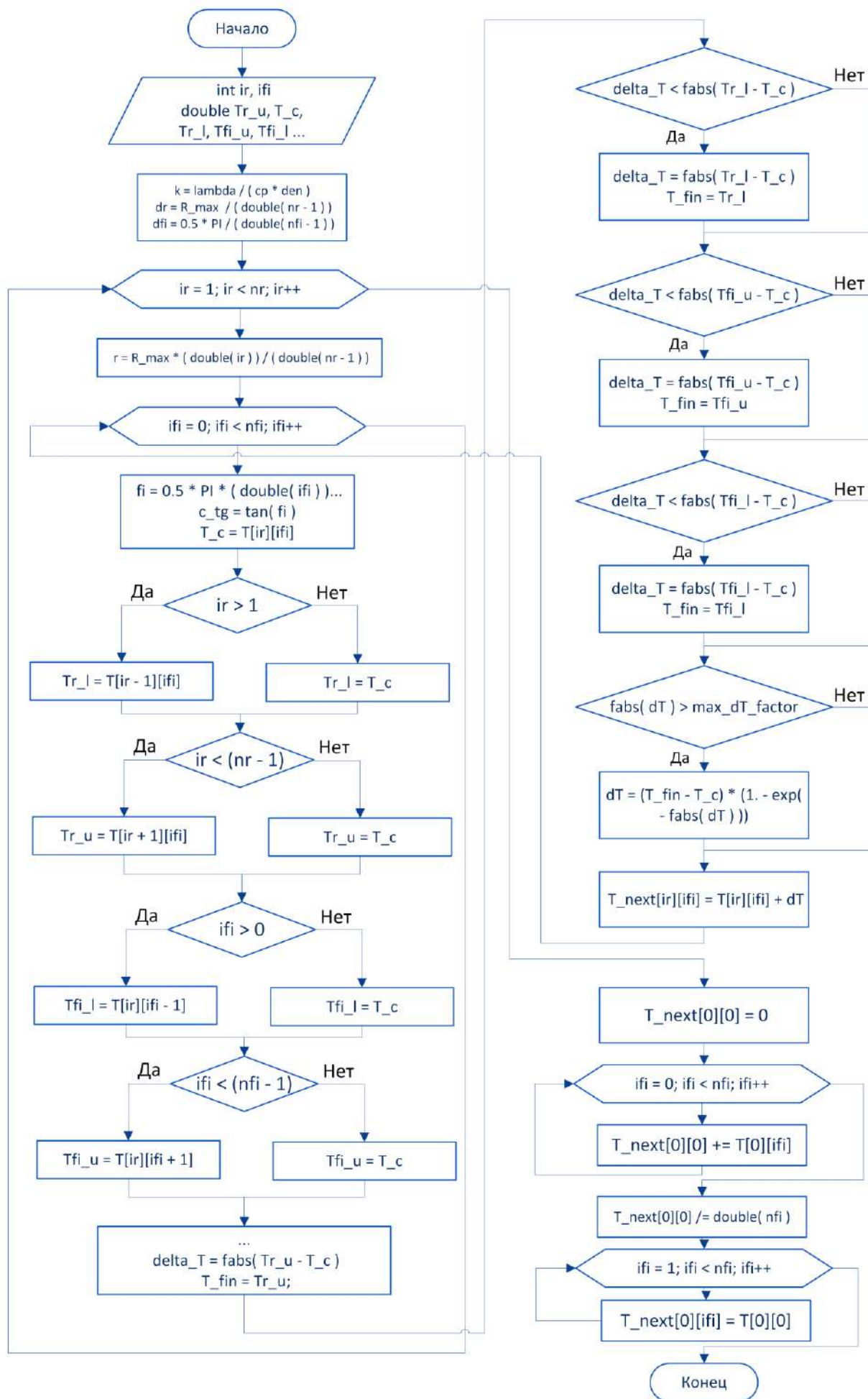


Рисунок А.4 – Блок-схема функции `calc_next_step` модуля *Thermodynamic.exe* программного комплекса «BioBright»

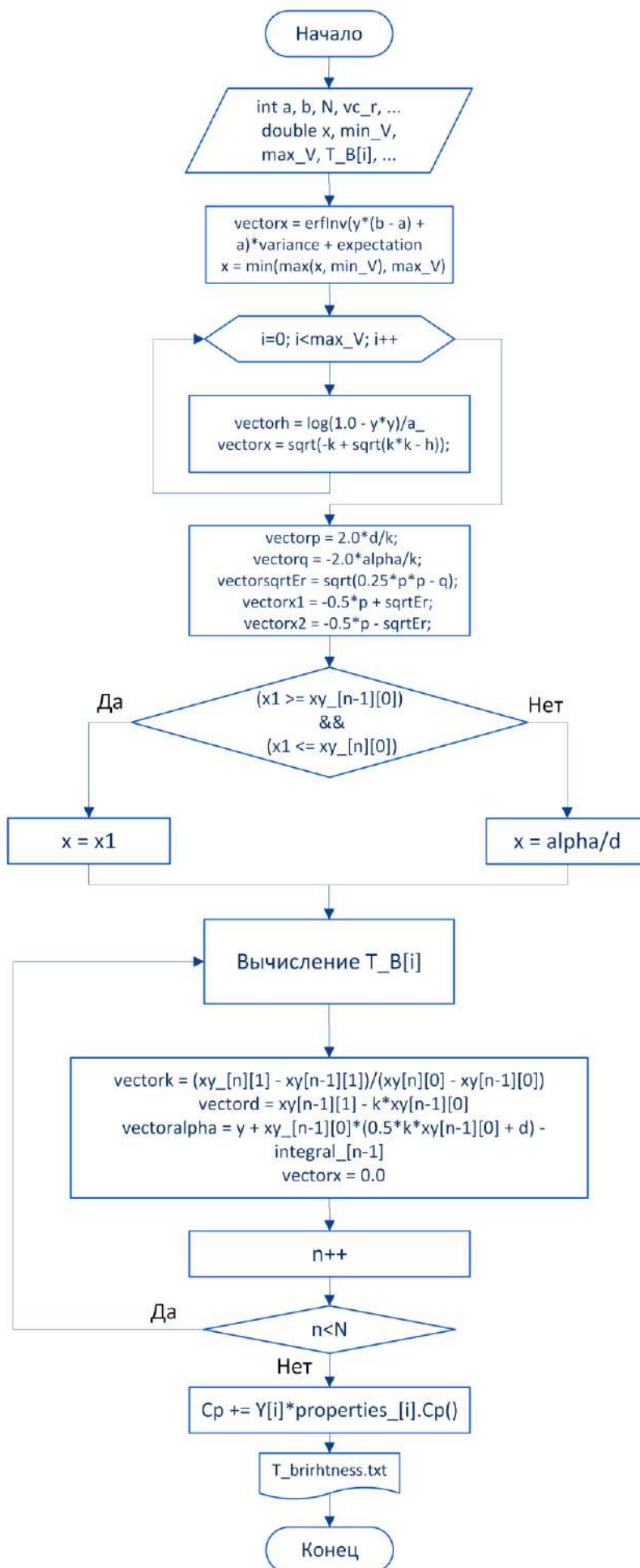


Рисунок А.5 – Блок-схема составного модуля для расчета яркостной температуры *Brightness.exe* программного комплекса «*BioBright*»