

ТЕМПЕРАТУРНАЯ ДИНАМИКА ГИПЕРТЕРМИИ В БИОТКАНИ С МАГНИТНЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ

Ю. Е. Зырянова, Л. А. Минин, М. А. Долгополов, И. В. Копытин

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 25.02.2011 г.

Аннотация. Разработана модель процесса магнитной гипертермии при наличии в биологической ткани нескольких тепловых макроисточников с заданной мощностью тепловыделения. С использованием уравнения теплопроводности рассчитана температурная динамика нагрева и остывания биосреды. Определены физические параметры, существенно влияющие на скорость процесса гипертермии.

Ключевые слова: биологическая среда, магнитные наночастицы, макроисточник тепла, гипертермия, уравнение теплопроводности, температурное поле

Annotation. The magnetic hyperthermia process model in which in a biological tissue it is stocking a few thermal macro sources with the certain power of a heat generation is worked up. A temperature dynamics of biomedium heating and cooling down with using the heat conduction equation is calculated. The physical parameters affecting essentially on a hyperthermia process rate are determinated.

Key words: biological medium, magnetic nanopaticles, thermal macro source, hyperthermia, heat conduction equation, temperature field

ВВЕДЕНИЕ

Проблема борьбы со злокачественными опухолями является исключительно актуальной и эта актуальность со временем не уменьшается. Поэтому одной из главных задач онкотерапии является поиск эффективных методов лечения онкологических заболеваний, позволяющих при этом сводить к минимуму повреждения здоровых тканей, окружающих пораженную болезнью область. Как уже отмечалось выше, одним из современных перспективных направлений в медицинской физике, разрабатывающих методы лечения онкологических заболеваний, является использование магнитных наночастиц и статических магнитных полей для доставки лекарств в пораженную область. Этот способ позволяет обеспечить значительно более высокую селективность действия лекарственных препаратов по сравнению с традиционными методами, используемыми, например, в химиотерапии. Наличие магнитных наночастиц в пораженной области позволяет дополнить традиционное лечение новыми физическими способами воздействия на раковые клетки, усиливающими эффект традиционных способов лечения.

Один из таких способов, а именно, широко используемое в лечебной практике радиационное облучение пораженной болезнью ткани, был изучен и описан нами в работе [1] как раз для случая, когда в биоткани присутствуют магнитные наночастицы. Было показано, что воздействие жесткого электромагнитного излучения может быть более эффективным, если наночастицы содержат относительно тяжелые элементы, такие как, например, железо, хром, кобальт и пр.

Другим способом эффективного воздействия на опухоль с участием магнитных наночастиц может оказаться метод магнитной гипертермии, исследованию которого в последнее время посвящено довольно много теоретических и экспериментальных работ (см., например, [2—5]). Суть метода гипертермии заключается в уничтожении клеток злокачественных новообразований нагревом их до температур 42—45 °С, в то время как здоровые клетки такое нагревание некоторое время выдерживают. В методе магнитной гипертермии нагрев злокачественных клеток осуществляется либо электромагнитным излучением, взаимодействующим с введенным в злокачественные образования магнитными наночастицами, например, в виде ферромагнитного порошка, либо перемен-

ным магнитным полем. Чтобы здоровые ткани не перегревались, температура Кюри у порошка должна быть также в диапазоне 42—45 °С. Заметим, что в последнее время метод магнитной гипертермии активно исследуется во многих странах, но пока он не стандартизован и не опробован клинически.

Разогрев опухоли до критических температур (эффект гипертермии) в переменном магнитном поле будет следствием трансформации энергии колебаний и вращений магнитных частиц в переменном магнитном поле в тепловую энергию (например, частицы окиси железа нагреваются в магнитном поле, если его полярность изменяется очень быстро, а именно, примерно сто тысяч раз в секунду) [6]. Физическая проблема в данной части исследований разделяется на две подпроблемы. Одна из них состоит в описании самого процесса передачи энергии, вторая — в контроле области нагрева. Последний предполагает выявление оптимальных требований к характеристикам теплового поля и одновременный учет тепловых потерь в объеме опухоли. Решение первой проблемы интересно с физической точки зрения, особенно для выявления требуемых свойств магнитных наночастиц, разработки технологии их получения и требований к характеристикам переменного магнитного поля. Здесь возможно много вариантов, и теория могла бы помочь в отборе наиболее перспективных направлений.

Однако не менее важна и вторая проблема, с которой напрямую будет связано практическое использование метода магнитной гипертермии. А именно, если известно количество тепла, выделяемого в единицу времени в единицу объема биосреды, то каким образом и за какие времена будет достигнута требуемая лечебная температура? Естественно, должны быть получены ответы и на вопросы, насколько будет стабильной температура в биоткани, не будет ли отток тепла либо слишком быстрым, либо таким, что слишком высокие температуры распространятся и на здоровые ткани. Для решения этой задачи необходимо использовать уравнения теплопроводности с соответствующими граничными условиями и учитывать реальные свойства биосреды. Именно эта часть общей проблемы и будет рассматриваться при нашем физическом моделировании процесса гипертермии. При этом задачей моделирования будет не только получение распределения тем-

пературы по объему исследуемой биосреды, но и определение характерных времен, необходимых для достижения и удержания требуемой для лечения температуры. Это будет делаться с учетом как достижимых в настоящее время концентраций магнитных частиц в практической медицине, так и реальных значений мощности тепловых источников и теплопроводящих свойств биовещества. Если величины этих времен окажутся в разумных пределах для практической реализации метода магнитной гипертермии, то его можно будет использовать в комплексе с радиационным облучением, которое, как следует из [1], усиливается присутствием в биоткани магнитных наночастиц. Получение ответа на вопрос о возможности совмещения двух вышеуказанных методов и проведения комплексной онкотерапии также является целью настоящего исследования.

МОДЕЛЬ ДЛЯ РАСЧЕТА ТЕПЛОВОГО ПОЛЯ В СРЕДЕ С ТЕПЛОВЫМИ ИСТОЧНИКАМИ

Будем исходить из следующей постановки задачи. В локализованную область пораженного болезнью органа (биоткань) вводятся магнитные частицы. С помощью внешнего поля, например, переменного магнитного, область их концентрации нагревается с целью воздействия на злокачественные клетки. При этом требуется, чтобы температура нагревания оказалась в заданном диапазоне, а само воздействие было локализованным. В качестве входных параметров модели можно рассматривать концентрацию частиц, их физические характеристики, время и характер внешнего воздействия. Для характеристики мощности теплового источника будут использованы данные из работы [4], полученные для концентраций магнитных частиц в биоткани 1% - 3%. Задачей моделирования являются сам процесс нагревания биоткани, учитывающий теплопроводящие свойства биосреды, возможность стабилизации температуры биоткани в требуемых для гипертермии пределах за разумные времена и величины необходимых для этого величин параметров.

Рассмотрим подробнее исходные предположения модели.

1) Рассматривается небольшой интервал изменения температур (37—45 °С), что позволяет воспользоваться линейным уравнением

теплопроводности с постоянными коэффициентами.

2) Граничные условия не учитываются. Это означает, что избыточное тепло, если оно появится, будет рассеиваться в окружающую биосреду без обратной связи. Такое предположение оправдано предполагаемым использованием метода магнитной гипертермии для лечения пораженных областей, находящихся на некотором удалении от поверхности тела.

3) Предполагается, что биосреда однородная, изотропная, с усредненным параметром теплопроводности. В биоткани основные участники процесса — это жировые и мышечные ткани, жидкости. Поскольку их взаимное соотношение может быть исключительно вариативным, на данном этапе для их идентификации и будут использованы только усредненные параметры.

4) Считается, что при внешнем воздействии частицы биосреды и магнитные частицы не перемещаются существенно в пространстве. Это означает, что не учитывается движение биологических жидкостей (крови, лимфы и т.д.), хотя оно может быть и значительным. Такое предположение оправдано, если эффективное время гипертермии будет не очень большим. Что же касается пространственного расположения магнитных наночастиц, оно иногда может быть прямо зафиксировано с помощью постоянного магнитного поля требуемой конфигурации.

При нагреве биосреды до 42 °С в биоткани не происходит никаких заметных изменений. Началом термического повреждения ткани будет нарушение структуры молекул. Именно этот эффект, приводящий к разрушению химических связей и сопровождающийся деформацией мембран, называют обобщающим термином гипертермия (она имеет место при температурах в интервале 42—50 °С). Если длительность эффекта гипертермии составит несколько минут, то уже значительная часть ткани будет подвергнута некротическим изменениям. Вероятность клетки выжить зависит от продолжительности воздействия и от величины температуры, достигаемой в результате такого воздействия. Выбор конечной температуры нагревания и способа нагрева зависит от ряда факторов: расположения опухоли, ее размеров и окружения, например, имеет значение строение сосудистой сетки.

Для модели важной является проблема задания общей концентрации магнитных частиц в биоткани и распределение по ней макроскопических источников тепла. Принимается, что каждый макроскопический источник тепла занимает относительно небольшую область пространства, внутри которой заданным образом распределены точечные микроисточники тепла, т.е. магнитные наночастицы. Рассматривая распределение микроисточников тепла по объему биоткани, будем считать, что таких источников N и они закреплены в определенных пространственных точках r_{0i} ($i = 1, \dots, N$). Сами микроисточники тепла будут выбираться в виде сферически-симметричных областей с равномерным по углам и неравномерным по радиусу распределением плотности микроисточников (как вариант, возможно и равномерное распределение). Такой выбор позволяет найти аналитическое решение уравнения теплопроводности.

Для областей более сложной формы можно было бы вместо дифференциального использовать разностное уравнение. Однако в этом случае будет исключена не только возможность аналитического решения, но и потребуются специальное исследование применимости самой разностной схемы на большом временном отрезке. Отметим также, что нахождение разностного решения трехмерного уравнения тоже не является простой процедурой.

В итоге, ориентируясь на возможность аналитического решения поставленной задачи и используя принцип суперпозиции, суммарное поле N микроисточников тепла $f(\vec{r}, t)$ в точке пространства \vec{r} в момент времени t зададим следующим образом:

$$f(\vec{r}, t) = \sum_{i=1}^N A_i \cdot \exp\left[-\frac{(\vec{r} - \vec{r}_{0i})^2}{2\sigma_i^2}\right] g(t). \quad (1)$$

Здесь каждое слагаемое характеризуется тремя параметрами: амплитудой A_i (пропорциональной концентрации магнитных наночастиц и соответственно итоговой мощности теплового микроисточника), локализацией теплового микроисточника \vec{r}_{0i} и дисперсией σ_i^2 . Функция $g(t)$ задает физический режим нагревания среды с помощью магнитных частиц. Она будет брать либо постоянной на конечном отрезке, либо кусочно-постоянной, что физически соответствует импульсному режиму

нагрева. Во всех этих случаях решение уравнения теплопроводности с заданной правой частью получается аналитически и выражается через элементарные функции и функцию ошибок.

РЕШЕНИЕ УРАВНЕНИЯ ТЕПЛОПРОВОДНОСТИ ДЛЯ СЛУЧАЯ ОДНОГО МАКРОИСТОЧНИКА ТЕПЛА

Вначале рассмотрим решение уравнения теплопроводности для одного теплового источника. Распределение температуры U в однородной изотропной среде подчиняется уравнению:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = a^2 \Delta U + f(\vec{r}, t). \quad (2)$$

Здесь $a^2 = \frac{\lambda}{\rho c}$ — коэффициент, называемый температуропроводностью, λ — теплопроводность среды, ρ — плотность вещества среды, c — его удельная теплоемкость.

Уравнение (2) необходимо дополнить начальным условием, которое задает распределение температуры в среде при $t = 0$. Будем считать это распределение равномерным:

$$U(\vec{r}, 0) = U_0 = \text{const}. \quad (3)$$

Решение задачи (2)—(3) определяется формулой [7—9]:

$$U(\vec{r}, t) = U_0 + \int_0^t \left(\iiint \exp\left(-\frac{|\vec{r} - \vec{r}'|^2}{4a^2(t - \tau)}\right) f(\vec{r}', t) d^3\vec{r}' \right) d\tau. \quad (4)$$

Зададим функцию $f(\vec{r}, t)$ в правой части (2) (центр макроисточника находится в точке с координатой $\vec{r}_0 = 0$) в виде:

$$f(\vec{r}, t) = A \exp\left(-\frac{\vec{r}^2}{2\sigma^2}\right).$$

Вычислим вначале внутренний интеграл:

$$I = \iiint \exp\left(-\frac{|\vec{r} - \vec{r}'|^2}{4a^2(t - \tau)}\right) \exp\left(-\frac{\vec{r}'^2}{2\sigma^2}\right) d^3\vec{r}'.$$

Вводя обозначение

$$\alpha^2 = 2a^2(t - \tau) \quad (5)$$

и переходя к сферической системе координат, получим:

$$I = \int_0^{2\pi} d\varphi \cdot \int_0^\infty \left(\int_0^\pi \exp\left(\frac{2rr' \cos \theta}{2\alpha^2}\right) \sin \theta d\theta \right) \times \left(-\frac{r^2 + r'^2}{2\alpha^2} - \frac{r'^2}{2\sigma^2} \right) r'^2 dr'.$$

Вычисление интеграла по углу θ дает соотношение:

$$\int_0^\pi \exp\left(\frac{2rr' \cos \theta}{2\alpha^2}\right) \sin \theta d\theta = \frac{\alpha^2}{rr'} \left(\exp\left(\frac{rr'}{\alpha^2}\right) - \exp\left(-\frac{rr'}{\alpha^2}\right) \right).$$

После выделения полных квадратов в экспонентах и введения обозначений:

$$k = \frac{1}{2\alpha^2} + \frac{1}{2\sigma^2}, \quad b = \frac{r}{1 + \frac{\alpha^2}{\sigma^2}},$$

получим для I следующее выражение:

$$I = \frac{2\pi\alpha^2}{r} \exp\left(-\frac{r^2}{2(\alpha^2 + \sigma^2)}\right) \times \int_0^\infty \left(\exp\left(-k(r' - b)^2\right) - \exp\left(-k(r' + b)^2\right) \right) r' dr'.$$

Учитывая, что

$$\begin{aligned} \int_0^\infty r' \exp\left(-k(r' - b)^2\right) dr' &= \frac{\exp(-kb^2)}{2k} + \frac{b}{2} \sqrt{\frac{\pi}{k}} \left(1 + \text{Erf}\left(\sqrt{kb}\right)\right), \\ \int_0^\infty r' \exp\left(-k(r' + b)^2\right) dr' &= \frac{\exp(-kb^2)}{2k} - \frac{b}{2} \sqrt{\frac{\pi}{k}} \left(1 - \text{Erf}\left(\sqrt{kb}\right)\right) \end{aligned}$$

где $\text{Erf}(t) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^t \exp(-t^2) dt$ — функция ошибок, получим:

$$I = \left(\frac{2\pi}{\alpha^2 + \sigma^2}\right)^{\frac{3}{2}} (\alpha\sigma)^3 \exp\left(-\frac{r^2}{2(\alpha^2 + \sigma^2)}\right).$$

В итоге выражение (4) приходит к виду:

$$U(\vec{r}, t) = U_0 + \sigma^3 \int_0^t \frac{\exp\left(-\frac{r^2}{2(\alpha^2 + \sigma^2)}\right)}{(\alpha^2 + \sigma^2)^{\frac{3}{2}}} d\tau. \quad (6)$$

Вводя величину

$$q^2 = \frac{r^2}{2(\alpha^2 + \sigma^2)},$$

и заменяя с учетом (5) переменную интегрирования в (6)

$$d\tau = \frac{r^2 dq}{2q^3 a^2},$$

получим

$$\begin{aligned} U(\vec{r}, t) &= U_0 + \frac{\sqrt{2\pi}\sigma^3}{a^2 r} \int_{q_1}^{q_2} \exp(-q^2) dq = \\ &= U_0 + \frac{\sqrt{2\pi}\sigma^3}{a^2 r} \left(\text{Erf}(q_2) - \text{Erf}(q_1) \right). \end{aligned}$$

Здесь

$$q_1^2 = \frac{r^2}{2(2a^2 t + \sigma^2)}, \quad q_2^2 = \frac{r^2}{2\sigma^2}. \quad (7)$$

Итак, решением задачи (2)—(3) является функция

$$U(\vec{r}, t) = U_0 + \frac{\sqrt{2\pi}\sigma^3}{a^2 r} \left(\text{Erf}(q_2) - \text{Erf}(q_1) \right), \quad (8)$$

где величины q_1 и q_2 определены в (7). Несмотря на относительную простоту, в известных нам литературных источниках аналог формулы (8) отсутствует (смотри, например, [7, 9—11]).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ И ОБСУЖДЕНИЕ

Решение (8) можно обобщить на случай нескольких макроисточников тепла. Используя выражение (1), соответствующее суперпозиции тепловых полей от N разнесённых в пространстве макроисточников, итоговое температурное поле можно представить в виде:

$$\begin{aligned} U(\vec{r}, t) &= \\ &= U_0 + \sum_{i=1}^N A_i \frac{\sqrt{2\pi}\sigma_i^3}{2a^2 |\vec{r} - \vec{r}_{0i}|} \left(\text{Erf}(q_{2i}) - \text{Erf}(q_{1i}) \right), \quad (9) \end{aligned}$$

где величины q_{1i} и q_{2i} находятся по формулам (7) для каждого значения i отдельно с заменой r на $|\vec{r} - \vec{r}_{0i}|$.

Расчет температурного поля для случая одного теплового источника показал, что требуется очень тщательно подбирать входные параметры, в частности, соотношение между коэффициентом температуропроводности, мощностью и временем действия источника.

Только величина дисперсии не имеет существенного значения. Если использовать непрерывный режим нагрева, то за длительное время область недалеко от источника тепла нагревается недопустимо сильно. Этого можно избежать, используя импульсный режим.

Суммарное температурное поле по формуле (9) было рассчитано для случая четырех тепловых макроисточников, действующих в биосреде. Соответственно функция $f(\vec{r}, t)$ в (1) бралась в виде суммы четырёх функций Гаусса, центры которых были расположены на оси OX с шагом 20 мм. Использовались следующие значения параметров: $U_0 = 37$ °C, $a = 0.4$ мм²/с, $A_i = 0.1$ Вт/мм³, $\sigma_i = 10$ мм, $i = 1, \dots, 4$. Время действия источников тепла составляло 80 с, затем они отключались и в течение 120 с происходило остывание. Температурная динамика нагрева среды с указанными выше параметрами представлена на рис. 1 в нескольких точках оси OX .

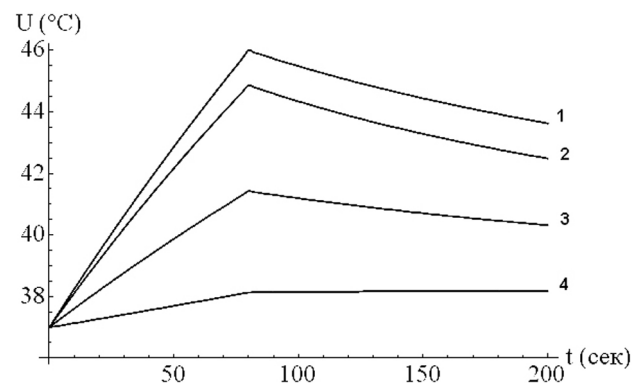


Рис. 1. Изменение температуры в точках вдоль оси OX (расстояние точки от начала координат составляет: для кривой 1 — 0 мм, 2 — 40 мм, 3 — 50 мм, 4 — 60 мм)

Наличие точек излома у кривых на рис. 1 при температуре $t = 80$ с объясняется использованием в расчетах импульсного режима с соответствующей разрывной функцией $g(t)$ в формуле (1).

Разработанная в модели программа графического представления температурного поля предусматривает и другой способ, а именно, в виде рисунка. На нем распределение температуры представляется в условных градациях серого цвета, и это может быть выполнено вдоль каждой из трех осей. Представление результатов расчета в таком виде позволяет более полно отразить общую картину динамики измене-

ния температурного поля по объему исследуемой биосреды. В качестве примера такого представления результатов расчета на рис. 2 для того же набора параметров (за исключением времени действия источников тепла, составляющего 3 мин) представлены температурные поля вдоль осей OX и OY . Как упоминалось выше, температура представлена в градациях серого цвета, черному соответствует температура $37\text{ }^\circ\text{C}$, а белому — $45\text{ }^\circ\text{C}$ и выше.

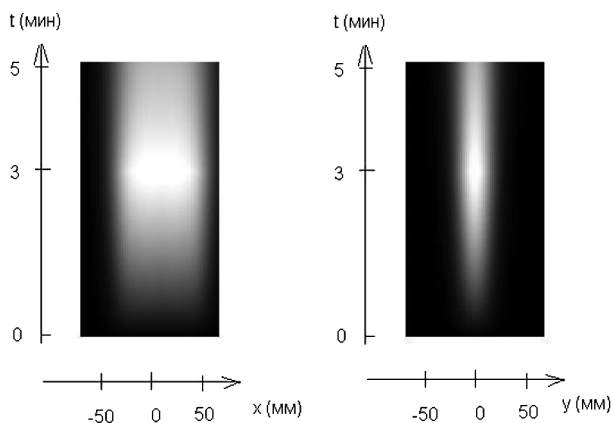


Рис. 2. Временная динамика распределения температур вдоль осей OX и OY , представленная в цветовой гамме

Анализ результатов расчета, полученных с различными наборами входных параметров модели, показывает, что температурное поле однородно в области действия источников, граница области гипертермии четко выражена, имеет место монотонное изменение температуры как в период нагрева биосреды, так и после его прекращения.

В таблице 1 приведены характерные параметры биотканей, взятые из различных источников и использованные в расчетах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная модель процесса гипертермии биотканей с введенными в них магнитными наночастицами и проведенные на ее основе расчеты температурной динамики позволяют сделать следующие выводы.

1) При постоянном нагревании температура монотонно возрастает сразу во всех точках биосреды и после выключения теплового источника также монотонно убывает.

2) Величина температуры чувствительна к соотношению параметров a и A_i , что позволяет управлять процессом нагревания.

3) Задавая нижний и верхний порог гипертермии, можно оценить время каждого этапа нагревания: а) достижение температурой нижнего предела; б) переход температуры от нижнего ее предела к верхнему; в) остывание биоткани до нижнего предела. Очевидно, что сумма времен этапов а) и б) есть время действия гипертермии при однократном включении источников тепла или при одном цикле импульсного режима.

Для параметра, характеризующего мощность теплового источника, использовались литературные данные, которые характерны для концентраций магнитных наночастиц от 1 до 3 %. В настоящее время эти концентрации являются реально достижимыми в медико-биологических экспериментах по доставке лекарств в пораженную болезнью область. Как показали наши расчеты, время достижения эффекта ги-

Таблица 1

Параметры биологической ткани, использованные в расчетах

Ткань	Плотность ρ , [кг/м ³]	Удельная теплоемкость c , [дж/кгК]	Теплопроводность λ , [Вт/мК]	Температуропроводность a , [м ² /с]
Эпидермис	1200 1600	3600	0,21	
Дерма	1200 1000	3800 3200	0,53 0,498	
Кожа				$0,8 \cdot 10^{-8}$ 0,011
Кровь	1100 1000 1058	3600 3600 3840	0,55 0,53	
Жировая ткань	850—916	2250—2300	0,19—0,2	$0,94 \cdot 10^{-7}$
Мышечная	1060	3056	0,5252	$1,62 \cdot 10^{-7}$

пертермии при таких концентрациях наночастиц составляет несколько минут. Примерно такие же времена характерны и для сеансов радиотерапии. Это означает, что сеанс радиотерапии в присутствии магнитных наночастиц в биоткани, осуществляемый в «падающем» режиме (эффект дозового усиления в этом случае имеет место), может, в принципе, по физическим условиям сочетаться и с сеансом гипертермии. Конечно, окончательный вывод относительно возможности такой комплексной онкотерапии может быть сделан только после соответствующих медико-биологических исследований. Заметим только, что по нашим модельным расчетам такая возможность не исключается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгополов М.А. Эффект усиления радиационного воздействия в онкотерапии с помощью наночастиц / М. А. Долгополов, И. В. Копытин // Вестник ВГУ. Серия физика, математика. — 2010. — №1. — С. 5—14.
2. Rabin Y. Is intracellular hyperthermia superior to extra cellular hyperthermia in the thermal sense? / Y. Rabin // Int. J. Hyperthermia. — 2002. — V. 18, № 3. — P. 194—202.
3. Goya G.F. Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy / G. F. Goya, V. Grazu, M.R. Ibarra // Cur-

rent Nanoscience. — 2008. — V. 4. — P. 1—16.

4. Riadh W. Thermal Therapy. Part 2: Hyperthermia Techniques / W. Riadh, Y. Habash, D. Krewski, B. Rajeev // Critical Reviews TM in Biomedical Engineering. — 2006. — V. 34, № 6. — P. 491—542.

5. Lacroix L.M. A frequency-adjustable electromagnet for hyperthermia measurements on magnetic nanoparticles / L. M. Lacroix, J. Carrey, M. Respaud // Review of scientific instruments. — 2008. — V. 79. — P. 093909(8).

6. Raikher Yu.L. Absorption of AC field energy in a suspension of magnetic dipoles / Yu. L. Raikher, V. I. Stepanov // Journal of magnetism and magnetic materials. — 2008. — V. 320. — P. 2692—2695.

7. Карслоу Г. Теплопроводность твёрдых тел / Г. Карслоу, Д. Егер. — М.: Наука, 1964. — 488 с.

8. Арсенин В.Я. Методы математической физики и специальные функции. — М.: Наука, 1984. — 384 с.

9. Карташов Э.М. Аналитические методы в теории теплопроводности твердых тел. — М.: Высшая школа — 550 С.

10. Полянин А.Д. Справочник по линейным уравнениям математической физики. — М.: Физматлит, 2001. — 575 с.

11. Полянин А.Д. Справочник по точным решениям уравнений тепло- и массопереноса / А. Д. Полянин, А.В. Вязьмин. — М.: Факториал, 1998. — 368 с.

Зырянова Юлия Евгеньевна — студентка кафедры теоретической физики ВГУ.

Тел. (473)2-208-756

E-mail: Dream7771@yandex.ru

Zyryanova Juliya E. — Student of the Department of Theoretical Physics, Voronezh State University.

Tel.: (473)2-208-756

E-mail: Dream7771@yandex.ru

Минин Леонид Аркадьевич — к.ф.м.н., доцент, доцент кафедры математической физики ВГУ.

Тел. (473)2-208-748

E-mail: mininla@mail.ru

Minin Leonid A. — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associated Professor of the Department of Mathematical Physics, Voronezh State University.

Tel.: (473)2-208-748

E-mail: mininla@mail.ru

Долгополов Михаил Анатольевич — к.ф.м.н., доцент, доцент кафедры ядерной физики ВГУ.

Тел. (473)2-208-821

E-mail: mdolg@rambler.ru

Dolgoplov Mihail A. — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associated Professor of the Department of Nuclear Physics, Voronezh State University.

Tel.: (473)2-208-748

E-mail: mdolg@rambler.ru

Копытин Игорь Васильевич — д.ф.м.н., профессор, зав. кафедрой теоретической физики ВГУ.

Тел. (473)2-208-756

E-mail: i-kopytin@yandex.ru

Kopytin Igor V. — Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head of the Department of Theoretical Physics, Voronezh State University.

Tel.: (473)2-208-756

E-mail: i-kopytin@yandex.ru