

А.А. ЗОЛОЧЕВСКИЙ, докт. техн. наук, *Г.В. ГОНЧАРОВА*, НТУ „ХПИ”,
А.И. МИНКО, докт. мед. наук, *И.В. ШАЛАШОВА*,
ГУ „Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины”,
г. Харьков

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФУЗИОННЫХ НАПРЯЖЕНИЙ, НАВЕДЕННЫХ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, В КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Теоретичні та числові дослідження даної роботи пов'язані з урахуванням впливу явища переносу психоактивної речовини та дифузійного укорочення кров'яних судин в розрахунках залежних від часу розподілень напружень, наведених психоактивною речовиною, в кров'яних судинах. Розглянута біомеханічна модель з шістьма параметрами. Проаналізовані отримані числові результати.

In this paper, a comprehensive theoretical and numerical investigation has been carried out with the main focus directed at the understanding on how penetration of psychoactive medium and diffusion shrinkage of the blood vessels affect the time dependent and diffusion induced stress distribution in the blood vessels. Biomechanical model with six parameters has been considered. The obtained numerical results have been analyzed.

Введение. Актуальные тенденции распространения зависимости от психоактивных веществ (алкоголь, наркотики и другие) в Украине приобретают характер, угрожающий воспроизводству ее населения [1]. В связи с этим вопросы своевременной диагностики, профилактики и лечения лиц, употребляющих психоактивные вещества и находящихся от них в зависимости, имеют огромное значение. На этом пути проблема математического моделирования биомеханических явлений занимает важное место, поскольку она позволяет прогнозировать во времени характер распространения зависимости человека от психоактивных веществ, а затем сформулировать научно обоснованные профилактические и лечебные рекомендации, а также новые диагностические подходы.

Целью данной работы является разработка математической модели, позволяющей оценить уровень диффузионных напряжений, возникающих в кровеносных сосудах биомеханической системы под воздействием психоактивных веществ, находящихся в крови. Очевидно, что превышение диффузионными напряжениями некоторого допустимого значения может привести к разрушению кровеносного сосуда. Отметим, что вопросы динамики и динамической устойчивости кровеносных сосудов как деформируемых многослойных оболочек из биополимеров с протекающей в них кровью, моделируемой вязкой жидкостью, были предметом многочисленных публикаций [2], начиная с Эйлера, Юнга, Вебера и др., и в данной работе рассматриваться не будут.

1. Математическая модель кровеносного сосуда. Как известно [2-4], стенки кровеносных сосудов состоят из нескольких слоев, обладающих различными биомеханическими свойствами, и по существу представляют собой многослойную оболочку из композитных материалов, в которой матрица и арматура выполняют как конструкционную, так и биологическую роль

(рис. 1). В зависимости от их назначения кровеносные сосуды классифицируются как упругие (крупные), мышечные (средние) и капиллярные [3], а их диаметр варьируется от нескольких микрон до нескольких миллиметров [3, 5, 6]. В первом приближении упругий кровеносный сосуд может быть рассмотрен как однослойная однородная оболочка из изотропного материала с модулем упругости в осевом направлении сосуда [3].

Рассмотрим длинный полый цилиндр, моделирующий упругий кровеносный сосуд биомеханической системы. Диффузия психоактивного вещества, находящегося в крови, в кровеносный сосуд начинается с внутренней поверхности цилиндра и завершается по достижению веществом его внешней поверхности. Начальное состояние кровеносного сосуда предполагается ненапряженным. Деформация цилиндра с отверстием $a \leq r \leq b$ под воздействием психоактивного вещества анализируется в цилиндрической системе координат (r, θ, z) в условиях плоской деформации и симметрии вокруг оси z . Здесь r – радиальная координата, θ – соответствует окружному направлению, а z – осевая координата. Давлением, действующим на внутренней ($r = a$) и внешней ($r = b$) поверхностях цилиндра, а также на его краях, пренебрегаем. Концентрация психоактивного вещества в кровеносном сосуде C – функция, зависящая только от радиальной координаты r и времени t . Предполагается, что три осевые компоненты напряжений $\sigma_r, \sigma_\theta, \sigma_z$ и три компоненты деформации $\epsilon_r, \epsilon_\theta, \epsilon_z$ отличны от нуля. Все остальные компоненты являются нулевыми, а именно $\tau_{\theta r}, \gamma_{\theta r}$ – из-за симметрии, а $\tau_{\theta z}, \tau_{zr}, \gamma_{\theta z}, \gamma_{zr}$ – из-за плоской деформации.

Пусть компоненты деформации являются суммой компонент упругого деформирования и компонент диффузионно наведенного деформирования, т.е.,

$$\epsilon_r = \epsilon_r^e + \epsilon_r^d, \quad \epsilon_\theta = \epsilon_\theta^e + \epsilon_\theta^d, \quad \epsilon_z = \epsilon_z^e + \epsilon_z^d. \quad (1)$$

Материал кровеносного сосуда предполагается начально изотропным, и компоненты упругой деформации могут быть определены согласно обобщенному закону Гука:

$$\epsilon_r^e = \frac{1}{E} [\sigma_r - \nu(\sigma_\theta + \sigma_z)]; \quad \epsilon_\theta^e = \frac{1}{E} [\sigma_\theta - \nu(\sigma_r + \sigma_z)]; \quad \epsilon_z^e = \frac{1}{E} [\sigma_z - \nu(\sigma_r + \sigma_\theta)], \quad (2)$$

где E – модуль упругости, ν – коэффициент Пуассона. Модуль упругости крупных кровеносных сосудов изменяется от 0.11 МПа до 0.79 МПа [3, 7-9], а коэффициент Пуассона имеет значение немногим больше нуля [6].

Экспериментально установлено [6], что диффузия лечебных или психоактивных веществ из крови в кровеносный сосуд приводит к его значительному укорочению в осевом направлении, иногда достигающему 40%. В связи



Рис. 1. Схема кровеносного сосуда [2]

с этим мы можем принять, что

$$\varepsilon_r^d = \varepsilon_\theta^d = \varepsilon_z^d = -AC, \quad (3)$$

где A – константа биоматериала сосуда. Используя уравнения (1)-(3), получим

$$\begin{aligned} \varepsilon_r &= \frac{1}{E} [\sigma_r - \nu(\sigma_\theta + \sigma_z)] - AC; \quad \varepsilon_\theta = \frac{1}{E} [\sigma_\theta - \nu(\sigma_r + \sigma_z)] - AC, \\ \varepsilon_z &= \frac{1}{E} [\sigma_z - \nu(\sigma_r + \sigma_\theta)] - AC. \end{aligned} \quad (4)$$

Заметим, что в уравнениях (4) напряжения, деформации и концентрация психоактивного вещества в кровеносном сосуде – функции, зависящие только от радиальной координаты и времени.

Укорочение цилиндра в его осевом направлении из-за диффузии психоактивного вещества в кровеносный сосуд может быть определено [10]:

$$\varepsilon_z = -2 \frac{A}{b^2 - a^2} \int_a^b C r dr. \quad (5)$$

Диффузионные напряжения, наведенные психоактивными веществами, в кровеносном сосуде рассматриваемой биомеханической системы могут быть записаны как [10]

$$\begin{aligned} \sigma_r &= \frac{E}{1-\nu} \left(\frac{r^2 - a^2}{2r^2} \varepsilon_z + A \frac{1}{r^2} \int_a^r C r dr \right), \quad \sigma_z = \frac{E}{1-\nu} (\varepsilon_z + AC), \\ \sigma_\theta &= \frac{E}{1-\nu} \left(\frac{r^2 + a^2}{2r^2} \varepsilon_z - A \frac{1}{r^2} \int_a^r C r dr + AC \right), \end{aligned} \quad (6)$$

2. Моделирование диффузии и диффузионных напряжений. Концентрация психоактивного вещества в кровеносном сосуде C удовлетворяет дифференциальному уравнению Фика второго рода [11]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right), \quad (7)$$

где D – коэффициент диффузии. Для различных лечебных веществ последний изменяется в широком диапазоне от 10^{-16} м²/с до 10^{-11} м²/с [12-22]. Предполагается также, что на внутренней поверхности цилиндра $r = a$ концентрация психоактивного вещества постоянна, а на внешней поверхности $r = b$ диффузионный поток равен нулю. К тому же, в начальный момент времени концентрация психоактивного вещества во всех точках цилиндра предполагается равной нулю. Сформулированные выше граничные условия для цилиндра с отверстием, а также начальное условие математически можно представить следующим образом:

$$C = C_0, r = a, t \geq 0; \frac{\partial C}{\partial r} = 0, r = b, t \geq 0; C = 0, r \in (a, b), t = 0. \quad (8)$$

Решение уравнения (7) с учетом (8) имеет вид [23]:

$$C = C_0 \left\{ 1 + \pi \sum_{n=1}^{\infty} \exp(-D \alpha_n^2 t) \frac{J_1^2(b \alpha_n)}{J_0^2(a \alpha_n) - J_1^2(b \alpha_n)} [J_0(r \alpha_n) \times \right. \\ \left. \times Y_0(a \alpha_n) - J_0(a \alpha_n) Y_0(r \alpha_n)] \right\}. \quad (9)$$

Здесь $J_0(x)$ и $J_1(y)$ – функции Бесселя первого рода нулевого порядка и функции Бесселя первого рода первого порядка, соответственно, $Y_0(x)$ и $Y_1(y)$ – функции Бесселя второго рода нулевого порядка и функции Бесселя второго рода первого порядка, соответственно, и α_n ($n = 1, 2, \dots, \infty$) – действительные корни уравнения:

$$Y_0(a \alpha_n) J_1(b \alpha_n) - J_0(a \alpha_n) Y_1(b \alpha_n) = 0. \quad (10)$$

Подставляя выражение (9) в уравнения (5) и (6), получаем следующие окончательные результаты для диффузионного укорочения кровеносного сосуда и диффузионных напряжений

$$\varepsilon_z = -AC_0 \left\{ 1 + 2\pi \frac{ab}{b^2 - a^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{S_n}{\alpha_n} [J_0(a \alpha_n) Y_0(a \alpha_n) - Y_0(a \alpha_n) J_1(a \alpha_n)] \right\}, \quad (11)$$

$$S_n = \frac{J_1^2(b \alpha_n)}{J_0^2(a \alpha_n) - J_1^2(b \alpha_n)} \exp(-D \alpha_n^2 t), \quad (12)$$

и

$$\sigma_r = \frac{(r^2 - a^2)E}{(1-\nu)2r^2} \left\{ \varepsilon_z + AC_0 + \frac{2AC_0\pi}{(r^2 - a^2)} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{S_n}{\alpha_n} \left\{ Y_0(a \alpha_n) \times \right. \right. \\ \left. \left. \times [r J_1(r \alpha_n) - a J_1(a \alpha_n)] - J_0(a \alpha_n) [r Y_1(r \alpha_n) - a Y_1(a \alpha_n)] \right\} \right\}; \\ \sigma_\theta = \frac{E}{(1-\nu)r^2} \left\{ \frac{r^2 + a^2}{2} \varepsilon_z + \frac{r^2 + a^2}{2} AC_0 - AC_0 \pi \sum_{n=1}^{\infty} S_n \left\{ \frac{1}{\alpha_n} \times \right. \right. \\ \left. \left. \times Y_0(a \alpha_n) [r J_1(r \alpha_n) - a J_1(a \alpha_n)] - J_0(a \alpha_n) [r Y_1(r \alpha_n) - \right. \right. \\ \left. \left. - a Y_1(a \alpha_n)] - r^2 [J_0(r \alpha_n) Y_0(a \alpha_n) - J_0(a \alpha_n) Y_0(r \alpha_n)] \right\} \right\}; \quad (13)$$

$$\sigma_z = \frac{E}{1-\nu} \left\{ \varepsilon_z + AC_0 + AC_0 \pi \sum_{n=1}^{\infty} S_n [J_0(r \alpha_n) Y_0(a \alpha_n) - J_0(a \alpha_n) Y_0(r \alpha_n)] \right\}.$$

3. Результаты расчетов. Перейдем к численным исследованиям диффузионного укорочения сосуда и диффузионных напряжений, наведенных психоактивным веществом, в упругом кровеносном сосуде биомеханической системы [3] с радиусами внутренней $a = 1 \cdot 10^{-3}$ м и внешней $b = 1.5 \cdot 10^{-3}$ м поверхностей. Модуль упругости $E = 0.26$ МПа [3, 9] и коэффициент Пуассона $\nu = 0.1$ [6]. Коэффициент диффузии $D = 5.76 \cdot 10^{-8}$ м²/с.



Рис. 2. Распределение концентрации психоактивного вещества в радиальном направлении кровеносного сосуда с $\epsilon_{\max} = -0.1$ для различных моментов времени:

- 1 – $0.001t_*$, 2 – $0.01t_*$,
- 3 – $0.1t_*$, 4 – t_*

кретные величины сомножителей A и C_0 сами по себе не играют определяющей роли, так как искомые результаты зависят исключительно от их произведения.

На рис. 2 показано перераспределение концентрации психоактивного вещества во времени согласно уравнению (9) для кровеносного сосуда с $\epsilon_{\max} = -0.1$. Можно заметить, что концентрация психоактивного вещества возрастает в каждой точке сосуда с течением времени и по достижению времени насыщения $t = t_*$, взятого равным 15с, всюду принимает значение C_0 . Обратим внимание, что фактически диффузия происходит за 5с, а затем концентрация психоактивного вещества в сосуде незначительно изменяется во времени. Рис. 3 иллюстрирует процесс диффузионного укорочения сосуда во времени, рассчитанный на основе зависимости (11).

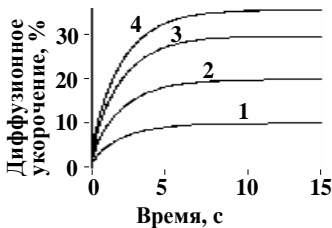


Рис. 3. Диффузионное укорочение сосуда во времени для $\epsilon_{\max} = -0.1$ (1), $\epsilon_{\max} = -0.2$ (2), $\epsilon_{\max} = -0.3$ (3), $\epsilon_{\max} = -0.36$ (4)

Численными исследованиями выявлены количественные и качественные особенности перераспределения во времени концентрации психоактивного вещества, диффузионных напряжений и интенсивности диффузионных напряжений в упругом кровеносном сосуде. Установлено, в частности, практически незаметное влияние коэффициента Пуассона на результаты расчетов, в связи с чем можно принять $\nu = 0$. С другой стороны, установлено, что результаты расчетов существенно зависят от значения максимально возможного диффузионного укорочения сосуда $\epsilon_{\max} = -AC_0$, причем кон-

Рис. 4-6 демонстрируют перераспреде-

ление во времени напряжений, наведенных психоактивным веществом, в кровеносном сосуде с $\epsilon_{\max} = -0.1$. Результаты получены на основе уравнений (13).



Рис. 4. Распределение радиальных напряжений в сосуде для $\epsilon_{\max} = -0.1$ для различных моментов времени: 1 – $0.001t_*$, 2 – $0.01t_*$, 3 – $0.1t_*$, 4 – t_*



Рис. 5. Распределение окружных напряжений в сосуде с $\epsilon_{\max} = -0.1$ для различных моментов времени: 1 – $0.001t_*$, 2 – $0.01t_*$, 3 – $0.1t_*$, 4 – t_*

На рис. 4 видно, что радиальные напряжения σ_r всегда положительны для всех моментов времени $t < t_*$, кроме точек сосуда, где согласно граничным условиям $\sigma_r = 0$. При этом процесс перераспределения радиальных напряжений в кровеносном сосуде можно разделить на два диффузионных периода. В течение первого периода во всех точках сосуда, за исключением граничных контуров с $\sigma_r = 0$, радиальные напряжения возрастают со временем. Второй период диффузии начинается, когда имеет место процесс релаксации рассматриваемых диффузионных напряжений. При полном насыщении сосуда психоактивным веществом радиальные напряжения равны нулю.

Рис. 5 иллюстрирует изменение окружных напряжений σ_θ во времени в радиальном направлении сосуда. Видно, что в моменты времени $t < t_*$ окружные напряжения вблизи поверхности $r = b$ – сжимающие. Более того, максимальные по абсолютной величине значения сжимающих напряжений при $t = 0.01t_*$ достигаются на внешней поверхности сосуда, а именно, 6 кПа. Около поверхности $r = a$ имеют место растягивающие напряжения. Так, в момент времени $t = 0.001t_*$ окружное напряжение на внутренней поверхности сосуда равняется 27 кПа. Заметим также, что с момента полного насыщения

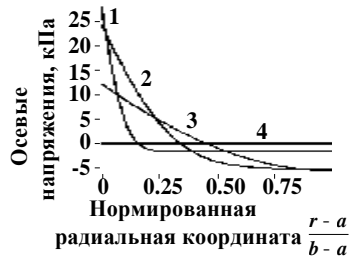


Рис. 6. Распределение осевых напряжений в сосуде с $\epsilon_{\max} = -0.1$ для различных моментов времени: 1 – $0.001t_*$, 2 – $0.01t_*$, 3 – $0.1t_*$, 4 – t_*

кровеносного сосуда психоактивным веществом окружающие напряжения равняются нулю.

Картина перераспределения во времени осевых напряжений σ_z в радиальном направлении сосуда представлена на рис. 6. Видно, что характер изменения осевых напряжений идентичен случаю окружных напряжений. Начиная с момента времени $t = t_*$ осевые напряжения становятся равными нулю.

Рис. 7 иллюстрирует перераспределение во времени интенсивности диффузионных напряжений, вычисляемой по следующей формуле:

$$\sigma_i = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{(\sigma_r - \sigma_\theta)^2 + (\sigma_z - \sigma_\theta)^2 + (\sigma_r - \sigma_z)^2}. \quad (14)$$

Видно, что максимальное значение интенсивности напряжений в кровеносном сосуде с $\epsilon_{\max} = -0.1$ равняется 27 кПа и достигается при $t = 0.001t_*$.



Рис. 7. Распределение интенсивности напряжений в сосуде с $\epsilon_{\max} = -0.1$ для различных моментов времени: 1 – $0.001t_*$, 2 – $0.01t_*$, 3 – $0.1t_*$, 4 – t_*

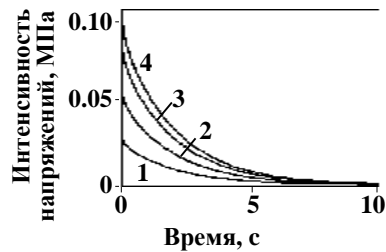


Рис. 8. Перераспределение во времени интенсивности напряжений на внутренней поверхности сосуда для $\epsilon_{\max} = -0.1$ (1), $\epsilon_{\max} = -0.2$ (2), $\epsilon_{\max} = -0.3$ (3), $\epsilon_{\max} = -0.36$ (4)

Условие прочности кровеносного сосуда имеет вид:

$$\sigma_i \leq [\sigma], \quad (15)$$

где $[\sigma]$ – допускаемое напряжение. Принимая $[\sigma] = 0.1$ МПа [9], нетрудно сделать вывод (рис. 8) о том, что для кровеносных сосудов с $|\epsilon_{\max}| < 0.36$ условие прочности (15) выполняется. С другой стороны, как видно из рис. 8, для кровеносного сосуда с $|\epsilon_{\max}| = 0.36$ условие прочности (15) не выполняется, и имеет место разрушение сосуда.

Выводы. Предложена математическая модель, позволяющая определить диффузионное укорочение сосуда и диффузионные напряжения, возникающие в кровеносных сосудах биомеханической системы под воздействием

психоактивных веществ, находящихся в крови. Предложенная модель включает четыре параметра (A , C_0 , E , D) и два геометрических размера сосуда (a , b). Численными исследованиями выявлены количественные и качественные особенности перераспределения во времени концентрации психоактивного вещества, диффузионных напряжений и интенсивности диффузионных напряжений в упругом кровеносном сосуде. Сформулировано условие прочности сосуда и исследовано его разрушение.

Список литературы: 1. Лінський І.В., Голубчиков М.В., Мінко О.І., Первомайський Е.Б., Дьяченко Л.І., Петриненко О.О., Мінко О.О. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні // Щорічний аналітичний огляд. Вип.3. – Харків: АМН України, 2006. – 46 с. 2. Малмейстер А.К., Тамуж В.П., Тетерс Г.А. Сопротивление полимерных и композитных материалов. – Третье издание. – Рига: Зинатне, 1980. – 572 с. 3. Jiménez M.I.B. An object oriented modeling framework for the arterial wall. PhD thesis, University of Los Andes, Bogota, Colombia. – 2007. 4. Figueroa Roldán H.M. Estimation of vessel wall compliance using acoustic reflectometry. MSc thesis, University of Puerto Rico, Mayaguez. – 2006. 5. Tóth M., Nádasy G.L., Nyáry L., Kerényi T., Monos E. Are there systemic changes in the arterial biomechanics of intracranial aneurysm patients? // Pflügers Archiv European Journal of Physiology. – 2000. – 439. – PP.573-578. 6. Mehnen L.H. Ferromagnetic amorphous bending sensors for artery wall displacement measurement simulation and practice. Ph.D Thesis, Institut für Analysis und Technische Mathematik, Wien. – 2002. 7. Liao D., Arnett D.K., Tyroler H.A., Riley W.A., Chambless L.E., Szklo M., Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC study // The importance of arterial stiffness measurement, Lannert A. (Ed.). - The Hungarian Arterial Stiffness Society: Medexpert Ltd., 2007. – PP.8-9. 8. Levesque M.L., Liepsch D., Moravec S., Nerem R.M. Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1986. –6. – PP.220-229. 9. Schmid F., Sommer G., Rappolt M., Schulze-Bauer C.A.J., Regimig T.P., Holzappel G.A., Laggner P., Amenitsch H. In situ tensile testing of human aortas by time-resolved small-angle X-ray scattering // Journal of Synchrotron Radiation. – 2005. – 12. – PP.727-733. 10. Zolochovsky A.A., Goncharova G.V., Sodium penetration and chemically induced stresses in the hollow cylinder of Rapoport-Samoilenko apparatus - I. Constitutive modelling // Вісник НТУ „ХПІ”. Тематичний випуск „Машиннобудівлення і САІР”. – 2007. - № 29. – С.139-149. 11. Crank J. The Mathematics of Diffusion. Second Edition. - Oxford: Oxford University Press, 1999. 12. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Gurny R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2004. – 57. – PP.65-52. 13. Sidman K.R., Arnold D.L., Steber W.D., Nelsen L., Granchelli F.E., Sheth S.G. Use of synthetic polypeptides in the preparation of biodegradable delivery vehicles for narcotic antagonists // Narcotic Antagonists: The Search for Long-Acting Preparations. Willette R. (Ed.). – The National Institute on Drug Abuse: Maryland, 1976. - P. 33-38. 14. Kalia Y. N., Guy R. H. Modeling transdermal drug release // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – 48. – PP.159-172. 15. Tojo K., Isowaki A. Pharmacokinetic model for in vivo/in vitro correlation of intravitreal drug delivery // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – 52. – PP.17-24. 16. Rappitsch G., Perktold K., Pernkopf E. Numerical modeling of shear-dependent mass transfer in large arteries // International Journal for Numerical Methods in Fluids. – 1997. – 25. – PP.847-857. 17. Matthys K., Verdonck P. Development and modeling of arterial applanation tonometry: A review // Technology and Health Care. – 2002. – 10. – PP.65-76. 18. Nair P.K., Huang N.S., Hellums J.D., Olsson J.S. A simple model for prediction of oxygen transport rates by flowing blood in large capillaries // Microvascular Research. – 1990. – 39. – PP.203-211. 19. Carboni E., Silvagni A., Rolando M.T.P., Di Chiara G. Stimulation of in vivo dopamine transmission in the bed nucleus of stria terminalis by reinforcing drugs // The Journal of Neuroscience. – 2000. – 20, RC102. – PP. 1-5. 20. Avci R., Maccagnano S., Bohannan G., Gresham G., Groenewold G. Application of ToFSIMS to studying surface diffusion: Do cocaine and heroin form a two-dimensional gap on surfaces?. - American Physical Society, Annual March Meeting, March 12 - 16, Abstract #L13.008. - 2001 Washington State Convention Center Seattle, Washington Meeting ID: MAR01. P.1. 21. Herrmann S., Winter G., Mohl S., Siepmann F., Siepmann J. Mechanisms controlling protein release from lipidic implants: effects of PEG addition // Journal of Controlled Release. – 2007. – 118. – PP.161-168. 22. Siepmann F., Hoffmann A., Leclercq B., Carling B., Siepmann J. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms // Journal of Controlled Release. – 2007. – 119. – PP.182-189. 23. Carslaw H. S., Jaeger J.C. Conduction of heat in solid. -Second edition. – New York: Oxford University Press, 1997.

Поступила в редколлегию 04.03.08