ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.15

Острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида

Лебедева С.Н.¹, Очиров О.С.², Григорьева М.Н.², Жамсаранова С.Д.¹, Стельмах С.А.², Могнонов Д.М.²

¹ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40В, Россия); ² ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Очиров Олег Сергеевич, e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Ранее нами было показано, что гидрогель полигексаметиленгуанидин гидрохлорида проявляет выраженное ранозаживляющее действие в сравнении с препаратом на основе хлорамфеникола и метилурацила. При этом не были проведены исследования токсического воздействия гидрогеля на организм животных.

Цель работы. В рамках данной работы была изучена острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида на лабораторных животных (белых мышах) при внутрижелудочном введении. **Материалы и методы.** Гидрогель полигексаметиленгуанидин гидрохлорида был получен путём сшивки концевых аминогрупп формальдегидом. Исследование острой токсичности проводилось (Р 1.2.3156-13, ГОСТ 32644-2014 и Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств) в эксперименте на белых беспородных мышах при однократном добавлении в корм исследуемого вещества в различных дозах (1000, 3000, 5000 и 8000 мг/кг) с регистрацией показателей (внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, потребление воды и пищи, экскреция, масса тела и её прирост) в течение 14 дней. После вывода животных из эксперимента производили вскрытие, макроскопическую оценку и взвешивание внутренних органов.

Результаты. При введении исследуемого вещества в организм животных гибели в течение срока наблюдения (14 суток) не происходило. Внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, потребление воды и пищи, экскреция подопытных животных в течение всего периода наблюдения не отличались от контрольной группы. Не наблюдалось статистически значимых изменений в приросте массы тела всех опытных групп относительно контрольной группы. Не представилось возможным определить полумлетальную дозу для исследуемого соединения (LD_{50}).

Заключение. В связи с отсутствием летальных исходов в остром эксперименте не удалось определить полумлетальную дозу для исследуемого соединения (LD_{50}). Полученные результаты позволяют заключить, что данное вещество практически не токсично и может быть отнесено к V классу опасности по ГОСТ 32419-2013 ($2000 < LD_{50} \leq 5000$).

Ключевые слова: полигексаметиленгуанидин гидрохлорид, гидрогель, ранозаживляющее действие, острая токсичность

Для цитирования: Лебедева С.Н., Очиров О.С., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Стельмах С.А., Могнонов Д.М. Острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 103-107. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.15

Acute Toxicity of Hydrogel Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride

Lebedeva S.N.¹, Ochirov O.S.², Grigoryeva M.N.², Zhamsaranova S.D.¹, Stelmakh S.A.², Mognonov D.M.²

¹ East Siberian State University of Technology and Management (Klyuchevskaya str. 40V, Ulan-Ude 670013, Russian Federation);

² Baikal Institute for Nature management, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Sakhyanovoy str. 6, Ulan-Ude 670047, Russian Federation)

Corresponding author: Oleg S. Ochirov, e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru

Abstract

Background. Previously, we have shown that the polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel exhibits a pronounced wound healing. At the same time, no studies of the toxic effect of the hydrogel on animals have been conducted. **Aim of the research.** In the framework of this work, the acute toxicity of the hydrogel polyhexamethylene guanidine hydrochloride was studied in laboratory animals with intragastric administration.

Materials and methods. The polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel was obtained by crosslinking the amino end groups with formaldehyde. An acute toxicity study was carried out (P 1.2.3156-13, GOST 32644-2014 and

the Guidelines for conducting preclinical studies of drugs) in an experiment on outbred mice with a single addition of the test substance in different doses (1000, 3000, 5000, 8000 mg/kg) with fixing indicators (appearance, behavior, condition of the body hair coat, water and food consumption, excretion, body weight and its growth) during 14 days. After the animals were withdrawn from the experiment, autopsy, macroscopic evaluation and weighing of the internal organs were performed.

The results showed that with the introduction of the test substance into the animal organism, death during the observation period (14 days) did not occur. It was not possible to determine the semi-lethal dose for the test compound.

Conclusion. The conducted studies allow us to conclude that this substance is practically non-toxic and can be classified as hazard class V. Further research will be directed to the formation of hydrogel compositions with medicinal substances.

Key words: polyhexamethylene guanidine hydrochloride, hydrogel, acute toxicity

For citation: Lebedeva S.N., Ochirov O.S., Grigoryeva M.N., Zhamsaranova S.D., Stelmakh S.A., Mogonov D.M. Acute Toxicity of Hydrogel Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 103-107. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.15

На сегодняшний день органическая химия, в частности химия полимеров, интенсивно развивается. Примером этого может служить использование полимерных гидрогелей для создания ранозаживляющих препаратов наружного применения [1, 2]. Полимерные гидрогели способны выполнять функцию носителя лекарственных средств, обеспечивать пролонгированность действия препарата, а также, в зависимости от гелеобразующего полимера, могут проявлять собственную антимикробную активность, что, безусловно, отразится на эффективности терапии повреждения кожных покровов любой сложности.

Ранее была проведена серия экспериментов по изучению ранозаживляющей активности гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГх/ф) на лабораторных животных (крысах) [3, 4]. Известно, что полигуанидины обладают высокой антимикробной активностью по отношению к широкому спектру микроорганизмов, проявляют низкую токсичность (III класс опасности при внутрижелудочном попадании, IV класс опасности при попадании на кожу) [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Гидрогели ПГМГх/ф чувствительны к изменению pH, разрушаются при длительном нахождении в кислой среде, предположительно, образуя фрагменты исходного полимера и частично формальдегида в гем-диольной форме, поэтому необходимо изучить возможное токсическое влияние гидрогеля на организм [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение возможного токсического влияния гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида на орга-

низм белых мышей в остром эксперименте при внутрижелудочном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез. ПГМГх был получен путём поликонденсации (рис. 1) в расплаве гуанидин гидрохлорида (ГХ) (произведён фирмой «Across Organics», использовался без предварительной очистки (99 %, $T_m = 185-189^\circ\text{C}$, $[\text{H}_2\text{O}] \leq 0,2\%$)) и гексаметилендиамина (ГМДА) (очищен методом перегонки при температуре 205°C , фракция собиралась при температуре $202-205^\circ\text{C}$) при температуре 165°C в течение 3 часов [10].

Гидрогель ПГМГх/ф (рис. 2) был получен путём добавления к раствору полимера ($C = 30$ г/дл) различного количества растворов 10%-ного формальдегида (ГОСТ-1625-89) [5]. Реакция проходила при комнатной температуре в течение одного часа. Очистка гидрогеля от золь-фракции проводилась путём многократного промывания дистиллированной водой на воронке Бюхнера [10].

Экспериментальные исследования. Изучение острой токсичности гидрогеля ПГМГх/ф проводилось на 50 белых беспородных мышак-самцах с массой тела $18-24$ г, полученных из вивария Иркутского научно-исследовательского противочумного института. Животные прошли двухнедельный карантин и содержались в обычных условиях сертифицированного вивария Отдела биологически активных веществ СО РАН с постоянным режимом (температура помещения $20-22^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха $60-65\%$). Мыши получали смешанный корм: каша, зерно, овощи. Питьевая

Рис. 1. Схема синтеза полигексаметиленгуанидин гидрохлорида

Fig. 1. The scheme of polyhexamethylene guanidine hydrochloride synthesis

Рис. 2. Схема синтеза гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида

Fig. 2. The scheme of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel synthesis

вода – водопроводная. Оценку токсичности проводили в соответствии с Руководством Р 1.2.3156-13, ГОСТ 32644-2014 и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. При проведении токсикологических исследований по изучению острой токсичности все исследовательские работы выполнялись в соответствии с соблюдением руководящих принципов ОЭСР (OECD Test No. 420 «Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure», ГОСТ 32296-2013; Test No. 423 «Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method», ГОСТ 32644-2014); Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г., Этических принципов и Принципов надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP).

Экспериментальные животные были разделены на пять групп по 10 животных в каждой группе:

I – контрольная (интактные животные);

II – животные, получившие однократно по 1000 мг/кг полимера;

III – животные, получившие однократно по 3000 мг/кг полимера;

IV – животные, получившие однократно по 5000 мг/кг полимера;

V – животные, получившие однократно по 8000 мг/кг полимера.

По истечении срока наблюдения (14 дней) животных (опытных и контрольных) выводили из эксперимента путём декапитации. После вскрытия производили макроскопическую оценку и взвешивание внутренних органов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью рекомендуемого ВОЗ пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и Excel. После проверки распределения на нормальность использовали расчёты средних значений

(M) и стандартной ошибки среднего (m). Для оценки значимости различий в группах применяли параметрический критерий оценки (t-критерий Стьюдента). Разницу между показателями считали значимой при уровне статистической значимости более 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При однократном добавлении в корм исследуемого вещества белым мышам во всех исследуемых дозах (1000, 3000, 5000 и 8000 мг/кг) гибели животных в течение срока наблюдения (14 суток) не происходило. Внешний вид, поведение, состояние шёрстного покрова, потребление воды и пищи, экскреция подопытных животных в течение всего периода наблюдения не отличались от животных контрольной группы. Не наблюдалось статистически значимых изменений в приросте массы тела животных всех опытных групп относительно контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Макроскопическая картина внутренних органов животных опытных групп не отличалась от таковой у животных в контрольной группе. Патологических изменений внутренних органов животных не выявлено.

В таблице 2 представлены относительные коэффициенты масс внутренних органов контрольной и опытных групп животных. Несмотря на некоторые различия относительных масс внутренних органов контрольной и опытных групп, статистически значимых различий с контролем также не было отмечено ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с отсутствием летальных исходов в остром эксперименте на мышах при однократном добавлении в корм гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида в дозах 1000, 3000, 5000 и 8000 мг/кг не удалось

Таблица 1
Масса тела и прирост веса белых мышей контрольной и опытных групп при однократном введении гидрогеля ПГМГх/ф в разных дозах (M ± m)

Table 1
Body weight and weight gain of white mice in the control and experimental groups with a single injection of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel in different doses (M ± m)

Исследуемые показатели	Группы животных/доза гидрогеля				
	контроль (интактные животные)	1000 мг/кг	3000 мг/кг	5000 мг/кг	8000 мг/кг
Исходная масса тела, г	19,1 ± 0,6	21,8 ± 0,8	19,7 ± 0,7	19,8 ± 0,8	21,1 ± 0,9
Масса тела через 14 суток, г	23,4 ± 0,7	26,2 ± 0,5	23,9 ± 0,6	23,8 ± 0,7	25,5 ± 0,5
Прирост массы тела через 14 суток, %	22,5 ± 1,4	20,2 ± 1,1	21,3 ± 1,9	20,2 ± 1,5	20,9 ± 2,1

Таблица 2
Коэффициенты масс внутренних органов белых мышей контрольной и опытных групп при однократном введении гидрогеля ПГМГх/ф в разных дозах (M ± m)

Table 2
Mass ratios of the internal organs of white mice in the control and experimental groups with a single administration of the polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel in different doses (M ± m)

Исследуемые показатели (относительные коэффициенты)	Группы животных/доза гидрогеля				
	Контроль (интактные животные)	1000 мг/кг	3000 мг/кг	5000 мг/кг	8000 мг/кг
Сердце	0,56 ± 0,04	0,45 ± 0,08	0,48 ± 0,03	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,04
Печень	4,54 ± 0,18	4,15 ± 0,19	4,37 ± 0,13	4,50 ± 0,20	4,08 ± 0,13
Селезёнка	0,27 ± 0,03	0,33 ± 0,05	0,30 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,32 ± 0,08
Почки	1,32 ± 0,05	1,29 ± 0,04	1,18 ± 0,07	1,27 ± 0,05	1,18 ± 0,08

определить полулетальную дозу для исследуемого соединения (ЛД₅₀). Проведённые исследования позволяют заключить, что данное вещество практически не токсично и может быть отнесено к V классу опасности по ГОСТ 32419-2013 (2000 < ЛД₅₀ ≤ 5000).

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-315-00233 и государственного задания БИП СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu DQ, Zhu J, Han H, Zhang JZ, Wu FF, Qin XH, et al. Synthesis and characterization of arginine-NIPAAm hybrid hydrogel as wound dressing: In vitro and in vivo study. *Acta biomaterialia*. 2018; 65: 305-316. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.048
2. Viezzer C, Mazzuca R, Machado DC, Forte MMD, Ribelles JLG. A new waterborne chitosan-based polyurethane hydrogel as a vehicle to transplant bone marrow mesenchymal cells improved wound healing of ulcers in a diabetic rat model. *Carbohydrate polymers*. 2020; 231: 115734. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115734
3. Очиров О.С., Разуваева Я.Г., Бадмаев Н.С., Стельмах С.А., Могнонов Д.М. Ранозаживляющее действие гидрогеля на основе полигуанидинов. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(5): 117-120. doi: 10.12737/23405
4. Лебедева С.Н., Очиров О.С., Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Могнонов Д.М. Ранозаживляющее действие гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида при ожогах. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 93-96. doi: 10.12737/article_59fad51d481658.42549272
5. Oule MK, Azinwi R, Bernier AM, Kablan T, Maupertuis A-M, Mauler S, et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Journal of Medical Microbiology*. 2008; 57(12): 1523-1528. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003350-0
6. Rose K-N, Ama LM, Kablan T, Yao CYB, Oule MK, Koussemou M. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hydrochloride (PHMGH)-based disinfectant against fungi isolated from papaya (*Carica papaya* L.) fruit. *African Journal of Microbiology Research*. 2011; 5(24): 4162-4169. doi: 10.5897/AJMR11.608
7. Kim BR, Anderson JE, Mueller SA, Gaines WA, Kendall AM. Literature review – efficacy of various disinfectants against *Legionella* in water systems. *Water Research*. 2002; 36(18): 4433-4444. doi: 10.1016/s0043-1354(02)00188-4
8. Munoz-Bonilla A, Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. *Progress in Polymer Science*. 2012; 37(2): 281-339. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.08.005
9. Feng L, Wu F, Li J, Jiang Y, Duan X. Antifungal activities of polyhexamethylene biguanide and polyhexamethylene guanide against the citrus sour rot pathogen *Geotrichum citri-aurantii* in vitro and in vivo. *Postharvest Biology and Technology*. 2011; 61(2): 160-164. doi: 10.1016/j.postharvbio.2011.03.002
10. Ochirov OS, Stelmakh SA, Mogonov DM. Hydrogels based on polyalkylguanidines and aldehydes. *Polymer Science Series B*. 2016; 58: 334-340. doi: 10.1134/S1560090416030106

Сведения об авторах

Лебедева Светлана Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии Института прикладной инженерии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3954-4892>

Очиров Олег Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2317-4105>

Григорьева Мария Николаевна – инженер лаборатории химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: gmn_07@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4184-2805>

Жамсаранова Сэсэма Дашиевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии Института прикладной инженерии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: zhamсарans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Стельмах Сергей Александрович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: s_stelmakh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3392-5600>

Могнонов Дмитрий Маркович – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: dmog@binm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3562-6284>

Information about the authors

Svetlana N. Lebedeva – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Biotechnology of the Institute of Applied Engineering and Biotechnology, East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3954-4892>

REFERENCES

1. Wu DQ, Zhu J, Han H, Zhang JZ, Wu FF, Qin XH, et al. Synthesis and characterization of arginine-NIPAAm hybrid hydrogel as wound dressing: In vitro and in vivo study. *Acta biomaterialia*. 2018; 65: 305-316. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.048
2. Viezzer C, Mazzuca R, Machado DC, Forte MMD, Ribelles JLG. A new waterborne chitosan-based polyurethane hydrogel as a vehicle to transplant bone marrow mesenchymal cells improved wound healing of ulcers in a diabetic rat model. *Carbohydrate polymers*. 2020; 231: 115734. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115734
3. Ochirov OS, Razuvaeva YG, Badmaev NS, Stelmakh SA, Mogonov DM. Wound-healing effect of polyguanidine-based hydrogel. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(5): 117-120. doi: 10.12737/23405 (in Russ.)
4. Lebedeva SN, Ochirov OS, Stelmakh SA, Grigoryeva MN, Zhamсарanova SD, Mogonov DM. Wound healing effect of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogelat burns. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 93-96. doi: 10.12737/article_59fad51d481658.42549272 (in Russ.)
5. Oule MK, Azinwi R, Bernier AM, Kablan T, Maupertuis A-M, Mauler S, et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Journal of Medical Microbiology*. 2008; 57(12): 1523-1528. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003350-0
6. Rose K-N, Ama LM, Kablan T, Yao CYB, Oule MK, Koussemou M. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hydrochloride (PHMGH)-based disinfectant against fungi isolated from papaya (*Carica papaya* L.) fruit. *African Journal of Microbiology Research*. 2011; 5(24): 4162-4169. doi: 10.5897/AJMR11.608
7. Kim BR, Anderson JE, Mueller SA, Gaines WA, Kendall AM. Literature review - efficacy of various disinfectants against *Legionella* in water systems. *Water Research*. 2002; 36(18): 4433-4444. doi: 10.1016/s0043-1354(02)00188-4
8. Munoz-Bonilla A, Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. *Progress in Polymer Science*. 2012; 37(2): 281-339. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.08.005
9. Feng L, Wu F, Li J, Jiang Y, Duan X. Antifungal activities of polyhexamethylene biguanide and polyhexamethylene guanide against the citrus sour rot pathogen *Geotrichum citri-aurantii* in vitro and in vivo. *Postharvest Biology and Technology*. 2011; 61(2): 160-164. doi: 10.1016/j.postharvbio.2011.03.002
10. Ochirov OS, Stelmakh SA, Mogonov DM. Hydrogels based on polyalkylguanidines and aldehydes. *Polymer Science Series B*. 2016; 58: 334-340. doi: 10.1134/S1560090416030106

Oleg S. Ochirov – Cand. Sc. (Pharm.), Research Officer at the Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS; e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2317-4105>

Maria N. Grigorieva – Engineer at the Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS; e-mail: gmn_07@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4184-2805>

Sesegma D. Zhamsaranova – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Biotechnology of the Institute of Applied Engineering and Biotechnology, East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: zhamsarans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Sergey A. Stelmakh – Cand. Sc. (Chem.), Head of Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS; e-mail: s_stelmakh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3392-5600>

Dmitry M. Mogonov – Dr. Sc. (Chem.), Professor, Senior Research Officer at the Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS, e-mail: dmog@binm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3562-6284>

Вклад авторов

Лебедева С.Н. – постановка цели и задачи исследования; планирование и постановка экспериментов на лабораторных животных; обсуждение результатов

Очиров О.С. – постановка цели и задачи исследования; синтез гидрогеля; обсуждение результатов

Григорьева М.Н. – синтез гидрогеля; обсуждение результатов

Жамсаранова С.Д. – постановка цели и задачи исследования; обсуждение результатов

Стельмах С.А. – постановка цели и задачи исследования; обсуждение результатов

Могоннов Д.М. – постановка цели и задачи исследования; обсуждение результатов

Статья получена: 27.04.2020. Статья принята: 09.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 27.04.2020. Accepted: 09.07.2020. Published: 26.08.2020.