Юшков Г.Г., Игуменшчева В.В., Филиппова Т.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ИЗОПРОПИЛМЕТАКАРБОРАНА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»
(665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60, Россия)

Интенсивные исследования химии борводородов и создание высокоэнергетических топлив, привело к открытию совершенно нового типа борорганических соединений, которые получили общее название карбораны. Учитывая сферы применения борорганических соединений в различных отраслях хозяйственной деятельности человека, представляем к опубликованию количественные данные токсикологического исследования высшего изомера карборанов изопропилметакарборана на уровне однократного введения внутрь лабораторным животным через рот и лёгкие.

Обоснование. Дополнение данных токсичности и опасности борорганических соединений требует изучения ответных реакций организма на действие изопропилметакарборана.

Цель исследования: выявление возможных особенностей и специфики токсического действия карборанов на примере изопропилметакарборана.

Методы. Объект исследования – нелинейные лабораторные животные: крысы, мыши и кролики, содержащиеся в стандартных условиях вивария, с соблюдением правил гуманного обращения с животными. Использованы традиционные методы исследования (физиологические, гематологические, морфологические). Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Biostat». Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовался параметрический критерий.

Результаты. Получены параметры острой токсичности, позволившие отнести вещество к умеренно опасным (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007), не обладающим избирательным раздражающим, пневмотоксическим и фиброгенным действием.

Заключение. Таким образом, объективно установлено преимущественное влияние вещества при однократном воздействии на систему крови как его токсикологическая особенность, а его влияние на сперматозоиды – как специфика действия, что стимулирует к изучению данного карборана в условиях хронического введения в организм животных.

Ключевые слова: эксперимент, органические соединения бора, изопропилметакарборан, токсикологические исследования

THE RESULTS OF THE TOXICITY AND HAZARD STUDIES OF ISOPROPYL META-CARBORANE WITH SINGLE ADMINISTRATION TO LABORATORY ANIMALS

Yushkov G.G., Igumenshcheva V.V., Filippova T.M.

Angarsk State Technical University
(ul. Chaykovskogo 60, Angarsk 665835, Russian Federation)

Intensive research on the chemistry of borohydrides and the creation of high-energy fuels led to the discovery of a completely new type of organoboron compounds, which were collectively called carboranes. Taking into account the scope of application of organoboron compounds in various branches of human economic activity, we present for publication the quantitative data of a toxicological study of the higher isomer of carboranes of isopropyl meta-carborane at the level of a single injection into the laboratory animals through the mouth and lungs.

Background. Supplementing data on toxicity and the hazard of organoboron compounds requires the study of the response of the organism to the action of isopropyl meta-carborane.

The purpose of the study: identification of possible features and specificity of the toxic effect of carboranes on the example of isopropyl meta-carborane.

Methods. The object of the study is nonlinear laboratory animals: rats, mice and rabbits contained in standard vivarium conditions, with observance of the rules of humane treatment of animals. Traditional methods of research (physiological, hematological, morphological) have been used. Statistical processing of data was carried out using the programs «Microsoft Office Excel 2007» and «Biostat». Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$, using a parametric test.

Results. Acute toxicity parameters were obtained, which allowed the substance to be classified as moderately hazardous (3rd hazard class according to GOST 12.1.007), which does not have selective irritant, pneumotoxic and fibrogenic effects.

Conclusion. Thus, the predominant influence of the substance is established objectively with a single exposure to the blood system as its toxicological feature, and its effect on spermatozoa is a specificity of the action, which stimulates the study of this carborane under conditions of chronic administration to the animals.

Key words: experiment, organic compounds of boron, isopropyl meta-carborane, toxicological studies

ВВЕДЕНИЕ

Войдя в историю органического синтеза, карбораны заслуженно и прочно заняли своё место в различных отраслях хозяйственной деятельности

человека, начиная с металлургии и лакокрасочного производства, плавно перейдя к условиям освоения воздушного пространства, в т. ч. космоса [1, 2, 3, 8, 10], и сегодня создав обнадёживающие перспективы ис-

пользования их в лечении раковых заболеваний [6, 7, 9]. Это послужило стимулом к опубликованию данной работы, целью которой стало выявление возможных особенностей и специфики действия, способных повлиять на оценку их токсичности и опасности, на примере одного из представителей класса борорганических соединений – изопропилметакарборана [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах использованы нелинейные лабораторные животные – крысы, мыши и кролики соответствующей технологической кондиции. В каждой подопытной группе на каждый срок обследования было по 8 особей, содержащихся на опилочной подстилке в специализированном виварии (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942). Для оценки токсичности вещество (изопропилметакарборан $C_{15}H_{18}B_{10}$, 1-(1-метилэтил)-1,7-дикарбододекаборан, CAS 23868-54, код 0360) вводилось животным перорально с помощью атравматичного зонда в чистом виде в возрастающих до 15 г/кг дозах, а также ингаляционно, при свободном испарении до насыщающей концентрации и способом создания аэрозоля конденсации (расчёт частично смертельных доз и концентраций производился по Керберу). Вещество в виде паров и в аэрозольной фазе анализировалось по бору [5]. В связи с тем, что в ингаляционных камерах не удалось создать высоких концентраций, вещество вводилось крысам интратрахеально, под слабым эфирным наркозом, в дозах 100–900 мг/кг с последующим пересчётом на концентрации с гипотетическим приближением к эффекту ингаляции. Пересчёт производился по формуле $D = ctv/g$, где D – введённая доза (мг/кг); c – концентрация (мг/м³); t – время (240 мин); v – минутный объём дыхания (мл); g – масса тела (кг).

Для выявления возможного раздражающего действия вещества на лёгкие крыс испытано две дозы – 100 мг/кг (833 мг/м³) и 24 мг/кг (200 мг/м³). В качестве оценочных показателей использовано определение величины состояния внешнего дыхания и сорбционная способность лёгочной ткани. Другим экспериментальным группам животных (кролики) вещество вводилось в конъюнктивальный мешок глаза по одной капле и на выстриженную поверхность кожи в дозе 3 г/дм².

Для оценки возможного пневмотоксического и фиброгенного действия вещество вводилось однократно интратрахеально в дозе 200 мг/кг (1667 мг/м³) с последующим наблюдением в течение 9 месяцев и с периодическим определением количества липидов и оксипролина в ткани лёгкого на фоне морфологических проявлений воздействия.

Для оценки биологического отклика организма животных (крысы-самцы) на однократное интратрахеальное воздействие вещество вводилось в количестве 6, 12, 24 мг/кг (50, 100, 200 мг/м³). Оценивалась спонтанная двигательная активность, ориентировочно-исследовательская реакция по методу свободного поля, общий анализ крови, показатели гонадотоксичности. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 3 недель с обследованием на 1-е, 3-и, 7-е,

14-е и 21 сутки от момента введения вещества. Во всех сериях эксперимента контрольным животным в соответствующем объёме вводился физраствор.

Патоморфологическое исследование проводилось с окраской препаратов гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. При электронной микроскопии печени исследована доза (DL_{16}) 12552 мг/кг при введении в желудок. Для сравнения вводилась борная кислота в масляной взвеси в дозе 3000 мг/кг. Образцы печени забирались через 3 и 24 часа после введения вещества, фиксировались в 2%-м растворе глутаральдегида на 0,5 М фосфатном буфере (pH 7,4). После дегидратации в спиртах образцы заливали в эпон, готовили срезы толщиной 50–60 нм на ультрамикротоме УМПТ-4. Срезы контрастировали на сетках уранилацитом и цитратом свинца по Рейнтгольду. Полученные препараты исследовали в трансмиссионном электронном микроскопе ЭМ-125 при ускоряющем напряжении 70 кВ. Работы выполнялись в соответствии с требованиями МУК по профилактической токсикологии и руководства по доклиническому исследованию фармакологических веществ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Biostat». Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовали параметрического критерия. Работы с животными проводились в соответствии с существующими требованиями (Национальный стандарт РФ (ГОСТ Р 53434) «Принципы надлежащей лабораторной практики», утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 02.12.2009 г. № 544-ст; Приказ Минздрава РФ № 708-Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»). Образцы органов и тканей забирались после декапитации животных под эфирным наркозом. На проведение работ получено разрешение локального этического комитета (протокол № 4 от 12 февраля 2016 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При экспериментальном моделировании интоксикации установлены следующие величины, представленные в таблице 1.

Таблица 1
Параметры токсичности изопропилметакарборана
Table 1
Parameters of toxicity of izopropil meta-carborane

Вид животного	Величины летальных доз, мг/кг		
	DL_{16}	DL_{50}	DL_{84}
Крысы – самцы	12552	16224 ± 530	19896
Крысы – самки	14248	16630 ± 451	18976

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий в чувствительности к веществу белых крыс (самцов и самок) к изопропилметакарборану.

При пероральном введении в дозах, превышающих 15 г/кг, гибель животных наступала в течение первого часа при явлениях угнетения с развитием пареза конечностей и удушья, изредка отмечались кло-

нические судороги. При введении в дозах 12–14 г/кг гибель наступала в поздние сроки от пневмонии. При введении в переносимых дозах наблюдался лишь кратковременный период расстройства дыхания (одышка), в последующем внешних отличий от контрольных животных не обнаружено. Ингаляционное воздействие в насыщающей концентрации 20 мг/м³ гибели животных не вызвало, равно как и в максимально достижимой при динамическом воздействии в виде аэрозоля конденсации (~ 40 мг³). В результате интратрахеального введения получены величины частично смертельных концентраций: $CL_{50} = 3445 \pm 814$ мг/м³ ($CL_{16} = 1197$ мг/м³; $CL_{84} = 6083$ мг/м³). Интратрахеальное введение вещества в смертельных дозах приводило к гибели животных, ещё находившихся в состоянии наркоза. У выживших животных отмечен неопрятный вид, нарушение ритма дыхания, более продолжительный период выхода из наркотического состояния. Через 3–5 суток подопытные животные практически не отличались от контрольной группы.

При исследовании возможности проявления раздражающих свойств установлено, что вещество в дозе 100 мг/кг при введении интратрахеально оказало раздражающий эффект, о чём свидетельствовали изменения в содержании CO₂ в выдыхаемом воздухе ($1,7 \pm 0,23$ %, контроль – $2,3 \pm 0,16$ %; $p \leq 0,05$) и более высокая способность ткани лёгкого к накоплению нейтрального красного ($0,299 \pm 0,01$ ед., контроль – $0,262 \pm 0,002$ ед.; $p \leq 0,05$). Исследования проводились на первые сутки после воздействия. Доза 24 мг/кг не вызвала каких-либо изменений использованных в эксперименте показателей. Введение изопропилметакрборана в конъюнктивальный мешок глаза кролика не вызвало заметных патологических изменений. Нанесение вещества на выстриженную поверхность кожи спины кроликов в дозе 3 г/дм² не привело к явлениям раздражения, кожно-резорбтивного эффекта также не достигнуто.

При исследовании возможного пневмотоксического и фиброгенного действия установлено, что введённая доза, близкая к $CL_{16} = 200$ мг/кг (1667 мг/м³), вызвала частичную гибель в подопытной группе. У оставшихся в живых особей через месяц после введения вещества обнаружено значительное отставание в приросте массы тела (279 ± 12 г, контроль – 413 ± 13 г; $p \leq 0,05$), однако к третьему месяцу наблюдений это различие исчезло. Через 6 месяцев обнаружены изменения некоторых показателей – увеличение количества липидов в ткани лёгкого на 30 %, оксипролина – на 60–80 %, что свидетельствовало о развитии склеротической реакции, по-видимому, как следствия острого поражения лёгочной ткани. При микроскопическом исследовании лёгких через месяц после введения вещества выявлены отчётливые изменения в виде спастической реакции мелких бронхов (уменьшение просвета, утолщение слизистой, скопление слизи и слизистых клеток в просвете бронхов). Отмечена реакция лёгочной ткани на воздействие, характеризующаяся пролиферацией лимфо-гистиоцитарных клеточных элементов и приводящая к утолщению межалвеолярных перегородок. В просветах альвеол встречались скопления

макрофагов. Вокруг сосудов наблюдалась инфильтрация из круглых клеток и гистиоцитов. Через 3 месяца от момента введения картина структурных повреждений была выражена в большей степени: к имевшим место ранее изменениям добавились более грубые разрушения слизистых бронхов местами до мышечного слоя. Утолщение межалвеолярных перегородок приняло более распространённый характер, встречались участки с обнажёнными альвеолярными стенками и расширением просвета альвеол. Вокруг сосудов, кроме этого, была отмечена зона отёка. При окраске по Ван Гизону было видно скопление коллагеновых волокон в межалвеолярных перегородках и перибронхеальной межуточной ткани. Через 6 месяцев после введения явлений прогрессирования патологического процесса уже не выявлено. Обратило на себя внимание диффузное утолщение межалвеолярных перегородок, периваскулярный отёк и наличие слущенных клеточных элементов в просвете бронхов. Количество коллагеновых волокон в межалвеолярных перегородках несколько уменьшилось, но оставалось выше, чем у животных, которым вводился физраствор. В то же время количество коллагена у подопытных животных было намного меньше, чем у животных, которым интратрахеально вводился кремний. Через 9 месяцев отличий между подопытной и контрольными группами по морфологической картине не отмечено, но встречались случаи спонтанной патологии в виде межуточной пневмонии.

При исследовании биологического отклика на воздействие обратила на себя внимание выраженная реакция со стороны красной крови. Так, при концентрации 200 мг/м³ через сутки после введения вещества в периферической крови уменьшилось количество эритроцитов ($5,6 \pm 0,1 \times 10^6$ /л, контроль – $6,2 \pm 0,08 \times 10^6$ /л; $p \leq 0,05$), причём в последующие сроки тенденция к дальнейшему уменьшению оставалась, достигнув максимума на 14-е сутки ($4,6 \pm 0,2 \times 10^6$ /л, контроль – $6,5 \pm 0,1 \times 10^6$ /л; $p \leq 0,05$). Параллельно с эритроцитами уменьшалось и количество гемоглобина с максимумом на тот же срок наблюдения ($114 \pm 2,9$ г/л, контроль – $138 \pm 2,6$ г/л; $p \leq 0,05$). Количество ретикулоцитов уменьшалось на третьи сутки, но незначительно, с последующим выравниванием до контрольного уровня. Следует отметить, что практически та же динамика наблюдалась и при введении вещества в концентрации 100 мг/м³. Статистически значимые изменения обнаружены и при введении вещества в концентрации 50 мг/м³, но были менее выражены. Повышение количества лейкоцитов отмечено лишь при воздействии в концентрации 200 мг/м³ на 7-е сутки ($27,8 \pm 3,3 \times 10^9$ /л, контроль – $8,0 \pm 1,4 \times 10^9$ /л; $p \leq 0,05$). Изменения поведенческих реакций были менее выразительными. Из показателей, способных свидетельствовать о влиянии вещества на сперматогенез, изменились величины кислотной и осмотической резистентности сперматозоидов: первая уменьшалась при воздействии во всех концентрациях (на 15 %), однако к 21-м суткам наступало восстановление. Осмотическая резистентность в своих отличиях от контроля была

менее динамичной, восстановление наступало тоже к 21-м суткам. Подвижность сперматозоидов снижалась только на 1-е сутки и только при воздействии в концентрации 200 мг/м³.

При электронной микроскопии препаратов печени через 3 часа после введения как изопропилметакрбрана, так и борной кислоты в образцах печени животных зарегистрированы единичные изменения гладкого эндоплазматического ретикула, что характеризовалось чёткообразным расширением канальцев, которые содержали электронно-плотное вещество, придававшее микроструктуре своеобразный рисунок. Наиболее ярко изменения проявились в популяции светлых гепатоцитов. В остальном ультраструктура печени подопытных животных в указанный срок наблюдения практически не отличалась от контроля. Через сутки после введения патологические изменения нарастали: в цитоплазме резко увеличилось число липидных вакуолей; наблюдалась дисконкомплексация зернистого эндоплазматического ретикула со значительной дегрануляцией и одновременным повышением числа свободных полирибосом; отмечена гипертрофия комплекса Гольджи. Вместе с тем обнаружены и отличительные черты: если у животных через 24 часа после введения борной кислоты выявлялась отчётливая гиперплазия и гипертрофия гладкого ретикула гепатоцитов, то после введения изопропилметакрбрана изменений такого характера не найдено. В то же время в цитоплазме печёночных клеток встречались осмифильные, миелоноподобные кольцевидные структуры, свидетельствующие о распаде субклеточных мембранных образований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ собственных результатов исследований позволяет отнести изопропилметакрбран к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007), учитывая отсутствие возможности острого ингаляционного отравления (КВИО меньше 3) и достаточно высокий уровень CL_{50} , но с тенденцией к проявлению гонадотоксичности при отсутствии выраженного раздражающего, пневмотоксического и фиброгенного действия с признаками влияния на систему крови.

Полученные морфологические данные свидетельствуют о различиях в патогенезе воздействия изопропилметакрбраном и борной кислотой, что может изменить существующие представления о механизме интоксикации, вызываемой органическими соединениями бора. Таким образом, полученные данные позволяют выделить в качестве особенностей действия изопропилметакрбрана преобладание влияния его на систему крови, в то время как органическим соединениям бора свойственно преимущественное токсическое действие на центральную нервную систему. При этом однократное воздействие вызывает специфическое влияние на сперматозоиды, что делает целесообразным представлений результатов токсикологических исследований изопропилметакрбрана в условиях многократного ингаляционного воздействия.

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Авторы выражают глубокую признательность А.С. Прокопьевой, С.Н. Андроповой, В.В. Бенеманскому, А.А. Портяному.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Вредные химические вещества в ракетно-космической отрасли. Справочник / Под общ. ред. В.В. Уйбы. – М.: Изд-во ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», 2011. – 408 с.

Uyba VV. (ed.). (2011). Harmful chemicals in the rocket and space industry. Handbook [*Vrednye khimicheskie veshchestva v raketno-kosmicheskoy otrasli. Spravochnik*]. Moskva, 408 p.

2. Захаркин Л.И. Новые борорганические соединения. Строение и свойства карборанов [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <http://ras.ru/FStorage/download.aspx?id=95a9109c-be01-4a1c-b40d-0293b3905383>.

Zakharkin LI. (2016). New organoboron compounds. Structure and properties of carboranes [*Novye bororganicheskie soedineniya. Stroenie i svoystva karboranov*]. Available at: <http://ras.ru/FStorage/download.aspx?id=95a9109c-be01-4a1c-b40d-0293b3905383>.

3. Иностранные авиационные двигатели (по материалам зарубежных публикаций) / Под ред. В.А. Скибина, В.И. Солонина. – М.: ЦИАМ, 2005. – Вып. 14. – С. 320–332.

Skibin VA, Solonin VI. (eds.). (2005). Foreign aircraft engines (based on foreign publications) [*Inostrannye aviatsionnye dvigateli (po materialam zarubezhnykh publikatsiy)*]. Moskva, (14), 320–332.

4. Российская энциклопедия по охране труда / Под ред. В.К. Варова, И.А. Воробьева, А.Ф. Зубкова, Н.Ф. Измерова. – М., 2007. – Т. 1–3. – 440 с., 408 с., 400 с.

Varov VK, Vorobyev IA, Zubkov AF, Izmerov NF. (eds.). (2007). Russian encyclopedia on labor protection [*Rossiyskaya entsiklopediya po okhrane truda*]. Moskva, 1-3, 400 p, 408 p, 400 p.

5. Сборник согласованных методик по определению концентрации загрязняющих веществ в промышленных выбросах. Фотометрические методы анализа. – СПб.: ЛАУ «Радар», 1991. – 211 с.

Collected volume of harmonized methodologies for determining the concentration of pollutants in industrial emissions. Photometric methods of analysis. (1991). [*Sbornik soglasovannykh metodik po opredeleniyu kontsentratsii zagryaznyayushchikh veshchestv v promyshlennnykh vybrosakh. Fotometricheskie metody analiza*]. Sankt-Peterburg, 211 p.

6. Туранская С.П., Турелик М.П., Петрановская А.Л., Туров В.В., Горбик П.П. Нанокмпозиты в нейтронзахватной терапии // Поверхность. – 2010. – Вып. 2 (17). – С. 355–374.

Turanskaya SP, Turelik MP, Petranovskaya AL, Turov VV, Gorbik PP. (2010). Nanocomposites in neutron capture therapy [*Nanokompozity v neytronzakhvatnoy terapii*]. *Poverkhnost'*, 2 (17), 355–374.

7. Учёные разработали очень мощное лекарство против рака [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://scienceplanet.ru/uchyonye-razrabotali-ochen-moshhnoe-lekarstvo-protiv-raka.html>.

Scientists have developed a very powerful medicine against cancer [*Uchenye razrabotali ochen' moshchnoe lekarstvo protiv raka*]. (2017). Available at: <http://scienceplanet.ru/uchyonye-razrabotali-ochen-moshhnoe-lekarstvo-protiv-raka.html>.

8. Энергоёмкие горючие для авиационных и ракетных двигателей / Под ред. Л.С. Яновского. – М.: Физматлит, 2009. – 400 с.

Yanovskiy LS. (ed.). (2009). Energy-intensive fuels for aircraft and rocket engines [*Energoemkie goryuchie dlya aviatsionnykh i raketnykh dvigateley*]. Moskva, 400 p.

9. Alteri S, Balzi M, Bortoluschi S, Bruschi P, Ciani L, Clerici AM, Faraoni P, Ferrari C, Gadan MA, Panza L, Pietrangeli D, Ricciardi G, Ristori S. (2009). Carborane derivatives loaded into liposomes as efficient delivery systems for boron neutron capture therapy. *Med Chem*, 52 (23), 7829-7835.

10. Grimes RN. (2011). Carboranes. Amsterdam, 1139 p.

Сведения об авторах Information about the authors

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет» (665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60; тел. (3955) 67-83-29; e-mail: prof_ushkov@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0845-8038>

Yushkov Gennadiy Georgievich – Candidate of Medical Sciences, Angarsk State Technical University (665835, Angarsk, ul. Chaykovskogo, 60; tel. (3955) 67-83-29; e-mail: prof_ushkov@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0845-8038>

Игуменьева Виктория Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедры «Экология и безопасность деятельности человека», ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет» (e-mail: viktoria_igumen@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8544-4011>

Igumensheva Viktoria Valeryevna – Candidate of Biological Sciences, Docent, Head of the Department "Ecology and Safety of Human Activity", Angarsk State Technical University (e-mail: viktoria_igumen@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8544-4011>

Филиппова Тамара Матвеевна – кандидат химических наук, доцент кафедры «Экология и безопасность деятельности человека», ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет» (e-mail: ripr@angtu.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2116-0209>

Filippova Tamara Matveevna – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor at the Department "Ecology and Safety of Human Activity", Angarsk State Technical University (e-mail: ripr@angtu.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2116-0209>