

ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИННОВАЦИОННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.И. Климов¹, О.С. Лалыменко², Л.В. Корсун²

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Активные фармацевтические ингредиенты для производства лекарственных препаратов, воздействующих на генетический аппарат (генотерапевтических, высокотехнологических, биотехнологических), являются реакционноспособными соединениями с плейотропной активностью, что сопряжено с рисками здоровью работников, занятых на различных этапах их производства. Клинически значимый фармако/токсикологический эффект инновационных лекарственных препаратов, воздействующих на работающих, имеющих производственный контакт с данными компонентами, с точки зрения риск-ориентированного подхода в медицине труда является небезопасным.

Цель. Оценка потенциальных рисков профессионального воздействия инновационных биологических лекарственных препаратов на работающих в условиях производства/лаборатории и методических подходов их гигиенической регламентации.

Материалы и методы. Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках, нормативных документах в справочной правовой системе КонсультантПлюс.

Обсуждение. Рассмотрены отдельные аспекты особенностей разработки биологических лекарственных препаратов нового поколения (генотерапевтических/высокотехнологических/биотехнологических лекарственных средств) и сопряженных с этим рисков профессионального воздействия на работников в условиях фармацевтического или лабораторного производства. Выявлено, что работники подвергаются сочетанному воздействию неблагоприятных факторов производственной среды различной природы: биологических, физических, химических. Отмечается неполнота информации о разработке аналитических методов идентификации компонентов генотерапевтических/высокотехнологических/биотехнологических лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, на рабочих поверхностях, в сточных водах. Обозначены актуальные проблемы гигиены труда, связанные с отсутствием законодательных инструментов, научно обоснованных управленческих решений по идентификации факторов риска здоровью работников, диапазонов контроля потенциального производственного воздействия инновационных биологических лекарственных препаратов на основе принципов гигиенической регламентации, направленной на устранение или уменьшение негативного производственного воздействия и обеспечение безопасности и сохранения здоровья работников.

Выводы. Проведенная работа позволила определить основные методические подходы по оценке потенциального производственного воздействия генотерапевтических/высокотехнологических/биотехнологических лекарственных средств на работников соответствующих фармацевтических предприятий. К таким подходам относятся: токсикологическая оценка соединений с установлением возможных параметров токсикометрии, исследование фармако/токсикокинетических особенностей компонентов генных препаратов, разработка методик их количественного определения в различных средах, установление биомаркеров экспозиции и эффекта с последующим гигиеническим нормированием и обоснованием основных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: высокотехнологичный лекарственный препарат; генотерапевтический лекарственный препарат; биотехнологический лекарственный препарат; доклинические исследования; моноклональные антитела; профессиональный риск; предельно допустимая концентрация

Для цитирования: Климов В.И., Лалыменко О.С., Корсун Л.В. Возможные риски профессионального воздействия инновационных биологических лекарственных препаратов: обзор литературы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(4):74–81. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-74-81>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200093-9).

Потенциальный конфликт интересов: О.С. Лалыменко и Л.В. Корсун являются сотрудниками редакции журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов..

✉ Лалыменко Ольга Сергеевна yalopostaOL@yandex.ru

Статья поступила: 30.09.2024 После доработки: 11.11.2024 Принята к публикации: 13.11.2024

POTENTIAL RISKS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO INNOVATIVE BIOPHARMACEUTICALS: A REVIEW

Vladimir I. Klimov¹, Olga S. Lalymenko², Lilia V. Korsun²

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

² Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. Gene-targeted therapies (gene-targeted, high-tech, and biopharmaceuticals) are developed based on active pharmaceutical ingredients, which are reactive compounds with pleiotropic activity. Such ingredients are associated with health hazards to workers employed at various stages of their production. Clinically significant pharmacological or toxicological effects of innovative medications on employees exposed to these components are unsafe from the perspective of a risk-based approach in occupational medicine.

Objective. Assessment of potential risks of occupational exposure to innovative biopharmaceuticals in production or laboratory conditions and approaches to their hygienic management.

Materials and methods. The relevant scientific publications were searched and retrieved via electronic bibliographic databases both in the Russian language (eLibrary, CyberLeninka) and in the English language (WoS, Scopus, PubMed). Regulatory documents were analyzed using the *Consultant Plus* legal information system.

Discussion. Specific features of production of new-generation biopharmaceuticals (gene-targeted, high-tech, or biotechnological medications) and the associated risks of occupational exposure to workers in pharmaceutical or laboratory production are considered. It was established that employees of such enterprises are exposed to the combined influence of adverse — biological, physical, and chemical — production environment factors. There is a lack of information on the development of analytical methods for identifying gene-targeted components (high-tech or biotechnological medications) in the workplace air and wastewater, as well as on workplace surfaces. The identified problems of occupational health are related to the lack of legislative instruments and knowledge-based management decisions on the identification of risk factors and control ranges of potential work-related effects of innovative biopharmaceuticals. Such

© В.И. Климов, О.С. Лалыменко, Л.В. Корсун, 2024

approaches should be based on the principles of hygienic regulation aimed at eliminating or reducing negative industrial effects and ensuring the safety and preservation of employee health.

Conclusions. Major methodological approaches to assessing the work-related impact of gene-targeted, high-tech, or biotechnological therapies on employees of pharmaceutical enterprises are determined. These approaches include: (1) toxicological assessment of compounds with the establishment of possible parameters of toxicometry; (2) evaluation of the pharmacological and toxicokinetic features of gene-targeted therapeutical components; (3) development of methods for their quantitative determination in various environments; (4) establishment of biomarkers of exposure and related effects followed by hygienic rationing and justification of preventive measures.

Keywords: advanced therapy medicinal products; gene therapy medicinal product; biotechnology-derived pharmaceuticals; preclinical studies; monoclonal antibodies; occupational hazard; allowable concentrations

For citation: Klimov V.I., Lalymenko O.S., Korsun L.V. Potential risks of occupational exposure to innovative biopharmaceuticals: A review. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):74–81. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-74-81>

Funding: this work was carried out within the state assignment of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products No. 056-00026-24-00 (research practice state reg. No. 124022200093-9).

Potential conflict of interest: Olga S. Lalymenko and Lilia V. Korsun are editorial staff of the journal "Extreme Medicine". The other authors declare no potential conflict of interest.

✉ Olga S. Lalymenko yalo postaOI@yandex.ru

Received: 16 Sep. 2024 **Revised:** 11 Nov. 2024 **Accepted:** 13 Nov. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина отличается высокими темпами развития и постоянным появлением на рынке инновационных технологий, в том числе лекарственных препаратов (ЛП). Тем не менее до сих пор существует множество заболеваний, для которых отсутствует не только этиотропная, но и патогенетическая терапия [1].

До недавнего времени основными направлениями деятельности фармацевтической индустрии были разработка и промышленное производство низкомолекулярных ЛП. По мере развития научной методологии в аспекте воздействия на генетический аппарат соматических клеток с целью восстановления или модификации синтеза определенных белков, связанных с тем или иным заболеванием, значительно возросли возможности лечения широкого спектра нозологий, для которых не существовало эффективных этиопатогенетических методов терапии, что дало старт стремительному развитию биотехнологической отрасли и созданию инновационных биологических ЛП [2–4].

Активные фармацевтические ингредиенты для производства ЛП, воздействующие на генетический аппарат, являются реакционноспособными соединениями с плеiotропной активностью, что сопряжено с рисками здоровью работников, занятых на различных этапах производства [5]. Несмотря на то что эффекты ЛП для пациентов могут быть желательными или приемлемыми, любой клинически значимый фармако/токсикологический эффект ЛП, воздействующего на генетический аппарат работающих, имеющих контакт с данными компонентами, с точки зрения риск-ориентированного подхода в медицине труда является небезопасным [6, 7].

Приоритетное направление профилактической медицины — идентификация небезопасного производственного фактора, количественное установление безопасных пределов воздействия вредных и опасных факторов рабочей среды на этапе разработки, синтеза и последующего промышленного использования с целью их гигиенического контроля с учетом принципов безопасности для работников и индифферентности для окружающей среды и населения.

Цель работы: оценка потенциальных рисков профессионального воздействия инновационных биологических лекарственных препаратов на работающих в условиях производства/лаборатории и методических подходов их гигиенической регламентации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск, системный анализ и обзор научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках, нормативных документах в справочной правовой системе КонсультантПлюс. Поисковые запросы включали ключевые слова: высокотехнологичный лекарственный препарат (ВТЛП), генотерапевтический лекарственный препарат (ГТЛП), биотехнологический лекарственный препарат, доклинические исследования, моноклональные антитела (МкАТ), профессиональный риск, предельно допустимая концентрация (Advanced therapy medicinal products, gene therapy medicinal product, biotechnology-derived pharmaceuticals, preclinical studies, monoclonal antibodies, occupational hazard, allowable concentration). Глубина поиска составила 10 лет. Критериями включения были: наличие структурированной информации о доклинической и клинической оценке безопасности ВТЛП, ГТЛП, биотехнологических ЛП, количественных методах их идентификации в различных средах, а также особенностях контроля производственной среды.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные стратегии терапии нацелены на индивидуализацию лечебного воздействия для пациента, при котором препарат и доза оптимально адаптируются к потребностям конкретного человека. Основой ее является использование биологических/биотехнологических продуктов, направленных на модификацию последовательности генов или управление их экспрессией, а также на изменение биологических свойств клеток и, соответственно, продукцию терапевтически активных белков в организме для их лечебного или профилактического воздействия [8, 9].

Согласно отчету «Gene Therapy Development & Manufacturing, 2023» в настоящее время на разных стадиях разработки находятся более 3150 биологических, биотехнологических, генотерапевтических лекарственных средств (ЛС) новых поколений и более двух десятков препаратов одобрены к клиническому использованию органами регулирования ЛС разных стран [10].

В Российской Федерации активно осваивается инновационная сфера по разработке, экспертизе, производству, внедрению в практику здравоохранения биологических/биотехнологических ЛП; при этом генная терапия определяется как «совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний» [11].

К настоящему времени проведена некоторая адаптация нормативно-правового регулирования в данной сфере, свидетельством чего является введение в действие Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы для комплексного решения задач ускоренного развития генетических технологий, в том числе технологий генетического редактирования [12–14].

Вместе с тем, согласно ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (ред. от 30.01.2024) п. 6.3 ст. 4, введено понятие «высокотехнологический ЛП — это генотерапевтический лекарственный препарат (ГТЛП) для медицинского применения, или ЛП на основе соматических клеток для медицинского применения, или тканеинженерный ЛП (препарат тканевой инженерии)»; в п. 7.2 ст. 4 данного закона и в решении ЕАЭС № 78 от 03.11.2016 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» дано определение термина ГТЛП — «биологический ЛП, содержащий активное вещество с рекомбинантной нуклеиновой кислотой или состоящий из нее, вводимый человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности»; а в п. 7.1 ст. 4 этого же закона обозначена дефиниция биотехнологических ЛП, а именно, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител.

Наряду с этим в Российской Федерации, согласно ФЗ № 180-ФЗ от 23.06.2016 «О биомедицинских клеточных продуктах», действует понятие «биомедицинский клеточный продукт — комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ; к которым не относятся объекты трансплантации, а также высокотехнологические лекарственные средства, включая ГТЛП». Требования к условиям производства, валидации производственного процесса, контроля качества целевых и промежуточных продуктов ГТЛП отражены в Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» и Государственной фармакопее Российской Федерации XIV ОФС.1.7.1.0011.18 «Биотехнологические лекарственные препараты». Методология и требования к проведению доклинических исследований, изучению стабильности биотехнологических препаратов и безопасности фармацевтической субстанции и готовой

лекарственной формы описаны в национальном стандарте ГОСТ Р 57688-2017 «Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение стабильности биотехнологических/биологических лекарственных препаратов».

Обращает на себя внимание тот факт, что вышеописанная нормативно-правовая база регулирует процессы обращения биологических/биотехнологических ЛП и направлена в первую очередь на обеспечение гарантии качества и безопасности именно ЛП, однако не гарантирует безопасности для здоровья персонала фармацевтических предприятий, имеющего производственный контакт с вредными или опасными факторами рабочей среды.

В настоящее время в Российской Федерации законодательная база по медицине труда — отрасли, направленной на охрану здоровья работающего контингента, контактирующего с вредными или опасными факторами рабочей среды (физическими, химическими, биологическими и факторами трудового процесса), представлена широким спектром действующих нормативно-методических/правовых документов, в которые были внесены значительные изменения в период 2021–2022 гг. Эти изменения отражают современные требования к безопасности труда и охране здоровья работающих в соответствии с международными стандартами и с учетом новых разработок и достижений науки и техники.

Так, согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», установлены обязательные требования к комплексу организационных, санитарно-противоэпидемических, лечебно-профилактических, лабораторно-диагностических, инженерно-технических мероприятий, регламентированы порядок учета, хранения, передачи и транспортировки, условия и алгоритм работы на молекулярном, клеточном уровнях для создания модифицированных/генно-инженерно-модифицированных вариантов биологических агентов, диагностические исследования в области биотехнологии, генно-инженерной сферы, микробиологические/вирусологические исследования детекции нуклеиновых кислот, обнаружения антигенов или антител к патогенному агенту.

Важным пунктом недавно принятого Указа Президента Российской Федерации от 11 марта 2019 г. № 97 «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» стало определение стратегических направлений государственной политики в области обеспечения в том числе биологической безопасности, а именно: поддержание допустимого уровня риска негативного воздействия опасных биологических факторов на население и окружающую среду; разработка гигиенических нормативов, методов индикации содержания биологических агентов в окружающей среде; внедрение современных механизмов управления химическими и биологическими рисками; внедрение комплекса мероприятий по предупреждению и минимизации биологических рисков, повышению защищенности населения и окружающей среды от негативного воздействия опасных биологических факторов, а также оценка эффективности указанных мероприятий.

Вопросы методологии разработки и научного обоснования критериев гигиенической оценки воздействия биологического производственного фактора являются актуальными и приоритетными. Необходимо отметить, что на законодательном уровне на данный момент нет

четких указаний о процедуре производственного контроля и алгоритмах гигиенического нормирования вредных факторов рабочей среды, возникающих на различных этапах разработки и производства ГТЛП, ВТЛП, биотехнологических ЛП как в воздухе рабочей зоны, так и на объектах окружающей среды.

Особенностью промышленной биотехнологии, согласно ГОСТ Р 52249-2009 Национальный стандарт «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», является многостадийность технологических процессов, использование различных штаммов и серотипов живых микроорганизмов, культивирование клеток или экстракция материала из живых организмов, большого ассортимента сырьевых материалов, образование широкого спектра промежуточных и конечных продуктов микробного синтеза, что определяет комбинированный и сочетанный характер вредного действия биологического и других производственных факторов на организм работников [10, 11].

Общая биотехнологическая схема фармацевтического производства включает 5 этапов: выбор штамма, подбор и приготовление питательной среды, культивирование штаммов-продуцентов (ферментация), получение посевного материала, выделение и очистка целевого продукта. Биотехнологические фармацевтические препараты требуют высокой степени чистоты, что достигается последовательными операциями очистки: сепарацией, разрушением клеточных оболочек (дезинтеграция биомассы), отделением клеточных стенок, отделением и очисткой продукта, тонкой очисткой и разделением препаратов. Следует отметить, что отделение и очистка продукта с последующим разделением препаратов и выделением целевого продукта из культуральной жидкости или гомогената разрушенных клеток проводится путем осаждения (высаливания), экстракции или адсорбции. При этом в ходе процесса осаждения применяются физические (нагревание, охлаждение, разбавление, концентрирование) и химические методы (с помощью неорганических и органических веществ: этанола, метанола, ацетона, изопропанола) [11–14], что создает дополнительную нагрузку в аспекте загрязнения воздуха рабочей зоны химическими органическими и неорганическими соединениями.

В процессе производства фармацевтические ингредиенты могут выделяться в воздух рабочей зоны, как правило, в следовых количествах или в высоких концентрациях при аварийных ситуациях и в случае несоблюдения санитарно-гигиенических требований при недостаточной герметизации оборудования практически на всех этапах технологического процесса. При этом может происходить загрязнение воздуха рабочих помещений, одежды, кожных покровов работников, поверхностей оборудования, строительных конструкций, территории промышленных площадок и окружающей среды. В воздухе производственных помещений вредные вещества могут находиться в виде газов, паров, аэрозолей, а также в виде смесей и поступать в организм главным образом через органы дыхания (ингаляционно), желудочно-кишечный тракт (перорально), кожные покровы (транскутанно), а в отдельных случаях и через слизистую оболочку глаз [10, 12–14].

Риск ингаляционного воздействия компонентов биологических/биотехнологических ЛП (подробно описан в материалах заседания WHO/CDS/CSR/ISR/99.2. Department of Communicable Disease Surveillance and Response) возможен при следующих производственных

манипуляциях: прокаливании бактериологических петель, засева на чашках с агаром, пипетировании, при приготовлении мазков, открывании емкостей с клеточными культурами, наборе проб крови/сыворотки, центрифугировании; риск попадания патогенного агента в пищеварительный тракт вероятен при работе с образцами, мазками и культурами; риск подкожного инфицирования — при использовании игл и шприцев при работе с кровью или при удалении инфицированного материала.

В последние годы значительно возросло количество терапевтических средств, разработанных на основе генно-инженерных моноклональных антител (МкАТ), таких как бевацизумаб, цетуксимаб, дратумумаб, омализумаб, ритуксимаб, трастузумаб, которые по объему производства занимают на мировом фармацевтическом рынке одно из ведущих мест [15–17]. По состоянию на ноябрь 2021 года более 130 препаратов на основе антител одобрены или находятся на рассмотрении регулирующих органов, а в мировой клинической практике используют порядка 35 препаратов МкАТ для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных, аллергических заболеваний, характеризующихся длительным прогрессирующим течением. В России зарегистрировано и успешно применяется более 20 лекарственных препаратов МкАТ [14, 18].

Моноклональные антитела обычно представляют собой большие молекулы с молекулярной массой > 140 кДа и предназначены для воздействия на определенные белки [15, 19, 20]. Биспецифические моноклональные антитела (bsAbs) — это антитела следующего поколения, обычно имеющие молекулярную массу от 50 до 60 кДа, с более высокой клинической эффективностью и безопасностью за счет воздействия на два различных пути иммунорегуляции. Моноклональные антитела получают с использованием гибридомной технологии, рекомбинантной ДНК, а также могут быть произведены с помощью других технологий [21–23].

Активным компонентом лекарственных препаратов МкАТ являются высокоочищенные иммуноглобулины или их фрагменты, например F(ab')₂-фрагменты, характеризующиеся специфичностью к строго определенной детерминанте антигена, продуцируемые одним клоном антителообразующих клеток. Источником получения МкАТ являются клонированные клетки — иммортализованные («бессмертные») В-лимфоциты в виде перевиваемой культуры клеток или клеточной линии, полученные на основе технологии рекомбинантной ДНК [18, 22]. Иммуноглобулины или их фрагменты могут быть изменены путем различных модификаций: конъюгацией с токсином, включением радиоактивной метки, химическим связыванием двух молекул иммуноглобулинов или их производных для получения МкАТ с двойной специфичностью, созданием Fc-связанных слитых белков — белков слияния и др. [16, 19].

Моноклональные антитела обладают необычными характеристиками: являются крупномолекулярными белками, которым присуща гидрофильность и лабильность (как химическая, так и ферментативная), что позволяет им расщепляться в желудочно-кишечном тракте, но вместе с тем оставаться стабильными молекулами с длительным периодом полураспада, обычно составляющим несколько дней или недель [20, 21], кроме того, по данным Brian A. Baldo, конъюгация с полиэтиленгликолем (ПЭГ) или пегилирование МкАТ еще больше продлевает период их полувыведения и создает дополнительные проблемы

безопасности, связанные с отсутствием биоразлагаемости ПЭГ-компонента [22].

Исследователями David R. Taft et al. установлено, что для моноклональных антител из-за присущей им высокой специфичности связывания и аффинности к своей мишени основным путем элиминации является мишень-опосредованное распределение ЛС, особенно на низких дозах и концентрациях [23]. Это явление целенаправленной «привязки» соединения, в частности моноклонального антитела к клетке-мишени со строго специфичным ему типом рецептора. При этом требуется небольшое количество лекарственного вещества для наступления терапевтического эффекта [24], что является благоприятным критерием для клинического использования МкАТ, однако значительно увеличивает потенциальные риски профессионального воздействия на работников в условиях его промышленного производства.

Brian A. Baldo et al. отмечают, что нежелательными реакциями со стороны иммунной системы, полученными в ходе клинических наблюдений применения МкАТ, являются реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, кожные проявления, генерализованная цитокиновая реакция, снижение функции иммунной системы и аутоиммунные реакции [25].

По данным М.Н. Lars et al., белковые препараты, в том числе МкАТ, в процессе выполнения различных технологических этапов разработки и производства могут находиться в воздухе рабочей зоны в виде газов, паров, аэрозолей и газопарааэрозольных смесей и вызывать нежелательные побочные эффекты у работников биофармацевтических компаний [26]. Учитывая обширную поверхность (более 100 м²) выстилающего легочного эпителия, тесно соприкасающегося с широкой сетью капилляров, абсорбция чужеродных веществ через легкие при ингаляционном пути поступления может происходить с большой скоростью [10, 22, 27]. При этом скорость оседания частиц в эпителии дыхательных путей напрямую зависит от размера респираторной фракции, а именно: частицы размером более 10 мкм оседают в носоглотке и трахеобронхиальном отделе (в этих отделах респираторного тракта эпителий толще и покрыт слоем слизи), что ограничивает системную абсорбцию, однако не исключает развития местных реакций. Кроме того, реснитчатый эпителий перемещает содержащую частицы слизь в глотку, где она проглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт [28].

Некоторыми исследованиями установлено, что транспорт крупных молекул, более 0,6 нм, через клеточные слои в кровь при ингаляционном пути поступления белковых препаратов (МкАТ, биспецифических антител, слитых белков) обеспечивается с помощью альвеолярных эпителиальных клеток, имеющих поры и везикулы, путем пассивной диффузии с дальнейшей реализацией их системного воздействия на организм [29]. В то же время в последних исследованиях описано, что для более крупных белков (>40 кДа) доминирующим механизмом трансмембранного транспорта протеинов является рецептор-опосредованный транцитоз через неонатальный Fc-рецептор (FcRn), который экспрессируется в верхних дыхательных путях приматов, бронхиальных и альвеолярных клетках крыс с присущей возможностью связывания с белками с высоким сродством, что играет важную роль в транспорте IgG в другие ткани [30–32], тогда как для белков меньшего размера могут быть важны как транцитоз, так и параклеточные механизмы [33–35].

В экспериментальных исследованиях Jennifer A. Dumont et al. при ингаляционных воздействиях белковых препаратов (в том числе МкАТ) на обезьянах было установлено, что уровень абсорбции комплекса Fc-домена IgG1, осевшего в легких, равнозначен концентрации белкового препарата/МкАТ в крови при подкожной инъекции у приматов и человека [36], что создает предпосылки накопления данных препаратов в ткани легких, способных оказывать негативное воздействие на организм работников в условиях производства на всех этапах технологического процесса.

В исследовании J.V. Fahy et al., проведенных на здоровых добровольцах, моделировали производственное ингаляционное воздействие МкАТ: E25 или омализумаба с ежедневной 10-минутной экспозицией через небулайзер в течение 56 дней. При этом было установлено, что более 15 % введенной дозы препарата фактически оседало в альвеолах, а системная биодоступность E25 или омализумаба при ингаляции находилась в пределах 1,6–4,3% [37–39]. Данный факт является важным аспектом для специалистов по медицине труда в связи с тем, что агрегированные в легких МкАТ даже после частичного внутриклеточного ферментативного разрушения легочными антипротеазами способны инициировать в ткани легких каскад патологических процессов [40], что необходимо учитывать при разработке регламентов профессионального воздействия как в воздухе рабочей зоны, так и в биологических средах работающих соответствующих фармацевтических производств.

В работах [41, 42] предложены рекомендации по установлению пределов профессионального воздействия для моноклональных антител и слитых белков в воздухе рабочей зоны на уровне ≥ 1 мкг/м³ при ингаляционном пути поступления, с учетом системной биодоступности после ингаляции менее 1% для соединений с молекулярной массой >10 кДа.

С помощью ГТЛП возможна доставка терапевтических генов в клетки-мишени, однако ни ДНК, ни РНК в свободном виде не могут быть использованы для достижения этой цели в связи с довольно быстрой деградацией нуклеиновой кислоты в сыворотке крови под воздействием нуклеаз. Поэтому для доставки генов в эукариотические клетки с начала 1980-х гг. разрабатываются векторные генетические конструкции [43]. На сегодняшний день в качестве вектора доставки гена при клиническом использовании протестированы 5 основных классов вирусных векторов: ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, лентивирусы и вирусы простого герпеса [44, 45].

По данным ряда клинических и доклинических исследований у ГТЛП/ВТЛП на основе вирусных векторных систем установлено наличие ряда побочных эффектов. Так, некоторые исследователи отмечали, что генетические изменения, опосредованные препаратами с использованием ретровирусных векторов с дефицитом репликации, вызывали проявления инсерционного мутагенеза и злокачественной трансформации гемопоэтических клеток-предшественников с развитием острого миелолейкоза и лимфопролиферативных заболеваний [46].

В ходе исследований M.G. Ott et al. получены доказательства ретровирусных вектор-индуцированных негативных эффектов на гемопоэтическую активность, проявляющихся восстановлением окислительной антимикробной активности в фагоцитах после переноса гена, значительным переносом генов в нейтрофильные

клетки с образованием большого количества функциональных фагоцитов и расширением генно-корректированного миелопоэза с прогрессией в сторону миелодисплазии [47, 48].

В отличие от ГТЛП с использованием ретровирусных векторов, препараты на основе аденовирусных векторов не реплицируются и не обладают онкогенностью, однако им присуща выраженная иммуногенность [49] с активацией иммунокомпетентных клеток, которые, в свою очередь, начинают секретировать цитокины и факторы хемотаксиса, привлекающие в очаг нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры с запуском иммунной реакции с выработкой через несколько суток специфических антител. На различных клетках-мишенях *in vitro* и нескольких моделях на мышах *in vivo* установлено, что некоторые аденовирусные векторы первого поколения, сохраняющие значительную часть генома, способны инициировать дозозависимый апоптоз, то есть проявлять прямую цитотоксичность [50, 51]. В клинических исследованиях также было зарегистрировано несколько эпизодов развития воспалительной реакции на аденовирусные векторы, включая развитие тяжелой гепатотоксичности с летальным исходом [52].

Аденоассоциированные векторы — одни из наиболее распространенных векторов, используемых в генной терапии, хотя при их применении возможна нежелательная случайная активация или ингибирование экспрессии эндогенных генов и инфицирование приматов и человека [53, 54].

Лентивирусные векторы происходят от ВИЧ-1 и способны воздействовать как на делящиеся, так и не делящиеся клетки, в связи с чем являются потенциальным вектором для переноса генов в условиях *in vivo*. Большинство лентивирусных векторов сохраняют способность интегрироваться в геном инфицированных клеток, удаление многих белков ВИЧ снижает вероятность образования вируса, способного к репликации в организме человека [55]. Для получения псевдотипированных лентивирусных векторов используются гликопротеины оболочек вирусов, считающиеся потенциальными агентами биологического оружия (вирусы геморрагических лихорадок Эбола, Марбурга, Росс-Ривер и др.), в связи с чем их использование в исследованиях по-прежнему связано с потенциальными рисками, и долгосрочная безопасность этих клинических вмешательств все еще оценивается [56].

Векторы на основе герпесвирусов обеспечивают долгосрочную экспрессию трансгена, нейротрофичны и высокоэффективны при изучении ретроградного и антероградного транспорта в ЦНС, однако им присуща способность вызывать цитопатические (токсические) эффекты и ответы со стороны иммунной системы [52].

Литература / References

1. Омельяновский ВВ, Мусина МЗ, Лемешко ВА. Готова ли система здравоохранения к применению препаратов генной терапии? (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(5):883–92.
Omelianovsky VV, Musina NZ, Lemeshko VA, Gorkavenko FV, Antonov AA. Is the health care system ready to apply gene therapy preparations? *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med*. 2020;28(5):883–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-883-892>
2. Гречушкина НА. Генная терапия: история развития и современное состояние (обзор литературы). *Проблемы соци-*

В настоящее время в США и странах ЕС рекомендации по медицине и охране труда при работе с вирусными векторными системами или продуктами генной терапии в условиях фармацевтических предприятий/лабораторий и медицинских учреждений ограничиваются общими правилами биобезопасности при работе с биологическим агентами с учетом уровней биологического риска [13], а в Российской Федерации в силу отсутствия широкого промышленного выпуска генных препаратов нет согласованных и четких алгоритмов для контроля оценки воздействия компонентов ГТЛП/ВТЛП/биотехнологических ЛП на работников во время производственного контакта или терапевтического использования в организациях здравоохранения. Кроме того, остается открытым вопрос научного обоснования принципов гигиенического нормирования аэрозолей фармацевтических компонентов ГТЛП/ВТЛП/биотехнологических ЛП для контроля воздуха производственной среды предприятий или лабораторий биотехнологической отрасли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании приведены отдельные аспекты относительно особенностей разработки биологических лекарственных препаратов нового поколения (ГТЛП/ВТЛП/биотехнологических ЛП) и сопряженных с этим рисков профессионального воздействия на работников в условиях фармацевтического или лабораторного производства. При анализе литературы выявлено, что работники подвергаются сочетанному воздействию неблагоприятных факторов производственной среды различной природы: биологических, физических, химических. При этом отмечается неполнота информации о разработке аналитических методов идентификации компонентов ГТЛП/ВТЛП/биотехнологических ЛП в воздухе рабочей зоны, на рабочих поверхностях, сточных водах и др.; в доступной к анализу литературе нами найдены лишь единичные сообщения.

Проведенная работа позволила определить основные методические подходы по оценке потенциального производственного воздействия ГТЛП/ВТЛП/биотехнологических ЛП на работников соответствующих фармацевтических предприятий, которыми являются токсикологическая оценка соединений с установлением возможных параметров токсикометрии, исследование фармако/токсикокинетических особенностей компонентов генных препаратов, разработка методик их количественного определения в различных средах, установление биомаркеров экспозиции и эффекта, с последующим гигиеническим нормированием и обоснованием основных профилактических мероприятий.

циальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(s1):992–7.

Grechushkina NA. Gene therapy: history of development and current state (literature review). *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2022; 30(s1):992–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-992-997>

3. Безбородова ОА, Немцова ЕР, Якубовская РИ, Каприн АД. Генная терапия — новое направление в медицине. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(2):64–72.
Bezborodova OA, Nemtsova ER, Yakubovskaya RI, Kaprin AD. Gene therapy is a new direction in medicine. *Oncology. Journal named P.A. Herzen*. 2016;5(2):64–72 (In Russ.).

4. Лила АМ, Мартынова ЛВ. Генно-инженерные биологические препараты: проблема первичной и вторичной неэффективности. *Вопросы лечения*. 2011;3(4):153–60. Lila AM, Martynova LV. Genetically engineered biological drugs: the problem of primary and secondary ineffectiveness. *Treatment issues*. 2011;3(4):153–60 (In Russ.).
5. Ran Tang, Zhigang Xu. Gene therapy: a double-edged sword with great powers. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2020;474(1–2):73–81. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03834-3>
6. Jeddi MZ, Hopf N, Viegas S, et al. Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring. *Environ Int*. 2021;146(2021):1–18. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.10625>
7. Ahuja V, Krishnappa M. Approaches for setting occupational exposure limits in the pharmaceutical industry. *Applied toxicology*. 2021;42:154–67. <https://doi.org/10.1002/jat.4218>
8. Немцова ЕР, Безбородова ОА, Якубовская РИ. и др. Генно-терапевтические препараты в онкологии: современное состояние. *Исследования и практика в медицине*. 2016;3(4):3. Nemtsova ER, Bezborodova OA, Yakubovskaya RI, Kaprin AD. Official medications for anti-tumor gene therapy. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(4):3 (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-4>
9. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ. и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переклечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):33–50. Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva SI. and others. Therapy with genetically engineered biological drugs: effectiveness and safety of switching. *Issues of modern pediatrics*. 2014;13(1):33–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.910>
10. Измеров НФ, Кириллов ВФ. ред. *Гигиена труда*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Izmerov NF, Kirillov VF. ed. *Occupational hygiene*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.).
11. Новиков ДА. Фармацевтическая биотехнология. Минск; 2018. Novikov DA . Pharmaceutical biotechnology. Minsk; 2018 (In Russ.).
12. Филонюк ВА. Иммунотоксическое действие промышленных штаммов микроорганизмов на организм работников биотехнологических предприятий. *Актуальные проблемы транспортной медицины: окружающая среда, профессиональное здоровье, патология*. 2020;4(62):119–26. Filonyuk VA. Immunotoxic effect of industrial strains of microorganisms on the body of workers of biotechnological enterprises. *Current problems of transport medicine: environment, professional health, pathology*. 2020;4(62):119–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.5281/zenodo.4396175>
13. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. 4 изд. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022:110. Practical Guide to Laboratory Biosafety, Fourth Edition. Geneva: World Health Organization; 2022:110 (In Russ.).
14. Гайдерова ЛА, Алпатова НА, Лысикова СЛ. и др. Международные стандартные образцы моноклональных антител для оценки биологической активности лекарственных препаратов: современное состояние. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(4):480–98. Gaiderova LA, Alpatova NA, Lysikova SL. and others. International standard samples of monoclonal antibodies for assessing the biological activity of drugs: current state. *BIOpreparations. Prevention, diagnosis, treatment*. 2023;23(4):480–98 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-480-498>
15. Ferri N., et al. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacological Research*. 2016;111:592–99. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.015>
16. Ulrich Brinkmann, Roland E. Kontermann. The making of bispecific antibodies. *MABS*. 2017;9(2):182–92. <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1268307>
17. Dahlén Eva Veitonmäki Niina, Norlén Per. Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Therapeutic Advances in Vaccines Immunotherapy*. 2018; 6(1): 3–17. <https://doi.org/10.1177/2515135518763280>
18. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell*. 2018;9(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0408-4>
19. Ryman JT, et al. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *Cpt-Pharm. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–88. <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>
20. Brennan FR, Dill Morton L, Spindeldreher S, et al. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *mAbs*. 2010;2(3):233–55. <https://doi.org/10.4161/mabs.2.3.11782>
21. Trivedi S, Srivastava RM, Concha-Benavente F, et al. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences antitumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(21):5229–37. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-297>
22. Brian A Baldo. Enzymes approved for human therapy: indications, mechanisms and adverse effects. *BioDrugs*. 2015;29(1):31–55. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0116-7>
23. Taft DR. Drug Excretion. *Pharmacology Principles and Practice*. 2009;9:175–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00009-9>
24. Guohua An. Concept of pharmacologic target-mediated drug disposition in large-molecule and small-molecule compounds. *J. Clin Pharmacol*. 2020;60(2):149–63. <https://doi.org/10.1002/jcph.1545>
25. Brian A Baldo. Immune- and non-immune-mediated adverse effects of monoclonal antibody therapy: A survey of 110 approved antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2022;11(1):17. <https://doi.org/10.3390/antib11010017>
26. Lars MH, Reinders, Dennis Noelle, Martin D Klassen et al. Development and validation of a method for airborne monoclonal antibodies to quantify workplace exposure. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;221:115046. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115046>
27. Martin Harper. Recent advances in occupational exposure assessment of aerosols. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6820. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186820>
28. Cherrie JW, Aitken RJ. Measurement of human exposure to biologically relevant fractions of inhaled aerosols. *Occup Environ Med*. 1999;56(11):747–52. <https://doi.org/10.1136/oem.56.11.747>
29. Guilleminault L, Azzopardi N, Arnoult C. Fate of inhaled monoclonal antibodies after the deposition of aerosolized particles in the respiratory system. *J. Control Release*. 2014;196:344–54. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.10.003>
30. William M. Baldwin, Anna Valjiskikh, Robert L. Fairchild. The neonatal Fc receptor: key to homeostatic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. *Am J Transplant*. 2019;19(7):1881–7. <https://doi.org/10.1111/ajt.15366>
31. Ramdani Y, Lamamy J, Watier H, Gouilleux-Gruart V. Monoclonal antibody engineering and design to modulate FcRn activities: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9604. <https://doi.org/10.3390/ijms23179604>
32. Spiekermann GM, Finn PW, Sally Ward et. all. Receptor-mediated immunoglobulin G transport across mucosal barriers in adult life: functional expression of FcRn in the mammalian lung. *J. Exp Med*. 2002;196(3):303–10. <https://doi.org/10.1084/jem.20020400>
33. Garcia-Castillo MD, Chinnapen JF, Lencer WI. Membrane transport across polarized epithelia. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(9):a027912. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027912>
34. Mobley C, Hochhaus G. Methods used to assess pulmonary deposition and absorption of drugs. *Drug Discov Today*. 2001;6(7):367–75. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01691-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01691-9)

35. Bequignon E, Dhommée C, Angely C. FcRn-dependent transcytosis of monoclonal antibody in human nasal Epithelial cells *in vitro*: A prerequisite for a new delivery route for therapy? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6):1379.
<https://doi.org/10.3390/ijms20061379>
36. Dumont JA, Low SC, Peters RT, Bitonti AJ. Monomeric Fc fusions: impact on pharmacokinetic and biological activity of protein therapeutics. *BioDrugs*. 2006;20(3):151–60.
<https://doi.org/10.2165/00063030-200620030-00002>
37. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1023–7.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9810012>
38. Sweeney TD, Marian M, Ruppel J, et al. Chapter 14. Pulmonary delivery of anti-IgE: rationale for topical delivery to the airway. *N. Y.: Informa Healthcare, Marcel Dekker Inc*. 2002.
39. Fung ES, Parker JA, Powell AM, Andrew Maier. Estimating inhalation bioavailability for peptides and proteins 1 to 10 kDa in size. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2023;137:9–22.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105314>
40. Editor G, Chakraborti S, Dhalla NS. Role of Proteases in Inflammatory Lung Diseases. *Proteases in Health and Disease*. 2013;7:361–85.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9233-721>
41. Graham JC, Hillegass J, Schulze G. Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;118:104813.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104813>
42. Graham J, Yao H, Franklin E. Occupational Exposure Risks When Working with Protein Therapeutics and the Development of a Biologics Banding System. *Appl Biosaf*. 2021;26(4):193–204.
<https://doi.org/10.1089/apb.2021.0004/>
43. Varanda C, Féli MR, Campos MD, Materatski P. An overview of the application of viruses to biotechnology. *Viruses*. 2021;13(10):2073.
<https://doi.org/10.3390/v13102073>
44. Ghosh S, Brown AM, Jenkins C, Campbell K. Viral vector systems for gene therapy: a comprehensive literature review of progress and biosafety challenges. *Appl Biosaf*. 2020;25(1):7–18.
<https://doi.org/10.1177/1535676019899502>
45. Venugopal Nair. Retrovirus-induced oncogenesis and safety of retroviral vectors. *Curr. Opin. Mol. Ther*. 2008;10(5):431–8.
46. Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Sile U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat. Med*. 2006;12:401–9.
<https://doi.org/10.1038/nm1393>
47. Stein S, Ott MG, Schultze-Strasser S, Jauch A, Burwinkel B, Kinner A, et al. Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nat. Med*. 2010;16:198–204.
<https://doi.org/10.1038/nm.2088>
48. Lee CS, Bishop ES, Zhang R, et al. Adenovirus-mediated gene delivery: potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes Dis*. 2017;4(2):43–63.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001>
49. Rosewell A, Vetrini F, Ng P. Helper-dependent adenoviral vectors. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2011;5:001.
<https://doi.org/10.4172/2157-7412.s5-001>
50. Gregory SM, Nazir SA, Metcalf JP. Implications of the innate immune response to adenovirus and adenoviral vectors. *Future Virol*. 2011;6(3):357–74.
<https://doi.org/10.2217/fvl.11.6>
52. Lundstrom K. Viral vectors in gene therapy. *Diseases*. 2018;6(2):E42.
<https://doi.org/10.3390/diseases6020042>
53. Falese L, Sandza K, Yates B, et al. Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. *Gene Ther*. 2017;24(12):768–78.
<https://doi.org/10.2174/1566523034578104>
54. Dupont F. Risk assessment of the use of autonomous parvovirus-based vectors. *Curr. Gene. Ther*. 2003;3(6):567–82.
<https://doi.org/10.2174/1566523034578104>
55. Schlimgen R., Howard J., Wooley D., et al. Risks associated with lentiviral vector exposures and prevention strategies. *J. Occup. Environ. Med*. 2016;58(12):1159–66.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000879>
56. William F. Goins, Shaohua Huang, Bonnie Hall, Marco Marzulli, Justus B. Cohen, Cronin J. et al. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. *Methods Mol Biol*. 2020;2060:73–90.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9814-2_4

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Климов В.И. — дизайн исследования, редактирование текста; Лалыменко О.С. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, редактирование; Корсун Л.В. — анализ и обработка материала, редактирование, составление списка литературы.

ОБ АВТОРАХ

Климов Владимир Иванович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник
<https://orcid.org/0000-0003-1444-6591>
klimov@expmed.ru

Лалыменко Ольга Сергеевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9279-1377>
yaloposta@gmail.com

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4068-2870>
korsunlilia27@gmail.com