

## Международный мониторинг безопасности лекарственных средств

\*А. С. Казаков<sup>1,2</sup>, Е. В. Шубникова<sup>2</sup>, М. А. Дармостукова<sup>2</sup>, И. И. Снегирева<sup>2</sup>,  
Г. В. Кутехова<sup>2</sup>, К. Э. Затолочина<sup>1</sup>, Н. Ю. Вельц<sup>2</sup>, Д. А. Каперко<sup>2</sup>, Ю. В. Олефир<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов»,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Россия

**Резюме.** Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1960-х годах после «талидомидовой трагедии» инициировала разработку международной программы мониторинга безопасности лекарственных средств. Задачами этой программы ВОЗ являются улучшение качества и повышение безопасности фармакотерапии пациентов, поддержка программ общественно-го здравоохранения путем предоставления информации для эффективной оценки соотношения пользы и риска применения лекарственных средств. В работе освещены основные направления программы, а также система взаимодействия участвующих в ней стран. Показаны функции сотрудничающего с ВОЗ центра мониторинга безопасности лекарственных средств в Уппсале — сбор и оценка информации об эффективности, неэффективности и рисках применения лекарственных средств, поступающей от стран — участников программы, и предоставление специалистам надежных, сбалансированных данных. Представлен обзор онлайн-ресурсов и методов, используемых международной базой данных о нежелательных реакциях Vigibase, которые позволяют специалистам осуществлять статистический поиск и анализ информации в базе. Описаны функции национальных центров мониторинга, расположенных в разных регионах мира, и особенности их взаимодействия с ВОЗ. Распространение независимой и достоверной медицинской информации по всему миру, продвижение фармаконадзора как науки, создание международных партнерств и объединение опыта специалистов из разных стран позволяют достичь значительного повышения безопасности применения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** мониторинг безопасности лекарственных средств; нежелательные реакции; фармаконадзор; Всемирная организация здравоохранения; Vigibase

**Для цитирования:** Казаков АС, Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Кутехова ГВ, Затолочина КЭ, Вельц НЮ, Каперко ДА, Олефир ЮВ. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120–126. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>

\*Контактное лицо: Казаков Александр Сергеевич; [KazakovAS@expmed.ru](mailto:KazakovAS@expmed.ru)

## International Drug Safety Monitoring

\*A. S. Kazakov<sup>1,2</sup>, E. V. Shubnikova<sup>2</sup>, M. A. Darmostukova<sup>2</sup>, I. I. Snegireva<sup>2</sup>,  
G. V. Kutekhova<sup>2</sup>, K. E. Zatolochina<sup>1</sup>, N. Yu. Velts<sup>2</sup>, D. A. Kaperko<sup>2</sup>, Yu. V. Olefir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** In the 1960s, following the Thalidomide Disaster, the World Health Organization (WHO) initiated the development of an international drug safety monitoring programme. The objectives of this WHO programme are to improve the quality and safety of pharmaceuticals, and to support public health programmes by providing information for effective assessment of the risk-benefit ratio of medicinal products. The paper outlines the main focus areas of the programme and the mechanism of interaction between the countries involved. It summarises the functions of the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring located in Uppsala, namely, accumulation and assessment of data on efficacy, inefficacy and risks of medicinal products, which are communicated by the participating countries, and provision of reliable and coherent data to specialists. The paper provides a review of online resources and methods used by Vigibase — global database of adverse drug reactions — that make it

possible to search and analyse the data statistically. It describes the functions of the national monitoring centres located in different regions, and their interaction with the WHO. The dissemination of objective and reliable medical information throughout the world, promotion of pharmacovigilance as a science, creation of international partnerships and pooling of expertise from different countries allow for a significant improvement in the safety of pharmacotherapy.

**Key words:** drug safety monitoring; adverse drug reactions; pharmacovigilance; World Health Organization; VigiBase

**For citation:** Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, Snegireva II, Kutekhova GV, Zatolochina KE, Velts NYu, Kaperko DA, Olefir YuV. International drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):120–126. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>

\*Corresponding author: Aleksander S. Kazakov; KazakovAS@expmed.ru

В 60-е годы XX века вследствие недостатка информации о безопасности нового препарата талидомид произошли одна из крупнейших медицинских катастроф и последующее переосмысление отношения общества и специалистов здравоохранения к значимости нежелательных реакций при применении лекарственных средств. В 1962 г. на 15-й Всемирной ассамблее здравоохранения на основе докладов национальных учреждений было внесено предложение о создании международной системы мониторинга неблагоприятных последствий применения лекарственных средств в целях предотвращения повторения подобных трагедий. В 1968 г. в ходе 21-й Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции 16.36 содержался призыв к систематическому сбору информации о серьезных нежелательных реакциях на лекарственные средства в ходе их разработки и особенно после того, как лекарственные средства становились доступны для применения в широкой клинической практике<sup>1</sup>. Этот призыв привел к тому, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала формирование и утверждение программы международного мониторинга лекарственных средств [1].

Цель работы — обзор системы функционирования международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств.

Основные задачи программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств заключаются в улучшении качества лечения пациентов и повышении безопасности фармакотерапии, поддержке программ общественного здравоохранения путем предоставления надежной, сбалансированной информации для эффективной оценки соотношения пользы и риска применения лекарственных средств. После реализации экспериментального проекта в США в 1971 г. в штаб-квартире ВОЗ в Женеве была создана международная база данных о нежелательных ре-

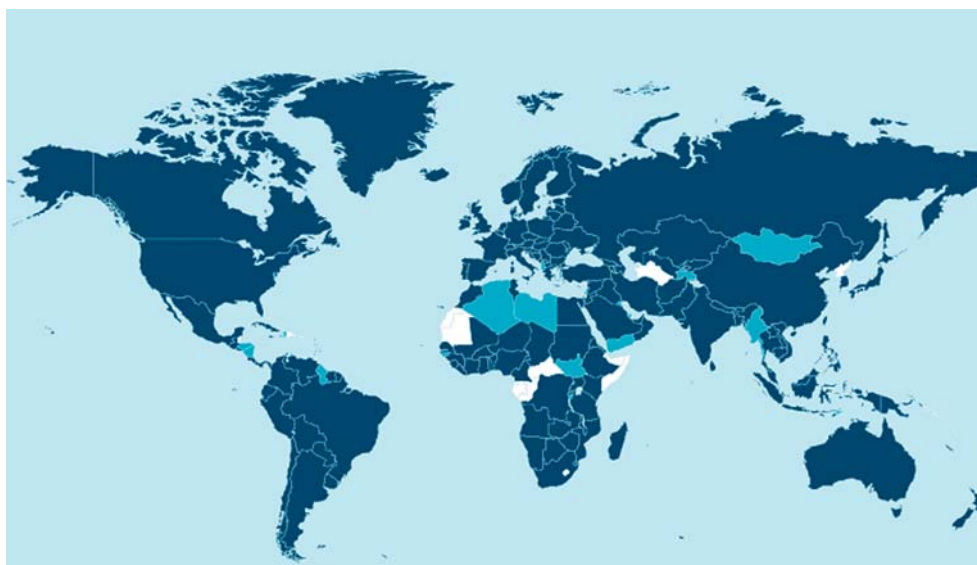
акциях [1]. В 1978 г. эта база данных, ныне известная как VigiBase, была переведена в Уппсалу<sup>2</sup> (Швеция). Участники программы регулярно отправляют в VigiBase сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях (Individual Case Safety Reports, ICSRs), связанных с применением лекарственных препаратов. Изначально в данной программе участвовало всего 10 стран (Австралия, Канада, Чехословакия, ФРГ, Ирландия, Нидерланды, Новая Зеландия, Швеция, Великобритания, США). В настоящее время полноценными участниками программы международного мониторинга безопасности лекарственных средств являются 136 стран и 29 ассоциированных стран-участниц (рис. 1).

В рамках программы мониторинга безопасности лекарственных средств ВОЗ стремится содействовать их безопасному использованию на национальном уровне:

- оказывает помощь при разработке правил, норм, стандартов и руководящих принципов фармаконадзора, уделяя особое внимание национальным особенностям каждой страны;
- предоставляет государствам-членам международной программы платформы для организации сотрудничества по вопросам фармаконадзора;
- участвует в собраниях Глобального консультативного комитета по безопасности лекарственных средств для унификации стратегических и методологических разработок в области фармаконадзора;
- передает нормативные решения и сигналы о безопасности лекарственных средств на глобальном уровне;
- содействует интеграции фармаконадзора в программы общественного здравоохранения (например, программы лечения туберкулеза, ВИЧ-инфекции и малярии);
- поддерживает проведение учебных курсов и мероприятий по фармаконадзору, повышая рас-

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/ru/about/governance/world-health-assembly>

<sup>2</sup> Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org>



**Рис. 1.** Участники программы международного мониторинга безопасности лекарственных средств<sup>3</sup>  
**Fig. 1.** Members of the WHO Programme for International Drug Safety Monitoring<sup>3</sup>

*Примечание. Черный цвет — полноценные участники программы; серый цвет — ассоциированные страны-участницы; белый цвет — страны, не участвующие в программе.*

*Note. Black — official member countries; gray — associate member countries; white — countries that are not members of the WHO Programme.*

пространение и интеграцию информации о безопасности лекарственных средств среди населения различных стран мира<sup>4</sup> [1].

Одной из целей программы ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств является раннее выявление проблем, не идентифицированных в ходе клинических исследований и известных как сигналы. В 2011 г. Консультативный комитет ВОЗ по безопасности лекарственных средств (WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products, ACSoMP) рекомендовал сделать информацию о сигналах публичной. С 2012 г. сообщения о сигналах публикуются в бюллетене ВОЗ Pharmaceuticals Newsletter. Бюллетень выпускается раз в два месяца и содержит разделы, касающиеся вопросов регулирования обращения лекарственных средств, безопасности лекарственных средств и их компонентов, и отдельный раздел — «Сигналы».

Сотрудничающим с ВОЗ центром по международному мониторингу безопасности лекарственных средств является Уппсальский центр мониторинга<sup>5</sup> (Uppsala Monitoring Centre, UMC), который отвечает за управление техническими и научными аспектами программы. Эта деятельность осуществляется в соответствии с политикой

ВОЗ, в тесном взаимодействии со штаб-квартирой в Женеве, и включает в себя сбор, оценку, кодирование, структурирование и передачу в VigiBase информации от стран — участников программы об эффективности, неэффективности и рисках применения лекарственных средств. Одна из основных функций центра — проведение скрининга и анализа международных данных о нежелательных реакциях при использовании лекарственных средств с целью наиболее раннего выявления сигналов об их безопасности. UMC также предоставляет пользователям VigiBase специализированные инструменты для ввода и управления данными (VigiFlow<sup>6</sup>), поиска и анализа информации (VigiLyze<sup>7</sup>) и др.

UMC получает сводные отчеты о подозреваемых нежелательных реакциях на зарегистрированные лекарственные препараты (включая вакцины) из более чем 130 национальных центров фармаконадзора стран, участвующих в Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Ежеквартальный анализ данных VigiBase осуществляется с целью поиска сигналов о безопасности лекарственных средств.

Информацию о возможной причинно-следственной связи «лекарственное средство — нежела-

<sup>3</sup> Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>

<sup>4</sup> World Health Organization (WHO). <https://www.who.int>

<sup>5</sup> WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. <https://www.who-umc.org/>

<sup>6</sup> VigiFlow. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

<sup>7</sup> VigiLyze™ — UMC Data mining. <https://www.vigilyze.who-umc.org>

тельная лекарственная реакция», определенную как сигнал, следует рассматривать как гипотезу о возможной проблеме по безопасности лекарственных средств, так как ранние сигналы могут быть слишком неопределенными и предварительными по существу, а их оценка может существенно измениться с течением времени, когда будет собрано больше данных. Сигнал может быть усилен путем объединения сообщений и опыта разных стран, поэтому международное сотрудничество имеет большое значение [2–4].

В дополнение к УМС (Швеция) в мире существует еще четыре сотрудничающих центра ВОЗ<sup>8</sup> — в Марокко, Нидерландах, Норвегии и Индии, работающих в области фармаконадзора, каждый из которых специализируется на определенных проблемах международного мониторинга безопасности лекарственных средств.

Рабатский сотрудничающий центр ВОЗ по совершенствованию практики фармаконадзора (Марокко) с 2011 г. содействует повышению безопасности фармакотерапии в регионе Восточного Средиземноморья, франкоязычных и арабских странах, участвует в проектах по интеграции систем отчетности о безопасности пациентов в различных медицинских учреждениях и фармаконадзора в программах общественного здравоохранения (например, программа по лечению туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью). Центр оказывает ВОЗ поддержку в разработке руководящих принципов, инструментов и методов фармаконадзора для выявления и сведения к минимуму ошибок в применении лекарственных средств. Центр также проводит анализ состояния и оценку эффективности и развития системы фармаконадзора в Африке<sup>9</sup>.

Нидерландский сотрудничающий центр ВОЗ по фармаконадзору с 2013 г. специализируется на обработке и научной оценке спонтанных сообщений, полученных от пациентов. Роль данного центра заключается в оказании помощи ВОЗ в обучении стран-участниц методам стимулирования спонтанного репортирования и управления спонтанными сообщениями, отправленными пациентами. В сотрудничестве с Университетом Гронингена Нидерландский сотрудничающий центр проводит исследования для глобального фарма-

конадзора, направленные на изучение значимости и ценности информации, получаемой из спонтанных сообщений от пациентов. Кроме того, центр содействует развитию фармаконадзора как дисциплины в колледжах и университетах, разрабатывая и поддерживая учебную программу по фармаконадзору для студентов медицинских, фармацевтических и парамедицинских факультетов<sup>10</sup>.

Норвежский сотрудничающий центр ВОЗ по статистической методологии лекарственных средств был создан в 1982 г. в Осло при кафедре фармакоэпидемиологии Норвежского института общественного здравоохранения при финансовой поддержке правительства Норвегии. Основными направлениями деятельности центра являются разработка и ведение классификации анатомо-терапевтических химических веществ (АТХ) и системы установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD)<sup>11</sup>.

Индийский сотрудничающий центр ВОЗ в 2017 г. был назначен в качестве специализированного центра по программам общественного здравоохранения и регуляторных служб<sup>12</sup>.

С 1960-х годов в VigiBase поступают спонтанные сообщения и другие виды отчетов о безопасности лекарственных средств от стран — участников международной программы мониторинга безопасности лекарственных средств. По состоянию на август 2019 г. VigiBase содержала 20,7 млн сообщений (рис. 2), включая большую часть информации из других крупных баз данных Европейского союза, Китая и США (рис. 3).

УМС предоставляет специалистам различные онлайн-ресурсы, обеспечивающие быстрый и подробный обзор данных VigiBase с возможностями осуществления поиска статистической информации о нежелательных реакциях и ее анализа.

Одним из инструментов, который удобно использовать для получения глобального, регионального или национального обзора нежелательных реакций, является VigiLyze. Этот инструмент позволяет отслеживать международные данные о безопасности лекарственных средств и осуществлять поиск информации, подтверждающей данные спонтанных сообщений в своей стране. С помощью VigiLyze можно сравнить международные данные спонтанных сообщений с националь-

<sup>8</sup> <https://www.who.int/ru/about/who-we-are/structure/collaborating-centres>

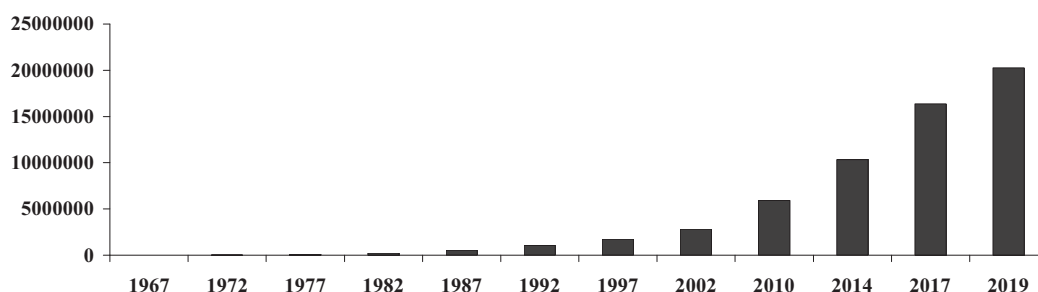
<sup>9</sup> WHO Collaborating Centre for Strengthening Pharmacovigilance Practice. <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-maroc/en/>

<sup>10</sup> WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Education and Patient Reporting. <https://www.lareb.nl>  
<https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-netherlands/en/>

<sup>11</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <https://www.whocc.no>  
<https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-norwegian/en/>

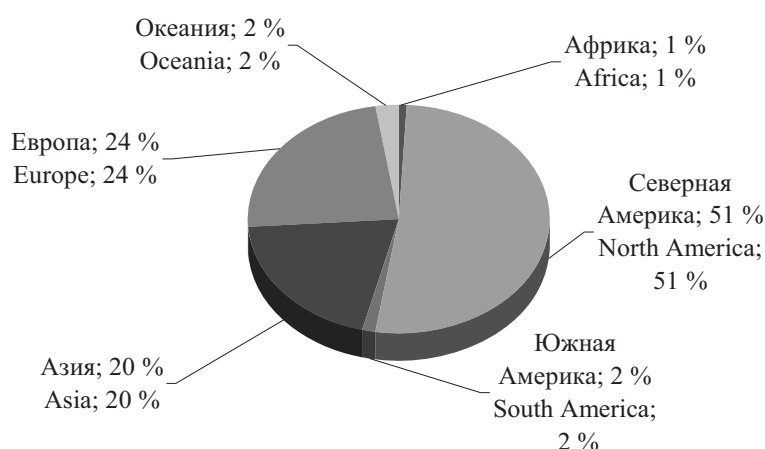
<sup>12</sup> WHO-Collaborating Centre for Pharmacovigilance in public health programmes and regulatory services. [https://ipc.gov.in/PvPI/pv\\_home.html](https://ipc.gov.in/PvPI/pv_home.html)

<http://www.whogis.com/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-india/en/>



**Рис. 2.** Динамика поступления спонтанных сообщений в Vigibase (по годам)

**Fig. 2.** Changes in the numbers of individual case safety reports (ICSRs) submitted to Vigibase (by years)



**Рис. 3.** Доля спонтанных сообщений в Vigibase (по регионам)

**Fig. 3.** Share of individual case safety reports (ICSRs) in Vigibase (by regions)

ными и получить доступ к информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства, которых еще нет на национальном рынке<sup>13</sup>.

Для анализа большого количества информации, содержащегося в Vigibase, используются различные алгоритмы и методы, такие как vigiGrade, vigiRank, vigiMatch и некоторые другие<sup>14</sup>.

Метод vigiGrade представляет собой многомерный способ оценки объема, качества и полноты информации, содержащейся в полученных спонтанных сообщениях. Каждый параметр оценивается по определенной шкале, затем баллы складываются в итоговую оценку для всего сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях. Максимальный балл составляет 1,0. Информация, представляемая в Vigibase Российской Федерацией, всегда высоко оценивается УМС — от 0,9 до 1,0.

Использование метода оценки полученных спонтанных сообщений — не только часть взаимодействия сотрудничающего центра ВОЗ со странами-участниками, но и показатель «истинного» сигнала, поэтому vigiGrade явля-

ется одним из параметров, включенных в метод vigiRank, используемый УМС при обнаружении сигналов.

Метод vigiMatch используется в УМС с 2014 г. для выявления дубликатов при обнаружении сигналов. Метод vigiRank представляет собой прогностическую модель, которая ранжирует сигналы в соответствии с несколькими аспектами в зависимости от силы доказательности (диспропорциональность, давность информации, оценка полноты vigiGrade, географическое распространение нежелательной реакции и число нарративов в полученных сообщениях). С 2014 г. vigiRank успешно применяется УМС для обнаружения сигналов в Vigibase<sup>15</sup>.

Для того чтобы получить достоверную и всеобъемлющую картину рисков, связанных с применением лекарственных средств, недостаточно только спонтанных сообщений; необходимы и другие методы контроля безопасности. Прямое репортирование от пациентов было создано во многих странах и признано ценным дополнительным источником информации о безопасности лекарственных пре-

<sup>13</sup> VigiLyze™ — UMC Data mining. <https://www.vigilyze.who-umc.org>

<sup>14</sup> <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/vigimethods/>

<sup>15</sup> Там же.

паратов. Во многих странах органами здравоохранения, учеными, практикующими врачами и производителями лекарственных средств изучаются и разрабатываются алгоритмы оценки сообщений о нежелательных реакциях [5, 6].

Международные центры фармаконадзора, включая УМС, пропагандируют идею информирования пациентов об их активной роли в фармаконадзоре, а приоритетной задачей последних лет является мотивация пациентов сообщать о нежелательных реакциях при фармакотерапии своим лечащим врачам или непосредственно в местные или национальные центры фармаконадзора<sup>16</sup>. Новые современные электронные методы репортирования, например онлайн-приложения или мобильные приложения, обогащают, упрощают и расширяют возможности обмена и получения важной доступной информации по безопасности лекарственных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная задача международной системы мониторинга неблагоприятных последствий применения лекарственных средств заключается в повышении безопасности фармакотерапии для

пациентов посредством эффективной глобальной практики фармаконадзора.

Распространение независимой и достоверной медицинской информации по всему миру, изучение пользы и риска применения лекарственных средств, продвижение фармаконадзора как науки, внедрение данных о безопасности лекарственных средств в повседневную клиническую практику, создание международных партнерств и объединение опыта специалистов из разных стран, развитие коммуникационного потенциала, а также международное взаимодействие между регуляторными органами различных стран, обеспечиваемое УМС, будут способствовать значительному улучшению качества лечения пациентов и повышению безопасности фармакотерапии.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Drugs. Adverse drug reactions and safety control*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
2. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(3):45–8. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Yefremova TA. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(3):45–8 (In Russ.)]
3. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озеретковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(4):27–31. [Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of develop-
- ment. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(4):27–31 (In Russ.)]
4. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рычikhина ЕМ, Лепяхин ВК, Романов БК и др. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(1):20–6. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Rychikhina EM, Lepakhin VK, Romanov BK, et al. Improving the system of evaluating drug safety information in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(1):20–6 (In Russ.)]
5. Härmark L, Raine J, Leufkens H, Edwards IR, Moretti U, Sarinic VM, Kant A. Patient-reported safety information: a renaissance of pharmacovigilance? *Drug Saf*. 2016;39(10):883–90. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0441-x>
6. Rolfes L, Hunsel F, Linden L, Taxis K, Puijtenbroek E. The quality of clinical information in adverse drug reaction reports by patients and healthcare professionals: a retrospective comparative analysis. *Drug Saf*. 2017;40(7):607–14. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0530-5>

<sup>16</sup> Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/specialist-centres/>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Казаков Александр Сергеевич**, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Шубникова Елена Владимировна**, канд. мед. наук. *Elena V. Shubnikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

**Дармостукова Мария Андреевна**. *Maria A. Darmostukova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

**Снегирева Ирина Илларионовна**, канд. мед. наук. *Irina I. Snegireva*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

**Кутехова Галина Викторовна**. *Galina V. Kutekhova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

**Затолочина Карина Эдуардовна**, канд. мед. наук. *Karina E. Zatolochina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0925-0623>

**Вельц Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>.

**Каперко Дмитрий Алексеевич**. *Dmitry A. Kapenko*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

**Олефир Юрий Витальевич**, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

*Статья поступила 20.06.2019*

*После доработки 13.08.2019*

*Принята к печати 19.08.2019*

*Article was received 20 June 2019*

*Revised 13 August 2019*

*Accepted for publication 19 August 2019*