

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

* Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина, Г. В. Кутехова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме. Статья посвящена проблемам безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Проведен анализ 3963 спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных (АИС Росздравнадзора) за период с 07.12.2008 по 31.08.2017, с целью выявления информации о нежелательных реакциях, возникавших при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По анализируемым сообщениям наиболее часто нежелательные реакции регистрировались на препараты ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, ибупрофена, кеторолака. Всего было зарегистрировано 6257 нежелательных реакций. Наибольший удельный вес среди всех случаев нежелательных реакций составили нарушения со стороны иммунной системы, со стороны кожи и подкожных тканей и со стороны желудочно-кишечного тракта. Отсутствие терапевтической эффективности применения лекарственного средства была зарегистрировано в 280 случаях. Наиболее часто отмечены такие нежелательные реакции на НПВП, как ангионевротический отек, крапивница, гастрит эрозивный, кожная сыпь, повышение артериального давления. При условии безрецептурного отпуска лекарств и самолечения медицинским работникам необходимо проводить работу с населением для формирования ответственного отношения к применению лекарственных средств, предупреждения о возможных осложнениях самолечения и состояниях, требующих обязательного обращения к врачу.

Ключевые слова: НПВП; безрецептурный отпуск; нежелательные реакции; анализ спонтанных сообщений; АИС Росздравнадзора; безопасность применения лекарственных препаратов
Для цитирования: Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Кутехова ГВ. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 11–18. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

* Контактное лицо: Вельц Наталья Юрьевна Velts@expmed.ru

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: PROBLEMS OF SAFE USE

* N. Yu. Velts, E. O. Zhuravleva, T. M. Bukatina, G. V. Kutekhova

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The article is devoted to the problems of safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The analysis of 3,963 spontaneous reports to the Russian database for the period from December 7, 2008 to August 31, 2017, with the aim of identifying information on adverse reactions that have occurred during the application of NSAIDs is presented. Most often unwanted reactions were registered for preparations of acetylsalicylic acid, diclofenac, ibuprofen, ketorolac. A total of 6,257 adverse reactions were recorded. The greatest specific weight among all cases of undesirable reactions were disorders of the immune system, skin, subcutaneous tissues and gastrointestinal tract. The lack of therapeutic effectiveness of drugs was recorded in 280 cases. Most often, such ADR on NSAIDs were angioedema, urticaria, erosive gastritis, skin rash, increased blood pressure. In case of using of the over-the-counter drugs and self-medication it is necessary to work with the population to form a responsible attitude to the use of medicines, warn of possible complications of self-medication and conditions requiring compulsory medical attention.

Key words: NSAIDs; over-the-counter drugs; undesirable reactions; analysis of spontaneous reports; AIS Roszdravnadzor; safety of drug use

For citation: Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(1): 11–18. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

*Contact person: Velts Natalia Yu. Velts@expmed.ru

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются вторыми по объемам применения после антибиотиков. Более 30 миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40 % — это пациенты в возрасте старше 60 лет [1, 2].

Первый представитель НПВП появился на фармакологическом рынке в конце XIX в., и в настоящее время данная группа препаратов является лидером среди ненаркотических анальгетиков [3, 4].

Известно, что основным элементом механизма действия НПВП является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназа (ЦОГ). Установлено, что существуют как минимум два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВП. ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирующих синтез факторов, обеспечивающих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, агрегацию тромбоцитов и почечный кровоток, а ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. При этом активность ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а экспрессируется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию [5].

Сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действия, удобство использования, обусловленное разнообразием лекарственных форм, и доступность препаратов в аптечной сети определили большую популярность НПВП среди населения [6, 7].

Значительная доля НПВП доступна без рецепта. Этот фактор во многом определяет дополнительные требования к безопасности препаратов. Доступность НПВП определяет высокий уровень внимания к интегративным показателям нежелательных реакций при использовании этой фармакологической группы [8].

Целью нашего исследования стал анализ информации о нежелательных реакциях (НР), развившихся при применении НПВП, которая поступила в российскую базу спонтанных сообщений АИС Росздравнадзора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших

в базу АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» в период с 07.12.2008 по 31.08.2017.

За указанный период в российскую базу поступило 3963 сообщения о нежелательных реакциях, возникших при применении НПВП, что составляет 2,82 % от всех сообщений, поступивших за этот период в указанную базу. Критерием включения в исследование являлось наличие в сообщениях информации о применении нестероидных противовоспалительных препаратов, повлекшем в последующем развитие нежелательной(-ых) реакции(-й) (НР).

Нами не учитывались дублирующие сообщения, невалидные сообщения, а также сообщения с применением комбинированных препаратов, в состав которых входил НПВП [9, 10].

Степень серьезности НР на ЛС определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [11].

При анализе клинической картины применялась классификация НР на ЛС в соответствии с классификатором поражений органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности — MedDRA® [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что в сообщениях, содержащих информацию о НПВП, присутствовали препараты с 12 МНН: ацетилсалициловая кислота, бензидамин, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб.

Количество торговых наименований по отдельным препаратам варьировалось от 13 до 1 (табл. 1).

Наиболее часто нежелательные реакции регистрировались на препараты ацетилсалициловой кислоты (21,62 %), диклофенака (18,55 %), ибупрофена (13,55 %), кеторолака (11,56 %).

Необходимо отметить, что некоторые препараты ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, ибупрофена, на которые было получено наибольшее количество сообщений о НР, могут отпускаться без рецепта. Безопасность их применения является важной современной задачей.

Таблица 1. Количество торговых наименований НПВП

МНН	Количество торговых наименований
Диклофенак	13
Кетопрофен	12
Ацетилсалициловая кислота	11
Ибупрофен	11
Мелоксикам	11
Кеторолак	5
Нимесулид	5
Диацереин	4
Индометацин	3
Декскетопрофен	2
Бензидамин	2
Эторикоксиб	1
Всего:	80

Подробная информация по количеству сообщений по каждому МНН представлена в табл. 2.

Таблица 2. Количество сообщений в базе за исследуемый период

МНН	Количество сообщений	%
Ацетилсалициловая кислота	857	21,62
Диклофенак	735	18,55
Ибупрофен	537	13,55
Кеторолак	458	11,56
Кетопрофен	358	9,03
Мелоксикам	334	8,43
Нимесулид	315	7,95
Эторикоксиб	166	4,19
Индометацин	101	2,55
Декскетопрофен	59	1,49
Бензидамин	37	0,93
Диацереин	6	0,15
Всего:	3963	100

Оценить истинную частоту нежелательных реакций не представляется возможным, так как нет информации об объемах потребления.

Всего было зарегистрировано 6257 нежелательных реакций. Они были распределены по 22 системно-органным классам согласно

классификации MedDRA и отдельно — случаи недостаточного терапевтического действия лекарственных средств (ЛС) (рис. 1). Наибольший удельный вес среди всех случаев нежелательных реакций составили нарушения со стороны иммунной системы (29,25 %), со стороны кожи и подкожных тканей (20,60 %) и со стороны желудочно-кишечного тракта (14,53 %).

Результаты представлены в табл. 3.

Отсутствие терапевтической эффективности применения лекарственного средства было зарегистрировано в 280 случаях: диклофенак — 59 случаев, эторикоксиб — 52, мелоксикам — 42, кетопрофен — 35, ибупрофен — 29, нимесулид — 21, кеторолак — 15, ацетилсалициловая кислота — 9, индометацин — 9, декскетопрофен — 7, бензидамин — 2 случая. На диацереин случаев неэффективности отмечено не было.

Наибольшее число НР было зарегистрировано у лекарственных препаратов, содержащих диклофенак, меньшее — диацереин (табл. 4).

Анализ НР показал, что наиболее часто при применении НПВП развивались нарушения иммунной системы, которые носили схожий характер и проявлялись в форме кожной сыпи, ангионевротического отека, в том числе отека гортани.

Наиболее часто были отмечены нарушения со стороны иммунной системы у диацереина (55 %) и бензидамина (44 %), меньше всего — общие расстройства и нарушения в месте введения у кетопрофена (9 %) и мелоксикама (9 %) (табл. 5).

В системе АИС Росздравнадзора наиболее часто отмечены такие НР на НПВП, как ангионевротический отек, крапивница, гастрит эрозивный, кожная сыпь, повышение артериального давления (АД). Также были отмечены отсутствие терапевтической эффективности ЛС.

Наиболее часто был выявлен ангионевротический отек у диацереина (27,27 %) и бензидамина (22,58 %), меньше всего — повышение АД у эторикоксиба (6,17 %) (табл. 6).

Установлено, что из всех зарегистрированных в национальной базе сообщений о развитии НР при применении НПВП за указанный период в 47 случаях исходом стала смерть, из них 38 сообщений с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (БСД ПСС) «ЛС–SUSAR».

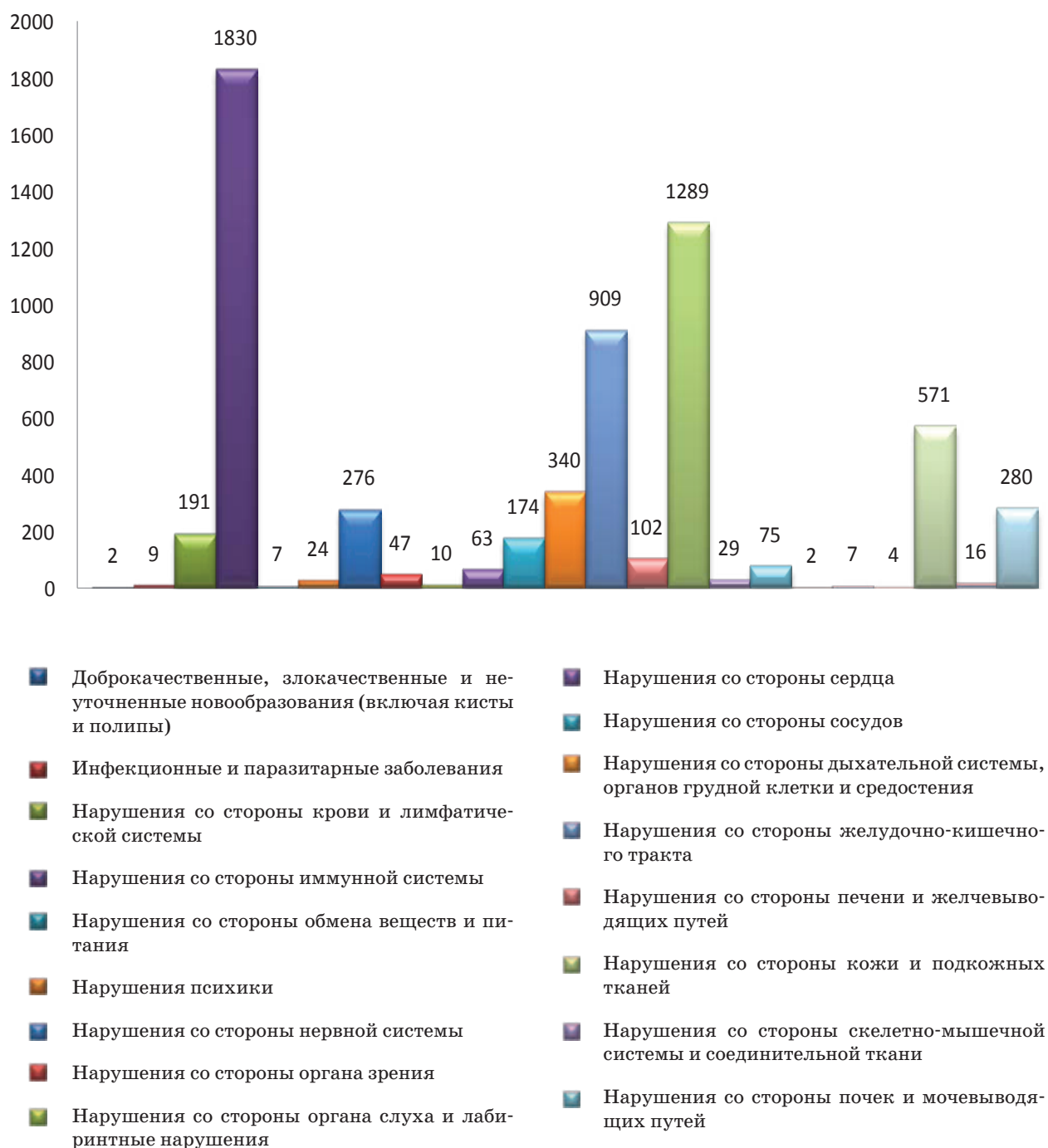


Рис. 1. Количество случаев НР, зарегистрированных в базе АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» в период с 07.12.2008 по 31.08.2017

Таблица 3. Количество сообщений по системно-органным классам

Системно-органный класс (MedDRA)	Количество сообщений	%
Нарушения со стороны иммунной системы	1830	29,25
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1289	20,60
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	909	14,53
Общие расстройства и нарушения в месте введения	571	9,13
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	340	5,44
Нарушения со стороны нервной системы	276	4,41
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	191	3,05
Нарушения со стороны сосудов	174	2,78
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	102	1,63
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	75	1,20
Нарушения со стороны сердца	63	1,01
Нарушения со стороны органа зрения	47	0,75
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	29	0,46
Нарушения психики	24	0,38
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	16	0,26
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	10	0,16
Инфекционные и паразитарные заболевания	9	0,14
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	7	0,11
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	7	0,11
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	4	0,06
Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния	2	0,03
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	2	0,03
Отсутствие терапевтической эффективности	280	4,48
Всего:	6257	100

Таблица 4. Количество нежелательных реакций на НПВП в базе АИС Росздравнадзора

МНН	Количество НР	%
Диклофенак	1238	19,78
Ацетилсалициловая кислота	1004	16,05
Кеторолак	862	13,78
Ибупрофен	846	13,52
Кетопрофен	597	9,54
Мелоксикам	563	9,00
Нимесулид	534	8,53
Эторикоксиб	227	3,63
Индометацин	192	3,07
Декскетопрофен	121	1,93
Бензидамин	62	0,99
Диацереин	11	0,18
Всего:	6257	100

Таблица 5. Количество наиболее часто встречаемых нежелательных реакций по системам (%)

НПВП	Нарушения со стороны				
	иммунной системы	желудочно-кишечного тракта	кожи и под-кожных тканей	дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	общие расстройства и нарушения в месте введения
Ацетилсалициловая кислота	26	23	13		
Бензидамин	44		23	18	
Декскетопрофен	30	13	19		11
Диацереин	55		27		
Диклофенак	27	12	19		17
Ибупрофен	35		35		
Индометацин	18	15	27		10
Кетопрофен	26	17	28		9
Кеторолак	34	10	20	10	
Мелоксикам	26	23	14		9
Нимесулид	34	15	20		
Эторикоксиб	19	15			

Таблица 6. Количество наиболее часто встречаемых нежелательных реакций (%)

ЛС	Наиболее часто встречающиеся НР					Отсутствие терапевтической эффективности
	ангионевротический отек	крапивница	гастрит эрозийный	кожная сыпь	повышение АД	
Ацетилсалициловая кислота	8,06	10,46	6,78			
Бензидамин	22,58			8,06		
Декскетопрофен	9,92	6,61				5,79
Диацереин	27,27	27,27				
Диклофенак	12,12	9,53				4,76
Ибупрофен	15,48	138		8,04		
Индометацин	10,42	5,73				4,69
Кетопрофен	13,23	10,05				5,86
Кеторолак	15,19	10,55				
Мелоксикам	14,56	8,53	8,35			
Нимесулид	17,98	14,04				
Эторикоксиб	13,66				6,17	22,91

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Пациентка С.К., 7 лет. Поступила в отделение анестезиологии и реанимации детской больницы с диагнозом: синдром Рея, отек мозга.

Из анамнеза известно, что у девочки начался подъем температуры, кашель. Бабушка лечила самостоятельно по 1 таблетке ацетилсалициловой кислоты 3 раза в день, парацетамола по 1 таблетке 3 раза в день. Дополнительно девочка сама пила ацетил-

салициловую кислоту, считая таблетки витаминами (запись в истории болезни). Через 2 дня произошло ухудшение состояния, многократная рвота. Доставлена в клинику с нарушением сознания, дыхания, многократной рвотой, с кровью в моче. Интубирована, переведена на ИВЛ терапию, начат форсированный диурез, введение АЦЦ в 150 мг/кг, очистительная клизма, промывание желудка. Проводилось симптоматическое лечение. Состояние прогрессивно

продолжало ухудшаться: нарастание комы до 3-й степени, развитие гипостатической пневмонии, флегмона правой кисти, нестабильность гемодинамики, нарастание кислородной недостаточности. На 6-й день на фоне нарастания сердечно-сосудистой недостаточности произошла остановка сердца. Реанимационные мероприятия без положительного эффекта, констатирована смерть.

Пациент Г.А., 3 года. Поступил в отделение анестезиологии и реанимации детской больницы с диагнозом: отек мозга.

Из анамнеза известно, что ребенок заболел остро с повышением температуры до 39–40 °С. Мать самостоятельно давала мальчику ацетилсалициловую кислоту по 1/2 таблетки от взрослой дозы, при этом не может указать точную суточную дозу (через каждые два-три часа в течение суток). Через 3 дня ребенок стал заторможенным, отмечались кратковременные потери сознания. Впервые обратились к врачу на 4-й день, ребенок был осмотрен и транспортирован в стационар с явлениями токсикоза и отека мозга. На момент поступления диурез был сохранен. На фоне проводимых реанимационных мероприятий на 5-й день больной умер. При патологоанатомическом вскрытии были выявлены признаки острых токсико-дистрофические изменений гепатоцитов, отек мозга.

Приведенные выше истории болезни представлены в данной статье с целью подчеркнуть ситуацию, когда отпускаемый безрецептурно препарат строго противопоказан детям и может вызвать потенциально опасные для жизни осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты довольно часто могут вызывать серьезные нежелательные реакции, особенно при условии безрецептурного отпуска этих ЛС.

Медицинским работникам необходимо проводить работу с населением для формирования ответственного отношения к применению лекарственных средств, предупреждения о возможных осложнениях самолечения и состояниях, требующих обязательного обращения к врачу.

Таким образом, корректная оценка факторов риска возникновения побочных эффектов, грамотное назначение и применение НПВП, позволяют существенно увеличить безопасность симптоматического лечения

многих широко распространенных заболеваний человека.

Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амелин АВ, Волчков ВА, Дмитриев ВА и др. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. ЮД Игнатова, ВГ Кукеса, ВИ Мазурова. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. [Amelin AV, Volchikov VA, Dmitriev VA, et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ed. YuD Ignatova, VG Kukesa, VI Mazurov. Moscow: GEOTAR Media; 2010. (In Russ.)]
2. Фокина НМ, Дудник ЕН. НПВП: системное и локальное применение (выбор специалиста). Русский медицинский журнал 2013; 6: 320–321. [Fokina NM, Dudnik EN. NSAIDs: systemic and local application (specialist choice). Russian Medical Journal 2013; 6: 320–321. (In Russ.)]
3. Каратеев АЕ. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. Русский медицинский журнал 2015; 7: 392–398. [Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method of increasing their safety and ease of use. Russian Medical Journal 2015; 7: 392–398. (In Russ.)]
4. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Краткий курс истории НПВП. Научно-практическая ревматология 2012; 50(3): 101–116. [Karateev AE, Uspensky YP, Pakhomova IG, Nasonov EL. A concise course of the history of NSAIDs. Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(3): 101–116. (In Russ.)]
5. Фармакология / под ред. РН Аляутдина. М.: ГЭОТАР Медиа; 2004. [Pharmacology. Ed. RN Alautdin. Moscow: GEOTAR Media; 2004. (In Russ.)]
6. Каратеев АЕ. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? Русский медицинский журнал 2013; 13: 673–680. [Karateev AE. What is better for the prevention of NSAIDs-gastropathy: coxibs or a combination of «traditional» NSAIDs and gastroprotector? Russian Medical Journal 2013; 13: 673–680. (In Russ.)]
7. Шварц ГЯ. Фармакогенетические особенности метаболизма современных НПВП и риск гастротоксических осложнений. Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия 2010; 1(1): 65–70. [Schwartz GYa. Pharmacogenetic features of the metabolism of modern NSAIDs and the risk of gastro-toxic complications. Medicines: applied pharmacology and personalized pharmacotherapy 2010; 1(1): 65–70. (In Russ.)]
8. Красных ЛМ, Смирнов ВВ, Василенко ГФ, Горошко ОА, Егоренков ЕА, Зозина ВИ. Разли-

- чия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 117–121. [Krasnykh LM, Smirnov VV, Vasilenko GF, Goroshko OA, Egorenkov EA, Zozina VI. Differences in the pharmacokinetics of ibuprofen in mono- and multi-component drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 117–121. (In Russ.)]
9. Казаков АС, Затолочина КЭ, Романов БК, Букатина ТМ, Вельц НЮ. Система управления рисками — важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 1: 21–27. [Kazakov AS, Zatolochina KE, Romanov BK, Bukatina TM, Velts NYu. The risk management system is an important part of the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Rules. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2016; 1: 21–27. (In Russ.)]
10. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2(3): 28–30. [Romanov BK, Tоропова II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2(3): 28–30. (In Russ.)]
11. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Интернет]. 2017 (дата обращения: 04.12.2017). Доступно на: <https://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> [Federal Law of April 12, 2010 No 61-FZ «On the circulation of medicine» [Internet]. 2017 (cited 04 December 2017). Available from: <https://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html/> (In Russ.)]
12. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). Москва: 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow: 2017. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик научно-методического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник научно-аналитического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик научно-методического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Кутехова Галина Викторовна. аналитик 1 категории научно-аналитического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Статья поступила 07.12.2017

Article was received 7 December 2017

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Velts Natalia Yu. Senior Analyst of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

Zhuravleva Eugenia O. Head of the Department of Science and Analysis Department of the DEMPS

Bukatina Tatyana M. Senior Analyst of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

Kutekhova Galina V. Analyst of the 1st category of the Department of Science and Analysis Department of the DEMPS

Принята к печати 22.01.2018

Accepted for publication 22 January 2018