

Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких

В.В.Архипов, Д.Е.Архипова, Н.Б.Лазарева

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Целью настоящего обзора является ознакомление с техническими характеристиками и возможностями ингаляторов для терапии хронической обструктивной болезни легких, которые появились в последние годы. Подробно рассмотрены такие устройства, как Бризхалер, Эллипта, Джентуэйр, Некстхалер и Респимат.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, порошковые ингаляторы, Респимат.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356

Novel inhalation devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease

V.V.Arkhypov, D.E.Arkhypova, N.B.Lazareva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Summary

The aim of this review was to introduce readers to technical characteristics and advantages of recently available inhalers used for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Such inhalation devices as Breezehaler, Ellipta, Genuair, NEXThaler, and Respimat were described in details in this article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dry powder inhalers, Respimat.

В терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы появился ряд новых препаратов и их комбинаций. Существенный вклад в оптимизацию лечения этого заболевания вносят новые ингаляционные устройства.

Ингаляционная доставка препаратов у больных ХОБЛ имеет несколько проблемных аспектов, требующих технического решения. Большинство больных ХОБЛ – лица старшего возраста. Для них характерны трудности с координацией вдоха в процессе ингаляции и многочисленные ошибки как при подготовке ингалятора к работе, так и при выполнении вдоха через ингалятор. Так, например, при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) от больных требуются медленный глубокий вдох и точная координация между вдохом и активацией ингалятора [1]. В результате в 81 % случаев ингаляции с помощью ДАИ выполняются с принципиальными ошибками [2], которые отрицательно сказываются на результатах терапии [2].

При использовании капсульных порошковых ингаляторов не требуется координации вдоха с активацией ингалятора, но при этом больной должен выполнить очень глубокий вдох с большой скоростью [1]. Если это условие не соблюдается, значительная часть препарата после завершения ингаляции остается в капсуле и не попадает в дыхательные пути. Например, при ингаляции через Аэролайзер больной должен выполнить быстрый вдох общим объемом 4 л [4]. По результатам исследования

у больных ХОБЛ показано, что такие пациенты при ингаляции через Аэролайзер делают вдох средним объемом только 1,7 л, при этом только 38 % пациентов способны развить необходимую для успешной ингаляции скорость на вдохе [5]. В целом серьезные ошибки при вдохе через капсульные ингаляторы (Аэролайзер, ХандиХалер) совершают 45 % больных [2].

Для больных ХОБЛ характерна выраженная фиксированная бронхиальная обструкция и снижение дыхательных объемов. Обе эти особенности отрицательно влияют на способность препаратов проникать в нижние дыхательные пути. Технически проблему увеличения легочной депозиции можно решить, уменьшив средний размер частиц, которые создает ингалятор [6]. Этот метод обусловил создание экстрамелкодисперсных препаратов глюкокортикостероидов, которые прекрасно зарекомендовали себя в терапии бронхиальной астмы [7]. Однако в отношении бронхолитических препаратов, которые назначаются больным ХОБЛ, данная тактика неприменима. При значительном уменьшении среднего диаметра частиц бронхолитических препаратов уменьшится и доза препарата, которая осаждается в центральных дыхательных путях. А ведь именно центральные бронхи имеют наиболее выраженный мышечный слой, на который должны воздействовать ингаляционные бронхолитические препараты. В результате более мелкие частицы бронхолитического препарата уступают по своему эффекту части-

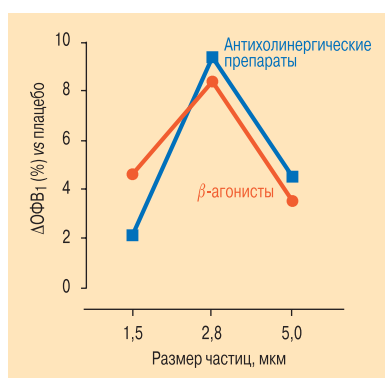


Рис. 1. Взаимосвязь размера частиц с бронхолитическим действием препарата [8]
Figure 1. Relationship between particle size and the broncholytic effect of the drug [8]

цам средних размеров (рис. 1) [8]. Таким образом, перед разработчиками встала сложная задача: увеличить легочную депозицию за счет фракции частиц средних размеров (2,0–3,5 мкм).

Практика показывает, что перечисленные задачи решаются при создании новых устройств, предназначенных в первую очередь для больных ХОБЛ. Целью настоящего обзора является ознакомление читателей с техническими характеристиками и возможностями ингаляторов, которые появились в последние годы.

Бризхалер

Устройство и принцип действия ингалятора Бризхалер аналогичны устройству Аэролайзер — это однодозный капсульный ингалятор с низким собственным сопротивлением. При этом в Бризхалере существенно улучшены характеристики частиц порошка. Так, если средний массовый аэродинамический диаметр частиц, создаваемых Аэролайзером, составляет 3,5 мкм (для формотерола [9]), то в устройстве Бризхалер продуцируются частицы диаметром от 2,8 мкм (гликопирроний [10]) до 3,2 мкм (индакатерол [11]). При этом доля частиц оптимального (< 4,7 мкм) размера достигает 40–43 %, в то время как для Аэролайзера она не превышает 26 %.

Бризхалер, так же, как и Аэролайзер, относится к устройствам с низким собственным сопротивлением. Теоретически при использовании подобных устройств для успешной ингаляции от пациента требуется большая скорость потока на вдохе — > 90 л / мин [12]. Развить такую скорость потока способны далеко не все больные ХОБЛ: объемная скорость вдоха у большинства из них находится в интервале 40–70 л / мин [5, 13]. Для Аэролайзера низкое собственное сопротивление является недостатком, т. к. в этом ингаляторе доля частиц оптимального диаметра увеличивается пропорционально скорости воздушного потока. Следовательно, у больных, не способных сделать вдох через Аэролайзер с необходимой скоростью, в легкие поступает меньшее количество препарата [14].

У Бризхалера фракция частиц оптимального размера не зависит от потока на вдохе [12], поэтому низкое сопротивление этого ингалятора не следует рассматривать в качестве недостатка. Легочная депозиция препаратов *in vitro* при использовании Бризха-

лера оценивается на уровне 31 % [10]. Применительно к ингалятору Бризхалер низкое сопротивление имеет другое следствие: не ощущая сопротивления потоку воздуха на вдохе, больные завершают вдох существенно быстрее, чем при использовании ингалятора с высоким сопротивлением (ХандиХалер). При выполнении ингаляции через Бризхалер средняя продолжительность вдоха составляет 2,2 с, тогда как при ингаляции через ХандиХалер — 4,2 с [11]. Поскольку для опорожнения капсулы требуется определенное время (до 4 с), то при слишком коротком вдохе доставленная доза препарата может снизиться [15]. Выполнение 2 последовательных вдохов и визуальный контроль за порошком, который остается в капсуле после ингаляции, могли бы гарантировать доставку полной дозы, однако далеко не все пациенты в реальной жизни точно выполняют все правила ингаляции.

К недостаткам Бризхалера, как и любого капсульного устройства, следует отнести сложность подготовки ингалятора и проведения самой ингаляции. Для успешной ингаляции через Бризхалер больной должен выполнить последовательно 21 шаг, при использовании ХандиХалера — 19 шагов [11]. Как показывают сравнительные исследования техники ингаляций, больные, которым были предложены капсульные устройства, совершают значительно больше ошибок (45 %) по сравнению с лицами, использующими резервуарные порошковые ингаляторы (15–18 %) [2]. Отсюда следует необходимость тщательного обучения пациентов и последующего повторного контроля техники ингаляций.

Эллипта

Эллипта — новый многодозный порошковый ингалятор. Обладает средненизким сопротивлением [16]. Доля частиц оптимального размера, создаваемая устройством Эллипта, не зависит от объемной скорости потока на вдохе, по этому показателю Эллипта практически не отличается от своего предшественника — устройства Мультидиск. Однако доля частиц оптимального размера у ингалятора Эллипта существенно выше, чем у Мультидиска, и составляет 30–36 % номинальной дозы [16] по сравнению с 20–25 % у Мультидиска [12].

Данный ингалятор прост в использовании, подготовка устройства к работе происходит при открытии защитной крышки мундштука. Имеется счетчик доз.

Дженуэйр

Дженуэйр — многодозный порошковый ингалятор со средненизким сопротивлением [12]. Для адекватной ингаляции требуется вдох объемом ≥ 2 л. Это несколько больше, чем для ингаляции через Мультидиск (150 мл) и Турбухалер (1 л), но значительно меньше, чем требуется для ингаляции через Аэролайзер [4, 17].

Для адекватной дезагрегации частиц в ингаляторе Дженуэйр требуется объемная скорость потока

> 45 л / мин. При большей скорости вдоха доля частиц оптимального размера увеличивается [12].

В исследованиях *in vitro* легочная депозиция после ингаляции через Джетуэйр достигает 41 % [17]. В сцинтиграфических исследованиях у больных после ингаляции через Джетуэйр легких достигает 30,1 % от доставленной дозы, 54,9 % от дозы задерживается в полости рта, 11,5 % остается в ингаляторе, а 3,4 % теряется с выдыхаемым воздухом [18].

Отличительной особенностью ингалятора является попытка обеспечить обратную связь с пациентом: при помощи изменения цвета индикатора и щелчка у больного имеется возможность убедиться в том, что ингаляция выполнена правильно. Если поток на входе не достиг оптимального значения, или больной не подготовил ингалятор к работе (требуется нажать на клавишу), изменения цвета индикатора не происходит.

Некстхалер

Некстхалер — многодозный порошковый ингалятор, обладающий средневысоким сопротивлением. Необходимое для оптимальной дезагрегации частиц давление в ингаляторе создается при объемной скорости потока 45–60 л / мин [12]. Ингалятор оснащен вихревой камерой, которая обеспечивает оптимальную дезагрегацию частиц. Доля частиц оптимального размера (< 5 мкм) в ингаляторе Некстхалер достигает 40–45 % дозы, а легочная депозиция — 40–41 % [19]. По этому параметру Некстхалер заметно превосходит большинство других порошковых ингаляторов, но уступает устройству Респимат. Доля частиц оптимального размера практически не изменяется при различных скоростях потока в диапазоне от 40 до 100 л / мин. Средний массовый аэродинамический диаметр частиц, которые продуцирует Некстхалер, составляет 1,4–1,5 мкм [20].

Поступление порошка из ингалятора регулируется автоматически: порошок начинает поступать после того, как скорость потока достигнет 35 л / мин. Весь процесс поступления препарата при скорости вдоха 40 л / мин занимает 0,35 с [21]. Таким образом, если больной по какой-либо причине делает укороченный вдох через ингалятор, это практически не влияет на доставку препарата.

Некстхалер прост в использовании, чтобы подготовить устройство к ингаляции, достаточно сдвинуть защитную крышку, прикрывающую мундштук. Имеется счетчик доз.

Респимат

Респимат — единственный жидкостный ингалятор, предложенный для терапии ХОБЛ в последние годы. В ингаляторе Респимат объединены лучшие качества ДАИ — простота, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию, а также положительные свойства небулайзера — ингалятор медленно выделяет аэрозоль, благодаря чему у больных не возникает проблем с координацией вдоха в процессе ингаляции.

В ДАИ выделение аэрозоля происходит под действием давления, которое создает внутри баллончика испаряющийся пропеллент. В среднем это давление составляет 3–5 атм. Размеры сопла, через которое препарат покидает ингалятор, должны соответствовать уровню давления: при относительно низком давлении сопло ингалятора должно быть широким, иначе жидкость будет выделяться по каплям, а образование аэрозольного облака станет невозможным. Поэтому диаметр сопла в ДАИ колеблется в пределах от 0,15 до 0,6 мм, а препарат выбрасывается из ингалятора со скоростью 10–30 м / с [22]. Двигаясь с такой скоростью, частицы по инерции сталкиваются с задней стенкой глотки, в результате чего большая часть дозы (50–80 %) осажается в ротоглотке [23], проглатывается со слюной и абсорбируется в кишечнике, вызывая нежелательные системные эффекты. Кроме того, доза препарата из ДАИ выделяется очень быстро — в среднем за 0,1–0,2 с, что создает трудности для правильной координации вдоха с нажатием [24].

В Респимате давление создает не пропеллент, а механическая пружина. Это позволяет увеличить давление до 150 атм и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м / с, а время выделения препарата увеличивается до 1,5 с [25]. Ингалятор генерирует частицы размерами 3,3–3,7 мкм, что является оптимальным для доставки бронходилататоров [8].

Двигаясь медленно, частицы аэрозоля в устройстве Респимат чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глотки, вследствие чего существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленное в дыхательные пути. Кроме того, при длительном выделении препарата недостатки в координации вдоха, которые допускают 40–50 % больных, компенсируются [25]. В результате по сравнению с ДАИ Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях (рис. 2) [26]. По сравнению с порошковыми ингаляторами, при использовании которых от больного требуется более быстрый и продолжительный вдох, Респимат не предъявляет особых требований к дыхательному маневру, который осуществляет больной. Таким образом, Респимат значительно удобнее в использовании для больных ХОБЛ по сравнению с ДАИ и порошковыми ингаляторами.

Еще одно важное преимущество устройства Респимат в том, что 55 % дозы тиотропия в нем выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции [27]. По результатам сравнительных исследований *in vitro* показано, что расчетная депозиция препарата в легких при назначении устройства Респимат (67 %) существенно выше, чем при применении ингаляторов Бризхалер (51 %), Джетуэйр (42 %) [27] и Эллипта (41–55 %) [28]. Та-

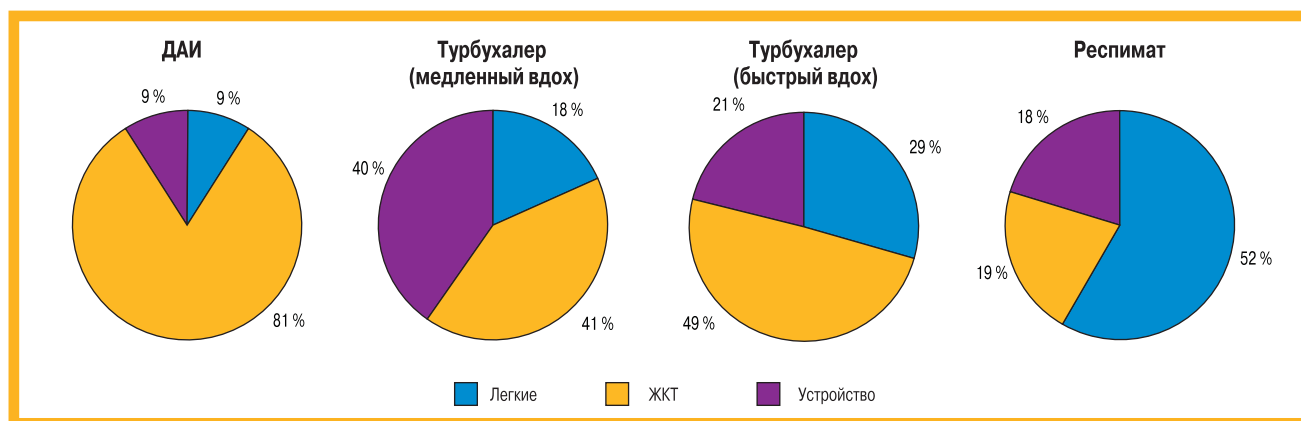


Рис. 2. Распределение препарата после ингаляции через ДАИ, Турбухалер и Респимат [27]
Figure 2. Particle distribution after inhalation via dosing aerosol inhaler, Turbuhaler and Respimat [27]

ким образом, Респимат на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути.

Благодаря высокой легочной депозиции суточная доза тиотропия в устройстве Респимат составляет всего 5 мкг (2 ингаляции по 2,5 мкг 1 раз в сутки), при этом в случае применения Спирива Респимат обеспечивается лечебный эффект, сопоставимый с назначением 18 мкг препарата через порошковый ингалятор ХандиХалер [29]. В настоящее время в виде ингалятора Респимат появился новый препарат Спиолто Респимат, представляющий собой комбинацию 2 бронходилататоров длительного действия — тиотропия и олодатерола.

Заключение

Последние годы отмечены появлением ряда новых ингаляционных устройств для больных ХОБЛ. Главной тенденцией в эволюции средств доставки стало увеличение легочной депозиции препаратов и простота подготовки устройства к ингаляции. По легочной депозиции лидирующее положение занимает Респимат. Проблема удобства использования лучше всего решена в устройствах Эллипта, Респимат и Некстхалер. Капсульные устройства также претерпели существенную эволюцию: несмотря на то, что принцип их действия не изменился, современные капсульные ингаляторы обеспечивают более высокий уровень легочной депозиции по сравнению со своими предшественниками. Появились устройства, в которых реализован принцип обратной связи с пациентом. Новые устройства, такие как Респимат, позволили снизить эффективную дозу препаратов и благодаря этому обеспечить большую безопасность терапии у больных ХОБЛ.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company are not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература / References

1. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
2. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (5): 323–328.
3. Pothirat C., Chaiwong W., Phetsuk N. et al. Evaluating inhaler use technique in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1291–1298.
4. Alaboud A., Assi K.H., and Chrystyn H. In vitro characterization of the emitted dose from the foradil Aerolizer to identify the influence of inhalation flow, inhalation volume and the number of inhalations per dose. *Respiratory Drug Delivery.* 2012; 3: 803–806.
5. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (1): 35–42.
6. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504.
7. Colice G., Martin R.J., Israel E. et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 45–54.
8. Zanen P., Go L.T., Lammers J.W. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax.* 1996; 51 (10): 977–980.
9. Criée C.P., Meyer T., Petro W. et al. In vitro comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P and formoterol ratiopharm single-dose capsule inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19 (4): 466–472.
10. Colthorpe P., Voshaarb T., Kieckbusch T. et al. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the longacting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J. Drug Ass.* 2013; 2: 11–16.
11. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 353–363.
12. Demoly P., Hagedoorn P., de Boer A.H., Frijlink H.W. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1195–1203.

13. Malmberg L.P., Ryttilä P., Happonen P., Haahela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 257–262.
14. Weuthen T., Roeder S., Brand P. et al. In vitro testing of two formoterol dry powder inhalers at different flow rates. *J. Aerosol. Med.* 2002; 15 (3): 297–303.
15. Alaboud S.S. In-vitro inhalation performance for formoterol dry powder and metered dose inhalers. University of Bradford; 2011. https://bradscholars.brad.ac.uk/bitstream/handle/10454/5686/Final_Ph.D12.4.2012pdf.pdf?sequence=1 Date last accessed: June 14, 2016.
16. Hamilton M., Leggett R., Pang C. et al. In vitro dosing performance of the ellipta dry powder inhaler using asthma and COPD patient inhalation profiles replicated with the electronic lung (eLung™). *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (6): 498–506.
17. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ inhaler and DPI aerosol deposition by combined in vitro measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery.* 2014; 2: 453–456.
18. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328.
19. Corradi M., Chrystyn H., Cosio B.G. et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2014; 11 (9): 1497–1506.
20. Scichilone N. Asthma control: the right inhaler for the right patient. *Adv. Ther.* 2015; 32 (4): 285–292.
21. Pasquali I. et al. Poster presentation at the 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 14–18, 2012; Chicago. Poster: M1150.
22. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care.* 2005; 50 (9): 1177–1790.
23. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1346–1353.
24. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–282.
25. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 930–938.
26. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 264–272.
27. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat Soft Mist inhaler and DPI aerosol deposition by combined in vitro measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery.* 2014; 2: 453–456.
28. Ciciliani A., Wachtel H., Heussel C., Langguth P. Evaluation of Respimat Soft Mist inhaler based on in vitro measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery.* 2015; 2: 357–362.
29. van Noord J.A., Cornelissen P.J., Aumann J.L. et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 22–29.

Поступила 10.06.16

УДК 616.24-036.12-085.032.23

Received January 10, 2016

UDC 616.24-036.12-085.032.23

Информация об авторах

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: arkipov@gmx.us

Архипова Дарья Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: d2414942@icloud.com

Лазарева Наталья Борисовна – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Author information

Arkipov Vladimir Vladimirovich, MD, Professor at Department of Clinical Pharmacology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: arkipov@gmx.us

Arkipova Dar'ya Evgen'evna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: d2414942@icloud.com

Lazareva Natal'ya Borisovna, MD, Professor at Department of Clinical Pharmacology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com