

В.В. Береговых, Н.В. Пятигорская, Ж.И. Аладышева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Регуляторная наука: современные тенденции в науке и образовании в области лекарственных средств

В статье рассмотрены современные тенденции в развитии новых инструментов, стандартов и подходов к оценке безопасности, эффективности, качества и действия лекарственных средств в США и странах Европейского Союза, объединяемые в настоящее время новым для Российской Федерации термином «регуляторная наука». Приведен обзор современных зарубежных образовательных программ, разработанных университетами США и стран Европейского Союза за последние 3 года с целью подготовки кадров, требуемых для применения научного подхода при регулировании лекарственных средств. Представлены основные механизмы финансирования исследований в области регуляторной науки, используемые в США.

В Российской Федерации пока такое направление науки и соответствующие исследования не проводятся, хотя потребность в них достаточно высока, так же как и необходимость в создании системы подготовки и повышения квалификации специалистов по регулированию лекарственных средств.

Ключевые слова: регуляторная наука, регулирование лекарственных средств, регулирующее воздействие, образовательные стандарты.

41

Самое большое и авторитетное агентство мира по лекарственным средствам — Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) — 24 февраля 2010 г. объявило о новой программе по улучшению регулирования своих поднадзорных объектов — Инициативе по развитию (продвижению) регуляторной науки [1]. В программном документе Инициативы под названием «Стратегический план по развитию регуляторной науки в FDA (август 2011)» агентство привело определение термина «регуляторная наука», основные области применения Инициативы, условия и механизмы реализации. Данная Инициатива — одна из многих, направленных на совершенствование деятельности управления путем развития и внедрения современных научных знаний в регулирование лекарственных средств, медицинских изделий, пищевых продуктов и других продуктов, входящих в область ответственности FDA. Многие результаты других

инновационных инициатив FDA уже легли в основу транснациональных руководств Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств и применяются не только в США, но и в странах Европейского Союза (ЕС) и Японии. Сюда можно отнести, например, анализ и управление рисками, технологии анализа процесса, использование генетических и биологических маркеров для предупреждения развития тяжелых лекарственных реакций (варфарин, клопидогрел) и мониторинга патологических изменений в органах (новые биомаркеры для выявления поражения органов) и др.

В контексте своих документов, по указанной выше Инициативе, FDA использует следующее определение: «регуляторная наука (regulatory science) — это наука по разработке новых инструментов, стандартов и подходов к оценке безопасности, эффективности, качества и действия всех регулируемых FDA продуктов» [1]. Однако

V.V. Beregovykh, N.V. Pyatigorskaya, Zh.I. Aladysheva

The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russian Federation

Regulatory science: modern trends in science and education for pharmaceutical products

This article reviews modern trends in development of new instruments, standards and approaches to drugs safety, efficacy and quality assessment in USA and EU that can be called by unique term — «regulatory science» which is a new concept for Russian Federation. New education programs (curricula) developed by USA and EU universities within last 3 years are reviewed. These programs were designed in order to build workforce capable to utilize science approach for drug regulation. The principal mechanisms for financing research in regulatory science used by Food and Drug Administration are analyzed.

There are no such science and relevant researches in Russian Federation despite the high demand as well as needs for the system for higher education and life-long learning education of specialists for regulatory affairs (or compliance).

Key words: regulatory science, drug regulation, regulatory impact, education standards.

используется и более широкая трактовка этого термина. В 2007 г. Научный совет FDA [2] описал регуляторную науку как научно обоснованный процесс принятия решения, необходимый для выполнения агентством своих функций: «FDA должно обладать научными кадрами и ресурсами для проведения регуляторных научных исследований, которые должны обеспечить:

- улучшение возможностей управления по оценке безопасности и эффективности и мониторинг планируемых к регистрации и зарегистрированных продуктов, которые должны основываться на современной и развивающейся науке в рамках парадигмы анализа рисков;
- модернизацию существующих регуляторных механизмов;
- разработку новых регуляторных механизмов в тех областях, где они отсутствуют».

Сам термин «регуляторная наука» появился в США в 70-е гг. прошлого века, когда вновь организованное Агентство по защите окружающей среды США (EPA) было вынуждено принимать решения на основе неполных, а зачастую и вовсе отсутствующих научных данных. Создатель Института регуляторной науки, доктор Алан Могхисси, считает, что предпосылками к становлению «регуляторной науки» как научной дисциплины стали бурное развитие методологии управления рисками и необходимость прогнозирования для оценки области воздействия нового законодательства, разработки соответствующих нормативных правовых актов и обеспечение судебных разбирательств [3].

В 2011 г. B.S. Collier было предложено следующее определение регуляторной науки: «применение научного метода для улучшения разработки, экспертизы и всесторонней оценки новых лекарственных средств и медицинских изделий, которые требуют государственной регистрации для их использования в медицинской практике» [4]. При этом отмечалось, что, несмотря на прикладной характер определения, предложенного FDA, в нем также учтены области, которые не обязательно требуют использования научного метода: например, при разработке регуляторной политики или дисциплины, такие как наука принятия решений, социология, когнитивная психология и бихевиоральная экономика.

Европейское агентство по медицинским продуктам (далее ЕМА) в своем стратегическом плане развития до 2015 г. определяет регуляторную науку как «... область научных дисциплин, которые применяются при оценке качества, эффективности и безопасности медицинских продуктов (лекарственных средств и медицинских изделий) и которые помогают при принятии регуляторных решений на всем протяжении жизненного цикла медицинского продукта. Регуляторная наука включает основные и прикладные медицинские науки, социальные науки, и способствует разработке регуляторных стандартов и инструментов ...» [5].

По мнению ряда экспертов, одним из элементов регуляторной науки является и оценка регулирующего воздействия [4].

Соответственно, основными задачами, которые следуют из введения термина «регуляторная наука», становятся вопросы определения дисциплин и места этой науки в общей системе наук, образовательные программы подготовки кадров и их трудоустройство, а также финансирование научных исследований, направленных исключительно на улучшение и/или разработку методов, необходимых государству.

Знания, которыми должен владеть научный сотрудник в области регуляторной науки, включают:

- биостатистику, теорию принятия решений и информационные технологии;
- фундаментальные основы фармакологии;
- научную методологию;
- планирование клинических исследований;
- поиск новых терапевтических молекул и медицинских изделий и их разработку;
- клинические исследования;
- мониторинг и обеспечение качества;
- регулирование и законодательство о лекарственных средствах и других продуктах [4].

Например, в образовательную программу магистра по регуляторной науке, предлагаемую Университетом Южной Калифорнии, входят следующие курсы [6], приведенные в табл.

Таблица. Курсы образовательной программы магистра по регуляторной науке, предлагаемые Университетом Южной Калифорнии

Обязательные курсы	Элективы
Введение в регулирование медицинских продуктов	Международные аспекты регулирования
Регулирование лекарственных средств, включая биологические препараты, медицинских изделий, пищевых продуктов и биологических активных добавок	Написание медицинских текстов
Обеспечение качества	Управление рисками, инструменты и методы управления рисками
Структура и управление клиническими исследованиями, планирование клинических исследований	Введение в токсикологию
Законодательство о медицинских продуктах	Химические методы контроля производства
Рынок биомедицинских продуктов	Безопасность медицинских продуктов
	Трансляционная медицина (введение)
	Поиск новых терапевтических молекул
	Ранние стадии разработки лекарственных средств
	Наука, научные исследования и этика

Другим примером формирования знаний в области регуляторной науки может быть образовательная платформа PharmaTrain [7] — европейская платформа для последиplomного обучения в области разработки медицинской продукции, которая является одним из 4 образовательных проектов, запущенных в рамках самого крупного в ЕС частно-государственного партнерства «Программа по инициативе совершенствования обучения инновационным медицинским продуктам» (совместный проект Европейского Союза и Европейской федерации ассоциаций фармацевтических производителей стоимостью в 2 млрд евро). Проект стартовал в 2009 г. Платформа построена в соответствии с Болонской моделью (бакалавр–магистр) и включает также профессиональное образование в течение всей жизни. Образовательная

программа разработана по модульному принципу с учетом жизненного цикла лекарственного средства «от молекулы до выпуска на рынок» и включает 183 темы в 14 разделах:

- поиск терапевтических молекул;
- планирование разработки лекарственных средств;
- доклинические исследования;
- фармацевтическая разработка;
- исследовательская разработка (от молекулы до подтверждения концепции);
- стратегия исследований по подтверждению концепции;
- клинические исследования;
- этические и юридические вопросы;
- управление данными и статистика;
- регуляторные вопросы;
- безопасность лекарственных средств, фармаконадзор и фармакоэпидемиология;
- информация, продвижение и обучение;
- экономика в здравоохранении;
- лекарственные средства.

В проекте участвуют 13 европейских университетов, 5 ассоциаций, 2 национальных регуляторных агентства (Великобритании и Швейцарии), 3 исследовательских института, ЕМА, 17 фармацевтических компаний и др.

Обзор образовательных программ, предлагаемых в университетах США в 2012 г., позволил установить определенную закономерность: образовательные программы, ранее называвшиеся «Специалист по регуляторным вопросам», «Управление разработкой лекарственных средств» и аналогичные им теперь группируют под общим названием «Регуляторная наука» и представляют в виде специализации в данной области [5, 8], что свидетельствует о прогрессе в становлении этой науки, в частности, в США.

Для развития компетенции специалистов в области регуляторной науки сами регуляторные агентства, в т.ч. FDA, также создают внутренние образовательные программы и предлагают стажировки как для своих сотрудников, так и для студентов и сотрудников колледжей и университетов [9].

При этом эксперты отмечают, что существующие образовательные программы не включают или не обращают достаточного внимания на социальные науки [4]. Также существует ряд препятствий для развития регуляторной науки как научной специальности в университетах. Это связано с ее мультидисциплинарным характером и особенностями, т.к. университетские структуры по-прежнему отражают принцип монодисциплинарности и имеют недостаточно знаний в области государственного регулирования, что не позволяет реализовать требуемые современным научно-техническим прогрессом и регуляторными реформами образовательные и научные программы. Возможным решением этих проблем может быть создание отдельных междисциплинарных факультетов или центров с участием фармацевтических компаний, университетских консорциумов. Примером такого подхода является, например, программа NEWDIGS, реализуемая Массачусетским технологическим институтом [10].

Наряду с формированием системы подготовки и повышения квалификации кадров в области регуляторной науки, важную роль играет востребованность научных исследований в этой области и их финансирование.

В своем плане по развитию регуляторной науки FDA определило 8 приоритетных областей, которые будут подлежать развитию в рамках этой инициативы:

- модернизация токсикологических подходов для повышения безопасности продукции;
- стимулирование инноваций в клинической оценке и персонализированной медицины для улучшения разработки продукта и результатов лечения;
- поддержка новых подходов для улучшения производства и качества продукции;
- использование разнообразных данных с помощью информационных наук для улучшения результативности здравоохранения;
- введение новых прогностических (предупредительных) систем безопасности пищи для защиты общественного здоровья;
- способствование разработке медицинских мероприятий по защите угроз США и мировому общественному здоровью и безопасности;
- укрепление социологической и когнитивной науки для помощи профессионалам и потребителям в принятии информированного решения о регулируемых продуктах [1].

С учетом того, что исследования, направленные на разработку регуляторных инструментов, часто не входят в область интересов коммерческих организаций, они должны поддерживаться государством. Для реализации обсуждаемого плана FDA планирует использовать собственные научные мощности, а также развивать партнерство с государственными агентствами, осуществляющими финансирование научных исследований. Так, в партнерстве с FDA в Национальных институтах здоровья в 2010 г. была запущена программа по регуляторной науке [11]. Первые 4 гранта были выделены на приоритетные области регуляторной науки, определенные FDA. В 2012 г. было осуществлено финансирование развития новых клеточных технологий, т.н. микросистем или «чипов» органов, для скрининга и более точного прогнозирования безопасности и эффективности лекарственных средств у человека. Также FDA осуществляет прямое финансирование соответствующих исследований в виде грантов, соглашений о сотрудничестве и контрактов. Среди последних примеров: финансирование исследований в области репродуктивной токсикологии и биомаркеров, поддержка создания Центров совершенствования регуляторной науки и инноваций в университетах. Важным компонентом плана также является использование различных моделей частного-государственного партнерства. Для помощи агентству в решении задач по развитию регуляторной науки Конгресс США создал фонд Рейгана–Удалла, который предполагается использовать как инструмент по сбору различных ресурсов для решения приоритетных задач, определенных FDA. Фонд может создавать консорциумы из различных объединений больных, фармацевтических компаний, университетов и научных институтов и специалистов FDA для планирования и проведения исследований в области регуляторной науки [1]. Следует отметить, что и ЕМА также планирует осуществлять научные исследования, направленные на развитие определенных областей регуляторной науки с целью адаптации существующей регуляторной системы к новым технологиям с помощью частного-государственного партнерства (Инициатива инновационных медицинских продуктов) [5].

Таким образом, несмотря на неопределенное место регуляторной науки в системе наук и в становлении ее как самостоятельной дисциплины, термин «регуляторная наука» уже используется государственными органами США и ЕС, университетами и научными институтами,

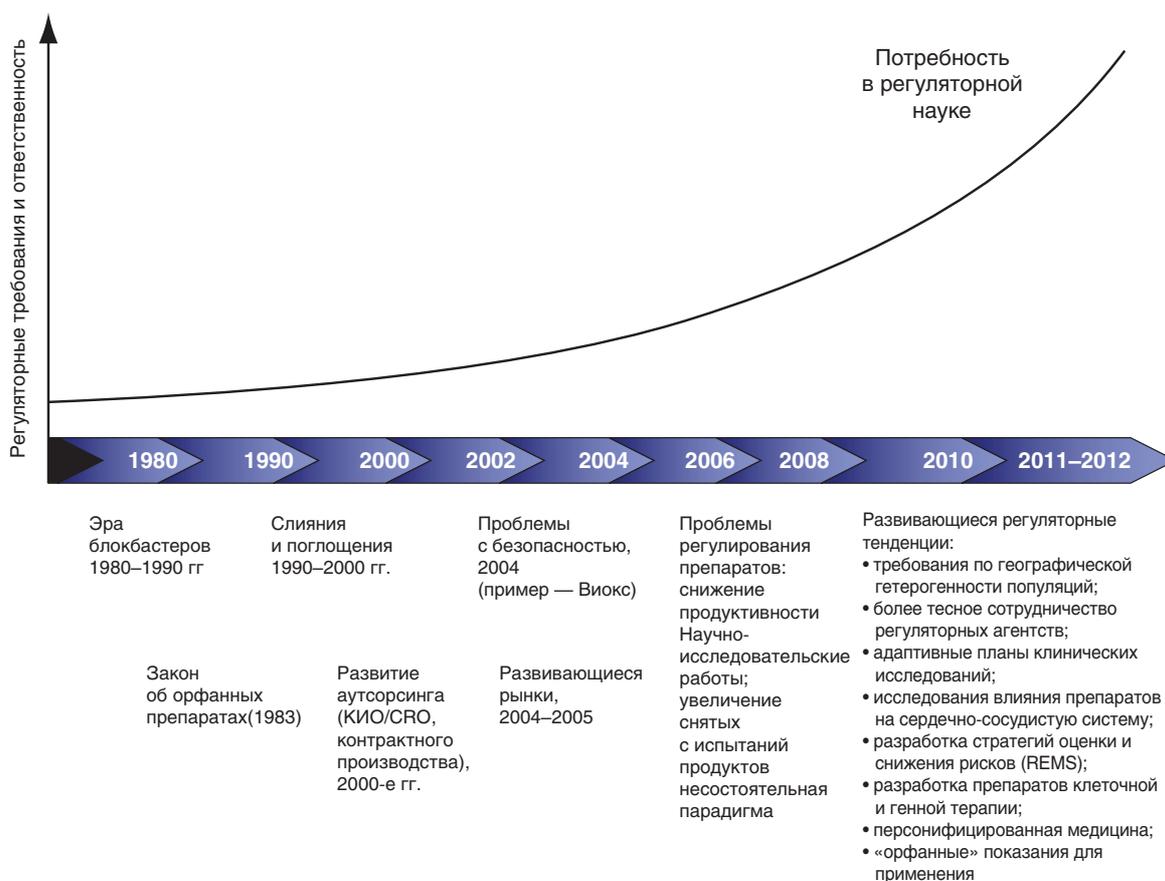


Рис. 1. Тенденции в фармацевтической отрасли, приведшие к увеличению потребностей в появлении регуляторной науки (UKWU. 2011; 12: 43)

а исследования, направленные на ее развитие, проводятся в рамках различных государственных программ.

В целом, увеличение потребности в совершенствовании регуляторных инструментов является прямым следствием системных процессов, наблюдающихся в мировой медико-фармацевтической отрасли и проводимых реформ в области регулирования лекарственных средств (рис.).

В русскоязычной литературе термин «регуляторная наука» пока не используется, хотя и слово «регулирование», и его производные (регуляторный, регуляторика, регулятор и др.) широко применяют в российских нормативных правовых актах.

Слово «регулирование» в русский язык пришло из западноевропейских языков в XIX в. и имеет значения «упорядочивать, налаживать, направлять, приводить в порядок, в систему» (от лат. *regula* — правило, норма). Наиболее распространенным является сочетание «государственное регулирование», т.е. целенаправленное воздействие государства на организацию определенной сферы жизнедеятельности общества путем издания законов и других нормативных правовых актов, определяющих предлагаемые государством правила деятельности в соответствующей сфере.

С учетом того, что обращение лекарственных средств является одной из наиболее жестко регулируемых сфер жизнедеятельности общества со стороны государства практически во всех странах мира, во многих организациях, участвующих в этой области, имеются соответству-

ющие подразделения по регуляторным вопросам (*regulatory affairs*, или *compliance*), которые отслеживают, трактуют и поддерживают соответствие деятельности организации установленным государством требованиям. На российских фармацевтических предприятиях таких специалистов часто называют специалистами по регистрации, что не отражает выполняемых ими более широких функций, а соответственно, и требуемой компетенции.

Образовательные программы, а также федеральные образовательные стандарты или утвержденные минимумы требований к программам повышения квалификации или переподготовки в области регулирования лекарственных средств в Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют.

Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 16, п. 2) установлены требования к высшему профессиональному образованию экспертов, осуществляющих экспертизу лекарственных средств (медицинское, фармацевтическое, биологическое, ветеринарное или химическое образование), а также к необходимости аттестации этих экспертов (ст. 16 пп. 2 и 11) [12]. По результатам социологического опроса, проведенного в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова в рамках Государственного контракта от 18 июля 2012 г. № 05.P14.12.0001 «Разработка образовательных программ и образовательных модулей по направлению развития фармацевтической промышленности «Промышленная фармацевтика» в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности

Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу», требования работодателей при найме специалистов по регулированию лекарственных средств также содержат в основном эти специальности. При этом ни один федеральный образовательный стандарт высшего профессионального образования на эти специальности (специалитет — для специальности по направлению здравоохранение «фармация» и «медицина», специалитет, бакалавриат и магистратура — для «химии» и «биологии») не содержат отдельной дисциплины (курса) по регулированию лекарственных средств, и только в специальности «фармация» предусмотрено формирование компетенции по регистрации лекарственных средств [13]. Дополнительное профессиональное обучение дисциплинам регуляторной науки осуществляется высшими учебными заведениями, организациями, аккредитованными на предоставление услуг по дополнительному профессиональному обучению, а также различными организациями, не имеющими государственной аккредитации и образовательной лицензии и выдающими сертификаты об обучении негосударственного образца. Так, например, из 16 образовательных организаций, предлагающих обучающие семинары по различным тематикам в области регуляторной науки, государственная аккредитация имеется только у 6. При этом объем и тематика дисциплин могут существенно различаться при приблизительно одинаковом названии предлагаемого образовательного курса.

Очевидно, что для обеспечения эффективной подготовки кадров в области регуляторной науки в России необходимо введение минимума требований к образовательным программам дополнительного профессионального образования, а также издание рекомендаций уполномоченных государственных органов исполнительной власти о включении в вариативную или обязательную часть соответствующих федеральных образовательных стандартов указанных выше специальностей отдельных дисциплин (курсов, модулей), посвященных регуляторной науке, включая вопросы оценки регулирующего воздействия с учетом имеющегося опыта преподавания этой дисциплины на факультете права Высшей школы экономики.

Статьей № 14 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» установлены принципы экспертизы лекарственных средств, включая объективность, всесторонность и полноту исследований, «проводимых с использованием современных достижений науки и техники» [12], что, на наш взгляд, может быть рассмотрено как основание для инициации научных исследований в области регуляторной науки.

В Федеральных государственных программах, направленных на развитие медицинской и биофармацевтической промышленности [14, 15], имеются

разделы, посвященные разработке и совершенствованию нормативных правовых актов в области государственного регулирования лекарственных средств, однако финансирование научных исследований в этой области (например, разработка методов оценки биомаркеров для доклинических и клинических исследований) ими не предусмотрено. Разработанная Министерством здравоохранения Российской Федерации целевая программа «Развитие здравоохранения» направлена на развитие трансляционной медицины и инновационной структуры медицинских исследований, что служит предпосылкой к формированию регуляторной науки как дисциплины, однако финансирование самих научных исследований в этой области также пока не предусмотрено [16].

Как было показано выше, большое значение в проведении научных исследований в области регуляторной науки придается частно-государственному партнерству. На сегодняшний день в России создаются максимально благоприятные условия для развития механизмов такого сотрудничества. Основными формами частно-государственного партнерства в Российской Федерации являются механизм концессионных соглашений, деятельность Инвестиционного фонда Российской Федерации, создание кластеров и особых экономических зон, в которых государством обеспечивается формирование необходимой для привлечения частных инвестиций инфраструктуры [17]. Однако активность компаний и их профессиональных объединений, участвующих в сфере обращения лекарственных средств, в отношении развития регуляторной науки в России не так высока, как за рубежом.

Приведенные данные свидетельствуют о наличии новых регуляторных тенденций в США и странах ЕС, направленных на поддержание и развитие инноваций в мировой биофармацевтической отрасли, и которые по мере своего развития будут закрепляться соответствующими международными руководствами. Для выполнения задач, поставленных в Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г., в отношении лекарственных средств, наряду с мероприятиями по модернизации медицинской и фармацевтической отрасли, инфраструктуры медицинских исследований, необходимо уделить внимание и развитию регуляторной науки или соответствующих областей существующих наук, а также принять меры по формированию системы подготовки современных кадров в этой области. Учитывая междисциплинарный характер регуляторной науки и многогранность регулирования лекарственных средств, наиболее эффективным будет издание отдельной целевой государственной программы по развитию этого важного элемента обеспечения инновационного развития экономики.

REFERENCES

1. Federal'nyi zakon ot 22.04.2010 g. № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (deistvuyushchaya redaktsiya).
2. Federal'naya tselevaya programma «Razvitie farmatsevticheskoi i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii na period do 2020 g. i dal'neishuyu perspektivu», utverzhdena Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 17.02.2011 g. № 91.
3. Gosudarstvennaya programma Rossiiskoi Federatsii «Razvitie farmatsevticheskoi i meditsinskoi promyshlennosti na 2012—2020 gg.», utverzhdena rasporyazheniem Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 03.11.2012 g. № 2057-r.
4. Gosudarstvennaya programma Rossiiskoi Federatsii «Razvitie zdravookhraneniya». Proekt. Dostup na 27.11.2011 g.: <http://www.rosminzdrav.ru/reception/projects/0>
5. Federal'nyi Gosudarstvennyi obrazovatel'nyi standart vysshego professional'nogo obrazovaniya po napravleniyu podgotovki (spetsial'nosti) 060301 Farmatsiya (kvalifikatsiya (stepen') «Spetsialist»). Utverzhden prikazom Ministerstva obrazovaniya i nauki Rossiiskoi Federatsii ot 17.01.2011 g. № 38.
6. Ministerstvo ekonomicheskogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii. Razvitie chastno-gosudarstvennogo partnerstva v Rossiiskoi

- Federatsii. Dostup na 27.11.2012 g.: <http://www.economy.gov.ru/minec/activity/sections/investmentPolicy/prigovpartnerdev/>
7. EMA (European Medicines Agency). 2010. The European Medicines Agency Road Map to 2015: The Agency's Contribution to Science, Medicines, Health (adopted by Agency's Management Board on 16 December 2010). *London: EMA*. 21 p.
 8. FDA. Advancing regulatory science. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/default.htm>
 9. FDA. Fellowship, Internship, Graduate and Faculty programs. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WorkingatFDA/FellowshipInternshipGraduateFacultyPrograms/>
 10. FDA Science Board. 2007. FDA Science and Mission at Risk. Rockville, MD: Report of the Subcommittee on Science and Technology.
 11. MIT. Center for Biomedical Innovation. NEWGIGS Initiative. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://cbi.mit.edu/research-overview/newdigs/>
 12. Olson S., Claiborn A.B. Strengthening a workforce for innovative regulatory science. Workshop Summary. *The National Academies Press*. 2012. 103 p.
 13. Pharmatrain. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://www.pharmatrain.eu/index.php>
 14. Purdue University. Department of industrial and physical pharmacy. Strategic plan: 2010–2015 (revision December 2011). Dostup na 27.11.2012 r.: http://www.ipph.purdue.edu/aboutus/strategic_plan.pdf
 15. RSI. Institute for regulatory science. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://www.nars.org/whatis.html>
 16. The NIH Common Fund. Office of strategic coordination. Regulatory science. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://commonfund.nih.gov/regulatoryscience/>
 17. University of South California. MS Regulatory Science-Required Coursework. Dostup na 27.11.2012 r.: <http://regulatory.usc.edu/Masters.htm>

FOR CORRESPONDENCE

Beregovykh Valeriy Vasilyevich, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences, Head of a Chair of Industrial Pharmacy, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health, Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya str. 8, bldg. 2; **Tel.:** (495) 698-52-59

Pyatigorskaya Natalya Valeryevna, PhD, Professor, Chair of Industrial Pharmacy, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health, Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya str. 8, bldg. 2

Aladysheva Zhanna Igorevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chair of Industrial Pharmacy, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health, Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya str. 8, bldg. 2; **E-mail:** osipova-mma@bk.ru