Р†РґРЎРўР РЈРЊР¦Р†РЇ

РґР»СЏ РјРµРґРёС‡РЕРѕРіРІР°РЕСЃСЂРІР°РЕСЃСЂ С»С-РєР°СЂСЃСЂРЊРєРѕРіРІ Р·Р°СЃРѕР±РєР°СЂ

СР†РґР•Р“Р Рђ

(SINEGRA)

РЎРєР»Р°Рґ:

РґС–СЂС‡Р° СЂРµС‡РѕРІРёРЕР°: СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»;

1 С,Р°Р±Р»РµС,РєР° РјС–СЃС,РёС,СЊ СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»Сґ С†РёС,СЂР°С, РµРєРІС–РІР°Р»РµРЕС,РЕРѕ СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»Сґ 25 РјРі;

1 С,Р°Р±Р»РµС,РєР° РјС–СЃС,РёС,СЊ СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»Сґ С†РёС,СЂР°С, РµРєРІС–РІР°Р»РµРЕС,РЕРѕ СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»Сґ 50 РјРі;

1 С,Р°Р±Р»РµС,РєР° РјС–СЃС,РёС,СЊ СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»Сґ С†РёС,СЂР°С, РµРєРІС–РІР°Р»РµРЕС,РЕРѕ СЃРёР»РґРµРЕР°С„С–Р»Сґ 100 РјРі;

РґРѕРїРѕРјС–Р¶РЕС– СЂРµС‡РѕРІРёРЕРё: РєР°Р»СЊС†С–СЂ РіС–РґСЂРѕС„РѕСЃС„Р°С, Р±РµР·РІРѕРґРёР№, С†РµР»СЂР»РѕР·Р° РјС–РєСЂРѕРєСЂРёСЃС,Р°Р»С–С‡РЕР°, РЕР°С,СЂС–СЂ РєСЂРѕСЃС‚РєР°СЂРјРµР»РѕР·Р°, РєСЂРµРјРјРЕС–СЂ РґС–РѕРєСЃС‚РёРґ РєРѕР»РѕС—РґРЕРЕР№ Р±РµР·РІРѕРґРёР№, РјР°РіРЕС–СЂ СЃС,РµР°СЂР°С,, РїРѕРєСЂРёС,С,СЏ Opadry II Blue 85F20578: СЃРїРёСЂС, РїРѕР»С–РІС–РЕС–Р»РѕРІРёР№, РјР°РєСЂРѕРіРѕР» 4000, С,РёС,Р°РЕСґ РґС–РѕРєСЃС‚РёРґ (Е 171), С,Р°Р»СЊРє, С–РЕРґРёРіРѕРєР°СЂРјС–РЕСґ Р°Р»СЂРјС–РЕС–С”РІРёР№ Р»Р°Рє (Е 132), Р·Р°Р»С–Р·Р° РѕРєСЃС‚РёРґ Р¶РѕРІС,РёР№ (Е 172).

Р›С-РєР°СЂСЃСЊРєР° С„РѕСЂРјР°. РўР°Р±Р»РµС,РєРё, РІРєСЂРёС,С–РїР»С–РІРєРѕРІРѕСЂ РѕР±РѕР»С–РЕС–С‚РѕСЂ.

РЊСЃРЕРѕРІРЕС– С„С–Р·РёРєРѕ-С…С–РјС–С‡РЕС– РІР»Р°СЃС,РёРІРѕСЃС,С–:

С,Р°Р±Р»РµС,РєРё РїРѕ 25 РјРі: СЃРёРЕСЊРѕРіРѕ РєРѕР»СЊРѕСЂСґ С,Р°Р±Р»РµС,РєРё, РІРєСЂРёС,С– РїР»С–РІРєРѕРІРѕСЂ РѕР±РѕР»С–РЕС–С‚РѕСЂ, РѕРєСЂСґРіР»Рѕ-РєРІР°РґСЂР°С,РЕРѕС— С„РѕСЂРјРё;

С,Р°Р±Р»РµС,РєРё РїРѕ 50 РјРі: СЃРёРЕСЊРѕРіРѕ РєРѕР»СЊРѕСЂСґ С,Р°Р±Р»РµС,РєРё, РІРєСЂРёС,С– РїР»С–РІРєРѕРІРѕСЂ РѕР±РѕР»С–РЕС–С‚РѕСЂ, РѕРєСЂСґРіР»Рѕ-РєРІР°РґСЂР°С,РЕРѕС— С„РѕСЂРјРё Р· Р»С–РЕС–С”СЂ СЂРѕР·Р»РѕРјСґ Р· РѕР±РѕС… Р±РѕРєС–РІ;

С,Р°Р±Р»РµС,РєРё РїРѕ 100 РјРі: СЃРёРЕСЊРѕРіРѕ РєРѕР»СЊРѕСЂСґ С,Р°Р±Р»РµС,РєРё,

PIPєCЂPëC,C– PïP»C–PIPєPsPIPsCЋ PsP±PsP»PsPSPєPsCЋ, PsPєCЂCѓPiP»Ps-PєPIP°PґCЂP°C,PSPsC— C„PsCЂPjPë P· PïPsPґPIC–P№PSPsCЋ P»C–PSC–C”CЋ CЂPsP·P»PsPjCѓ P· PsPґPSPsPiPs P±PsPєCѓ.

P¤P°CЂPjP°PєPsC,PµCЂP°PïPµPIC,PëC‡PSP° PiCЂCѓPïP°. P—P°CЃPsP±Pë, C‰Ps P·P°CЃC,PsCЃPsPICѓCЋC,CЊCЃCЏ PïCЂPë PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSC–P№ PґPëCЃC„CѓPSPєC†C–C—. PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P». PЉPsPґ PЂPўPҐ G04B E03.

P¤P°CЂPjP°PєPsP»PsPiC-C‡PSC- PIP»P°CЃC,PëPIPsCЃC,C-.

P¤P°CЂPjP°PєPsPґPëPSP°PjC–PєP°.

РЊPµC…P°PSC–P·Pj PґC–C—. PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» C” PïCЂPµPïP°CЂP°C,PsPj PґP»CЏ PïPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ, PïCЂPëP·PSP°C‡PµPSPëPj PґP»CЏ P»C–PєCѓPIP°PSPSCЏ PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CѓPSPєC†C–C—. PµCЂPë CЃC,P°C,PµPIPsPjCѓ P·P±CѓPґP¶PµPSPSC- PïCЂPµPïP°CЂP°C, PIC–PґPSPsPIP»CЋC” P·PSPëP¶PµPSCѓ PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSCѓ C„CѓPSPєC†C–CЋ C€P»CЏC…PsPj PïPsCЃPëP»PµPSPSCЏ PïCЂPëC,PsPєCѓ PєCЂPsPIC- PґPs PïPµPSC–CЃP°.

P¤C–P·C–PsP»PsPiC–C‡PSPëP№ PjPµC…P°PSC–P·Pj, C‰Ps PIC–PґPïPsPIC–PґP°C” P·P° PµCЂPµPєC†C–CЋ, PIPєP»CЋC‡P°C” PIPëPIC–P»CЊPSPµPSPSCЏ PsPєCЃPëPґCѓ P°P·PsC,Cѓ (NO) Cѓ PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P»P°C… PïC–Pґ C‡P°CЃ CЃPµPєCЃCѓP°P»CЊPSPsPiPs P·P±CѓPґP¶PµPSPSCЏ. PЋPєCЃPëPґ P°P·PsC,Cѓ P°PєC,PëPICѓC” C„PµCЂPjPµPSC, PiCѓP°PSC–P»P°C,C†PëPєP»P°P·Cѓ, C‰Ps CЃC,PëPjCѓP»CЋC” PïC–PґPIPëC‰PµPSPSCЏ CЂC–PIPSCЏ C†PëPєP»C–C‡PSPsPiPs PiCѓP°PSPsP·PëPSPjPsPSPsC„PsCЃC„P°C,Cѓ (C†P“PЊP¤), C‰Ps CЃPïCЂPëC‡PëPSCЏC” CЂPsP·CЃP»P°P±P»PµPSPSCЏ PiP»P°PґPєPsC— PjCѓCЃPєCѓP»P°C,CѓCЂPë PïPµC‡PµCЂPëCЃC,PëC… C,C–P», CЃPïCЂPëCЏCЋC‡Pë PïCЂPëC,PsPєCѓ PєCЂPsPIC–.

PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» C” PïPsC,CѓP¶PSPëPj CЃPµP»PµPєC,PëPIPSPëPj C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPsPj C†P“PЊP¤-CЃPïPµC†PëC„C–C‡PSPsC— C„PsCЃC„PsPґC–PµCЃC,PµCЂP°P·Pë 5 (P¤P”P•5) Cѓ PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P»P°C…, PґPµ P¤P”P•5 PIC–PґPïPsPIC–PґP°C” P·P° CЂPsP·PïP°Pґ C†P“PЊP¤. P’PïP»PëPI CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ PSP° PµCЂPµPєC†C–CЋ PjP°C” PïPµCЂPëC„PµCЂPëC‡PSPëP№ C…P°CЂP°PєC,PµCЂ. PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» PSPµ C‡PëPSPëC,CЊ P±PµP·PïPsCЃPµCЂPµPґPSCЊPsC— CЂPµP»P°PєCЃCѓCЋC‡PsC— PґC–C— PSP° C–P·PsP»CЊPsPIP°PSC- PєP°PIPµCЂPSPsP·PSC- C,C–P»P° P»CЋPґPëPSPë, P°P»Pµ PïPsC,CѓP¶PSPs PïPsCЃPëP»CЋC” CЂPsP·CЃP»P°P±P»CЋPIP°P»CЊPSCѓ PґC–CЋ NO PSP° C†CЋ C,PєP°PSPëPSCѓ. PµCЂPë P°PєC,PëPIP°C†C–C— PjPµC,P°P±PsP»C–C‡PSPsPiPs C€P»CЏC…Cѓ NO/C†P“PЊP¤, C‰Ps PIC–PґP±CѓPIP°C”C,CЊCЃCЏ PïCЂPë CЃPµPєCЃCѓP°P»CЊPSC–P№ CЃC,PëPjCѓP»CЏC†C–C—, C–PSPiC–P±CѓPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»PsPj P¤P”P•5 PïCЂPëP·PIPsPґPëC,CЊ PґPs PïC–PґPIPëC‰PµPSPSCЏ CЂC–PIPSCЏ C†P“PЊP¤ Cѓ PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P»P°C…. PўP°PєPëPj C‡PëPSPsPj, PґP»CЏ C,PsPiPs C‰PsP± CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P» CЃPïCЂPëC‡PëPSCЏPI PïPsC,CЂC–P±PSPëP№ C„P°CЂPjP°PєPsP»PsPiC–C‡PSPëP№ PµC„PµPєC,, PSPµPsP±C…C–PґPSPµ CЃPµPєCЃCѓP°P»CЊPSPµ P·P±CѓPґP¶PµPSPSCЏ.

P’PïP»PëPI PSP° C„P°CЂPjP°PєPsPґPëPSP°PjC–PєCѓ. P”PsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏ *in vitro*

РїСЂРѕРґРµРјРїРѕРССЃС‚СЂРІР°Р»Рё, С‰Ро СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» С”
СЃРµР»РµРєС‚РёРІРSРёРј РґРѕ Р¤Р”Р•5, С‰Ро Р±РµСЂРµ Р°РєС‚РёРІРSСѓ СѓС‡Р°СЃС‚СЬ Сѓ
РїСЂРѕС†РµСЃС– РµСЂРµРєС†С–С—. Р•С„РµРєС, СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° Р¤Р”Р•5
РїРѕС,СѓР¶РSС–С€РёР№, РSС–Р¶ РSР° С–РSС€С– РІС–РґРѕРjС–
С„РѕСЃС„РѕРґС–РµСЃС,РµСЂР°Р·Рё. Р¦РµР№ РµС„РµРєС, Сѓ 10 СЂР°Р·С–РІ
РїРѕС,СѓР¶РSС–С€РёР№, РSС–Р¶ РµС„РµРєС, РSР° Р¤Р”Р•6, С‰Ро Р±РµСЂРµ СѓС‡Р°СЃС‚СЬ Сѓ
РїСЂРѕС†РµСЃР°С… С„РѕС,РѕРїРµСЂРµС,РІРѕСЂРµРSРSСЏ Сѓ СЃС–С,РєС–РІС†С–. РµСЂРё
Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РSРSС– РjР°РєСЃРёРjР°Р»СЬРSРёС… СЂРµРєРѕРjРµРSРґРѕРІР°РSРёС…
РґРѕР· СЃРµР»РµРєС,РёРІРSС–СЃС,СЬ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РґРѕ Р¤Р”Р•5 Сѓ
80 СЂР°Р·С–РІ РїРµСЂРµРІРёС‰СѓС” Р№РѕРіРѕ СЃРµР»РµРєС,РёРІРSС–СЃС,СЬ РґРѕ Р¤Р”Р•1,
С– Сѓ 700 СЂР°Р·С–РІ РІРёС‰Р°, РSС–Р¶ РґРѕ Р¤Р”Р• 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 С,Р° 11.
Р—РѕРєСЂРµРjР°, СЃРµР»РµРєС,РёРІРSС–СЃС,СЬ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РґРѕ Р¤Р”Р•5 Сѓ
4000 СЂР°Р·С–РІ РїРµСЂРµРІРёС‰СѓС” Р№РѕРіРѕ СЃРµР»РµРєС,РёРІРSС–СЃС,СЬ РґРѕ Р¤Р”Р•3
вЂ“ С†РЂРЊР¤-СЃРїРµС†РёС„С–С‡РSРѕС— С–Р·РѕС„РѕСЂРjРё
С„РѕСЃС„РѕРґС–РµСЃС,РµСЂР°Р·Рё, С‰Ро Р±РµСЂРµ СѓС‡Р°СЃС‚СЬ Сѓ
СЂРµРіСѓР»СЏС†С–С— СЃРµСЂС†РµРІРѕС— СЃРєРѕСЂРѕС,Р»РёРІРѕСЃС,С–.

Р¤Р°СЂРjР°РєРѕРєС–РSРµС,РёРєР°.

<u>РЂР±СЃРѕСЂР±С†С–СЏ</u>. РЎРёР»РґРµРSР°С„С–Р» С€РІРёРґРєРѕ
Р°Р±СЃРѕСЂР±СѓС”С,СЊСЃСЏ. РЊР°РєСЃРёРjР°Р»СЬРSР° РїР»Р°Р·РjРѕРІР°
РєРѕРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ (РЎ$_{max}$) РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РґРѕСЃСЏРіР°С”С,СЊСЃСЏ
РїСЂРѕС,СЏРіРѕРj 30-120 С…РІРёР»РёРS (С–Р· РjРµРґС–Р°РSРѕСЂ 60 С…РІРёР»РёРS)
РїС–СЃР»СЏ Р№РѕРіРѕ РїРµСЂРѕСЂР°Р»СЬРSРѕРіРѕ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РSРSСЏ
РSР°С,С‰Рµ. РЎРµСЂРµРґРSСЏ Р°Р±СЃРѕР»СЂС,РSР°
Р±С–РѕРґРѕСЃС,СѓРїРSС–СЃС,СЬ РїС–СЃР»СЏ РїРµСЂРѕСЂР°Р»СЬРSРѕРіРѕ
Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃС,Р°РSРѕРІРёС,СЬ 41 % (Р· РґС–Р°РїР°Р·РѕРSРѕРj
Р·РSР°С‡РµРSСЬ РІС–Рґ 25 РґРѕ 63 %). РЈ СЂРµРєРѕРjРµРSРґРѕРІР°РSРѕРjСѓ
РґС–Р°РїР°Р·РѕРSС– РґРѕР· (РІС–Рґ 25 РґРѕ 100 РjРі) РїРѕРєР°Р·РSРёРєРё РїР»РѕС‰С–
РїС–Рґ РєСЂРёРІРѕСЂ В«РєРѕРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ-С‡Р°СЃВ» (AUC) С,Р° РЎ$_{max}$
СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїС–СЃР»СЏ Р№РѕРіРѕ РїРµСЂРѕСЂР°Р»СЬРSРѕРіРѕ
Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїС–РґРІРёС‰СѓС,СЬСЃСЏ РїСЂРѕРїРѕСЂС†С–Р№РSРѕ
РґРѕ РґРѕР·Рё.

РµСЂРё Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РSРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїС–Рґ С‡Р°СЃ РїСЂРёР№РѕРjСѓ
С—Р¶С– СЃС,СѓРїС–РSСЬ Р°Р±СЃРѕСЂР±С†С–С— Р·РSРёР¶СѓС”С,СЬСЃСЏ С–Р·
СЃРµСЂРµРґРґРSС–Рj РїРѕРґРѕРІР¶РµРSРSСЏРj T_{max} РґРѕ 60 С…РІРёР»РёРS С– СЃРµСЂРµРґРґРSС–Рj
Р·РSРёР¶РµРSРSСЏРj C_{max} РSР° 29 %.

<u>Р РѕР·РїРѕРґС–Р»</u>. РЎРµСЂРµРґРSС–Р№ СЂС–РІРSРѕРІР°Р¶РSРёР№ РѕР±вЂ™С”Рj
СЂРѕР·РїРѕРґС–Р»Сѓ (V_d) СЃС,Р°РSРѕРІРёС,СЬ 105 Р», С‰Ро СЃРІС–РґС‡РёС,СЬ РїСЂРѕ
СЂРѕР·РїРѕРґС–Р» РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РІ С,РєР°РSРёРSР°С… РѕСЂРіР°РSС–Р·РjСѓ.
РµС–СЃР»СЏ РѕРґРSРѕРєСЂР°С,РSРѕРіРѕ РїРµСЂРѕСЂР°Р»СЬРSРѕРіРѕ
Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РІ РґРѕР·С– 100 РjРі СЃРµСЂРµРґРґРSСЏ
РjР°РєСЃРёРjР°Р»СЬРSР° Р·Р°РіР°Р»СЬРSР° РїР»Р°Р·РjРѕРІР° РєРѕРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ
СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ СЃС,Р°РSРѕРІРёС,СЬ РїСЂРёР±Р»РёР·РSРѕ 440 РSРі/РjР»
(РєРѕРµС„С–С†С–С”РSС, РІР°СЂС–Р°С†С–С— вЂ“ 40 %). РЂСЃРєС–Р»СЬРєРё
Р·РІвЂ™СЏР·СѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С,Р° Р№РѕРіРѕ РіРѕР»РSРІРSРѕРіРѕ N-
РґРµСЃРjРµС,РёР»РjРµС,Р°Р±РѕР»С–С,Сѓ Р· Р±С–Р»РєР°РjРё РїР»Р°Р·РjРё РєСЂРѕРІС–
РґРѕСЃСЏРіР°С” 96 %, СЃРµСЂРµРґРSСЏ РЎ$_{max}$ РІС–Р»СЬРSРѕРіРѕ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ

PґPsCЃCЏPiP°C” 18 PSPi/PjP» (38 PSPjPsP»CЊ). PЎC,CѓPїC–PSCЊ P·PIвЂ™CЏP·CѓPIP°PSPSCЏ P· P±C–P»PєP°PjPё PїP»P°P·PjPё PєCЂPsPIC– PSPµ P·P°P»PµP¶PёC,CЊ PIC–Pґ P·P°PiP°P»CЊPSPёC… PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–P№ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ.

PJ P·PґPsCЂPsPIPёC… PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI, CЏPєC– P·P°CЃC,PsCЃPsPICѓPIP°P»Pё CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P» PsPґPSPsCЂP°P·PsPIPs PI PґPsP·C– 100 PjPi, C‡PµCЂPµP· 90 C…PIPёP»PёPS PI PµCЏPєCѓP»CЏC,C– PIPёP·PSP°C‡P°P»PsCЃCЏ PjPµPSC€Pµ 0,0002 % (PI CЃPµCЂPµPґPSCЊPsPjCѓ 188 PSPi) P·P°CЃC,PsCЃPsPIP°PSPsC— PґPsP·Pё.

<u>P’C–PsC,CЂP°PSCЃC„PsCЂPjP°C†C–CЏ.</u> PЊPµC,P°P±PsP»C–P·Pj CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ P·PґC–P№CЃPSCЂC”C,CЊCЃCЏ PiPsP»PsPIPSPёPj C‡PёPSPsPj P· CѓC‡P°CЃC,CЂ PjC–PєCЂPsCЃPsPjP°P»CЊPSPёC… C–P·PsC„PµCЂPjPµPSC,C–PI PїPµC‡C–PSPєPё CYP3A4 (PiPsP»PsPIPSPёP№ C€P»CЏC…) C,P° CYP2C9 (PґCЂCѓPiPsCЂCЏPґPSPёP№ C€P»CЏC…). P“PsP»PsPIPSPёP№ C†PёCЂPєCѓP»CЂCЂC‡PёP№ PjPµC,P°P±PsP»C–C, CѓC,PIPsCЂCЂC”C,CЊCЃCЏ PI CЂPµP·CѓP»CЊC,P°C,C– N-PґPµPjPµC,PёP»CЂPIP°PSPSCЏ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ. PЎPµP»PµPєC,PёPIPSC–CЃC,CЊ PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cѓ PIC–PґPSPsCЃPSPs P¤P”P•5 PїPsCЂC–PIPSCЂC”C,CЊCЃCЏ P· CЃPµP»PµPєC,PёPIPSC–CЃC,CЂ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ (*in vitro*), P° P°PєC,PёPIPSC–CЃC,CЊ PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cѓ PIC–PґPSPsCЃPSPs P¤P”P•5 CЃC,P°PSPsPIPёC,CЊ PїCЂPёP±P»PёP·PSPs 50 % P°PєC,PёPIPSPsCЃC,C– PIPёC…C–PґPSPsC— CЂPµC‡PsPIPёPSPё. PµP»P°P·PjPsPIC–PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— C†CЊPsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cѓ CЃC,P°PSPsPIP»CЏC,CЊ PїCЂPёP±P»PёP·PSPs 40 % PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ Cѓ PїP»P°P·PjC– PєCЂPsPIC–. N-PґPµPjPµC,PёP»CЊPsPIP°PSPёP№ PjPµC,P°P±PsP»C–C, P·P°P·PSP°C” PїPsPґP°P»CЊC€PsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–P·PjCѓ, P° PїPµCЂC–PsPґ P№PsPiPs PSP°PїC–PIPIPёPIPµPґPµPSPSCЏ CЃC,P°PSPsPIPёC,CЊ PїCЂPёP±P»PёP·PSPs 4 PiPsPґPёPSPё.

<u>P•P»C–PjC–PSP°C†C–CЏ.</u> P—P°PiP°P»CЊPSPёP№ PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ CЃC,P°PSPsPIPёC,CЊ 41 P»/PiPsPґ P· CЂPµP·CѓP»CЊC,P°C,PsPj C,PµCЂPjC–PSP°P»CЊPSPsC— C„P°P·Pё PSP°PїC–PICЂPsP·PїP°PґCѓ 3-5 Pi. PµC–CЃP»CЏ PїPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsPiPs P°P±Ps PIPSCѓC,CЂC–C€PSCЊPsPIPµPSPSPsPiPs PIPIPµPґPµPSPSCЏ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P» PIPёPIPsPґPёC,CЊCЃCЏ Cѓ PIPёPiP»CЏPґC– PjPµC,P°P±PsP»C–C,C–PI PїPµCЂPµPIP°P¶PSPs P· PєP°P»PsPj (PїCЂPёP±P»PёP·PSPs 80 % PIPIPµPґPµPSPsC— PїPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsC— PґPsP·Pё) C– PjPµPSC€PsCЂ PjC–CЂPsCЂ P· CЃPµC‡PµCЂ (PїCЂPёP±P»PёP·PSPs 13 % PIPIPµPґPµPSPsC— PїPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsC— PґPsP·Pё).

P¤P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PёPєP° PI PsCЃPsP±P»PёPIPёC… PiCЂCѓPї PїP°C†C–C”PSC,C–PI.

<u>PµP°C†C–C”PSC,Pё P»C–C,PSCЊPsPiPs PIC–PєCѓ.</u> PJ P·PґPsCЂPsPIPёC… PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI P»C–C,PSCЊPsPiPs PIC–PєCѓ (PIC–PєPsPj PIC–Pґ 65 CЂPsPєC–PI) PIC–PґP·PSP°C‡P°P»PsCЃCЏ P·PSPёP¶PµPSPSCЏ PєP»C–CЂPµPSCЃCѓ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ, C‰Ps P·CѓPjPsPIP»CЂPIP°P»Ps PїC–PґPIPёC‰PµPSPSCЏ PїP»P°P·PjPsPIPёC… PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–P№ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ C,P° P№PsPiPs P°PєC,PёPIPSPsPiPs N-PґPµPjPµC,PёP»CЊPsPIP°PSPsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cѓ PїCЂPёP±P»PёP·PSPs PSP° 90 % PїPsCЂC–PIPSCЏPSPs P· PIC–PґPїPsPIC–PґPSPёPjPё PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–CЏPjPё Cѓ P·PґPsCЂPsPIPёC… PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI PjPsP»PsPґC€PsPiPs PIC–PєCѓ

(18-45 CЂPsPєC–PI). PJ P·PIвЂ™CЏP·PєCѓ P· PIC–PєPsPIPёPjPё PIC–PґPjC–PSPSPsCЃC,CЏPjPё Cѓ P·PIвЂ™CЏP·CѓPIP°PSPSC– P· P±C–P»PєP°PjPё PїP»P°P·PjPё PєCЂPsPIC– PIC–PґPїPsPIC–PґPSPµ PїC–PґPIPёC‰PµPSPSCЏ PїP»P°P·PjPsPIPsC— PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— PIC–P»CЊPSPsPiPs CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ CЃC,P°PSPsPIPёP»Ps PїCЂPёP±P»PёP·PSPs

40 %.

РѓРёСЂРєРsРIР° РSРµРґРsСЃС‚С‚Р°С‚С‚,РSС–СЃС‚С‚,СЊ. РJ РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†С–РI С–Р· РїРsСЂСґС€РµРSРSСЏРjРё С„СґРSРєС†С–С— РSРёСЂРsРє Р»РµРiРєРsРiРs С‚Р° РїРsРjС–СЂРSРsРiРs СЃС‚СґРїРµРSСЏ (РєР»С–СЂРµРSСЃ РєСЂРµР°С‚РёРSС–РSСґ 30-80 РjР»/С…РI) С„Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС‚РёРєР° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сґ Р·Р°Р»РёС€Р°Р»Р°СЃСЏ РSРµР·РjС–РSРµРSРsСЂ РїС–СЃР»СЏ Р№РsРiРs РsРґРSРsРєСЂР°С‚РSРsРiРs РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊРSРsРiРs Р·Р°СЃС‚РsСЃСґРIР°РSРSСЏ Сґ РґРsР·С– 50 РjРi. РЎРµСЂРµРґРSС– AUC С‚Р° C_{max} N-РґРµРjРµС‚РёР»СЊРsРIР°РSРsРiРs РjРµС‚Р°Р±РsР»С–С‚Сґ РїС–РґРIРёС‰СґРIР°Р»РёСЃСЏ РIС–РґРїРsРIС–РґРSРs РSР° РjР°РєСЃРёРjСґРj 126 % С‚Р° РjР°РєСЃРёРjСґРj 73 % РїРsСЂС–РIРSСЏРSРs Р· С‚Р°РєРёРjРё РїРsРєР°Р·РSРёРєР°РjРё Сґ РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†С–РI С‚Р°РєРsРiРs Р¶ РIС–РєСґ Р±РµР· РїРsСЂСґС€РµРSСЊ С„СґРSРєС†С–С— РSРёСЂРsРє. РЂРґРSР°Рє С‡РµСЂРµР· РIРёСЃРsРєСґ С–РSРґРёРIС–РґСґР°Р»СЊРSСґ РIР°СЂС–Р°Р±РµР»СЊРSС–СЃС‚СЊ С†С–РIС–РґРjС–РSРSРsСЃС‚С– РSРµ Р±СґР»Рё СЃС‚С‚,РёСЃС‚С‚,РёС‡РSРs Р·РSР°С‡СґС‰РёРjРё. РJ РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†С–РI С–Р· С‚СЏР¶РєРёРjРё РїРsСЂСґС€РµРSРSСЏРjРё С„СґРSРєС†С–С— РSРёСЂРsРє (РєР»С–СЂРµРSСЃ РєСЂРµР°С‚РёРSС–РSСґ РSРёР¶С‡Рµ 30 РjР»/С…РI) РєР»С–СЂРµРSСЃ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сґ Р·РSРёР¶СґРIР°РIСЃСЏ, С‰Рs РїСЂРёР·РIРsРґРёР»Рs РґРs СЃРµСЂРµРґРSС–С… РїС–РґРIРёС‰РµРSСЊ AUC С‚Р° C_{max} РIС–РґРїРsРIС–РґРSРs РSР° 100 % С‚Р° 88 % РїРsСЂС–РIРSСЏРSРs Р· РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†СЏРjРё С‚Р°РєРsРiРs Р¶ РIС–РєСґ Р±РµР· РїРsСЂСґС€РµРSСЊ С„СґРSРєС†С–С— РSРёСЂРsРє. РЛСЂС–Рj С‚РsРiРs, Р·РSР°С‡РµРSРSСЏ AUC С‚Р° C_{max} N-РґРµРjРµС‚РёР»СЊРsРIР°РSРsРiРs РjРµС‚Р°Р±РsР»С–С‚Сґ Р·РSР°С‡СґС‰Рµ РїС–РґРIРёС‰СґРIР°Р»РёСЃСЏ РIС–РґРїРsРIС–РґРSРs РSР° 200 % С‚Р° 79 % РIС–РґРїРsРIС–РґРSРs.

РµРµС‡С–РSРєРsРIР° РSРµРґРsСЃС‚С‚Р°С‚С‚,РSС–СЃС‚С‚,СЊ. РJ РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†С–РI С–Р· С†РёСЂРsР·РsРj РїРµС‡С–РSРєРё Р»РµРiРєРsРiРs С‚Р° РїРsРjС–СЂРSРsРiРs СЃС‚СґРїРµРSСЏ (РєР»Р°СЃС–РI Рђ С‚Р° Р’ Р·Р° РєР»Р°СЃРёС„С–РєР°С†С–С”СЂ Р§Р°Р№Р»РґР°-РµвЂ™СЂ) РєР»С–СЂРµРSСЃ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сґ Р·РSРёР¶СґРIР°РIСЃСЏ, С‰Рs РїСЂРёР·РIРsРґРёР»Рs РґРs РїС–РґРIРёС‰РµРSРSСЏ AUC (84 %) С‚Р° C_{max} (47 %) РїРsСЂС–РIРSСЏРSРs Р· РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†СЏРjРё С‚Р°РєРsРiРs Р¶ РIС–РєСґ Р±РµР· РїРsСЂСґС€РµРSСЊ С„СґРSРєС†С–Р№ РїРµС‡С–РSРєРё. Р¤Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС„РёРєСґ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сґ Сґ РїР°С†С–С”РSС„С–РI С–Р· РїРsСЂСґС€РµРSРSСЏРjРё С„СґРSРєС†С–Р№ РїРµС‡С–РSРєРё С‚СЏР¶РєРsРiРs СЃС‚СґРїРµРSСЏ РSРµ РIРёРIС‡Р°Р»Рё.

РЛР»С–РSС–С‡РSС– С…Р°СЂР°РєС„РµСЂРёСЃС‚РёРєРё.

РµРsРєР°Р·Р°РSРSСЏ.

РµСЂРµРїР°СЂР°С, РЎС–РSРµРiСЂР° СЂРµРєРsРjРµРSРґСґС”С„СЊСЃСЏ Р·Р°СЃС„РsСЃРsРIСґРIР°С„Рё С‡РsР»РsРIС–РєР°Рj Р· РµСЂРµРєС„РёР»СЊРSРsСЂ РґРёСЃС„С–РєР°С†С–С”СЂ, СЏРєР° РIРёР·РSР°С‡Р°С”С„СЊСЃСЏ СЏРє РSРµР·РґР°С„С–С„СЊ РґРsСЃСЏРiС„Рё Р°Р±Рs РїС–РґС„СЂРёРjР°С„Рё РµСЂРµРєС†С–СЂ СЃР°С„РµРIРsРiРs С‡Р»РµРSР°, РSРµРsР±С…С–РґРSСґ РґР»СЏ СґСЃРїС–С€РSРsРiРs СЃР°С„РµРIРsРiРs Р°РєС„Сґ.

Р”Р»СЏ РµС„РµРєС„РёРIРSРsС— РґС–С— РїСЂРµРїР°СЂР°С„Сґ РЎС–РSРµРiСЂР° РїРsС„СЂРsРiС‚Р°Р»СЊРSРµ Р·Р±СґРґР¶РµРSРSСЏ.

РµСЂРѕС‚РёРїРѕР°Р·Р°РЅРСЏ.

вЂ“ РµС–РґРІРёС‰РµРЅС‡С‹С‚Р»РёРІС–СЃС‚СЬ РґРѕ Р°РєС‚РёРІРЅРѕСЃС— СЂРµС‡РѕРІРёРЅРё Р°Р±Рѕ РґРѕ Р±СѓРґСЬ-СЏРєРѕС— Р· РґРѕРїРѕРјС–Р¶РЅРёС… СЂРµС‡РѕРІРёРЅ РїСЂРµРїРѕСЂР°С‚Сѓ.

вЂ“ РЂРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРµ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°Р°РЅРСЏ Р· РґРѕРЅРѕРїРѕРјС‹ Р°Р·РѕС‚ (С‚Р°РєРёРјРё СЯРє Р°РјС–Р»РЅС–С‚СЂРёС‚) Р°Р±Рѕ РЅС–С‚СЂР°С‚Р°РјРё Сѓ Р±СѓРґСЬ-СЯРєС–Р№ С„РѕСЂРјС–, РѕСЃРєС–Р»СЬРєРё РІС–РґРѕРїРѕ, С‰Рѕ СЃРєР»РґРµРЅРѕ Р°Р»РєР»С–РЂРёС‰Р°С‚СЬ С€Р»СЯС…Рё РјРµС‚Р°Р±РѕР»С–С‚Р°С‚Р°Р·РѕС‚/С†РёРєР»С–С‡РЅРѕ РїС–СЃС‚СЬ РїС‚РѕС‚РѕРїС–Р°РЅРѕ Р·РёРЅРјРѕРїС–С„РѕСЃС„Р°С‚Р° (С†Р“РЂР¤) С‚Р° РїРѕС‚РµРЅС†С–СЂС“ РїС–РїРѕС‚РµРЅС†РѕРїРѕ Р·РёРїРѕРїС–Р№ РµС„РµРєС‚ РѕС–С‚СЂС“ РїС–РґРІРёС‰РµРЅС–.

вЂ“ РЂРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРµ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°Р°РЅРСЏ С–РѕРїС–С‚С–С‚РѕС–С‚СЂР°С‚Р°РїРѕ Р¤Р”Р•5 (Сґ С‚РѕРїС‚ С‡РёСЃР»С– СЃРёР»РґРµРЅРѕР°С„С–С‚Р°Сґ) Р·С– СЃС‚РёРїС‚Р»СЏС‚РѕС‚Р°РїРё РїСЂРѕС–С‚Р°С‚РёРєР»Р°Р·Рё, С‚Р°РєРёРїРё СЯРє СЂС–РѕС†РёРїСЃС‚Р°С‚, РїСЂРѕС‚РёРїРѕР°Р·Р°РЅРёС‚СЬ РїРѕР¶Рµ РїСЂРёР·РІРµСЃС‚Рё РґРѕ СЃРёРїРїС‚РѕРїР°С‚РёС‡РѕРїР°С‚СЬ Р·РѕС‚РґС–СЯ Р· С–РѕС€РёРїРё Р»С–РєР°СЂСЃСЬРєРёРїРё Р·Р°СЃРѕР±Р°РїРё С‚Р° С–РѕС€С– РІРёРґРё РІР·Р°С”РїРѕРґС–Р№В»).

вЂ“ РЎС‚Р°РѕРё, РїСЂРё СЯРєРёС… РѕРµРєРѕРїРµРѕРґРѕРІР°Р°РѕС‚С‹Р°Р»СЬРѕР° Р°РєС‚РёРѕС–СЃС‚СЬ (РѕР°РїСЂРёРєР»Р°Р°Рґ С‚СЯР¶РєС–СЃС‚РµС†РµРІРѕРїС–С‚РѕРґРёРѕРїС– СЂРѕР·Р»Р°РґРё, С‚Р°РєС– СЯРє РѕРµСЃС‚Р°Р»СЬРѕР° СЃС‚РµРѕРєР°СЂС–СЯ Р°Р±Рє СЃРµСЂС†РµРІР° РѕР·РѕС‚С–СЯ С‚СЯР¶РєРѕРїС–С‚Р°С‚ РѕРєС–С‚ СЃРїРµС‚Р°Р»СЬРѕР° С‚Р°РєС– РІРёРґРё РІР·Р°С”РїРѕРґС–Р№В»).

вЂ“ Р’С‚Р°РѕРё РїСЂРё СЯРєРёС… РѕРµРєРѕРїРµРѕРґРѕРІР°Р°РѕС‚С‹Р°Р»СЬРѕР° С‚Р°РєС–С‚СЂР°С‚Р°РїРѕ С‚Р°РєС– СЃС‚РѕРїС‚Р»СЏС‚РѕС‚Р°РїРё С‚Р°РєС– СЃС‚РѕРїС‚Р°С‚ РїСЂРѕС‚РѕРїС–С‚Р°С‚ С‚СЯР¶РєРѕРїС–С‚Р°С‚ РїСЂРѕС‚РѕРїС–С‚Р°С‚ С‚Р°РєС– РїРѕС‚РµРЅС†С–СЂС“ РїС–РїРѕС‚РµРЅС†РѕРїРѕ Р¤Р”Р•5 С‡Рё РѕС–.

вЂ“ РєР°СЯРІРѕС–С‚СЬ С‚Р°РєРёС… Р·Р°С…РІРѕС‚СЂРІР°РѕСЬ СЯРє РїРѕС‚СЂС€РµРѕРїС–С„РѕРїС‚ С„СЂРѕРєС†С–С— РїРµС‡С–РѕРєРё С‚СЯР¶РєРѕРїС– СЃС‚СЂРїРµРѕСЏ, Р°СЂС‚РµС‚СЂР°Р»СЬРѕР° РїС–РїРѕС‚РµРЅС†С–С— (Р°СЂС‚РµС‚СЂР°Р»СЬРѕРёР№ С‚РёСЃРє РѕРёР¶С‡Рµ 90/50 РјРј СЂС‚. СЃС‚.), РѕРµС‰РѕРґР°РІРѕРїС– РїРµСЂРµРѕРїРѕРїС‚РµРѕРёР№ С–РѕСЃСѓС‚Р»СЬС, Р°Р±Рє С–РѕС„Р°СЂРєС, РјС–РѕРєР°СЂРґР° С‚Р° РІС–РґРѕРїС–С–СЃРїРїР°РґР°РєРѕРїС– РґРµРїРµРѕРїС– СЃС–С‚РѕРїС‚Р°С‚РёРїС– С‚Р°С…РІРѕРїС–СЂСЃСЬ СЯРє РїРѕСЂС€РµРѕРїС– С„РѕРїС‚Р°С‚ С‚Р°РєРёС… РїР°С†С–С”РѕС‚С–С”РѕС‚С–.

Р’Р·Р°С”РјРѕРґС–СЯ Р· С–РѕС€РєР°СЂСЃСЬРєРёРїРё Р»С–РєР°СЂСЃСЬРєРёРїРё Р·Р°СЃРѕР±Р°РїРё С‚Р° С–РѕС€С– РІРёРґРё РІР·Р°С”РїРѕРґС–Р№.

Р•С„РµРєС‚Рё С–РЅС€РёС… Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёС… Р·Р°СЃРѕР±С–РІ РЅР° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р».

Р”РѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅСЏ *in vitro.* РЊРµС‚Р°Р±РѕР»С–Р·Рј СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РІС–РґР±СѓРІР°С”С‚СЬСЃСЏ РїРµСЂРµРІР°Р¶РѕСЃ Р· СѓС‡Р°СЃС‚СЬ С–Р·РѕС„РѕСЂРјРёР 3РЊ4 (РіРѕР»РѕРІРёР№ С€Р»СЏС…) С‚Р° С–Р·РѕС„РѕСЂРјРё 2РЎ9 (РґСЂСѓРіРѕСЂСЏРґРѕР№ С€Р»СЏС…) С†РёС‚РѕС…СЂРѕРјСѓ Р 450 (CYP). РўРѕРјСѓ С–РЅРіС–Р±С–С‚РѕСЂРё С†РёС… С–Р·РѕС„РµРєС‚РѕСЂРіС–РІ РјРѕР¶СѓС‚СЬ Р·РЅРёР¶СѓРІР°С‚Рё РєР»С–СЂРµРєС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ, Р° С–РЅРґСѓРєС‚РѕСЂРё С†РёС… С–Р·РѕС„РµРєС‚РѕСЂРіС–РІ РјРѕР¶СѓС‚СЬ РїС–РґРІРёС‰СѓРІР°С‚Рё РєР»С–СЂРµРєС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р».

Р”РѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅСЏ *in vivo.* РµРѕРїСѓР»СЏС†С–Р№РЅРёР№ С„Р°СЂРјР°РєРѕРєС–РНРёС‰РЅС–СЃС‚СЬ РїС–СЂРґРїРѕСЂСЏС‚СЬСЃСЏ РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏ РєР»С–СЂРµРєС‚РѕСЃСЃ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РєР»С–СЂРµРєС‚РѕСЃСЃ РїСЂРёР№РѕСЂРёС‰Рё Р№РѕРіРѕ РєРѕРґСѓ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ С‚РёС… С–Р·РѕС„РµРєС‚РѕСЂРіС–РІ РєР»С–СЂРµРєС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ CYP3A4 (С,Р°РєРёРјРё СЦРє РєРµС,РѕРєРѕСЂР·РѕР», РµСЂРёС,СЂРѕРјС–С†РёРS, С†РёРјРµС,РёРґРёРS). РҐРѕС‡Р° РїСЂРё РѕРґРѕСЂСЃС‡Р°СЂРѕСЃС‚СЬ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕСС– СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ С,Р° С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂРі С–РЅ CYP3A4 Р·СЂРѕСЃС,Р°РЅРѕСЦ С‡Р°СЃС,РѕС,Рё РїРѕР±С–С‡РЕРёС… СЦРІРёС‰ РЅРµРїС‚С,РµСЂРІР°»РѕСЃСЦ, СЃР»С–Рґ СЂРѕР·РіР»СЦРѕСѓС,Рё РјРѕР¶Р»РёРІС–СЃС,РЊ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕСЦ РїРѕС‡Р°С,РєРѕРІРѕС— РґРѕР·Рё СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ 25 РјРі.

РЋРґРѕРѕС‡Р°СЃРѕРµ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕРѕРЦ С–РѕРіС–Р±С–С,РѕСЂ Р’Р†Р›-РїСЂРѕС,РµР°Р·Рё СЂРёС,РѕРѕР°РІС–СЂ, РґСѓР¶Рµ РїРѕС,СѓР¶РѕРѕС–С–Р»РѕС–С–С,РѕСЂ Р 450, Сѓ СЃС,Р°РѕС– СЂС–РІРѕРѕР¶РѕРѕС— РєРѕРѕС†РµРѕС,СЂР°С†С–С— (500 РјРі 2 СЂР°Р·Рё РѕР° РґРѕР±Сѓ) С,Р° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ (СЂР°Р·РѕРІР° РґРѕР·Р° 100 РјРі) РїСЂРёР·РІРѕРґРёР»Ро РґРѕ РїС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЦ C_{max} СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РѕР° 300 % (Сѓ 4 СЂР°Р·Рё) С,Р° РїС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЦ РїР»Р°Р·РјРѕРІРёС— AUC СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РѕР° 1000 % (РІ 11 СЂР°Р·С–Р). Р§РµСЂРµР· 24 РіРѕРґРёРЅРёРї РїР»Р°Р·РјРѕРІС– СЂС–РІРѕС–С–СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РІСЃРґРµ С‰Рµ СЃС,Р°РЅРёР»Рё РїСЂРёР±Р»РёР·РёРЅРѕ 200 РїРіі/РјР» РїРѕСЂС–РІРѕСЦРїРѕРїС–Р· Р· СЂС–РІРѕРµР»РёР·РїС–Р»РёР·РїС–С–Р» 5 РїРіі/РјР», С…Р°СЂР°РєС,РµСЂРёРїРѕР»СЦ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕРїС–Р» СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РїРєСЂРµРїРѕРїС–Р», С‰Рѕ РІС–РґРїРѕРІС–РґР°С” Р·РѕР°С‡РѕРїРѕРїС–Р» РІРїР»РёРІС–Сѓ СЂС–РґРёС,РїРѕР°С,С–РІ Р 450. РЎРёР»РґРµРЅР°С„С–Р» РїРІР»РёРІР°С” РѕР° С„Р°СЂРјР°РєРѕРєС–РНРёС‰РЅС–СЃС‚СЬ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ. Р— РїРіР»СЦРґСѓ РѕР° С†С– С„Р°СЂРјР°РєРѕРєС–РНРёС‰РЅС–СЃС‡РѕС– РґР°РѕС– РїРѕСЂСѓС‡Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕРїС–Р» СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ С,Р° СЂРёС,РїРѕР°РІС–СЂ РїРµСЂРµРїРѕРїРµРїРѕРґСѓС”С,СЊСЃСЦ (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«РЋСЃРѕР±Р»РёРІРїСЃС,С– Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕРїС–ВВ»); Сѓ Р±СѓРґСЊ-СЦРєРѕРјСѓ РІРёРїР°РґРєСѓ РјР°РєСЃРёРјР°Р»СЬРѕР° РґРѕР·Р° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ Р·Р° Р¶РѕРґРѕСЃС… РѕР±РІРёС‰СѓРІР°С‚Рё 25 РјРі РїСЂРѕС,СЦРіРѕРј 48 РіРѕРґРёРS.

РЋРґРѕРѕС‡Р°СЃРѕРµ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРѕРїС–Р» С–РѕРіС–Р±С–С,РѕСЂ Р’Р†Р›-РїСЂРѕС,РµР°Р·Рё СЃР°РєРІС–РѕР°РІС–СЂ, С–РѕРіС–Р±С–С,РѕСЂ CYP3A4, Сѓ РґРѕР·С–, С‰Рѕ Р·Р°Р±РµР·РїРµС‡СѓС” СЂС–РІРѕРѕР¶РѕРѕС— РєРѕРѕС†РµРѕС,СЂР°С†С–СЊ (1200 РјРі 3 СЂР°Р·Рё РѕР° РґРѕР±Сѓ), С,Р° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ (100 РјРі СЂР°Р·РѕРІРѕ)

РїСЂРёР·РІРѕРґРѕ РґРѕ РїС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЯ C_{max} СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ РЅС° 140 % С,Р° Р·Р±С–Р»СЊС€РµРЅРЅСЯ СЃРёСЃС,РµРјРЅРЅС— РµРєСЃРїРѕР·РёС†С–С— (AUC) СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ РЅС° 210 %. РєРµ РІРёСЯРІР»РµРЅРЅС РІРїР»РёРІСѓ СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ РЅС° С„Р°СЂРјР°РєРѕРєС–РЅРµС‚Сѓ СЃР°РєРІС–РЅС°РІС–СЂСѓ (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«РЎРїРѕСЃС–Р± Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЯ С,Р° РґРѕР·РёВ»). РµРµСЂРµРґР±Р°С‡Р°С”С,СЊСЃСЯ, С‰Ро Р±С–Р»СЊС€ РїРѕС,СѓР¶РЅС– С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂРё CYP3A4, С,Р°РєС– СЯРє РєРµС,РѕРєРѕРЅР°Р·РѕР» С,Р° С–С,СЂР°РєРѕРЅР°Р·РѕР», Р±СѓРґСѓС,СЊ РјР°С,Рё Р±С–Р»СЊС€ РІРёСЂР°Р¶РµРЅРёР№ РІРїР»РёРІ.

РµСЂРё Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ (100 РјРі СЂР°Р·РѕРІРѕ) С,Р° РµСЂРёС,СЂРѕРјС–С†РёРЅСѓ, РїРѕРјС–СЂРЅРѕС–Р±С–С,РѕСЂСѓ CYP3A4, Сѓ СЂС–РІРЅРѕР°Р¶РѕРєРѕРјСѓ СЃС,Р°РЅС– (500 РјРі 2 СЂР°Р·Рё РЅР° РґРѕР±Сѓ РїСЂРѕС,СЯРіРѕРј 5 РґРЅС–РІ) СЃРїРѕСЃС,РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЯ РїС–РґРІРёС‰РµРЅРЅС СЃРёСЃС,РµРјРЅРЅС— РµРєСЃРїРѕР·РёС†С–С— СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ РЅС° 182 % (РЂUC). РЈ Р·РґРѕСЂРѕРІРёС… РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†С–РІ С‡РѕР»РѕРІС–С‡РѕС— СЃС,Р°С,С– РЅРµ СЃРїРѕСЃС,РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЯ РІРїР»РёРІСѓ Р°Р·РёС,СЂРѕРјС–С†РёРЅСѓ (500 РјРі РЅР° РґРѕР±Сѓ РїСЂРѕС,СЯРіРѕРј 3 РґС–Р±) РЅР° AUC, $РЎ_{max}$, T_{max}, РєРѕРЅСЃС,Р°РЅС,Сѓ С€РІРёРґРєРѕСЃС,С– РµР»С–РјС–РЅР°С†С–С— С,Р° РїРѕРґР°Р»СЊС€РёР№ РїРµСЂС–РѕРґ РЅР°РїС–РІРёРІРµРґРµРЅРЅСЯ СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ Р°Р±Рѕ Р№РѕРіРѕ РіРѕР»РѕСЃРіРѕРІРѕ С†РёСЂРєСѓР»СЂСЂС‡РѕРіРѕ РјРµС,Р°Р±РѕР»С–С,Сѓ. Р¦РёРјРµС,РёРґРёРЅ (С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂ С†РёС,РѕС…СЂРѕРјСѓ Р 450 С,Р° РЅРµСЃРїРµС†РёС„С–С‡РЅРёР№ С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂ CYP3A4) Сѓ РґРѕР·С– 800 РјРі РїСЂРё РѕРґРѕСЂРѕСЃС‡Р°СЃРїРѕСЃРѕР·Сѓ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– С–Р· СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»РѕРј Сѓ РґРѕР·С– 50 РјРі Сѓ Р·РґРѕСЂРѕРІРёС… РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†С–РІ РїСЂРёР·РІРѕРґРёС‚СЬ РґРѕ РїС–СЂРІРёС‰РµРЅРЅСЯ РїР»Р°Р·РјРѕРІРёС— РєРѕРЅС†РµРїС,СЂР°С†С–С— СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ РЅР° 56 %.

Р“СЂРµР№РїС„СЂСѓС,РѕРІРёР№ СЃС–Рє С” СЃР»Р°Р±РєРёРј С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂРѕРј CYP3A4 Сѓ СЃС,С–РЅС†С– РєРёС€РµС‡РЅРёРєСѓ С– РјРѕР¶Рµ СЃРїСЂРёС‡РёРЅСЯС,Рё РїРѕРјС–СЂРѕРѕРµ РїС–СЂРІРёС‰РµРЅРЅСЯ СЂС–РІРЅСЯ СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ Сѓ РїР»Р°Р·РјС– РєСЂРѕРІС–.

РЂРґРѕРѕСЂР°Р·РѕРІРµ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЯ Р°РѕС,Р°С†РёРґС–РІ (РјР°РіРѕС–СЂ РіС–РґСЂРєСЃРёРґСѓ/Р°Р»СЂРјС–РѕС–СЂ РіС–РґСЂРєСЃРёРґСѓ) РѕРµ РІРїР»РёРІР°Р»Ро РѕР° Р±С–РѕСЃС,СЃРїРѕСЃС,СЃРЬ СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ.

РҐРѕС‡Р° РґРѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅСЬ СЃРїРµС†РёС„С–С‡РЅРёС— РІР·Р°С”РјРґРѕС,СЃСѓРІР°РЅРЅС– С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂРѕРІ С,Р°СЂС,Р°С†РёРґС–РІ (РјР°РіРѕС–СЂ РіС–РґСЂРєСЃРёРґСѓ/Р°Р»СЂРјС–РѕС–СЂ РіС–РґСЂРєСЃРёРґСѓ) РѕРµ РІРїР»РёРІР°Р»Ро РѕР° Р±С–РѕСЃС,СЃРїРѕСЃС,СЃРЬ СЃРёР»РґРµРЅРЅС°С„С–Р»Сѓ.

РҐРґРѕРѕСЂР°Р·РѕРІРµ С‡РёС‚РєРѕ С–РґРµРєС‚РёС„С–РєРѕРІР°РЅРѕ С,Р°СЂС,Р°С†РёРґС–РІ С,Р°СЂС,Р°С†РёРґС–РІ РїСЂРёСЂРѕСЃС‚Сѓ

CYP450 (С,Р°РєРёС… СЏРє СЂРёС„Р°РjРїС–С†РёРS, Р±Р°СЂР±С–С,СѓСЂР°С,Рё).

РJ С…РsРґС– РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ Р· СѓС‡Р°СЃС,СЂ Р·РґРsСЂРsРIРёС… РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†С–РI-С‡РsР»РsРIС–РєС–РI РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ Р°РSС,Р°РiРsРSС–СЃС,Р° РµРSРґРsС,РµР»С–РSСѓ Р±РsСЃРµРSС,Р°РSСѓ (РїРsРjС–СЂРSРёР№ С–РSРґСѓРєС,РsСЂ CYP3A4, CYP2C9 С,Р°, РjРsР¶Р»РёРIРs, CYP2C19) Сѓ СЂС–РIРSРsРIР°Р¶РSРsРjСѓ СЃС,Р°РSС– (125 РjРi 2 СЂР°Р·Рё РSР° РґРsР±Сѓ) С,Р° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Сѓ СЂС–РIРSРsРIР°Р¶РSРsРjСѓ СЃС,Р°РSС– (80 РjРi 3 СЂР°Р·Рё РSР° РґРsР±Сѓ) РїСЂРёР·РIРsРґРёР»Рs РґРs Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ AUC С,Р° C_{max} СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° 62,6 % С,Р° 55,4 % РIС–РґРїРsРIС–РґРSРs. РўРsРjСѓ РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ С,Р°РєРёС… РїРsС,СѓР¶РSРёС… С–РSРґСѓРєС,РsСЂС–РI CYP3A4 СЏРє СЂРёС„Р°РjРїС–РS РjРsР¶Рµ РїСЂРёР·РIРsРґРёС,Рё РґРs Р±С–Р»СЊС€ РIРёСЂР°Р¶РµРSРsРiРs Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–С— СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Сѓ РїР»Р°Р·РjС– РєСЂРsРIС–.

РќС–РєРsСЂР°РSРґРёР» СЏРIР»СЏС” СЃРsР±РsСЂ РiС–Р±СЂРёРґ Р°РєС,РёРIР°С,РsСЂР° РєР°Р»С–С”РIРёС… РєР°РSР°Р»С–РI С,Р° РSС–С,СЂР°С,Сѓ. РќС–С,СЂР°С,РSРёР№ РєРsРjРїРsРSРµРSС, Р·СѓРjРsРIР»СЂС” РjРsР¶Р»РёРIС–СЃС,СЊ Р№РsРiРs СЃРµСЂР№РsР·РSРsС— РIР·Р°С”РjРsРґС–С— Р· СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»РsРj.

Р•С„РµРєС,Рё СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° С–РSС€С– Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєС– Р·Р°СЃРsР±Рё

<u>Р”РsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ *in vitro.*</u> РЎРёР»РґРµРSР°С„С–Р» вЂ“ СЃР»Р°Р±РєРёР№ С–РSРiС–Р±С–С,РsСЂ С–Р·РsС„РsСЂРj 1Рђ2, 2С9, 2С19, 2D6, 2E1 С,Р° 3Рђ4 С†РёС,РsС…СЂРsРjСѓ Р 450 (Р†Рлₚ₅₀ > 150 РjРєРjРsР»СЊ). РЊСЃРєС–Р»СЊРєРё РїС–РєРsРIР° РїР»Р°Р·РjРsРIР° РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РґРsСЂС–РIРSСЊС” РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs 1 РjРєРjРsР»СЊ, РIРїР»РёРI РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС–РSРµРiСЂР° РSР° РєР»С–СЂРµРSСЃ СЃСѓР±СЃС,СЂР°С,С–РI С†РёС… С–Р·РsС„РµСЂРjРµРSС,С–РI РjР°Р»РsР№РjРsРIС–СЂРSРёР№.

Р’С–РґСЃСѓС,РSС– РґР°РSС– С‰РsРґРs РIР·Р°С”РjРsРґС–С— СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С,Р° С,Р°РєРёС… РSРµСЃРїРµС†РёС„С–С‡РSРёС… С–РSРiС–Р±С–С,РsСЂС–РI С„РsСЃС„РsРґС–РµСЃС,РµСЂР°Р·Рё, СЏРє С,РµРsС„С–Р»С–РS С,Р° РґРёРїС–СЂРёРґР°РjРsР».

<u>Р”РsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ *in vivo.*</u> РЊСЃРєС–Р»СЊРєРё РIС–РґРsРjРs, С‰Рs СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РIРїР»РёРIР°С” РSР° РjРµС,Р°Р±РsР»С–Р·Рj РsРєСЃРёРґСѓ Р°Р·РsС,Сѓ/С†РёРєР»С–С‡РSРsРiРs РiСѓР°РSРsР·РёРSРjРsРSРsС„РsСЃС„Р°С,Сѓ (С†Р“РЊР¤), Р±СѓР»Рs РIСЃС,Р°РSРsРIР»РµРSРs, С‰Рs СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РїРsС,РµРSС†С–СЊС” РiС–РїРsС,РµРSР·РёРIРSСѓ РґС–СЊ РSС–С,СЂР°С,С–РI, С,РsРjСѓ Р№РsРiРs РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ Р· РґРsРSРsСЂР°РjРё РsРєСЃРёРґСѓ Р°Р·РsС,Сѓ Р°Р±Рs Р· РSС–С,СЂР°С,Р°РjРё Сѓ Р±СѓРґСЊ-СЏРєС–Р№ С„РsСЂРjС– РїСЂРsС,РёРїРsРєР°Р·Р°РSРµ (РґРёРI. СЂРsР·РґС–Р» В«РµСЂРsС,РёРїРsРєР°Р·Р°РSРSСЏВ»).

Р С–РsС†РёРiСѓР°С,. Р”РsРєР»С–РSС–С‡РSС– РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ РїСЂРsРґРµРjРsРSСЃС,СЂСѓРIР°Р»Рё Р°РґРёС,РёРIРSРёР№ СЃРёСЃС,РµРjРSРёР№ РµС„РµРєС, Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSРsРiРs С,РёСЃРєСѓ РїСЂРё РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРsРjСѓ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSС– С–РSРiС–Р±С–С,РsСЂС–РI Р¤Р”Р•5 С–Р·СЂС–РsС†РёРiСѓР°С,РsРj. РлР»С–РSС–С‡РSС– РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ РїСЂРsРґРµРjРsРSСЃС,СЂСѓРIР°Р»Рё, С‰Рs СЂС–РsС†РёРiСѓР°С, РїРsСЃРёР»СЂС” РiС–РїРsС,РµРSР·РёРIРSСѓ РґС–СЂ С–РSРiС–Р±С–С,РsСЂС–РI Р¤Р”Р•5. РJ РїР°С†С–С”РSС,С–РI, СЏРєС– Р±СЂР°Р»Рё СѓС‡Р°СЃС,СЊ Сѓ РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSС–, РSРµ СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РiР°Р»РsСЃСЏ РїРsР·РёС,РёРIРSРsРiРs РєР»С–РSС–С‡РSРsРiРs РµС„РµРєС,Сѓ

РїСЂРё РѕРґРѕСЂРѕСЃ‡Р°СЃРѕСЂРѕСЃ Р·Р°СЃС‚РѕСЃ РїРѕСЃС‚Р°РІРєРѕ С–Р· СЂС–РѕС†РёРїС‚Р°С‚РѕСЃ. РµСЂРѕС‚РёРїРєР°Р·Р°РѕСЃ РѕРґРѕСЃ‡Р°СЃРѕСЃ Р·Р°СЃС‚РѕСЃ РїРѕСЃС‚Р°РІРєРѕСЏ СЂС–РѕС†РёРїС‚Р°С‚Сѓ Р· С–РѕРїС–Р±С–С‚РѕСЂР°РјРё Р¤Р”Р•5 (Сѓ С‚РѕСЃС‚Сѓ С‡РёСЃР»С– СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»РѕСЃ) (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р»В В«РµСЂРѕС‚РёРїРєР°Р·Р°РѕСЃСЏВ»).

РЂРґРѕСЃС‡Р°СЃРѕСЃ Р·Р°СЃС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ С‚Р° Р±Р»РѕРєР°С‚РѕСЂ α-Р°РґСЂРµРѕСЂРµС†РµРїС‚РѕСЂ РјРѕР·РІРµСЃС‚РѕСЃ РїРѕР·РІРµСЃС‚РѕСЃ РґРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ СЃРёРјРїС‚РѕСЃ РґРѕ РґРµРєРёС… СЃС…РёР»СЊРѕСРёС… РґРѕ С†СЊРѕРїРѕ РїР°С†С–С”РѕС‚С–С‚ РїРѕ С–РїРѕС‚РµР°Р»Р° РїСЂРѕС‚РїРїС‚РѕСЃ 4 РїРѕРґРёРѕ РїС–СЃР»СЏ Р·Р°СЃС‚РѕСЃС‚РїРїС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ. РЈ С…РѕРґС– 3 РґРѕСЃР»С–РґР¶РµРѕСЊ СЃРїРµС†РёС„С–С‡РѕРїС–С— РІР·Р°С”РјРѕРґС–С— Р»С–РєР°СЂСЃЊРєРёС… Р·Р°СЃРѕР±С–РІ Р±Р»РѕРєР°С„РѕСЂ α-Р°РґСЂРµРѕСЂРµС†РµРїС‚РѕСЃ РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРѕ (4 РїРі С„Р° 8 РїРі) С„Р° СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р» (25 РїРі, 50 РїРі С„Р° 100 РїРі) Р·Р°СЃС„РѕРІСѓРІР°Р»Рё РѕРґРѕСЃС‡Р°СЃРѕ РїР°С†С–С”РѕС‚С–С„Р°Рј С–Р· РґРѕР±СЂРєС–СЃРѕСЃЂ РїС–РїРµСЂРїР»Р°Р·С–С”СЂ РїРµСЂРµРґС–С…СѓСЂРѕСЃ Р·Р°Р»РѕР·Рё, СЃС„Р±С–Р»С–Р·Р°С†С–СЏ СЃС„РѕСЃС‚РєРёС… Р±СѓР»Р° РґРѕСЃСЃІРіРѕСѓС„С„Р° РїСЂРё Р·Р°СЃС„РѕРІСѓРІР°Р»Рё РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРѕСѓ. РЈ С„Р°РєРёС… РїР°С†С–С”РѕС‚С–С„Р°Рј Р·РѕР¶РёС‚СЊ РґРѕРґР¶РµРѕ РїСЂРѕ С‚РѕРєСЃС‚РѕСЂ РїРѕ С–РїРѕС‚РµР°Р»Р° 7/7 РїРі СЂС„,. СЃС„,., 9/5 РїРі СЂС„,. СЃС„,. С„Р° 8/4 РїРі СЂС„,. СЃС„,. С„Р° СЃРµСЂРµРґРѕСЂ” Р·РѕР¶РµРѕСЃС‚РєРёС… С„РёСЃРєС–СЃРѕСЃ С„Р°СЂС„РµРґРѕСЃС‡Рё РѕР° 6/6 РїРі СЂС„,. СЃС„,., 11/4 РїРі СЂС„,. СЃС„,., 4/5 РїРі СЂС„,. СЃС„,. РІС–РґРїРѕРІС–РґРѕРѕ. РµСЂРё РѕРґРѕСЃС‡Р°СЃРѕСЃ Р·Р°СЃС„РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ С„Р° РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРѕСЃС‚ Сѓ РїР°С†С–С”РѕС‚С–С„Р°Рј С–Р· РґРѕРєСЃС„РѕРІСѓРІР°Р»Рё РїСЂРѕ С‚РѕРєСЃС‚РѕСЂ С–Р· РїРѕРІС–РґРѕРїР»СЏР»Рё РїСЂРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ Р·Р°СЃС‚РѕСЃС‚РїРїС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ С„Р°СЂС„РµРґРѕСЃС‡Рё РѕР° РїСЂРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ РїРѕ С–РїРѕС‚РµР°Р»Р° РїСЂРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ Р·Р°СЃС‚РѕСЃС‚РїРїС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ С„Р°СЂС„РµРґРѕСЃС‡Рё РѕР° 7/7 РїРі СЂС„,. СЃС„,. 9/5 РїРі СЂС„,. СЃС„,. С„Р° 8/4 РїРі СЂС„,. СЃС„,. С„Р° СЃРµСЂРµРґРѕСЂ” Р·РѕР¶РµРѕСЃС‚РєРёС… С„РёСЃРєС–СЃРѕСЃ С„Р°СЂС„РµРґРѕСЃС‡Рё РѕР° 6/6 РїРі СЂС„,. СЃС„,., 11/4 РїРі СЂС„,. СЃС„,., 4/5 РїРі СЂС„,. СЃС„,. РІС–РґРїРѕРІС–РґРѕРѕ. РµСЂРё РѕРґРѕСЃС‡Р°СЃРѕСЃ Р·Р°СЃС„РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ С„Р° РґРѕРєСЃС„РѕРІСѓРІР°Р»Рё РїСЂРѕ С‚РѕРєСЃС‚РѕСЂ С–Р· РїРѕРІС–РґРѕРїР»СЏР»Рё РїСЂРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ Р·Р°СЃС‚РѕСЃС‚РїРїС‚РѕСЃ СЃРёР»РґРµРѕР°„С–Р»Сѓ С„Р°СЂС„РµРґРѕСЃС‡Рё РѕР°

PiC–PïPsC,PµPSP·PëPIPSPëC… P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëC… P·P°CЃPsP±C–PI CЏPє PґC–CґCЂPµC,PëPєPë, P±P»PsPєP°C,PsCЂPë β-P°PґCЂPµPSPsCЂPµC†PµPїC,PsCЂC–PI, C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPë PЂPµP¤, P°PSC,P°PiPsPSC–CЃC,Pë P°PSPiC–PsC,PµPSP·PëPSCґ P†P†, P°PSC,PëPiC–PїPµCЂC,PµPSP·PëPIPSC– P»C–PєP°CЂCЃCЊPєC– P·P°CЃPsP±Pë (CЃCґPґPëPSPsCЂPsP·C€PëCЂCЂPIP°P»CЊPSC– C,P° C†PµPSC,CЂP°P»CЊPSPsC— PґC–C—), P±P»PsPєP°C,PsCЂPë P°PґCЂPµPSPµCЂPiC–C‡PSPëC… PSPµP№CЂPsPSC–PI, P±P»PsPєP°C,PsCЂPë PєP°P»CЊC†C–C”PIPëC… PєP°PSP°P»C–PI C,P° P±P»PsPєP°C,PsCЂPë α-P°PґCЂPµPSPsCЂPµC†PµPїC,PsCЂC–PI. PJ CЃPїPµC†C–P°P»CЊPSPsPjCґ PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSC– PIP·P°C”PjPsPґC–C— PїCЂPë PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPjCґ P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSC– CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ (100 PjPi) C,P° P°PjP»PsPґPëPїC–PSCґ PїP°C†C–C”PSC,P°Pj P· P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsCЂ PiC–PїPµCЂC,PµPSP·C–C”CЂ CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ PґPsPґP°C,PєPsPIPµ P·PSPëP¶PµPSPSCЏ CЃPëCЃC,PsP»C–C‡PSPsPiPs P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PëCЃPєCґ PI PїPsP»PsP¶PµPSPSC– P»PµP¶P°C‡Pë PSP° 8 PjPj CЂC,. CЃC,. P’C–PґPїPsPIC–PґPSPµ P·PSPëP¶PµPSPSCЏ PґC–P°CЃC,PsP»C–C‡PSPsPiPs P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PëCЃPєCґ CЃC,P°PSPsPIPëP»Ps 7 PjPj CЂC,.CЃC,. P—P° PIPµP»PëC‡PëPSPsCЂ C†C– PґPsPґP°C,PєPsPIC– P·PSPëP¶PµPSPSCЏ P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PëCЃPєCґ P±CґP»Pë PїPsCЂC–PIPSCЏPSPSPëPjPë C–P· C,PëPjPë, C‰Ps CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PëCЃCЏ PїCЂPë P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSC– P»PëC€Pµ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ Cґ P·PґPsCЂPsPIPëC… PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«P¤P°CЂPjP°PєPsP»PsPiC–C‡PSC–PIP»P°CЃC,PëPIPsCЃC,C–B»).

PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» Cґ PґPsP·C– 100 PjPi PSPµ PIPїP»PëPIP°PI PSP° C„P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëC‡PSC– PїPsPєP°P·PSPëPєPë C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P’P†P›-PїCЂPsC,PµP°P·Pë, CЃP°PєPIC–PSP°PIC–CЂCґ C,P° CЂPëC,PsPSP°PIC–CЂCґ, CЏPєC– C” CЃCґP±CЃC,CЂP°C,P°PjPë CYP3A4.

PJ P·PґPsCЂPsPIPëC… PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI C‡PsP»PsPIC–C‡PsC— CЃC,P°C,C–P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ Cґ CЂC–PIPSPsPIP°P¶PSPsPjCґ CЃC,P°PSC–

(80 PjPi 3 CЂP°P·Pë PSP° PґPsP±Cґ) PїCЂPëP·PIPsPґPëP»Ps PґPs PїC–PґPIPëC‰PµPSPSCЏ AUC C,P° C_{max} P±PsCЃPµPSC,P°PSCґ (125 PjPi 2 CЂP°P·Pë PSP° PґPsP±Cґ) PSP° 49,8 % 42 % PIC–PґPїPsPIC–PґPSPs.

PЂPґPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ P· P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë, C‰Ps PjC–CЃC,CЏC,CЊ CЃP°PєCґP±C–C,CЂPëP»/PIP°P»CЃP°CЂC,P°PS P±CґP»Ps PїPsPIвЂ™CЏP·P°PSPs P· PїPsCЃPëP»PµPSPSCЏPj PiC–PїPsC,PµPSP·C–C— Cґ PїP°C†C–C”PSC,C–PI, PїPsCЂC–PIPSCЏPSPs C–P· P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏPj P»PëC€Pµ CЃP°PєCґP±C–C,CЂPëP»Cґ/PIP°P»CЃP°CЂC,P°PSCґ. PўPsPjCґ CЃP»C–Pґ P· PsP±PµCЂPµP¶PSC–CЃC,CЂ CЂPsP·PїPsC‡PëPSP°C,Pë P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PїP°C†C–C”PSC,P°Pj, CЏPєC– PsC,CЂPëPjCґCЂC,CЊ CЃP°PєCґP±C–C,CЂPëP»/PIP°P»CЃP°CЂC,P°PS.

PЂCЃPsP±P»PëPIPsCЃC,C– P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ.

PЎP»C–Pґ PїCЂPsPIPµCЃC,Pë PjPµPґPëC‡PSPëP№ P°PSP°PjPSPµP· C– C„C–P·PëC‡PSPµ PsP±CЃC,PµP¶PµPSPSCЏ PґP»CЏ PґC–P°PiPSPsCЃC,PëPєPë PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CґPSPєC†C–C— C– PIPëP·PSP°C‡PëC,Pë PїPsC,PµPSC†C–P№PSC–

РїРµСЂС€РsРїСЂРёС‡РёРSРё РґРs С„Р°СЂРjР°РєРsР»РsРiС–С‡РSРsРiРs Р»С–РєСѓРIР°РSРSСЏ.

Р¤Р°РєС,РsСЂРё СЂРёР·РёРєСё СЃРµСЂС†РµРIРs-СЃСёРґРёРSРSРёС…
Р·Р°С…РIРsСЂСЂРIР°РSСЊ. РЂСЃРєС–Р»СЊРєРё СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSР° Р°РєС,РёРIРSС–СЃС,СЊ СЃСѓРїСЂРsРIРsРґР¶СѓС”С,СЊСЃСЏ РїРµРIРSРёРj СЂРёР·РёРєРsРj Р·Р±РsРєСѓ СЃРµСЂС†СЏ, РґРs РїРsС‡Р°С,РєСѓ Р±СѓРґСЊ-СЏРєРsРiРs Р»С–РєСѓРIР°РSРSСЏ РµСЂРµРєС,РёР»СЊРSРsС— РґРёСЃС„СѓРSРєС†С–С— Р»С–РєР°СЂ РjР°С” РsС†С–РSРёС,Рё СЃС,Р°РS СЃРµСЂС†РµРIРs-СЃСѓРґРёРSРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё РїР°С†С–С”РSС,Р°. РЎРёР»РґРµРSР°С„С–Р» С‡РёРSРёС,СЊ СЃСѓРґРёРSРsСЂРsР·С€РёСЂСЂРIР°Р»СЊРSСѓ РґС–СЂ, С‰Ps РїСЂРsСЏРIР»СЏС”С,СЊСЃСЏ Р»РµРiРєРёРj С,Р° РєРsСЂРsС,РєРsС‡Р°СЃРSРёРj Р·РSРёР¶РµРSРSСЏРj Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSРsРiРs С,РёСЃРєСѓ (РґРёРІ. СЂРsР·РґС–Р» В«Р¤Р°СЂРjР°РєРsРґРёРSР°РjС–РєР°В»). Р”Ps РїСЂРёР·РSР°С‡РµРSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Р»С–РєР°СЂ РjР°С” СЂРµС,РµР»СЊРSРs Р·РIР°Р¶РёС,Рё, С‡Рё РjРsР¶Рµ С,Р°РєРёР№ РµС„РµРєС, РSРµСЃРїСЂРёСЏС,Р»РёРIРs РIРїР»РёРIР°С,Рё РSР° РїР°С†С–С”РSС,С–РІ С–Р· РїРµРIРSРёРjРё РsСЃРSРsРIРSРёРjРё Р·Р°С…РIРsСЂСЂРIР°РSРSСЏРjРё, РsСЃРsР±Р»РёРIРs Сѓ РєРsРjР±С–РSР°С†С–С— С–Р· СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsСЂ Р°РєС,РёРIРSС–СЃС,СЂ. Р”Ps РїР°С†С–С”РSС,С–РІ С–Р· РїС–РґРIРёС‰РµРSРsСЂ С‡СѓС,Р»РёРIС–СЃС,СЂ РґРs РIР°Р·РsРґРёР»Р°С,Р°С,РsСЂС–РІ РSР°Р»РµР¶Р°С,СЊ РїР°С†С–С”РSС,Рё Р· РsР±СЃС,СЂСѓРєС†С–С”СЂ РIРёРIС–РґРSРsРiРs С,СЂР°РєС,Сѓ Р»С–РIРsРiРs С€Р»СѓРSРsС‡РєР° (РSР°РїСЂРёРєР»Р°Рґ, СЃС,РµРSРsР· Р°РsСЂС,Рё, РiС–РїРµСЂС,СЂРsС„С–С‡РSР° РsР±СЃС,СЂСѓРєС,РёРIРSР° РєР°СЂРґС–РsРjС–РsРїР°С,С–СЏ) Р°Р±Рs РїР°С†С–С”РSС,Рё Р· СЂС–РґРєС–СЃРSРёРj СЃРёРSРґСЂРsРjРsРj РjСѓР»СЊС,РёСЃРёСЃС,РµРjРSРsС— Р°С,СЂРsС„С–С—, РsРґРSРёРj С–Р· РїСЂРsСЏРIС–РІ СЏРєРsС— С” С,СЏР¶РєРµ РїРsСЂСѓС€РµРSРSСЏ СЂРµРiСѓР»СЏС†С–С— Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSРsРiРs С,РёСЃРєСѓ Р· Р±РsРєСѓ РIРµРiРµС,Р°С,РёРIРSРsС— РSРµСЂРIРsРIРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё.

РЎС–РSРµРiСЂР° РїРsС,РµРSС†С–СЊС” РiС–РїРsС,РµРSР·РёРIРSРёР№ РµС„РµРєС, РSС–С,СЂР°С,С–РІ (РґРёРІ. СЂРsР·РґС–Р» В«РµСЂРsС,РёРїРsРєР°Р·Р°РSРSСЏВ»).

РJ РїРsСЃС,РjР°СЂРєРµС,РёРSРiРsРIРsРjСѓ РїРµСЂС–РsРґС– РїРsРIС–РґРsРjР»СЏР»Рё РїСЂРs С,СЏР¶РєС– РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С— Р· Р±РsРєСѓ СЃРµСЂС†РµРIРs-СЃСѓРґРёРSРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё, РIРєР»СЊС‡Р°СЊС‡Рё С–РSС„Р°СЂРєС, РjС–РsРєР°СЂРґР°, РSРµСЃС,Р°Р±С–Р»СЊРSСѓ СЃС,РµРSРsРєР°СЂРґС–СЊ, СЂР°РїС,РsРIСѓ СЃРµСЂС†РµРIСѓ СЃРjРµСЂС,СЊ, С€Р»СѓРSРsС‡РєРsРIСѓ Р°СЂРёС,РjС–СЊ, С†РµСЂРµР±СЂРsРIР°СЃРєСѓР»СЏСЂРSС– РєСЂРsРIРsРIРёР»РёРIРё, С,СЂР°РSР·РёС,РsСЂРSСѓ С–С€РµРjС–С‡РSСѓ Р°С,Р°РєСѓ, Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSСѓ РiС–РїРµСЂС,РµРSР·С–СЊ С,Р° Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSСѓ РiС–РїРsС,РµРSР·С–СЊ, СЏРєС– Р·Р° С‡Р°СЃРsРj Р·Р±С–РiР°Р»РёСЃСЏ С–Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏРj РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС–РSРµРiСЂР°. РJ Р±С–Р»СЊС€РsСЃС,С– РїР°С†С–С”РSС,С–РІ, Р°Р»Рµ РSРµ Сѓ РІСЃС–С…, С–СЃРSСѓРIР°Р»Рё С„Р°РєС,РsСЂРё СЂРёР·РёРєСѓ СЃРµСЂС†РµРIРs-СЃСѓРґРёРSРSРёС… Р·Р°С…РIРsСЂСЂРIР°РSСЊ. Р’Р°РiР°С,Рs С,Р°РєРёС… РїРsР±С–С‡РSРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РiР°Р»РsСЃСЏ РїС–Рґ С‡Р°СЃ Р°Р±Рs РsРґСЂР°Р·Сѓ РїС–СЃС»СЏ СЃС,Р°С,РµРIРsРiРs Р°РєС,Сѓ С– Р»РёС€Рµ РєС–Р»СЊРєР° С,СЂР°РїРёР»РsСЃСЏ РSРµРIРґРsРIР·С– РїС–СЃС»СЏ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС–РSРµРiСЂР° Р±РµР· СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsС— Р°РєС,РёРIРSРsСЃС,С–. РўРsРjСѓ РSРµРjРsР¶Р»РёРIРs РIРёР·РSР°С‡РёС,Рё, С‡Рё РїРsРIвЂ™СЏР·Р°РSРёР№ СЂРsР·РIРёС,РsРє С,Р°РєРёС… РїРsР±С–С‡РSРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ Р±РµР·РїРsСЃРµСЂРµСЂРSСЊРs Р· С„Р°РєС,РsСЂР°РjРё СЂРёР·РёРєСѓ, С‡Рё С—С… СЂРsР·РIРёС,РsРє Р·СѓРjРsРIР»РµРSРёР№ С–РSС€РёРjРё С‡РёРSРSРёРєР°РjРё.

РµСЂС–Р°РїС–Р·Рj. Р—Р°СЃРsР±Рё РґР»СЏ Р»С–РєСѓРIР°РSРSСЏ РµСЂРµРєС,РёР»СЊРSРsС—

РґРёСЃ„СѓPSPєС†С-С—, Сѓ С,PsPjСѓ С‡РёСЃР»С- С- СЃРёР»РґРµPSP°С„С-Р», СЃР»С-Рґ РїСЂРёР·PSP°С‡Р°С,Рё Р· PsP±РµСЂРµР¶PSC-СЃС,СЂ РїР°С†С-С”PSC,Р°Pj Р· Р°PSP°С,PsPjС-С‡PSPёPjРё РґРµС„PsСЂPjР°С†С-СЏPjРё РїРµPSC-СЃР° (С,Р°РєРёPjРё СЏРє Р°PSPiСѓР»СЏС†С-СЏ, РєР°PIPµСЂPSPsР·PSPёР№ С„С-Р±СЂPsР· Р°Р±Ps С…PIPsСЂPsР±Р° РµРµР№СЂPsPSC-) Р°Р±Ps РїР°С†С-С”PSC,Р°Pj Р·С- СЃС,Р°PSP°PjРё, С‰Ps СЃРїСЂРёСЏСЂС,СЊ СЂPsР·PIPёС,РєСѓ РїСЂС-Р°РїС-Р·PjСѓ (С,Р°РєРёPjРё СЏРє СЃРµСЂРїPsРїPsРґС-Р±PSPsРєР»С-С,РёPSPSP° Р°PSPµPjС-СЏ, PjPSPsР¶РёPSPSP° PjС-С”Р»PsPjР° Р°Р±Ps Р»РµР№РєРµPjС-СЏ).

РµС-СЃР»СЏ PIPёС…PsРґСѓ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ PSP° СЂРёPSPsРє РїPsPIС-РґPsPjР»СЏР»Рё РїСЂPs PIPёРїР°РґРєРё РїPsРґPsPIP¶РµPSPsС— РµСЂРµРєС†С-С— С,Р° РїСЂС-Р°РїС-Р·PjСѓ. РЇРєС‰Ps РµСЂРµРєС†С-СЏ С,СЂРёPIP°С” Р±С-Р»СЊС€Рµ 4 PiPsРґРёPS, РїР°С†С-С”PSC,Р°Pj СЃР»С-Рґ PSPµPiР°Р№PSPs Р·PIPµСЂPSCѓС,РёСЃСЏ Р·Р° PjРµРґРёС‡PSPsСЂ РґPsPїPsPjPsPiPsСЂ. PJ СЂР°Р·С- PIС-РґСЃСѓС,PSPsСЃС,С- PSPµPiР°Р№PSPsPiPs Р»С-РєСѓPIP°PSPSCЏ РїСЂС-Р°РїС-Р·Pj PjPsР¶Рµ РїСЂРёР·PIPµСЃС,Рё РґPs РїPsС€РєPsРґР¶РµPSPSCЏ С,РєР°PSPёPS РїРµPSC-СЃР° С,Р° РґPs СЃС,С-Р№РєPsС— PIС,СЂР°С,Рё РїPsС,РµPSC†С-С—.

РЊРґPSPsС‡Р°СЃPSPµ Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ Р· С-PSC€РёPjРё С-PSPiС-Р±С-С,PsСЂР°PjРё Р¤Р”Р•5 Р°Р±Ps С-PSC€РёPjРё РїСЂРµРїР°СЂР°С,Р°PjРё РґР»СЏ Р»С-РєСѓPIP°PSPSCЏ РµСЂРµРєС,РёР»СЊPSPsС— РґРёСЃС„СѓPSPєС†С-С—. Р‘РµР·РїРµРєСѓ С,Р° РµС„РµРєС,РёPIPSC-СЃС,СЊ PsРґPSPsС‡Р°СЃPSPsPiPs Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ СЃРёР»РґРµPSP°С„С-Р»Сѓ Р· С-PSC€РёPjРё С-PSPiС-Р±С-С,PsСЂР°PjРё Р¤Р”Р•5 Р°Р±Ps С-PSC€РёPjРё РїСЂРµРїР°СЂР°С,Р°PjРё РґР»СЏ Р»С-РєСѓPIP°PSPSCЏ PiС-РїРµСЂС,РµPSP·С-С— Р»РµPiРµPSPµPIPsС— Р°СЂС,РµСЂС-С—, СЏРєС- PjС-СЃС,СЏС,СЊ СЃРёР»РґРµPSP°С„С-Р» (PSP°РїСЂРёРєР»Р°Рґ Р РµPIP°С†РёPs), С‡Рё Р· С-PSC€РёPjРё РїСЂРµРїР°СЂР°С,Р°PjРё РґР»СЏ Р»С-РєСѓPIP°PSPSCЏ РµСЂРµРєС,РёР»СЊPSPsС— РґРёСЃС„СѓPSPєС†С-С— PSPµ PIPёPIС‡Р°Р»Рё. РўPsPjСѓ Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ С,Р°РєРёС… РєPsPjР±С-PSP°С†С-Р№ PSPµ СЂРµРєPsPjРµPSPґPsPIP°PSPµ.

Р’РїР»РёPI PSP° Р·С-СЂ. РЎРїPsPSC,Р°PSPSC- РїPsPIС-РґPsPjР»РµPSPSCЏ РїСЂPs PIPёPSPёРєPSPµPSPSCЏ РґРµС„РµРєС,С-PI Р·PsСЂСѓ PSP°РґС…PsРґРёР»Рё Р°СЃPsС†С-Р№PsPIP°PSPs С-Р· Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏPj СЃРёР»РґРµPSP°С„С-Р»Сѓ С,Р° С-PSC€РёС… С-PSPiС-Р±С-С,PsСЂС-PI Р¤Р”Р•5 (РґРёPI. СЂPsР·РґС-Р» В«РµPsР±С-С‡PSC- СЂРµР°РєС†С-С—В»). РµСЂPs PIPёРїР°РґРєРё PSPµР°СЂС,РµСЂС-Р°Р»СЊPSPsС— РїРµСЂРµРґPSCЊPsС— С-С€РµPjС-С‡PSPsС— PSPµPIСЂPsРїР°С,С-С— Р·PsСЂPsPIPsPiPs PSPµСЂPIP°, С‰Ps С” СЂС-РґРєС-СЃPSPёPj СЃС,Р°PSPsPj, PSP°РґС…PsРґРёР»Рё СЃРїPsPSC,Р°PSPSC- РїPsPIС-РґPsPjР»РµPSPSCЏ С,Р° РїPsPIС-РґPsPjР»СЏР»PsСЃСЏ Сѓ PSP°PiР»СЏРґPsPIPsPjСѓ РґPsСЃР»С-РґР¶РµPSPSC- Р°СЃPsС†С-Р№PsPIP°PSPs С-Р· Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏPj СЃРёР»РґРµPSP°С„С-Р»Сѓ С,Р° С-PSC€РёС… С-PSPiС-Р±С-С,PsСЂС-PI Р¤Р”Р•5 (РґРёPI. СЂPsР·РґС-Р» В«РµPsР±С-С‡PSC- СЂРµР°РєС†С-С—В»). РµР°С†С-С”PSC,С-PI СЃР»С-Рґ РїPsРїРµСЂРµРґРёС,Рё, С‰Ps Сѓ СЂР°Р·С- СЂР°РїС,PsPIPsPiPs РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏ Р·PsСЂСѓ Р·Р°СЃС,PsСЃPsPIСѓPIP°PSPSCЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС-PSPµPiСЂР° СЃР»С-Рґ РїСЂРёРїРёPSPёС,Рё С,Р° PSPµPiР°Р№PSPs Р·PIPµСЂPSCѓС,РёСЃСЏ РґPs Р»С-РєР°СЂСЏ (РґРёPI. СЂPsР·РґС-Р» В«РµСЂPsС,РёРїPsРєР°Р·Р°PSPSCЏВ»).

РЊРґPSPsС‡Р°СЃPSPµ Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ Р· СЂРёС,PsPSP°PIС-СЂPsPj. РЊРґPSPsС‡Р°СЃPSPµ Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ СЃРёР»РґРµPSP°С„С-Р»Сѓ С,Р°

СЂРёС‚РsРSР°РІС–СЂСѓ РSРµ СЂРµРєРsРjРµРSРґСѓС”С‚СЊСЃСЏ (РґРёРІ. СЂРsР·РґС–Р» В«Р’Р·Р°С”РjРsРґС–СЏ Р· С–РSС€РёРjРё Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёРjРё Р·Р°СЃРsР±Р°РjРё С‚Р° С–РSС€С– РІРёРґРё РІР·Р°С”РjРsРґС–Р№В»).

РЂРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ Р· Р±Р»РsРєР°С‚РsСЂР°РjРё α-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС‚РsСЂС–РІ. РµР°С†С–С”РSС‚Р°Рj, СЏРєС–Р·Р°СЃС‚РsСЃРsРІСѓСЂС‚СЊ Р±Р»РsРєР°С‚РsСЂРё α-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС‚РsСЂС–РІ, РїСЂРёР·РSР°С‡Р°С‚Рё СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» СЃР»С–Рґ Р· РsР±РµСЂРµР¶РSС–СЃС‚СЂ, РsСЃРєС–Р»СЊРєРё С‚Р°РєР° РєРsРjР±С–РSР°С†С–СЏ РjРsР¶Рµ РїСЂРёР·РІРµСЃС‚Рё РґРs СЃРёРjРїС‚РsРjР°С‚РёС‡РSРsС— РіС–РїРsС‚РµРSР·С–С— Сѓ РґРµСЏРєРёС… СЃС…РёР»СЊРSРёС… РґРs С†СЊРsРіРs РїР°С†С–С”РSС‚С–РІ. РЎРёРjРїС‚РsРjР°С‚РёС‡РSР° РіС–РїРsС‚РµРSР·С–СЏ Р·Р°Р·РІРёС‡Р°Р№ РІРёРSРёРєР°С” РїСЂРsС‚СЏРіРsРj 4 РіРsРґРёРS РїС–СЃР»СЏ Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ. Р— РjРµС‚РsСЂ РjС–РSС–РjС–Р·Р°С†С–С— РjРsР¶Р»РёРІРsРіРs СЂРsР·РІРёС‚РsС‚СЃСѓР°Р»СЊРSРsС— РіС–РїРsС‚РµРSР·С–С— Сѓ РїР°С†С–С”РSС‚С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚РsСЃРsРІСѓСЂС‚СЊ Р±Р»РsРєР°С‚РsСЂРё α-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС‚РsСЂС–РІ, С—С… СЃС‚РSР° РїРsС‚СЂР±С–Р»С–Р·СѓРІР°С‚Рё Р·Р° РґРsРїРsРjРsРіРsСЂ Р±Р»РsРєР°С‚РsСЂС–РІ α-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС‚РsСЂС–РІ РґРs РїРsС‡Р°С‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ. РўР°РєРsР¶ СЃР»С–Рґ СЂРsР·РіР¶РµРSРsС— РіС–РїРsС‚РµРSР·С–С— РїРsС‡Р°С‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїРsС‡Р°С‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ С‚Р° РґРsР·РёВ»). РЛЬСЂС–Рj С‚РsРіРs, СЃР»С–Рґ РїСЂРsС–РSС„РsСЂРjСѓРІР°С‚Рё РїР°С†С–С”РSС‚С–РІ, СЏРє РґС–СЏС‚Рё Сѓ СЂР°Р·С–РїРsСЏРІРё СЃРёРjРїС‚РsРjС–РІ РsСЂС‚РsСЃС‚Р°С‚РёС‡РSРsС— РіС–РїРsС‚РµРSР·С–С—.

Р’РїР»РёРІ РSР° РєСЂРsРІРsС‚РµС‡С–. Р”РsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ С‚СЂРsРjР±РsС†РёС‚С–РІ Р»СЂРґРёРSРё РїСЂРsРґРµРjРsРSСЃСЂСѓРІР°Р»Рё, С‰Рs *in vitro* СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РїРsС‚РµРSС†С–СЂС” Р°РSС‚РёР°РіСЂРµРіР°С†С–Р№РSС– РµС„РµРєС‚Рё РSР°С‚СЂС–СЂ РSС–С‚СЂРsРїСЂРёСЃСѓРґРёРґСѓ. РєРµРjР°С” Р¶РsРґРSРsС— С–РSС„РsСЂРjР°С†С–С— С‰РsРґРs Р±РµР·РїРµРєРё Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РїР°С†С–С”РSС‚Р°Рj С–Р· РїРsСЂСѓС€РµРSРSСЏРjРё Р·РіРsСЂС‚РSРSСЏ РєСЂРsРІС– Р°Р±Рs РіРsСЂС‚СЂРsСЂ РїРµРїС‚РёС‚РsСЂ РІРёС‚СЂР°Р·РєРsСЂ. РўР°РєРёРj С‚РёРSРsРj, Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РїР°С†С–С”РSС‚Р°Рj С†С–С”С— РіСЂСѓРїРё РjРsР¶Р»РёРІРµ Р»РёС€Рµ РїС–СЃР»СЏ СЂРµС‚РsРєРё СЃРїС–РІІС–РґРsРSРsС€РµРSРSСЏ РєРsСЂРёСЃС‚С– С‚Р° СЂРёР·РёРєС–РІ.

РµС–СЃР»СЏ Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РґРsР·Рё 100 РjРі Р·РґРsСЂРsРІРёРjРё РґРsР±СЂРsРІРsР»СЊС†СЏРjРё РSРµ СЃРїРsСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»СЃСЏ РІРїР»РёРІСѓ РSР° РjРsСЂС„РsР»РsРіС–СЂ Р°Р±Рs СЂСѓС…РsРjС–СЃС‚СЊ СЃРїРµСЂРjР°С‚РsР·РsС—РґС–РІ (РґРёРІ. СЂРsР·РґС–Р» В«Р¤Р°СЂРjР°РєРsРґРёРSР°РjС–РєР°В»).

Р’С‚СЂР°С‚Р° СЃР»С…С…С‚. Р›С–РєР°СЂСЏРj СЃР»С–Рґ РїРsСЂР°РґРёС‚Рё РїР°С†С–С”РSС‚Р°Рj РїСЂРёРїРёРSРёС‚Рё Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ С–РSРіС–С–Р±С–С‚РsСЂС–РІ Р¤Р”Р•5, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Рё СЂР°Р·С–СЂРsРїРsРjРsРіРsСЂ Сѓ СЂР°Р·С–СЂР°РїС‚РsСЂС–Р»С–Р·РsС—РґС–РІ, РїРsРІ–РґРsРjР»СЏР»Рё Р· Р°СЃРsС†С–Р°С†С–С”СЂ Сѓ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏРj С–РSРіС–Р±С–С‚РsСЂС–РІ Р¤Р”Р•5, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Рё СЂР°Р·С–СЂР°. Р’РёР·РSР°С‡РёС‚Рё, С‡Рё С†С– СЏРІРёС‰Р°РїСЏР·Р°РSС– С–Р·

Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј С–РЅРіС–Р±С–С,РѕСЂС–РІ Р¤Р”Р•5 С‡Рё Р· С–РЅС€РёРјРё С„Р°РєС,РѕСЂР°РјРё РЅРµРјРѕР¶Р»РёРІРѕ.

РЋРґРЅРѕС‡Р°СЃРѕРµ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С–Р· РіС–РїРѕС,РµРЅРѕР·РёРІРѕРїРёРєРµРїРёС ЂРµРїР°СЂР°С,Р°РјРё. РЎС–РЅРµРіС–СЂР° С‡РёРЅРёС,СЊ СЃРёСЃС,РµРјРѕСЃ СЃСѓРґРёРЅРѕСЂРѕР·С€РёСЂСЋРІР°Р»СЊРѕСѓ РґС–СЂ С,Р° РјРѕР¶Рµ Сѓ РїРѕРґР°Р»СЊС€РѕРјС‡С–С”РѕС,С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС,РѕСЃРѕРІСѓСЂС,СЊ РіС–РїРѕС,РµРЅРѕР·РёРІРѕС–Р»С–РєР°СЂСЃЊРєС– Р·Р°СЃРѕС‡РєС– Р·Р°СЃРѕС‡РєРѕС— РІР·Р°С”РјРѕРґС–С— РѕРґРѕС‡Р°СЃРѕРµ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ Р°РјР»РѕРґРёС–РѕСѓ (5 РјРі Р°Р±Рѕ 10 РјРі) С,Р° РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС–РѕРїРёС–СЂР° (100 РјРі) РїРµСЂРѕСЂР°Р»СЊРѕРѕ СЃРїРѕСЃС,РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЏ СЃРµСЂРµРґРґРѕС” РґРѕРґР°С,РєРѕРІРµ Р·РѕРёР¶РµРѕРѕСЏ СЃРёСЃС,РѕР»С–С‡РѕРІРёС,РёРїС,РёСЃРєСѓ РѕР° 8 РјРј СЂС,. СЃС,. С,Р° РґС–Р°СЃС,РѕР»С–С‡РѕРІРїС вЂ“ РѕР° 7 РјРј СЂС,. СЃС,.

Р—Р°С…РІРѕСЂСЂРІР°РѕРѕС,СЊСЃСЏ СЃС,Р°С,РµРІРёРј С€Р»СЏС…РѕР·. Р—Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС–РѕРїРёС–СЂР° РѕРѕС,С–Р·Р°С”РѕС‡РІР°Р»СЊС€РѕРѕ, С‰Рѕ РїРµСЂРµРґРґРѕС”Р°СЂС,СЊСЃСЏ СЃС,Р°С,РµРІРёРј С€Р»СЏС…РѕР·. РЎР»С–Рґ РѕРґР»РєРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ РїРѕРїС–СЂРєРѕ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕСЃС,СЊ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ С‰РѕРїС–СЂРєРѕ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕСЃС,СЊ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ, РІР»СЂС–Р·РєС–Р»СЊРѕСЃС,СЊ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ С‰РѕРїС–СЂРєРѕ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕСЃС,СЊ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё РІС–С‡РєРѕСЂРёСЃС–.

Р—Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С€ РїРµСЂС–РѕСЂ РІР°РіС–С,РЅРіСЃС,РѕР°С,РµРІРёРј С€Р»СЏС…РѕР·.

РµСЂРµРїР°СЂР°С, РЎС–РѕРїРіС–СЂР° РѕРѕ РїСЂРёР·РѕР°С‡РµРѕРёР№ РґР»СЏ Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ Р¶С–РѕРїРѕС–С‡РёС,СЊ.

Р—РґР°С,РѕС–С‚С,СЊ РІР»РёРІР°С,Рё РѕР° С€РІРёРґРєРѕС–С,СЊ СЂРµР°РєС†С–С— РїСЂРё РєРµСЂСѓРІР°РЅРЅС– Р°РІС,РѕС,СЂР°РѕСЃРїРїРѕСЂС,РѕР° Р°Р±Рѕ С–РѕС€РёРїРёС РєРµСЂСѓРІР°РЅРЅС– С‰РѕРїС–СЂРєРѕ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ.

РЎС–РѕРїРіС–СЂР° РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС–РѕРїРіС–СЂР° РѕРѕ С€РІРёРґРєРѕС–С,СЊ СЂРµР°РєС†С–С— РїСЂРё РєРµСЂСѓРІР°РЅРЅС– С‰РѕРїС–СЂРєРѕ С–РЅС–С†С–Р»СЊРѕРїС,РёСЃС‡РѕРїС,РёСЃРєСѓ, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё РІС–С‡РєРѕСЂРёСЃС–.

РЎРїРsСЃС‚Р± Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ С‚Р° РґРsР·Рё.

РµСЂРµРїР°СЂР°С‚ Р·Р°СЃС‚РsСЃРsРІСѓРІР°С‚Рё РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊРSРs.

Р"РsСЂРsСЃР»С‚. Р РµРєРsРjРµРSРґРsРІР°РSР° РґРsР·Р° РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РЎС‚РSРµРіСЂР° СЃС‚Р°РSРsРІРёС‚СЊ 50 РjРі, Р·Р°СЃС‚РsСЃРsРІСѓРІР°С‚Рё Сѓ СЂР°Р·С‚РSРµРsР±С…С‚РґРSРsСЃС‚С‚ РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs Р·Р° РіРsРґРёРSСѓ РґРs СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsС— Р°РєС‚РёРІРSРsСЃС‚С‚. Р—Р°Р»РµР¶РSРs РІС‚РґРµС„РµРєС‚РёРІРSРsСЃС‚С‚ С‚Р° РїРµСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РґРsР·Сѓ РjРsР¶РSР° Р·Р±С‚С‚РёС€Рё РґРs 100 РjРі Р°Р±Рs Р·РjРµРSС€РёС‚Рё РґРs 25 РjРі. РЊР°РєСЃРёРjР°Р»СЊРSР° СЂРµРєРsРjРµРSРґРsРІР°РSР° РґРsР·Р° СЃС‚Р°РSРsРІРёС‚СЊ 100 РjРі. Р§Р°СЃС‚РsС‚Р° Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РjР°РєСЃРёРjР°Р»СЊРSРsС— СЂРµРєРsРjРµРSРґРsРІР°РSРsС— РґРsР·Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ СЃС‚Р°РSРsРІРёС‚СЊ 1 СЂР°Р·РSР° РґРsР±Сѓ. РµСЂРё Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSС– РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РЎС–РSРµРіСЂР° РїС–Рґ С‡Р°СЃ РїСЂРёР№РsРjСѓ С—Р¶С– РґС–СЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РjРsР¶Рµ РSР°СЃС‚Р°РІР°С‚Рё РїС–Р·РSС–С€Рµ, РSС–Р¶ РїСЂРё Р№РsРіРs Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSС–РSР°С‚С‰Рµ.

РµР°С†С–С"РSС‚Рё Р»С–С‚РSСЊРsРіРs РІС–РєСѓ. РєРµРsР±С…С–РґРSС–СЃС‚СЊ РєРsСЂРµРєС†С–С— РґРsР·Рё РґР»СЏ РїР°С†С–С"РSС‚С–РІ Р»С–С‚РSСЊРsРіРs РІС–РєСѓ (≥ 65 СЂРsРєС–РІ) РІС–РґСЃСѓС‚РSСЏ.

РµР°С†С–С"РSС‚Рё Р· РSРёСЂРєРsРІРsСЂ РSРµРґРsСЃС‚Р°С‚РSС–СЃС‚СЂ. РµР°С†С–С"РSС‚Р°Рj С–Р· РSРёСЂРєРsРІРsСЂ РSРµРґРsСЃС‚Р°С‚РSС–СЃС‚СЂ Р»РµРіРєРsРіРs С‚Р° РїРsРjС–СЂРSРsРіРs СЃС‚СѓРїРµРSСЏ (РєР»С–СЂРµРSСЃ РєСЂРµР°С‚РёРSС–РSСѓ 30-80 РjР»/С…РІ) СЂРµРєРsРjРµРSРґРsРІР°РSР° РґРsР·Р° РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ С" С‚Р°РєРsСЂ Р¶, СЏРє РSР°РІРµРґРµРSРs РІРёС‰Рµ Сѓ СЂРsР·РґС–Р»С– В«Р"РsСЂРsСЃР»С–В».

РЂСЃРєС–Р»СЊРєРё Сѓ РїР°С†С–С"РSС‚С–РІ С–Р· РSРёСЂРєРsРІРsСЂ РSРµРґРsСЃС‚Р°С‚РSС–СЃС‚СЂ С‚СЏР¶РєРsРіРs СЃС‚СѓРїРµРSСЏ (РєР»С–СЂРµРSСЃ РєСЂРµР°С‚РёРSС–РSСѓ < 30 РjР»/С…РІ) РєР»С–СЂРµРSСЃ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Р·РSРёР¶РµРSРёР№, СЃР»С–Рґ СЂРsР·РіР»СЏРSСѓС‚Рё РjРsР¶Р»РёРІС–СЃС‚СЊ Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РґРsР·Рё 25 РjРі. Р—Р°Р»РµР¶РSРs РІС–Рґ РµРєС„РµРєС‚РёРІРSРsСЃС‚С‚ С‚Р° РїРsРjС–СЂРSРsРіРs СЃС‚СѓРїРµРSСЏ РґРsР·Рё РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs РїРsСЃС‚СѓРїРsРІРs РґРs 50 РjРі С‚Р° РґРs 100 РjРі.

РµР°С†С–С"РSС‚Рё С–Р· РїРµС‡С–РSРєРsРІРsСЂ РSРµРґРsСЃС‚Р°С‚РSС–СЃС‚СЂ. РЂСЃРєС–Р»СЊРєРё Сѓ РїР°С†С–С"РSС‚С–РІ С–Р· РїРµС‡С–РSРєРsРІРsСЂ РSРµРґРsСЃС‚Р°С‚РSС–СЃС‚СЂ (РSР°РїСЂРёРєР°Р°Рґ С†РёСЂРsР·РsРj) РєР»С–СЂРµРSСЃ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Р·РSРёР¶РµРSРёР№, СЃР»С–Рґ СЂРsР·РіР»СЏРSСѓС‚С‚С‚Рё РjРsР¶Р»РёРІС–СЃС‚СЊ Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РґРsР·Рё 25 РjРі. Р—Р°Р»РµР¶РSРs РІС–Рґ РµРєС„РµРєС‚РёРІРSРsСЃС‚С‚ С‚Р° РїРsРjС–СЂРSРsРіРs СЃС‚СѓРїРµРSСЏ РґРsР·Рё РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs РїРsСЃС‚СѓРїРsРІРs РґРs 50 РjРі С‚Р° РґРs 100 РjРі.

РµР°С†С–С"РSС‚Рё, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚РsСЃРsРІСѓСЂС‚С‚СЊ С–РSС€С– Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєС– Р·Р°СЃС‚РsР±Рё. РїРєС‰Ps РїР°С†С–С"РSС‚Рё PsРґРSРsС‡Р°СЃРSРs Р·Р°СЃС‚РsСЃРsРІСѓСЂС‚С‚С‚С‚СЊ

C–PSPiC–P±C–C,PsCЂРё CYP3A4 (РґРёРІ. СЂРsР·РґC–Р» В«Р’Р·Р°С”РjРsРґC–СЏ Р· C–PSC€РёРjРё Р»C–РєР°СЂСЃСЊРєРёРjРё Р·Р°СЃРsР±Р°РjРё С,Р° C–PSC€C– РІРёРґРё РІР·Р°С”РjРsРґC–Р№В»), СЃР»C–Рґ СЂРsР·РiР»СЏРSСѓС,Рё РjРsР¶Р»РёРІС–СЃС,СЊ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїРsС‡Р°С,РєРsРІРsС— РґРsР·Рё 25 РjРi (Р·Р° РІРёРSСЏС,РєРsРj СЂРёС,РsРSР°РІС–СЂСѓ, Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЏРєРsРiРs РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРs С–Р· СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»РsРj РSРµ СЂРµРєРsРjРµРSРґСѓС”С,СЊСЃСЏ, РґРёРІ. СЂРsР·РґC–Р» В«РЂСЃРsР±Р»РёРІРsСЃС,С–Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏВ»).

Р— РjРµС,РsСЂ РjС–PSC–РjС–Р·Р°С†С–С— РjРsР¶Р»РёРІРsРiРs СЂРsР·РІРёС,РєСѓ РїРsСЃС,СѓСЂР°Р»СЊРSРsС— РiС–РїРsС,РµРSР·С–С— Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–РІ, СЏРєС–Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІСѓСЂС,СЊ Р±Р»РsРєР°С,РsСЂРё α-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС,РsСЂС–РІ, С—С… СЃС,Р°РS РїРsС,СЂС–Р±РSРs СЃС,Р°Р±С–Р»С–Р·СѓРІР°С,Рё Р·Р° РґРsРїРsРjРsРiРsСЂ Р±Р»РsРєР°С,РsСЂС–РІ α-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС,РsСЂС–РІ РґРs РїРsС‡Р°С,РєСѓ Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ. РўР°РєРsР¶ СЃР»С–Рґ СЂРsР·РiР»СЏРSСѓС,Рё РjРsР¶Р»РёРІС–СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїРsС‡Р°С,РєРsРІРsС— РґРsР·Рё 25 РjРi (РґРёРІ. СЂРsР·РґC–Р»Рё В«РЂСЃРsР±Р»РёРІРsСЃС,С–Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏВ» С– В«Р’Р·Р°С”РjРsРґC–СЏ Р· C–PSC€РёРjРё Р»C–РєР°СЂСЃСЊРєРёРjРё Р·Р°СЃРsР±Р°РjРё С,Р° C–PSC€C– РІРёРґРё РІР·Р°С”РjРsРґC–Р№В»).

Р”С–С,Рё.

РµСЂРµРїР°СЂР°С, PSPµ РїРsРєР°Р·Р°PSPёР№ РґРs Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РsСЃРsР±Р°Pj РІС–РєРsPj РґРs 18 СЂРsРєС–РІ.

РµРµСЂРµРґРsР·СѓРІР°РSРSСЏ.

РJ С…РsРґС– РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSСЊ Р· СѓС‡Р°СЃС,СЂ РґРsР±СЂРsРІРsР»СЊС†С–РІ РїС–РґС‡Р°СЃ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЂР°Р·РsРІРsС— РґРsР·Рё СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РґРs 800 РjРi РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С— Р±СѓР»Рё РїРsРґС–Р±РSРёРjРё РґРs С,РёС…, С‰Рs СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РiР°Р»РёСЃСЏ РїСЂРё Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSС–СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Сѓ РSРёР¶С‡РёС… РґРsР·Р°С…, Р°Р»Рµ РІРёРSРёРєР°Р»Рё С‡Р°СЃС,С–С€Рµ С,Р° Р±СѓР»Рё Р±С–Р»СЊС€ С,СЏР¶РєРёРjРё. Р—Р°СЃС,РsСЃРsРІСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Сѓ РґРsР·С– 200 РjРi РSРµ РїСЂРёР·РІРsРґРёР»Рs РґРs РїС–РґРІРёС‰РµРSРSСЏ РµС„РµРєС,РёРІРSРsСЃС,С–, Р°Р»Рµ СЃРїСЂРёС‡РёРSСЏР»Рs Р·СЂРsСЃС,Р°РSРSСЏ РєС–Р»СЊРєРsСЃС,С– РІРёРїР°РґРєС–РІ СЂРsР·РІРёС,РєСѓ РїРsР±С–С‡РSРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ (РiРsР»РsРІРSРsРiРs Р±РsР»СЂ, РїСЂРёРїР»РёРІС–РІ, Р·Р°РїР°РjРsСЂРsС‡РµРSРSСЏ, РґРёСЃРїРµРїСЃС–С—, Р·Р°РєР»Р°РґРµРSРsСЃС,С– РSРsСЃР°, РїРsСЂСѓС€РµРSСЊ Р· Р±РsРєСѓ РsСЂРiР°РSС–РІ Р·РsСЂСѓ).

РJ СЂР°Р·С– РїРµСЂРµРґРsР·СѓРІР°РSРSСЏ РїСЂРё РSРµРsР±С…С–РґРSРsСЃС,С– СЃР»С–Рґ РІРґР°С,РёСЃСЏ РґРs Р·РІРёС‡Р°Р№РSРёС… РїС–РґС,СЂРёРjСѓСЂС‡РёС… Р·Р°С…РsРґС–РІ. РµСЂРёСЃРєРsСЂРµРSРSСЏ РєР»С–СЂРµРSСЃСѓ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїСЂРё РiРµРjРsРґС–Р°Р»С–Р·С– РjР°Р»РsР№РjРsРІС–СЂРSРµ РІРSР°СЃР»С–РґРsРє РІРёСЃРsРєРsРiРs СЃС,СѓРїРµРSСЏ Р·РІВЂ™СЏР·СѓРІР°РSРSСЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ Р· Р±С–Р»РєР°РjРё РїР»Р°Р·РjРё РєСЂРsРІС– С,Р° РІС–РґСЃСѓС,РSРsСЃС,С– РµР»С–РjС–РSР°С†С–С— СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С–Р· СЃРµС‡РµСЂ.

РµPsР±С-С‡PSС- СЂРµР°РєС†С-С—.

РќР°Р№С‡Р°СЃС,С-С€Рµ РїPsPIС-РґPsPjР»СЏР»Рё РїСЂPs С,Р°РєС- РїPsР±С-С‡PSС-СЂРµР°РєС†С-С— СЏРє PiPsР»PsPIPSPёР№ Р±С-Р»СЊ, РїСЂPёPїР»PёPIPё, РґPёСЃPїPµPїСЃС-СЂ, Р·Р°РєР»Р°РґРµPSС-СЃС,СЊ PSPsСЃР°, Р±С-Р»СЊ Сґ СЃPїPёPSС-, Р·Р°РїР°PjPsСЂPsС‡РµPSPSСЏ, PSСґРґPsС,Сґ, РїPsСЂСґС€РµPSPSСЏ Р·PsСЂСґ, С†С-Р°PSPsPїСЃС-СЂ С,Р° Р·Р°С,СґPjР°PSPµPSPSСЏ Р·PsСЂСґ.

РµPsР±С-С‡PSС- СЂРµР°РєС†С-С—, С‰Ps СЃPїPsСЃС,РµСЂС-PiР°Р»PёСЃСЏ РїС-Рґ С‡Р°СЃ РґPsСЃР»С-РґР¶РµPSСЊ, PSР°PIРµРґРµPSPs PSPёР¶С‡Рµ PIС-РґPїPsPIС-РґPSPs РґPs РєР»Р°СЃPёС„С-РєР°С†С-С— С,Р° С‡Р°СЃС,PsС,Рё: РґСґР¶Рµ С‡Р°СЃС,Ps (≥ 1/10), С‡Р°СЃС,Ps (≥ 1/100-< 1/10), PSPµС‡Р°СЃС,Ps (≥ 1000-< 1/100) С,Р° СЂС-РґРєPs (≥ 1/10000-< 1/1000).

Р†PSС„РµРєС†С-С— С,Р° С-PSPIР°Р·С-С—: PSPµС‡Р°СЃС,Ps вЂ“ СЂPёPSС-С,.

Р— Р±PsРєСё С-PjСёPSPSPsС— СЃPёСЃС,РµPjPё: PSPµС‡Р°СЃС,Ps вЂ“ PiС-РїPµСЂС‡СґС,Р»PёPIС-СЃС,СЊ.

Р— Р±PsРєСё PSPµСЂPIPsPIPsС— СЃPёСЃС,РµPjPё: РґСґР¶Рµ С‡Р°СЃС,Ps вЂ“ PiPsР»PsPIPSPёР№ Р±С-Р»СЊ; С‡Р°СЃС,Ps вЂ“ Р·Р°РїР°PjPsСЂPsС‡РµPSPSСЏ; PSPµС‡Р°СЃС,Ps вЂ“ СЃPsPSP»PёPIС-СЃС,СЊ, PiС-РїPµСЃС,РµР·С-СЏ; СЂС-РґРєPs вЂ“ С-PSСЃСґР»СЊС,, С,СЂР°PSP·PёС,PsСЂPSP° С-С€РµPjС-С‡PSP° Р°С,Р°РєР°, СЃСґРґPsPjPё*, СЂРµС†PёРґPёPIPё СЃСґРґPsPj*, СЃPёPSPєPsPїРµ.

Р— Р±PsРєСё PsСЂPiР°PSС-PI Р·PsСЂСё: С‡Р°СЃС,Ps вЂ“ РїPsСЂСґС€РµPSPSСЏ СЃPїСЂPёР№PSСЏС,С,СЏ РєPsР»СЊPsСЂСґ**, СЂPsР·Р»Р°РґPё Р·PsСЂСґ, Р·Р°С,СЊPjР°СЂРµPSPSСЏ Р·PsСЂСґ; PSPµС‡Р°СЃС,Ps вЂ“ СЂPsР·Р»Р°РґPё СЃР»СЊPsР·PsPIPёРґС-Р»РµPSPSСЏ***, Р±С-Р»СЊ PI PsС‡Р°С…, С„PsС,PsС„PsР±С-СЏ, С„PsС,PsPїСЃС-СЏ, PiС-РїPµСЂPµPjС-СЏ PsС‡РµР№, СЏСЃРєСЂР°PIС-СЃС,СЊ Р·PsСЂСґ, РєPsPSвЂ™СЊPSPєС,PёPIС-С,; СЂС-РґРєPs вЂ“ PSPµР°СЂС,РµСЂС-Р°Р»СЊPSP° РїPµСЂPµРґPSСЏ С-С€РµPjС-С‡PSP° PSPµР№СЂPsPїР°С,С-СЏ Р·PsСЂPsPIPsPiPs PSPµСЂPIP°*, PsPєР»СЊР·С-СЏ СЃСґРґPёPS СЃС-С,РєС-PIєPё*, СЂPµС,PёPSP°Р»СЊPSPёР№ РєСЂPsPIPsPIPёР»PёPI, Р°СЂС,РµСЂС-PsСЃРєР»РµСЂPsС,PёС‡PSP° СЂPµС,PёPSPsPїР°С,С-СЏ, РїPsСЂСґС€РµPSPSСЏ Р· Р±PsРєСґ СЃС-С,РєС-PIєPё, PiР»Р°СґРєPsPjР°, РґPµС„PµРєС,Рё РїPsР»СЏ Р·PsСЂСґ, РґPёPїР»PsPїС-СЏ, Р·PSPёР¶PµPSPSСЏ PiPsСЃС,СЂPsС,Рё Р·PsСЂСґ, PjС-PsPїС-СЏ, Р°СЃС,РµPSPsPїС-СЏ, РїР»Р°PIР°СЊС‡С-РїPsPjСґС,PSС-PSPSСЏ СЃРєР»PёСЃС,PsPiPs С,С-Р»Р°, РїPsСЂСґС€РµPSPSСЏ Р· Р±PsРєСґ СЂР°Р№РґСґР¶PSPsС— PsР±PsР»PsPSPєPё, PjС-РґСЂС-Р°Р·, РїPsСЏPIР° СЃСЏСЊС‡PёС… РєСЂСґPiС-PI PSP°PIPєPsР»Ps РґР¶РµСЂPµР»Р° СЃPIС-С,Р»Р° (PiР°Р»Ps) Сґ РїPsР»С- Р·PsСЂСґ, PSP°Р±СЂСЏPє PsС‡РµР№, РїСЂPёPїСґС…Р»С-СЃС,СЊ PsС‡РµР№, РїPsСЂСґС€РµPSPSСЏ Р· Р±PsРєСґ PsС‡РµР№, PiС-РїPµСЂPµPjС-СЏ РєPsPSвЂ™СЊPSPєС,PёPIPё, РїPsРґСЂР°Р·PSPµPSPSСЏ PsС‡РµР№, Р°PSPsPjР°Р»СЊPSС- PIС-РґС‡СґС,С,СЏ PI PsС‡Р°С…, PSP°Р±СЂСЏPє РїPsPIС-Рє, Р·PSPµР±Р°СЂPIР»РµPSPSСЏ СЃРєР»РµСЂPёPё.

Р— Р±PsРєСё PsСЂPiР°PSС-PI СЃР»СёС…Сё: PSPµС‡Р°СЃС,Ps вЂ“

Р·Р°РїР°РjРsСЂРsС‡РµРSРSСЏ, РґР·РІС–РS Сѓ РІСѓС…Р°С…; СЂС–РґРєРs вЂ“ РіР»СѓС…РsС,Р°.

Р— Р±РsРєСї СЃРµСЂС†РµРІРs-СЃСїРґРёРSРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: С‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РїСЂРёРїР»РёРІРё; РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ С,Р°С…С–РєР°СЂРґС–СЏ, РїРsСЃРёР»РµРSРµ СЃРµСЂС†РµР±РёС,С,СЏ, Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSР° РіС–РїРµСЂС,РµРSР·С–СЏ/РіС–РїРsС,РµРSР·С–СЏ; СЂС–РґРєРs вЂ“ СЂР°РїС,РsРІР° СЃРµСЂС†РµРІР° СЃРjРµСЂС,СЊ*, С–РSС„Р°СЂРєС, РjС–РsРєР°СЂРґР°, С€Р»СѓРSРsС‡РєРsРІР° Р°СЂРёС,РjС–СЏ*, С„С–Р±СЂРёР»СЏС†С–СЏ РїРµСЂРµРґСЃРµСЂРґСЊ, РSРµСЃС,Р°Р±С–Р»СЊРSР° СЃС,РµРSРsРєР°СЂРґС–СЏ.

Р— Р±РsРєСї РґРёС…Р°Р»СЊРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: С‡Р°СЃС,Рs вЂ“ Р·Р°РєР»Р°РґРµРSС–СЃС,СЊ РSРsСЃР°; РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РSРsСЃРsРІР° РєСЂРsРІРsС,РµС‡Р°, Р·Р°РєР»Р°РґРµРSС–СЃС,СЊ РїСЂРёРґР°С,РєРsРІРёС… РїР°Р·СѓС… РSРsСЃР°; СЂС–РґРєРs вЂ“ РІС–РґС‡СѓС,С,СЏ СЃС,РёСЃРSРµРSРSСЏ Сѓ РіРsСЂР»С–, РSР°Р±СЂСЏРє СЃР»РёР·РsРІРsС— РsР±РsР»РsРSРєРё РSРsСЃР°, СЃСѓС…С–СЃС,СЊ Сѓ РSРsСЃС–.

Р— Р±РsРєСї С,СЂР°РІРSРsРіРs С,СЂР°РєС,Сї: С‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РSСѓРґРsС,Р°, РґРёСЃРїРµРїСЃС–СЏ; РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РіР°СЃС,СЂРsРµР·РsС„Р°РіРµР°Р»СЊРSР° СЂРµС„Р»СЂРєСЃРSР° С…РІРsСЂРsР±Р°, Р±Р»СЂРІР°РSРSСЏ, Р±С–Р»СЊ Сѓ РІРµСЂС…РSС–Р№ С‡Р°СЃС,РёРSС– Р¶РёРІРsС,Р°, СЃСѓС…С–СЃС,СЊ Сѓ СЂРsС,С–; СЂС–РґРєРs вЂ“ РіС–РїРµСЃС,РµР·С–СЏ СЂРsС,РsРІРsС— РїРsСЂРsР¶РSРёРSРё.

Р— Р±РsРєСї С€РєС–СЂРё С,Р° РїС–РґС€РєС–СЂРSРsС— С,РєР°РSРёРSРё: РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РІРёСЃРёР°РSРSСЏ; СЂС–РґРєРs вЂ“ СЃРёРSРґСЂРsРj РЎС,С–РІРµРSСЃР°-Р”Р¶РsРSСЃРsРSР°*, С,РsРєСЃРёС‡РSРёР№ РµРїС–РґРµСЂРjР°Р»СЊРSРёР№ РSРµРєСЂРsР»С–Р·*.

Р— Р±РsРєСї РєС–СЃС,РєРsРІРs-РjвЂ™СЏР·РsРІРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РjС–Р°Р»РіС–СЏ, Р±С–Р»СЊ Сѓ РєС–РSС†С–РІРєР°С….

Р— Р±РsРєСї СЃРµС‡РsРІРёРґС–Р»СЊРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РіРµРjР°С,СѓСЂС–СЏ.

Р— Р±РsРєСї СЂРµРїСЂРsРґСїРєС,РёРІРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: СЂС–РґРєРs вЂ“ РєСЂРsРІРsС,РµС‡Р° Р·С– СЃС,Р°С,РµРІРsРіРs С‡Р»РµРSР°, РїСЂС–Р°РїС–Р·Рj*, РіРµРjР°С,РsСЃРїРµСЂРjС–СЏ, РїРsРґРsРІР¶РµРSР° РµСЂРµРєС†С–СЏ.

Р—Р°РіР°Р»СЊРSС– СЂРsР·Р»Р°РґРё: РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ Р±С–Р»СЊ Сѓ РіСЂСѓРґСЏС…, РїС–РґРІРёС‰РµРSР° СЃС,РsРjР»СЂРІР°РSС–СЃС,СЊ, РІС–РґС‡СѓС,С,СЏ Р¶Р°СЂСѓ; СЂС–РґРєРs вЂ“ РїРsРґСЂР°Р·РSРµРSРSСЏ.

Р›Р°Р±РsСЂР°С,РsСЂРSС– РїРsРєР°Р·РSРёРєРё: РSРµС‡Р°СЃС,Рs вЂ“ РїС–РґРІРёС‰РµРSР° С‡Р°СЃС,РsС,Р° СЃРµСЂС†РµРІРёС… СЃРєРsСЂРsС‡РµРSСЊ.

* РµРsРІС–РґРsРjР»СЏР»Рё Р»РёС€Рµ РїС–Рґ С‡Р°СЃ РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЏ РїС–СЃР»СЏ РІРёС…РsРґСї РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сї РSР° СЂРёРSРsРє.

** РµРsСЂСїС€РµРSРSСЏ СЃРїСЂРёР№РSСЏС,С,СЏ РєРsР»СЊРsСЂСї: С…Р»РsСЂРsРїСЃС–СЏ, С…СЂРsРjР°С,РsРїСЃС–СЏ, С†С–Р°РSРsРїСЃС–СЏ, РµСЂРёС,СЂРsРїСЃС–СЏ,

РєСЃР°РSС,РsРїСЃС–СЏ.

*** РµРsСЂСѓС€РµРSРSСЏ СЃР»СЊРsР·РsРІРёРґС–Р»РµРSРSСЏ: СЃСѓС…С–СЃС,СЊ РІ РsС‡Р°С…, РїРsСЂСѓС€РµРSРSСЏ СЃР»СЊРsР·РsРІРёРґС–Р»РµРSРSСЏ С,Р° РїС–РґРІРёС‰РµРSРSСЏ СЃР»СЊРsР·РsРІРёРґС–Р»РµРSРSСЏ.

РќРёР¶С‡РµР·Р°Р·РSР°С‡РµРSС– СЏРІРёС‰Р° СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РiР°Р»РёСЃСЏ Сѓ С…РsРґС–РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSСЊ; РїСЂРёС‡РёРSРSРёР№ РІР·Р°С”РjРsР·РІвЂ™СЏР·РsРє РSРµ РІРёР·РSР°С‡РµРSРёР№. РµРsРІС–РґРsРjР»РµРSРSСЏ РІРєР»СЂС‡Р°Р»Рё СЏРІРёС‰Р°, С‰Ps РjР°Р»Рё РІС–СЂРsРіС–РґРSРёР№ Р·РІвЂ™СЏР·РsРє С–Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏРj РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ. РЇРІРёС‰Р°, СЏРєС– РSРµ Р±СѓР»Рё Р·Р°Р·РSР°С‡РµРSС–, Р±СѓР»Рё Р»РµРіРєРёРjРё С,Р° РїРsРІС–РґРsРjР»РµРSРSСЏ Р±СѓР»Рё РґСѓР¶Рµ РSРµС,РsС‡РSРёРjРё, С‰РsР± РjР°С,Рё Р·РSР°С‡РµРSРSСЏ.

Р—Р°РiР°Р»СЊРSС–: РSР°Р±СЂСЏРє РsР±Р»РёС‡С‡СЏ, СЂРµР°РєС†С–С—С„РsС,РsС‡СѓС,Р»РёРІРsСЃС,С–, С€РsРє, Р°СЃС,РµРSС–СЏ, Р±С–Р»СЊ, СЂР°РїС,РsРІРµ РїР°РґС–РSРSСЏ, Р±С–Р»СЊ Сѓ Р¶РёРІРsС,С–, СЂР°РїС,РsРІРµ РїРsС€РєРsРґР¶РµРSРSСЏ.

Р— Р±РsРєСї СЃРµСЂС†РµРІРs-СЃСїРґРёРSРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: СЃС,РµРSРsРєР°СЂРґС–СЏ, РЂV-Р±Р»РsРєР°РґР°, РjС–РiСЂРµРSСЊ, РїРsСЃС,СѓСЂР°Р»СЊРSР° РiС–РїРsС,РµРSР·С–СЏ, С–С€РµРjС–СЏ РjС–РsРєР°СЂРґР°, С,СЂРsРjР±РsР· СЃСѓРґРёРS РiРsР»РsРІРSРsРiРs РjРsР·РєСѓ, СЂР°РїС,РsРІР° Р·СѓРїРёРSРєР° СЃРµСЂС†СЏ, РїРsСЂСѓС€РµРSРSСЏ СЂРµР·СѓР»СЊС,Р°С,С–РІ РSР° Р•РЂР“, РєР°СЂРґС–РsРjС–РsРїР°С,С–СЏ.

Р— Р±РsРєСї С,СЂР°РІРSРsРiРs С,СЂР°РєС,Сї: РiР»РsСЃРёС,, РєРsР»С–С,, РґРёСЃС„Р°РiС–СЏ, РiР°СЃС,СЂРёС,, РiР°СЃС,СЂРsРµРSС,РµСЂРёС,, РµР·РsС„Р°РiС–С,, СЃС,РsРjР°С,РёС,, РїРsСЂСѓС€РµРSРSСЏ СЂРµР·СѓР»СЊС,Р°С,С–РІ РїРµС‡С–РSРєРsРІРёС… РїСЂРsР±, СЂРµРєС,Р°Р»СЊРSР° РєСЂРsРІРsС,РµС‡Р°, РiС–РSРiС–РІС–С,.

Р— Р±РsРєСї СЃРёСЃС,РµРjРё РєСЂРsРІС–: Р°РSРµРjС–СЏ, Р»РµР№РєРsРїРµРSС–СЏ.

Р— Р±РsРєСї РjРµС,Р°Р±РsР»С–Р·РjСї С,Р° С…Р°СЂС‡СїРІР°РSРSСЏ: СЃРїСЂР°РiР°, РSР°Р±СЂСЏРє, РїРsРґР°РiСЂР°, РSРµСЃС,Р°Р±С–Р»СЊРSРёР№ РґС–Р°Р±РµС,, РiС–РїРµСЂРiР»С–РєРµРjС–СЏ, РїРµСЂРёС„РµСЂРёС‡РSС– РSР°Р±СЂСЏРєРё, РiС–РїРµСЂСѓСЂРёРєРµРjС–СЏ, РiС–РїРsРiР»С–РєРµРjС–СЏ, РiС–РїРµСЂРSР°С,СЂС–С”РjС–СЏ.

Р— Р±РsРєСї РєС–СЃС,РєРsРІРs-РjвЂ™СЏР·РsРІРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°СЂС,СЂРёС,, Р°СЂС,СЂРsР·, СЂРsР·СЂРёРІ СЃСѓС…РsР¶РёР»Р»СЏ, С,РµРSРsСЃРёРSРsРІС–С,, Р±С–Р»СЊ Сѓ РєС–СЃС,РєР°С…, РjС–Р°СЃС,РµРSС–СЏ, СЃРёРSРsРІС–С,.

Р— Р±РsРєСї РSРµСЂРІРsРІРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°С,Р°РєСЃС–СЏ, РSРµРІСЂР°Р»РiС–СЏ, РSРµР№СЂРsРїР°С,С–СЏ, РїР°СЂРµСЃС,РµР·С–СЏ, С,СЂРµРjРsСЂ, РІРµСЂС,РёРiРs, РґРµРїСЂРµСЃС–СЏ, Р±РµР·СЃРSРSСЏ, Р°РSРsРjР°Р»СЊРSС– СЃРSРsРІРёРґС–РSРSСЏ, Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ СЂРµС„Р»РµРєСЃС–РІ.

Р— Р±РsРєСї РґРёС…Р°Р»СЊРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°СЃС,РjР°, РґРёСЃРїРSРsРµ, Р»Р°СЂРёРSРiС–С,, С„Р°СЂРёРSРiС–С,, СЃРёРSСѓСЃРёС,, Р±СЂРsРSС…С–С,, РїРsСЃРёР»РµРSРµ СЃР»РёРSРsРІРёРґС–Р»РµРSРSСЏ, РїРsСЃРёР»РµРSРSСЏ РєР°С€Р»СЂ.

Р— Р±РsРєСї С€РєС–СЂРё: РєСЂРsРїРёРІвЂ™СЏРSРєР°, РiРµСЂРїРµСЃ, СЃРІРµСЂР±С–Р¶, РїС–С,Р»РёРIС–СЃС,СЊ, РІРёСЂР°Р·РєРё С€РєС–СЂРё, РєРsРSС,Р°РєС,РSРёР№ РґРµСЂРjР°С,РёС,, РµРєСЃС„РsР»С–Р°С,РёРІРSРёР№ РґРµСЂРjР°С,РёС,.

РЎРїРµС†РёС„С-С‡РSС- РІС-РґС‡СѓС,С,СЏ: СЂР°РїС,РsРІРµ Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ С‡Рё РІС,СЂР°С,Р° СЃР»СѓС…Сѓ, Р±С-Р»СЊ Сѓ РІСѓС…Р°С…, РєСЂРsРІРsРІРёР»РёРІ Сѓ РsРєРs, РєР°С,Р°СЂР°РєС,Р°, СЃСѓС…С-СЃС,СЊ РsС‡РµР№.

Р— Р±РsРєСѓ СѓСЂРsРіРµРSС-С,Р°Р»СЊРSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: С†РёСЃС,РёС,, РSС-РєС,СѓСЂС-СЏ, РїС-РґРІРёС‰РµРSР° С‡Р°СЃС,РsС,Р° СЃРµС‡РsРІРёРїСѓСЃРєР°РSСЊ, Р·Р±С-Р»СЊС€РµРSРSСЏ РjРsР»РsС‡РSРёС… Р·Р°Р»РsР·, РSРµС,СЂРёРjР°РSРSСЏ СЃРµС‡С-, РїРsСЂСѓС€РµРSРSСЏ РµСЏРєСѓР»СЏС†С-С—, РSР°Р±СЂСЏРє СЃС,Р°С,РµРІРёС… РsСЂРіР°РSС-РІ, Р°РSРsСЂРіР°Р·РjС-СЏ.

РµС-СЃР»СЏ РІРёС…РsРґСѓ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РSР° СЂРёРSРsРє Р±СѓР»Рё С-РґРµРSС,РёС„С-РєРsРІР°РSС- РSРёР¶С‡РµР·Р°Р·РSР°С‡РµРSС- РїРsР±С-С‡РSС-СЂРµР°РєС†С-С—. РЂСЃРєС-Р»СЊРєРё РїСЂРs С,Р°РєС- СЂРµР°РєС†С-С— РїРsРІС-РґРsРjР»СЏСЂС,СЊ РґРsР±СЂРsРІС-Р»СЊРSРs С,Р° РїРsРІС-РґРsРjР»РµРSРSСЏ РSР°РґС…РsРґСЏС,СЊ РІС-Рґ РїРsРїСѓР»СЏС†С-С— РSРµРІРёР·РSР°С‡РµРSРsС— С‡РёСЃРµР»СЊРSРsСЃС,С-, РSРµ Р·Р°РІР¶РґРё РjРsР¶РSР° РґРsСЃС,РsРІС-СЂРSРs РsС†С-РSРёС,Рё С—С… С‡Р°СЃС,РsС,Сѓ С,Р° РІСЃС,Р°РSРsРІРёС,Рё РїСЂРёС‡РёРSРSРёР№ Р·РІвЂ™СЏР·РsРє Р· РµРєСЃРїРsР·РёС†С-С"СЂ Р»С-РєР°СЂСЃСЊРєРsРіРs Р·Р°СЃРsР±Сѓ. Р¦С-СЏРІРёС‰Р° Р±СѓР»Рё Р·Р°Р·РSР°С‡РµРSС- СЏРє С‡РµСЂРµР· С—С… СЃРµСЂР№РsР·РSС-СЃС,СЊ, С‡Р°СЃС,РsС,Сѓ РїРsРІС-РґРsРjР»РµРSРSСЏ, РІС-РґСЃСѓС,РSС-СЃС,СЊ С‡С-С,РєРsРіРs Р°Р»СЊС,РµСЂРSР°С,РёРІРSРsРіРs Р·РІвЂ™СЏР·РєСѓ, С,Р°Рє С- С‡РµСЂРµР· РєРsРjР±С-РSР°С†С-СЂ С†РёС… С„Р°РєС,РsСЂС-РІ.

РЎРµСЂС†РµРІРs-СЃСѓРґРёРSРSС- С,Р° С†РµСЂРµР±СЂРsРІР°СЃРєСѓР»СЏСЂРSС-СЏРІРёС‰Р°. РµРsРІС-РґРsРjР»СЏР»Рё РїСЂРs СЃРµСЂР№РsР·РSС- СЃРµСЂС†РµРІРs-СЃСѓРґРёРSРSС-, С†РµСЂРµР±СЂРsРІР°СЃРєСѓР»СЏСЂРSС- С,Р° СЃСѓРґРёРSРSС-СЏРІРёС‰Р°, РІРєР»СЂС‡Р°СЂР°С…РSРsС—РґР°Р»СЊРSСѓ С,Р° РІРSСѓС,СЂС-С€РSСЊРsС†РµСЂРµР±СЂР°Р»СЊРSСѓ РєСЂРsРІРsС,РµС‡Сѓ, СЃСѓР±Р°СЂР°С…РSРsС—РґР°Р»СЊРSСѓ С,Р° Р»РµРiРµРSРµРІСѓ РєСЂРsРІРsС,РµС‡Сѓ, С‰Рs Р±СѓР»Рё РїРsРІвЂ™СЏР·Р°РSС- Сѓ С‡Р°СЃС-С-Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏРj РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС-РSРµРiСЂР°. Р'С-Р»СЊС€С-СЃС,СЊ РїР°С†С-С"РSС,С-РІ, Р°Р»Рµ РSРµ РІСЃС-, РjР°Р»Рё С-СЃРSСѓСЂС‡С-С„Р°РєС,РsСЂРё СЃРµСЂС†РµРІРs-СЃСѓРґРёРSРSРsРiРs СЂРёР·РёРєСѓ. РµРsРІС-РґРsРjР»СЏР»Рё, С‰Рs Р±Р°РiР°С,Рs Р· С†РёС… СЏРІРёС‰ РІРёРSРёРєР»Рё РїС-Рґ С‡Р°СЃ Р°Р±Рs РsРґСЂР°Р·Сѓ РїС-СЃР»СЏ СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsС— Р°РєС,РёРІРSРsСЃС,С-, С,Р° РґРµРє-Р»СЊРєР° СЏРІРёС‰ РІРёРSРёРєР»Рё РsРґСЂР°Р·Сѓ РїС-Рґ С‡Р°СЃ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС-РSРµРiСЂР° Р±РµР· СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsС— Р°РєС,РёРІРSРsСЃС,С-. Р†РSС€С- СЏРІРёС‰Р° РІРёРSРёРєР»Рё РїСЂРsС,СЏРiРsРj РSР°СЃС,СѓРїРSРёС… РiРsРґРёРS С‡Рё РґРSС-РІ РїС-СЃР»СЏ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РЎС-РSРµРiСЂР° С,Р° СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsС— Р°РєС,РёРІРSРsСЃС,С-. РќРµРjРsР¶Р»РёРІРs РІСЃС,Р°РSРsРІРёС,Рё, С‡Рё РjР°СЂС,СЊ С†С- СЏРІРёС‰Р° РїСЂРsСЏРjРёР№ Р·РІвЂ™СЏР·РsРє С-Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏРj РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ, С-Р· СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРSРsСЂ Р°РєС,РёРІРSС-СЃС,СЂ, Р· РSР°СЏРІРSРёРjРё С„Р°РєС,РsСЂР°РjРё СЂРёР·РёРєСѓ С‡Рё Р· РєРsРjР±С-РSР°С†С-С"СЂ С†РёС… С„Р°РєС,РsСЂС-РІ Р°Р±РsВ Р· С-РSС€РёРjРё С„Р°РєС,РsСЂР°РjРё.

Р— Р±РsРєСѓ РєСЂРsРІРsРSРsСЃРSРsС— С,Р° Р»С-РjС„Р°С,РёС‡РSРsС— СЃРёСЃС,РµРj: РІР°Р·РsРsРєР»СЂР·РёРІРSРёР№ РєСЂРёР·. РJ РSРµРІРµР»РёРєРsРjСѓ Р·Р°РІС‡Р°СЃРSРs РїСЂРёРїРёРSРµРSРsРjСѓ РґРsСЃР»С-РґР¶РµРSРSС- Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ Р РµРІР°С†РёРs (СЃРёР»РґРµРSР°С„С-Р») РґР»СЏ РїР°С†С-С"РSС,С-РІ

С–Р· Р»РµРіРµРSРµРІРsСЂ Р°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSРsСЂ РіС–РїРµСЂС,РµРSР·С–С”СЂ, РІС,РsСЂРёРSРSРsСЂ С‰РsРґРs СЃРµСЂРїРsРїРsРґС–Р±РSРsРєР»С–С,РёРSРSРsС— Р°РSРµРjС–С—, РїСЂРё Р·Р°СЃС,РsСЃСґРІР°РSРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сґ РїСЂРs СЂРsР·РІРёС,РsРє РІР°Р·РsРsРєР»СЂР·РёРІРSРёС… РєСЂРёР·С–РІ, С‰Рs РїРsС,СЂРµР±СґРІР°Р»Рё РіРsСЃРїС–С,Р°Р»С–Р·Р°С†С–С—, РїРsРІС–РґРsРjР»СЏР»Рё С‡Р°СЃС,С–С€Рµ, РSС–Р¶ РїСЂРё Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІСґРІР°РSРSС– РїР»Р°С†РµР±Рs. РЂР»С–РSС–С‡РSРµ Р·РSР°С‡РµРSРSСЏ С†С–С”С— С–РSС„РsСЂРjР°С†С–С— РґР»СЏ РїР°С†С–С”РSС,С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІСґСЂС,СЊ РїСЂРµРїР°СЂР°С, РЎС–РSРµРіСЂР° Р· РjРµС,РsСЂ Р»С–РєСґРІР°РSРSСЏ РµСЂРµРєС,РёР»СЊРSРsС— РґРёСЃС„СґРSРєС†С–С—, С” РSРµРІС–РґРsРjРёРj.

РґРµСЂРІРsРІР° СЃРёСЃС,РµРjР°: С,СЂРёРІРsР¶РSС–СЃС,СЊ, С,СЂР°РSР·РёС,РsСЂРSР° РіР»РsР±Р°Р»СЊРSР° Р°РjРSРµР·С–СЏ.

РЎРїРµС†РёС„С–С‡РSС– РІС–РґС‡СґС,С,СЏ.

РЎР»СґС…. РµС–СЃР»СЏ РІРёС…РsРґСґ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РSР° СЂРёРSРsРє РїРsРІС–РґРsРjР»СЏР»Рё РїСЂРs РІРёРїР°РґРєРё СЂР°РїС,РsРІРsРіРs Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ Р°Р±Рs РІС,СЂР°С,Рё СЃР»СґС…Сґ, РїРsРІвЂ™СЏР·Р°РSС– Сґ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСґРІР°РSРSСЏРj РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РЎС–РSРµРіСЂР°. РЈ РґРµСЏРєРёС… РІРёРїР°РґРєР°С… РїРsРІС–РґРsРjР»СЏР»Рё РїСЂРs РSР°СЏРІРSС–СЃС,СЊ РjРµРґРёС‡РSРёС… СЃС,Р°РSС–РІ С,Р° С–РSС€РёС… С„Р°РєС,РsСЂС–РІ, С‰Рs РjРsРіР»Рё РІС–РґС–РіСЂР°С,Рё СЂРsР»СЊ Сґ СЂРsР·РІРёС,РєСґ РїРsР±С–С‡РSРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ Р· Р±РsРєСґ СЃР»СґС…Сґ. РЈ Р±Р°РіР°С,СЊРsС… РІРёРїР°РґРєР°С… С–РSС„РsСЂРjР°С†С–СЏ С‰РsРґРs РїРsРґР°Р»СЊС€РsРіРs РjРµРґРёС‡РSРsРіРs СЃРїРsСЃС,РµСЂРµР¶РµРSРSСЏ РІС–РґСЃСґС,РSСЏ. Р’РёР·РSР°С‡РёС,Рё, С‡Рё С†С– СЏРІРёС‰Р° РїСЂСЏРjРs РїРsРІвЂ™СЏР·Р°РSС– С–Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСґРІР°РSРSСЏРj РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РЎС–РSРµРіСЂР°, Р· РSР°СЏРІРSРёРjРё С„Р°РєС,РsСЂР°РjРё СЂРёР·РёРєСґ РІС,СЂР°С,Рё СЃР»СґС…Сґ, Р· РєРsРjР±С–РSР°С†С–С”СЂ С†РёС… С„Р°РєС,РsСЂС–РІ С‡Рё Р· С–РSС€РёРjРё С„Р°РєС,РsСЂР°РjРё, РSРµРjРsР¶Р»РёРІРs.

Р—С–СЂ. РўРёРjС‡Р°СЃРsРІР° РІС,СЂР°С,Р° Р·РsСЂСґ, РїРsС‡РµСЂРІРsРSС–РSРSСЏ РsС‡РµР№, РїРµС‡С–РSРSСЏ РІ РsС‡Р°С…, РїС–РґРІРёС‰РµРSРSСЏ РІРSСґС,СЂС–С€РSСЊРsРsС‡РSРsРіРs С,РёСЃРєСґ, РSР°Р±СЂСЏРє СЃС–С,РєС–РІРєРё, СЃСґРґРёРSРSС– Р·Р°С…РІРsСЂСЂРІР°РSРSСЏ СЃС–С,РєС–РІРєРё С‡Рё РєСЂРsРІРsС,РµС‡Р°, РІС–РґС€Р°СЂСґРІР°РSРSСЏ СЃРєР»РёСЃС,РsРіРs С,С–Р»Р°.

РµС–СЃР»СЏ РІРёС…РsРґСґ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РSР° СЂРёРSРsРє СЂС–РґРєРs РїРsРІС–РґРsРjР»СЏР»РsСЃСЏ РїСЂРs РІРёРїР°РґРєРё РSРµР°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSРsС— РїРµСЂРµРґРSСЊРsС— С–С€РµРjС–С‡РSРsС— РSРµРІСЂРsРїР°С,С–С— Р·РsСЂРsРІРsРіРs РSРµСЂРІР°, С‰Рs С” РїСЂРёС‡РёРSРsСЂ Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ Р·РsСЂСґ, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё РїРsСЃС,С–Р№РSСґ РІС,СЂР°С,Сґ Р·РsСЂСґ, СЏРєС– Р±СґР»Рё РїРsРІвЂ™СЏР·Р°РSС– Сґ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСґРІР°РSРSСЏРj С–РSРіС–Р±С–С,РsСЂС–РІ Р¤Р”Р•5, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С, РЎС–РSРµРіСЂР°. Р’Р°РіР°С,Рs Р· РїР°С†С–С”РSС,С–РІ, Р°Р»Рµ РSРµ РІСЃС–, РjР°Р»Рё РSР°СЏРІРSС–Р°РSР°С,РsРjС–С‡РSС– Р°Р±Рs СЃСґРґРёРSРSС– С„Р°РєС,РsСЂРё СЂРёР·РёРєСґ СЂРsР·РІРёС,РєСґ РSРµР°СЂС,РµСЂС–Р°Р»СЊРSРsС— РїРµСЂРµРґРSСЊРsС— С–С€РµРjС–С‡РSРsС— РSРµРІСЂРsРїР°С,С–С— Р·РsСЂРsРІРsРіРs РSРµСЂРІР°, РІРєР»СЂС‡Р°СЂС‡Рё (Р°Р»Рµ РSРµРsР±РsРІвЂ™СЏР·РєРsРІРs РsР±РjРµР¶СґСЂС‡РёСЃСЊ) С,Р°РєС–: РSРёР·СЊРєРµ СЃРїС–РІРІС–РґРSРsС€РµРSРSСЏ РґС–Р°РjРµС,СЂР° РµРєСЃРєР°РІР°С†С–С— С,Р° РґРёСЃРєР° Р·РsСЂРsРІРsРіРs РSРµСЂРІР° (Р·Р°СЃС,С–Р№РSРёР№ РґРёСЃРє Р·РsСЂРsРІРsРіРs РSРµСЂРІР°), РІС–Рє РїРsРSР°Рґ 50 СЂРsРєС–РІ,

Р°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРSР° РіС–РїРµСЂС‚РµРSР·С–СЏ, Р·Р°С…РІРsСЂСЂРІР°РSРSСЏ РєРsСЂРsРSР°СЂРSРёС… Р°СЂС‚РµСЂС–Р№, РіС–РїРµСЂР»С–РїС–РґРµРjС–СЏ С‚Р° РїР°Р»С–РSРSСЏ. РґРµРjРsР¶Р»РёРІРs РІРёР·РSР°С‡РёС‚Рё, С‡Рё С†С– СЏРІРёС‰Р° РїСЂСЏРjРs РїРsРІвЂ™СЏР·Р°РSС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РsСЃСґРІР°РSРSСЏРj С–РSРіС–Р±С–С‚РsСЂС–РІ Р¤Р"Р•5 С‡Рё Р· РSР°СЏРІРSРёРjРё Р°РSР°С‚РsРjС–С‡РSРёРjРё Р°Р±Рs СЃСґРґРёРSРSРёРjРё С„Р°РєС‚РsСЂР°РjРё СЂРёР·РёРєСґ, С‡Рё Р· РєРsРjР±С–РSР°С†С–С"СЂ С†РёС… РІСЃС–С… С„Р°РєС‚РsСЂС–РІ, С‡Рё Р· С–РSС€РёРjРё С„Р°РєС‚РsСЂР°РjРё.

Р—РІС–С‚СґРІР°РSРSСЏ РїСЂРs РїС–РґРsР·СЂСЂРІР°РSС– РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С—. Р—РІС–С‚СґРІР°РSРSСЏ РїСЂРs РїС–РґРsР·СЂСЂРІР°РSС– РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С— РїС–СЃР»СЏ СЂРµС"СЃС‚РsСЂР°С†С–С— Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРsРіРs Р·Р°СЃРsР±Сґ РjР°С" РІР°Р¶Р»РёРІРµ Р·РSР°С‡РµРSРSСЏ. Р¦Рµ РґР°С" Р·РjРsРіСґ РїСЂРsРІРsРґРёС‚Рё Р±РµР·РїРµСЂРµСЂРІРsРSРsС€РµРSРSСЏ РєРsСЂРёСЃС‚С– С– СЂРёР·РёРєС–РІ, РїРsРІвЂ™СЏР·Р°РSРёС… С–Р· Р·Р°СЃС‚РsСЃСґРІР°РSРSСЏРj С†СЊРsРіРs Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРsРіРs Р·Р°СЃРsР±Сґ. Р›С–РєР°СЂСЏРj СЃР»С–Рґ Р·РІС–С‚РsСЃСґРІР°С‚Рё РїСЂРs Р±СґРґСЊ-СЏРєС– РїС–РґРsР·СЂСЂРІР°РSС– РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С— РІС–РґРїРsРІС–РґРSРs РґРs РІРёРjРsРі Р·Р°РєРsРSРsРґР°РІСЃС‚С‚Р°.

РўРµСЂРjС–РS РїСЂРёРґР°С‚РSРsСЃС‚С–.

РўР°Р±Р»РµС‚РєРё РїРs 25 РjРі: 3 СЂРsРєРё.

РўР°Р±Р»РµС‚РєРё РїРs 50 РjРі С‚Р° РїРs 100 РjРі: 4 СЂРsРєРё.

РJРjРsРІРё Р·Р±РµСЂС–РіР°РSРSСЏ.В

Р—Р±РµСЂС–РіР°С‚Рё РїСЂРё С‚РµРjРїРµСЂР°С‚СґСЂС– РSРµ РІРёС‰Рµ 25 В°РЎ РІ РsСЂРёРіС–РSР°Р»СЊРSС–Р№ СґРїР°РєРsРІС†С–.

Р—Р±РµСЂС–РіР°С‚Рё Сґ РSРµРґРsСЃС‚СґРїРSРsРjСґ РґР»СЏ РґС–С‚РµР№ РjС–СЃС†С–.

РJРїР°РєРsРІРєР°.

РµРs 1 С‚Р°Р±Р»РµС‚С– Сґ Р±Р»С–СЃС‚РµСЂС–, РїРs 1 Р±Р»С–СЃС‚РµСЂСґ Сґ РєР°СЂС‚РsРSРSС–Р№ СґРїР°РєРsРІС†С–.

РµРs 4 С‚Р°Р±Р»РµС‚РєРё Сґ Р±Р»С–СЃС‚РµСЂС–, РїРs 1 Р±Р»С–СЃС‚РµСЂСґ Сґ РєР°СЂС‚РsРSРSС–Р№ СґРїР°РєРsРІС†С–.

РлР°С‚РµРіРsСЂС–СЏ РІС–РґРїСґСЃСЃРєСґ.

Р—Р° СЂРµС†РµРїС‚РsРj.

Р’РёСЂРsР±РSРёРє.

РќРsР±РµР» Р†Р»Р°С‡ РЎР°РSР°С— РІРµ РўС–РґР¶Р°СЂРµС, Рђ.РЁ.

РЊС–СЃС†РµР·РSР°С…РsРґР¶РµРSРSСЏ РІРёСЂРsР±РSРёРєР° С,Р° Р°РґСЂРµСЃР° РjС–СЃС†СЏ РїСЂРsРІР°РґР¶РµРSРSСЏ Р№РsРiРs РґС–СЏР»СЊРSРsСЃС,С–.

РЊРІР°СЂС,Р°Р» РЎР°РSРєР°РєР»Р°СЂ, РїСЂ. Р•СЃРєС– РЂРєС‡Р°РєРsРґР¶Р°, в„–299, 81100 Рj. Р”СЂР·РґР¶Рµ, РўСѓСЂРµС‡С‡РёРSР°.