IPќРЎРўР РЈРљР¦Р†РЇ

РґР»СЦ РјРµРґРёС‡PSPsPiPs Р·Р°СЃС,PsCЃCґPIP°PSPSCЦ Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєPsPiPs Р·Р°СЃPsP±Cґ

РњРђРљРЎР†Р“Р РЂ

(MAXIGRA)

РЎРєР»Р°Рґ:

РґС–СЋС‡Р° СЂРµС‡PsPIPёPSP°: СЃРёР»РґРµPSP°С„С–Р»;

1 С,Р°Р±Р»РµС,РєР° РјС–СЃС,РёС,СЊ СЃРёР»РґРµPSP°С„С–Р»Cґ С†РёС,СЂР°С,, С‰Ps РµРєPIС–PIP°Р»РµPSC,PSPs СЃРёР»РґРµPSP°С„С–Р»Cґ 50 РјPi Р°Р±Ps 100 РјPi;

РґPsPїPsPjС–Р¶PSC– СЂРµС‡PsPIPёPSPё: РјР°PSC–С, (Р• 421), РєСЂPsCЃРїPsPIС–РґPsPS (С,РёРї Рђ), РїPsPIС–РґPsPS Рљ-30, РєСЂPsС…РјР°Р»СЊ РєСґРєСґCЂСґРґР·СЦPSPёР№, PSP°С,СЂС–СЋ Р»Р°СґСЂРёР»CЃСґР»СЊС„Р°С,, РјР°PiPSС–СЋ СЃС,РµР°СЂР°С,, РєСЂРµРјРјPSC–СЋ РґС–PsPєCЃРёРґ РєPsР»PsС—РґPSPёР№ Р±РµР·PIPsРґPSPёР№;

PsP±PsP»PsPSPєР°: PiС–РїСЂPsPjРµР»PsР·Р°, РјР°PiСЂPsPiPsP» 6000, С,РёС,Р°PSCґ РґС–PsPєCЃРёРґ (Р• 171), С,Р°Р»СЊРє, С–PSPґРёPiPsPєР°СЂРjС–PS (Р• 132).

Р›С–РєР°СЂCЃCЊРєР° С„PsCЂРjР°. РўР°Р±Р»РµС,РєРё, PIPєCЂРёС,С– РїР»С–PIPєPsPIPsCЊ PsP±PsP»PsPSPєPsCЊ.

РћCЃPSPsPIPSC– С„С–Р·РёРєPs-С…С–PjС–С‡PSC– PIP»Р°CЃС,РёPIPsCЃС,С–: РєCЂСґPiP»С–, РґPIPsPsРїCґPєР»С– С,Р°Р±Р»РµС,РєРё, PIPєCЂРёС,С– РїР»С–PIPєPsPIPsCЊ PsP±PsP»PsPSPєPsCЊ PiPsP»CґР±PsPiPs РєPsР»СЊPsCЂCґ.

Р¤Р°СЂРjР°РєPsС,РµCЂР°РїРµPIС,РёС‡PSP° PiCЂCґPїР°. Р—Р°СЃPsР±Рё, С‰Ps Р·Р°СЃС,PsCЃPsPICґCЊС,СЊCЃСЦ РїCЂРё РµCЂРµРєС,РёР»СЊPSС–Р№ РґРёСЃ„CґPSPєС†С–С—. РЎРёР»РґРµPSP°С„С–Р». РљPsРґ РђРўРҐ G04B E03.

Р¤Р°СЂРjР°РєPsР»PsPiС–С‡PSC– PIP»Р°CЃС,РёPIPsCЃС,С–.

Р¤Р°СЂРjР°РєPsPґРёPSP°PjС–РєР°.

РњРµС…Р°PSС–Р·Pj РґС–С—. РЎРёР»РґРµPSP°С„С–Р» С” РїCЂРµРїР°СЂР°С,PsPj РґР»СЦ РїРµCЂPsCЂР°Р»СЊPSPsPiPs Р·Р°СЃС,PsCЃCґPIP°PSPSCЦ, РїCЂРёР·PSP°С‡РµPSPёPj РґР»СЦ Р»С–РєCґPIP°PSPSCЦ РµCЂРµРєС,РёР»СЊPSPsС— РґРёСЃ„CґPSPєС†С–С—. РµCЂРё СЃРµРєCЃCґР°Р»СЊPSPsPjCґ Р·Р±CґРґР¶РµPSPSС– РїCЂРµРїР°СЂР°С, PIС–РґPSPsPIP»СЊС” Р·PSPёР¶РµPSCґ РµCЂРµРєС,РёР»СЊPSCґ С„CґPSPєС†С–СЂ С€Р»СЦС…PsPj РїPsСЃРёР»РµPSPSCЦ РїCЂРёС,PsРєCґ РєCЂРsPIС– РґPs РїРµPSС–СЃР°.

P¤C–P·C–PsP»PsPiC–C‡PSPëP№ PjPµC…P°PSC–P·Pj, C‰Ps P·CґPjPsPIP»CЋC” PµCЂPµPєC†C–CЋ, PIPєP»CЋC‡P°C” PIPëPIC–P»CЊPSPµPSPSCЏ PsPєCЃPëPґCґ P°P·PsC,Cґ (NO) Cґ PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P»P°C… PїC–Pґ C‡P°CЃ CЃPµPєCЃCґP°P»CЊPSPsPiPs P·P±CґPґP¶PµPSPSCЏ. P’PëPIC–P»CЊPSPµPSPëP№ PsPєCЃPëPґ P°P·PsC,Cґ P°PєC,PëPICґC” C„PµCЂPjPµPSC, PiCґP°PSC–P»P°C,C†PëPєP»P°P·Cґ, C‰Ps CЃC,PëPjCґP»CЋC” PїC–PґPIPëC‰PµPSPSCЏ CЂC–PIPSCЏ C†PëPєP»C–C‡PSPsPiPs PiCґP°PSPsP·PëPSPjPsPSPsC„PsCЃC„P°C,Cґ (C†P“PЊP¤), C‰Ps P·C– CЃPIPsPiPs P±PsPєCґ, PIPëPєP»PëPєP°C” CЂPsP·CЃP»P°P±P»PµPSPSCЏ PiP»P°PґPєPsC— PjCґCЃPєCґP»P°C,CґCЂPë PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P», CЃPїCЂPëCЏCЋC‡Në PїCЂPëC,PsPєCґ PєCЂPsPIC–.

PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» C” PїPsC,CґP¶PSPëPj C,P° CЃPµP»PµPєC,PëPIPSPëPj C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPsPj C†P“PЊP¤-CЃPїPµC†PëC„C–C‡PSPsC— C„PsCЃC„PsPґC–PµCЃC,PµCЂP°P·Në 5 (P¤P”P•5) Cґ PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P»P°C…, PґPµ P¤P”P•5 PIC–PґPїPsPIC–PґP°C” P·P° CЂPsP·PїP°Pґ C†P“PЊP¤. P•C„PµPєC,Në CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PSP° PµCЂPµPєC†C–CЋ PjP°CЋC,CЊ PїPµCЂPëC„PµCЂPëC‡PSPëP№ C…P°CЂP°PєC,PµCЂ. PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» PSPµ C‡PëPSPëC,CЊ P±PµP·PїPsCЃPµCЂPµPґPSCЊPsC— CЂPµP»P°PєCЃCґCЋC‡PsC— PґC–C— PSP° C–P·PsP»CЊPsPIP°PSC– PєP°PIPµCЂPSPsP·PSC– C,C–P»P° P»CЋPґPëPSPë, P°P»Pµ PїPsC,CґP¶PSPs PїPsCЃPëP»CЋC” CЂPsP·CЃP»P°P±P»CЋCЋC‡Cґ PґC–CЋ NO PSP° PґP°PSCґ C,PєP°PSPëPSCґ. PµCЂPë P°PєC,PëPIP°C†C–C— PjPµC,P°P±PsP»C–C‡PSPsPiPs C€P»CЏC…Cґ NO/C†P“PЊP¤, C‰Ps PIC–PґP±CґPIP°C”C,CЊCЃCЏ PїCЂPë CЃC,P°C,PµPIC–P№ CЃC,PëPjCґP»CЏC†C–C—, C–PSPiC–P±CґPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»PsPj P¤P”P•5 PїCЂPëP·PIPsPґPëC,CЊ PґPs PїC–PґPIPëC‰PµPSPSCЏ CЂC–PIPSCЏ C†P“PЊP¤ Cґ PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëC… C,C–P»P°C…. PўP°PєPëPj C‡PëPSPsPj, PґP»CЏ C,PsPiPs, C‰PsP± CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P» PIPëPєP»PëPєP°PI PSPµPsP±C…C–PґPSPëP№ C„P°CЂPjP°PєPsP»PsPiC–C‡PSPëP№ PµC„PµPєC,, PїPsC,CЂC–P±PSPµ CЃPµPєCЃCґP°P»CЊPSPµ P·P±CґPґP¶PµPSPSCЏ.

<u>P’PїP»PëPI PSP° C„P°CЂPjP°PєPsPґPëPSP°PjC–PєCґ.</u> P”PsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏ *in vitro* PїPsPєP°P·P°P»Në CЃPµP»PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ PIPїP»PëPICґ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PSP° P¤P”P•5, C‰Ps P±PµCЂPµ P°PєC,PëPIPSCґ CґC‡P°CЃC,CЊ Cґ PїCЂPsC†PµCЃC–PµCЂPµPєC†C–C—. P•C„PµPєC, CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PSP° P¤P”P•5 PїPsC,CґP¶PSC–C€PëP№, PSC–P¶ PSP° C–PSC€C– PIC–PґPsPjC–C„PsCЃC„PsPґC–PµCЃC,PµCЂP°P·Në. P¦PµP№ PµC„PµPєC, Cґ 10 CЂP°P·C–PI PїPsC,CґP¶PSC–C€PëP№, PSC–P¶ PµC„PµPєC, PSP° P¤P”P•6, C‰Ps P±PµCЂPµ CґC‡P°CЃC,CЊ Cґ PїCЂPsC†PµCЃP°C… C„PsC,PsPїPµCЂPµC,PIPsCЂPµPSPSCЏ Cґ CЃC–C,PєC–PIC†C–. PµCЂPë P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSC– PjP°PєCЃPëPjP°P»CЊPSPëC… CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSPëC… PґPsP· CЃPµP»PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PґPs P¤P”P•5 Cґ 80 CЂP°P·C–PI PїPµCЂPµPIPëC‰CґC” P№PsPiPs CЃPµP»PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ PґPs P¤P”P•1, Cґ 700 CЂP°P·C–PI PIPëC‰P°, PSC–P¶ PґPs P¤P”P•2, P¤P”P•3, P¤P”P•4, P¤P”P•7, P¤P”P•8, P¤P”P•9, P¤P”P•10 C,P° P¤P”P•11. P—PsPєCЂPµPjP°, CЃPµP»PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PґPs P¤P”P•5 Cґ 4000 CЂP°P·C–PI PїPµCЂPµPIPëC‰CґC” P№PsPiPs CЃPµP»PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ PґPs P¤P”P•3 вЂ“ C†P“PЊP¤-CЃPїPµC†PëC„C–C‡PSPsC— C–P·PsC„PsCЂPjPë C„PsCЃC„PsPґC–PµCЃC,PµCЂP°P·Në, C‰Ps P±PµCЂPµ CґC‡P°CЃC,CЊ Cґ CЂPµPiCґP»CЏC†C–C— CЃPµCЂC†PµPIPsC— CЃPєPsCЂPsC,P»PëPIPsCЃC,C–.

P¤P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëPєP°.

<u>PЂP±CЃPsCЂP±C†C–CЏ.</u> PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» C€PIPëPґPєPs P°P±CЃPsCЂP±CґC”C,CЊCЃCЏ. PЊP°PєCЃPëPjP°P»CЊPSP° PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–CЏ P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPsPiPs P·P°CЃPsP±Cґ Cґ PїP»P°P·PjC–

РєСЂРsРІС– (C_{max}) РґРsСЃСЏРіР°С”С,СЊСЃСЏ РїСЂРsС,СЏРіРsРj 30вЂ“120 С…РІРёР»РёРS (С–Р· РjРµРґС–Р°РSРsСЋ 60 С…РІРёР»РёРS) РїС–СЃР»СЏ Р№РsРіРs РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊРSРsРіРs Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РSР°С,С‰Рµ. РЎРµСЂРµРґРSСЏ Р°Р±СЃРsР»СЋС,РSР° Р±С–РsРґРsСЃС,СѓРїРSС–СЃС,СЊ РїС–СЃР»СЏ РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊРSРsРіРs Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃС,Р°РSРsРІРёС,СЊ 41 % (Р· РґС–Р°РїР°Р·РsРSРsРj Р·РSР°С‡РµРSСЊ РІС–Рґ 25 РґРs 63 %). РЈ СЂРµРєРsРjРµРSРґРsРІР°РSРsРjСѓ РґС–Р°РїР°Р·РsРSС– РґРsР· (РІС–Рґ 25 РґРs 100 РjРі) РїРsРєР°Р·РSРёРєРё AUC (РїР»РsС‰Р° РїС–Рґ С„Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС,РёС‡РSРsСЋ РєСЂРёРІРsСЋ В«РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ-С‡Р°СЃВ») С,Р° РЎ$_{max}$ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїС–СЃР»СЏ Р№РsРіРs РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊРSРsРіРs Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ РїС–РґРІРёС‰СѓСЋС,СЊСЃСЏ РїСЂРsРїРsСЂС†С–Р№РSРs РґРs РґРsР·Рё.

РµСЂРё Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїС–Рґ С‡Р°СЃ РІР¶РёРІР°РSРSСЏ С—Р¶С– СЃС,СѓРїС–РSСЊ Р°Р±СЃРsСЂР±С†С–С— Р·РSРёР¶СѓС”С,СЊСЃСЏ С–Р· СЃРµСЂРµРґРSС–Рj РїРsРґРsРІР¶РµРSРSСЏРj T_{max} РґРs 60 С…РІРёР»РёРS С–СЃРµСЂРµРґРSС–Рj Р·РSРёР¶РµРSРSСЏРj C_{max} РSР° 29 %.

<u>Р РsР·РїРsРґС–Р».</u> РЎРµСЂРµРґРSС–Р№ СЂС–РІРSРsРІР°Р¶РSРёР№ РsР±вЂ™С”Рj СЂРsР·РїРsРґС–Р»Сѓ (V_d) СЃС,Р°РSРsРІРёС,СЊ 105 Р»С–С,СЂС–РІ, С‰Рs СЃРІС–РґС‡РёС,СЊ РїСЂРs СЂРsР·РїРsРґС–Р» РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ РІ С,РєР°РSРёРSР°С… РsСЂРіР°РSС–Р·РjСѓ. РµС–СЃР»СЏ РsРґРSРsСЂР°Р·РsРІРsРіРs РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊРSРsРіРs Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РІ РґРsР·С– 100 РjРі СЃРµСЂРµРґРSСЏ РjР°РєСЃРёРjР°Р»СЊРSР° Р·Р°РіР°Р»СЊРSР° РїР»Р°Р·РjРsРІР° РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ СЃС,Р°РSРsРІРёС,СЊ РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs 440 РSРі/РjР» (РєРsРµС„С–С†С–С”РSС, РІР°СЂС–Р°С†С–С— СЃС,Р°РSРsРІРёС,СЊ 40 %). РћСЃРєС–Р»СЊРєРё Р·РІвЂ™СЏР·СѓРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С,Р° Р№РsРіРs РіРsР»РsРІРSРsРіРs N-РґРµСЃРjРµС,РёР»РjРµС,Р°Р±РsР»С–С,Сѓ Р· Р±С–Р»РєР°РjРё РїР»Р°Р·РjРё РґРsСЃСЏРіР°С” 96 %, СЃРµСЂРµРґРSСЏ РjР°РєСЃРёРjР°Р»СЊРSР° РїР»Р°Р·РjРsРІР° РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЏ РІС–Р»СЊРSРsРіРs СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РґРsСЃСЏРіР°С” 18 РSРі/РjР» (38 РSРjРsР»СЊ). РЎС,СѓРїС–РSСЊ Р·РІвЂ™СЏР·СѓРІР°РSРSСЏ Р· Р±С–Р»РєР°РjРё РїР»Р°Р·РjРё РSРµ Р·Р°Р»РµР¶РёС,СЊ РІС–Рґ Р·Р°РіР°Р»СЊРSРёС… РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–Р№ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ.

РЈ Р·РґРsСЂРsРІРёС… РґРsР±СЂРsРІРsР»СЊС†С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІСѓРІР°Р»Рё СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РsРґРSРsСЂР°Р·РsРІРs РІ РґРsР·С– 100 РjРі, С‡РµСЂРµР· 90 С…РІРёР»РёРS РІ РµСЏРєСѓР»СЏС,С– РІРёР·РSР°С‡Р°Р»РsСЃСЏ РjРµРSС€Рµ 0,0002 % (РІ СЃРµСЂРµРґРSСЊРsРjСѓ 188 РSРі) Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІР°РSРsС— РґРsР·Рё.

<u>Р‘С–РsС,СЂР°РSСЃС„РsСЂРjР°С†С–СЏ.</u> РњРµС,Р°Р±РsР»С–Р·Рj СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Р·РґС–Р№СЃРSСЋС”С,СЊСЃСЏ РіРsР»РsРІРSРёРj С‡РёРSРsРj Р·Р° СѓС‡Р°СЃС,СЋ РjС–РєСЂРsСЃРsРjР°Р»СЊРSРёС… С–Р·РsС„РµСЂРjРµРSС,С–РІ РїРµС‡С–РSРєРё CYP3A4 (РіРsР»РsРІРSРёР№ С€Р»СЏС…) С,Р° CYP2C9 (РґСЂСѓРіРsСЂСЏРґРSРёР№ С€Р»СЏС…). Р“РsР»РsРІРSРёР№ С†РёСЂРєСѓР»СЋСЋС‡РёР№ РjРµС,Р°Р±РsР»С–С, СѓС,РІРsСЂСЋС”С,СЊСЃСЏ С€Р»СЏС…РsРj N-РґРµРjРµС,РёР»СЋРІР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ. РЎРµР»РµРєС,РёРІРSС–СЃС,СЊ РjРµС,Р°Р±РsР»С–С,Сѓ С‰РsРґРs Р¤Р”Р•5 РїРsСЂС–РІРSСЏРSРSР° Р·С– СЃРµР»РµРєС,РёРІРSС–СЃС,СЋ

CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ, P° P°PєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cŕ C‰PsPrPs P¤P”P•5 CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ PïCЂPëP±P»PëP·PSPs 50 % P°PєC,PëPIPSPsCЃC,C–PIPëC…C–PrPSPsC— CЂPµC‡PsPIPëPSPë. PµP»P°P·PjPsPIC– PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— C†CЊPsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cŕ CЃC,P°PSPsPIP»CЏC,CЊ PïCЂPëP±P»PëP·PSPs 40 % PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–P№ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ PI PïP»P°P·PjC– PєCЂPsPIC–. N-PrPµPjPµC,PëP»CЊPsPIP°PSPëP№ PjPµC,P°P±PsP»C–C, P·P°P·PSP°C” PïPsPrP°P»CЊC€PsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–P·PjCŕ, P° PïPµCЂC–PsPr P№PsPiPs PSP°PïC–PIPIPëPIPµPrPµPSPSCЏ CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ PïCЂPëP±P»PëP·PSPs 4 PiPsPrPëPSPë.

<u>P•P»C–PjC–PSP°C†C–CЏ.</u> P—P°PiP°P»CЊPSPëP№ PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ 41 P»/PiPsPrPëPSCŕ, C‰Ps P·CŕPjPsPIP»CЋC” PïPµCЂC–PsPr P№PsPiPs PSP°PïC–PIPIPëPIPµPrPµPSPSCЏ C,CЂPëPIP°P»C–CЃC,CЋ 3-5 PiPsPrPëPS. PЇPє PïC–CЃP»CЏ PïPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsPiPs, C,P°Pє C– PïC–CЃP»CЏ PIPSCŕC,CЂC–C€PSCЊPsPIPµPSPSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCŕPIP°PSPSCЏ PµPєCЃPєCЂPµC†C–CЏ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ Cŕ PIPëPiP»CЏPrC–PjPµC,P°P±PsP»C–C,C–PI P·PrC–P№CЃPSCЋC”C,CЊCЃCЏ PiPsP»PsPIPSPëPj C‡PëPSPsPj C–P· PєP°P»PsPj (PïCЂPëP±P»PëP·PSPs 80 % PIPIPµPrPµPSPsC— PïPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsC— PrPsP·Pë) C,P° PjPµPSC€PsCЋ PjC–CЂPsCЋ C–P· CЃPµC‡PµCЋ (PïCЂPëP±P»PëP·PSPs 13 % PIPIPµPrPµPSPsC— PïPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPs PrPsP·Pë).

P¤P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëPєP° PI PsCЃPsP±P»PëPIPëC… PiCЂCŕPï PïP°C†C–C”PSC,C–PI.

<u>PµP°C†C–C”PSC,Pë P»C–C,PSCЊPsPiPs PIC–PєCŕ.</u> PJ P·PrPsCЂPsPIPëC… PrPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI P»C–C,PSCЊPsPiPs PIC–PєCŕ (PIC–PєPsPj PIC–Pr 65 CЂPsPєC–PI) PIC–PrP·PSP°C‡P°P»PsCЃCЏ P·PSPëP¶PµPSPSCЏ PєP»C–CЂPµPSCЃCŕ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ, C‰Ps P·CŕPjPsPIP»CЋPIP°P»Ps PïC–PrPIPëC‰PµPSPSCЏ PïP»P°P·PjPsPIPëC… PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–P№ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ C,P° P№PsPiPs P°PєC,PëPIPSPsPiPs N-PrPµPjPµC,PëP»CЊPsPIP°PSPsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cŕ PïCЂPëP±P»PëP·PSPs PSP° 90 % PïPsCЂC–PIPSCЏPSPs P· PIC–PrPïPsPIC–PrPSPëPjPë PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–CЏPjPë Cŕ P·PrPsCЂPsPIPëC… PrPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI PjPsP»PsPrC€PsPiPs PIC–PєCŕ (18-45 CЂPsPєC–PI). PJ P·PI’CЏP·PєCŕ P· PIC–PєPsPIPëPjPë PIC–PrPjC–PSPSPsCЃC,CЏPjPë Cŕ P·PI’CЏP·CŕPIP°PSPSC– P· P±C–P»PєP°PjPë PïP»P°P·PjPë PєCЂPsPIC– PIC–PrPïPsPIC–PrPSPµ PïC–PrPIPëC‰PµPSPSCЏ PïP»P°P·PjPsPIPsC— PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— PIC–P»CЊPSPsPiPs CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ CЃC,P°PSPsPIPëP»Ps PïCЂPëP±P»PëP·PSPs 40 %.

<u>PќPëCЂPєPsPIP° PSPµPrPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЊ.</u> PJ PrPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI C–P· PïPsCЂCŕC€PµPSPSCЏPjPë C„CŕPSPєC†C–C— PSPëCЂPsPє P»PµPiPєPsPiPs C,P° PïPsPjC–CЂPSPsPiPs CЃC,CŕPïPµPSCЏ (PєP»C–CЂPµPSCЃ PєCЂPµP°C,PëPSC–PSCŕ PIC–Pr 30 PrPs 80 PjP»/C…PI) C„P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëPєP° CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»Cŕ P·P°P»PëC€P°P»P°CЃCЏ PSPµP·PjC–PSPµPSPsCЋ PïC–CЃP»CЏ P№PsPiPs PsPrPSPsCЂP°P·PsPIPsPiPs PïPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCŕPIP°PSPSCЏ Cŕ PrPsP·C– 50 PjPi. PЎPµCЂPµPrPSC–AUC C,P° C_{max} N-PrPµPjPµC,PëP»CЊPsPIP°PSPsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–C,Cŕ PïC–PrPIPëC‰CŕPIP°P»PëCЃCЏ PSP° 126 % C,P° 73 % PIC–PrPïPsPIC–PrPSPs PïPsCЂC–PIPSCЏPSPs P· C,P°PєPëPjPë PïPsPєP°P·PSPëPєP°PjPë Cŕ PrPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI C,P°PєPsPiPs P¶ PIC–PєCŕ P±PµP· PïPsCЂCŕC€PµPSCЊ C„CŕPSPєC†C–C— PSPëCЂPsPє. PЋPrPSP°Pє C‡PµCЂPµP· PIPëCЃPsPєCŕ C–PSPrPëPIC–PrCŕP°P»CЊPSCŕ

РІР°СЂС–Р°Р±РµР»СЊРЅС–СЃС‚СЊ С†С– РІС–РґРјС–РЅРЅРѕСЃС‚С– РЅРµ Р±СѓР»Рё СЃС‚Р°С‚РёСЃС‚РёС‡РЅРѕ Р·РЅР°С‡СѓС‰РёРјРё. РЈ РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†С–РІ С–Р· С‚СЏР¶РєРёРјРё РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏРјРё С„СѓРЅРєС†С–С— РЅРёСЂРѕРє (РєР»С–СЂРµРЅСЃ РєСЂРµР°С‚РёРЅС–РЅСѓ РЅРёР¶С‡Рµ 30 РјР»/С…РІ) РєР»С–СЂРµРЅСЃ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ Р·РЅРёР¶СѓРІР°РІСЃСЏ, С‰Рѕ РїСЂРёР·РІРѕРґРёР»Рѕ РґРѕ СЃРµСЂРµРґРЅС–С… РїС–РґРІРёС‰РµРЅСЊ AUC С‚Р° C_{max} РЅР° 100 % С‚Р° 88 % РІС–РґРїРѕРІС–РґРЅРѕ РїРѕСЂС–РІРЅСЏРЅРѕ Р· РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†СЏРјРё С‚Р°РєРѕРіРѕ Р¶ РІС–РєСѓ Р±РµР· РїРѕСЂСѓС€РµРЅСЊ С„СѓРЅРєС†С–С— РЅРёСЂРѕРє. РљСЂС–Рј С‚РѕРіРѕ, Р·РЅР°С‡РµРЅРЅСЏ AUC С‚Р° C_{max} N-РґРµРјРµС‚РёР»СЊРѕРІР°РЅРѕРіРѕ РјРµС‚Р°Р±РѕР»С–С‚Сѓ Р·РЅР°С‡СѓС‰Рµ РїС–РґРІРёС‰СѓРІР°Р»РёСЃСЏ (РЅР° 200 % С‚Р° 79 % РІС–РґРїРѕРІС–РґРЅРѕ).

РџРµС‡С–РЅРєРѕРІР° РЅРµРґРѕСЃС‚Р°С‚РЅС–СЃС‚СЊ. РЈ РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†С–РІ С–Р· С†РёСЂРѕР·РѕРј РїРµС‡С–РЅРєРё Р»РµРіРєРѕРіРѕ С‚Р° РїРѕРјС–СЂРЅРѕРіРѕ СЃС‚СѓРїРµРЅСЏ (РєР»Р°СЃС–РІ Рђ С‚Р° Р’ Р·Р° РєР»Р°СЃРёС„С–РєР°С†С–С”СЋ Р§Р°Р№Р»РґР°-Рџ’СЋ) РєР»С–СЂРµРЅСЃ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ Р·РЅРёР¶СѓРІР°РІСЃСЏ, С‰Рѕ РїСЂРёР·РІРѕРґРёР»Рѕ РґРѕ РїС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ AUC (84 %) С‚Р° C_{max} (47 %) РїРѕСЂС–РІРЅСЏРЅРѕ Р· РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†СЏРјРё С‚Р°РєРѕРіРѕ Р¶ РІС–РєСѓ Р±РµР· РїРѕСЂСѓС€РµРЅСЊ С„СѓРЅРєС†С–С— РїРµС‡С–РЅРєРё. Р¤Р°СЂРјР°РєРѕРєС–РЅРµС‚РёРєР° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ Сѓ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ С–Р· РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏРјРё С„СѓРЅРєС†С–С— РїРµС‡С–РЅРєРё С‚СЏР¶РєРѕРіРѕ СЃС‚СѓРїРµРЅСЏ РЅРµ РІРёРІС‡Р°Р»Р°СЃСЏ.

РљР»С–РЅС–С‡РЅС– С…Р°СЂР°РєС‚РµСЂРёСЃС‚РёРєРё.

РџРѕРєР°Р·Р°РЅРЅСЏ.

Р›С–РєСѓРІР°РЅРЅСЏ РµСЂРµРєС‚РёР»СЊРЅРѕС— РґРёСЃС„СѓРЅРєС†С–С—, С‰Рѕ РІРёР·РЅР°С‡Р°С”С‚СЊСЃСЏ СЏРє РЅРµР·РґР°С‚РЅС–СЃС‚СЊ РґРѕСЃСЏРіС‚Рё Р°Р±Рѕ РїС–РґС‚СЂРёРјР°С‚Рё РµСЂРµРєС†С–СЋ СЃС‚Р°С‚РµРІРѕРіРѕ С‡Р»РµРЅР°, РЅРµРѕР±С…С–РґРЅСѓ РґР»СЏ СѓСЃРїС–С€РЅРѕРіРѕ СЃС‚Р°С‚РµРІРѕРіРѕ Р°РєС‚Сѓ.

Р”Р»СЏ РµС„РµРєС‚РёРІРЅРѕС— РґС–С— РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РњР°РєСЃС–РіСЂР° РїРѕС‚СЂС–Р±РЅРµ СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРЅРµ Р·Р±СѓРґР¶РµРЅРЅСЏ.

РџСЂРѕС‚РёРїРѕРєР°Р·Р°РЅРЅСЏ.

- РџС–РґРІРёС‰РµРЅР° С‡СѓС‚Р»РёРІС–СЃС‚СЊ РґРѕ Р°РєС‚РёРІРЅРѕС— СЂРµС‡РѕРІРёРЅРё Р°Р±Рѕ РґРѕ Р±СѓРґСЊ-СЏРєРѕС— Р· РґРѕРїРѕРјС–Р¶РЅРёС… СЂРµС‡РѕРІРёРЅ РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ.

- РћРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРµ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ Р· РґРѕРЅРѕСЂР°РјРё РѕРєСЃРёРґСѓ Р°Р·РѕС‚Сѓ (С‚Р°РєРёРјРё СЏРє Р°РјС–Р»РЅС–С‚СЂРёС‚) Р°Р±Рѕ РЅС–С‚СЂР°С‚Р°РјРё Сѓ Р±СѓРґСЊ-СЏРєС–Р№ С„РѕСЂРјС– РїСЂРѕС‚РёРїРѕРєР°Р·Р°РЅРµ, РѕСЃРєС–Р»СЊРєРё РІС–РґРѕРјРѕ, С‰Рѕ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р» РјР°С” РІРїР»РёРІ РЅР° С€Р»СЏС…Рё РјРµС‚Р°Р±РѕР»С–Р·РјСѓ РѕРєСЃРёРґСѓ Р°Р·РѕС‚Сѓ/С†РёРєР»С–С‡РЅРѕРіРѕ РіСѓР°РЅРѕР·РёРЅРјРѕРЅРѕС„РѕСЃС„Р°С‚Сѓ (С†Р“РњР¤) С‚Р° РїРѕС‚РµРЅС†С–СЋС” РіС–РїРѕС‚РµРЅР·РёРІРЅРёР№ РµС„РµРєС‚ РЅС–С‚СЂР°С‚С–РІ.

- РЊРґPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5 (Cґ C,PsPjCґ C‡РёCЃP»C– CЃPёP»РґРµPSP°C„C–P»Cґ) P·C– CЃC,РёPjCґP»CЏC,PsCЂP°PjPё PiCґP°PSC–P»P°C,C†РёРєP»P°P·Рё, C,P°РєРёPjPё CЏPє CЂC–PsC†РёPiCґP°C,, РїCЂPsC,РёРїPsРєP°P·P°PSPµ, PsCЃРєC–P»CЊРєРё PjPsP¶Pµ РїCЂPёP·PIPµCЃC,Рё РґPs CЃРёPjРїC,PsPjP°C,РёC‡PSPsC— PiC–РїPsC,PµPSP·C–C— (РґРёPI. CЂPsP·РґC–P» В«P’P·P°C”PjPsРґC–CЏ P· C–PSC€РёPjPё P»C–РєP°CЂCЃCЊРєРёPjPё P·P°CЃPsP±P°PjPё C,P° C–PSC€C– PIPёРґРё PIP·P°C”PjPsРґC–P№В»).

- РЎС,P°PSPё, РїCЂPё CЏPєРёC… PSPµ CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° CЃPµPєCЃCґP°P»CЊPSP° P°PєC,РёPIPSC–CЃC,CЊ (PSP°РїCЂPёPєP»P°Рґ, C,CЏP¶PєC–CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCґPґРёPSPSC– CЂPsP·P»P°PґРё, C,P°PєC– CЏPє PSPµCЃC,P°P±C–P»CЊPSP° CЃC,PµPSPsPєP°CЂPґC–CЏ C,P° CЃPµCЂC†PµPIP° PSPµPґPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЊ C,CЏP¶PєPsPiPs CЃC,CґPїPµPSCЏ).

- P’C,CЂP°C,P° P·PsCЂCґ PSP° PsPґPSPµ PsPєPs PIPSP°CЃP»C–PґPsPє PSPµP°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsC— РїPµCЂPµPґPSCЊPsC— C–C€PµPjC–C‡PSPsC— PSPµP№CЂPsРїP°C,C–C— P·PsCЂPsPIPsPiPs PSPµCЂPIP°, PSPµP·P°P»PµP¶PSPs PIC–Pґ C,PsPiPs, C‡Рё РїPsPIвЂ™CЏP·P°PSP° C†CЏ РїP°C,PsP»PsPiC–CЏ C–P· РїPsРїPµCЂPµPґPSC–Pj P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏPj C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5, C‡Рё PSC–.

- РµPsCЂCґC€PµPSPSCЏ C„CґPSPєC†C–C— РїPµC‡C–PSPєРё C,CЏP¶PєPsPiPs CЃC,CґPїPµPSCЏ, P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSP° PiC–РїPsC,PµPSP·C–CЏ (P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPёP№ C,РёCЃPє PSPёP¶C‡Pµ 90/50 PjPj CЂC,. CЃC,.), PSPµC‰PsPґP°PIPSPs РїPµCЂPµPSPµCЃPµPSPёP№ C–PSCЃCґP»CЊC, P°P±Ps C–PSC„P°CЂPєC, PjC–PsPєP°CЂPґP° C,P° PIC–PґPsPjC– CЃPїP°PґPєPsPIC– PґPµPiPµPSPµCЂP°C,РёPIPSC– P·P°C…PIPsCЂCЊPIP°PSPSCЏ CЃC–C,PєC–PIPєРё, C,P°PєC– CЏPє РїC–PiPjPµPSC,PSPёP№ CЂPµC,РёPSC–C, (PSPµPIPµP»РёPєP° PєC–P»CЊPєC–CЃC,CЊ C,P°PєРёC… РїP°C†C–C”PSC,C–PI PjP°C” PiPµPSPµC,РёC‡PSC– CЂPsP·P»P°PґРё C„PsCЃC„PsPґC–PµCЃC,PµCЂP°P· CЃC–C,PєC–PIPєРё), PsCЃPєC–P»CЊPєРё P±PµP·РїPµC‡PSC–CЃC,CЊ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PSPµ PґPsCЃP»C–PґP¶CґPIP°P»P°CЃCЏ Cґ РїP°C†C–C”PSC,C–PI P· C,P°PєPёPjPё P·P°C…PIPsCЂCЊPIP°PSPSCЏPjРё.

P’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· C–PSC€РёPjPё P»C–PєP°CЂCЃCЊPєРёPjPё P·P°CЃPsP±P°PjPё C,P° C–PSC€C– PIPёPґРё PIP·P°C”PjPsPґC–P№.

P’РїP»РёPI C–PSC€РёC… P»C–PєP°CЂCЃCЊPєРёC… P·P°CЃPsP±C–PI PSP° CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P».

<u>P”PsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏ</u> *<u>in vitro.</u>*

РЊPµC,P°P±PsP»C–P·Pj CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ PIC–PґP±CґPIP°C”C,CЊCЃCЏ РїPµCЂPµPIP°P¶PSPs P·P° CґC‡P°CЃC,CЊ C–P·PsC„PsCЂPjPё 3РЂ4 (PiPsP»PsPIPSPёP№ C€P»CЏC…) C,P° C–P·PsC„PsCЂPjPё 2РЎ9 (РґCЂCґPiPsCЂCЏPґPSPёP№ C€P»CЏC…) C†РёC,PsC…CЂPsPjCґ P 450 (CYP). РўPsPjCґ C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPё C†РёC… C–P·PsC„PµCЂPjPµPSC,C–PI P·PґP°C,PSC– P·PSPёP¶CґPIP°C,Рё PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ, P° C–PSPґCґPєC,PsCЂPё C†РёC… C–P·PsC„PµCЂPjPµPSC,C–PI PjPsP¶CґC,CЊ РїC–PґPIРёC‰CґPIP°C,Рё PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃPёP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ.

<u>P”PsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏ</u> *<u>in vivo.</u>*

РµРsРїСѓР»СЏС†С–Р№РSРёР№ С„Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС‚РSРёР№ Р°РSР°Р»С–Р·
РґР°РSРёС… РєР»С–РSС–С‡РSРёС… РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSСЊ
РїСЂРsРґРµРjРsРSСЃС‚СЂРIР°РI Р·РSРёР¶РµРSРSСЏ РєР»С–СЂРµРSСЃСѓ
СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїСЂРё Р№РsРiРs РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРsРjСѓ
Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРIР°РSРSС– Р· С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂР°РjРё CYP3A4 (С,Р°РєРёРjРё СЏРє
РєРµС‚РsРєРsРSР°Р·РsР», РµСЂРёС‚СЂРsРjС–С†РёРS, С†РёРjРµС‚РёРґРёРS). РЃРsС‡Р° РїСЂРё
РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРsРjСѓ Р·Р°СЃС‚РsСЃСѓРIР°РSРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С,Р°
С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂС–РI CYP3A4 Р·СЂРsСЃС‚Р°РSРSСЏ С‡Р°СЃС‚РsС‚Рё РїРsР±С–С‡РSРёС…
СЏРIРёС‰ РSРµ СЃРїРsСЃС‚РµСЂС–РiР°Р»РsСЃСЏ, СЂРµРєРsРjРµРSРґРsРIР°РSР°
РїРsС‡Р°С,РєРsРIР° РґРsР·Р° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ СЃС,Р°РSРsРIРёС,СЊ 25 РjРi.

РћРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂР° Р’Р†Р›-
РїСЂРsС,РµР°Р·Рё СЂРёС,РsРSР°РIС–СЂСѓ, РґСѓР¶Рµ РїРsС,СѓР¶РSРsРiРs
С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂР° Р 450, Сѓ СЃС,Р°РSС– СЂС–РIРSРsРIР°Р¶РSРsС—
РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–С— (500 РjРi 1 СЂР°Р· РSР° РґРsР±Сѓ) С,Р° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ
(СЂР°Р·РsРIР° РґРsР·Р° 100 РjРi) РїСЂРёР·РIРsРґРёР»Ps РґРs РїС–РґРIРёС‰РµРSРSСЏ C_{max}
СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° 300 % (Сѓ 4 СЂР°Р·Рё) С,Р° РїС–РґРIРёС‰РµРSРSСЏ
РїР»Р°Р·РjРsРIРsС— AUC СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° 1000 % (Сѓ 11 СЂР°Р·С–РI).
Р§РµСЂРµР· 24 РiРsРґРёРSРё РїР»Р°Р·РjРsРIС– СЂС–РIРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РICЃРµ
С‰Рµ СЃС,Р°РSРsРIРёР»Ре РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs 200 PSPi/PjP» РїРsСЂС–РIРSСЏРSРs Р·
СЂС–РIРSРµРj РїСЂРёР±Р»РёР·РSРs 5 PSPi/PjP», С…Р°СЂР°РєС,РµСЂРSРёРj РґР»СЏ
Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РsРєСЂРµРjРs, С‰Ps
РIС–РґРїРsРIС–РґР°С” Р·РSР°С‡РSРsРjСѓ РIРїР»РёРICѓ СЂРёС,РsРSР°РIС–СЂСѓ РSР°
С€РёСЂРsРєРёР№ СЃРїРµРєС,СЂ СЃСѓР±СЃС,СЂР°С,С–РI Р 450. РЎРёР»РґРµРSР°С„С–Р» РSРµ
РIРїР»РёРIР°С” РSР° С„Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС,РёРєСѓ СЂРёС,РsРSР°РIС–СЂСѓ. Р—
РsРiР»СЏРґСѓ РSР° С†С– С„Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС,РёС‡РSС– РґР°РSС– РsРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ
Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С,Р° СЂРёС,РsРSР°РIС–СЂСѓ РSРµ
СЂРµРєРsРjРµРSРґСѓС”С,СЊСЃСЏ (РґРёРI. СЂРsР·РґС–Р» В«РћСЃРsР±Р»РёРIРsСЃС,С–
Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏВ»); Сѓ Р±СѓРґСЊ-СЏРєРsРjСѓ РIРёРїР°РґРєСѓ
РjР°РєСЃРёРjР°Р»СЊРSР° РґРsР·Р° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Р·Р° Р¶РsРґРSРёС…
РsР±СЃС,Р°РIРёРS PSРµ РїРsРIРёРSРSР° РїРµСЂРµРIРёС‰СѓРIР°С,Рё 25 РjРi РїСЂРsС,СЏРiРsРj
48 РiРsРґРёРS.

РћРґРSРsС‡Р°СЃРSРµ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSСЏ С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂР° Р’Р†Р›-
РїСЂРsС,РµР°Р·Рё СЃР°РєРIС–РSР°РIС–СЂСѓ, С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂР° CYP3A4, Сѓ РґРsР·С–,
С‰Ps Р·Р°Р±РµР·РїРµС‡СѓС” СЂС–РIРSРsРIР°Р¶РSСѓ РєРsРSС†РµРSС,СЂР°С†С–СЋ (1200 РjРi 3
СЂР°Р·Рё РSР° РґРsР±Сѓ), С,Р° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ (100 РjРi СЂР°Р·РsРIРs)
РїСЂРёР·РIРsРґРёР»Ps РґРs РїС–РґРIРёС‰РµРSРSСЏ C_{max} СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР°
140 % С,Р° Р·Р±С–Р»СЊС€РµРSРSСЏ AUC СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° 210 %. РќРµ
РIРёСЏРIР»РµРSРs РIРїР»РёРICѓ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР°
С„Р°СЂРjР°РєРsРєС–РSРµС,РёРєСѓ СЃР°РєРIС–РSР°РIС–СЂСѓ.
РµРµСЂРµРґР±Р°С‡Р°С”,СЊСЃСЏ, С‰Ps Р±С–Р»СЊС€ РїРsС,СѓР¶РSС–
С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂРё CYP3A4, С,Р°РєС– СЏРє РєРµС,РsРєРsРSР°Р·РsР» С,Р°
С–С,СЂР°РєРsРSР°Р·РsР», Р±СѓРґСѓС,СЊ РjР°С,Рё Р±С–Р»СЊС€ РIРёСЂР°Р¶РµРSРёР№
РIРїР»РёРI.

РµСЂРё Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРIР°РSРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ (100 РjРi СЂР°Р·РsРIРs) С,Р°
РµСЂРёС,СЂРsРjС–С†РёРSСѓ, СЃРїРµС†РёС„С–С‡РSРsРiРs С–РSРiС–Р±С–С‚РsСЂР° CYP3A4, Сѓ
СЂС–РIРSРsРIР°Р¶РSРsРjСѓ СЃС,Р°РSС– (500 РjРi 2 СЂР°Р·Рё РSР° РґРsР±Сѓ РїСЂРsС,СЏРiРsРj
5 РґРSС–РI) СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РiР°Р»РsСЃСЏ РїС–РґРIРёС‰РµРSРSСЏ РћUC
СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РSР° 182 %. РЈ Р·РґРsСЂРsРIРёС… РґРsР±СЂРsРIРsР»СЊС†С–РI

C‡PsP»PsPIC–C‡PsC— CЃC,P°C,C– PSPµ CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ PIPїP»PëPICЃ P°P·PëC,CЂPsPjC–C†PëPSCЃ (500 PjPi PSP° PrPsP±CЃ PїCЂPsC,CЏPiPsPj 3 PrC–P±) PSP° AUC, $PЎ_{max}$, T_{max}, PєPsPSCЃC,P°PSC,CЃ C€PIPëPrPєPsCЃC,C– PµP»C–PjC–PSP°C†C–C— C,P° PїPsPrP°P»CЊC€PëP№ PїPµCЂC–PsPr PSP°PїC–PIPIPëPIPµPrPµPSPSCЏ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ P°P±Ps P№PsPiPs PiPsP»PsPIPSPsPiPs C†PëCЂPєCЃP»CЊCЊC‡PsPiPs PjPµC,P°P±PsP»C–C,CЃ. P¦PëPjPµC,PëPrPëPS (C–PSPiC–P±C–C,PsCЂ C†PëC,PsC…CЂPsPjCЃ P 450 C,P° PSPµCЃPїPµC†PëC„C–C‡PSPëP№ C–PSPiC–P±C–C,PsCЂ CYP3A4) CЃ PrPsP·C– 800 PjPi PїCЂPë PsPrPSPsC‡P°CЃPSPsPjCЃ P·P°CЃC,PsCЃCЃPIP°PSPSC– C–P· CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»PsPj CЃ PrPsP·C– 50 PjPi CЃ P·PrPsCЂPsPIPëC… PrPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI PїCЂPëP·PIPsPrPëPI PrPs PїC–PrPIPëC‰PµPSPSCЏ PїP»P°P·PjPsPIPëC… PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–P№ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ PSP° 56 %.

P“CЂPµP№PїC„CЂCЃC,PsPIPëP№ CЃC–Pє C” CЃP»P°P±PєPëPj C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPsPj CYP3A4 CЃ CЃC,C–PSC†C– PєPëC€PµC‡PSPëPєCЃ C– PjPsP¶Pµ PIPëPєP»PëPєP°C,Pë PїPsPjC–CЂPSPµ PїC–PrPIPëC‰PµPSPSCЏ PїP»P°P·PjPsPIPëC… CЂC–PIPSC–PI CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ.

PЋPrPSPsCЂP°P·PsPIPµ P·P°CЃC,PsCЃCЃPIP°PSPSCЏ P°PSC,P°C†PëPrPSPëC… P·P°CЃPsP±C–PI (PjP°PiPSC–CЊ PiC–PrCЂPsPєCЃPëPrCЃ/P°P»CЊPjC–PSC–CЊ PiC–PrCЂPsPєCЃPëPrCЃ) PSPµ PIPїP»PëPIP°C” PSP° P±C–PsPrPsCЃC,CЃPїPSC–CЃC,CЊ CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ.

PЃPsC‡P° PrPsCЃP»C–PrP¶PµPSCЊ CЃPїPµC†PëC„C–C‡PSPsC— PIP·P°C”PjPsPrC–C— P·CЃCЃC–PjP° P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë PSPµ PїCЂPsPIPsPrPëP»PsCЃCЏ, P·P° PrP°PSPëPjPë PїPsPїCЃP»CЏC†C–P№PSPsPiPs C„P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëC‡PSPsPiPs P°PSP°P»C–P·CЃ, C„P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëPєP° CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ PSPµ P·PjC–PSCЊPIP°P»P°CЃCЏ PїCЂPë P№PsPiPs PsPrPSPsC‡P°CЃPSPsPjCЃ P·P°CЃC,PsCЃCЃPIP°PSPSC– P· P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë, C‰Ps PSP°P»PµP¶P°C,CЊ PrPs PiCЂCЃPїPë C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI CYP2C9 (C,PsP»P±CЃC,P°PjC–Pr, PIP°CЂC„P°CЂPëPS, C„PµPSC–C,PsC—PS), PiCЂCЃPїPë C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI CYP2D6 (C,P°PєPëC… CЏPє CЃPµP»PµPєC,PëPIPSC– C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPë P·PIPsCЂPsC,PSPsPiPs P·P°C…PsPїP»PµPSPSCЏ CЃPµCЂPsC,PsPSC–PSCЃ, C,CЂPëC†PëPєP»C–C‡PSC–P°PSC,PëPrPµPїCЂPµCЃP°PSC,Pë), PiCЂCЃPїPë C,C–P°P·PëPrPSPëC… C,P° C,C–P°P·PëPrPsPїPsPrC–P±PSPëC… PrC–CЃCЂPµC,PëPєC–PI, PїPµC,P»CЊPsPIPëC… C,P° PєP°P»C–P№P·P±PµCЂC–PiP°CЊC‡PëC… PrC–CЃCЂPµC,PëPєC–PI, C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P°PSPiC–PsC,PµPSP·PëPSPїPµCЂPµC,PIPsCЂCЊCЊC‡PsPiPs C„PµCЂPjPµPSC,CЃ, P°PSC,P°PiPsPSC–CЃC,C–PI PєP°P»CЊC†C–CЊ, P°PSC,P°PiPsPSC–CЃC,C–PI P±PµC,P°-P°PrCЂPµPSPsCЂPµC†PµPїC,PsCЂC–PI P°P±Ps C–PSPrCЃPєC,PsCЂC–PI PjPµC,P°P±PsP»C–P·PjCЃ CYP450 (C,P°PєPëC… CЏPє CЂPëC„P°PjPїC–C†PëPS, P±P°CЂP±C–C,CЃCЂP°C,Pë).

PќC–PєPsCЂP°PSPrPëP» CЏPIP»CЏC” CЃPsP±PsCЊ PiC–P±CЂPëPr P°PєC,PëPIP°C,PsCЂP° PєP°P»CЊC†C–C”PIPëC… PєP°PSP°P»C–PI C,P° PSC–C,CЂP°C,Cŕ. PќC–C,CЂP°C,PSPëP№ PєPsPjPїPsPSPµPSC, P·CЃPjPsPIP»CЊC” PjPsP¶P»PëPIC–CЃC,CЊ P№PsPiPs CЃPµCЂP№PsP·PSPsC— PIP·P°C”PjPsPrC–C— P· CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»PsPj.

PJ PїCЂPsC†PµCЃC– PrPsCЃP»C–PrP¶PµPSPSCЏ P·P° CЃC‡P°CЃC,CЊ P·PrPsCЂPsPIPëC… PrPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI-C‡PsP»PsPIC–PєC–PI PsPrPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCЃPIP°PSPSCЏ P°PSC,P°PiPsPSC–CЃC,P° PµPSPrPsC,PµP»C–PSCЃ P±PsCЃPµPSC,P°PSCЃ (PїPsPjC–CЂPSPëP№ C–PSPrCЃPєC,PsCЂ CYP3A4, CYP2C9 C,P°, PjPsP¶P»PëPIPs, CYP2C19) CЃ CЂC–PIPSPsPIP°P¶PSPsPjCЃ CЃC,P°PSC– (125 PjPi 2 CЂP°P·Pë PSP° PrPsP±CЃ) C,P° CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ CЃ CЂC–PIPSPsPIP°P¶PSPsPjCЃ CЃC,P°PSC– (80 PjPi P·CЂP°P·Pë PSP° PrPsP±CЃ) PїCЂPëP·PIPsPrPëP»Ps PrPs P·PSPëP¶PµPSPSCЏ AUC C,P° C_{max} CЃPëP»PrPµPSP°C„C–P»CЃ PSP° 62,6 % C,P° 55,4 % PIC–PrPїPsPIC–PrPSPs. PўPsPjCЃ PsPrPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCЃPIP°PSPSCЏ C,P°PєPëC… PїPsC,CЃP¶PSPëC…

C–PSPrCѓPєC,PsCЂC–PI CYP3A4, CЏPє CЂPёC„P°PjPїC–PS, PjPsP¶Pµ PїCЂPёP·PIPsPrPёC,Pё PrPs P±C–P»CЊC€ PIPёCЂP°P¶PµPSPsPiPs P·PSPёP¶PµPSPSCЏ PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»Cѓ PI PїP»P°P·PjC– PєCЂPsPIC–.

P’PїP»PёPI CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»Cѓ PSP° C–PSC€C– P»C–PєP°CЂCЃCЊPєC– P·P°CЃPsP±Pё.

P”PsCЃP»C–PrP¶PµPSPSCЏ *in vitro.*

PЎPёP»PrPµPSP°C„C–P» вЂ“ CЃP»P°P±PєPёP№ C–PSPiC–P±C–C,PsCЂ C–P·PsC„PsCЂPj 1Pђ2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 C,P° 3Pђ4 (P†Pлъ50 >150 PjPєPjPsP»CЊ) C†PёC,PsC…CЂPsPjCѓ P 450. PЋCЃPєC–P»CЊPєPё PїC–PєPsPIC– PїP»P°P·PjPsPIC– PєPsPSC†PµPSC,CЂP°C†C–C— CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»Cѓ PrPsCЂC–PIPSCЋCЋC,CЊ PїCЂPёP±P»PёP·PSPs 1 PjPєPjPsP»CЊ, PIPїP»PёPI PїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PЊP°PєCЃC–PiCЂP° PSP° PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃCѓP±CЃC,CЂP°C,C–PI C†PёC… C–P·PsC„PµCЂPjPµPSC,C–PI PjP°P»PsP№PjPsPIC–CЂPSPёP№.

P’C–PrCЃCѓC,PSC– PrP°PSC– C‰PsPrPs PIP·P°C”PjPsPrC–C— CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»Cѓ C,P° C,P°PєPёC… PSPµCЃPїPµC†PёC„C–C‡PSPёC… C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI C„PsCЃC„PsPrC–PµCЃC,PµCЂP°P·Pё, CЏPє C,PµPsC„C–P»C–PS C,P° PrPёPїC–CЂPёPrP°PjPsP».

P”PsCЃP»C–PrP¶PµPSPSCЏ *in vivo.*

PЋCЃPєC–P»CЊPєPё PIC–PrPsPjPs, C‰Ps CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P» PIPїP»PёPIP°C” PSP° PjPµC,P°P±PsP»C–P·Pj NO/C†P“PЊP¤, P±CѓP»Ps PICЃC,P°PSPsPIP»PµPSPs, C‰Ps C†PµP№ PїCЂPµPїP°CЂP°C, PїPsC,PµPSC†C–CЋC” PiC–PїPsC,PµPSP·PёPIPSCѓ PrC–CЋ PSC–C,CЂP°C,C–PI, C,PsPjCѓ P№PsPiPs PsPrPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ P· PrPsPSPsCЂP°PjPё PsPєCЃPёPrCѓ P°P·PsC,Cѓ P°P±Ps P· PSC–C,CЂP°C,P°PjPё PI P±CѓPrCЊ-CЏPєC–P№ C„PsCЂPjC– PїCЂPsC,PёPїPsPєP°P·P°PSPµ (PrPёPI. CЂPsP·PrC–P» B«PµCЂPsC,PёPїPsPєP°P·P°PSPSCЏB»).

P C–PsC†PёPiCѓP°C,. P”PsPєP»C–PSC–C‡PSC– PrPsCЃP»C–PrP¶PµPSPSCЏ PїCЂPsPrPµPjPsPSCЃC,CЂCѓPIP°P»Pё P°PrPёC,PёPIPSPёP№ CЃPёCЃC,PµPjPSPёP№ PµC„PµPєC, P·PSPёP¶PµPSPSCЏ P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PёCЃPєCѓ PїCЂPё PsPrPSPsC‡P°CЃPSPsPjCѓ P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSC– C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5 P· CЂC–PsC†PёPiCѓP°C,PsPj. PЉP»C–PSC–C‡PSC– PrPsCЃP»C–PrP¶PµPSPSCЏ PїCЂPsPrPµPjPsPSCЃC,CЂCѓPIP°P»Pё, C‰Ps CЂC–PsC†PёPiCѓP°C, PїPsCЃPёP»CЋC” PiC–PїPsC,PµPSP·PёPIPSCѓ PrC–CЋ C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5. PJ PїP°C†C–C”PSC,C–PI, CЏPєC– P±CЂP°P»Pё CѓC‡P°CЃC,CЊ Cѓ PrPsCЃP»C–PrP¶PµPSPSC–, PSPµ CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ PїPsP·PёC,PёPIPSPsPiPs PєP»C–PSC–C‡PSPsPiPs PµC„PµPєC,Cѓ PїCЂPё PsPrPSPsC‡P°CЃPSPsPjCѓ P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSC– C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5 P· CЂC–PsC†PёPiCѓP°C,PsPj. PµCЂPsC,PёPїPsPєP°P·P°PSPµ PsPrPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ CЂC–PsC†PёPiCѓP°C,Cѓ P· C–PSPiC–P±C–C,PsCЂP°PjPё P¤P”P•5, Cѓ C,PsPjCѓ C‡PёCЃP»C– C–P· CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»PsPj (PrPёPI. CЂPsP·PrC–P» B«PµCЂPsC,PёPїPsPєP°P·P°PSPSCЏB»).

P”PsPrP°PIP°PSPSCЏ CЂP°P·PsPIPsC— PrPsP·Pё CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»Cѓ PrPs CЃP°PєCѓP±C–C,CЂPёP»/PIP°P»CЃP°CЂC,P°PS PI CЂC–PIPSPsPIP°P¶PSPsPjCѓ CЃC,P°PSC– Cѓ PїP°C†C–C”PSC,C–PI P· P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsCЋ PiC–PїPµCЂC,PµPSP·C–C”CЋ P±CѓP»Ps PїPsPIвЂ™CЏP·P°PSPs P·C– P·PSP°C‡PSPs P±C–P»CЊC€PёPj P·PSPёP¶PµPSPSCЏPj P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PёCЃPєCѓ PїPsCЂC–PIPSCЏPSPs C–P· P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏPj CЃP°PєCѓP±C–C,CЂPёP»Cѓ/PIP°P»CЃP°CЂC,P°PSCѓ PsPєCЂPµPjPs. PўPsPjCѓ CЃP»C–Pr P· PsP±PµCЂPµP¶PSC–CЃC,CЋ CЂPsP·PїPsC‡PёPSP°C,Pё P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ CЃPёP»PrPµPSP°C„C–P»Cѓ PїP°C†C–C”PSC,P°Pj, CЏPєC– PsC,CЂPёPjCѓCЋC,CЊ CЃP°PєCѓP±C–C,CЂPёP»/PIP°P»CЃP°CЂC,P°PS.

РћРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРµ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ С‚Р° Р±Р»РѕРєР°С‚РѕСЂС–РІ Р°Р»СЊС„Р°-Р°РґСЂРµРЅРѕСЂРµС†РµРїС‚РѕСЂС–РІ РјРѕР¶Рµ РїСЂРёР·РІРµСЃС‚Рё РґРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ СЃРёРјРїС‚РѕРјР°С‚РёС‡РЅРѕС— РіС–РїРѕС‚РµРЅР·С–С— Сѓ РґРµСЏРєРёС…, СЃС…РёР»СЊРЅРёС… РґРѕ С†СЊРѕРіРѕ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ. РўР°РєР° СЂРµР°РєС†С–СЏ РЅР°Р№С‡Р°СЃС‚С–С€Рµ РІРёРЅРёРєР°Р»Р° РїСЂРѕС‚СЏРіРѕРј 4 РіРѕРґРёРЅ РїС–СЃР»СЏ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р»Рё В«РћСЃРѕР±Р»РёРІРѕСЃС‚С– Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏВ» С‚Р° В«РЎРїРѕСЃС–Р± Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С‚Р° РґРѕР·РёВ»). РЈ РїСЂРѕС†РµСЃС– 3 РґРѕСЃР»С–РґР¶РµРЅСЊ СЃРїРµС†РёС„С–С‡РЅРѕС— РІР·Р°С”РјРѕРґС–С— Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёС… Р·Р°СЃРѕР±С–РІ Р±Р»РѕРєР°С‚РѕСЂ Р°Р»СЊС„Р°-Р°РґСЂРµРЅРѕСЂРµС†РµРїС‚РѕСЂС–РІ РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРЅ (4 РјРі С‚Р° 8 РјРі) С‚Р° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р» (25 РјРі, 50 РјРі С‚Р° 100 РјРі) Р·Р°СЃС‚РѕСЃРѕРІСѓРІР°Р»РёСЃСЏ РѕРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРѕ РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј С–Р· РґРѕР±СЂРѕСЏРєС–СЃРЅРѕСЋ РіС–РїРµСЂРїР»Р°Р·С–С”СЋ РїРµСЂРµРґРјС–С…СѓСЂРѕРІРѕС— Р·Р°Р»РѕР·Рё, СЃС‚Р°Р±С–Р»С–Р·Р°С†С–СЏ СЃС‚Р°РЅСѓ СЏРєРёС… Р±СѓР»Р° РґРѕСЃСЏРіРЅСѓС‚Р° РїСЂРё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРЅСѓ. РЈ С†РёС… РїРѕРїСѓР»СЏС†С–СЏС… СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЏ СЃРµСЂРµРґРЅС” РґРѕРґР°С‚РєРѕРІРµ Р·РЅРёР¶РµРЅРЅСЏ Р°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅРѕРіРѕ С‚РёСЃРєСѓ Сѓ РїРѕР»РѕР¶РµРЅРЅС– Р»РµР¶Р°С‡Рё РЅР° 7/7 РјРј СЂС‚. СЃС‚., 9/5 РјРј СЂС‚. СЃС‚. С‚Р° 8/4 РјРј СЂС‚. СЃС‚. С‚Р° СЃРµСЂРµРґРЅС” Р·РЅРёР¶РµРЅРЅСЏ Р°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅРѕРіРѕ С‚РёСЃРєСѓ Сѓ РїРѕР»РѕР¶РµРЅРЅС– СЃС‚РѕСЏС‡Рё РЅР° 6/6 РјРј СЂС‚. СЃС‚., 11/4 РјРј СЂС‚. СЃС‚., 4/5 РјРј СЂС‚. СЃС‚. РІС–РґРїРѕРІС–РґРЅРѕ. РџСЂРё РѕРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРѕРјСѓ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ С‚Р° РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРЅСѓ РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј, СЃС‚Р°Р±С–Р»С–Р·Р°С†С–СЏ СЃС‚Р°РЅСѓ СЏРєРёС… Р±СѓР»Р° РґРѕСЃСЏРіРЅСѓС‚Р° РїСЂРё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– РґРѕРєСЃР°Р·РѕР·РёРЅСѓ, С–РЅРѕРґС– РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ РїСЂРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РѕРє СЃРёРјРїС‚РѕРјР°С‚РёС‡РЅРѕС— РѕСЂС‚РѕСЃС‚Р°С‚РёС‡РЅРѕС— РіС–РїРѕС‚РµРЅР·С–С—. РЈ С†РёС… РїРѕРІС–РґРѕРјР»РµРЅРЅСЏС… Р№С€Р»РѕСЃСЏ РїСЂРѕ РІРёРїР°РґРєРё Р·Р°РїР°РјРѕСЂРѕС‡РµРЅРЅСЏ С‚Р° СЃС‚Р°РЅ РїРµСЂРµРґ РЅРµРїСЂРёС‚РѕРјРЅС–СЃС‚СЋ, Р°Р»Рµ Р±РµР· СЃРёРЅРєРѕРїРµ.

РќРµ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЏ Р¶РѕРґРЅРёС… Р·РЅР°С‡СѓС‰РёС… РІР·Р°С”РјРѕРґС–Р№ РїСЂРё РѕРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРѕРјСѓ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ (50 РјРі) С– С‚РѕР»Р±СѓС‚Р°РјС–РґСѓ (250 РјРі) Р°Р±Рѕ РІР°СЂС„Р°СЂРёРЅСѓ (40 РјРі), С‰Рѕ РјРµС‚Р°Р±РѕР»С–Р·СѓСЋС‚СЊСЃСЏ CYP2C9.

РЎРёР»РґРµРЅР°С„С–Р» (50 РјРі) РЅРµ РїСЂРёР·РІРѕРґРёРІ РґРѕ РїРѕРґРѕРІР¶РµРЅРЅСЏ С‡Р°СЃСѓ РєСЂРѕРІРѕС‚РµС‡С–, СЃРїСЂРёС‡РёРЅРµРЅРѕС— Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј Р°С†РµС‚РёР»СЃР°Р»С–С†РёР»РѕРІРѕС— РєРёСЃР»РѕС‚Рё (150 РјРі).

РЎРёР»РґРµРЅР°С„С–Р» (50 РјРі) РЅРµ РїРѕС‚РµРЅС†С–СЋРІР°РІ РіС–РїРѕС‚РµРЅР·РёРІРЅСѓ РґС–СЋ Р°Р»РєРѕРіРѕР»СЋ Сѓ Р·РґРѕСЂРѕРІРёС… РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†С–РІ РїСЂРё СЃРµСЂРµРґРЅС–С… РјР°РєСЃРёРјР°Р»СЊРЅРёС… СЂС–РІРЅСЏС… РµС‚Р°РЅРѕР»Сѓ РІ РєСЂРѕРІС– 80 РјРі/РґР».

РЈ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚РѕСЃРѕРІСѓРІР°Р»Рё СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р», РЅРµ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЏ Р¶РѕРґРЅРёС… РІС–РґРјС–РЅРЅРѕСЃС‚РµР№ РїСЂРѕС„С–Р»СЋ РїРѕР±С–С‡РЅРёС… РµС„РµРєС‚С–РІ РїРѕСЂС–РІРЅСЏРЅРѕ Р· РїР»Р°С†РµР±Рѕ РїСЂРё РѕРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРѕРјСѓ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– С‚Р°РєРёС… РєР»Р°СЃС–РІ РіС–РїРѕС‚РµРЅР·РёРІРЅРёС… Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёС… Р·Р°СЃРѕР±С–РІ, СЏРє РґС–СѓСЂРµС‚РёРєРё, Р±Р»РѕРєР°С‚РѕСЂРё Р±РµС‚Р°-Р°РґСЂРµРЅРѕСЂРµС†РµРїС‚РѕСЂС–РІ, С–РЅРіС–Р±С–С‚РѕСЂРё РђРџР¤, Р°РЅС‚Р°РіРѕРЅС–СЃС‚Рё Р°РЅРіС–РѕС‚РµРЅР·РёРЅСѓ Р†Р†,

P°PSC,PëPiC–PïPµCЂC,PµPSP·PëPIPSC– P»C–PєP°CЂCЃCЊPєC– P·P°CЃPsP±Pë (CЃCґPґPëPSPsCЂPsP·C€PëCЂCЊPIP°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 P°P»CЊC„P°-P°PґCЂPµPSPsCЂPµC†PµPïC,PsCЂC–PI. PJ CЃPïPµC†C–P°P»CЊPSPsPjCґ PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSC– PIP·P°C”PjPsPґC–C— PïCЂPë PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPjCґ P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSC– CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ (100 PjPi) C,P° P°PjP»PsPґPëPïC–PSCґ PïP°C†C–C”PSC,P°Pj P· P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsCЂ PiC–PïPµCЂC,PµPSP·C–C”CЂ CЃPïPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ PґPsPґP°C,PєPsPIPµ P·PSPëP¶PµPSPSCЏ CЃPëCЃC,PsP»C–C‡PSPsPiPs P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PëCЃPєCґ PI PïPsP»PsP¶PµPSPSC– P»PµP¶P°C‡Pë PSP° 8 PjPj CЂC,. CЃC,. P’C–PґPïPsPIC–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 PïPsCЂC–PIPSCЏPSPSPëPjPë P· C,PëPjPë, C‰Ps CЃPïPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PëCЃCЏ PïCЂPë 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 PIPïP»PëPIP°PI PSP° C„P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëC‡PSC– PïPsPєP°P·PSPëPєPë C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P’P†P›-PïCЂPsC,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) PïCЂPëP·PIPsPґPëP»Ps PґPs PïC–PґPIPëC‰PµPSPSCЏ AUC C,P° C_{max} P±PsCЃPµPSC,P°PSCґ (125 PjPi 2 CЂP°P·Pë PSP° PґPµPSCЊ) PSP° 49,8 % C,P° 42 % PIC–PґPïPsPIC–PґPSPs.

PЊCЃPsP±P»PëPIPsCЃC,C- P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ.

P”Ps PïPsC‡P°C,PєCґ C,PµCЂP°PïC–C— CЃP»C–Pґ P·C–P±CЂP°C,Pë PjPµPґPëC‡PSPëP№ P°PSP°PjPSPµP· PïP°C†C–C”PSC,P° C,P° PïCЂPsPIPµCЃC,Pë C„C–P·PëPєP°P»CЊPSPµ PsP±CЃC,PµP¶PµPSPSCЏ PґP»CЏ PґC–P°PiPSPsCЃC,PëPєPë PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CґPSPєC†C–C— C,P° PIPëP·PSP°C‡PµPSPSCЏ C—C— PjPsP¶P»PëPIPëC… PïCЂPëC‡PëPS.

P¤P°PєC,PsCЂPë CЂPëP·PëPєCź CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCźPґPëPSPSPëC… P·P°C…PIPsCЂCЊPIP°PSCЊ. PЊCЃPєC–P»CЊPєPë CЃPµPєCЃCґP°P»CЊPSP° P°PєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ CЃCґPïCЂPsPIPsPґP¶CґC”C,CЊCЃCЏ PïPµPIPSPëPj CЂPëP·PëPєPsPj P·P±PsPєCґ CЃPµCЂC†CЏ, PґPs PïPsC‡P°C,PєCґ P±CґPґCЊ-CЏPєPsPiPs P»C–PєCґPIP°PSPSCЏ PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CґPSPєC†C–C— P»C–PєP°CЂ PïPsPIPëPSPµPS PsC†C–PSPëC,Pë CЃC,P°PS CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCґPґPëPSPSPsC— CЃPëCЃC,PµPjPë PïP°C†C–C”PSC,P°. PЎPëP»PґPµPSP°C„C–P» PIPëCЏPIP»CЏC” CЃCґPґPëPSPsCЂPsP·C€PëCЂCЊPIP°P»CЊPSPëP№ PµC„PµPєC,, C‰Ps PïCЂPsCЏPIP»CЏC”C,CЊCЃCЏ P»PµPiPєPëPj C,P° PєPsCЂPsC,PєPsC‡P°CЃPSPëPj P·PSPëP¶PµPSPSCЏPj P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PëCЃPєCґ (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«P¤P°CЂPjP°PєPsPґPëPSP°PjC–PєP°B»). P”Ps PïCЂPëP·PSP°C‡PµPSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ P»C–PєP°CЂ PïPsPIPëPSPµPS CЂPµC,PµP»CЊPSPs P·PIP°P¶PëC,Pë,

C‡Pë PjPsP¶Pµ C,P°PєPëP№ PµC„PµPєC, C‡PëPSPëC,Pë PSPµCЃPïCЂPëCЏC,P»PëPIPëP№ PIPïP»PëPI PSP° PïP°C†C–C”PSC,C–PI C–P· PïPµPIPSPëPjPë PsCЃPSPsPIPSPëPjPë P·P°C…PIPsCЂCЋPIP°PSPSCЏPjPë, PsCЃPsP±P»PëPIPs Cŕ PєPsPjP±C–PSP°C†C–C— C–P· CЃPµPєCЃCŕP°P»CЊPSPsCЋ P°PєC,PëPIPSC–CЃC,CЋ. P”Ps PïP°C†C–C”PSC,C–PI C–P· PïC–PґPIPëC‰PµPSPsCЋ C‡CŕC,P»PëPIC–CЃC,CЋ PґPs PIP°P·PsPґPëP»P°C,P°C,PsCЂC–PI PSP°P»PµP¶P°C,CЊ PïP°C†C–C”PSC,Pë P· PsP±CЃC,CЂCŕPєC†C–C”CЋ PIPëPIC–PґPSPsPiPs C,CЂP°PєC,Cŕ P»C–PIPsPiPs C€P»CŕPSPsC‡PєP° (PSP°PïCЂPëPєP»P°Pґ, CЃC,PµPSPsP· P°PsCЂC,Pë, PiC–PïPµCЂC,CЂPsC„C–C‡PSP° PsP±CЃC,CЂCŕPєC,PëPIPSP° PєP°CЂPґC–PsPjC–PsPïP°C,C–CЏ) P°P±Ps PïP°C†C–C”PSC,Pë P· CЂC–PґPєC–CЃPSPëPj CЃPëPSPґCЂPsPjPsPj PjCŕP»CЊC,PëCЃPëCЃC,PµPjPSPsC— P°C,CЂPsC„C–C—, PsPґPSPëPj C–P· PïCЂPsCЏPIC–PI CЏPєPsC— C” C,CЏP¶PєPµ PïPsCЂCŕC€PµPSPSCЏ CЂPµPiCŕP»CЏC†C–C— P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsPiPs C,PëCЃPєCŕ P· P±PsPєCŕ PIPµPiPµC,P°C,PëPIPSPsC— PSPµCЂPIPsPIPsC— CЃPëCЃC,PµPjPë.

PњP°PєCЃC–PiCЂP° PïPsC,PµPSC†C–CЋC” PiC–PïPsC,PµPSP·PëPIPSPëP№ PµC„PµPєC, PSC–C,CЂP°C,C–PI (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«PџCЂPsC,PëPïPsPєP°P·P°PSPSCЏB»).

PJ PïPsCЃC,PjP°CЂPєPµC,PëPSPiPsPIPsPjCŕ PïPµCЂC–PsPґC– PïPsPIC–PґPsPjP»CЏP»PsCЃCЏ PïCЂPs C,CЏP¶PєC– PïPsP±C–C‡PSC– CЂPµP°PєC†C–C— P· P±PsPєCŕ CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCŕPґPëPSPSPsC— CЃPëCЃC,PµPjPë, PIPєP»CЋC‡P°CЋC‡Pë C–PSC„P°CЂPєC, PjC–PsPєP°CЂPґP°, PSPµCЃC,P°P±C–P»CЊPSCŕ CЃC,PµPSPsPєP°CЂPґC–CЋ, CЂP°PïC,PsPICŕ CЃPµCЂC†PµPICŕ CЃPjPµCЂC,CЊ, C€P»CŕPSPsC‡PєPsPICŕ P°CЂPëC,PjC–CЋ, C†PµCЂPµP±CЂPsPIP°CЃPєCŕP»CЏCЂPSC– PєCЂPsPIPsPIPëP»PëPIPë, C,CЂP°PSP·PëC,PsCЂPSCŕ C–C€PµPjC–C‡PSCŕ P°C,P°PєCŕ, P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSCŕ PiC–PïPµCЂC,PµPSP·C–CЋ C,P° P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSCŕ PiC–PïPsC,PµPSP·C–CЋ, CЏPєC– P·P° C‡P°CЃPsPj P·P±C–PiP°P»PëCЃCЏ C–P· P·P°CЃC,PsCЃCŕPIP°PSPSCЏPj PïCЂPµPïP°CЂP°C,Cŕ PњP°PєCЃC–PiCЂP°. PJ P±C–P»CЊC€PsCЃC,C– PïP°C†C–C”PSC,C–PI, P°P»Pµ PSPµ Cŕ PICЃC–C…, C–CЃPSCŕPIP°P»Pë C„P°PєC,PsCЂPë CЂPëP·PëPєCŕ CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCŕPґPëPSPSPëC… P·P°C…PIPsCЂCЋPIP°PSCЊ. P‘P°PiP°C,Ps C,P°PєPëC… PïPsP±C–C‡PSPëC… CЂPµP°PєC†C–P№ CЃPïPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ PïC–Pґ C‡P°CЃ P°P±Ps PsPґCЂP°P·Cŕ PïC–CЃP»CЏ CЃC,P°C,PµPIPsPiPs P°PєC,Cŕ C– P»PëC€Pµ PєC–P»CЊPєP° C,CЂP°PïPëP»PsCЃCЏ PSPµPIPґPsPIP·C– PïC–CЃP»CЏ P·P°CЃC,PsCЃCŕPIP°PSPSCЏ PïCЂPµPïP°CЂP°C,Cŕ PњP°PєCЃC–PiCЂP° P±PµP· CЃPµPєCЃCŕP°P»CЊPSPsC— P°PєC,PëPIPSPsCЃC,C–. PўPsPjCŕ PSPµPjPsP¶P»PëPIPs PIPëP·PSP°C‡PëC,Pë, C‡Pë PïPsPIвЂ™CЏP·P°PSPëP№ CЂPsP·PIPëC,PsPє C,P°PєPëC… PïPsP±C–C‡PSPëC… CЂPµP°PєC†C–P№ P±PµP·PïPsCЃPµCЂPµPґPSCЊPs C–P· C„P°PєC,PsCЂP°PjPë CЂPëP·PëPєCŕ, C‡Pë C—C… CЂPsP·PIPëC,PsPє P·CŕPjPsPIP»PµPSPëP№ C–PSC€PëPjPë C‡PëPSPSPëPєP°PjPë.

PџCЂC–P°PïC–P·Pj. P—P°CЃPsP±Pë PґP»CЏ P»C–PєCŕPIP°PSPSCЏ PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CŕPSPєC†C–C—, Cŕ C,PsPjCŕ C‡PëCЃP»C– P№ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P», CЃP»C–Pґ PïCЂPëP·PSP°C‡P°C,Pë P· PsP±PµCЂPµP¶PSC–CЃC,CЋ PïP°C†C–C”PSC,P°Pj P· P°PSP°C,PsPjC–C‡PSPsCЋ PґPµC„PsCЂPjP°C†C–C”CЋ PïPµPSC–CЃP° (PSP°PïCЂPëPєP»P°Pґ, P°PSPiCŕP»CЏC†C–CЏ, PєP°PIPµCЂPSPsP·PSPëP№ C„C–P±CЂPsP· P°P±Ps C…PIPsCЂPsP±P° PџPµP№CЂPsPSC–) P°P±Ps PïP°C†C–C”PSC,P°Pj P·C– CЃC,P°PSP°PjPë, C‰Ps CЃPïCЂPëC‡PëPSCЏCЋC,CЊ CЂPsP·PIPëC,PsPє PïCЂC–P°PïC–P·PjCŕ (CЃPµCЂPïPsPïPsPґC–P±PSPsPєP»C–C,PëPSPSP° P°PSPµPjC–CЏ, PjPSPsP¶PëPSPSP° PjC–C”P»PsPjP° P°P±Ps P»PµP№PєPµPjC–CЏ).

PџC–CЃP»CЏ PIPëC…PsPґCŕ PïCЂPµPïP°CЂP°C,Cŕ PSP° CЂPëPSPsPє PïPsPIC–PґPsPjP»CЏP»PsCЃCЏ PïCЂPs PIPëPïP°PґPєPë PïPsPґPsPIP¶PµPSPsC— PµCЂPµPєC†C–C— C,P° PïCЂC–P°PïC–P·PjCŕ. PЇPєC‰Ps PµCЂPµPєC†C–CЏ C,CЂPëPIP°C” P±C–P»CЊC€Pµ PSC–P¶ 4 PiPsPґPëPSPë, PïP°C†C–C”PSC,P°Pj CЃP»C–Pґ PSPµPiP°P№PSPs

P·PIPµCЂPSCґC,PëCЃCЊ P·P° PjPµPґPëC‡PSPsCЋ PґPsPїPsPjPsPiPsCЋ. P—P° PIC–PґCЃCґC,PSPsCЃC,C– PSPµPiP°P№PSPsPiPs P»C–PєCґPIP°PSPSCЏ PїCЂC–P°PїC–P·Pj PjPsP¶Pµ PїCЂPëP·PIPµCЃC,Pë PґPs PїPsC€PєPsPґP¶PµPSPSCЏ C,PєP°PSPëPS PїPµPSC–CЃP° C,P° PґPs CЃC,C–P№PєPsC— PIC,CЂP°C,Pë PїPsC,PµPSC†C–C—.

PЊPґPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ P· C–PSC€PëPjPë C–PSPiC–P±C–C,PsCЂP°PjPë P¤P”P•5 P°P±Ps C–PSC€PëPjPë PїCЂPµPїP°CЂP°C,P°PjPë PґP»CЏ P»C–PєCźPIP°PSPSCЏ PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CźPSPєC†C–C—. P'PµP·PїPµPєP° C,P° PµC„PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cґ P· C–PSC€PëPjPë C–PSPiC–P±C–C,PsCЂP°PjPë P¤P”P•5 P°P±Ps C–PSC€PëPjPë PїCЂPµPїP°CЂP°C,P°PjPë PґP»CЏ P»C–PєCźPIP°PSPSCЏ PiC–PїPµCЂC,PµPSP·C–C— P»PµPiPµPSPµPIPsC— P°CЂC,PµCЂC–C—, CЏPєC– PjC–CЃC,CЏC,CЊ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P» (PSP°PїCЂPëPєP»P°Pґ, P PµPIP°C†PëPs), C‡Pë P· C–PSC€PëPjPë PїCЂPµPїP°CЂP°C,P°PjPë PґP»CЏ P»C–PєCźPIP°PSPSCЏ PµCЂPµPєC,PëP»CЊPSPsC— PґPëCЃC„CźPSPєC†C–C— PSPµ PIPëPIC‡P°P»PëCЃCЏ, C,PsPjCź P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ C,P°PєPëC… PєPsPjP±C–PSP°C†C–P№ PSPµ CЂPµPєPsPjPµPSPґCźC”C,CЊCЃCЏ.

P'PїP»PëPI PSP° P·C–CЂ. PЎPїPsPSC,P°PSPSC– PїPsPIC–PґPsPjP»PµPSPSCЏ PїCЂPs PIPëPSPëPєPSPµPSPSCЏ PґPµC„PµPєC,C–PI P·PsCЂCź PSP°PґC…PsPґPëP»Pë P°CЃPsC†C–P№PsPIP°PSPs C–P· P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏPj CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cź C,P° C–PSC€PëC… C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5 (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«PµPsP±C–C‡PSC–CЂPµP°PєC†C–C—B»). PµCЂPs PIPëPїP°PґPєPë PSPµP°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSPsC— PїPµCЂPµPґPSCЊPsC— C–C€PµPjC–C‡PSPsC— PSPµP№CЂPsPїP°C,C–C—, C‰Ps C” CЂC–PґPєC–CЃPSPëPj CЃC,P°PSPsPj, PSP°PґC…PsPґPëP»Pë CЃPїPsPSC,P°PSPSC– PїPsPIC–PґPsPjP»PµPSPSCЏ C,P° PїPsPIC–PґPsPjP»CЏP»PsCЃCЏ Cź PSP°PiP»CЏPґPsPIPsPjCź PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSC– P°CЃPsC†C–P№PsPIP°PSPsPiPs C–P· P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏPj CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cź C,P° C–PSC€PëC… C–PSPiC–P±C–C,PsCЂC–PI P¤P”P•5 (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«PµPsP±C–C‡PSC– CЂPµP°PєC†C–C—B»). PµP°C†C–C”PSC,C–PI CЃP»C–Pґ PїPsPїPµCЂPµPґPëC,Pë, C‰Ps Cź CЂP°P·C– CЂP°PїC,PsPIPsPiPs PїPsCЂCźC€PµPSPSCЏ P·PsCЂCź P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ PїCЂPµPїP°CЂP°C,Cź PњP°PєCЃC–PiCЂP° CЃP»C–Pґ PїCЂPëPїPëPSPëC,Pë C,P° PSPµPiP°P№PSPs P·PIPµCЂPSCźC,PëCЃCЏ PґPs P»C–PєP°CЂCЏ (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«PµCЂPsC,PëPїPsPєP°P·P°PSPSCЏB»).

PЊPґPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ P· CЂPëC,PsPSP°PIC–CЂPsPj. PЊPґPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cź C,P° CЂPëC,PsPSP°PIC–CЂCź PSPµ CЂPµPєPsPjPµPSPґCźC”C,CЊCЃCЏ (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«P'P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· C–PSC€PëPjPë P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë C,P° C–PSC€C– PIPëPґPë PIP·P°C”PjPsPґC–P№B»).

PЊPґPSPsC‡P°CЃPSPµ P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ P· P±P»PsPєP°C,PsCЂP°PjPë P°P»CЊC„P°-P°PґCЂPµPSPsCЂPµC†PµPїC,PsCЂC–PI. PµP°C†C–C”PSC,P°Pj, CЏPєC–P·P°CЃC,PsCЃPsPICźCЋC,CЊ P±P»PsPєP°C,PsCЂPë P°P»CЊC„P°-P°PґCЂPµPSPsCЂPµC†PµPїC,PsCЂC–PI, P·P°CЃC,PsCЃPsPICźPIP°C,Pë CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P» CЃP»C–Pґ P· PsP±PµCЂPµP¶PSC–CЃC,CЋ, PsCЃPєC–P»CЊPєPë C,P°PєP° PєPsPjP±C–PSP°C†C–CЏ PjPsP¶Pµ PїCЂPëP·PIPµCЃC,Pë PґPs CЃPëPjPїC,PsPjP°C,PëC‡PSPsC— PiC–PїPsC,PµPSP·C–C— Cź PґPµCЏPєPëC… CЃC…PëP»CЊPSPëC… PґPs C†CЊPsPiPs PїP°C†C–C”PSC,C–PI. PЎPëPjPїC,PsPjP°C,PëC‡PSP° PiC–PїPsC,PµPSP·C–CЏ P·P°P·PIPëC‡P°P№ PIPëPSPëPєP°C” PїCЂPsC,CЏPiPsPj 4 PiPsPґPëPS PїC–CЃP»CЏ P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cź. P— PjPµC,PsCЋ PjC–PSC–PjC–P·P°C†C–C— CЂPëP·PëPєCź CЂPsP·PIPëC,PєCź PsCЂC,PsCЃC,P°C,PëC‡PSPsC— PiC–PїPsC,PµPSP·C–C—

С‚РµСЂР°РїС–СЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»РѕРј РјРѕР¶РЅР° СЂРѕР·РїРѕС‡РёРЅР°С‚Рё Р»РёС€Рµ Сѓ РіРµРјРѕРґРёРЅР°РјС–С‡РЅРѕ СЃС‚Р°Р±С–Р»СЊРЅРёС… РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚РѕСЃРѕРІСѓСЋС‚СЊ Р±Р»РѕРєР°С‚РѕСЂРё Р°Р»СЊС„Р°-Р°РґСЂРµРЅРѕСЂРµС†РµРїС‚РѕСЂС–РІ. Р РµРєРѕРјРµРЅРґРѕРІР°РЅР° РїРѕС‡Р°С‚РєРѕРІР° РґРѕР·Р° С‚Р°РєРёРј РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј СЃС‚Р°РЅРѕРІРёС‚СЊ 25 РјРі СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«РЎРїРѕСЃС–Р± Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С‚Р° РґРѕР·РёВ»). РљСЂС–Рј С‚РѕРіРѕ, СЃР»С–Рґ РїСЂРѕС–РЅС„РѕСЂРјСѓРІР°С‚Рё РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, СЏРє РґС–СЏС‚Рё Сѓ СЂР°Р·С– РїРѕСЏРІРё СЃРёРјРїС‚РѕРјС–РІ РѕСЂС‚РѕСЃС‚Р°С‚РёС‡РЅРѕС— РіС–РїРѕС‚РµРЅР·С–С—.

Р’РїР»РёРІ РЅР° РєСЂРѕРІРѕС‚РµС‡С–. Р”РѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅСЏ С‚СЂРѕРјР±РѕС†РёС‚С–РІ Р»СЋРґРёРЅРё РїСЂРѕРґРµРјРѕРЅСЃС‚СЂСѓРІР°Р»Рё, С‰Рѕ *in vitro* СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р» РїРѕС‚РµРЅС†С–СЋС” Р°РЅС‚РёР°РіСЂРµРіР°С†С–Р№РЅС– РµС„РµРєС‚Рё РЅР°С‚СЂС–СЋ РЅС–С‚СЂРѕРїСЂСѓСЃРёРґСѓ. РќРµРјР°С” Р¶РѕРґРЅРѕС— С–РЅС„РѕСЂРјР°С†С–С— С‰РѕРґРѕ Р±РµР·РїРµРєРё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј С–Р· РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏРјРё Р·РіРѕСЂС‚Р°РЅРЅСЏ РєСЂРѕРІС– Р°Р±Рѕ РіРѕСЃС‚СЂРѕСЋ РїРµРїС‚РёС‡РЅРѕСЋ РІРёСЂР°Р·РєРѕСЋ. РўР°РєРёРј С‡РёРЅРѕРј, Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј С†С–С”С— РіСЂСѓРїРё РјРѕР¶Р»РёРІРµ Р»РёС€Рµ РїС–СЃР»СЏ СЂРµС‚РµР»СЊРЅРѕС— РѕС†С–РЅРєРё СЃРїС–РІРІС–РґРЅРѕС€РµРЅРЅСЏ РєРѕСЂРёСЃС‚С– С‚Р° СЂРёР·РёРєС–РІ.

РџС–СЃР»СЏ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ РґРѕР·Рё 100 РјРі Р·РґРѕСЂРѕРІРёРјРё РґРѕР±СЂРѕРІРѕР»СЊС†СЏРјРё РЅРµ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЏ РІРїР»РёРІСѓ РЅР° РјРѕСЂС„РѕР»РѕРіС–СЋ Р°Р±Рѕ СЂСѓС…РѕРјС–СЃС‚СЊ СЃРїРµСЂРјР°С‚РѕР·РѕС—РґС–РІ (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«Р¤Р°СЂРјР°РєРѕРґРёРЅР°РјС–РєР°В»).

Р’С‚СЂР°С‚Р° СЃР»СѓС…Сѓ. Р›С–РєР°СЂСЏРј СЃР»С–Рґ РїРѕСЂР°РґРёС‚Рё РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј РїСЂРёРїРёРЅРёС‚Рё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С–РЅРіС–Р±С–С‚РѕСЂС–РІ Р¤Р”Р•5, РІРєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚ РњР°РєСЃС–РіСЂР°, С‚Р° РЅРµРіР°Р№РЅРѕ Р·РІРµСЂРЅСѓС‚РёСЃСЏ Р·Р° РјРµРґРёС‡РЅРѕСЋ РґРѕРїРѕРјРѕРіРѕСЋ Сѓ СЂР°Р·С– СЂР°РїС‚РѕРІРѕРіРѕ Р·РЅРёР¶РµРЅРЅСЏ С‡Рё РІС‚СЂР°С‚Рё СЃР»СѓС…Сѓ. РџСЂРѕ С†С– СЏРІРёС‰Р°, СЏРєС– РјРѕР¶СѓС‚СЊ СЃСѓРїСЂРѕРІРѕРґР¶СѓРІР°С‚РёСЃСЏ РґР·РІРѕРЅРѕРј Сѓ РІСѓС…Р°С… С‚Р° Р·Р°РїР°РјРѕСЂРѕС‡РµРЅРЅСЏРј, РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ Р· Р°СЃРѕС†С–Р°С†С–С”СЋ Сѓ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј С–РЅРіС–Р±С–С‚РѕСЂС–РІ Р¤Р”Р•5, РІРєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚ РњР°РєСЃС–РіСЂР°. Р’РёР·РЅР°С‡РёС‚Рё, С‡Рё С†С– СЏРІРёС‰Р° РїСЂСЏРјРѕ РїРѕРІвЂ™СЏР·Р°РЅС– 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 Р· РіС–РїРѕС‚РµРЅР·РёРІРЅРёРјРё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Р°РјРё. РњР°РєСЃС–РіСЂР° С‡РёРЅРёС‚СЊ СЃРёСЃС‚РµРјРЅСѓ СЃСѓРґРёРЅРѕСЂРѕР·С€РёСЂСЋРІР°Р»СЊРЅСѓ РґС–СЋ С‚Р° РјРѕР¶Рµ РІ РїРѕРґР°Р»СЊС€РѕРјСѓ Р·РЅРёР¶СѓРІР°С‚Рё Р°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅРёР№ С‚РёСЃРє Сѓ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚РѕСЃРѕРІСѓСЋС‚СЊ РіС–РїРѕС‚РµРЅР·РёРІРЅС– Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєС– Р·Р°СЃРѕР±Рё. РЈ РѕРєСЂРµРјРѕРјСѓ РґРѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅС– Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРѕС— РІР·Р°С”РјРѕРґС–С— РѕРґРЅРѕС‡Р°СЃРЅРµ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ Р°РјР»РѕРґРёРїС–РЅСѓ (5 РјРі Р°Р±Рѕ 10 РјРі) С‚Р° СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ (100 РјРі) РїРµСЂРѕСЂР°Р»СЊРЅРѕ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»РѕСЃСЏ СЃРµСЂРµРґРЅС” РґРѕРґР°С‚РєРѕРІРµ

Р·PSPёР¶РµPSPSCЏ СЃРёСЃС‚PsP»С–С‡PSPsPiPs С,РёСЃРєСѓ PSP° 8 PjPj СЂС,. СЃС,. С,Р° РґС–Р°СЃС‚PsP»С–С‡PSPsPiPs PSP° 7 PjPj СЂС,. СЃС,.

Р—Р°С…PIPsСЂСЋPIP°PSPSCЏ, С‰Ps РїРµСЂРµРґР°СЋС,СЊСЃСЏ СЃС,Р°С,РµPIPёPj С€Р»СЏС…PsPj. Р—Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РњР°РєСЃС–РiСЂР° PSPµ Р·Р°С…РёС‰Р°С” PIC–Рґ Р·Р°С…PIPsСЂСЋPIP°PSCЊ, С‰Ps РїРµСЂРµРґР°СЋС,СЊСЃСЏ СЃС,Р°С,РµPIPёPj С€Р»СЏС…PsPj. РЎР»С–Рґ РїСЂPsС–PSCЃС,СЂСґРєС,СґPIP°С,Рё РїР°С†С–С”PSC,С–PI С‰PsPґPs PSPµPsР±С…С–PґPSPsСЃС,С– Р·Р°РїPsР±С–Р¶PSPёС… Р·Р°СЃPsР±С–PI РґР»СЏ Р·Р°С…РёСЃС,Сґ PIC–Рґ Р·Р°С…PIPsСЂСЋPIP°PSCЊ, С‰Ps РїРµСЂРµРґР°СЋС,СЊСЃСЏ СЃС,Р°С,РµPIPёPj С€Р»СЏС…PsPj, PIPєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё PIC–СЂСґСЃ С–PjСґPSPsPґРµС„С–С†РёС,Сґ Р»СЋРґРёPSPё.

Р—Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ Сґ РїРµСЂС–PsPґ PIP°PiС–С,PSPsСЃС,С– Р°Р±Ps PiPsPґСґPIP°PSPSCЏ PiСЂСґPґРґСЋ.

РµСЂРµРїР°СЂР°С, РњР°РєСЃС–РiСЂР° PSPµ РїСЂРёР·PSP°С‡РµPSPёР№ РґР»СЏ Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ Р¶С–PSPєР°PjРё.

Р—РґР°С,PSC–СЃС,СЊ PIPїР»РёPIP°С,Рё PSP° С€PIPёPґРєС–СЃС,СЊ СЂРµР°РєС†С–С—РїСЂРё РєРµСЂСґPIP°PSPSC– Р°PIC,PsС,СЂР°PSCЃРїPsСЂС,PsPj Р°Р±Ps С–PSC€РёPjРё PjPµС…Р°PSC–Р·PjР°PjРё.

Р”PsСЃР»С–РґР¶РµPSCЊ PIPїР»РёPIСґ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ PSP° Р·РґР°С,PSC–СЃС,СЊ РєРµСЂСґPIP°С,Рё С,СЂР°PSCЃРїPsСЂС,PSPёPjРё Р·Р°СЃPsР±Р°PjРё С,Р° РїСЂР°С†СЊPIP°С,Рё Р· С–PSC€РёPjРё PjPµС…Р°PSC–Р·PjР°PjРё PSPµ РїСЂPsPIPsРґРёР»PsСЃСЏ.

РЊСЃРєС–Р»СЊРєРё Сґ РєР»С–PSC–С‡PSPёС… РґPsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏС… Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ СЃРёР»РґРµPSP°С„С–Р»Сґ РїPsPIC–РґPsPjР»СЏР»PsСЃСЏ РїСЂPs PIPёРїР°РґРєРё Р·Р°РїР°PjPsСЂPsС‡РµPSPSCЏ С,Р° РїPsСЂСґС€РµPSPSCЏ Р· Р±PsРєСґ PsСЂPiР°PSC–PI Р·PsСЂСґ, РїРµСЂРµРґ С,РёPj, СЏРє СЃС–РґР°С,Рё Р·Р° РєРµСЂРjPs С,СЂР°PSCЃРїPsСЂС,PSPsPiPs Р·Р°СЃPsР±Сґ Р°Р±Ps РїСЂР°С†СЊPIP°С,Рё Р· С–PSC€РёPjРё PjPµС…Р°PSC–Р·PjР°PjРё, РїР°С†С–С”PSC,Р°Pj PSPµPsР±С…С–PґPSPs Р·вЂ™СЏСЃСґPIP°С,Рё, СЏРєPsСЊ С” С—С…PSCЏ С–PSPґРёPIC–РґСґР°Р»СЊPSP° СЂРµР°РєС†С–СЏ PSP° Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РњР°РєСЃС–РiСЂР°.

РЎРїPsСЃС–Р± Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ С,Р° РґPsР·Рё.

РµСЂРµРїР°СЂР°С, Р·Р°СЃС,PsСЃРsPICґСЊС,СЊ РїРµСЂРsСЂР°Р»СЊPSPs.

Р”Р»СЏ РµС„РєС,РёPIPSPsС— РґС–С— РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РњР°РєСЃС–РiСЂР° РїPsС,СЂС–Р±PSPµ СЃРµРєСЃСґР°Р»СЊPSPµ Р·Р±СґРґР¶РµPSPSCЏ.

Р”PsСЂPsСЃР»С–.

Р РµРєPsPjРµPSPґPsPIP°PSP° РґPsР·Р° РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ РњР°РєСЃС–РiСЂР° СЃС,Р°PSPsPIPёС,СЊ 50 PjPi С,Р° Р·Р°СЃС,PsСЃPsPICґС”С,СЊСЃСЏ Сґ СЂР°Р·С–PSPµPsР±С…С–PґPSPsСЃС,С– РїСЂРёР±Р»РёР·PSPs Р·Р° PiPsPґРёPSCґ РґPs СЃС,Р°С,РµPIPsPiPs

P°PєC,Cѓ. P—P°P»PµP¶PSPs PIC–Pґ PµC„PµPєC,PëPIPSPsCЃC,C– C,P° РїPµCЂPµPSPsCЃPëPjPsCЃC,C– РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PґPsP·Cѓ PjPsP¶PSP° P·P±C–P»CЊC€PëC,Pë PґPs 100 PjPi P°P±Ps P·PSPëP·PëC,Pë PґPs 25 PjPi*. PЊP°PєCЃPëPjP°P»CЊPSP° CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° PґPsP·P° CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ 100 PjPi.

PЊP°PєCЃPëPjP°P»CЊPSP° CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° C‡P°CЃC,PsC,P° P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ 1 CЂP°P· PSP° PґPsP±Cѓ. PµCЂPë P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSC– РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PЊP°PєCЃC–PiCЂP° РїC–Pґ C‡P°CЃ РїCЂPëP№PsPjCѓ C—P¶C– PґC–CЏ РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PjPsP¶Pµ PSP°CЃC,P°PIP°C,Pë РїC–P·PSC–C€Pµ, PSC–P¶ РїCЂPë P№PsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSC– PSP°C,C‰Pµ.

PµP°C†C–C”PSC,Pë P»C–C,PSCЊPsPiPs PIC–PєCѓ.

PќPµPsP±C…C–PґPSC–CЃC,CЊ Cѓ PєPsCЂPµPєC†C–C— PґPsP·Pë РїP°C†C–C”PSC,P°Pj P»C–C,PSCЊPsPiPs PIC–PєCѓ (≥ 65 CЂPsPєC–PI) PIC–PґCЃCѓC,PSCЏ.

PµP°C†C–C”PSC,Pë P· PSPëCЂPєPsPIPsCЋ PSPµPґPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЋ P».

PµP°C†C–C”PSC,P°Pj C–P· PSPëCЂPєPsPIPsCЋ PSPµPґPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЋ P»PµPiPєPsPiPs C,P° РїPsPjC–CЂPSPsPiPs CЃC,CѓРїPµPSCЏ (PєP»C–CЂPµPSCЃ PєCЂPµP°C,PëPSC–PSCѓ PIC–Pґ 30 PґPs 80 PjP»/C…PI) CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° PґPsP·P° РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ P°PSP°P»PsPiC–C‡PSP° PґPsP·C–, PSP°PIPµPґPµPSC–P№ PIPëC‰Pµ Cѓ CЂPsP·PґC–P»C–B«P”PsCЂPsCЃP»C–B».

PЋCЃPєC–P»CЊPєPë Cѓ РїP°C†C–C”PSC,C–PI P· PSPëCЂPєPsPIPsCЋ PSPµPґPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЋ C,CЏP¶PєPsPiPs CЃC,CѓРїPµPSCЏ (PєP»C–CЂPµPSCЃ PєCЂPµP°C,PëPSC–PSCѓ PSPëP¶C‡Pµ 30 PjP»/C…PI) PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ P·PSPëP¶PµPSPëP№, CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° PґPsP·P° РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ 25 PjPi. P—P°P»PµP¶PSPs PIC–Pґ PµC„PµPєC,PëPIPSPsCЃC,C– C,P° РїPµCЂPµPSPsCЃPëPjPsCЃC,C– РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PґPsP·Cѓ PjPsP¶PSP° P·P±C–P»CЊC€PëC,Pë PґPs 50 PjPi C,P° 100 PjPi.

PµP°C†C–C”PSC,Pë P· PїPµC‡C–PSPєPsPIPsCЋ PSPµPґPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЋ.

PЋCЃPєC–P»CЊPєPë Cѓ РїP°C†C–C”PSC,C–PI C–P· РїPµC‡C–PSPєPsPIPsCЋ PSPµPґPsCЃC,P°C,PSC–CЃC,CЋ (PSP°РїCЂPëPєP»P°Pґ C–P· C†PëCЂPsP·PsPj) PєP»C–CЂPµPSCЃ CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»Cѓ P·PSPëP¶PµPSPëP№, CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° PґPsP·P° РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ 25 PjPi*. P—P°P»PµP¶PSPs PIC–Pґ PµC„PµPєC,PëPIPSPsCЃC,C– C,P° РїPµCЂPµPSPsCЃPëPjPsCЃC,C– РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PґPsP·Cѓ PjPsP¶PSP° P·P±C–P»CЊC€PëC,Pë PґPs 50 PjPi C,P° 100 PjPi.

PµP°C†C–C”PSC,Pë, CЏPєC– P·P°CЃC,PsCЃPsPICѓCЋC,CЊ C–PSC€C– P»C–PєP°CЂCЃCЊPєC–P·P°CЃPsP±Pë (PSP°РїCЂPëPєP»P°Pґ, PєPµC,PsPєPsPSP°P·PsP», PµCЂPëC,CЂPsPjC–C†PëPS, C†PëPjPµC,PëPґPëPS, CЂPëC,PsPSP°PIC–CЂ).

P PµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSP° РїPsC‡P°C,PєPsPIP° PґPsP·P° РїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ РїP°C†C–C”PSC,P°Pj, CЏPєC– P·P°CЃC,PsCЃPsPICѓCЋC,CЊ C–PSPiC–P±C–C,PsCЂPë CYP3A4, P·P° PIPëPSCЏC,PєPsPj CЂPëC,PsPSP°PIC–CЂCѓ, P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ CЏPєPsPiPs CЂP°P·PsPj C–P· CЃPëP»PґPµPSP°C„C–P»PsPj PSPµ CЂPµPєPsPjPµPSPґCѓC”C,CЊCЃCЏ, CЃC,P°PSPsPIPëC,CЊ 25 PjPi* (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P»Pë B«P’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· C–PSC€PëPjPë P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë C,P° C–PSC€C– PIPëPґPë PIP·P°C”PjPsPґC–P№B» C,P° B«PЋCЃPsP±P»PëPIPsCЃC,C– P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏB»).

Р— РјРµС,РsСЋ РјС–РSС–РјС–Р·Р°С†С–С— СЂРёР·РёРєСѓ СЂРsР·РІРёС,РєСѓ РsСЂС,РsСЃС,Р°С,РёС‡РSРsС— РіС–РїРsС,РµРSР·С–С— СЃС,Р°РS РїР°С†С–С”РSС,С–РІ, СЦРєС–Р·Р°СЃС,РsСЃРsРІСѓСЋС,СЊ Р±Р»РsРєР°С,РsСЂРё Р°Р»СЊС„Р°-Р°РґСЂРµРSРsСЂРµС†РµРїС,РsСЂС–РІ, РїРsРІРёРSРµРS Р±СѓС,Рё СЃС,Р°Р±С–Р»С–Р·РsРІР°РSРёР№ РґРs РїРsС‡Р°С,РєСѓ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЦ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ. Р РµРєРsРјРµРSРґРsРІР°РSР° РїРsС‡Р°С,РєРsРІР° РґРsР·Р° СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ СЃС,Р°РSРsРІРёС,СЊ 25 РјРі* (РґРёРІ. СЂРsР·РґС–Р»Рё В«Р’Р·Р°С”РјРsРґС–СЦ Р· С–РSС€РёРјРё Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёРјРё Р·Р°СЃРsР±Р°РјРё С,Р° С–РSС€С– РІРёРґРё РІР·Р°С”РјРsРґС–Р№В» С,Р° В«РћСЃРsР±Р»РёРІРsСЃС,С–Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЦВ»).

* Р—Р°СЃС,РsСЃРsРІСѓРІР°С,Рё Сѓ РІС–РґРїРsРІС–РґРSРsРјСѓ РґРsР·СѓРІР°РSРSС– Р°Р±Рs Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєС–Р№ С„РsСЂРјС–.

Р”С–С,Рё.

РцСЂРµРїР°СЂР°С, РњР°РєСЃС–РіСЂР° РSРµ РїРsРєР°Р·Р°РSРёР№ РґР»СЦ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЦ РsСЃРsР±Р°РјРё РІС–РєРsРј РґРs 18 СЂРsРєС–РІ.

РцРµСЂРµРґРsР·СѓРІР°РSРSСЦ.

РЈ РєР»С–РSС–С‡РSРёС… РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЦС… Р·Р° СѓС‡Р°СЃС,СЋ РґРsР±СЂРsРІРsР»СЊС†С–РІ РїС–Рґ С‡Р°СЃ Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЦ СЂР°Р·РsРІРsС— РґРsР·Рё СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РґРs 800 РјРі РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С— Р±СѓР»Рё РїРsРґС–Р±РSРёРјРё РґРs С,РёС…, С‰Рs СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РіР°Р»РёСЃСЦ РїСЂРё Р·Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSС– СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Сѓ РSРёР¶С‡РёС… РґРsР·Р°С…, Р°Р»Рµ Р·СѓСЃС,СЂС–С‡Р°Р»РёСЃСЦ С‡Р°СЃС,С–С€Рµ С,Р° Р±СѓР»Рё Р±С–Р»СЊС€ С,СЦР¶РєРёРјРё. Р—Р°СЃС,РsСЃСѓРІР°РSРSСЦ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ Сѓ РґРsР·С– 200 РјРі РSРµ РїСЂРёР·РІРsРґРёР»Рs РґРs РїС–РґРІРёС‰РµРSРSСЦ РµС„РµРєС,РёРІРSРsСЃС,С–, Р°Р»Рµ СЃРїСЂРёС‡РёРSСЦР»Рs Р·СЂРsСЃС,Р°РSРSСЦ РєС–Р»СЊРєРsСЃС,С– РІРёРїР°РґРєС–РІ СЂРsР·РІРёС,РєСѓ РїРsР±С–С‡РSРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ (РіРsР»РsРІРSРsРіРs Р±РsР»СЋ, РїСЂРёРїР»РёРІС–РІ РєСЂРsРІС–, Р·Р°РїР°РјРsСЂРsС‡РµРSРSСЦ, РґРёСЃРїРµРїСЃС–С—, Р·Р°РєР»Р°РґРµРSРsСЃС,С– РSРsСЃР°, РїРsСЂСѓС€РµРSСЊ Р· Р±РsРєСѓ РsСЂРіР°РSС–РІ Р·РsСЂСѓ).

РЈ СЂР°Р·С– РїРµСЂРµРґРsР·СѓРІР°РSРSСЦ РїСЂРё РSРµРsР±С…С–РґРSРsСЃС,С–РІРґР°СЋС,СЊСЃСЦ РґРs Р·РІРёС‡Р°Р№РSРёС… РїС–РґС,СЂРёРјСѓСЋС‡РёС… Р·Р°С…РsРґС–РІ. РцСЂРёСЃРєРsСЂРµРSРSСЦ РєР»С–СЂРµРSСЃСѓ СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ РїСЂРё РіРµРјРsРґС–Р°Р»С–Р·С– РјР°Р»РsР№РјРsРІС–СЂРSРµ РІРSР°СЃР»С–РґРsРє РІРёСЃРsРєРsРіРs СЃС,СѓРїРµРSСЦ Р·РІвЂ™СЦР·СѓРІР°РSРSСЦ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ Р· Р±С–Р»РєР°РјРё РїР»Р°Р·РјРё РєСЂРsРІС– С,Р° РІС–РґСЃСѓС,РSРsСЃС,С– РµР»С–РјС–РSР°С†С–С— СЃРёР»РґРµРSР°С„С–Р»Сѓ С–Р· СЃРµС‡РµСЋ.

РцРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С—.

РЈСЃС– РєР»С–РSС–С‡РSРs Р·РSР°С‡СѓС‰С– РїРsР±С–С‡РSС– СЂРµР°РєС†С–С—, С‰Рs СЃРїРsСЃС,РµСЂС–РіР°Р»РёСЃСЦ Сѓ РєР»С–РSС–С‡РSРёС… РґРsСЃР»С–РґР¶РµРSРSСЦС…

C‡P°CЃC,C–C€Pµ, PSC–P¶ РїСЂРё Р·Р°СЃС,РsCЃCґPIP°PSPSC– РїР»Р°С†РµР±Ps, PSP°PIPµPґPµPSPs PSPёР¶C‡Pµ PIC–PґРїРsPIC–PґPSPs PґPs РєР»Р°CЃРёС„C–РєР°С†C–C— В«РЎРёCЃC,PµPjP°вЂ“PsСЂPiP°PSвЂ“РєР»Р°CЃВ» C,Р° C‡P°CЃC,PsC,Рё: РґCґР¶Pµ C‡P°CЃC,Ps (≥ 1/10), C‡P°CЃC,Ps (≥ 100 C,Р° < 1/10), PSPµC‡P°CЃC,Ps (≥ 1000 C,Р° < 1/100) C,Р° CЂC–РґРєPs (≥ 10000 C,Р° < 1/1000). РљCЂC–Pj C,PsPiPs, C‡P°CЃC,PsC,Р° РєР»C–PSC–C‡PSPs Р·PSP°C‡CґC‰РёC… РїPsР±C–C‡PSРёC… CЂPµР°РєС†C–Р№, РїCЂPs CЏРєC–РїPsPIC–PґPsPjP»CЏР»PsCЃCЏ Cґ CЂР°PjPєР°C… РїPsCЃC,PjР°CЂРєPµC,РёPSPiPsPIPsPiPs PґPsCЃPIC–PґCґ, PIPёР·PSP°C‡PµPSP° CЏPє PSPµPIC–PґPsPjР°.

PJ PjPµP¶Р°C… РєPsP¶PSPsC— C‡P°CЃC,PsC,PSPsC— PiCЂCґРїРё РїPsР±C–C‡PSC–CЂPµР°РєС†C–C— PSP°PIPµPґPµPSC– Cґ РїPsCЂCЏPґРєCґ Р·PjPµPSC€PµPSPSCЏ CЃC,CґРїPµPSCЏ C—C… C,CЏР¶РєPsCЃC,C–.

P†PSC„PµPєC†C–P№PSC– C,Р° C–PSPIP°Р·РёPIPSC– Р·Р°С…PIPsCЂCЋPIP°PSPSCЏ.

РќPµC‡P°CЃC,Ps: CЂPёPSC–C,.

Р— Р±PsPєCź C–PjCźPSPSPsC— CЃРёCЃC,PµPjPё.

РќPµC‡P°CЃC,Ps: РїC–PґPIPёC‰PµPSP° C‡CґC,Р»РёPIC–CЃC,CЊ.

Р— Р±PsPєCź PSPµCЂPIPsPIPsC— CЃРёCЃC,PµPjPё.

Р”CґР¶Pµ C‡P°CЃC,Ps: PiPsP»PsPIPSPёP№ Р±C–Р»CЊ.

Р§Р°CЃC,Ps: Р·Р°РїР°PjPsCЂPsC‡PµPSPSCЏ.

РќPµC‡P°CЃC,Ps: CЃPsPSP»РёPIC–CЃC,CЊ, PiC–РїPµCЃC,PµР·C–CЏ.

Р C–PґPєPs: C–PSCЃCґР»CЊC,, C,CЂР°PSP·РёC,PsCЂPSP° C–C€PµPjC–C‡PSP° Р°C,Р°РєР°, CЃCґPґPsPjРё*, CЂPµC†РёPґРёPIPё CЃCґPґPsPj*, CЃРёPSPєPsРїPµ.

Р— Р±PsPєCź PsCЂPiP°PSC–PI Р·PsCЂCź.

Р§Р°CЃC,Ps: РїPsCЂCґC€PµPSPSCЏ CЃРїCЂРёР№PSCЏC,C,CЏ РєPsP»CЊPsCЂCґ**, CЂPsР·Р»Р°PґРё Р·PsCЂCґ, Р·Р°C,CЊPjР°CЂPµPSPSCЏ Р·PsCЂCґ.

РќPµC‡P°CЃC,Ps: CЂPsР·Р»Р°PґРё CЃР»CЊPsР·PsPIPёPґC–Р»PµPSPSCЏ***, Р±C–Р»CЊ PI PsC‡Р°C…, C„PsC,PsC„PsР±C–CЏ, C„PsC,PsРїCЃC–CЏ, PiC–РїPµCЂPµPjC–CЏ PsC‡PµР№, CЏCЃРєCЂР°PIC–CЃC,CЊ Р·PsCЂCґ, РєPsPSвЂ™CЊPSPєC,РёPIC–C,.

Р C–PґPєPs: PSPµР°CЂC,PµCЂC–Р°Р»CЊPSP° РїPµCЂPµPґPSCЏ C–C€PµPjC–C‡PSP° PSPµР№CЂPsРїР°C,C–CЏ Р·PsCЂPsPIPsPiPs PSPµCЂPIP°*, PsРєР»CЊР·C–CЏ CЃCґPґPёPS CЃC–C,РєC–PIPєРё*, CЂPµC,РёPSP°Р»CЊPSРёР№ РєCЂPsPIPsPIPёР»РёPI, Р°CЂC,PµCЂC–PsCЃРєР»PµCЂPsC,РёC‡PSP° CЂPµC,РёPSPsРїР°C,C–CЏ, РїPsCЂCґC€PµPSPSCЏ Р· Р±PsPєCź CЃC–C,РєC–PIPєРё, PiР»Р°CґPєPsPjР°, PґPµC„PµPєC,Рё РїPsР»CЏ Р·PsCЂCź, PґPёРїР»PsРїC–CЏ, Р·PSPёР¶PµPSPSCЏ PiPsCЃC,CЂPsC,Рё Р·PsCЂCź, PjC–PsРїC–CЏ, Р°CЃC,PµPSPsРїC–CЏ, РїР»Р°PIP°CЊC‡C– РїPsPjCґC,PSC–PSPSCЏ CЃРєР»PsРїPsPґC–Р±PSPsPiPs C,C–Р»Р°, РїPsCЂCґC€PµPSPSCЏ Р· Р±PsPєCź CЂР°Р№PґCґР¶PSPsC— PsР±PsР»PsPSPєРё, PjC–PґCЂC–Р°Р·, РїPsCЏPIP° CЃCЏCЊC‡РёC… РєCЂCґPiC–PI PSP°PIPєPsР»Ps PґР¶PµCЂPµР»Р° CЃPIC–C,Р»Р° (PiP°Р»Ps) Cґ РїPsР»C– Р·PsCЂCź, PSP°Р±CЂCЏPє PsC‡PµР№, РїCЂPёРїCґC…Р»C–CЃC,CЊ PsC‡PµР№, РїPsCЂCґC€PµPSPSCЏ Р· Р±PsPєCź PsC‡PµР№, PiC–РїPµCЂPµPjC–CЏ РєPsPSвЂ™CЊPSPєC,РёPIPё, РїPsPґCЂР°Р·PSPµPSPSCЏ PsC‡PµР№,

P°PSPsPjP°P»CЊPSC– PIC–PґC‡CґC,C,CЏ PI PsC‡P°C…, PSP°P±CЂCЏPє РїPsPIC–Pє, P·PSPµP±P°CЂPIP»PµPSPSCЏ CЃPєP»PµCЂPё.

P— P±PsPєCź PsCЂPiP°PSC–PI CЃP»CźC…Cź C,P° PIPµCЃC,PёP±CźP»CЏCЂPSPsPiPs P°PїP°CЂP°C,Cź.

PќPµC‡P°CЃC,Ps: P·P°PїP°PjPsCЂPsC‡PµPSPSCЏ, PґP·PIC–PS Cґ PICґC…P°C….

P C–PґPєPs: PiP»CґC…PsC,P°.

P— P±PsPєCź CЃPµCЂC†CЏ.

PќPµC‡P°CЃC,Ps: C,P°C…C–PєP°CЂPґC–CЏ, РїPsCЃPёP»PµPSPµ CЃPµCЂC†PµP±PёC,C,CЏ.

P C–PґPєPs: CЂP°РїC,PsPIP° CЃPµCЂC†PµPIP° CЃPjPµCЂC,CЊ*, C–PSC„P°CЂPєC, PjC–PsPєP°CЂPґP°, C€P»CґPSPsC‡PєPsPIP° P°CЂPёC,PjC–CЏ*, C„C–P±CЂPёP»CЏC†C–CЏ РїPµCЂPµPґCЃPµCЂPґCЊ, PSPµCЃC,P°P±C–P»CЊPSP° CЃC,PµPSPsPєP°CЂPґC–CЏ.

P— P±PsPєCź CЃCźPґPёPS.

P§P°CЃC,Ps: РїCЂPёРїP»PёPIPё PєCЂPsPIC– PґPs PsP±P»PёC‡C‡CЏ, РїCЂPёРїP»PёPIPё P¶P°CЂCґ.

PќPµC‡P°CЃC,Ps: P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSP° PiC–РїPµCЂC,PµPSP·C–CЏ, P°CЂC,PµCЂC–P°P»CЊPSP° PiC–РїPsC,PµPSP·C–CЏ.

P PsP·P»P°PґPё P· P±PsPєCź CЂPµCЃРїC–CЂP°C,PsCЂPSPsC— CЃPёCЃC,PµPjPё, PsCЂPiP°PSC–PI PiCЂCźPґPSPsC— PєP»C–C,PєPё C,P° CЃPµCЂPµPґPsCЃC,C–PSPSCЏ.

P§P°CЃC,Ps: P·P°PєP»P°PґPµPSC–CЃC,CЊ PSPsCЃP°.

PќPµC‡P°CЃC,Ps: PSPsCЃPsPIP° PєCЂPsPIPsC,PµC‡P°, P·P°PєP»P°PґPµPSC–CЃC,CЊ РїCЂPёPґP°C,PєPsPIPёC… РїP°P·CґC… PSPsCЃP°.

P C–PґPєPs: PIC–PґC‡CґC,C,CЏ CЃC,PёCЃPSPµPSPSCЏ Cґ PiPsCЂP»C–, PSP°P±CЂCЏPє CЃP»PёP·PsPIPsC— PsP±PsP»PsPSPєPё PSPsCЃP°, CЃCґC…C–CЃC,CЊ Cґ PSPsCЃC–.

P— P±PsPєCź C€P»CźPSPєPsPIPs-PєPёC€PєPsPIPsPiPs C,CЂP°PєC,Cź.

P§P°CЃC,Ps: PSCґPґPsC,P°, PґPёCЃPїPµPїCЃC–CЏ.

PќPµC‡P°CЃC,Ps: PiP°CЃC,CЂPsPµP·PsC„P°PiPµP°P»CЊPSP° CЂPµC„P»CЊPєCЃPSP° C…PIPsCЂPsP±P°, P±P»CЊPIP°PSPSCЏ, P±C–P»CЊ Cґ PIPµCЂC…PSC–P№ C‡P°CЃC,PёPSC–P¶PёPIPsC,P°, CЃCґC…C–CЃC,CЊ Cґ CЂPsC,C–.

P C–PґPєPs: PiC–РїPµCЃC,PµP·C–CЏ CЂPsC,PsPIPsC— PїPsCЂPsP¶PSPёPSPё.

P— P±PsPєCź C€PєC–CЂPё C,P° PїC–PґC€PєC–CЂPSPsC— C,PєP°PSPёPSPё.

PќPµC‡P°CЃC,Ps: PIPёCЃPёPїP°PSPSCЏ.

P C–PґPєPs: CЃPёPSPґCЂPsPj РЎC,C–PIPµPSCЃP°-P”P¶PsPSCЃPsPSP°*, C,PsPєCЃPёC‡PSPёP№ PµPїC–PґPµCЂPjP°P»CЊPSPёP№ PSPµPєCЂPsP»C–P·*.

P— P±PsPєCѓ PsPїPsCЂPSPs-CЂCѓC…PsPIPsPiPs P°PїP°CЂP°C,Cѓ C,P° CЃPїPsP»CѓC‡PSPsC— C,PєP°PSPёPSPё.

РќРµC‡P°CЃC,Ps: PjC–P°P»PiC–CЏ, P±C–P»CЊ Cґ PєC–PSC†C–PIPєP°C….

P— P±PsPєCѓ CЃPµC‡PsPIPёPґC–P»CЊPSPsC— CЃPёCЃC,PµPjPё.

РќРµC‡P°CЃC,Ps: PiPµPjP°C,CґCЂC–CЏ.

P— P±PsPєCѓ CЂPµPїCЂPsPґCѓPєC,PёPIPSPsC— CЃPёCЃC,PµPjPё C,P° PjPsP»PsC‡PSPёC… P·P°P»PsP·.

P C–PґPєPs: PєCЂPsPIPsC,PµC‡P° P·C– CЃC,P°C,PµPIPsPiPs C‡P»PµPSP°, PїCЂC–P°PїC–P·Pj*, PiPµPjP°C,PsCЃPїPµCЂPjC–CЏ, PїPsPґPsPIP¶PµPSP° PµCЂPµPєC†C–CЏ.

P—P°PiP°P»CЊPSC– CЂPsP·P»P°PґPё C,P° CЂPµP°PєC†C–C— Cѓ PjC–CЃC†C– PIPIPµPґPµPSPSCЏ.

РќРµC‡P°CЃC,Ps: P±C–P»CЊ Cґ PiCЂCґPґCЏC…, PїC–PґPIPёC‰PµPSP° CЃC,PsPjP»CЂPIP°PSC–CЃC,CЊ, PIC–PґC‡CґC,C,CЏ P¶P°CЂCґ.

P C–PґPєPs: PїPsPґCЂP°P·PSPµPSPSCЏ.

PЂP±CЃC,PµP¶PµPSPSCЏ.

РќРµC‡P°CЃC,Ps: PїC–PґPIPёC‰PµPSP° C‡P°CЃC,PsC,P° CЃPµCЂC†PµPIPёC… CЃPєPsCЂPsC‡PµPSCЊ.

* PµPsPIC–PґPsPjP»CЏP»PsCЃCЏ P»PёC€Pµ PїC–Pґ C‡P°CЃ PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏ PїC–CЃP»CЏ PIPёC…PsPґCґ PїCЂPµPїP°CЂP°C,Cґ PSP° CЂPёPSPsPє.

** PµPsCЂCґC€PµPSPSCЏ CЃPїCЂPёP№PSCЏC,C,CЏ PєPsP»CЊPsCЂCґ: C…P»PsCЂPsPїCЃC–CЏ, C…CЂPsPjP°C,PsPїCЃC–CЏ, C†C–P°PSPsPїCЃC–CЏ, PµCЂPёC,CЂPsPїCЃC–CЏ, PєCЃP°PSC,PsPїCЃC–CЏ.

*** PµPsCЂCґC€PµPSPSCЏ CЃP»CЊPsP·PsPIPёPґC–P»PµPSPSCЏ: CЃCґC…C–CЃC,CЊ PI PsC‡P°C…, PїPsCЂCґC€PµPSPSCЏ CЃP»CЊPsP·PsPIPёPґC–P»PµPSPSCЏ C,P° PїC–PґPIPёC‰PµPSPSCЏ CЃP»CЊPsP·PsPIPёPґC–P»PµPSPSCЏ.

РќРёP¶C‡PµP·P°P·PSP°C‡PµPSC– CЏPIPёC‰P° CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PёCЃCЏ Cґ < 2 % PїP°C†C–C”PSC,C–PI Cґ PїCЂPsC†PµCЃC– PєPsPSC,CЂPsP»CЊPsPIP°PSPёC… PєP»C–PSC–C‡PSPёC… PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSCЊ; PїCЂPёC‡PёPSPSPёP№ PIP·P°C”PjPsP·PIвЂ™CЏP·PsPє PSPµ PIPёP·PSP°C‡PµPSPёP№. PµPsPIC–PґPsPjP»PµPSPSCЏ PIPєP»CЊC‡P°P»Pё CЏPIPёC‰P°, C‰Ps PjP°P»Pё PIC–CЂPsPiC–PґPSPёP№ P·PIвЂ™CЏP·PsPє C–P· P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏPj PїCЂPµPїP°CЂP°C,Cґ. PЇPIPёC‰P°, CЏPєC– PSPµ P±CґP»Pё P·P°P·PSP°C‡PµPSC–, P±CґP»Pё P»PµPiPєPёPjPё C,P° PїPsPIC–PґPsPjP»PµPSPSCЏ P±CґP»Pё PґCґP¶Pµ PSPµC,PsC‡PSPёPjPё, C‰PsP± PjP°C,Pё P·PSP°C‡PµPSPSCЏ.

P—P°PiP°P»CЊPSC–. РќP°P±CЂCЏPє PsP±P»PёC‡C‡CЏ, CЂPµP°PєC†C–C— C„PsC,PsC‡CґC,P»PёPIPsCЃC,C–, C€PsPє, P°CЃC,PµPSC–CЏ, P±C–P»CЊ, CЂP°PїC,PsPIPµ PїP°PґC–PSPSCЏ, P±C–P»CЊ Cґ P¶PёPIPsC,C–, CЂP°PїC,PsPIPµ PїPsC€PєPsPґP¶PµPSPSCЏ.

P— P±PsPєCѓ CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCѓPґPёPSPSPsC— CЃPёCЃC,PµPjPё:
CЃC,PµPSPsPєP°CЂPґC–CЏ, PЂV-P±P»PsPєP°PґP°, PjC–PiCЂPµPSCЊ,

РїРsСЃС,СґСЂР°Р»СЊРSР° РiС–РїРsС,РµРSР·С–СЏ, С–С€РµРjС–СЏ РjС–РsРєР°СЂРґР°, С,СЂРsРjР±РsР· СЃСґРґРёРS РiРsР»РsРIРSРsРiРs РjРsР·РєСґ, СЂР°РїС,РsРIР° Р·СґРїРёРSРєР° СЃРµСЂС†СЏ, РїРsСЂСґС€РµРSРSСЏ СЂРµР·СґР»СЊС,Р°С,С–РІ РSР° Р•РљР“, РєР°СЂРґС–РsРjС–РsРїР°С,С–СЏ.

Р— Р±РsРєСź С€Р»СźРSРєРsРIРs-РєРёС€РєРsРIРsРiРs С,СЂР°РєС,Сź: РiР»РsСЃРёС,, РєРsР»С–С,, РґРёСЃ„Р°РiС–СЏ, РiР°СЃС,СЂРsРёС,, РiР°СЃС,СЂРsРµРSС,РµСЂРёС,, РµР·РsС„Р°РiС–С,, СЃС,РsРjР°С,РёС,, РїРsСЂСґС€РµРSРSСЏ СЂРµР·СґР»СЊС,Р°С,С–РІ РїРµС‡С–РSРєРsРIРёС… РїСЂРsР±, СЂРµРєС,Р°Р»СЊРSР° РєСЂРsРIРsС,РµС‡Р°, РiС–РSРiС–РIС–С,.

Р— Р±РsРєСź СЃРёСЃС,РµРjРё РєСЂРsРIС– С,Р° Р»С–РjС„Р°С,РёС‡РSРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°РSРµРjС–СЏ, Р»РµР№РєРsРїРµРSС–СЏ.

Р РsР·Р»Р°РґРё РjРµС,Р°Р±РsР»С–Р·РjСź С,Р° С…Р°СЂС‡СźРIР°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±СЂСЏРє, РiС–РїРµСЂСґСЂРёРєРµРjС–СЏ, РiС–РїРsРiР»С–РєРµРjС–СЏ, РiС–РїРµСЂРSР°С,СЂС–С”РjС–СЏ.

Р— Р±РsРєСź СЃРєРµР»РµС,РSРs-Рj’СЏР·РsРIРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°СЂС,СЂРёС,, Р°СЂС,СЂРsР·, СЂРsР·СЂРёРI СЃСґС…РsР¶РёР»Р»СЏ, С,РµРSРsСЃРёРSРsРIС–С,, Р±С–Р»СЊ Сґ РєС–СЃС,РєР°С…, РjС–Р°СЃС,РµРSС–СЏ, СЃРёРSРsРIС–С,.

Р— Р±РsРєСź PSРµСЂРIРsРIРsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°С,Р°РєСЃС–СЏ, PSРµРICЂР°Р»РiС–СЏ, PSРµР№СЂРsРїР°С,С–СЏ, РїР°СЂРµСЃС,РµР·С–СЏ, С,СЂРµРjРsСЂ, PIРµСЂС,РёРiРs, РґРµРїСЂРµСЃС–СЏ, Р±РµР·СЃРsPSPSСЏ, Р°PSPsРjР°Р»СЊPSС–СЃPSPsРIРёРґС–PSPSСЏ, Р·PSРёР¶РµPSPSСЏ СЂРµС„Р»РµРєСЃС–РI.

Р— Р±РsРєСź РґРёС…Р°Р»СЊPSPsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: Р°СЃС,РjР°, РґРёСЃРїPSPsРµ, Р»Р°СЂРёPSРiС–С,, С„Р°СЂРёPSРiС–С,, СЃРёPSСґСЃРёС,, Р±СЂРsPSС…С–С,, РїРsСЃРёР»РµPSPµ СЃР»РёPSPsРIРёРґС–Р»РµPSPSСЏ, РїРsСЃРёР»РµPSPSСЏ РєР°С€Р»СЊ.

Р— Р±РsРєСź С€РєС–СЂРё: РєСЂРsРїРёРIвЂ™СЏPSРєР°, РiРµСЂРїРµСЃ, СЃРIРµСЂР±С–Р¶, РїС–РґРIРёС‰РµPSР° РїС–С,Р»РёPIС–СЃС,СЊ, РIРёСЂР°Р·РєРё С€РєС–СЂРё, РєРsPSС,Р°РєС,PSРёР№ РґРµСЂРjР°С,РёС, РµРєСЃС„РsР»С–Р°С,РёРIPSРёР№ РґРµСЂРjР°С,РёС,.

РЎРїРµС†РёС„С–С‡PSС– PIС–РґС‡СźС,С,СЏ: СЂР°РїС,PsPIРµ Р·PSРёР¶РµPSPSСЏ С‡Рё PIС,СЂР°С,Р° СЃР»СґС…Сґ, Р±С–Р»СЊ Сґ PIСґС…Р°С…, РєСЂРsPIPsPIРёР»РёРI Сґ PsРєРs, РєР°С,Р°СЂР°РєС,Р°, СЃСґС…С–СЃС,СЊ РI PsС‡Р°С….

Р— Р±РsРєСź СźСЂРsРiРµPSС–С,Р°Р»СЊPSPsС— СЃРёСЃС,РµРjРё: С†РёСЃС,РёС,, PSС–РєС,СґСЂС–СЏ, РїС–РґРIРёС‰РµPSР° С‡Р°СЃС,Ps С,Р° СЃРµС‡PsPIРёРїСґСЃРёР°PSСЊ, Р·Р±С–Р»СЊС€РµPSPSСЏ РjРsР»РsС‡PSРёС… Р·Р°Р»РsР·, PSРµС,СЂРёРjР°PSPSСЏ СЃРµС‡С–, РїРsСЂСґС€РµРSPSСЏ РµСЏРєСґР»СЏС†С–С—, PSР°Р±СЂСЏРє СЃС,Р°С,РµРIРёС… РsСЂРiР°PSС–РI, Р°PSPsСЂРiР°Р·РjС–СЏ.

Р”РsСЃРIС–Рґ Р·Р°СЃС,РsСЃСґРIР°PSPSСЏ РїС–СЃР»СЏ РIРёС…РsРґСґ PSР° СЂРёPSPsРє.
РµС–СЃР»СЏ РIРёС…РsРґСґ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сґ PSР° СЂРёPSPsРє Р±СґР»Рё С–СґРµРSС,РёС„С–РєРsРIР°PSС– PSРёР¶С‡РµР·Р°Р·PSР°С‡РµPSС– РїРsР±С–С‡PSС– СЂРµР°РєС†С–С—. РћСЃРєС–Р»СЊРєРё РїСЂРs С,Р°РєС– СЂРµР°РєС†С–С—

РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏСЋС‚СЊ РґРѕР±СЂРѕРІС–Р»СЊРЅРѕ С‚Р° РїРѕРІС–РґРѕРјР»РµРЅРЅСЏ РЅР°РґС…РѕРґСЏС‚СЊ РІС–Рґ РЅРµРІС–РґРѕРјРѕС— РєС–Р»СЊРєРѕСЃС‚С– РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, РЅРµ Р·Р°РІР¶РґРё РјРѕР¶РЅР° РґРѕСЃС‚РѕРІС–СЂРЅРѕ РѕС†С–РЅРёС‚Рё С—С… С‡Р°СЃС‚РѕС‚Сѓ С‚Р° РІСЃС‚Р°РЅРѕРІРёС‚Рё РїСЂРёС‡РёРЅРЅРёР№ Р·РІвЂ™СЏР·РѕРє С–Р· РµРєСЃРїРѕР·РёС†С–С”СЋ Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРѕРіРѕ Р·Р°СЃРѕР±Сѓ. Р¦С– СЏРІРёС‰Р° Р±СѓР»Рё Р·Р°Р·РЅР°С‡РµРЅС– СЏРє С‡РµСЂРµР· С—С… СЃРµСЂР№РѕР·РЅС–СЃС‚СЊ, С‡Р°СЃС‚РѕС‚Сѓ РїРѕРІС–РґРѕРјР»РµРЅРЅСЏ, РІС–РґСЃСѓС‚РЅС–СЃС‚СЊ С‡С–С‚РєРѕРіРѕ Р°Р»СЊС‚РµСЂРЅР°С‚РёРІРЅРѕРіРѕ Р·РІвЂ™СЏР·РєСѓ, С‚Р°Рє С– С‡РµСЂРµР· РєРѕРјР±С–РЅР°С†С–СЋ С†РёС… С„Р°РєС‚РѕСЂС–РІ.

РЎРµСЂС†РµРІРѕ-СЃСѓРґРёРЅРЅС– С‚Р° С†РµСЂРµР±СЂРѕРІР°СЃРєСѓР»СЏСЂРЅС– СЏРІРёС‰Р°. РџРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ РїСЂРѕ СЃРµСЂР№РѕР·РЅС– СЃРµСЂС†РµРІРѕ-СЃСѓРґРёРЅРЅС–, С†РµСЂРµР±СЂРѕРІР°СЃРєСѓР»СЏСЂРЅС– С‚Р° СЃСѓРґРёРЅРЅС– СЏРІРёС‰Р°, РІРєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё С†РµСЂРµР±СЂРѕРІР°СЃРєСѓР»СЏСЂРЅСѓ РєСЂРѕРІРѕС‚РµС‡Сѓ, СЃСѓР±Р°СЂР°С…РЅРѕС—РґР°Р»СЊРЅСѓ С‚Р° РІРЅСѓС‚СЂС–С€РЅСЊРѕС†РµСЂРµР±СЂР°Р»СЊРЅСѓ РєСЂРѕРІРѕС‚РµС‡Сѓ С‚Р° Р»РµРіРµРЅРµРІСѓ РєСЂРѕРІРѕС‚РµС‡Сѓ, С‰Рѕ Р±СѓР»Рё РїРѕРІвЂ™СЏР·Р°РЅС– Сѓ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ. Р‘С–Р»СЊС€С–СЃС‚СЊ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, Р°Р»Рµ РЅРµ РІСЃС–, РјР°Р»Рё С–СЃРЅСѓСЋС‡С– С„Р°РєС‚РѕСЂРё СЃРµСЂС†РµРІРѕ-СЃСѓРґРёРЅРЅРѕРіРѕ СЂРёР·РёРєСѓ. РџРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ, С‰Рѕ Р±Р°РіР°С‚Рѕ Р· С†РёС… СЏРІРёС‰ РІРёРЅРёРєР°Р»Рё РїС–Рґ С‡Р°СЃ Р°Р±Рѕ РІС–РґСЂР°Р·Сѓ РїС–СЃР»СЏ СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРЅРѕС— Р°РєС‚РёРІРЅРѕСЃС‚С– С‚Р° РґРµРєС–Р»СЊРєР° СЏРІРёС‰ РІРёРЅРёРєР°Р»Рё РІС–РґСЂР°Р·Сѓ РїС–Рґ С‡Р°СЃ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ Р±РµР· СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРЅРѕС— Р°РєС‚РёРІРЅРѕСЃС‚С–. Р†РЅС€С– СЏРІРёС‰Р° РІРёРЅРёРєР°Р»Рё РїСЂРѕС‚СЏРіРѕРј РґРµРєС–Р»СЊРєРѕС… РіРѕРґРёРЅ С‡Рё РґРЅС–РІ РїС–СЃР»СЏ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ С‚Р° СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРЅРѕС— Р°РєС‚РёРІРЅРѕСЃС‚С–. РќРµРјРѕР¶Р»РёРІРѕ РІСЃС‚Р°РЅРѕРІРёС‚Рё, С‡Рё РјР°СЋС‚СЊ С†С– СЏРІРёС‰Р° РїСЂСЏРјРёР№ Р·РІвЂ™СЏР·РѕРє С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ, С–Р· СЃРµРєСЃСѓР°Р»СЊРЅРѕСЋ Р°РєС‚РёРІРЅС–СЃС‚СЋ, Р· РЅР°СЏРІРЅРёРјРё С„Р°РєС‚РѕСЂР°РјРё СЂРёР·РёРєСѓ С‡Рё Р· РєРѕРјР±С–РЅР°С†С–С”СЋ С†РёС… С„Р°РєС‚РѕСЂС–РІ, С‡Рё Р· С–РЅС€РёРјРё С„Р°РєС‚РѕСЂР°РјРё.

РљСЂРѕРІРѕРЅРѕСЃРЅР° С‚Р° Р»С–РјС„Р°С‚РёС‡РЅР° СЃРёСЃС‚РµРјРё. Р’Р°Р·РѕРѕРєР»СЋР·РёРІРЅРёР№ РєСЂРёР·. РЈ РЅРµРІРµР»РёРєРѕРјСѓ Р·Р°РІС‡Р°СЃРЅРѕ РїСЂРёРїРёРЅРµРЅРѕРјСѓ РґРѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅС– Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј С–Р· Р»РµРіРµРЅРµРІРѕСЋ Р°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅРѕСЋ РіС–РїРµСЂС‚РµРЅР·С–С”СЋ, РІС‚РѕСЂРёРЅРЅРѕСЋ С‰РѕРґРѕ СЃРµСЂРїРѕРїРѕРґС–Р±РЅРѕРєР»С–С‚РёРЅРЅРѕС— Р°РЅРµРјС–С—, РїСЂРё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ РїСЂРѕ СЂРѕР·РІРёС‚РѕРє РІР°Р·РѕРѕРєР»СЋР·РёРІРЅРёС… РєСЂРёР·С–РІ, С‰Рѕ РїРѕС‚СЂРµР±СѓРІР°Р»Рё РіРѕСЃРїС–С‚Р°Р»С–Р·Р°С†С–С—, РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ С‡Р°СЃС‚С–С€Рµ, РЅС–Р¶ РїСЂРё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅС– РїР»Р°С†РµР±Рѕ. РљР»С–РЅС–С‡РЅРµ Р·РЅР°С‡РµРЅРЅСЏ С†С–С”С— С–РЅС„РѕСЂРјР°С†С–С— РґР»СЏ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚РѕСЃРѕРІСѓСЋС‚СЊ РїСЂРµРїР°СЂР°С‚ РњР°РєСЃС–РіСЂР° Р· РјРµС‚РѕСЋ Р»С–РєСѓРІР°РЅРЅСЏ РµСЂРµРєС‚РёР»СЊРЅРѕС— РґРёСЃС„СѓРЅРєС†С–С—, РЅРµРІС–РґРѕРјРµ.

РќРµСЂРІРѕРІР° СЃРёСЃС‚РµРјР°. РўСЂРёРІРѕРіР°, С‚СЂР°РЅР·РёС‚РѕСЂРЅР° РіР»РѕР±Р°Р»СЊРЅР° Р°РјРЅРµР·С–СЏ.

РЎРїРµС†РёС„С–С‡РЅС– РІС–РґС‡СѓС‚С‚СЏ.

<u>РЎР»СѓС….…</u> РџС–СЃР»СЏ РІРёС…РѕРґСѓ РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РЅР° СЂРёРЅРѕРє РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ РїСЂРѕ РІРёРїР°РґРєРё СЂР°РїС‚РѕРІРѕРіРѕ Р·РЅРёР¶РµРЅРЅСЏ С‡Рё РІС‚СЂР°С‚Рё СЃР»СѓС…Сѓ, РїРѕРІвЂ™СЏР·Р°РЅС– Сѓ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р»Сѓ. РЈ РґРµСЏРєРёС… РІРёРїР°РґРєР°С… РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ РїСЂРѕ РЅР°СЏРІРЅС–СЃС‚СЊ РјРµРґРёС‡РЅРёС… СЃС‚Р°РЅС–РІ С‚Р° С–РЅС€РёС… С„Р°РєС‚РѕСЂС–РІ, С‰Рѕ РјРѕРіР»Рё РІС–РґС–РіСЂР°С‚Рё СЂРѕР»СЊ Сѓ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ РїРѕР±С–С‡РЅРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ Р· Р±РѕРєСѓ СЃР»СѓС…Сѓ. РЈ Р±Р°РіР°С‚СЊРѕС… РІРёРїР°РґРєР°С… С–РЅС„РѕСЂРјР°С†С–СЏ С‰РѕРґРѕ РїРѕРґР°Р»СЊС€РѕРіРѕ РјРµРґРёС‡РЅРѕРіРѕ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅРЅСЏ РІС–РґСЃСѓС‚РЅСЏ. Р’РёР·РЅР°С‡РёС‚Рё, С‡Рё С†С– СЏРІРёС‰Р° РїСЂСЏРјРѕ РїРѕРІ'СЏР·Р°РЅС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РЉР°РєСЃС–РіСЂР°, Р· РЅР°СЏРІРЅРёРјРё С„Р°РєС‚РѕСЂР°РјРё СЂРёР·РёРєСѓ РІС‚СЂР°С‚Рё СЃР»СѓС…Сѓ, Р· РєРѕРјР±С–РЅР°С†С–С”СЋ С†РёС… С„Р°РєС‚РѕСЂС–РІ С‡Рё Р· С–РЅС€РёРјРё С„Р°РєС‚РѕСЂР°РјРё, РЅРµРјРѕР¶Р»РёРІРѕ.

<u>Р—С–СЂ.</u> РўРёРјС‡Р°СЃРѕРІР° РІС‚СЂР°С‚Р° Р·РѕСЂСѓ, РїРѕС‡РµСЂРІРѕРЅС–РЅРЅСЏ РѕС‡РµР№, РїРµС‡С–РЅРЅСЏ РІ РѕС‡Р°С…, РїС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ РІРЅСѓС‚СЂС–С€РЅСЊРѕРѕС‡РЅРѕРіРѕ С‚РёСЃРєСѓ, РЅР°Р±СЂСЏРє СЃС–С‚РєС–РІРєРё, СЃСѓРґРёРЅРЅС– Р·Р°С…РІРѕСЂСЋРІР°РЅРЅСЏ СЃС–С‚РєС–РІРєРё Р°Р±Рѕ РєСЂРѕРІРѕС‚РµС‡Р°, РІС–РґС€Р°СЂСѓРІР°РЅРЅСЏ СЃРєР»РёСЃС‚РѕРіРѕ С‚С–Р»Р°.

РџС–СЃР»СЏ РІРёС…РѕРґСѓ РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РЅР° СЂРёРЅРѕРє СЂС–РґРєРѕ РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ РїСЂРѕ РІРёРїР°РґРєРё РЅРµР°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅРѕС— РїРµСЂРµРґРЅСЊРѕС— С–С€РµРјС–С‡РЅРѕС— РЅРµРІСЂРѕРїР°С‚С–С— Р·РѕСЂРѕРІРѕРіРѕ РЅРµСЂРІР°, С‰Рѕ С” РїСЂРёС‡РёРЅРѕСЋ Р·РЅРёР¶РµРЅРЅСЏ Р·РѕСЂСѓ, РІРєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё РїРѕСЃС‚С–Р№РЅСѓ РІС‚СЂР°С‚Сѓ Р·РѕСЂСѓ, СЏРєС– Р±СѓР»Рё РїРѕРІвЂ™СЏР·Р°РЅС– Сѓ С‡Р°СЃС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј С–РЅРіС–Р±С–С‚РѕСЂС–РІ Р¤Р”Р•5, РІРєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё СЃРёР»РґРµРЅР°С„С–Р». Р'Р°РіР°С‚Рѕ Р· РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, Р°Р»Рµ РЅРµ РІСЃС–, РјР°Р»Рё РЅР°СЏРІРЅС– Р°РЅР°С‚РѕРјС–С‡РЅС– Р°Р±Рѕ СЃСѓРґРёРЅРЅС– С„Р°РєС‚РѕСЂРё СЂРёР·РёРєСѓ СЂРѕР·РІРёС‚РєСѓ РЅРµР°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅРѕС— РїРµСЂРµРґРЅСЊРѕС— С–С€РµРјС–С‡РЅРѕС— РЅРµРІСЂРѕРїР°С‚С–С— Р·РѕСЂРѕРІРѕРіРѕ РЅРµСЂРІР°, РІРєР»СЋС‡Р°СЋС‡Рё (Р°Р»Рµ РЅРµРѕР±РѕРІвЂ™СЏР·РєРѕРІРѕ РѕР±РјРµР¶СѓСЋС‡РёСЃСЊ) С‚Р°РєС–: РЅРёР·СЊРєРµ СЃРїС–РІРІС–РґРЅРѕС€РµРЅРЅСЏ РґС–Р°РјРµС‚СЂР° РµРєСЃРєР°РІР°С†С–С— С‚Р° РґРёСЃРєР° Р·РѕСЂРѕРІРѕРіРѕ РЅРµСЂРІР° (Р·Р°СЃС‚С–Р№РЅРёР№ РґРёСЃРє Р·РѕСЂРѕРІРѕРіРѕ РЅРµСЂРІР°), РІС–Рє Р±С–Р»СЊС€Рµ РЅС–Р¶ 50 СЂРѕРєС–РІ, Р°СЂС‚РµСЂС–Р°Р»СЊРЅР° РіС–РїРµСЂС‚РµРЅР·С–СЏ, Р·Р°С…РІРѕСЂСЋРІР°РЅРЅСЏ РєРѕСЂРѕРЅР°СЂРЅРёС… Р°СЂС‚РµСЂС–Р№, РіС–РїРµСЂР»С–РїС–РґРµРјС–СЏ С‚Р° РїР°Р»С–РЅРЅСЏ. РЌРµРјРѕР¶Р»РёРІРѕ РІРёР·РЅР°С‡РёС‚Рё, С‡Рё С†С– СЏРІРёС‰Р° РїСЂСЏРјРѕ РїРѕРІ'СЏР·Р°РЅС– С–Р· Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРј С–РЅРіС–Р±С–С‚РѕСЂС–РІ Р¤Р”Р•5 С‡Рё Р· РЅР°СЏРІРЅРёРјРё Р°РЅР°С‚РѕРјС–С‡РЅРёРјРё Р°Р±Рѕ СЃСѓРґРёРЅРЅРёРјРё С„Р°РєС‚РѕСЂР°РјРё СЂРёР·РёРєСѓ, С‡Рё Р· РєРѕРјР±С–РЅР°С†С–С”СЋ С†РёС… РІСЃС–С… С„Р°РєС‚РѕСЂС–РІ, С‡Рё Р· С–РЅС€РёРјРё С„Р°РєС‚РѕСЂР°РјРё.

Р—РІС–С‚СѓРІР°РЅРЅСЏ РїСЂРѕ РїС–РґРѕР·СЂСЋРІР°РЅС– РїРѕР±С–С‡РЅС– СЂРµР°РєС†С–С—. Р—РІС–С‚СѓРІР°РЅРЅСЏ РїСЂРѕ РїС–РґРѕР·СЂСЋРІР°РЅС– РїРѕР±С–С‡РЅС– СЂРµР°РєС†С–С— РїС–СЃР»СЏ СЂРµС”СЃС‚СЂР°С†С–С— Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРѕРіРѕ Р·Р°СЃРѕР±Сѓ РјР°С” РІР°Р¶Р»РёРІРµ Р·РЅР°С‡РµРЅРЅСЏ. Р¦Рµ РґР°С” Р·РјРѕРіСѓ РїСЂРѕРІРѕРґРёС‚Рё Р±РµР·РїРµСЂРµСЂРІРЅРёР№ РјРѕРЅС–С‚РѕСЂРёРЅРі

CЃРїС–РІРІС–РґРЅРsРsС€РµРЅРЅРЅСЏ РjС–Р¶ РєРsСЂРёСЃС,СЋ С– СЂРёР·РёРєР°РjРё, РїРsРІЂ™СЏР·Р°РЅРёРjРё С–Р· Р·Р°СЃС,РsСЃСґРІР°РЅРЅСЏРj С†СЊРsРiРs Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРsРiРs Р·Р°СЃРsР±Сґ. Р›С–РєР°СЂСЏРj СЃР»С–Рґ Р·РІС–С,СґРІР°С,Рё РїСЂРs Р±СґРґСЊ-СЏРєС– РїС–РґРsР·СЂСЊРІР°РЅС– РїРsР±С–С‡РЅС– СЂРµР°РєС†С–С—РІС–РґРїРsРІС–РґРЅРs РґРs РІРёРjРsРi Р·Р°РєРsРЅРsРґР°РІСЃС,РІР°.

РўРµСЂРjС–РЅ РїСЂРёРґР°С,РЅРsСЃС,С–. 4 СЂРsРєРё.

РJРjРsРІРё Р·Р±РµСЂС–РіР°РЅРЅСЏ.

РќРµ РїРsС,СЂРµР±СґС” СЃРїРµС†С–Р°Р»СЊРЅРёС… СґРjРsРІ Р·Р±РµСЂС–РіР°РЅРЅСЏ.

Р—Р±РµСЂС–РіР°Рё Сґ РjС–СЃС†СЏС…, РЅРµРґРsСЃС,СґРїРЅРёС… РґР»СЏ РґС–С,РµР№.

РJРїР°РєРsРІРєР°.

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

РљР°С,РµРiРsСЂС–СЏ РІС–РґРїСґСЃСЃРєСґ.

Р—Р° СЂРµС†РµРїС,РsРj.

Р’РёСЂРsР±РЅРёРє/Р·Р°СЏРІРЅРЅРёРє.

Р¤Р°СЂРjР°С†РµРІС‡РЅРѕ Р·Р°РІРsРґ вЂћРµРћР›Р¬Р¤РћР РњРћвЂќ РЎ.Рђ./

Pharmaceutical Works вЂћPOLPHARMAвЂќ S.A.

РњС–СЃС†РµР·РЅР°С…РsРґР¶РµРЅРЅСЏ РІРёСЂРsР±РЅРёРєР° С,Р° Р°РґСЂРµСЃР° РjС–СЃС†СЏ РїСЂРsРІР°РґР¶РµРЅРЅСЏ Р№РsРiРs РґС–СЏР»СЊРЅРsСЃС,С–.

РІСґР». РµРµР»СЊРїР»РёРЅСЊСЃРєР° 19, 83-200, РЎС,Р°СЂРsРiР°СЂРґ Р“РґР°РЅСЊСЃРєРё, РµРsР»СЊС‰Р°/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.