

Р†РќРŸРŸР РЈРЉР†Р†РЇ

**РгР»СІ РјРµРгРёС†РSPsPiPs Р·Р°СЃС,РsСЃСЃРІР°РSPSCІ
Р»С-РёР°СЃСЃСЃРёРs Р·Р°СЃРsР±СЃ**

Р”РЈРґРҕРŸРŸРҕРќ^{В®}

(DUPHASTON^{В®})

РŸРёР»Р°Рґ:

РгС-СґС†Р° СґРµС†РsРІРёРSP°: РгРёРгСґРsРiРµСЃС,РµСґРs;

1 С,Р°Р±Р»РµС,РёР° РјС-СЃС,РёС,Сґ РгРёРгСґРsРiРµСЃС,РµСґРsРSCЃ 10 РјРі;

РгРsРiРsРјС-Р¶РSC- СґРµС†РsРІРёРSPё: СІРгСґРs С,Р°Р±Р»РµС,РёРё вґ“ Р»Р°РёС,РsР·Р°, РјРsРSPsРiС-РгСґР°, РiС-РiСґРsРјР»Р»РsР·Р°; РёСґРsС...РјР»Р»Сґ РёСЃРёСґСґРгР·СІРSPёРґ; РёСґРµРјРјРSC-Сґ РгС-РsРёСЃРёР РёРsР»РsС—РгРSPёРґ Р±РµРµРiРsРгРSPёРґ; РјР°РіРSC-Сґ СЃС,РµР°СґР°,B

РsР±РsР»РsРSPёР°: РјР°РёСґРsРiРsР» 400, РiС-РiСґРsРјР»Р»РsР·Р°, С,РёС,Р°РSCЃ РгС-РsРёСЃРёР (Р• 171).

Р»С-РёР°СЃСЃСЃРёР C,,РsСґРјР°. РŸР°Р±Р»РµС,РёРё, РІРёСґРёС,С- РіР»С-РІРёРsРІsСґ РsР±РsР»РsРSPёРsСґ.

РҕСЃРSPsРІSC- С,,С-Р·РёРёС...С-РјС-С†РSC- РІР»Р°СЃС,РёРІsСЃС,С-: РёСґСЃРiР»Р»Р°, РгРІsРsРiСЃРёР»Р»Р°, РІРёСґРёС,Р° РіР»С-РІРёРsРІsСґ РsР±РsР»РsРSPёРsСґ, Р±С-Р»Р°С,Р°Р±Р»РµС,РёР° Р·С- СЃРёРsСёРµРµРSPёРј РёСґР°С”Рј, Р· Р»С-РSC-С”Сґ РгР»СІ СґРsР»Р»РsРјСЃР С,Р° РјР°СґРёРiР°РSPSCІРј B«155B» Р· РsРгРSPsРiРsР Р±РsРёСЃ РіРsР±РёРгРІР° Р±РsРёРё РiС-Рг Р»С-РSC-С— РгР»СІ СґРsР»Р»РsРјСјСЃ. Р”С-Р°РјС,Сґ вґ“ 7 РјРј.

Р»С-РSC-СІ РгР»СІ СґРsР»Р»РsРјСЃР РiСґРёР·РSP°С†РµРSP° С,С-Р»РёРё РгР»СІ РіРsР»РµРёСЃРёСЃРSPSCІ РёРsРiС,Р°РSPSCІ С- РSPµ СґРsР·РгС-Р»СІС” С,Р°Р±Р»РёСЃР РSP° СґС-РІSC- РгРsР·Рё.

РґР°СґРјР°РёС,РµСґР°РіРiРµРiС,РёС†РSP° РiСґСЃРiР°. Р”РsСґРјРsРSPё СЃС,Р°РµРiРё... Р·Р»Р»Р»Р·С- РiСґРµРiР°СґР°,Рё, СІРёС- Р·Р°СЃС,РsСЃРiСЃСґСґС,Сґ РiСґРё РiР°,РsР»РsРiС-С— СЃС,Р°РµРiРsС— СЃРёСЃСЃ,РµРјРё. Р”РµСЃС,Р°РіРµРSPё. РµР�...С-РгРSC- РiСґРµРiРSP°РгС-С”РSCЃ. РґРsРг РҕРŸРІ G03D B01.

P·P°CÍ'C,PsCÍ'CrPIP°PSPSC- C,PμC...PSPsP»PsPiC-PNē P·P°PīP»C-PrPSPμPSPSCİ in vitro (LOTUS P†P†).

*PμP»C-PSC-C†PSC- PrPsCÍ'P»C-PrP¶PμPSPSCİ LOTUS P† C- LOTUS P†P†
PīC-PrC,PIPμC¶PrPēP»Pē PSPēP¶C†PμP·P°P·PSP°C†PμPSPμ.*

P"PsP»PsPIPSCr PjPμC,Cr PrPsCÍ'P»C-PrP¶PμPSCĤ БҢ" PrPsPeP°P· PSPμ PjPμPSCēPsC—
PμC,,PμPeC,PēPIPSsCÍ'C,C- PīPμC¶PsC¶P°P»CHPSPsPiPs PrPēPrC¶PsPiPμCÍ'C,PμC¶PsPSCr PI
PīPsC¶C-PIPSCİPSPSC- P· C-PSC,C¶P°PIP°PiC-PSP°P»CHPSPēPj
PjC-PeC¶PsPSC-P·PsPIP°PSPēPj PīC¶PsPiPμCÍ'C,PμC¶PsPSPsPj P· C,PsC†PePē P·PsC¶Cr
PSP°CİPIPSsCÍ'C,C- CÍ'PμC¶C†PμPIPēC... CÍ'PePsC¶PsC†PμPSCĤ Cr PīP»PsPrP° PSP° 12-PjCr
C,PēP¶PSC- PiPμCÍ'C,P°C†C-C— (10-PNē C,PēP¶PrPμPSCĤ PIP°PiC-C,PSPsCÍ'C,C-) БҢ" P±CrP»Ps
PrPsCÍ'CİPiPSCrC,Ps.

PJ PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSC-PNē PīPsPīCrP»CİC†C-C— PīP°C†C-C"PSC,C-PI C†P°CÍ'C,PsC,P°
PSP°CÍ'C,P°PSPSCİ PIP°PiC-C,PSPsCÍ'C,C-, PīC-PrC,PIPμC¶PrP¶PμPSPsC— PSP° 12-PjCr
C,PēP¶PSC- PiPμCÍ'C,P°C†C-C— (10-PNē C,PēP¶PrPμPSCĤ PIP°PiC-C,PSPsCÍ'C,C-),
CÍ'C,P°PSPsPiPēP»P° 37,6 % C- 33,1 % (LOTUS P†) C,P° 36,7 % C- 34,7 % (LOTUS II).
P C-P·PSPēC†Cİ PI C†P°CÍ'C,PsC,C- PSP°CÍ'C,P°PSPSCİ PIP°PiC-C,PSPsCÍ'C,C- PjC-P¶
PrPIPsPjP° PiC¶CrPīP°PjPē CÍ'C,P°PSPsPiPēP»P° 4,7 (95 % P"P†, -1,2; 10,6) (LOTUS P†) C,P° 2,0
(95 % P"P†, -4,0; 8,0) (LOTUS II).

PJ PIPēP±C-C¶C†C- CÍ'CrP±БҢ™ C"PeC,C-PI PrPsCÍ'P»C-PrP¶PμPSPSCİ PrP»Cİ PsC†C-PSPēPē
P· P±PμP·PīPμPePē (1029 CÍ'CrP±БҢ™ C"PeC,C-PI (LOTUS P†) C- 1030 CÍ'CrP±БҢ™ C"PeC,C-PI
(LOTUS P†P†), CİPeC- PsC,C¶PēPjP°P»Pē PīC¶PēPSP°PNēPjPSC- PsPrPSCr PrPsP·Cr
PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSPsPiPs PīC¶PμPīP°C¶P°C,Cr) PIPēPīP°PrPePē PSPμP±P°P¶P°PSPēC...
CİPIPēC%, C%Ps PIPēPSPēPeP»Pē PīC-Pr C†P°CÍ' C,PμC¶P°PiC-C— (TEAE), PīC¶Ps CİPeC-
PīPsPIC-PrPsPjP»CİP»PsCÍ'Cİ PSP°PNēC†P°CÍ'C,C-CēPμ, P±CrP»Pē C-PrPμPSC,PēC†PSPēPjPē PI
PsP±PsC... PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSPēC... PiC¶CrPīP°C....

PJ P·PIБҢ™ CİP·PeCr P· C...P°C¶P°PeC,PμC¶PsPj PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSPsPiPs
PīPsPeP°P·P°PSPSCİ C,P° PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSPsC— PīPsPīCrP»CİC†C-C—
PīP°C†C-C"PSC,C-PI PīPμPIPSP° PeC-P»CHPeC-CÍ'C,CH C¶P°PSPSC-C...
P°P±PsC¶C,C-PI/PIPēPePēPrPSC-PI C" PsC†C-PeCrPIP°PSPsCĤ, PsCÍ'PsP±P»PēPIPs PrPs 12-PiPs
C,PēP¶PSCİ PiPμCÍ'C,P°C†C-C— (10-PiPs C,PēP¶PSCİ PIP°PiC-C,PSPsCÍ'C,C-),
PsCÍ'PeC-P»CHPePē PīC¶PsPiPSPsP·PsPIP°PSPēPNē PīPsPeP°P·PSPēPe C†P°CÍ'C,PsC,Pē
PSP°CÍ'C,P°PSPSCİ PIP°PiC-C,PSPsCÍ'C,C- Cr C†PμPNē PīPμC¶C-PsPr CÍ'C,P°PSPsPiPēC,CH
P±P»PēP·CHPePs 35 %.

PμC¶PsC,,C-P»CH P±PμP·PīPμPePē, C%Ps CÍ'PīPsCÍ'C,PμC¶C-PiP°PICÍ'Cİ PI PsP±PsC...
PrPsCÍ'P»C-PrP¶PμPSPSCİC... LOTUS, PIC-PrPīPsPIC-PrP°PI PsC†C-PeCrPIP°PSPsPjCr,
PIC¶P°C...PsPICrCĤC†Pē PICÍ'C,P°PSPsPiP»PμPSPēPNē PīC¶PsC,,C-P»CH P±PμP·PīPμPePē
PrPēPrC¶PsPiPμCÍ'C,PμC¶PsPSCr, P° C,P°PePsP¶ PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSCr
PīPsPīCrP»CİC†C-CĤ PīP°C†C-C"PSC,C-PI C- PrPsCÍ'P»C-PrP¶CÍ'PIP°PSPμ PīPsPeP°P·P°PSPSCİ.

PαP°C¶PjP°PePsPeC-PSPμC,PēPeP°.

PḥP±CÍ'PsC¶P±C†C-Cİ

PμC-CÍ'P»Cİ PīPμC¶PsC¶P°P»CHPSPsPiPs PīC¶PēPNēPsPjCr PrPēPrC¶PsPiPμCÍ'C,PμC¶PsPSCr
Cr C,,PsC¶PjC- C,P°P±P»PμC,PsPe, PIPeC¶PēC,PēC... PīP»C-PIPePsPiPsCĤ
PsP±PsP»PsPSPePsCĤ, PIC-PS CēPIPēPrPePs P°P±CÍ'PsC¶P±CrC"C,CHCÍ'Cİ.

РѢР°РєСІРѢРјР°Р»СѢРРСС- РєРєРРСС†РµРРСС,СѢР°С†С-С— СІ РїР»Р°Р·РјС- (С_{max})
Р±Р»Р»РєР·СѢРєРєРє 3,2 РРРі/РјР» РРР»СІ РІРѢС...С-РРРРРСС— СѢРµС†РєРРІРѢРРРє
РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС С,Р° 57 РРРі/РјР» РРР»СІ Р№РєРРіРє Р°РєС,РєРІРРРРРєРРє
РјРµС,Р°Р±РєР»С-С,СІ 20-Р°Р»СѢС,,Р°-РРРєРРіС-РРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС
(Р"Р"Р") РРРєСІСІРіРіР°Р°С,СѢСІСІ С†РµСѢРµР 0,5ѢѢ"1,5 РіРєРРРєРРРє РіС-СІР»СІ
РіСѢРРєР№РєРјСІС. Р—Р°РіР°Р»»СѢРРР° РµРєСІРіРіРєР·РєС†С-СІ СѢРµС†РєРРІРѢРРє СІ С†Р°СІС-
(AUC) СІС,Р°РРРРРІРѢС,СѢ Р±Р»Р»Р»РєРєРє 9,1 С- 220 РРРі.РіРєРР/РјР» РРР»СІ
РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС С- Р"Р"Р" РІС-РРРіРєРІС-РРРРР.

РµС-СІР»СІ РіСѢРРєР№РєРјСІС РєРРРРРРСѢР°Р·РєРІРС— РРРРР·Рє С—Р¶Р° Р·Р°С,СѢРєРјСІС
РРРєСІСІРіРіРІРРРµРРРРРР РіС-РєР° РєРєРРСС†РµРРСС,СѢР°С†С-С—
РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС СІ РїР»Р°Р·РјС- РіСѢРРєР±Р»Р»РРРР РРР° 1 РіРєРРРРРРРРРР,
С%Рє РіСѢРРєР·РІРРРРРє,СѢ РРР Р·РРРРР¶РµРРРРР РіС-РєРєРІРС—
РєРРРРРРРРРР,СѢР°С†С-С— РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС СІ РїР»Р°Р·РјС-
РіСѢРРєР±Р»Р»РРР РРР° 20 %, РРР РІРіР»Р»РІРР»РРРРРРРРР РРР° СІС,СІРіС-РРРР
РµРєСІРіРіРєР·РєС†С-С— РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС С- Р"Р"Р".

РŸРіРєСІС,РµСѢРµР¶РіРІР°РІР°РРРРР РІРіР»Р»РРІ РєРРРРРРРРРРРРР РіСѢРРєР№РєРјСІС
С—Р¶С- РРР° РіС-РєРєРІС РєРєРРСС†РµРРРР,СѢР°С†С-СѢ РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС РІ
РїР»Р°Р·РјС- РІРІР°Р¶Р°С"С,СѢСІСІ РєР»С-РРРРРРРРР РРРµР·РРРРРРРРРРРРР РѢРј. РѢС,Р¶РµРµ,
Р"СІС,,Р°СІС,РєРРР®, С,Р°Р±Р»Р»РµС,РєРє, РІРєСѢРєС,С- РіР»С-РІРєРРІРРРР
РєР±РєР»Р»РРРРРРРР, РјРєРР¶РРРР РіСѢРРєР№РјР°С,Рє РРРµР·РРР»РµР¶РРРРР РІС-РР
РіСѢРРєР№РєРјСІС С—Р¶С-.

Р РєР·РіРєРРС-Р»

РµС-СІР»СІ РіРµСѢРРєРРР»СѢРРРРР РіСѢРРєР№РєРјСІС РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС
РІРѢРРРєРРєР№ РєР±ѢѢ С"Рј СѢРР·РіРєРРС-Р»СІ С" Р·РРРРРРРРРРР С- СІС,Р°РРРРРІРѢС,СѢ
РіСѢРРєР±Р»Р»РР РРР° РРР. Р'С-Р»СѢСРµРµ 90 % РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС С,Р°
Р"Р"Р" Р·РІѢѢ СІР·СІС"С,СѢСІСІ Р· Р±С-Р»РєР°Рј РіР»Р»РР РїР»Р°Р·РјРє.

РѢРµС,Р°Р±РєР»С-Р·Рј

РµС-СІР»СІ РіРµСѢРРєРРР»СѢРРРРР Р·Р°СІС,РєСІСІРІР°РРРРР РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС СєРІРѢРРРєРє РјРµС,Р°Р±РєР»С-Р·СІС"С,СѢСІСІ РРР Р"Р"Р".
РѢРРРРРРРРР,СѢР°С†С-СІ РіРєР»Р»РІРРРРР Р°РєС,РєРІРРРРРР РјРµС,Р°Р±РєР»С-С,СІ
Р"Р"Р" РРРєСІСІРіРіР°Р°С РіС-РєР° С†РµСѢРµР С,РєР№ СІР°РјРєР№ РіСѢРРєРјС-Р¶РєРє С†Р°СІСІ,
С%Рє С- РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРР. РѢРРРРРРРРР,СѢР°С†С-СІ СІ РїР»Р°Р·РјС- Р"Р"Р"
Р·РРРРРРР РІРѢС%, РРР-Р¶ РІРѢС...С-РРРРРРР— СѢРµС†РєРРІРѢРРє.
РŸРіС-РІРІС-РРРРРРРРРРРРР АUC С- С_{max} Р"Р"Р" РРР АUC С- С_{max}
РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС СІС,Р°РРРРРІР»СІС,СѢ Р±Р»Р»Р»РєРєРє 25 С- 20
РІС-РРРіРєРІС-РРРРР. РŸРµСѢРµРРРРРРРРР РєС-РРРРРРР РіРµСѢРРєРРРРРРРРР
РРР°РіС-РІРІРѢРІРµРµРРРРРРРРРРР СІРє РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС, С,Р°Рє С- Р"Р"Р"
СІС,Р°РРРРРІРѢС,СѢ Р±Р»Р»Р»Р»РєРєРє 15 РіРєРРРРРР. Р—Р°РіР°Р»»СѢРРРРРР
РІР»Р°СІС,РєРІС-СІС,СѢ РІСІС-С... С...Р°СѢР°РєС,РµСѢРРРРРРР... РјРµС,Р°Р±РєР»С-С-С-РІ С"
Р·Р±РµРµРµРµРРРРРРРРРРРРР СІС,СѢСІРєС,СІСѢ 4,6-РРР-С"РРРРР РІРѢС...С-РРРРРРР—
СѢРµС†РєРРІРѢРРє С- РІС-РРРРРРР,РРР-СІС,СѢ 17-Р°Р»СѢС,,Р°-
РіС-РРСѢРРєРІРѢР»СѢРІР°РРРРРРРРРРР РІС-РРРРРРР,РРР-СІС,СѢ СІ
РРРєРРСѢРРєРРіРµСІС,РµСѢРРєРРСС РµСІС,СѢРРєРРіРµСІСРРРРРРРРР Р,Р° Р°РРРРРРРРРРРРРРРРРР
РµС,,РµРєС,С-РІ.

РРєРІРµРРРРРРРРРРР

РμCḡPsC, PëPīPsPeP°P·P°PSPSCḡ.

- PḡPμPrC-P°PiPSPsCḡC, PsPIP°PSP° PIP°PiC-PSP°P»CHḡPSP° PeCḡPsPIPsC, PμC‡P°;
- PSP°CḡPIPSC- CḡPμCḡPNḡPsP·PSC- P·P°C...PIPsCḡCḡPIP°PSPSCḡ PīPμC‡C-PSPePë P°P±Ps PSP°CḡPIPSC-CḡC, CHḡ CḡPμCḡPNḡPsP·PSPëC... P·P°C...PIPsCḡCḡPIP°PSCḡ PīPμC‡C-PSPePë Cḡ PjPëPSCḡP»PsPjCḡ, CḡPeC%Ps PīPsPeP°P·PSPëPePë C,,CḡPSPeC‡C-C— PīPμC‡C-PSPePë PSPμ PSPsCḡPjP°P»C-P·CḡPIP°P»PëCḡCḡ;
- CḡP»C-Pr PICḡP°C...PsPICḡPIP°C, Pë PīCḡPsC, PëPīPsPeP°P·P°PSPSCḡ PrP»Cḡ PμCḡC, CḡPsPiPμPSC-PI, CḡPeC%Ps C—C... P·P°CḡC, PsCḡPsPICḡPIP°C, Pë Cḡ PePsPjP±C-PSP°C‡C-C— P· PīCḡPsPiPμCḡC, P°PiPμPSP°PjPë, C, P°PePëPjPë CḡPe PrPëPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPS;
- PICḡC, P°PSPsPIP»PμPSP° PiC-PīPμCḡC‡CḡC, P»PëPIC-CḡC, CHḡ PrPs P°PeC, PëPIPSPsC— CḡPμC‡PsPIPëPSPë P°P±Ps PrPs P±CḡPrCHḡ-CḡPePsPiPs C-PSC€PsPiPs PePsPjPīPsPSPμPSC, P° PīCḡPμPīP°CḡP°C, Cḡ;
- PICḡC, P°PSPsPIP»PμPSC- P°P±Ps PīC-PrPsP·CḡCḡPIP°PSC- PīCḡPsPiPμCḡC, P°PiPμPSP·P°P»PμPḡPSC- PSPsPIPsCḡC, PIPsCḡPμPSPSCḡ (PSP°PīCḡPëPeP»P°Pr PjPμPSC-PSPiC-PsPjP°).

P>C-PeCḡPIP°PSPSCḡ P· PjPμC, PsCḡ PīC-PrC, CḡPëPjPePë P»CḡC, PμC—PSPsPIPsC— C,,P°P·Pë PīCḡPë P·P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSC- PrPsPīPsPjC-PḡPSPëC... CḡPμPīCḡPsPrCḡPeC, PëPIPSPëC... C, PμC...PSPsP»PsPiC-PNḡ (P°P Pḡ) CḡP»C-Pr PīCḡPëPīPëPSPëC, Pë, CḡPeC%Ps PrC-P°PiPSPsCḡC, PsPIP°PSPëPNḡ P°P±PsCḡC,/PIPëPePëPrPμPSCḡ.

P°P·P°C°PjPsPrC-Cḡ P· C-PSC€PëPjPë P»C-PeP°CḡCḡCHḡPePëPjPë P·P°CḡPsP±P°PjPë C, P° C-PSC€C- PIPëPrPë PIP·P°C°PjPsPrC-PNḡ.

P°P°PSC- PrPsCḡP»C-PrPḡPμPSCḡ C-n vitro CḡPIC-PrC‡P°C, CHḡ, C%Ps PsCḡPSPsPIPSPëPNḡ C€P»CḡC... PjPμC, P°P±PsP»C-P·PjCḡ, P·P°PIPrCḡPePë CḡPePsPjCḡ CḡC, PIPsCḡCḡC°C, CHḡCḡCḡ PīPsP»PsPIPSPëPNḡ C,,P°CḡPjP°PePsP»PsPiC-C‡PSPs P°PeC, PëPIPSPëPNḡ PjPμC, P°P±PsP»C-C, 20α-PrPëPiC-PrCḡPsPrPëPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPS (P°P°P), PeP°C, P°P»C-P·CḡC°C, CHḡCḡCḡ P°P»CHḡPrPsPePμC, PsCḡPμPrCḡPeC, P°P·PsCḡ 1Pḡ (AKR 1C) Cḡ C‡PëC, PsP·PsP»C- P»CḡPrPëPSPë. PḡP°CḡC-PIPSC- C-P· C‡PëC, PsP·PsP»CHḡPSPëPj PjPμC, P°P±PsP»C-P·PjPsPj PjPμC, P°P±PsP»C-C‡PSC- PīPμCḡPμC, PIPsCḡPμPSPSCḡ P·PrC-PNḡCḡPSCḡCḡC, CHḡCḡCḡ C-P·PsC,,PμCḡPjPμPSC, P°PjPë C‡PëC, PsC...CḡPsPjCḡ P 450 (CYP), PjP°PNḡPḡPμ PIPëPSCḡC, PePsPIPs C-P·PsC,,PμCḡPjPμPSC, PsPj CYP3Pḡ4, C%Ps CḡPīCḡPëC‡PëPSCḡC° CḡC, PIPsCḡPμPSPSCḡ PrPμPeC-P»CHḡPePsC... PSPμP·PSP°C‡PSPëC... PjPμC, P°P±PsP»C-C, C-PI. P°PsP»PsPIPSPëPNḡ P°PeC, PëPIPSPëPNḡ PjPμC, P°P±PsP»C-C, P°P°P° C° CḡCḡP±CḡC, CḡP°C, PsPj PrP»Cḡ PjPμC, P°P±PsP»C-C‡PSPsPiPs PīPμCḡPμC, PIPsCḡPμPSPSCḡ P·P° PrPsPīPsPjPsPiPsCḡ CYP3Pḡ4. PḡPsPjCḡ PjPμC, P°P±PsP»C-P·Pj PrPëPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPSCḡ C- P°P°P° PjPsPḡPμ PīCḡPëCḡPePsCḡCḡPIP°C, PëCḡCḡ PīCḡPë PsPrPSPsC‡P°CḡPSPsPjCḡ PīCḡPëPNḡPsPjC- CḡPμC‡PsPIPëPS, C%Ps C-PSPrCḡPeCḡCḡC, CHḡ C,,PμCḡPjPμPSC, Pë C‡PëC, PsC...CḡPsPjCḡ P 450, C, P°PePëC... CḡPe P°PSC, PëPePsPSPiCḡP»CHḡCḡP°PSC, Pë (PSP°PīCḡPëPeP»P°Pr C,,PμPSPsP±P°CḡP±C-C, P°P», C,,PμPSC-C, PsC—PS, PeP°CḡP±P°PjP°P·PμPiC-PS),

$P^{\circ}PsCl^{\circ}P \gg C-PrP \parallel P_{\mu}PSPSC \parallel C-n \text{ vitro } PiPsPeP^{\circ}P \cdot P^{\circ}P \gg P\ddot{e}$, $C_{\%}Ps \text{ } PrP\ddot{e}PrC\ddot{T}PsPiP_{\mu}Cl^{\circ}C, P_{\mu}C\ddot{T}PsPS$
 $C, P^{\circ} P^{\circ} P^{\circ} P^{\circ} C^{\circ} \text{ } Cr \text{ } PeP \gg C-PS C-C\ddagger PSPs \text{ } P \cdot PSP^{\circ}C\ddagger CrC_{\%}P\ddot{e}C \dots PePsPSC\ddagger P_{\mu}PSC, C\ddot{T}P^{\circ}C\ddagger C-C \parallel C \dots PSP_{\mu}$
 $PiC\ddot{T}P\ddot{e}PiPSC-C\ddagger CrC\ddot{T}C, CH \text{ } C, P^{\circ} PSP_{\mu} \text{ } C-PSPrC^{\circ}rPeC^{\circ}rC\ddot{T}C, CH \text{ } C, P_{\mu}C\ddot{T}PjP_{\mu}PSC, P\ddot{e}$
 $C\ddagger P\ddot{e}C, PsC \dots C\ddot{T}PsPjCr \text{ } P \text{ } 450, C_{\%}Ps \text{ } P \pm P_{\mu}C\ddot{T}CrC, CH \text{ } CrC\ddagger P^{\circ}Cl^{\circ}C, CH \text{ } Cr \text{ } PjP_{\mu}C, P^{\circ}P \pm PsP \gg C-P \cdot PjC-$
 $P \gg C-PeP^{\circ}C\ddot{T}Cl^{\circ}CHPeP\ddot{e}C \dots PiC\ddot{T}P_{\mu}PiP^{\circ}C\ddot{T}P^{\circ}C, C-PI.$

- P·PSP°C±PSPu PiC-PrPIPëC%PuPSPSCII P°CFC,PuCFC-P°P»CHbPSPsPiPs C,PëCÍPeCrí;

- PīPsCĹPIP° PIPμPSPsP·PSPsC— C,CĤPsPjP±PsPμPjP±PsP»C—C—.

PJ CĤP°P·C— P·PIPëC±PSPsPiPs P°P±Ps P·P°PiCĤPsP·P»PëPIPsPiPs PIPëPePëPrPSCĹ
PSPμPsP±C...C—PrPSPs PIPëP·PSP°C±PëC,Pë C— PīPμCĤPμPIC—CĤCĹC,Pë PiC—Pr C±P°CĹ
P»C—PeCřPIP°PSPSCĹ P¶PëC,C,C”P·PrP°C,PSC—CĹC,CH PīP»PsPrP°, C%PsP±
PīPμCĤPμPePsPSP°C,PëCĹCĹ, C%Ps PIP°PiC—C,PSC—CĹC,CH C,CĤPëPIP°C” C— PμPjP±CĤC—PsPS
P¶PëPIPëPN.

PŸC,P°PSPë, C%Ps PīPsC,CĤPμP±CřCĤC,CH PSP°PiP»CĹPrCř

P’C—PrPsPjPs, C%Ps PSP° PSP°CĹC,CřPīPSC— CĤC—PrPeC—CĹPSC— CĹC,P°PSPë PjPsP¶CřC,CH
PIPīP»PëPIP°C,Pë CĹC,P°C,PμPIC— PiPsCĤPjPsPSPë, C— C,PsPjCř PiC—Pr C±P°CĹ
PIP°PiC—C,PSPsCĹC,C— P°P±Ps PīCĤPë P·P°CĹC,PscĹCřPIP°PSPSC— CĹC,P°C,PμPIPëC...
PiPsCĤPjPsPSC—PI PjPsP¶Pμ P·bĤ™ CĹPIPëC,PëCĹCĹ P°P±Ps PīPsPiC—CĤCëPëC,PëCĹCĹ:
C...PsP»PμCĹC,P°C,PëC±PSP° P¶PsPIC,CĹPSPëC†CĹ, PiPμCĤPīPμCĹ PIP°PiC—C,PSPëC...,
C,CĹP¶PePëPN CĹPIPμCĤP±C—P¶, PsC,PscĹPeP»PμCĤPsP·, PīPsCĤC,,C—CĤC—CĹ,
PrPμPiCĤPμCĹC—CĹ C,P° P°PSPsPjP°P»CHPSC— PīPsPeP°P·PSPëPePë C,,CřPSPëC†C—C—
PīPμC±C—PSPëPë, CĹPīCĤPëC±PëPSPμPSC— PiPsCĹC,CĤPëPj P°P±Ps C...CĤPsPSC—C±PSPëPj
PīPμC±C—PSPëPsPIPëPj P·P°C...PIPsCĤCĤPIP°PSPSCĹPj. PīPeC%Ps P±CřPrCH—CĹPePëPN C—P·
C†PëC... CĹC,P°PSC—PI PīCĤPëCĹCřC,PSC—PN P°P±Ps P·bĤ™ CĹPIP»CĹPICĹCĹ CĤP°PSC—CëPμ,
C,P°/P°P±Ps PīPsPiC—CĤCëCřPIP°PICĹCĹ Cř PīPμCĤC—PsPr PIP°PiC—C,PSPsCĹC,C— P°P±Ps
PīPsPīPμCĤPμPrPSCĤPsPiPs P»C—PeCřPIP°PSPSCĹ PiPsCĤPjPsPSP°PjPë, PīP°C†C—C”PSC,
PīPsPIPëPSPμPS P·PSP°C...PsPrPëC,PëCĹCĹ PiC—Pr CĤPμC,PμP»CHPSPëPj PSP°PiP»CĹPrPsPj.
PķPμPsP±C...C—PrPSPs PICĤP°C...PsPICřPIP°C,Pë, C%Ps C†C— CĹC,P°PSPë PjPsP¶CřC,CH
CĤPμC†PëPrPëPICřPIP°C,Pë P°P±Ps PīPsPiC—CĤCëPëC,PëCĹCĹ PiC—Pr C±P°CĹ C,PμCĤP°PiC—C—
PrPëPrCĤPsPiPμCĹC,PμCĤPsPSPsPj, C,PsPjCř CĹP»C—Pr CĤPsP·PiP»CĹPSCřC,Pë
PīCĤPëPīPëPSPμPSPSCĹ C,PμCĤP°PiC—C— Cř C,P°PePëC... PIPëPīP°PrPeP°C....

PμP°C†C—C”PSC,PeP°Pj P· PrPμPiCĤPμCĹC—C”CĤ PI P°PSP°PjPSPμP·C— CĹP»C—Pr
P·PSP°C...PsPrPëC,PëCĹCĹ PiC—Pr CĤPμC,PμP»CHPSPëPj PSP°PiP»CĹPrPsPj. PīPeC%Ps
C,CĹP¶PeP° PrPμPiCĤPμCĹC—CĹ CĤPμC†PëPrPëPICřC”, P»C—PeCřPIP°PSPSCĹ
PrPëPrCĤPsPiPμCĹC,PμCĤPsPSPsPj CĹP»C—Pr PīCĤPëPīPëPSPëC,Pë.

PķP°CĹC,CřPīPSC— P·P°CĹC,PμCĤPμP¶PμPSPSCĹ CĹC,PscĹCřCĤC,CHCĹCĹ
P·P°CĹC,PscĹCřPIP°PSPSCĹ PīCĤPμPīP°CĤP°C,Cř P”CřC,,P°CĹC,PsPS^{B®} P·P°
PīPsPeP°P·P°PSPSCĹPj B<PrP>CĹ PīPsPīPμCĤPμPrP¶PμPSPSCĹ
PiC—PīPμCĤPīP»P°P·C—C— PμPSPPrPsPjPμC,CĤC—CĹ Cř PīPμCĤC—PsPr
PjPμPSPsPīP°CřP·PëB»

P”PëPI. C,P°PePsP¶ P·P°CĹC,PμCĤPμP¶PμPSPSCĹ PI C—PSCĹC,CĤCřPeC†C—CĹC... PrP»CĹ
PjPμPrPëC±PSPsPiPs P·P°CĹC,PscĹCřPIP°PSPSCĹ PīCĤPμPīP°CĤP°C,C—PI
PμCĹC,CĤPsPiPμPSC—PI.

P”P»CĹ P»C—PeCřPIP°PSPSCĹ PīPsCĹC,PjPμPSPsPīP°CřP·P°P»CHPSPëC... CĹPëPjPiC,PsPjC—PI
P·P°PjC—CĹPSCř PiPsCĤPjPsPSP°P»CHPSCř C,PμCĤP°PiC—CĤ CĹP»C—Pr
P·P°CĹC,PscĹPsPICřPIP°C,Pë PIPëPSCĹC,PePsPIPs Cř PIPëPīP°PrPeP°C..., PePsP»Pë
CĹPëPjPiC,PsPjPë PSPμPiP°C,PëPIPSPs PIPīP»PëPIP°CĤC,CH PSP° CĹPeC—CĹC,CH P¶PëC,C,CĹ.
P’ CřCĹC—C... PIPëPīP°PrPeP°C... PSPμPsP±C...C—PrPSPs CĤPμC,PμP»CHPSPs
Psc†C—PSCĤPIP°C,Pë PePsCĤPëCĹC,CH C,P° CĤPëP·PëPe P·P°PjC—CĹPSPsC—
PiPsCĤPjPsPSP°P»CHPSPsC— C,PμCĤP°PiC—C— PSPμ PjPμPSCëPμ PsPrPSPsPiPs CĤP°P·Cř PSP°
CĤC—Pe. P—P°PjC—CĹPSCř PiPsCĤPjPsPSP°P»CHPSCř C,PμCĤP°PiC—CĤ CĹP»C—Pr
PīCĤPsPrPsPIP¶CřPIP°C,Pë P»PëCëPμ PI C,PsPjCř PIPëPīP°PrPeCř, CĹPeC%Ps PePsCĤPëCĹC,CH

P·P°PīPsP±C-PiC,Pē PSP°PrPjC-CḡPSPsPjCṛ CḡPēP·PēPeCṛ, P°CḡPsC†C-PN₂PsPIP°PSPsPjCṛ C-P·
P·P°PjC-CḡPSPsCḡ PiPsCḡPjPsPSP°P»CHbPSPsCḡ C,PμCḡP°PīC-C”Cḡ P»PēCēPμ
PμCḡC,CḡPsPiPμPSP°PjPē.

PμCḡPsCḡPēPIPS- PeCḡPsPIPsC,PμC†C- C,P° PeCḡPsPIbḡ™ CḡPSPēCḡC,C-
PIPēPrC-P»PμPSPSCḡ PjPsPḡCṛC,CHb PIPēPSPēPeP°C,Pē PīCḡPsC,CḡPiPsPj PīPμCḡCēPēC...
PjC-CḡCḡC†C-PI P»C-PeCṛPIP°PSPSCḡ. PīPeC%Ps PīCḡPsCḡPēPIPS- PeCḡPsPIPsC,PμC†C-
P°P±Ps PeCḡPsPIbḡ™ CḡPSP- PIPēPrC-P»PμPSPSCḡ PIPēPSPēPeP°CḡC,CHb PīC-CḡP»Cḡ
PīCḡPēP·PSP°C†PμPSPSCḡ C,PμCḡP°PīC-C— PīCḡPsC,CḡPiPsPj PrPμCḡPePsPiPs C†P°CḡCṛ,
P°P±Ps CḡPeC%Ps PIPsPSPē C,CḡPēPIP°CḡC,CHb C- PīC-CḡP»Cḡ P·P°PeC-PSC†PμPSPSCḡ
P»C-PeCṛPIP°PSPSCḡ, PīPsPeP°P·P°PSPμ PīPsPrP°P»CHbCēPμ PsP±CḡC,PμPḡPμPSPSCḡ. PḡPμ
PjPsPḡPμ PsP·PSP°C†P°C,Pē, C%Ps PSPμPsP±C...C-PrPSPs PīCḡPsPIPμCḡC,Pē P±C-PsPīCḡC-Cḡ
PμPSPPrPsPjPμC,CḡC-Cḡ, C%PsP± PIPēPeP»CḡC†PēC,Pē P·P»PsCḡPeC-CḡPSC-CḡC,CHb.

P P°Pe PjPsP»PsC†PSPsC— P·P°P»PsP·Pē

PjCḡC- PSP°CḡPIPS- PrP°PSC- PIPeP°P·CṛCḡC,CHb PSP° PīC-PrPIPēC%PμPSPēPN₂ CḡPēP·PēPe
CḡP°PeCṛ PjPsP»PsC†PSPsC— P·P°P»PsP·Pē Cṛ PḡC-PSPsPe, CḡPeC- PīCḡPēPN₂PjP°CḡC,CHb
PePsPjP±C-PSPsPIP°PSCṛ PμCḡC,CḡPsPiPμPS-PīCḡPsPiPμCḡC,P°PiPμPSPsPICṛ C,PμCḡP°PīC-Cḡ
P°P±Ps P·P°PjC-CḡPSCṛ PiPsCḡPjPsPSP°P»CHbPSCṛ C,PμCḡP°PīC-Cḡ P»PēCēPμ
PμCḡC,CḡPsPiPμPSP°PjPē. PḡPμPN₂ CḡPēP·PēPe P·P°P»PμPḡPēC,CHb PIC-Pr
C,CḡPēPIP°P»PsCḡC,C- P·P°CḡC,PsCḡCṛPIP°PSPSCḡ P·P°PjC-CḡPSPsC—
PiPsCḡPjPsPSP°P»CHbPSPsC— C,PμCḡP°PīC-C—.

PμPsPjP±C-PSPsPIP°PSP° PμCḡC,CḡPsPiPμPS-PīCḡPsPiPμCḡC,P°PiPμPSPsPIP° C,PμCḡP°PīC-Cḡ:
CḡP°PSPPrPsPjC-P·PsPIP°PSPμ PīP»P°C†PμP±Ps-PePsPSC,CḡPsP»CHbPsPIP°PSPμ
PrPsCḡP»C-PrPḡPμPSPSCḡ Womenbḡ™s Health Initiative (WHI) C,P° PjPμC,P°P°PSP°P»C-P·
PīCḡPsCḡPīPμPeC,PēPIPSPēC... PμPīC-PrPμPjC-PsP»PsPiC-C†PSPēC... PrPsCḡP»C-PrPḡPμPSCḡ
PīPsPeP°P·P°P»Pē PīC-PrPIPēC%PμPSPēPN₂ CḡPēP·PēPe CḡP°PeCṛ PjPsP»PsC†PSPsC—
P·P°P»PsP·Pē Cṛ PḡC-PSPsPe, CḡPeC- PīCḡPēPN₂PjP°CḡC,CHb PμCḡC,CḡPsPiPμPS-
PīCḡPsPiPμCḡC,P°PiPμPSPsPICṛ P·P°PjC-CḡPSCṛ PiPsCḡPjPsPSP°P»CHbPSCṛ C,PμCḡP°PīC-Cḡ,
C%Ps PīCḡPsCḡPIP»CḡC”C,CHbCḡCḡ PīCḡPēP±P»PēP·PSPs C†PμCḡPμP· 3 (PIC-Pr 1 PrPs 4)
CḡPsPePē. P PμP·CṛP»CHbC,P°C,Pē CēPēCḡPsPePsPiPs PjPμC,P°P°PSP°P»C-P·Cṛ
PīPsPeP°P·P°P»Pē, C%Ps PīC-CḡP»Cḡ PīCḡPēPīPēPSPμPSPSCḡ P»C-PeCṛPIP°PSPSCḡ C†PμPN₂
PīC-PrPIPēC%PμPSPēPN₂ CḡPēP·PēPe P·PjPμPSCēCṛC”C,CHbCḡCḡ P· C†P°CḡPsPj C- C%Ps
C†P°Cḡ, PSPμPsP±C...C-PrPSPēPN₂ PrP»Cḡ PīPsPIPμCḡPSPμPSPSCḡ PrPs P±P°P·PsPIPsPiPs
CḡC-PIPSḡ CḡPēP·PēPeCṛ, P·P°P»PμPḡPēC,CHb PIC-Pr C,CḡPēPIP°P»PsCḡC,C-
PīPsPīPμCḡPμPrPSCḡPsPiPs P·P°CḡC,PsCḡCṛPIP°PSPSCḡ P·P°PjC-CḡPSPsC—
PiPsCḡPjPsPSP°P»CHbPSPsC— C,PμCḡP°PīC-C—. PīPeC%Ps C,P°PeP° C,PμCḡP°PīC-Cḡ
C,CḡPēPIP°P»P° PIPīCḡPsPrPsPIPḡ P±C-P»CHbCē PSC-Pḡ 5 CḡPsPeC-PI, C†PμPN₂ CḡPēP·PēPe
PjPsPḡPμ C-CḡPSCṛPIP°C,Pē PīCḡPsC,CḡPiPsPj 10 CḡPsPeC-PI P°P±Ps P±C-P»CHbCēPμ.

P—P°PjC-CḡPSP° PiPsCḡPjPsPSP°P»CHbPSP° C,PμCḡP°PīC-Cḡ, P·PsPeCḡPμPjP°
PμCḡC,CḡPsPiPμPS-PīCḡPsPiPμCḡC,P°PiPμPSPsPIP° PePsPjP±C-PSPsPIP°PSP° C,PμCḡP°PīC-Cḡ,
PīC-PrPIPēC%CṛC” C%C-P»CHbPSC-CḡC,CHb PjP°PjPsPiCḡP°C,,C-C†PSPēC...
P·PsP±CḡP°PḡPμPSCḡ, C%Ps PjPsPḡPμ PSPμPiP°C,PēPIPSs PIPiP»PēPSCṛC,Pē PSP°
CḡP°PrC-PsP»PsPiC-C†PSPμ PIPēCḡPIP»PμPSPSCḡ CḡP°PeCṛ PjPsP»PsC†PSPsC—
P·P°P»PsP·Pē.B

P P°Pe CḡC”C†PSPēPeC-PI

P P°Pe CḡC”C†PSPēPeC-PI PIPēPSPēPeP°C” P·PSP°C†PSPs CḡC-PrCēPμ P·P° CḡP°Pe

PjPsP»PsC‡PSPsC— P·P°P»PsP·Pë. P·PïC-PrPµPjC-PsP»PsPiC-C‡PSC- PrP°PSC-,
PsC,ÇĤPëPjP°PSC- PI ÇĤPµP·CrP»CHC,P°C,C- CëPëÇĤPsPePsPiPs PjPµC,P°P°PSP°P»C-P·Cr,
PiPsPeP°P·P°P»Pë PrPµC%Ps PiC-PrPIPëC%PµPSPëPNë ÇĤPëP·PëPe Cr P¶C-PSPsPe, C¶PeC-
P·P°CĴC,PsCĴPsPICrÇĤC,CH PjPsPSPsC,PµÇĤP°PiC-ÇĤ PµCĴC,ÇĤPsPiPµPSPsPj P°P±Ps
PePsPjP±C-PSP°C†C-ÇĤ PµCĴC,ÇĤPsPiPµPSCr P· PiCĤPsPiPµCĴC,P°PiPµPSPsPj C¶Pe
P·P°PjC-CĴPSCr PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSCr C,PµÇĤP°PiC-ÇĤ; C†PµPNë ÇĤPëP·PëPe
PiCĤPsC¶PIP»C¶C”C,CHCĴC¶ PiCĤPsC,C¶PiPsPj 5 ÇĤPsPeC-PI P·P°CĴC,PsCĴCrPIP°PSPSC¶
C,P° P·PjPµPSCëCfC”C,CHCĴC¶ P· C†P°CĴPsPj PiC-CĴP»C¶ PiCĤPëPiPëPSPµPSPSC¶
C,PµÇĤP°PiC-C—. P”PµC¶PeC- C-PSCëC- PrPsCĴP»C-PrP¶PµPSPSC¶, Cr C,PsPjCr C†PëCĴP»C-
WHI, PiPsPeP°P·P°P»Pë, C%Ps P·P°CĴC,PsCĴCrPIP°PSPSC¶ PePsPjP±C-PSPsPIP°PSPsC—
P·P°PjC-CĴPSPsC— PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSPsC— C,PµÇĤP°PiC-C— PjPsP¶Pµ P±CrC,Pë
PiPsPiBĤ™ C¶P·P°PSPµ P· C,P°PePëPj CĴP°PjPëPj P°P±Ps PrPµC%Ps PSPëP¶C†PëPj
ÇĤPëP·PëPePsPj (PrPëPI. B«PµPsP±C-C‡PSC- ÇĤPµP°PeC†C-C—B»).

P’PµPSPsP·PSP° C,ÇĤPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-C¶

P—P°PjC-CĴPSP° PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSP° C,PµÇĤP°PiC-C¶ PiPsPiBĤ™ C¶P·P°PSP° P· 1,3-3-
ÇĤP°P·PsPIPëPj PiC-PrPIPëC%PµPSPSC¶Pj ÇĤPëP·PëPeCr PIPµPSPsP·PSPsC—
C,ÇĤPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-C—, C,PsP±C,Ps C,ÇĤPsPjP±PsP·Cr PiP»PëP±PsPePëC... PIPµPS
P°P±Ps P»PµPiPµPSPµPIPsC— PµPjP±PsP»C-C—. P’PëPSPëPePSPµPSPSC¶ C,P°PePsC—
PiPsPrC-C— P±C-P»CHCë C-PjPsPIC-ÇĤPSPµ PSP° PiPµÇĤCëPsPjCr ÇĤPsC†C-
P·P°PjC-CĴPSPsC— PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSPsC— C,PµÇĤP°PiC-C—, PSC-P¶ PiC-P·PSC-CëPµ.

PµP°C†C-C”PSC,Pë P· PIC-PrPsPjPëPjPë C,ÇĤPsPjP±PsC„C-P»C-C‡PSPëPjPë CĴC,P°PSP°PjPë
PjP°CHC,CH PiC-PrPIPëC%PµPSPëPNë ÇĤPëP·PëPe ÇĤPsP·PIPëC,PeCr PIPµPSPsP·PSPsC—
C,ÇĤPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-C—, C- P·P°PjC-CĴPSP° PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSP° C,PµÇĤP°PiC-C¶
PjPsP¶Pµ C%Pµ PiC-PrPIPëC%PëC,Pë C†PµPNë ÇĤPëP·PëPe. PŷPsPjCr P·P°PjC-CĴPSP°
PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSP° C,PµÇĤP°PiC-C¶ PiCĤPsC,PëPiPsPeP°P·P°PSP° C†C-PNë PiCĤCrPiC-
PiP°C†C-C”PSC,PsPe.

P—P°PiP°P»CHPSPsPIPëP·PSP°PSPëPjPë C„P°PeC,PsÇĤP°PjPë ÇĤPëP·PëPeCr PIPµPSPsP·PSPsC—
C,ÇĤPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-C— C” P·P°CĴC,PsCĴCrPIP°PSPSC¶ PµCĴC,ÇĤPsPiPµPSC-PI,
P»C-C,PSC-PNë PIC-Pë, PIPµP»PëPeC- C...C-ÇĤCrÇĤPiC-C‡PSC- PIC,ÇĤCrC†P°PSPSC¶,
C,ÇĤPëPIP°P»P° C-PjPjPsP±C-P»C-P·P°C†C-C¶, PsP¶PëCĤC-PSPSC¶ (P†PĥPŷ > 30 PePi/Pj²),
PIP°PiC-C,PSC-CĴC,CH/PiC-CĴP»C¶CĤPsPrPsPIPëPNë PiPµÇĤC-PsPr, CĴPëCĴC,PµPjPSPëPNë
C†PµÇĤPIPsPSPëPNë PIPsPIC†P°Pe (PŷPŷP’) C,P° ÇĤP°Pe. PĥPµPjP°C” C”PrPëPSPsC— PrCrPjPePë
CĴC,PsCĴPsPIPs PjPsP¶P»PëPIPsC— ÇĤPsP»C- PIP°ÇĤPëPePsP·PSPsPiPs
ÇĤPsP·CëPëÇĤPµPSPSC¶ PIPµPS Cr PIPëPSPëPePSPµPSPSC- PIPµPSPsP·PSPsC—
C,ÇĤPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-C—.

PĴPe C- Cr PICĴC-C... PiC-CĴP»C¶PsPiPµÇĤP°C†C-PNëPSPëC... PiP°C†C-C”PSC,C-PI,
PiCĤPsC„C-P»P°PeC,PëC‡PSC- P·P°C...PsPrPë PSPµPsP±C...C-PrPSPs ÇĤPsP·PiP»C¶PSCrC,Pë
PrP»C¶ P·P°PiPsP±C-PiP°PSPSC¶ PIPµPSPsP·PSPsC— C,ÇĤPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-C—
PiC-CĴP»C¶ C...C-ÇĤCrÇĤPiC-C‡PSPsPiPs PIC,ÇĤCrC†P°PSPSC¶. PĴPeC%Ps PiP»P°PSPsPIPµ
PsPiPµÇĤP°C,PëPIPsPµ PIC,ÇĤCrC†P°PSPSC¶ PiPsC,ÇĤPµP±CrC” PiPsPrP°P»CHCëPsC—
C,ÇĤPëPIP°P»PsC— C-PjPjPsP±C-P»C-P·P°C†C-C—, ÇĤPµPePsPjPµPSPrPsPIP°PSPs
C,PëPjC†P°CĴPsIPs PiCĤPëPiPëPSPëC,Pë P·P°PjC-CĴPSCr PiPsÇĤPjPsPSP°P»CHPSCr
C,PµÇĤP°PiC-ÇĤ P·P° 4-6 C,PëP¶PSC-PI PrPs PsPiPµÇĤP°C†C-C—. PµPsPePë P¶C-PSPeP° PSPµ
PSP°P±CrPrPµ PiPsPIPsC— ÇĤCrC...P»PëPIPsCĴC,C-, PIC-PrPSPsPIP»CHPIP°C,Pë
P»C-PëCrPIP°PSPSC¶ PSPµ CĴP»C-Pr.

P-C-PSPeP°Pj P±PµP· PsCĴPsP±PëCĴC,PsPiPs P°PSP°PjPSPµP·Cr PIPµPSPsP·PSPsC—

C, C₇PsPjP±PsPμPjP±PsP»C-C—, P°P»Pμ PīC₇Pē PSP°C₇PIPIPSPsC₇C, C- PI P°PSP°PjPSPμP·C- C₇ C₇PsPrPēC±C-PI PīPμC₇CēPsPiPs C₇C, C₇PiPμPSC₇ C, C₇PsPjP±PsP·C₇ C₇ PjPsP»PsPrPsPjC₇ PIC-C₇C- PjPsP₇PSP° P·P°PīC₇PsPiPsPSC₇PIP°C, Pē C₇PēC₇PēPSC-PSPi PīC-C₇P»C₇ C₇PμC, PμP»C₇HPSPsPiPs PsP±PiPsPIPsC₇PμPSPSC₇ PN₇PsPiPs PsP±PjPμP₇PμPSC₇ (P»PēCēPμ C±P°C₇C, PēPSP° C, C₇PsPjP±PsC,, C-P»C-C±PSPēC... PrPμC,, PμPeC, C-PI PjPsP₇Pμ PIPēC₇PIP»C₇C, PēC₇C₇ PīC₇Pē C₇PēC₇PēPSC-PSPiC₇). PīPeC%₇Ps PIPēC₇PIP»PμPSPēPN₇ C, C₇PsPjP±PsC,, C-P»C-C±PSPēPN₇ PrPμC,, PμPeC, PīPsPIB₇[™] C₇PIP·P°PSPēPN₇ C-P· C, C₇PsPjP±PsP·PsPj C₇ C±P»PμPSC-PI C₇PsPrPēPSPē P°P±Ps PrPμC,, PμPeC, PīPsPIB₇[™] C₇PIP·P°PSPēPN₇ C-P· C₇PμC₇PN₇PsP·PSPsC₇ P°PSPsPjP°P»C-C”C₇ (PSP°PīC₇PēPeP»P°Pr PSPμPrPsC₇C, P°C, PSC-C₇C, C₇H P°PSC, PēC, C₇PsPjP±C-PSC₇, PīC₇PsC, PμC—PSC₇ S P°P±Ps PīC₇PsC, PμC—PSC₇ P₇, P°P±Ps PePsPjP±C-PSP°C₇C-C₇ PrPμC,, PμPeC, C-PI), P·P°PjC-C₇PSP° PiPsC₇PjPsPSP°P»C₇HPSP° C, PμC₇P°PīC-C₇ PīC₇PsC, PēPiPsPeP°P·P°PSP°.

Pj P₇PIP-C-PSPsPe, C₇PIPeC- PIP₇Pμ PsC, C₇PēPjC₇C₇C, C₇H PīPsC₇C, C-PN₇PSC₇ P°PSC, PēPePsP°PīC₇P»C₇PIPSC, PSC₇ C, PμC₇P°PīC-C₇, C₇P»C-Pr C₇PμC, PμP»C₇HPSPs P·PIP°P₇PIPeC, Pē PePsC₇PēC₇C, C₇H C, P° C₇PēP·PēPe P·P°PjC-C₇PSPsC— PiPsC₇PjPsPSP°P»C₇HPSPsC— C, PμC₇P°PīC-C—.

PīPeC%₇Ps PIPμPSPsP·PSP° C, C₇PsPjP±PsPμPjP±PsP»C-C₇ C₇PsP·PIPēPIP°C”C, C₇H C₇C₇ PīC-C₇P»C₇ PīPsC±P°C, PeC₇ C, PμC₇P°PīC-C—, PīC₇PēPN₇PsPj PīC₇PμPīP°C₇P°C, C₇ C₇P»C-Pr PīC₇PēPīPēPSPēC, Pē. PμP°C₇C-C”PSC, PsPe C₇P»C-Pr PīPsC-PSC,, PsC₇PjC₇PIP°C, Pē, C%₇Ps C—Pj C₇P»C-Pr PSPμPiP°PN₇PSPs P·PIPμC₇PSC₇C, PēC₇C₇ PrPs P»C-PeP°C₇C₇ PīC₇Pē PIPēPSPēPePSPμPSPSC- PīPsC, PμPSC₇C-PN₇PSPēC... C, C₇PsPjP±PsPμPjP±PsP»C-C±PSPēC... C₇PēPjPīC, PsPjC-PI (PSP°PīC₇PēPeP»P°Pr P±PsP»C₇C±PēPN₇ PSP°P±C₇C₇PIPe PSPsPiPē, C₇P°PīC, PsPIPēPN₇ P±C-P»C₇H C₇ PīC₇C₇PrC₇C..., P·P°PrPēCēPeP°).

P₇CēPμPjC-C±PSP° C...PIPsC₇PsP±P° C₇PμC₇C₇C₇

Pj C₇P°PSPPrPsPjC-P·PsPIP°PSPēC... PePsPSC, C₇PsP»C₇HPSPIP°PSPēC... PrPsC₇P»C-PrP₇PμPSPSC₇C... PSPμ PIPēC₇PIP»PμPSPs PrPsPeP°P·C-PI P·P°C...PēC₇C, C₇ PIC-Pr C-PSC,, P°C₇PeC, C₇ PjC-PsPeP°C₇PrP° C₇ P₇PIP-C-PSPsPe P· P°P±Ps P±PμP· C-CēPμPjC-C±PSPsC— C...PIPsC₇PsP±Pē C₇PμC₇C₇C₇ C₇PIPeC- PsC, C₇PēPjC₇C₇C, C₇H PePsPjP±C-PSPsPIP°PSC₇ PμC₇C, C₇PsPiPμPS-PīC₇PsPiPμC₇C, P°PiPμPSPsPIC₇ C, PμC₇P°PīC-C₇ P°P±Ps P·P°PjC-C₇PSC₇ PiPsC₇PjPsPSP°P»C₇HPSC₇ C, PμC₇P°PīC-C₇ P»PēCēPμ PμC₇C, C₇PsPiPμPSP°PjPē.

P₇PsPjP±C-PSPsPIP°PSP° PμC₇C, C₇PsPiPμPS-PīC₇PsPiPμC₇C, P°PiPμPSPsPIP° C, PμC₇P°PīC-C₇: PIC-PrPSPsC₇PSPēPN₇ C₇PēP·PēPe PIPēPSPēPePSPμPSPSC₇ C-CēPμPjC-C±PSPsC— C...PIPsC₇PsP±Pē C₇PμC₇C₇C₇ PīC-Pr C±P°C₇ P·P°PjC-C₇PSPsC— PiPsC₇PjPsPSP°P»C₇HPSPsC— C, PμC₇P°PīC-C— PSPμP·PSP°C±PSPs PīC-PrPIPēC%₇PμPSPēPN₇. P₇C₇PeC-P»C₇HPePē P±P°P·PsPIPēPN₇ P°P±C₇PsP»C₇C, PSPēPN₇ C₇PēP·PēPe C-CēPμPjC-C±PSPsC— C...PIPsC₇PsP±Pē C₇PμC₇C₇C₇ P·PSP°C±PSPsC₇ PjC-C₇PsC₇ P·P°P»PμP₇PIPeC, C₇H PIC-Pr PIC-PeC₇, PeC-P»C₇HPeC-C₇C, C₇H PrPsPrP°C, PePsPIPēC... PIPēPīP°PrPeC-PI C-CēPμPjC-C±PSPsC— C...PIPsC₇PsP±Pē C₇PμC₇C₇C₇ C±PμC₇PμP· P·P°C₇C, PsC₇C₇PIP°PSPSC₇ PμC₇C, C₇PsPiPμPSC-PI-PīC₇PsPiPμC₇C, P°PiPμPSC-PI PrC₇P₇Pμ PjP°P»P° C₇ P·PrPsC₇PsPIPēC... P₇PIP-C-PSPsPe PSP° PjPsPjPμPSC, PSP°C₇C, P°PSPSC₇ PjPμPSPsPīP°C₇P·Pē, P°P»Pμ P±C₇PrPμ P·C₇PsC₇C, P°C, Pē C₇B C₇C, P°C₇CēPsPjC₇ PIC-C₇C-.

P₇CēPμPjC-C±PSPēPN₇ C-PSC₇C₇P»C₇H₇C,

P₇PsPjP±C-PSPsPIP°PSP° PμC₇C, C₇PsPiPμPS-PīC₇PsPiPμC₇C, P°PiPμPSPsPIP° C, PμC₇P°PīC-C₇ C, P° PjPsPSPsC, PμC₇P°PīC-C₇ PμC₇C, C₇PsPiPμPSP°PjPē P°C₇PsC₇C-PN₇PsPIP°PSP° P· 1-1, 5-

P"PePrCḡPsPiPμCfC,PμCḡPsPS PjPsP¶PSP° P·P°CfC,PsCfPsPICfPIP°C,Pë PiCḡPsC,CḡPiPsPj
PIP°PiC-C,PSPsCfC,C- P·P° C‡C-C,PePëPjPë PiPsPeP°P·P°PSPSCḡPjPë.

PμPμCḡC-PsPr PiPsPrCfPIP°PSPSCḡ PiCḡCfPrPrCḡ

PkPμPjP°C" PrP°PSPëC... PiCḡPs PiCḡPsPSPëPePSPμPSPSCḡ PrPëPrCḡPsPiPμCfC,PμCḡPsPSCf
Cf PiCḡCfPrPSPμ PjPsP»PsPePs. P"PsCfP»C-PrP¶PμPSCḡ C%PsPrPs
PiCḡPsPSPëPePSPμPSPSCḡ PrPëPrCḡPsPiPμCfC,PμCḡPsPSCf Cf PiCḡCfPrPSPμ PjPsP»PsPePs
PSPμ PiCḡPsPIPsPrPëP»Pë.

P"PsCfPIC-Pr P·P°CfC,PsCfCfPIP°PSPSCḡ C-PSCëPëC... PiCḡPsPiPμCfC,P°PiPμPSC-PI
PIPeP°P·CfC", C%Ps PiCḡPsPiPμCfC,P°PiPμPSPë C,P° C—C... PjPμC,P°P±PsP»C-C,Pë
PiCḡPsPSPëPeP°CḡC,CH Cf PiCḡCfPrPSPμ PjPsP»PsPePs PI PjP°P»PëC...
PeC-P»CHPePsCfC,CḡC.... PkPμPIC-PrPsPjPs, C‡Pë C-CfPSCfC" CḡPëP·PëPe PrP»Cḡ
PrPëC,PëPSPë, C,PsPjCf PrPëPrCḡPsPiPμCfC,PμCḡPsPS PSPμ CfP»C-Pr
P·P°CfC,PsCfPsPICfPIP°C,Pë Cf PiPμCḡC-PsPr PiPsPrCfPIP°PSPSCḡ PiCḡCfPrPrCḡ.

PαPμCḡC,PëP»CHPSC-CfC,CH

PkPμPjP°C" PrPsPeP°P·C-PI, C%Ps PrPëPrCḡPsPiPμCfC,PμCḡPsPS Cf
C,PμCḡP°PiPμPIC,PëC‡PSPëC... PrPsP·P°C... P·PSPëP¶CfC" C„PμCḡC,PëP»CHPSC-CfC,CH.

*P—PrP°C,PSC-CfC,CH PIPiP»PëPIP°C,Pë PSP° CëPIPëPrPeC-CfC,CH CḡPμP°PeC†C-C—
PiCḡPë PePμCḡCzPIP°PSPSC- P°PIC,PsC,CḡP°PSCfPiPsCḡC,PsPj P°P±Ps C-PSCëPëPjPë
PjPμC...P°PSC-P·PjP°PjPë.*

P"CfC„P°CfC,PsPS^{B®} PjP°C" PSPμC-CfC,PsC,PSPëPNë PIPiP»PëPI PSP° P·PrP°C,PSC-CfC,CH
PePμCḡCfPIP°C,Pë P°PIC,PsPjPsP±C-P»PμPj C- PiCḡP°C†CḡPIP°C,Pë P· PjP°CëPëPSP°PjPë C-
PjPμC...P°PSC-P·PjP°PjPë.

PkPμC‡P°CfC,Ps PrPëPrCḡPsPiPμCfC,PμCḡPsPS PjPsP¶Pμ CfPiCḡPëC‡PëPSCḡC,Pë
PSPμPIPμP»PëPeCf CfPsPSP»PëPIC-CfC,CH C,P°/P°P±Ps P·P°PiP°PjPsCḡPsC‡PμPSPSCḡ,
PsCfPsP±P»PëPIPs Cf PiPμCḡCëC- PeC-P»CHPeP° PiPsPrPëPS PiC-CfP»Cḡ PiCḡPëPNëPsPjCf.
PÿPsPjCf PePμCḡCfPIP°C,Pë P°PIC,PsPjPsP±C-P»PμPj P°P±Ps PiCḡP°C†CḡPIP°C,Pë P·
PjPμC...P°PSC-P·PjP°PjPë PSPμPsP±C...C-PrPSPs P· PsP±PμCḡPμP¶PSC-CfC,CH.

PÿPiPsCfC-P± P·P°CfC,PsCfCzPIP°PSPSCḡ C,P° PrPsP·Pë.

PkP°CfC,CfPiPSC- CfC...PμPjPë PrPsP·CfPIP°PSPSCḡ CḡPμPePsPjPμPSPPrPsPIP°PSC- PrP»Cḡ
P»C-PeCfPIP°PSPSCḡ PiCḡPμPiP°CḡP°C,PsPj P"CfC„P°CfC,PsPS^{B®}. P"PsP·Pë, CfC...PμPjCf C,P°
C,CḡPëPIP°P»C-CfC,CH P»C-PeCfPIP°PSPSCḡ PjPsP¶PSP° PePsCḡPëPiCfPIP°C,Pë
P·P°P»PμP¶PSPs PIC-Pr C,CḡP¶PePsCfC,C- CḡPsP·P»P°PrCf C,P°
C-PSPrPëPIC-PrCfP°P»CHPSPsC— PeP»C-PSC-C‡PSPsC— PIC-PrPiPsPIC-PrC-
PiP°C†C-C"PSC,P°.

PkPμCḡPμPiCfP»CḡCḡPSC- PjPμPSCfC,CḡCfP°P»CHPSC- C†PëPeP»Pë

P"PsPIP¶PëPSP° C†PëPeP»Cf 28 PrPSC-PI PjPsP¶Pμ P±CfC,Pë PrPsCfCḡPiPSCfC,P°
CëP»CḡC...PsPj PiCḡPëP·PSP°C‡PμPSPSCḡ 1 C,P°P±P»PμC,PePë P"CfC„P°CfC,PsPS^{B®} PSP°

PrPsP±Cf P· 11-PiPs PiPs 25-PN₂ PrPμPSC_H C†PëPeP»Cf.

P•PSPPrPsPjPμC,C_HC-PsP·

P'C-Pr 1 PrPs 3 C,P°P±P»PμC,PsPe P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®} PSP° PrPsP±Cf P· 5-PiPs PiPs 25-PN₂ PrPμPSC_H C†PëPeP»Cf P°P±Ps PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj CfCfC_HPsPiPs C†PëPeP»Cf. P"PsP·Pë, PeC_HP°C,PSC- 10 PjPi PSP° PrPsP±Cf, CfP»C-Pr C_HPsP·PiPsPrC-P»PëC,Pë C_HC-PIPSPsPjC-C_HPSPs PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj PrPsP±Pë. P PμPePsPjPμPSPrCfC"C,C_HCfC_{LI} PiC_HPëP·PSP°C†PëC,Pë PSP°PN₂PIPëC%oCf PrPsP·Cf PSP° PiPsC†P°C,PePsPIPsPjCf PμC,P°PiC-P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI}.

P"PeCfPjPμPSPsC_HPμC_{LI}

P'C-Pr 1 PrPs 2 C,P°P±P»PμC,PsPe P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®} PSP° PrPsP±Cf P· 5-PiPs PiPs 25-PN₂ PrPμPSC_H C†PëPeP»Cf. P"PsP·Pë, PeC_HP°C,PSC- 10 PjPi PSP° PrPsP±Cf, CfP»C-Pr C_HPsP·PiPsPrC-P»PëC,Pë C_HC-PIPSPsPjC-C_HPSPs PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj PrPsP±Pë. P PμPePsPjPμPSPrCfC"C,C_HCfC_{LI} PiC_HPëP·PSP°C†PëC,Pë PSP°PN₂PIPëC%oCf PrPsP·Cf PSP° PiPsC†P°C,PePsPIPsPjCf PμC,P°PiC-P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI}.

P'PμP·PiP»C-PrPrC_{LI}, CfPiC_HPëC†PëPSPμPSPμ P»C_HC,PμC—PSPsPIPsC_H
PSPμPrPsCfC,P°C,PSC-CfC,C_H

1 C,P°P±P»PμC,PeP° P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®} PSP° PrPsP±Cf P· 14-PiPs PiPs 25-PN₂ PrPμPSC_H C†PëPeP»Cf.

PiPμ P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI} CfP»C-Pr PiC_HPsPrPsPIP¶PëC,Pë PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj PjC-PSC-PjCfPj 6 PiPsCfP»C-PrPsPIPSPëC... C†PëPeP»C-PI. P PμPePsPjPμPSPrCfC"C,C_HCfC_{LI} PiC_HPsPrPsPIP¶PëC,Pë P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI} PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj PiPμC_HC€PëC... PjC-CfC_{LI}C†C-PI PIP°PiC-C,PSPsCfC,C- Cf C,PëC... P¶Pμ PrPsP·P°C..., C_{LI}Pe C- PrP»C_{LI} P·PIPëC†PSPsPiPs PIPëPePëPrPSC_{LI}.

PμC-PrC,C_HPëPjPeP° P»C_HC,PμC—PSPsPIPsC— C,,P°P·Pë PiC_HPë
P·P°CfC,PsCfCfPIP°PSPSC- PrPsPiPsPjC-P¶PSPëC... C_HPμPiC_HPsPrCfPeC,PëPIPSPëC...
C,PμC...PSPsP»PsPiC-PN₂ (P"P Pÿ)

1 C,P°P±P»PμC,PeP° P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®} 3 C_HP°P·Pë PSP° PrPμPSC_H (30 PjPi PSP° PrPsP±Cf). P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI} PiPsC†PëPSP°C_HC,C_H P· PrPSC_{LI} P·P°P±PsC_HCf PsPsC†PëC,C-PI C- PiC_HPsPrPsPIP¶CfC_HC,C_H PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj 10 C,PëP¶PSC-PI, C_{LI}PeC%oPs PIP°PiC-C,PSC-CfC,C_H PiC-PrC,PIPμC_HPrP¶CfC"C,C_HCfC_{LI}.

P—P°PiC_HPsP·P° PIPëPePëPrPSC_{LI}

PμPsC†P°C,PePsPIP° PrPsP·P°: 4 C,P°P±P»PμC,PePë P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®} PsPrC_HP°P·Cf, PiPsC,C-Pj PiPs 1 C,P°P±P»PμC,C†C- P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®} PePsP¶PSC- 8 PiPsPrPëPS. P"PsP·Pë, PeC_HP°C,PSC- 10 PjPi PSP° PrPsP±Cf, CfP»C-Pr C_HC-PIPSPsPjC-C_HPSPs C_HPsP·PiPsPrC-P»PëC,Pë PiC_HPsC,C_{LI}PiPsPj PrPsP±Pë. P PμPePsPjPμPSPrCfC"C,C_HCfC_{LI} PiC_HPëP·PSP°C†PëC,Pë PSP°PN₂PIPëC%oCf PrPsP·Cf PSP° PiPsC†P°C,PePsPIPsPjCf PμC,P°PiC-P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI}.

PiPeC%oPs CfPëPjPiC,PsPjPë PSPμ P·PSPëPeP°C_HC,C_H P°P±Ps P·PSPsPICf P·B_HTM C_{LI}PIP»C_{LI}C_HC,C_HCfC_{LI} PiC-Pr C†P°Cf P»C-PeCfPIP°PSPSC_{LI}, PrPsP·Cf PSPμPsP±C...C-PrPSPs P·P±C-P»C_HC€PëC,Pë PSP° 1 C,P°P±P»PμC,PeCf P"CfC,,P°CfC,PsPS^{B®}

PePsP¶PSC- 8 PiPsPrPëPS.

PµC-ClP»C¶ C,PsPiPs, ClPe ClPëPjPiC,PsPjPë P·PSPëPeP°CHC,CH, PµC,,PµPeC,PëPIPSCr
PrPsP·Cr PSPµPsP±C...C-PrPSPs P·P±PµCHPµPiC,Pë PiCHPsC,ClPiPsPj PsPrPSPsPiPs
C,PëP¶PSC¶, PiC-ClP»C¶ C±PsPiPs C—C— PjPsP¶PSP° PiPsClC,CrPiPsPiPs P·PjPµPSCëPëC,Pë.
PïPeC%Ps ClPëPjPiC,PsPjPë P·b¶™ ClPIP»C¶CHC,CHClC¶ P·PSPsPICr, P»C-PeCrPIP°PSPSC¶
PjP°C” P±CrC,Pë PSPµPiP°PNëPSPs PIC-PrPSPsPIP»PµPSPµ P· PrPsP·CrPIP°PSPSC¶Pj, ClPePµ
PIPëC¶PIPëP»PsClC¶ PµC,,PµPeC,PëPIPSPëPj.

P—PIPëC±PSPëPNë PIPëPePëPrPµPSCH

P»C-PeCrPIP°PSPSC¶ PSPµPsP±C...C-PrPSPs CHPsP·PiPsC±P°C,Pë PrPs P·P°C±P°C,C,Cl. 1
C,P°P±P»PµC,PeP° P”CrC,,P°ClC,PsPS^{B®} PSP° PrPsP±Cr PrPs 20-PiPs C,PëP¶PSC¶
PIP°PiC-C,PSPsClC,C-, PiC-ClP»C¶ C±PsPiPs PjPsP¶PSP° PiPsClC,CrPiPsPiPs
P·PSPëP¶CrPIP°C,Pë PrPsP·Cr.

PïPeC%Ps ClPëPjPiC,PsPjPë P·P°PiCHPsP·Pë PiPµCHPµCHPëPIP°PSPSC¶ PIP°PiC-C,PSPsClC,C-
P·b¶™ ClPIP»C¶CHC,CHClC¶ PiC-Pr C±P°Cl P»C-PeCrPIP°PSPSC¶, P»C-PeCrPIP°PSPSC¶
ClP»C-Pr PiCHPsPrPsPIP¶PëC,Pë, ClPe C±Pµ PsPiPëClP°PSPs Cr PIPëPiP°PrPeCr P·P°PiCHPsP·Pë
PIPëPePëPrPSC¶.

P”PëClC,,CrPSPeC±C-PNëPSP° PjP°C,PePsPIP° PeCHPsPiPsC,PµC±P°

P”P»C¶ P·CrPiPëPSPµPSPSC¶ PeCHPsPiPsC,PµC±C- PiCHPëP·PSP°C±P°CHC,CH 2
C,P°P±P»PµC,PePë PiCHPµPiP°CHP°C,Cr P”CrC,,P°ClC,PsPS^{B®} PSP° PrPsP±Cr PiCHPsC,ClPiPsPj
5b¶”7 PrPSC-PI. P’C,CHP°C,P° PeCHPsPIC- P·PSP°C±PSPs P·PjPµPSCëCrC”C,CHClC¶
PIPiCHPsPrPsPIP¶ PrPµPeC-P»CHPePsC... PrPSC-PI. P§PµCHPµP· PeC-P»CHPeP° PrPSC-PI
PiC-ClP»C¶ P·P°PeC-PSC±PµPSPSC¶ C,P°PePsPiPs P»C-PeCrPIP°PSPSC¶
P·b¶™ ClPIPëC,CHClC¶ PeCHPsPiPsC,PµC±P° PIC-PrPjC-PSPë, PiCHPs C%Ps
PiP°C±C-C”PSC,PeP° PiPsPiPëPSPSP° P±CrC,Pë PiPsPiPµCHPµPrP¶PµPSP°.

P— PjPµC,PsCH PiCHPsC,,C-P»P°PeC,PëPePë PiPsPrP°P»CHCëPsPiPs PIPëPSPëPePSPµPSPSC¶
CHC¶ClPSPsC— PjP°C,PePsPiPsC— PeCHPsPiPsC,PµC±C- P”CrC,,P°ClC,PsPS^{B®}
PiCHPëP·PSP°C±P°C,Pë PiPs 1 C,P°P±P»PµC,C±C- PSP° PrPsP±Cr P· 11-PiPs PiPs 25-PNë
PrPµPSCH C±PëPeP»Cr, ClPeC%Ps PSPµPsP±C...C-PrPSPs b¶” Cr PePsPjP±C-PSP°C±C-C— P·
PµClC,CHPsPiPµPSPsPj CrPiCHPsPrPsPIP¶ 2b¶”3 C±PëPeP»C-PI. PµC-ClP»C¶ C±CHPsPiPs
P»C-PeCrPIP°PSPSC¶ PjPsP¶PSP° PiCHPëPiPëPSPëC,Pë P· PjPµC,PsCH PiPµCHPµPIC-CHPePë
PSPsCHPjP°P»C-P·P°C±C-C— C±PëPeP»Cr Cr PiP°C±C-C”PSC,PePë.

P’C,PsCHPëPSPSP° P°PjPµPSPsCHPµC¶

P’C-Pr 1 PrPs 2 C,P°P±P»PµC,PsPe PiCHPµPiP°CHP°C,Cr P”CrC,,P°ClC,PsPS^{B®} PSP° PrPµPSCH P·
11-PiPs PiPs 25-PNë PrPµPSCH C±PëPeP»Cr PrP»C¶ P·P°P±PµP·PiPµC±PµPSPSC¶
PsPiC,PëPjP°P»CHPSPsC— ClPµPeCHPµC,PsCHPSPsC— C,CHP°PSClC,,PsCHPjP°C±C-C—
PµPSPPrPsPjPµC,CHC-C¶, P°PrPµPePIP°C,PSPs ClC,PëPjCrP»CHPsPIP°PSPsPiPs
PµPSPPrPsPiPµPSPSPëPj P°P±Ps PµPeP·PsPiPµPSPSPëPj PµClC,CHPsPiPµPSPsPj.

P”P»C¶ PiPsPiPµCHPµPrP¶PµPSPSC¶ PiC-PiPµCHPµP»P°P·C-C— PµPSPPrPsPjPµC,CHC-C¶
Cr PiPµCHC-PsPr PjPµPSPsPiP°CrP·Pë

PµCHPsC,ClPiPsPj PePsP¶PSPsPiPs 28-PrPµPSPSPsPiPs C±PëPeP»Cr C,PµCHP°PiC-C—
PµClC,CHPsPiPµPSP°PjPë PiCHPëPNëPjP°C,Pë P»PëCëPµ PµClC,CHPsPiPµPS PiCHPsC,ClPiPsPj

PiPμCḡCεPēc... 14 PrPSC-PI, C- PiCḡPsC, CḡPiPsPj PSP°CḡC, CḡPiPSPēc... 14 PrPSC-PI
 PiCḡPēPNēPjP°C, Pē 1 P°P±Ps 2 C, P°P±P»PμC, PePē, C%oPs PjC-CḡC, CḡC, CH 10 PjPi
 PrPēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPSCḡ, PrPsPrP°C, PePsPIPs PrPs C, PμCḡP°PiC-C—
 PμCḡC, CḡPsPiPμPSP°PjPē. Pj CḡP°P·C- PrPsP·CḡPIP°PSPSCḡ 10 PjPi
 PrPēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPSCḡ 2 CḡP°P·Pē PSP° PrPsP±Cḡ PiCḡPēPNēPsPj C, P°P±P»PμC, PsPe
 CḡP»C-Pr CḡPsP·PiPsPrC-P»Pēc, Pē PiCḡPsC, CḡPiPsPj PrPsP±Pē. PḡCḡPsPIPsC, PμCḡP°
 PIC-PrPjC-PSPē P·P°P·PIPēcP°PNē PIPēPSPēPeP°C” PiC-Pr CḡP°Cḡ P·P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSCḡ
 PrPēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPSCḡ.

P—P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSCḡ PePsPjP±C-PSPsPIP°PSPsC— C, PμCḡP°PiC-C—
 PμCḡC, CḡPsPiPμPSPsPj C, P° PiCḡPsPiPμCḡC, P°PiPμPSPsPj Cḡ PḡC-PSPsPe Cḡ
 PiPsCḡC, PjPμPSPsPiP°CḡP·C- PSPμPsP±C...C-PrPSPs PsP±PjPμPḡPēc, Pē
 PjC-PSC-PjP°P»CHbPSPsCḡ PμC,, PμPeC, PēPIPsPSCḡ PrPsP·PsCḡ C, P° PSP°PNēPePsCḡPsC, CεPēPj
 C, PμCḡPjC-PSPsPj, CḡPeC- CḡP·PiPsPrPḡCḡC, CHCḡCḡ P· C, PμCḡP°PiPμPIC, PēcḡPSPēPjPē
 CḡC-P»CḡPjPē C, P° CḡPēP·PēPeP°PjPē PrP»Cḡ PePsPḡPSPsC— PḡC-PSPePē, P° C, P°PePsPḡ
 PiPμCḡC-PsPrPēcḡPSPs CḡP»C-Pr PiPμCḡPμPiP»CḡPrP°C, Pē PrPsCḡC-P»CHbPSC-CḡC, CH
 C, P°PePsPiPs P»C-PeCḡPIP°PSPSCḡ (PrPēPI. B«PhCḡPsP±P»PēPIPsCḡC, C-
 P·P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSCḡB»).

PḡPiPsCḡC-P± P·P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSCḡ

P”P»Cḡ PiPμCḡPsCḡP°P»CHbPSPsPiPs PiCḡPēPNēPsPjCḡ.

PμCḡPē P·P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSC- PIPēc%oPēc... PrPsP· C, P°P±P»PμC, PePē PjP°CḡC, CH
 P±CḡC, Pē CḡC-PIPsPjC-CḡPSPs CḡPsP·PiPsPrC-P»PμPSC- PrP»Cḡ PiCḡPēPNēPsPjCḡ
 PiCḡPsC, CḡPiPsPj PrPsP±Pē.

P”C-C, Pē.

P”PēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPS PSPμ P·P°CḡC, PsCḡPsPICḡCḡC, CH PrPs PiPsCḡP°C, PeCḡ
 PjPμPSCḡC, CḡCḡP°CḡC-PNē. P’PμP·PiPμPeP° C, P° PμC,, PμPeC, PēPIPsC-CḡC, CH
 P·P°CḡC, PsCḡCḡPIP°PSPSCḡ PrPēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPSCḡ PiC-PrP»C-C, PeP°Pj PIC-PePsPj
 PIC-Pr 12 PrPs 18 CḡPsPeC-PI PSPμ PICḡC, P°PSPsPIP»PμPSC-.

PμPμCḡPμPrPsP·CḡPIP°PSPSCḡ.

PḡPēPjPiC, PsPjPē.

P”PēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPS C” PiCḡPμPiP°CḡP°C, PsPj P· PrCḡPḡPμ PSPēP·CHbPePsCḡ
 C, PsPeCḡPēcḡPSC-CḡC, CH. PḡPēPjPiC, PsPjPē, CḡPeC- C, PμPsCḡPμC, PēcḡPSPs PjPsPḡCḡC, CH
 PIPēPSPēPePSCḡC, Pē Cḡ CḡP°P·C- PiPμCḡPμPrPsP·CḡPIP°PSPSCḡ Bḡ” PSCḡPrPsC, P°,
 P±P»CḡPIP°PSPSCḡ, CḡPsPSP»PēPIC-CḡC, CH C- P·P°PiP°PjPsCḡPsCḡPμPSPSCḡ.
 PḡPμPIC-PrPsPjC- PIPēPiP°PrPePē, PePsP»Pē PiPμCḡPμPrPsP·CḡPIP°PSPSCḡ
 PrPēPrCḡPsPiPμCḡC, PμCḡPsPSCḡ PiCḡPēP·PIPμP»Ps PrPs CεPeC-PrP»PēPIPēc...
 PSP°CḡP»C-PrPeC-PI (PjP°PeCḡPēPjP°P»CHbPSP° PrPμPSPSP° PrPsP·P°, PiCḡPēPNēPSCḡC, P°
 P»CḡPrPēPSPsCḡ, CḡC, P°PSPsPIPēP»P° 360 PjPi).

P»C-PeCḡPIP°PSPSCḡ.

$$P_k P_\mu C \eta P I P_s P I P^\circ \quad C \Gamma P \ddot{e} C \Gamma C, P_\mu P_j P^\circ$$

B«PhCÍPsP±P»PëPIPsCÍC,C- P·P°CÍC,PsCÍCáPIP°PSPSCÍB» C,P° C-PSCÍC,CÍCáPëC†C-C—
PrP»CÍ PjPµPrPëC±PSPsPiPs P·P°CÍC,PsCÍCáPIP°PSPSCÍ PíCÍPµPíP°CÍP°C,C-PI
PµCÍC,CÍPsPiPµPSC-PI):

- CÍP°Pe PjPsP»PsC±PSPsC— P·P°P»PsP·Pë, PiC-PíPµCÍPíP»P°P·C-CÍ C,P°
PeP°CÍC†PëPSPsPjP° PµPSPrPsPjPµC,CÍC-CÍ, CÍP°Pe CÍC”C±PSPëPeC-PI**;
- PIPµPSPsP·PSP° C,CÍPsPjP±PsPµPjP±PsP»C-CÍ;
- C-PSC,,P°CÍPeC, PjC-PsPeP°CÍPrP°, C-CëPµPjC-C±PSP° C...PIPsCÍPsP±P° CÍPµCÍC†CÍ,
C-CëPµPjC-C±PSPëPNë C-PSCÍC†P»CHC,,.

** P—P°CÍC,PsCÍC†PIP°PSPSCÍ PjPsPSPsC,PµCÍP°PíC-C— PµCÍC,CÍPsPiPµPSPsPj P°P±Ps
PePsPjP±C-PSPsPIP°PSPsC— PµCÍC,CÍPsPiPµPS-PíCÍPsPiPµCÍC,P°PiPµPSPsPiPsC—
P·P°PjC-CÍPSPsC— PiPsCÍPjPsPSP°P»CHPSPsC— C,PµCÍP°PíC-C— (P—P°Pý) P±C†P»Ps
P°CÍPsC†C-PNëPsPIP°PSPµ C-P· PrPµC°%Ps PíC-PrPIPëC°%PµPSPëPj CÍPëP·PëPePsPj
PrC-P°PiPSPsCÍC,C†PIP°PSPSCÍ CÍP°PeC† CÍC”C±PSPëPeC-PI (PrPëPI.
B«PhCÍPsP±P»PëPIPsCÍC,C- P·P°CÍC,PsCÍC†PIP°PSPSCÍB»).

PµPµC,P°P°PSP°P»C-P·B B B B B B B B B B B B B B B B 52

PµPíC-PrPµPjC-PsP»PsPiC-C±PSPëC... PrPsCÍP»C-PrP¶PµPSCH PíPsPeP°P·P°PI
PíC-PrPIPëC°%PµPSPëPNë CÍPëP·PëPe CÍP°PeC† CÍC”C±PSPëPeC-PI C† P¶C-PSPsPe, CÍPeC-
P·P°CÍC,PsCÍPsPIC†PIP°P»Pë P—P°Pý, PíPsCÍC-PIPSCÍPSPs P· P¶C-PSPeP°PjPë, CÍPeC-
PSC-PePsP»Pë PSPµ P·P°CÍC,PsCÍPsPIC†PIP°P»Pë P—P°Pý (RR 1,43; 95 % CI 1,31-1,56). Pj
P¶C-PSPsPe PIC-PePsPj 50-54 CÍPsPePë, CÍPeC- P·P°CÍC,PsCÍPsPIC†PIP°P»Pë P—P°Pý
C†PíCÍPsPrPsPIP¶ 5 CÍPsPeC-PI, CÍPµP·C†P»CHC,P°C, PíPsPeP°P·P°PI PsPrPëPS
PrPsPrP°C,PePsPIPëPNë PIPëPíP°PrPsPe PSP° 2000 PíP°C†C-C”PSC,C-PI. Pj P±P»PëP·CHPePs 2
C-P· 2000 P¶C-PSPsPe PIC-PePsPj 50-54 CÍPsPePë, CÍPeC- PSPµ P·P°CÍC,PsCÍPsPIC†PIP°P»Pë
P—P°Pý, P±C†PI PrC-P°PiPSPsCÍC,PsPIP°PSPëPNë CÍP°Pe CÍC”C±PSPëPeC-PI P·P° 5-
CÍC-C±PSPëPNë PíPµCÍC-PsPr.

PýPµCÍPjC-PS PíCÍPëPrP°C,PSPsCÍC,C-. 5 CÍPsPeC-PI.

PjPjPsPIPë P·P±PµCÍC-PíP°PSPSCÍ. P´Pµ PíPsC,CÍPµP±C†C” PsCÍPsP±P»PëPIPëC...
C†PjPsPI P·P±PµCÍC-PíP°PSPSCÍ. P—P±PµCÍC-PíP°C,Pë C† PSPµPrPsCÍC,C†PíPSPsPjC† PrP»CÍ
PrC-C,PµPNë PjC-CÍC†C-.

PjPíP°PePsPIPeP°. PµPs 14 P°P±Ps 20, P°P±Ps 28 C,P°P±P»PµC,PsPe C† P±P»C-CÍC,PµCÍC-;
PíPs 1 P±P»C-CÍC,PµCÍC† PI PeP°CÍC,PsPSPSC-PNë PePsCÍPsP±C†C-.

P°P°C,PµPiPsCÍC-CÍ PIC-PrPíC†CÍPeC†. P—P° CÍPµC†PµPíC,PsPj.

P°PëCÍPsP±PSPëPe. PµP±P±PsC,C, P’C-PsP»PsPrP¶C-PeP°P»P· P’·P’.,
P´C-PrPµCÍP»P°PSPrPë/Abbott Biologicals B.V., The Netherlands.

РѢС-СІС†РμР•PSP°С...PsPrP¶PμPSPSC¶ PIPëCЪPsP±PSPëPεP° С,P° P°PrCЪPμCІP°
PjC-СІС†C¶ PïCЪPsPIP°PrP¶PμPSPSC¶ PNøPsPiPs PrC-СІP»CHъPSPsCІC,C-.B
P’PμC”CЪPIPμPi 12, 8121 PђPђ PhP»CHCІC,, PќC-PrPμCЪP»P°PSPrPë/Veerweg 12, 8121 AA Olst,
The Netherlands.