

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.СЕЧЕНОВА
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЖИЕНБАЕВА ДИНАРА ДУЙСЕНГАЗЫЕВНА

**ФАРМАКОКИНЕТИКА, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НОВОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ФС-1**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН, д.м.н., профессор
Кукес Владимир Григорьевич

МОСКВА 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. Введение.....	8
1.2. Методология создания и внедрения новых ЛС.....	11
1.3. Йодсодержащие препараты: ключевые свойства и особенности.....	14
1.3.1. Химические свойства йода и йодидов.....	14
1.3.2. Фармакокинетическая характеристика иодидов.....	17
1.3.3. Нежелательные лекарственные реакции и побочные эффекты при применении йодидов.....	18
1.4. Применение препаратов иода в клинической практике.....	20
1.5. Заключение.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	25
2.1. Объект и субъекты исследования.....	25
2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	27
2.3. Методология исследования.....	28
2.3.1. Изучение влияния однократного приема ФС-1.....	29
2.3.2. Изучение показателей фармакокинетики однократного приема ЛС ФС-1.....	29
2.3.3. Изучение влияния многократного приема ФС-1.....	29
2.3.4. Изучение показателей фармакокинетики многократного приема ЛС ФС-1.....	30
2.3.5. Оценка переносимости и безопасности ФС-1.....	31
2.3.6. Оценка фармакокинетики.....	31
2.4. Порядок обследования.....	32
2.4.1. Порядок обследования добровольцев в ходе исследования однократного приема ФС-1.....	32
2.4.2. Порядок обследования добровольцев в ходе исследования многократного приема ФС-1.....	33
2.4.3. Порядок забора биоматериалов для изучения фармакокинетики при многократном приеме ЛС ФС-1.....	35
2.5. Количественное определение йодид-иона в плазме крови добровольцев.....	36
2.5.1. Статистическая обработка данных фармакокинетики.....	40
2.6. Статистический анализ.....	40
2.6.1. Определение объема выборки для изучения переносимости и безопасности лекарственного средства ФС-1.....	41
2.6.2. Принципы кодирования качественных данных в базе данных.....	43

2.6.3	Статистика зависимых выборок	44
2.6.4	Статистика независимых выборок	44
2.6.5	Критерий качественных различий	45
2.7	Сравнительные характеристики групп.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ		49
3.1	Определение показателей фармакокинетики однократного приема ФС-1 здоровыми добровольцами	49
3.2	Первичные данные по кинетике экскреции йодид-иона из мочи добровольцев после однократного приема препарата ФС-1 в различных дозах.....	70
3.3	Определение показателей фармакокинетики многократного приема ФС-1 здоровыми добровольцами	95
3.4	Влияние ЛС ФС-1 на общий анализ крови	109
3.5	Влияние ЛС ФС-1 на биохимические показатели крови.....	114
3.6	Влияние ЛС ФС-1 на показатели гемостаза	120
3.7	Влияние ЛС ФС-1 на тиреоидные гормоны	125
3.8	Инструментальные методы обследования	129
3.9	Побочные/нежелательные явления при однократном приеме ЛС ФС	130
3.10	Побочные/нежелательные явления при многократном приеме ЛС ФС	134
ВЫВОДЫ		137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что лекарственные средства являются универсальным товаром, востребованным во всех странах мира, и их качественные показатели вытекают из безопасности и эффективности действия на организм человека. Создание лекарственных средств – процесс чрезвычайно трудоемкий и дорогостоящий. Целью разработки исследуемого лекарственного средства ФС-1 явилось создание средства, обладающего низкой токсичностью, не подавляющего иммунную систему организма, хорошо проникающего внутрь клетки, обладающего потенцирующим действием в отношении известных антибактериальных лекарственных средств. Изучение фармакотерапевтических свойств новых лекарственных средств требует современного подхода к проведению доклинических (экспериментальных) исследований, которые включают изучение специфической фармакологической активности, общей (острой, подострой и хронической) токсичности, мутагенности, канцерогенности, аллергенности и т.п. предполагаемого лекарственного препарата. Результаты доклинических фармакологических и токсикологических исследований новых лекарственных средств в большинстве случаев помогает исследователям на первых этапах оценить безопасность и эффективность препарата. Оценка показателей фармакокинетики, переносимости и безопасности нового лекарственного средства ФС-1 здоровыми добровольцами является определяющим этапом при подборе минимально токсической дозы и схемы лечения, при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования

Изучить фармакокинетику, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1 у здоровых добровольцах

Задачи исследования:

1. Определить фармакокинетические показатели лекарственного средства ФС-1 при однократном приеме в трех дозировках у здоровых добровольцах.
2. Определить фармакокинетические показатели лекарственного средства ФС-1 при многократном приеме у здоровых добровольцах.
3. Оценить клинико-лабораторные и инструментальные показатели у здоровых добровольцев при однократном приеме нарастающих доз лекарственного средства ФС-1.
4. Оценить клинико-лабораторные и инструментальные показатели у здоровых добровольцев при многократном приеме лекарственного средства ФС-1.

5. Изучить частоту возникновения нежелательных явлений у здоровых добровольцах при однократном и многократном приеме лекарственного средства ФС-1.

Научная новизна

1. Впервые изучены показатели фармакокинетики нового лекарственного средства ФС-1, на основании чего определена схема лечения.

2. Впервые изучена переносимость нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном приеме, на основании чего определена минимально токсическая доза.

3. Впервые изучены показатели безопасности нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном приеме, на основании чего были определены предвиденные побочные реакции.

Научно-практическая значимость работы определяется решением поставленных задач. Проведенное исследование позволило оценить безопасность, переносимость нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном применении и определить схему лечения. На основании проведенных исследований были определены схема лечения и дозировки при изучении эффективности и безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Определение параметров фармакокинетики ФС-1 при однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами показало, что период полувыведения ЛС в β -фазе составлял 17 ± 5 и 20 ± 16 (ч) (по двум методам определения), среднее время удерживания в организме MRT оказалось равным $16,8 \pm 2,4$ (ч). Это позволило выбрать режим введения ФС-1 – 1 раз в сутки в течение 60 дней (многократный прием). Процесс абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ФС-1 при одно- и многократном применении подчиняется законам линейной кинетики.

2. По определению причинно-следственной связи к достоверным ПЯ/НЯ можно отнести симптомы отека слюнных желез (боли и/или жжение в проекции околоушных желез, сухость во рту или гиперсаливация, повышение амилазы панкреатической), металлический привкус, наблюдавшиеся у здоровых добровольцев, принимавших ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела и выше. Также к ПЯ/НЯ, выявленным по результатам исследования гемостаза, следует отнести нарушение гемостаза у добровольцев, принявших ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела), что также относится к достоверным критериям.

3. Лекарственное средство ФС-1 в исследованных дозах и схемах приема не оказывало токсического действия на гематологические показатели здоровых добровольцев. При однократном и многократном применении ФС-1 у здоровых добровольцев изменений относительного и абсолютного содержания морфологического состава клеток периферической крови не наблюдалось.

4. Биохимические показатели сыворотки крови у здоровых добровольцев, принимавших однократно и многократно различные дозы ФС-1, в течение всего периода наблюдения не имели отклонений от физиологических колебаний. ФС-1 не оказывал негативного влияния на основные функции печени (обмен белков, углеводов, липидов) и не оказывал повреждающего действия на состояние гепатоцитов, о чем косвенно свидетельствовали нормальные показатели индикаторных ферментов (АЛТ, АСТ), осадочных проб (тимоловая проба) и холестаза (билирубин, ЩФ, ГГТП). Прием ФС-1 у добровольцев не влиял на уровень креатинина и мочевины, являющихся показателями функционального состояния почек.

5. В течение всего периода наблюдения здоровых добровольцев, принимавших одно- и многократно ФС-1 в изучаемых дозах, не отмечалось изменений в крови концентрации микроэлементов (калий, натрий, магний, кальций), участвующие в жизненноважных метаболических и обменных процессах и поддерживающих гомеостаз организма.

6. Установлено, что ФС-1 так же, как и другие йодсодержащие ЛС, обладает фармакологическим действием на секрецию тиреоидных гормонов, в частности ТТГ, тем самым вызывая транзиторный субклинический гипотиреоз.

7. Однократный прием ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) и многократный прием в дозе 2,5 мг/кг массы тела вызывает у здоровых добровольцев транзиторную гипокоагуляцию, проявляющуюся в удлинении АПТВ. Это свидетельствует о том, что ФС-1 обладает антикоагулянтным фармакологическим действием.

8. ФС-1 не обладает ульцерогенным действием, что согласуется с результатами проведенных ранее доклинических исследований.

9. Влияние ФС-1 на электрофизиологические процессы миокарда достоверно не установлено.

Степень достоверности и апробация работы

Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации,

сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований. Достоверность подтверждается актом проверки первичного материала.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 5 от 17 декабря 2015 г.);

Международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств» (г. Алматы, 18 сентября 2014 г.);

Международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии персонализированной медицины» (г. Москва, 14 апреля 2017 г.). Награждена дипломом за перспективный проект направленный на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 187 источника. Иллюстрирована 59 рисунками и 60 таблицами.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследования были использованы при изучении эффективности и безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Поиск и разработка антибактериальных средств всегда являлась актуальной задачей фармацевтической науки и индустрии, однако, в XXI веке, веке повсеместной и нарастающей лекарственной устойчивости микроорганизмов, в условиях стремительной потери эффективности существующих антибиотиков и распространения нозокомиальных инфекций, ВИЧ-инфекции и роста смертности от сепсиса, нехватка новых эффективных противомикробных средств ощутима особенно остро (Coates AR, Halls G, 2011). Между тем, за последние годы разработано неадекватно малое количество противомикробных лекарственных средств, большая часть которых является лишь несколько улучшенной версий более старых препаратов своего класса, и таким образом, по мнению ряда экспертов, уже через довольно короткий промежуток времени человечество может оказаться на пороге новой «доантибиотической» эры (Appelbaum PC, 2012).

В идеальном варианте антибактериальное средство, которое могло бы сколько-нибудь существенно изменить сложившуюся ситуацию, должно обладать широким спектром действия и иметь низкий потенциал развития лекарственной устойчивости. Этим критериям соответствуют препараты йода, длительно и повсеместно применяющиеся в качестве антисептических агентов, обладающих исключительной эффективностью, однако имеющих ряд нежелательных реакций, ограничивающих их системное применение. Исходя из этой совокупности факторов, представляется перспективным создание новых антибактериальных средств на основе йода, обладающих его уникальными преимуществами и лишенными недостатков уже существующих препаратов (Reimer K et al., 2004; М.В. Ланкина и др., 2015).

Причины, лежащие в основе отсутствия появления на рынке новых эффективных антибактериальных препаратов, разнообразны. Размеры инвестиций в разработку и внедрение на рынок лекарственных средств (ЛС), в том числе антибактериальных, существенно возросли в течение последних десятилетий, однако количество регистрируемых новых препаратов не соответствует затраченным ресурсам, а предлагаемые пути решения проблемы недостаточной продуктивности фармацевтической индустрии пока не приводят к ощутимому повышению эффективности разработки ЛС (Munos B., 2009; Ruffolo R.R., 2006; Carnier J.P., 2008; David E., Tramontin T., 2009; Paul S.M., 2010; Eder J, Sedrani R, 2014). Средняя стоимость (с учетом инфляции) создания оригинального лекарственного средства и его продвижения на рынке повышается в течение последних 60 лет, возрастая вдвое каждые 9 лет, что связано, в частности, с

усложнением процедуры клинических испытаний (КИ) в контексте возрастающих требований к безопасности лекарственных средств. Так, КИ III фазы успешно проходят лишь 21% лекарств-кандидатов (Шилов Г.Н., Хоменко А.И., 2009; DiMasi, J.A., Scannell JW, Blanckley A., 2012; Grabowski, H.G., 2016).

Таким образом, несмотря на развитие молекулярной биологии, биоинженерии и появление новых возможностей драг-дизайна, динамика появления новых антибактериальных ЛС не впечатляет столь же быстрыми темпами роста, как расходы на разработку новых препаратов (Chopra I, 2013). В 2015 FDA (Food and Drug Administration), крупнейшей организацией, осуществляющей контроль в фарминдустрии, было одобрено для широкого клинического применения 45 новых молекулярных единиц (НМЕ) и биологических препаратов, большая часть из которых – препараты для лечения орфанных заболеваний (21), а также противоопухолевые средства (14). Из упомянутых 45 зарегистрированных ЛС лишь одно являлось антибактериальным (Drugs@FDA, 2016). По мнению ряда экспертов, разработка антибактериальных средств пришла к кризису (Yoshikawa TT, 2002; Chopra I, 2013).

«Золотая эра антибиотиков» пришлась на середину и вторую половину 20 века, когда были созданы основные классы антибактериальных препаратов, каждый из которых активно развивался (Silver LL, 2011). С 80-ых годов XX века начался спад в появлении новых антибиотиков: если с 1980 по 1989 год этот подкласс противомикробных препаратов был одним из лидирующих по количеству регистрируемых препаратов (13% всех НМЕ), то в 2000-ых доля новых антибиотиков снизилась до 4% (Outterson K., Powers JH, 2013; Wright PM, 2014). Существует точка зрения, что эта тенденция связана с отсутствием экономической привлекательности производства противомикробных ЛС для фармацевтических компаний в силу средней непродолжительности курса лечения антибактериальными препаратами (Projan SG, 2003), однако схожие тенденции к снижению объемов регистрации НМЕ характерны и для сердечно-сосудистых препаратов (18% против 7% от всех новых препаратов в 1980-х и 2000-х, соответственно), для которых характерен, напротив, долгий или неограниченный по длительности прием, что ставит гипотезу под сомнение (Outterson K., Powers JH, 2013). Из шестидесяти одного антибиотика, зарегистрированного FDA с 1980 по 2009 год, производство двадцати шести было прекращено, из них только шести - по причинам, связанным с небезопасностью применения. Большинство из них исчезли с фармацевтического рынка, поскольку не имели преимуществ над более старыми препаратами, что является одной из причин, по которым создание новых классов антибактериальных ЛС может оказаться выгодным для фармкомпаний, хотя, безусловно, и связанным с определенными финансовыми рисками

(Outterson K., Powers JH, 2013). Что касается антибактериальных препаратов на основе йода, из 6 лекарственных средств, содержащих йод, зарегистрированных за последние 20 лет FDA, лишь один предназначен для использования в качестве противомикробного препарата; и лишь для наружного применения (Daily Med US National Library of Medicine, 2015; Drugs@FDA, 2016). Таким образом, в последнее время отмечается снижение активности разработки антибактериальных средств, в том числе, отсутствует прогресс в создании противомикробных ЛС на основе иода.

Какими бы причинами ни был обусловлен спад регистрации новых противомикробных препаратов, вопрос необходимости разработки новых антибактериальных средств особенно остро стоит в свете растущей лекарственной резистентности микроорганизмов к существующим ЛС (Coates AR, Halls G, 2011). Лекарственная устойчивость является одной из важнейших проблем клинической медицины и определяет острую потребность в новых антибиотиках и синтетических противомикробных средствах (Todd A., Worsley A.J., 2009; Appelbaum PC, 2012). Создание новых антибактериальных агентов в уже существующих терапевтических классах способно расширить профиль действия препаратов, улучшить их фармакокинетические свойства и безопасность, однако может рассматриваться только как краткосрочная стратегия борьбы со снижающейся эффективностью антибактериальной терапии. Более радикальной мерой является поиск новых мишеней и создание принципиально иных классов антибактериальных ЛС, однако этот подход требует колоссальных капиталовложений, с чем связан отказ многих фармакологических компаний от разработки новых противомикробных средств. Между тем, в промежутке между 1962 и 2000 годами не появилось ни одного нового класса антибиотиков (Walsh C, 2003).

Таким образом, создание новых антибактериальных средств, в особенности, новых классов, является одной из важнейших стратегий борьбы с лекарственной устойчивостью микроорганизмов, и потенциально эффективной мерой снижения экономического бремени инфекционных заболеваний и летальности (Appelbaum PC, 2012). Потенциально перспективным является путь использования антибактериальных средств широкого спектра действия с низким потенциалом развития резистентности к ним бактерий; одним из редких представителей таких препаратов является йод и его соединения, получившие широкое применение в качестве антисептических средств. Однако, системное применение йод-содержащих препаратов может быть сопряжено с определенным количеством нежелательных реакций, в частности, связанных с его воздействием на эндокринную систему. В связи с этим, и учитывая уникальный

противомикробный потенциал йода, представляется крайне актуальным создание лекарственного препарата на его основе, который сохранил бы свои исключительные антибактериальные свойства йода и столь ценное отсутствие формирования лекарственной резистентности, и, при этом, был бы лишен ряда негативных побочных действий, свойственных существующим йод-содержащим препаратам (Reimer K et al., 2004; Hassan I et al., 2012).

1.2. Методология создания и внедрения новых ЛС

Потребность в создании новых эффективных противомикробных препаратов продолжает нарастать, однако разработка каждого антибиотика или другого ЛС представляет собой сложный многоэтапный процесс. От момента начала работы над новым лекарственным препаратом до его появления на рынке проходит в среднем 15 лет (Шилов Г.Н., Хоменко А. И., 2009). Разработку лекарственного средства можно условно разделить на два этапа: доклинический и клинический. Первый начинается с поиска терапевтической мишени (в том случае, если методом поиска лекарства-кандидата будет таргетный, а не фенотипический скрининг). Затем в ходе тотального скрининга соединений с определением их активности (в том числе, с применением методов компьютерного моделирования) определяется молекула-лидер, структуру которой оптимизируют, после чего она проходит ряд доклинических фармакологических тестов (Головко Ю.С., Ивашкевич О.А., 2012; Verkman A.S., 2004; Swinney D.C., Anthony J., 2011; Kotz J, 2012; Eder J, Sedrani R, 2014).

В задачи доклинических фармакологических исследований ЛС входят изучение фармакокинетики, активности и селективности действия (или то же - для метаболитов ЛС), безопасности и токсичности. Исходя из данных доклинического этапа, происходит выбор способа производства, разработка лекарственной формы и оценка ее стабильности. В том случае, если по результатам доклинических испытаний препарат продемонстрировал эффективность и безопасность, после составления протокола клинического исследования, данные могут быть поданы в этический комитет для получения разрешения на проведение клинических исследований (КИ) (Чистяков В.В., 2004; Брайцева Е.В., 2005; Yang L, 2012).

Клинические испытания состоят из 4 фаз. Целью I фазы КИ является исследование фармакокинетики, оценка токсичности, безопасности и переносимости ЛС при его применении у людей. В исследование включаются, как правило, здоровые добровольцы. В ходе этой фазы происходит определение максимальной безопасной дозы препарата

(Lipsky MS, 2001). Обязательна регистрация всех побочных действий и нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Перед проведением КИ проводится объективное обследование добровольцев и ряд лабораторных тестов. В ходе собственно исследования также проводится клиничко-лабораторная оценка состояния органов и систем, на основании которой выносится заключение о безопасности и переносимости препарата (Кукес В.Г., 2009; Lipsky MS, 2001).

В исследованиях II фазы происходит оценка эффективности ЛС. Испытания II фазы проводятся на нескольких сотнях пациентов. В ходе этой фазы КИ происходит определение эффективной дозы ЛС, уточняется метод доставки препарата и режим дозирования. Кроме того, как и в КИ I фазы, оценивается безопасность препарата (Heilman RD, 1995).

Исследования III фазы продолжают изучение эффективности препарата, но уже на значительно больших выборках, и, как правило, в нескольких центрах по единому протоколу. В качестве контроля выступает либо плацебо, либо эталонное ЛС. Длительность испытаний III фазы составляет обычно от 2 до 10 лет. Несмотря на тщательное изучение препарата в ходе всех предшествующих доклинических и клинических исследований, около 10% ЛС из вступивших в III фазу КИ не могут ее успешно преодолеть (Lipsky MS, 2001). После успешного завершения III фазы КИ препарат заносят в Государственный реестр и присваивают ему регистрационный номер. Лекарственные аналоги оригинального препарата (дженерики) проходят исследования биоэквивалентности, в ходе которых происходит сравнение эффективности, безопасности и фармакокинетических свойств оригинального препарата и дженерика. В ряде случаев проводится оценка фармакодинамической эквивалентности (Кукес В.Г., 2009; Шилов Г.Н., Хоменко А. И., 2009; Козлов С.Н., Жаркова Л.П., 2010; Кукес В.Г., Раменская Г.В., 2010).

Исследования фармакокинетики препарата являются неотъемлемой частью как доклинических, так и клинических испытаний (Rowland M., Tozer T.N., 1996; Литвин А.А., 2004). Доклинические фармакокинетические исследования позволяют разработать оптимальные пути введения препарата и оценить возможный терапевтический диапазон, более прицельно определить показания к применению ЛС, разработать аналитические методы контроля (Кукес В.Г., Фисенко В.П., 2000; Литвин А.А., 2004; Чистяков В.В., 2004; Кукес В.Г., 2009). Основными задачами фармакокинетических исследований являются определение биодоступности лекарственного вещества, особенностей его распределения и элиминации. Исследования фармакокинетики проводятся как в рамках

клинических, так и доклинических исследований препарата (Кукес В.Г., 2009; Steinstraesser A, 2013).

Изучение базовых процессов, происходящих с препаратом и его метаболитами, а именно абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции, происходит с использованием различных физических, химических и биологических методов, а также косвенно, путем параллельной оценки фармакодинамической активности вещества. На основании динамического определения соединения и его метаболитов в крови происходит построение фармакокинетической кривой (Литвин А.А., 2004; Кукес В.Г., 2009). Основными фармакокинетическими параметрами, оцениваемыми в ходе фармакокинетических исследований, являются:

- объем распределения (V_{β});
- максимальная концентрация лекарственного препарата в крови ($C_{\text{макс}}$) и время наступления максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$);
- площадь под фармакокинетической кривой (AUC);
- период полувыведения ($T_{1/2}$);
- общий клиренс (Cl), ренальный клиренс, печеночный клиренс;
- среднее время удержания препарата (MRT).

Определение этих фармакокинетических показателей имеет ценное клиническое значение, поскольку позволяет рассчитать оптимальный режим дозирования, подобрать нагрузочную и поддерживающую дозы, оценить необходимость и степень коррекции приема ЛС у лиц с нарушениями функции почек и печени, уточнить показания к применению препарата (Горьков В.А., 2004; Чистяков В.В., 2004; Кукес В.Г., 2009; Fan J., 2014).

В том случае, если препарат является комбинацией нескольких соединений, необходимо исследование их потенциальных фармакокинетических взаимодействий (DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 2001).

Проведение доклинических и клинических испытаний, а также производство ЛС регулируется рядом международных нормативных документов, важнейшими из которых являются стандарты надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) и надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) (Heilman RD, 1995; ICH, E6 Good Clinical Practice, 2016). В Российской Федерации (РФ) эти правила закреплены в виде национальных стандартов: [ГОСТ Р-52379-2005](#) и [ГОСТ Р-53434-2009](#), для GCP и GLP, соответственно. Кроме того, проведение клинических испытаний

регламентируется в РФ Федеральным законом «О лекарственных средствах» и отраслевым стандартом «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации». В упомянутых документах отражены правила планирования исследований, их проведения, мониторинга, аудита, ведения документации, обработки результатов исследований и их представления. Создание подобных документов было обусловлено потребностью в стандартах, обеспечивающих достоверность результатов лабораторных и клинических исследований и соблюдение этических норм при их проведении, а в конечном счете – безопасность исследуемых веществ (лекарственных средств, пищевых добавок и ряда других объектов). при их использовании людьми (Брайцева Е.В., 2005; Neilman RD., 1995; ICH, E6 Good Clinical Practice, 2016).

Таким образом, при создании лекарственного препарата представляет особую важность тщательно планируемое проведение доклинических и клинических исследований в соответствии с нормами GxP. Фармакокинетические исследования являются компонентом как доклинического, так и клинического этапа разработки ЛС, и обеспечивают исследователей клинически ценной информацией, на основании которой возможно оптимизировать режим дозирования препарата и уточнить показания к его применению.

1.3. Йодсодержащие препараты: ключевые свойства и особенности

1.3.1. Химические свойства йода и йодидов

Йод является химическим элементом VII группы периодической системы Менделеева, относится к галогенам, имеет атомный номер 53, атомную массу 126,9045 (J.M. Beale, J. Block, 2010). Широко известно, что почти весь природный йод состоит из атомов одного стабильного изотопа с массовым числом 127. Стоит отметить, что из искусственных изотопов йода важнейшими для медицины являются I-131 и I-123 (N.A. Lange, J.G. Speight, 2005). Данное вещество плохо растворяется в воде (0,34 г/л при 25°C, приблизительно 1:5000), зато хорошо – в большинстве органических растворителей: бензоле, сероуглероде, спирте, керосине, хлороформе, эфире а также в водных растворах йодидов (калия и натрия). Химически йод обладает высокой активностью, хотя она выражена в меньшей степени, чем у хлора и брома, и тем более у фтора (Г. Реми, 2013; N.A. Lange, J.G. Speight, 2005). Стоит добавить, что в нормальных условиях йод существует в нескольких формах, таких как неорганические натриевая и калиевая соли: йодат (IO₃) и йодид (I⁻), неорганический диатомный йод (I₂), и органический моноатомный йод (C-I) (А.Г. Абрамян и др. 2009; J.M. Beale, J. Block, 2010).

В ходе ряда исследований установлено, что молекулярный йод без затруднений проникает сквозь билипидные клеточные мембраны микроорганизмов и попадает внутрь клетки (G. Müller, A. Kramer, 2008). Сообщается, что противомикробное действие соединений йода (элементарный йод, катион йода, гипойодная кислота) связано со способностью взаимодействовать с NH₂-группами аминокислот (лизин, гистидин, аргинин и др.), а также с нуклеотидами (аденин, гуанин, цитозин), формируя N-йоддериваты (E.K. Sirén et al., 2004). К тому же, происходит окисление SH-групп цистеина, которое ведет к нарушению синтеза белков. По данным некоторых авторов, при взаимодействии йода с фенольными группами тирозина нарушается формирование водородных связей аминокислот (K. Reimer et al., 2002). Кроме того, действуя на двойные углеродные связи ненасыщенных жирных кислот, йод влияет и на свойства липидов. Считается, что способность йода и йодидов беспрепятственно проходить через клеточные мембраны делает его использование особо ценным при инфекционных патологиях, возбудители которых преимущественно персистируют во внутриклеточных структурах (хламидиоз, бруцеллёз, вирусные гепатиты и пр.) (А.И. Ильин, М.Е. Кулманов, 2012).

Существует большое количество научных работ, рассматривающих антибактериальные свойства йода и его соединений (Java S et al., 2003; M. Bakavoli et al., 2010; O. Prakash et al., 2010). Показано, что использование комплексов йода с различными веществами дает возможность использовать его для длительного наружного применения: отмечено снижение токсичности и побочных эффектов йода, вместе с повышением выраженности его антибактериального эффекта (А.В. Казарян и др., 2010, R. Cap, F. Nose, 2008). Результаты бактериологического исследования препарата для местного применения Iyiodine, который является комплексом йодида калия, йода и натриевой соли гиалуроновой кислоты, проведенные в 2005-2008 годах, говорят о том, что он эффективен в отношении *Proteus mirabilis*, *Coliform mixture*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* (Sobotka L., Velebny V.; J. Frankova, L. Kubala, 2006).

K. Reimer et al. (2002) в своем исследовании отмечает, что спектр бактерицидной активности повидон-йода чрезвычайно широк, и, в отличие от местных антибиотиков и антисептиков, не наблюдается развитие резистентности микроорганизмов. Автор пишет, что высокая степень бактерицидной эффективности в отношении высоко устойчивых грамположительных патогенных микроорганизмов, таких как метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA) и штаммов *Enterococcus*, имеет особое значение для больничной гигиены (K. Reimer et al. 2002). В ряде работ также упоминается активность повидон-йода по отношению к вирусу простого герпеса, адено- и энтеровирусам, а также

высокая степень эффективности против хламидий (N. Sriwilaijaroen et al., 2009). D. Joshi et al. (2009) зафиксировал высокую эффективность йодида калия в элиминации *Enterococcus Faecalis* в препаратах корневых каналов зубов *in vitro*.

Препараты, содержащие йод и его соединения, имеют фунгицидный потенциал и влияют на многие грибы, но основное клиническое значение имеет их активность в отношении *Sporotrix schenckii* (B. Coskun et al., 2004; R. Kunin, 2016). Выявлено, что ионы йода способны окислять фосфолипиды клеточной стенки грибов, вызывая формирование щелей в клеточной мембране, что приводит к нарушению трансмембранного ионного потенциала. Клетка гриба гибнет за счет выхода ионов K^+ и вхождения ионов Na^+ с водой (V. Mendiratta, S. Karmakar, 2012). Элементарный йод связывается с аминокислотными группами клеточных белков и образует йодамины, вызывая при этом коагуляцию белков и гибель клеток (R.O. Costa et al., 2013).

Во многих отечественных и зарубежных работах приводятся данные, подтверждающие фунгицидные свойства йода и йодидов (Шуршалова Н. Ф. и др., 2014; H. Urabe, T.J. Nagashima, 1969; B. Sterling, W.R. Heymann, 2000; R.O. Costa et al., 2013).. Так, насыщенный раствор йодида калия долгое время являлся основным средством для лечения лимфатической и кожной форм споротрихоза (R.O. Costa et al., 2013). Однако, легкость дозировки итраконазола, который был введен в 1990-х годах, позволила использовать его в качестве терапии первой линии в некоторых центрах, хотя этот препарат дороже и не отличается от йодида калия по эффективности (С.А. Kauffman, 1999; M. Ramos-e-Silva, C. Vasconcelos, 2007). В основных международных рекомендациях, касающихся лечения споротрихоза как йодиду калия, так и итраконазолу присвоен одинаковый класс рекомендаций ПА, а это означает, что они в равной степени эффективны и их применение имеет равную рекомендательную силу в терапии лимфатической и кожной форм споротрихоза (С.А. Kauffman, B. Bustamante, 2007).

Известно, что соединения йода способны воздействовать на микобактерию туберкулеза (М.В. Ланкина и др., 2015; M. Best et al., 1990, Shinoda N. et al., 2016). В отечественной литературе упоминается о препарате ФС-1, который является ионным наноструктурированным комплексом из полипептидов и углеводов белков, йода и галогенидов щелочных и щелочноземельных элементов. При его сравнении с классическими противотуберкулезными антибиотиками было выявлено, что активность ФС-1 по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* сравнима или выше активности противотуберкулезных препаратов 1-го и 2-го ряда (М.В. Ланкина и др., 2015).

1.3.2. Фармакокинетическая характеристика иодидов

Известно, что диатомный йод (I_2) способен абсорбироваться с вдыхаемым воздухом через легкие и кожу (G.E. Abraham et al., 2002; M. Sircus, 2015). Стоит отметить, что потребление воды и пищи, содержащей йод или его соли, является наиболее важным источником данного элемента для человека (B.S. Hetzel et al., 1997). В результате взаимодействия с секретами желудочно-кишечного тракта, неорганический йод, йодиды и йодаты попадают в системный кровоток. Выявлено, что после перорального приема соединений йода, они быстро и полностью всасывается в тонком кишечнике и в течение 2 ч распределяется во внутриклеточном пространстве (F. Ahad et al., 2010). Ряд авторов сообщает, что данное вещество кумулируется преимущественно в щитовидной железе (концентрация йодида более 500 мкг/г ткани), а кроме того, - в слизистой оболочке желудка, в тканях слюнных и молочных желез, а также хорошо проникает через плаценту (V R. Preedy, G.N. Burrow, 2009).

Сообщается, что некоторые ткани и органы имеют специальный активный транспортный механизм, Na-I симпортер, который позволяет концентрировать ионы йода (M. Sircus, 2015). Активный транспорт йода осуществляется не только в щитовидной железе, но и в желудке, слюнных железах, слезных железах, цилиарном теле, хориоидальном сплетении и лактирующей молочной железе. В крови половина общего йода связана с тиреоидным гормоном T4, при этом с T3 и йод-связывающим белом (PBI) взаимодействует лишь 10% вещества; эритроциты также содержат малую часть общего йода (M. Klieber, R. Winkler, 2009; R. Winkler, 2015). R. Winkler (2015) пишет, что уровень неорганического йода (главным образом I-) представляет наибольший интерес: он сильно варьирует и зависит от поступления йода. Так, в экспериментах на животных был установлен факт 40-кратного увеличения уровня йода в организме вскоре после его потребления без существенных изменений уровней тиреоидных гормонов (T3, T4) (R. Winkler, 2015).

Выявлено, что органический и неорганический йод не выделяются почками, однако выведение периферических неорганических йодидов осуществляется почти полностью за счет почек (J.T. Dunn et al., 1993). А. Г. Абрамян и др. (2009) в своей работе ссылаются на исследования D.S. Childs et al. (1950), которые установили, что средний почечный клиренс неорганического йодида сыворотки составляет примерно 50 л/день. Другими авторами было показано, что величина печеночного клиренса йодида изменяется пропорционально уровням неорганического йодида в сыворотке крови (G.E. Abraham, J.D. Flechas, 2002). На данный момент доказано, что измерение уровня неорганического йода в сыворотке крови

может давать точное представление о количестве поглощенного йода, способного внедриться в клетки и ткани организма, а также оно используется оценки биодоступности йодида (А.Г. Абрамян и др. 2009). W.D. Alexander et al. (1964) в своем исследовании оценивали уровень неорганического йода сыворотки у здоровых лиц, потребляющих в среднем 70 мкг йодида в день. Согласно авторам, концентрация йодида составляла в среднем 1,8 мкг/л. Также было зафиксировано, что данных индивидов йодид практически полностью поступает из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток (W.D. Alexander et al. 1964, H.R. Chung et al., 2014). Стоит добавить, что на основе результатов этих работ, J.J.M. De Vijlder и T. Vulsma в 2000 г. предложили достаточно простой тест для оценки работы системы клеточного транспорта йодида. В исследовании проводилась параллельная регистрация йодида в слюне и сыворотке новорожденных детей с низким уровнем тиреоидных гормонов и повышенным уровнем ТТГ. Данный подход предусматривает введение раствора йода новорожденным и измерение степени реактивности слюны и сыворотки. Установлено, что в случае, если коэффициент слюна/сыворотка имеет значение выше 10, то состояние испытуемого считается нормальным, между 3 и 10 – пограничным, ниже 3 – патологическим (J.J.M. De Vijlder, T. Vulsma, 2000).

Между тем, до настоящего времени не разработано аналитического метода, который бы дал возможность точно определить уровень эндогенного йода без применения его дополнительных источников (E. Frieden, 2012; M. Sircus, 2015). На сегодняшний день самым подходящим аналитическим методом для достоверного расчета уровня эндогенного йода считается подход, предложенный G.E. Abraham (2004). Автор предлагает фиксировать концентрацию эндогенного йода в биологических жидкостях (слюна, кровь, моча), которые собирают в период, равный 24 часам после приема препаратов, содержащих 50 мг йода. Так, при помощи этого подхода было выявлено, что уровень неорганического йодида сыворотки через 24 часа после нагрузки 50 мг соединений йода значительно превышает чувствительность разработанного аналитического метода у нормальных лиц обоего пола, что резко повышает надежность анализа (А.Г. Абрамян и др. 2009, G.E. Abraham, 2004).

1.3.3. Нежелательные лекарственные реакции и побочные эффекты при применении йодидов

Считается, что побочные эффекты возникают из-за применения высоких доз препаратов йода, особенно при лечении инфекционных заболеваний кожи. К наиболее

частым нежелательным реакциям относятся появление металлического или горького вкуса во рту и некоторые нарушения работы желудочно-кишечного тракта (I. Hassan et al., 2012; R.O. Costa et al., 2013).

Известно, что использование фармакологически высоких доз йода (более 0,1 мг/кг массы тела или более 5 мг в день) приводит к формированию феномена Вольфа–Чайкова, который обусловлен ингибированием деятельности тиреоидной пероксидазы, вследствие чего нарушается органификация йода, а также блокировкой протеолиза тиреоглобулина в тиреоцитах, что вызывает снижение выхода тиреоидных гормонов в плазму (W.R. Neumann, 2004; I. Hassan et al., 2012).

С другой стороны, если у пациента имеет место автономная выработка гормонов при диффузном токсическом многоузловом зобе или при болезни Грейвса, в случае избыточного применения йодидов может возникать гипертиреоз или тиреотоксикоз, который называется синдромом йод-базедов (I. Hassan et al., 2012)

Другие побочные эффекты, описанные в научной литературе, включают угревую сыпь, герпетический дерматит, пустулезный псориаз, буллезный пемфигоид и йододерму. Возникновение последней может быть ассоциировано с влиянием на хемотаксис полиморфноядерных клеток. Стоит добавить, что йододерма является наиболее частым состоянием у пациентов с сопутствующими системными заболеваниями. Сообщается, что йодизм, возникающий при передозировке йода, представляет собой характерный симптомокомплекс, включающий металлический привкус во рту, чувство жжения в ротовой полости и горле, болевые ощущения в деснах и зубах, головную боль, геморагии на коже и слизистых (J.R. Nunley, S. Wolverton, 2008; R.O. Costa et al., 2013). Описаны и такие редкие побочные эффекты как узелковый периартериит и гранулематозный васкулит (E. Eeckhout, M. Willemsen, 1987; H. Rasmussen, 1995).

Как и в случае любого другого препарата, могут проявляться аллергические реакции, такие как крапивница и ангионевротический отек (J.E. Bennett, 2001; I. Hassan et al., 2012). Кроме того, в литературе были описаны случаи застойной сердечной недостаточности с отеком легких, а также проявления токсичности, связанной с йодом калия, в виде нарушения функции почек, сердечной аритмии и метаболического ацидоза (L. Hollander, G.H. Fetterman, 1936; D.W. Miller et al., 2006). Упоминалось также о йод-ассоциированных головных болях, болях в суставах и длительной лихорадке (J.B. Sterling, W.R. Neumann, 2000).

1.4. Применение препаратов иода в клинической практике

Широко известна роль иода в функционировании щитовидной железы, чем обусловлено активное применение иод-содержащих препаратов в эндокринологии, в том числе, при таких патологиях как болезнь Грейвса, кретинизм и других, а также в рамках терапии рака щитовидной железы (Sacks W, Fung CH, 2010; [Laurberg P](#), [Andersen S](#), 2013; Melse-Boonstra A, Mackenzie I, 2013; Syed S, 2015). Радиоактивный иод используется в онкологии и при новообразованиях других локализаций, таких как плоскоклеточный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы и множестве других (Stannard C, Maree G, 2014; Zhong JH, Ma L, 2014; Luo XM, Niu LZ, 2016).

Уникальная противомикробная активность иода лежит в основе широкого применения иод-содержащих препаратов в качестве антисептических средств. Препараты иода обладают широким спектром действия, и, при этом, лекарственная устойчивость микроорганизмов к ним развивается крайне редко, чем обусловлено их особое место в ряду противомикробных средств (Mycosock G, 1985; Zamora JL, 1986; Hill RL, Casewell MW, 2000). Область применения препаратов иода в качестве топических антисептиков исключительно обширна: производные иода являются незаменимым средством профилактики инфекционных осложнений в большинстве медицинских специальностей (Cooper RA, 2007; [Shirai T](#), [Tsuchiya H](#), 2014; Kanagalingam J, Feliciano R, 2015). Так, повидон-иод является одним из наиболее эффективных антисептиков в комбустиологии: его локальное применение позволяет эффективно предотвращать ожоговый сепсис, как бактериальной, так и грибковой этиологии ([De Wet PM](#), [Rode H](#), 1990; [Steen M](#), 1993). Препараты иода эффективны против широкого спектра микроорганизмов, в том числе обладающих множественной лекарственной устойчивостью к другим антибактериальным средствам. В ряду чувствительных к соединениям иода микроорганизмов находятся и бактерии печально известной группы ESKAPE, вызывающие большинство нозокомиальных инфекций и обладающие исключительной резистентностью к большинству антибиотиков ([Berkelman RL](#), [Holland BW](#), 1982; Gordon J, 1993, Lacey RW, Catto A, 1993; Yasuda T, Yoshimura S, 1993; [Zubko EI](#), [Zubko MK](#), 2013). *Staphylococcus aureus*, один из представителей упомянутой группы, является вторым по частоте этиологическим фактором госпитальной инфекции. Доказана роль носительства *S. aureus* в носо- и ротоглотке в развитии раневых инфекций (Casewell MW, Hill RL, 1986; Kluytmans JW, 1996; Hill RL, Casewell MW, 2000). В исследовании *Bebko et al.* такая простая мера как применение повидон-иода интраназально в день операции статистически значимо уменьшала риск раневой инфекции, в том числе, вызванной метициллин-

резистентным золотистым стафилококком (MRSA), при обширных ортопедических вмешательствах (Bebko, 2014). Нашли свое применение препараты иода и в офтальмохирургии: их пре- и постоперационное применение позволяет существенно снизить риск инфекционных осложнений (Isenberg SJ, Apt L, 2002; [Vazirani J](#), [Basu S](#), 2013).

Препараты иода в течение длительного времени используются в качестве антибактериального средства в стоматологии. Двухпроцентный раствор иода в четырехпроцентном иодиде калия (IKI) эффективен против широкого спектра микроорганизмов, персистирующих в корневых каналах зуба, и обладает более низкой токсичностью, чем многие другие противомикробные средства, используемые в эндодонтии. (Spangberg L, Engstrom B, 1973; Siren, 2004). Микроорганизмы, обитающие в ротовой полости, могут быть причиной как локального инфекционного процесса, так и гематогенного инфицирования отдаленных органов, как например, при инфекционном эндокардите (Rahn R, 1993; Lam OL, McGrath C, 2012). Особенно актуальна проблема возникновения инфекционных очагов в результате бактериемии для иммунокомпрометированных лиц: пациентов с лейкозами, СПИДом; больных, находящихся на терапии иммуносупрессорами, химио- и/или лучевой терапии. Локальное нанесение препаратов иода на слизистую оболочку ротовой полости в качестве меры профилактики раневой инфекции при оперативных вмешательствах различной локализации особенно показано таким пациентам. Орошение десневой борозды повидон-иодом является ценным дополнением к антибиотикопрофилактике у пациентов с высоким риском бактериального эндокардита (Rahn R, 1993).

Соединения иода применяются в качестве топических антисептиков для профилактики и лечения острых и хронических инфекционных заболеваний в отоларингологической практике ([Kanagalingam J](#), Feliciano R, 2015). Имеются данные об их эффективности при синуситах, ринитах, отитах различной этиологии (Rombaux P, Collet S, 2005). Одним из преимуществ препаратов иода при их использовании в отоларингологии является отсутствие ототоксичности при высокой эффективности и отсутствии развития лекарственной устойчивости (Jaya C, Job A, 2003; Senska G, Rüsing D, 2010).

Противомикробное действие препаратов иода при их системном применении не столь глубоко изучено и широко распространено, как местное, однако в терапии ряда патологий пероральный прием иодидов успешно используется длительное время. Иодиды применяются уже более века в антимикотической терапии: иодид калия был впервые успешно применен в 1903 для лечения грибковых инфекций, и по сей день препараты

иода сохраняют лидирующие позиции в терапии системных микозов (Stevens DA, 1995; [Xue SL](#), [Li L](#), 2009) Так, перероральный прием иодидов является эффективной терапевтической мерой при фикомикозе (Jelliffe DB, Wilson AM, 1983; [Thotan SP](#), [Kumar V](#), 2010), зигомикозе (Mondal AK, Saha A, 2015), хромобластомикозе (Narendranath S, Sudhakar GK, 2010), нокардиозе (Numata S, Numata T, 2016), кандидозе (Petruzzi M, Grassi FR, 2010), ринофациальном конидиоболомикозе (Gupta M, Narang T, 2016) и ряде других грибковых инфекций. Иодиды эффективны при таком сложно излечимом микозе как питиоз, при котором развивается микотический артериит ([Sathapatayavongs B](#), [Leelachaikul P](#), 1989). Особенно сложную клиническую задачу представляет лечение генерализованных микозов у пациентов с иммунодефицитом (Арльт А.В., Куянцева А.М.). Иодиды калия и натрия при их назначении внутрь и в виде ингаляций оказались высоко эффективными при легочном и генерализованном аспергиллезе у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (Тертышникова В.В., 2009). Иодид калия считается препаратом первой линии при споротрихозе, хотя и обладает определенными недостатками: в их числе высокая длительность терапии и ряд возможных нежелательных явлений (Coskun B, Saral Y, 2004, Xue S, Gu R, 2009; [Kusuhara M](#), 2009; Yamada, K, Zaitz, C, 2011). Показана эффективность соединений иода и при местном воздействии на очаги грибоковой инфекции, например, при микроспории и трихофитии (Яковлев А.Б., 2014). Стоит отметить, что, несмотря на многочисленные данные, свидетельствующие об исключительной эффективности иодидов в терапии микозов и широкий клинический опыт их применения, рандомизированные контролируемые исследования с их участием не проводились, что определяет необходимость дальнейших исследований в этой области (Xue S, Gu R, 2009).

Известна высокая противовирусная активность соединений иода в отношении ряда патогенов, среди которых полиовирусы, герпес-вирусы (Herpes simplex и Herpes zoster), вирус иммунодефицита человека (Boudouma M, Enjalbert L, 1984; Woodbridge P, 1977; Harbison MA, Hammer SM, 1989; Kawana R, Kitamura T, 1997). Имеются многочисленные данные об эффективности препаратов иода в отношении вирусов гриппа, в том числе высоко патогенного подтипа птичьего гриппа H5N1 (Kawana R, Kitamura T, 1997; Wutzler P, Sauerbrei A, 2002; Ito H, Ito T, 2006; Sriwilaijaroen N, Wilairat P, 2009). Таким образом, повидон-иод обладает наиболее широким спектром противовирусного действия среди известных антисептиков (Kawana R, Kitamura T, 1997).

Ряд работ посвящен антибактериальному действию препаратов иода в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ), в том числе и ее штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. В исследованиях *in vitro* было показано, что при

воздействии как 0,2%, так и 0,1% растворов повидон-иода в течение 60-120 секунд происходит гибель 99,9% или более бактерий, что свидетельствует о высокой эффективности этого антисептика ([Rikimaru T, Kondo M, 1997](#); [Rikimaru T, Kondo M, 2002](#)).

Известно применение иодида калия в терапии инфекций, вызванных другими представителями рода *Mycobacterium*. ([Arai H, Nakajima H, 1983](#); [Onouchi H, Nitta Y, 2003](#); [Ishii K, Ishii N, 2015](#)) Интересно, что иодиды не демонстрировали бактерицидной активности в отношении этих микроорганизмов *in vitro*, в связи с чем обсуждается гипотеза достижения терапевтического эффекта в результате активации макрофагов ([Hassan I, Keen A, 2012](#)).

Роль препаратов иода в профилактике и терапии инфекционных заболеваний, эндокринологии и онкологии сложно переоценить, однако известно успешное применение иодидов и при ряде более редких патологий. Так, например, иодид калия эффективен при достаточно редком (известно несколько сотен случаев) синдроме Свита - остром фебрильном нейтрофильном дерматозе. Патогенез этого состояния недостаточно изучен, однако ряд клинических и лабораторных данных говорит о ключевой роли дисбаланса цитокинов в развитии этой патологии. Наряду с глюкокортикоидами и колхицином, иодид калия, при его пероральном приеме, является терапией первой линии при синдроме Свита ([Cohen PR, Kurzrock R, 2002](#); [Cohen PR, 2007](#)). Известно системное применение препаратов иода в терапии внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника ([Trost LB, McDonnell JK, 2005](#)) Повидон-иод используется для формирования плевродеза у пациентов с рецидивирующей эмпиемой плевры или пневмотораксом ([Agarwal R, Khan A, 2012](#))

Таким образом, препараты иода нашли свое применение во многих областях медицины, в том числе, в терапии инфекционных заболеваний. Среди преимуществ соединений иода над другими антисептическими агентами отмечается широкий спектр действия при единичных случаях развития лекарственной устойчивости, а также относительно низкая стоимость ([Isenberg SJ, Apt L, 2002](#); [Jaya C, Job A, 2003](#)). Системное применение иодидов является эффективной мерой при лечении микозов и бактериальных инфекций, в том числе, вызванных бактериями рода *Mycobacterium*.

1.5. Заключение

Таким образом, создание новых антибактериальных средств, в особенности, новых классов, является одной из важнейших стратегий борьбы с лекарственной

устойчивостью микроорганизмов, ведущей к увеличению экономического бремени инфекционных заболеваний и летальности (Appelbaum PC, 2012). Перспективным представляется путь использования антибактериальных средств широкого спектра действия с низким потенциалом развития резистентности к ним бактерий; одним из редких представителей таких препаратов является йод и его соединения, получившие широкое применение в качестве антисептических средств (Isenberg SJ, Apt L, 2002; Jaya C, Job A, 2003). Однако, системное применение йод-содержащих препаратов может быть сопряжено с определенным количеством нежелательных реакций. Учитывая эту совокупность факторов, представляется крайне актуальным создание лекарственного препарата на основе йода, который сохранил бы его исключительные антибактериальные свойства и столь ценное отсутствие формирования лекарственной резистентности, и, при этом, был бы лишен ряда негативных побочных действий, свойственных существующим йод-содержащим препаратам (Reimer K et al., 2004; Hassan I et al., 2012).

Системное применение иодидов является эффективной мерой при лечении микозов и бактериальных инфекций, в том числе, вызванных бактериями рода *Mycobacterium*. Штаммы *M. tuberculosis*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, представляют собой серьезную угрозу, нарастающую по мере распространения ВИЧ-инфекции и в условиях отсутствия новых эффективных антибиотиков, в связи с чем проблема разработки новых эффективных препаратов представляется крайне актуальной (Frieden TR, Sterling T, 1993; Moro ML, Errante I, 2000; Rikimaru T, Kondo M, 2002). Вместе с тем, несмотря на доказанную высокую эффективность препаратов иода в отношении резистентных штаммов МБТ в исследованиях *in vitro* (Rikimaru T, Kondo M, 2002), рандомизированные контролируемые исследования с участием иодидов единичны, что определяет необходимость дальнейших исследований в этой области (Xue S, Gu R, 2009)

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объект и субъекты исследования

Перспективное открытое клиническое исследование без применения плацебо было проведено на клинической базе – «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Алматы.

Проведение данного исследования было одобрено Центральной Комиссией по вопросам этики Республики Казахстан и локальной Комиссией по вопросам этики клинической базы. Исследование проведено в соответствии требованиями Good Clinical Practice (GCP E6) «Надлежащая клиническая практика», в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Исследование в рамках диссертационной работы было принято к сведению Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 06-15 от 17.06.2015).

Изучение фармакокинетики препарата ФС-1 в плазме крови и моче добровольцев проводилось в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова». По валидированной методике определения иодид-иона в плазме крови и моче добровольцев после однократного и многократного орального применения препарата ФС-1 в различных дозах

Объект исследования: лекарственное средство ФС-1 (регистрационное удостоверение РК-ЛС-3№021305), синтезированное в АО «Научный центр противомикробных препаратов» г. Алматы, Республика Казахстан.

Описание исследуемого средства:

Химическая структура $[\{(L_n(MeJ_3)^+)_y[Me(L_m)J]^+_x\}(Cl^-)_{y+x+k}]$.

Международное название: Оригинальный препарат.

Сокращенное и другие названия: ФС-1, FS – 1

Лекарственная форма

ФС-1 – раствор для приема внутрь, выпускается во флаконе 50,0 мл.

Фармакологическая группа

ФС-1 является лекарственным средством с антимикробным и иммуномодулирующим действием.

Активные компоненты: йод, калия йодид.

Вспомогательные компоненты: лития хлорид, натрия хлорид, кальция хлорид, магния хлорид, карбогидраты, поливиниловый спирт, альбумин.

Физико-химические свойства ФС-1 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические свойства ФС-1

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	Вязкая непрозрачная жидкость темно- синего цвета со слабым запахом йода	Органолептический
Идентификация	Йод	Качественные реакции ВАНД фирмы
	Йодиды	Качественные реакции ВАНД фирмы
	Калий	Качественные реакции ВАНД фирмы
рН	От 4,5 до 6,5	Потенциометрически ГФ XI, вып. 1, с.113
Плотность	От 1,050 до 1,100 г/см ³	ГФ XI, вып. 1, с.24, метод 1
Вязкость	От 1,035 до 1,145 мПа. с	ГФ XI, вып. 1, с.89
Объем заполнения упаковки	Не менее 20 или 50 мл (в зависимости от фасовки)	ВАНД фирмы
Микробиологическая чистота	В 1 мл допускается не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов. Не допускается наличие Escherichia coli	ГФ XI, вып. 2, с.187, 193, изменение №2 от 01.03.2003г., изменение №3 от 19.03.2003г, категория 3А
Количественное определение	Йод: от 7,79 до 8,61 мг/мл	Титрование, потенциометрическое титрование ВАНД фирмы
	Калия йодид: от 11,49 до 12,71 мг/мл	
Упаковка		ВАНД фирмы
Маркировка		ВАНД фирмы
Транспортирование		ВАНД фирмы
Хранение		ВАНД фирмы

Срок годности ЛС ФС-1 составляет 24 месяцев со дня изготовления при хранении в защищенном от света месте и температуре от +4 до +8°(С).

Субъекты исследования В качестве субъектов исследования привлекались здоровые добровольцы, лица обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет, которые по

данным клинических и лабораторных методов обследования считались здоровыми. Для женщин был обязателен отрицательный тест на беременность и в случае использования противозачаточных препаратов – отмена гормональных средств не менее чем за 2 месяца до начала исследования.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Основными критериями включения добровольцев в исследование являлись:

- 1) Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет;
- 2) Индекс массы тела от 19 до 30 кг/м²;
- 3) Субъекты здоровые в физическом и психологическом смысле (медицинская история, медицинское и лабораторное обследование);
- 4) Субъекты, которые готовы подписать информированное согласие до скрининга и участия в испытании, предварительно прочитав и поняв цели, проведение, риски связанные с участием и права субъектов исследования;
- 5) Субъекты, которые согласны подписать информированное согласие на сдачу анализов на ВИЧ-инфекцию;
- 6) Субъекты, которые готовы подписать информированное согласие на проведение тестирования на наличие алкоголя и на сдачу анализа мочи на наличие наркотических препаратов;
- 7) Отсутствие острых соматических заболеваний, требующих ежедневного приема лекарственных средств, выраженных функциональных нарушений и физических недостатков, которые могли бы привести к неблагоприятным последствиям для добровольца, либо помешать проведению исследования или исказить их результаты.

Критериями невключения являлись:

- 1) Субъекты, у которых при медицинском и/или лабораторном обследовании были выявлены любые признаки физического или/и ментального отклонения от нормы.
- 2) Субъекты, принимающие какую-либо лекарственную или физиотерапию;
- 3) Субъекты с отягощенным аллергоанамнезом (страдающие от аллергии, гиперчувствительности и/или непереносимости к йоду, йодиду, препаратам содержащим йод, таким как контрастные растворы, используемые для рентгенологического обследования);
- 4) Субъекты, имеющие в анамнезе алкогольную или наркотическую зависимость;
- 5) Субъекты, являющиеся военнослужащими или заключенными;

б) Лица без определенного места жительства, беженцы, а также лица, неспособные самостоятельно дать информированное согласие на участие в исследовании

7) Субъекты с положительными серологическими показателями на вирусные гепатиты В и С, и ВИЧ;

8) Субъекты, имеющие любые функциональные или физические дефекты которые могут привести к искажению результатов испытания.

Критерии исключения добровольцев из испытания

Доброволец мог отказаться от участия по своему желанию в любое время. Доброволец мог быть отстранен от участия в исследовании в связи с появлениями медицинских показаний или побочных явлений, которые расценивались, как связанные с приемом ЛС или если сделан вывод о том, что доброволец не соблюдает процедуры исследования.

2.3 Методология исследования

Перед включением в исследование добровольцу предоставлялась информация о новом ЛС ФС-1, о предстоящих клинических исследованиях, об объеме исследований, о риске и пользе для здоровья, о возможных побочных явлениях, об условиях страхования их здоровья, о вознаграждении за участие на понятном им языке. Если доброволец принимал решение участвовать в исследовании, он подписывал информированное согласие. После чего проводилось скрининговое обследование для определения соответствия критериям включения в исследование, в течение 2-14 дней до начала исследования.

Для участия в исследовании были отобраны практически здоровые добровольцы. Программа обследования включала сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение массы тела, АД, ЧСС, ЧДД, изучение общеклинических анализов крови, мочи и кала, биохимических параметров, показателей гемостаза, гормонов щитовидной железы, результатов исследования на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусов HCV, HBV, анализа мочи на наличие наркотических препаратов. Обязательные инструментальные исследования включали флюорографию, фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы. Проведенные клинико-лабораторные и инструментальные исследования позволили исключить у исследуемых патологию органов и систем.

Для соблюдения конфиденциальности добровольцев каждому добровольцу присваивался идентификационный код (далее – код), который состоял из буквы «И» и

трехзначной цифры. Все данные исследования были внесены в индивидуальные регистрационные формы.

После обследования если доброволец соответствовал критериям включения, то он/она были приглашены к участию в исследовании.

Добровольцы не должны были принимать лекарственные препараты, пищевые добавки, витаминно-минеральные комплексы, содержащие йод в своем составе, и продукты, богатые йодом, такие как водоросли, грецкие орехи, хурма, красная икра, гречка и другие, в течение 7 дней перед приемом исследуемого препарата ФС-1, во время приема и в период последующего наблюдения. Кроме лекарственных средств, которые могли бы потребоваться для лечения нежелательных явлений.

2.3.1 Изучение влияния однократного приема ФС-1

При однократном приеме ФС-1 оценивали безопасность и переносимость исследуемого ЛС на четырех группах добровольцев, которые в зависимости от принимаемых доз, были распределены следующим образом:

- 1 группа (n=12) – принимали однократно ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела;
- 2 группа (n=14) – принимали однократно ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела;
- 3 группа (n=13) – принимали однократно ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг массы тела;
- 4 группа (n=8) – принимали однократно ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг массы тела.

2.3.2 Изучение показателей фармакокинетики однократного приема ЛС ФС-1

Для изучения фармакокинетики лекарственного средства ФС-1 при однократном приеме были отобраны биобразцы для определения концентраций иодид-иона у 3 групп добровольцев:

- 1 группа (n=9) – принимали однократно ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела;
- 2 группа (n=10) – принимали однократно ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг массы тела;
- 3 группа (n=8) – принимали однократно ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг массы тела.

2.3.3 Изучение влияния многократного приема ФС-1

По результатам оценки переносимости, безопасности ФС-1 при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами четырех доз (2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг)) хорошо переносимой и 100 % безопасной оказалась доза ФС-1 2,5 мг/кг массы тела.

Учитывая, что необходимо выбрать несколько доз ЛС для оценки переносимости, безопасности ЛС ФС-1 при многократном пероральном приеме, было решено идти от наибольшей к наименьшей, то есть первая доза 2,5 мг/кг, вторая - 2,0 мг/кг и третья - 1,25 мг/кг.

По результатам определения параметров фармакокинетики ЛС ФС-1 при однократном приеме период полувыведения в β -фазе составлял 17 ± 5 и 20 ± 16 (ч) (по двум методам определения), MRT равно $16,8 \pm 2,4$ (ч), то есть прием ЛС 1 раз в сутки является достаточным.

При многократном приеме ФС-1 оценивали безопасность и переносимость исследуемого ЛС на трех группах добровольцев, которые получали ЛС *per os* 1 раз в сутки в течение 60 дней. В соответствии с принимаемыми дозами ФС-1 добровольцы были распределены по следующим группам:

5 группа (n=11) – принимали ФС-1 в дозе 1,25 мг/кг массы тела;

6 группа (n=10) – принимали ФС-1 в дозе 2,0 мг/кг массы тела;

7 группа (n=17) – принимали ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела.

5 группе назначался ФС-1 в дозе 1,25 мг/кг массы 1 раз в сутки в течение 5 дней, если доза ЛС представлялась безопасной, то группа продолжала прием ЛС в указанной дозе до 60 дней. 6-й группе назначался ФС-1 в дозе 2,0 мг/кг массы 1 раз в сутки в течение 5 дней, если доза ЛС представлялась безопасной, то через 5 дней 2 группа продолжает прием ЛС в указанной дозе до 60 дней. 7-й группе назначался ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы 1 раз в сутки в течение 5 дней, если доза ЛС представляется безопасной, то через 5 дней 2 группа продолжает прием ЛС в указанной дозе до 60 дней.

2.3.4 Изучение показателей фармакокинетики многократного приема ЛС ФС-1

После изучения показателей фармакокинетики однократного приема было установлено, что динамика абсорбции, распределения и элиминации ФС-1 подчиняется основным принципам линейной фармакокинетики, определение фармакокинетических параметров при многократном введении проводилось на одной группе добровольцев из 12 человек, распределенных на 3 подгруппы по 4 человека в каждой, с целью снижения объема крови при заборе из вены, исходя из этических принципов. Добровольцы трех подгрупп принимали ЛС один раз в сутки по 2,5 мг/кг в течение 3-х дней.

2.3.5 Оценка переносимости и безопасности ФС-1

Оценка переносимости и безопасности ФС-1 проводилась в сравнении с исходными данными (нулевая точка), то есть данными до приема ЛС. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели до приема ФС-1 будут служить контролем.

Оценка безопасности и переносимости ЛС проводилась в течение всего периода исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений (далее - НЯ).

Критериями оценки переносимости служили: субъективные ощущения добровольцев после приема ЛС, объективные данные врачебного осмотра на предмет возможных аллергической сыпи, периферических отеков, тахикардии и непредвиденных НЯ, и др., а также – результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Степени оценки переносимости:

хорошая переносимость – отсутствие побочных эффектов или побочные эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы ЛС;

удовлетворительная переносимость – наличие побочных реакций легкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы ЛС;

неудовлетворительная переносимость – наличие побочных реакций, требующих отмены ЛС, или серьезных НЯ, связанных с приёмом ЛС.

Показатели переносимости, безопасности: частота отказов от лечения, связанная с реализацией побочных эффектов; частота побочных эффектов, связанных с применением ФС-1.

Определение причинно-следственной связи между приемом ЛС и неблагоприятными реакциями проводилось согласно критериям ВОЗ (2001): *достоверная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, не поддающаяся оценке.*

2.3.6 Оценка фармакокинетики

Оценка фармакокинетики ЛС проводилась по следующим показателям:

- 1) константа скорости элиминации, абсорбции и экскреции;
- 2) максимальная концентрация ЛС в крови C_{max} ;
- 3) необходимое время для максимальной концентрации t_{max} ;
- 4) период полувыведения лекарственного средства в β -фазе $t_{1/2}(\beta)$;
- 5) общий клиренс CL ;

- 6) объем распределения V_{β} ;
- 7) среднее время пребывания ЛС MRT;
- 8) площадь под кривой AUC;
- 9) определение % выведения лекарственного средства ФС-1 за определенный промежуток времени.

2.4 Порядок обследования

2.4.1 Порядок обследования добровольцев в ходе исследования однократного приема ФС-1

Добровольцы, участвующие в изучении однократного приема ЛС **ФС-1** были госпитализированы в стационар на 4 суток, включая -1 день до приема **ФС-1** и 3 суток последующего наблюдения после приема **ФС-1**. Затем проводились контрольные визиты с оценкой общего состояния, мониторингом показателей лабораторных и инструментальных исследований. Порядок обследования представлен в таблице 2.

Таблица 2

График обследования добровольцев в ходе исследования однократного приема ФС-1

Вид обследования	Период нахождения в КБ			Период последующего наблюдения					
	До приема -1 день	Дни после приема ЛС							
		Прием ЛС	2	3	7	15	30	45	60
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Оценка общего состояния	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Выявление побочных эффектов	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Жалобы, анамнез	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Термометрия, измерение АД, ЧСС	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Определение иодид йодид-иона в плазме крови, моче	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Гинекологическое обследование	По показаниям								
Лабораторные исследования:									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Общий анализ крови	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ кала	+	-	-	-	-	+	-	-	-
ИФА на гормоны щитовидной железы (Т3 общ. и свобод., Т4 общ. и свобод., ТТГ) Анти ТГ Анти ТПО	+	-	-	+	-	+	+	-	-
Инструментальные исследования:									
ЭКГ	+	-	+	-	-	-	-	-	-
УЗИ органов брюшной полости, почек	+	-	-	-	-	-	+	-	-
УЗИ щитовидной железы	+	-	-	-	-	-	+	-	-
ФГДЭС	+	-	-	-	+	-	-	-	-

Порядок забора биоматериалов для изучения фармакокинетики при однократном приеме ЛС ФС-1

При изучение фармакокинетики ЛС ФС-1 в группах с дозами 5,0 и 10,0 мг/кг при однократном приеме в каждой группе добровольцы были поделены на 2 подгруппы. У первой подгруппы забор крови осуществлялся по восходящим точкам: 0, 5', 10', 20', 30', 1 ч, 2 ч, 3 ч; у второй – по нисходящим: 0, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч. У группы с дозой ЛС ФС-1 15 мг/кг забор крови осуществлялся по точкам: 0, 5', 10', 20', 30', 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч.

Сбор проб мочи добровольцев происходил по естественному диурезу до 2-х суток после приема ФС-1.

2.4.2 Порядок обследования добровольцев в ходе исследования многократного приема ФС-1

С целью изучения переносимости, безопасности ФС-1 при пероральном многократном приеме добровольцы принимали ФС-1 1 раз в сутки в течение 60 дней. Субъекты исследования были госпитализированы в стационар на 6 суток, включая -1 день до приема ФС-1, и 5 суток ежедневного приема ФС-1, далее после выписки ежедневно приходили для приема ЛС и на контрольные визиты для обследования.

Обследование добровольцев проводилось в соответствии с графиком обследования таблица 3.

Таблица 3

График обследования добровольцев при многократном приеме ФС-1

Вид обследования	Период нахождения в КБ				В период последующего наблюдения					
	Дни приема ЛС									
	До	2	3	7	15	30	45	60	75	90
Оценка соблюдения режима	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка общего состояния	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Выявление побочных эффектов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Жалобы, анамнез настоящего заболевания	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Физикальное исследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Термометрия, измерение АД, ЧСС	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гинекологическое обследование	По показаниям									
Лабораторные исследования:										
Общий анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ кала	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
ИФА на гормоны щитовидной железы (Т3 общ. и свобод., Т4 общ. и свобод., ТТГ)	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Инструментальные исследования:										
ЭКГ	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-
УЗИ органов брюшной полости, почек	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
УЗИ щитовидной железы	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
ФГДС	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-

2.4.3 Порядок забора биоматериалов для изучения фармакокинетики при многократном приеме ЛС ФС-1

Для изучения показателей фармакокинетики лекарственного средства ФС-1 при многократном приеме были отобраны биообразцы для определения йодидов у 12 добровольцев (3 подгруппы по 4 человека), принимавших ФС-1 один раз в сутки в дозе 2,5 мг/кг ежедневно в течение 3-х дней.

Забор крови проводился следующим образом: у добровольцев первой подгруппы (n=4) кровь забиралась из вены в первые и третьи сутки, у второй подгруппы (n=4) – на вторые и третьи сутки, у третьей подгруппы (n=4) – на первые и вторые сутки. На четвертые и пятые сутки забор крови проводился у всех трех подгрупп для определения β -фазы элиминации ЛС. Порядок сбора биообразцов представлен в таблице 4.

Таблица 4

Схема распределения добровольцев по подгруппам и график забора проб крови

Группы	Дни взятия крови	Время взятия крови							
		0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
1-я	1	0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
	3	0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
	4	0	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-
2-я	1	0	-	-	-	-	-	-	-
	2	0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
	3	0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
	4	0	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-
3-я	1	0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
	2	0	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	6 ч	12 ч
	4	0	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-

2.5 Количественное определение йодид-иона в плазме крови добровольцев

Для количественного определения йода в плазме крови добровольцев использовали метод ион-парной обращено-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Liu Cui, Iun Wen, Tingtin Zhou, Shuowen Wang, Guorang Fan. Biomed. Chromatogr. 2009, 5, P.) с некоторыми изменениями.

Реактивы.

KI (99,0 %) и октиламин (Sigma, ФРГ). Натрия тиосульфат, краун-6-эфир (1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан), натрия фосфат однозамещенный, кислота фосфорная имели квалификацию «х.ч.» (Sigma, ФРГ). Ацетонитрил был квалификации «для ВЭЖХ» (Biosolve, Нидерланды), другие реактивы имели квалификацию «о.х.ч.».

Приборы

Разделение проводили на персональном хроматографе “Beckman-Coulter” (США), состоящем из изократической помпы «System Gold 127», УФ-детектора - «System Gold 166» и компьютера с соответствующим пакетом программ для обсчета хроматограмм.

Условия хроматографирования:

Аналитическая колонка – Watman Partisil 10\25 SAX C (250×4,6 мм; 5 мкм), Warian, США;

детектирование проводили при λ - 225 нм.

Подвижная фаза – состояла из смеси водной фазы, содержащей 10 мМоль/л 18-краун-6-эфир, 5 мМоль/л октиламина и 5мМоль/л натрия фосфата однозамещенного, рН доводили до 6,0 кислотой фосфорной и ацетонитрила (70:30); скорость потока подвижной фазы – 1,0 мл/мин.

Перед хроматографированием подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазировали на ультразвуковой бане в течение 10 мин.

Колонку термостатировали при 28 °С.

Приготовление стандартных растворов и образцов для валидации методики

Матричный раствор йодида в концентрации в концентрации 1 мг/мл готовили растворением KI (13,08 мг) в 10 мл ультра-чистой воды. Рабочие стандартные растворы с концентрациями 0, 0,1, 0,25 0,5, 1, 2,5, 5, 10 и 25 мкг/мл готовили из матричного раствора в ультра-чистой воде.

Калибровочные стандарты готовили разведением рабочих стандартных растворов в воде ультра-чистой до получения концентраций 0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,25 0,5, 1,0 и 2,5 мкг/мл.

Приготовление образцов

Хранящиеся при $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$, в морозильной камере образцы размораживали при комнатной температуре.

К 500 мкл плазмы крови добавляли равный объем натрия тиосульфата с концентрацией 5 г/л. Данное вещество использовали в качестве реактива, преобразующего свободный йод, в йодид-ион. Смесь перемешивали 1 минуту на вихревом перемешивателе. К полученной смеси для осаждения белков добавляли 1 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали и центрифугировали при 10 тыс. об/мин в течение 10 мин. 100 мкл надосадочной жидкости разбавляли 1-3 кратным объемом подвижной фазы и 100 мкл полученного раствора вводили в инжектор хроматографа.

При хроматографировании образцов мочи добровольцев, к 100 мкл надосадочной жидкости разбавляли 5-10 кратным объемом подвижной фазы и 100 мкл полученного раствора вводили в инжектор хроматографа

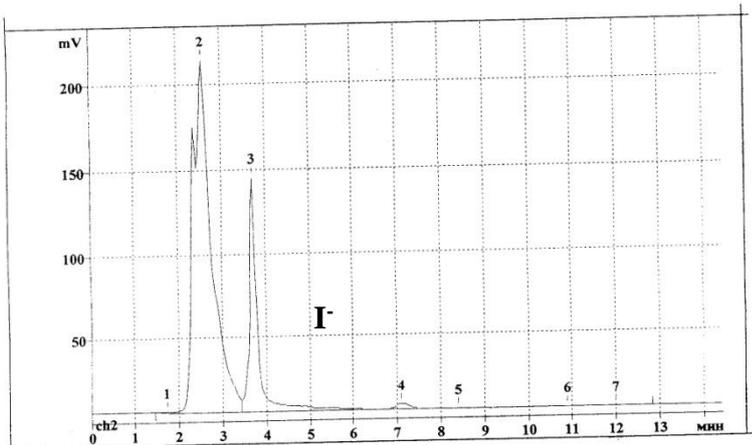
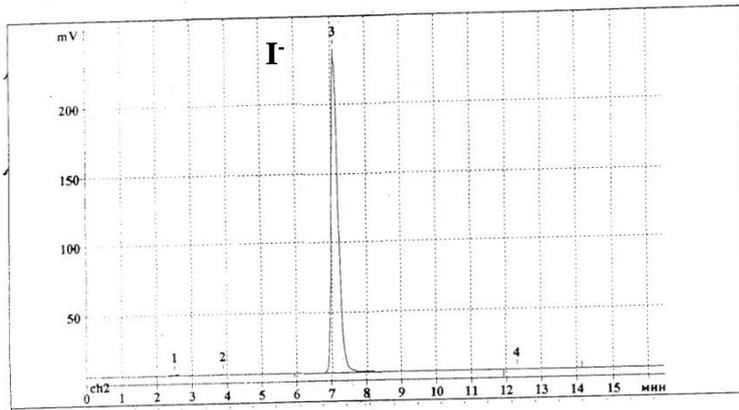
Валидация методики

Калибровочные кривые строили после хроматографирования соответствующих калибровочных растворов. Калибровочная кривая была линейна в диапазоне концентраций от 0,01 до 2,5 мкг/мл ($S=0,005+1022\times C$ $r=0,9991$). Предел обнаружения йодид-иона составил 10 нг/мл.

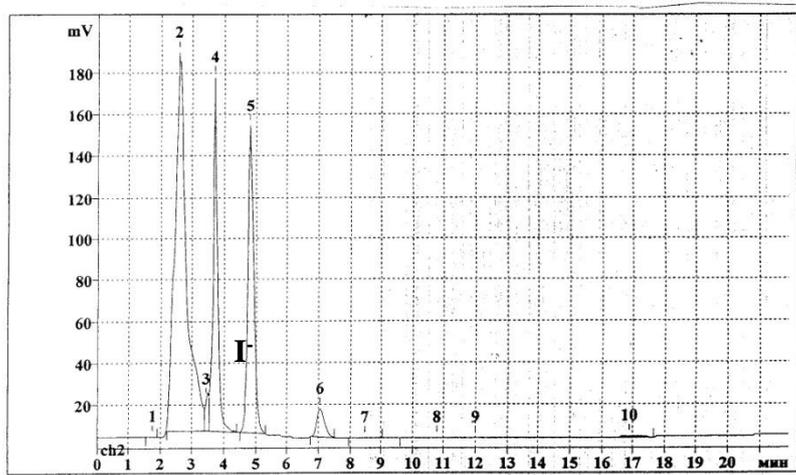
Определение процента извлечения йодид-иона из плазмы крови

Процент извлечения йодид-иона из плазмы крови оценивали по трем концентрационным уровням, сравнивая площади пика йодид-иона до и после осаждения белков. Полученные данные представлены в таблице 5. Процент извлечения из плазмы крови в среднем составил $75,6\pm 3,67\%$ (среднее из 3 определений).

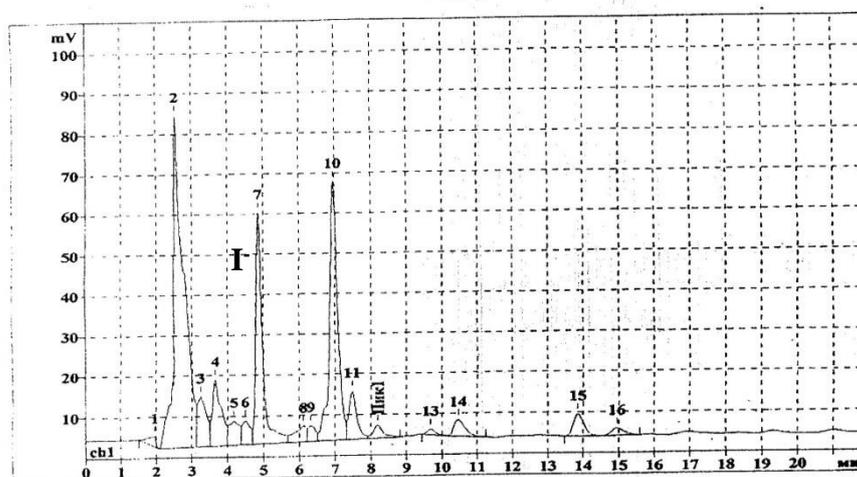
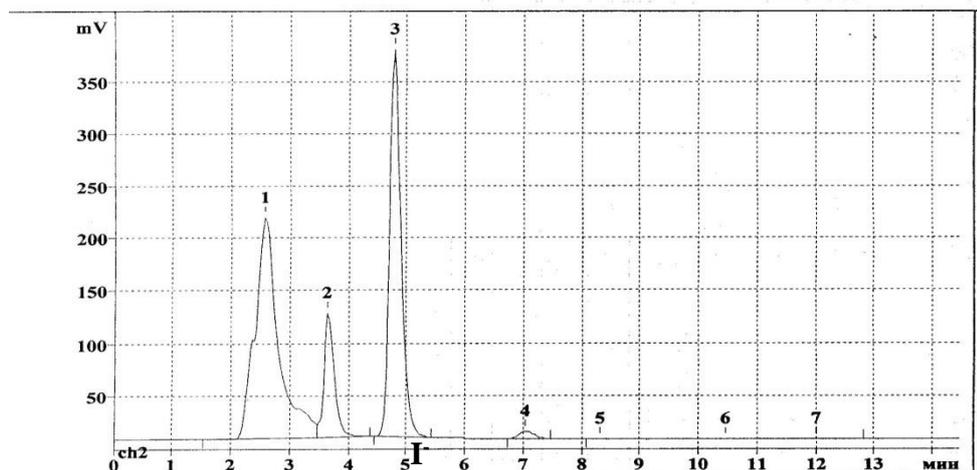
Прецизионность и правильность методики оценивали по трем концентрационным уровням рабочих стандартных растворов калия йодида после 6 определений каждого уровня. Полученные данные представлены в таблице 6. В этих условиях время удерживания йодид-иона составило 7,0 мин (рисунок 1).



а,б



в



Г, Д

Рис. 1 – Хроматограммы

(а – стандартный раствор йодид-иона – 250 нг/мл; б- интактной плазмы крови добровольца И681; в – плазмы крови добровольца И681 после приема препарата ФС-1 в дозе 0,75 мл/кг через 0,5 час; г – интактной мочи добровольца И477; д – мочи добровольца И477 после приема ФС-1 в дозе 0,25 мл/кг через 4,0 час)

Таблица 5

Процент извлечения йодид-иона из плазмы крови добровольцев

Взято (нг/мл)	Найдено (%)			\bar{x}	SD
50,0	74,6	78,1	69,3	74,0	4,43
100,0	80,3	72,7	77,4	76,8	3,84
250,0	78,5	73,1	76,7	76,1	2,75
				75,6	3,67

**Метрологические характеристики методики определения йодид-иона в плазме
крови добровольцев**

Взято (нг/мл)	Найдено (нг/мл)						\bar{x}	SD	S \bar{x}	$\Delta \bar{x}$	$\epsilon\%$
50,0	54	50	46	51	49	55	50,83	3,31	1,35	3,47	6,83
100,0	101	96	102	97	100	98	99,00	2,37	0,97	2,49	2,52
250,0	254	248	251	246	252	254	250,83	3,25	1,33	3,42	1,36

2.5.1 Статистическая обработка данных фармакокинетики

Полученные данные были подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». В таблицах, в которых представлены концентрации йодид-иона в плазме крови и моче, приведены средние арифметические значения (\bar{x}), соответствующие им стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки среднего значения (S \bar{x}). Для расчетов фармакокинетических параметров был использован модельно-независимый метод. В соответствующих таблицах, кроме (\bar{x}) и (SD), приведены стандартные отклонения среднего результата (S \bar{x}), коэффициенты вариации (C.V.) и 95% доверительные интервалы средних значений соответствующих параметров.

Для статистической оценки были сделаны предположения о распределении основных параметров: параметры AUC_{0-t} и C_{max} имеют логарифмически нормальное распределение.

2.6 Статистический анализ

Для регистрации данных исследования и подготовки данных для последующего статистического анализа была разработана информационная база данных на основе сервера баз данных MySQL версии 5.1. Для заполнения базы данных была разработана программа «клиент с WEB-интерфейсом» с использованием технологий языка Java (JavaServer Faces v.1.2).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0.

Все качественные показатели были представлены числами (закодированы).

Статистический анализ результатов безопасности и эффективности применения исследуемого ЛС должен основываться на анализе количественных и качественных признаков:

- частота и выраженность клинических проявлений;
- показатели клинико-лабораторных, серологических исследований;
- объективные и субъективные признаки побочных явлений и переносимости ЛС.

Точность оценки определяется частотой (долей), средним значением, стандартным отклонением, стандартной ошибкой, коэффициентом Стьюдента.

2.6.1 Определение объема выборки для изучения переносимости и безопасности лекарственного средства ФС-1

Оценка размера выборки важна для того, чтобы удостовериться в том, что если клинически или биологически важный эффект существует, то он с высокой степенью вероятности будет обнаружен, - иными словами анализ даст статистически значимые результаты.

Расчет размера выборки должен базироваться на анализе основных показателей анализов в данном исследовании. Для всех этих показателей должен быть проведен и представлен расчет размера выборки.

Первая фаза клинических испытаний основана на следующих принципах:

1) Сравнение показателей анализов у каждого добровольца в 2-ух состояниях – до приема ЛС и после на определенных интервалах времени, то есть две выборки соотносятся друг с другом.

2) Волонтеры каждой группы могут быть различными, но каким-то образом связанными друг с другом.

На основании вышперечисленного для расчета размера выборки была принята формула из монографии Yasar A. Ozcan [165]:

$$N = \left(\frac{zs}{a\bar{X}} \right)^2, \quad (1)$$

где N – размер выборки,

z – число стандартных отклонений для желательного доверия (он равен 1,96 при уровне значимости $\alpha = 0,05$),

s – стандартное отклонение показателя анализа,

a – желательная точность в долях (0.1),

\bar{X} – среднее показателя анализа.

Предварительное изучение данных анализов, полученных в ходе скрининга, а также выбор наиболее важных показателей различных анализов (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, гормоны щитовидной железы) привели к расчету требуемого размера выборки. Для исследования были выбраны нижеследующие расчетные данные (среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка и число наблюдений), на основании которых были вычислены размеры выборок для каждого показателя (таблица 7).

Для объективного исследования было выбрано максимальное значение из всех вычисленных размеров выборок; в данном случае таковым значением является - 5,95, (АПТВ, коагулограмма). Таким образом, требуемый размер выборки равен 6. С учетом потерь при наблюдении, отказов от следования протоколу и других возможных причин потери экспериментальных субъектов размер выборки следует увеличить до 8-10 человек.

Таблица 7

Статистические данные наиболее важных показателей анализов и размеры выборок

Показатель	N	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение	Расчетный размер выборки
1	2	3	4	5	6
Общий анализ крови					
эритроциты	86	5,1197	,06440	,59723	5,23
гемоглобин	86	14,6476	,19268	1,78685	5,72
гематокрит	76	44,3171	,44068	3,84178	2,89
Биохимический анализ крови					
общий белок	84	75,49821	,511259	4,685765	1,48
альбумин	87	47,45115	,285544	2,663375	1,21
Коагулограмма крови					
АПТВ	79	36,10127	,505277	4,491002	5,95
протромбиновый индекс	77	85,92208	,708981	6,221284	2,01
протромбиновое отношение	86	1,01140	,011479	,106453	4,26

1	2	3	4	5	6
тромбиновое время	79	17,70886	,229411	2,039054	5,09
Гормоны щитовидной железы					
Т3-свободный	76	5,2224	,07085	,61768	5,37
Т4-свободный	76	16,0636	,21619	1,88467	5,29

2.6.2 Принципы кодирования качественных данных в базе данных

1. Название дихотомического ("да" - "нет") показателя выбирали так, чтобы оно обозначало некое неблагоприятное событие. Реализацию этого события кодировали единицей, отсутствие - нулём. Например:

- 1) Анемия есть - 1, нет - 0;
- 2) Агранулоцитоз: есть - 1, нет - 0;
- 3) Раздражительность: есть - 1, нет - 0.

2. Порядковые показатели кодировали от более благоприятной к менее благоприятной стадии. Повышение температуры:

0 – нет, 1 - субфебрильная, 2 - умеренная, 3 - высокая.

Первоначально проводился дескриптивный анализ: вычислялись статистические характеристики и построены графики для каждой группы (в зависимости от принимаемой дозы ЛС) отдельно. Для порядковых переменных и переменных, относящихся к интервальной шкале, но не подчиняющиеся нормальному распределению, вычислялись медиана и оба квартиля.

Для переменных, относящихся к интервальной шкале, вычислялись среднее значение, стандартное отклонение и стандартная ошибка по следующим формулам:

Среднее значение:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_n}{n} \quad (2)$$

где $\sum x_n$ – сумма вариантов, n – количество вариантов.

Стандартное (среднее квадратичное) отклонение:

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum (x_n - \bar{X})^2}{n}} \quad (3)$$

где δ - стандартное отклонение, $\sum (x_n - \bar{X})^2$ - сумма квадратов отклонений вариантов от средней, n – количество вариантов.

Для определения распределения выборки применялся метод критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Отклонение от нормального распределения считались существенными при значении $p < 0,05$; в этом случае для соответствующих переменных применялись непараметрические тесты.

2.6.3 Статистика зависимых выборок

В случае нормального распределения показателя для сравнения параметров между визитами использовался двухвыборочный t-критерий для зависимых выборок по следующей формуле:

$$t = \frac{|M_d|}{\sigma_d/\sqrt{N}} \quad (4)$$

Количество степеней свободы рассчитывалась как

$$df = N - 1 \quad (5)$$

Для исходных данных, не имеющих нормального распределения, использовался T-критерий Вилкоксона.

2.6.4 Статистика независимых выборок

Для оценки достоверности различий независимых выборок использовался двухвыборочный t-критерий для независимых выборок (t-критерий Стьюдента).

В случае с незначительно отличающимся размером выборки применяется упрощённая формула приближенных расчётов:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}} \quad (6)$$

В случае, если размер выборки отличается значительно, применялась более сложная и точная формула:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{(N_1-1)\sigma_1^2 + (N_2-1)\sigma_2^2}{N_1+N_2-2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}} \quad (7)$$

Где M_1, M_2 - средние арифметические, σ_1, σ_2 - стандартные отклонения, а N_1, N_2 - размеры выборок.

Количество степеней свободы рассчитывалось как.

$$df = N_1 + N_2 - 2 \quad (8)$$

Для исходных данных, не имеющих нормального распределения, использовался U-критерий Манна-Уитни.

Различия между выборками считались существенными при значении $p < 0,05$.

2.6.5 Критерий качественных различий

Для оценки достоверного различия качественных показателей применяли критерий χ^2 в четырехпольной таблице. Точность оценки определяется частотой (долей), средним значением, стандартным отклонением, стандартной ошибкой, коэффициентом Стьюдента. Различия между выборками считались существенными при значении $p < 0,05$.

2.7 Сравнительные характеристики групп

Объекты исследований

С целью отбора добровольцев для участия в клинических испытаниях проведен скрининг 826 добровольцев. Из них 104 добровольцев были включены в исследования. У всех добровольцев, отобранных для участия в исследования, были отрицательными анализы на ВИЧ, сифилис, отсутствовали маркеры активной репликации вирусов гепатита В, С. Данные флюорографии указывали на отсутствие патологии со стороны органов грудной клетки, эндоскопии – на отсутствие эрозивных и язвенных поражений со стороны слизистой желудочно-кишечного тракта. Удельный вес мужчин составил 68,3 % (71), женщин – 31,7 % (33), (рис. 2).

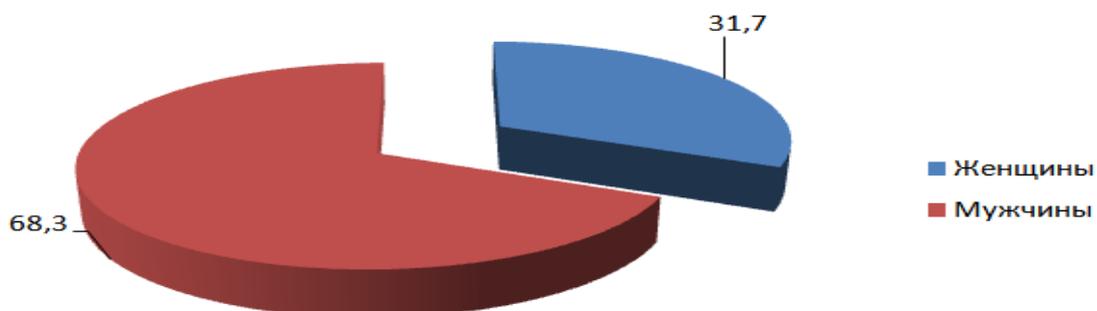


Рис. 2 – Распределение добровольцев по полу

Средний возраст женщин составил $24,3 \pm 5,9$ (лет), мужчин – $24,9 \pm 6,3$ (лет), (таб. 16, рис. 2).

Из таблиц 8 видно, что основную часть составили лица от 18 до 25 лет, в том числе среди женщины – 84,9 % (28), мужчин – 66,2 % (47).

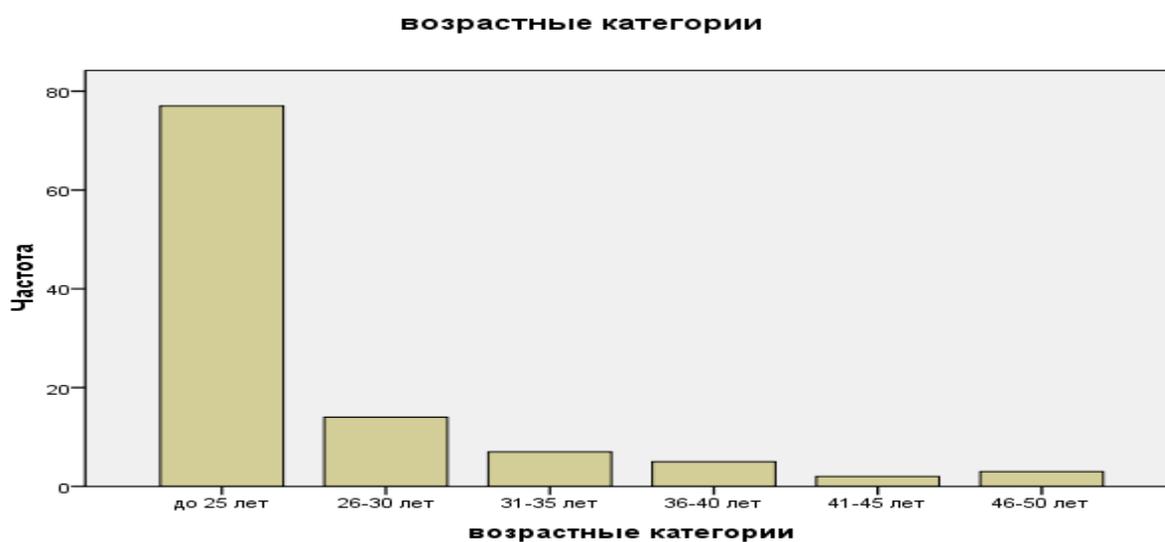


Рис. 3 – Распределение добровольцев по возрастным категориям

Таблица 8

Распределение возрастных категорий добровольцев по полу

Пол/ возраст		Частота (абс.)	Процент
жен	18- 25 лет	28	84,9
	31-35 лет	1	3
	36-40 лет	2	6,1
	41-45 лет	1	3
	46-50 лет	1	3
	Итого	33	100,0
муж	до 25 лет	47	66,2
	26-30 лет	14	19,1
	31-35 лет	5	7
	36-40 лет	3	4,2
	41-45 лет	1	1,4
	46-50 лет	1	1,4
	Итого	71	100,0

Удельный вес коренных жителей почти наравне с приезжими, то есть казахи составили 44,4 % (48), киргизы – 47,2 % (51), русские – 8,3 % (9), (рис. 3).

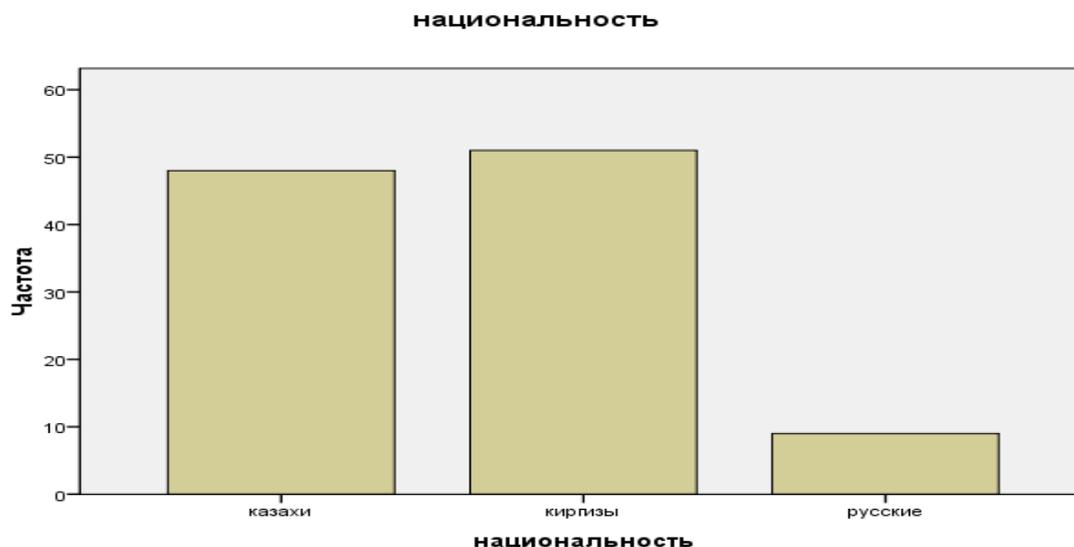


Рис. 4 – Распределение добровольцев по национальности

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 104.

Таблица 9

Распределение добровольцев в группах по полу

Доза	№ группы	Вид обследования	Пол	Частота (абс.)	Процент
1	2	3	4	5	6
2,5 мг/кг (0,125 мл/кг)	1	безопасность и переносимость	жен	1	8,3
			муж	11	91,7
			Итого	12	100,0
5,0 мг/кг (0,25 мл/кг)	2	фармакокинетика	жен	4	63,6
			муж	5	36,4
			Итого	9	100,0
		безопасность и переносимость	жен	4	28,6
			муж	10	71,4
			Итого	14	100,0
10,0 мг/кг (0,5 мл/кг)	3	фармакокинетика	жен	4	40,0
			муж	6	60,0
			Итого	10	100,0
		безопасность и	жен	4	30,8

		переносимость	муж	9	69,2
			Итого	13	100,0
15,0 мг/кг (0,75 мл/кг)	4	безопасность и переносимость + фармакокинетика	жен	3	37,5
			муж	5	62,5
			Итого	8	100,0
1,25 мг/кг (0,0625 мл/кг)	5	безопасность и переносимость	жен	3	27,3
			муж	8	72,7
			Итого	11	100,0
2,0 мг/кг (0,1 мл/кг)	6	безопасность и переносимость	жен	3	30,0
			муж	7	70,0
			Итого	10	100,0
2,5 мг/кг (0,125 мл/кг)	7	безопасность и переносимость + фармакокинетика	жен	7	41,2
			муж	10	58,2
			Итого	17	100,0

В ходе КИ на основании различных причин были исключены:

- из 7-ой группы на 3-ий день проекта исключены 9 добровольцев из-за выраженной гипокоагуляции; на 45-й день – 1 доброволец из-за неявики;

- из 6-ой группы на 15-й день исключен 1 доброволец в связи с эндоскопически выявленной эрозией желудка; из-за неявики на 15-й, 45-й и 52-й дни исключен 1 доброволец;

- из 5-ой группы из-за неявики на 4-й, 7-й дни приема ФС-1 исключены 4 добровольца.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Определение показателей фармакокинетики однократного приема ФС-1 здоровыми добровольцами

В таблицах 10-12 и на рисунке 5-7 представлены концентрации йодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата ФС-1 в дозах 5,0, 10,0 и 15,0 мг/кг. Определение концентраций йодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг

Таблица 10

Усредненные концентрации (нг/мл) иодид иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг (n=9)

Время (час)	\bar{x}	SD	CV %
0	54,00	14,57	26,99
0,08	50,50	8,94	17,70
0,17	55,83	6,15	11,01
0,33	61,33	11,24	18,32
0,5	60,00	11,63	19,38
1	63,40	12,99	20,49
2	75,67	9,50	12,56
3	78,56	14,29	18,19
4	72,80	10,64	14,61
6	62,17	11,34	18,24
12	60,50	6,92	11,44
24	57,50	4,89	8,50
36	63,00	5,57	8,84
48	54,33	5,99	11,02

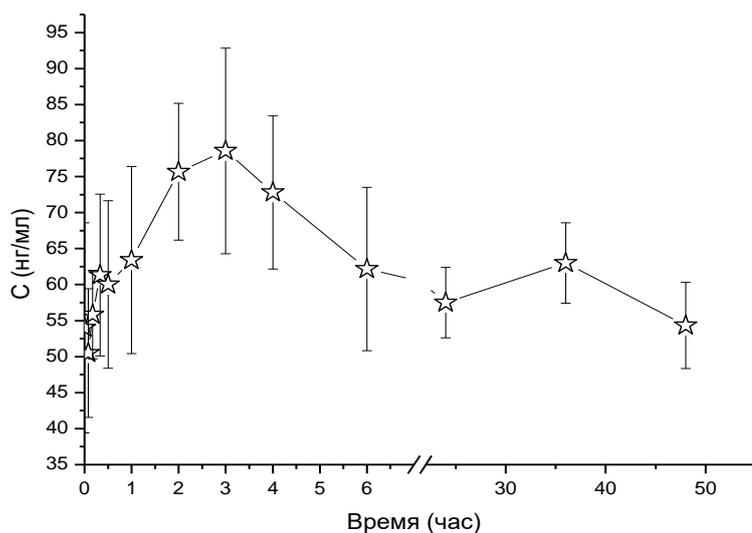


Рис. 5 – Усредненный фармакокинетический профиль иодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг

Определение концентраций иодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг

Таблица 11

Усредненные концентрации (нг/мл) иодид иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг (n=10)

Время (час)	\bar{x}	SD	CV %
0	53.9	8.20	15.21
0,08	51	11.11	21.79
0,17	63.75	12.26	19.23
0,33	66.4	10.19	15.34
0,5	74	21.86	29.54
1	91.2	13.86	15.20
2	95	6.67	7.02
3	90.8	16.49	18.16
4	80.6	12.82	15.90
6	75	10.79	14.39
12	58.25	12.12	20.81
24	55.8	7.35	13.16
36	54	6.89	12.76
48	53.1	5.15	9.70

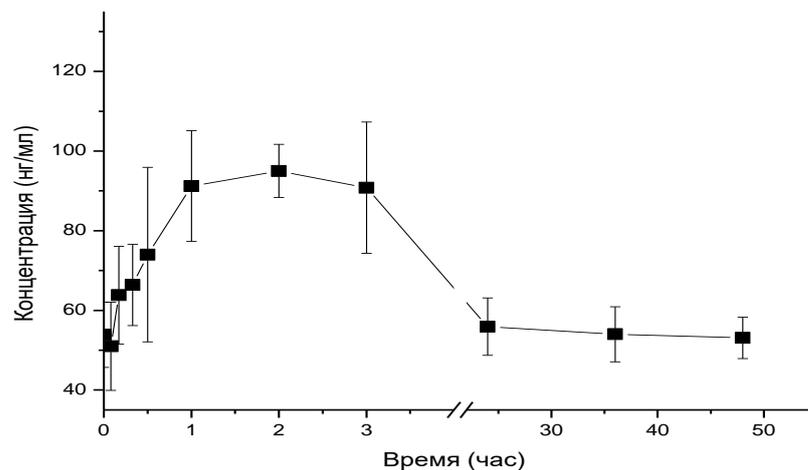


Рис. 6 – Усредненные фармакокинетические профили иодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг

Определение концентраций иодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг

Таблица 12

Концентрации (нг/мл) иодид-иона в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 15 мг/кг (n=8)

Время (час)	\bar{x}	SD	CV %
0	51,5	9,8	19,05
0,08	52,5	6,6	12,63
0,17	60,3	11,6	19,22
0,33	59,8	9,4	15,69
0,5	91,8	21,5	23,45
1	106,6	9,3	8,70
2	108,6	15,6	14,40
3	103,1	11,9	11,57
4	88,9	8,0	9,01
6	82,0	7,0	8,52
12	72,6	5,4	7,39
24	57,8	8,5	14,74
36	57,4	5,2	8,98
48	55,6	6,4	11,53

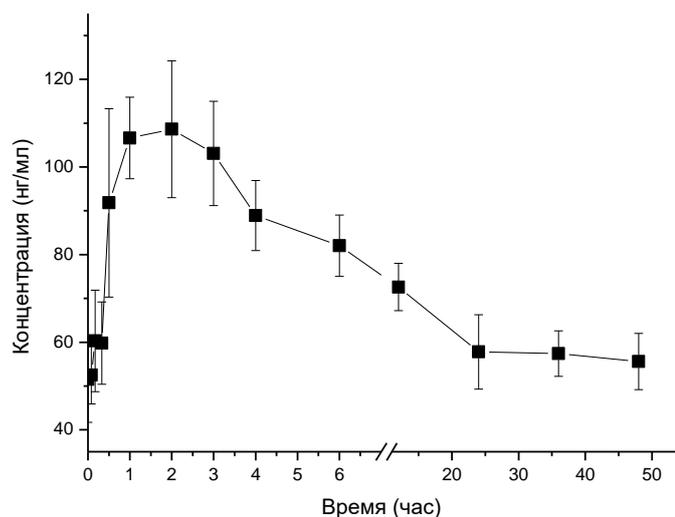


Рис. 7 – Усредненная фармакокинетическая кривая йодида в плазме крови добровольцев после однократного орального приема препарата ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг

Сопоставление средних значений концентраций эндогенного йодид-иона для трех доз, равных соответственно 56.8 ± 11.0 , 53.9 ± 5.8 и 51.5 ± 8.0 , показывает несущественную разницу между ними. Поэтому значения фоновых концентраций йодида при $\tau = 0$ для всех 25 добровольцев были объединены в одну совокупность, и далее в расчетах использовалось единое значение равное $54,0 \pm 3,8$ нг/мл ($53,96 \pm 3,85$).

τ	n	SD	CV	$C \pm C.I.$
0	25	9.81	18.19	53.96 ± 3.85

Полученное значение не только укладывается в интервал 51,5-56,8, но и имеет меньший доверительный интервал. То есть 95% всех фоновых измерений меняются в пределах $54,0 \pm 3,8$.

Сопоставление исходных значений концентраций для трех доз, указывает на то, что более информативные данные получены для дозы 15,0 мг/кг. Данные для доз 5,0 и 10,0 мг/кг предоставляют менее достоверную информацию, как по количеству измерений, так по однородности их распределения по времени. Результаты окончательной статистической обработки опытных данных, проведенных с учетом вклада фоновых концентраций йодид-иона приведены в таблицах 13-15.

Статистическая обработка проведена по стандартным методикам [166-168] и уравнениям (9-12). В расчетах использованы следующие общепринятые обозначения:

τ - время от момента введения препарата (час);

n – количество добровольцев, у которых произведен забор проб крови для получения координат одной точки на фармакокинетической кривой;

\bar{C} – среднее арифметическое значение концентрации иодид иона (мг/л) в момент времени τ ;

S (SD) – стандартная среднеквадратичная ошибка измерения концентрации в момент времени τ ;

CV (%) – коэффициент вариации значения концентрации, найденной для каждой точки ФК - кривой, выраженный в %;

CI – доверительный интервал для доверительной вероятности $\alpha=0.95$;

Расчет значений \bar{C} , S, CV и CI проведен в соответствии со стандартными способами их расчета [166] по уравнениям (9-12):

$$\bar{C} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} C_i}{n} \quad (9)$$

$$S = \sqrt{\sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C})^2 / (n-1)} = \sqrt{S^2} \quad (10)$$

$$CI = t_{\alpha,f} \cdot S \sqrt{n} \quad (11)$$

$$CV = \omega = \frac{S}{\bar{C}} \cdot 100\% = S_r \cdot 100\% \quad (12)$$

где $t_{\alpha,f}$ – коэффициент Стьюдента для $\alpha=0.95$ и числа степеней свободы $f=n-1$.

Таблица 13

Концентрации йодид-иона после однократного орального приема ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг и статистическая обработка опытных данных с учетом вклада естественного фона

№	Время (час)	нг/мл													
		Группа 1			Группа 2			Группа 3			n	C±CI	SD	CV	С-фон (53.96)
		333	047	477	532	562	130*	531*	521	026					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	0	52	46	60	79	51	36*	78*	66	44	7	56,85±11,07	12,41	21,84	
2	0.08	44	40	56	65	48	50*	-	-		5	50,6±24,88	9,99	19,74	
3	0.17	56	61	44	58	60	56*	-	-		5	55,8±17,11	6,87	12,31	1,86
4	0.33	52	72	62	63	45	74*	-	-		5	58,8±26,08	10,47	17,81	4,84
5	0.5	75	66	58	65	41	55*	-	-		5	61,0±31,65	12,71	20,83	7,04
6	1	80	56	-	72	62	47*	-	-		4	67,5±14,78	10,63	15,75	13,54
7	2	75	80	75	88	77	59*	-	-			79,0±13,53	5,43	6,87	25,04
8	3	89	94	70	86	84	74*	48*	72	90	7	83,57±8,17	9,16	10,96	29,61
9	4	74	88	66	-	-	-	-	60	76	5	72,8±26,5	10,64	14,61	18,84

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
10	6	81	66	56	-	-	-	57*	65	48	5	63,2±30,78	12,36	19,55	9,24
11	12	66	71	58	-	-	-	60*	56	52	5	60,6±19,26	7,73	12,76	6,64
12	24	55	60	64	67	55	70*	56*	50	60	7	58,71±5,2	5,82	9,72	4,75
13	36	56	64	70	-	-	-	59*	-	66	4	64,0±8,18	5,88	9,20	10,04
14	48	48	56	64	62	56	69*	48*	56	54	7	56,57±4,69	5,25	9,29	2,61

Примечание: Результаты анализа крови добровольцев И130 и И531 из расчетов исключены, в таблице 10 их значения затенены.

Таблица 14

Концентрации йодид-иона после однократного орального приема ФС-1 в дозе 10 мг/кг и статистическая обработка опытных данных с учетом уровня эндогенного йодида (С-фон)

№	Время (час)	нг/мл										n	C±CI	SD	CV	С-фон (53.96)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10					
1	0	57	66	58	65	41	55	48	51	54	44	10	53.9±5.78	8.20	15.21	
2	0.08	43	56	41	68	47						5	51±27.68	11.11	21.79	
3	0.17	61	81		61	52						4	63.75±17.04	12.26	19.23	9.79
4	0.33	77	71	56	55	73						5	66.4±25.38	10.19	15.34	12.44
5	0.5	69	93	43	97	68						5	74±54.46	21.86	29.54	20.04
6	1	73	91	89	112	91						5	91.2±34.53	13.86	15.20	37.24
7	2	92	105	97	94	87						5	95±16.62	6.67	7.02	41.04
8	3	110	97	79	75	72	73	85	102	119	96	10	90.8±11.63	16.49	18.16	36.84
9	4						64	71	89	95	84	5	80.6±31.93	12.82	15.90	26.64
10	6						59	76	71	87	82	5	75±26.89	10.79	14.39	21.04
11	12						43	62	56	72		4	58.25±16.85	12.12	20.81	4.29
12	24	65	45	62	58	47	53	59	48	56	65	10	55.8±5.18	7.35	13.16	1.84
13	36						58	44	50	61	57	5	54±17.17	6.89	12.76	
14	48	57	53	64	53	49	51	46	52	57	49	10	53.1±3.63	5.15	9.70	

**Динамика изменения концентрации йодид-иона после однократного
орального приема ФС-1 в дозе 15 мг/кг и статистическая обработка опытных данных
с учетом уровня эндогенного йодида (С-фон)**

№	Время (час)	нг/мл												
		1	2	3	4	5	6	7	8	n	C±CI	SD	CV	С-фон (53.96)
1	0	45	66	51	38	52	44	65	51	8	51.50±8.01	9.81	19.05	
2	0.08	51	60	54	46	56	40	58	55	8	52.50±5.42	6.63	12.63	
3	0.17	66	55	60	44	-	50	70	77	7	60.29±10.33	11.59	19.22	6.33
4	0.33	65	43	76	56	61	55	62	60	8	59.75±7.66	9.38	15.69	5.79
5	0.5	135	95	106	89	65	84	73	87	8	91.75±17.57	21.52	23.45	37.79
6	1	124	102	112	96	101	112	98	108	8	106.63±7.57	9.27	8.70	52.67
7	2	94	109	126	90	135	106	112	97	8	108.63±12.77	15.64	14.40	54.67
8	3	91	112	96	88	122	114	99	103	8	103.13±9.75	11.93	11.57	49.17
9	4	87	79	86	80	102	98	88	91	8	88.88±6.54	8.01	9.01	34.92
10	6	88	76	70	82	92	79	86	83	8	82.00±5.71	6.99	8.52	28.04
11	12	80	70	66	68	70	76	80	71	8	72.63±4.39	5.37	7.39	18.67
12	24	50	72	64	44	56	60	60	56	8	57.75±6.95	8.51	14.74	3.79
13	36	60	66	55	50	60	56	52	60	8	57.38±4.21	5.15	8.98	3.42
14	48	52	68	56	48	56	50	61	54	8	55.63±5.24	6.41	11.53	1.67

Сравнение опытных данных С-т на терминальном участке ФК профилей для трех доз указывает на то, что величина β корректно может быть найдена только для максимальной дозы 15 мг/кг ФС-1. Результаты ее определения представлены ниже. Здесь величине β отвечает коэффициент a , r – это коэффициент парной корреляции $\ln C - \tau$ (рис. 8).

Итоговое значение β может быть принято как: $\beta=0.034\pm 0.027$. Это означает, что время полувыведения ЛС с вероятностью 95% может колебаться в пределах 20.4 ± 16.2 часов.

Следует особо учесть, что здесь и далее отклонения найденных значений фармакокинетических параметров включают в себя вклад их индивидуальной вариабельности. Учитывая, что значение β не зависит от дозы, а также нестабильность опытных данных β -фазы для минимальной 5,0 мг/кг ФС-1 и средней 10 мг/кг ФС-1 доз далее в расчетах использованы опытные данные максимальной дозы.

Алгоритмы определения коэффициентов парной корреляции и коэффициентов уравнения линейной регрессии описаны далее в разделе по проверке линейности кинетики изучаемого ЛС.

a	-0,03415
b	2,254257
Sa ²	0,000218
Sb ²	0,303782
S ₀ ²	0,062851
r	-0,9178
Δa	0,027122
Δb	1,011923
SD	0.015
CV	43

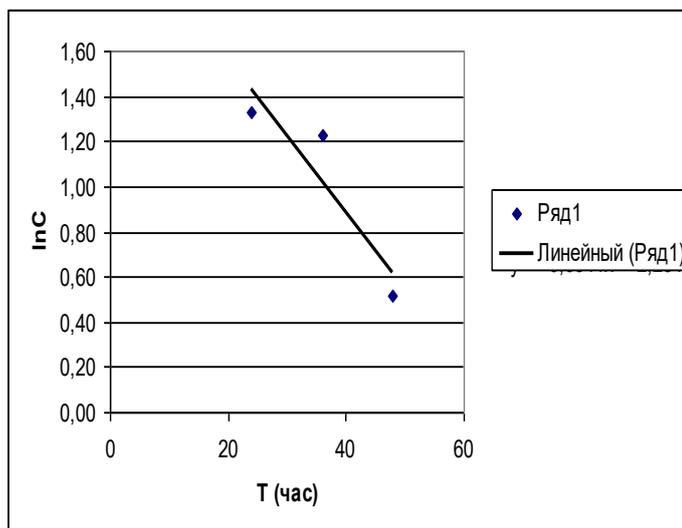


Рис. 8 – Определение величины β из опытных данных С-т терминального участка ФК профиля для максимальной дозы ФС-1, равной 15 мг/кг

Определение ФКП проводилось модельным и немодельным методами. Обработка опытных данных по изменению концентрации иодид иона в плазме крови немодельным или некомпартментным методом анализа ФК-данных проведена по стандартным процедурам [169] и уравнениям (13-15):

$$Cl = \frac{Doza}{AUC} \quad (13)$$

$$MRT = \frac{AUMC_{total}}{AUC_{total}} \quad (14)$$

$$V_{\beta} = \frac{Cl}{\beta} \quad (15)$$

где Cl, MRT и V_{β} - это клиренс, среднее время удерживания препарата и объем его распределения в β -фазе, AUC_{total} и $AUMC_{total}$ - площади под кривыми $C=f(\tau)$ и $\tau C=f(\tau)$ соответственно. Для определения последних чаще всего используется так называемый метод трапеций [169], согласно которому:

$$AUC_{total} = \left[\sum_{i=0}^m \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (\tau_{i+1} - \tau_i) \right] + \frac{C_m}{\lambda_z} \quad (16)$$

$$AUMC_{total} = \left[\sum_{i=0}^m \frac{C_i \tau_i + C_{i+1} \tau_{i+1}}{2} (\tau_{i+1} - \tau_i) \right] + \frac{C_m \cdot \tau_m}{\lambda_z} + \frac{C_m}{(\lambda_z)^2} \quad (17)$$

Здесь через C_m обозначено последнее измерение концентрации в момент времени τ_m , а λ_z – это тангенс угла наклона терминального участка фармакокинетической кривой в координатах $\ln C - \tau$ (аналог комплексной константы скорости элиминации в β - фазе).

Несмотря на то, что этот метод может порой давать значительные погрешности в определении величины площади под фармакокинетической кривой $C=f(\tau)$, отмеченные

авторами работ [170, 171], он остается одним из наиболее часто используемых до сих пор [172, 173].

К этому следует добавить, что эти ошибки при переходе от кривых $C=f(\tau)$ к зависимостям $\tau C=f_1(\tau)$ еще более возрастают, чему способствуют длительные сроки наблюдения. Использование немодельного метода не дает возможности оценить константы скорости отдельных стадий общей кинетики ЛС, кроме того, он не позволяет корректно определить координаты максимума на фармакокинетических кривых. Их определение, как указывают многие авторы, производится визуально.

Модельная обработка экспериментальных данных проведена по уравнению:

$$C_1 = A_1 e^{-\alpha\tau} + A_2 e^{-\beta\tau} - A_3 e^{-k_a\tau} \quad (18)$$

где:

$$A_1 = \frac{C_0 k_a (\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)(k_a - \alpha)} \quad (19) \quad A_2 = \frac{C_0 k_a (k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_a - \beta)} \quad (20) \quad A_3 = \frac{C_0 k_a (k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \quad (21)$$

:

$$\alpha = \frac{k_{12} + k_{10} + k_{21} + \sqrt{(k_{12} + k_{10} + k_{21})^2 - 4k_{10}k_{21}}}{2} \quad (22)$$

$$\beta = \frac{k_{12} + k_{10} + k_{21} - \sqrt{(k_{12} + k_{10} + k_{21})^2 - 4k_{10}k_{21}}}{2} \quad (23)$$

$$\alpha + \beta = k_{10} + k_{12} + k_{21} \quad (24)$$

$$\alpha\beta = k_{10}k_{21} \quad (25)$$

Уравнение (18) учитывает как способ введения ЛС – внесосудистый, так и взаимообмен введенным препаратом между кровью и тканями (органами), что видно из ниже представленной схемы (рис. 9) данной фармакокинетической модели.

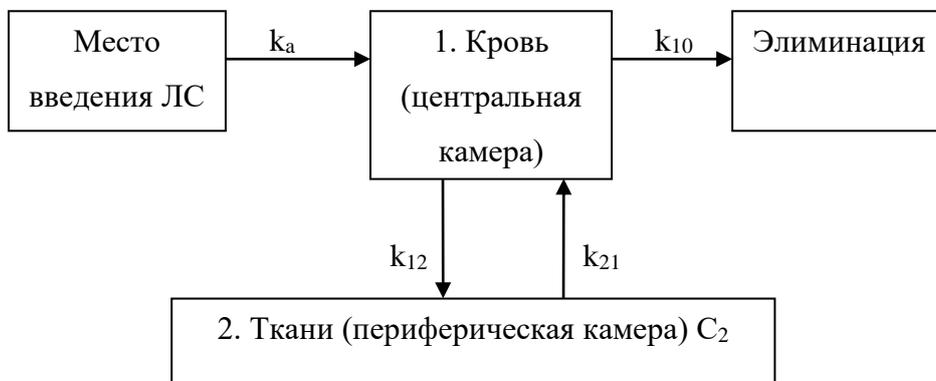


Рис. 9 – Схема линейной двухкамерной фармакокинетической модели для внесосудистого введения ЛС

Для определения параметров уравнения (18) использовано несколько способов.

- Общеизвестный метод остатков (method of residues) [174,175], в русскоязычной литературе более известный под названием метода последовательного логарифмирования [176, 177]. Он основан на линеаризации отдельных участков ФК профиля ЛС. В этот метод нами были внесены усовершенствования, позволяющие количественно оценить качество опытных данных для каждой из фаз фармакокинетического профиля (18) по отдельности. Расчет коэффициентов корреляции R_{ka} , R_{α} и R_{β} , помимо количественной оценки качества опытных данных в фазах адсорбции, распределения и элиминации соответственно, позволяет с более высокой вероятностью относить экспериментальные точки на переходных участках кривой $C_1=f(\tau)$ к соответствующей фазе.
- В качестве второго внемоделного способа определения ФКП использован метод нелинейной регрессии на основе метода сопряженных градиентов. В настоящее время он является одним из наиболее используемых в решении обратных задач - установлении параметров функций, описывающих опытные данные.
- Кроме того, дополнительно применены гибридные способы указанных методов – это $mix(L)$ и $mix(H)$. Здесь в оптимизационных процедурах в качестве величин первого приближения использованы значения параметров, найденные методом остатков (линеаризации) – $mix(L)$ и нелинейной регрессии - $mix(H)$.

Исходные опытные данные и рассчитанные значения ФКП для дозы 15 мг/кг ФС-1 приведены в таблицах 16 и 17. Сопоставление значений ФКП найденных разными модельными методами показывает, что их можно естественным образом сгруппировать попарно: линеаризация – $mix(L)$ и нелинейная регрессия – $mix(H)$. Вместе с тем, сопоставляемые методы дают достаточно близкие значения интегральных характеристик – AUC, Cl, MRT не только между собой, но и с их внемоделными значениями, полученными на основе MCM. Этот факт служит убедительным доказательством того, что значения данных ФК параметров определены корректно.

Опытные данные $C - \tau$ использованные при расчетах ФКП для максимальной дозы ФС-1, равной 15 мг/кг

N	Отоб. точки	t	C эксп.
1	1	0.17	6.33
2	2	0.33	5.79
3	3	0.5	37.79
4	4	1	52.67
5	5	2	54.67
6	6	3	49.17
7	7	4	34.92
8	8	6	28.04
9	9	12	18.67
10	10	24	3.79
11	11	36	3.42
12	12	48	1.67

Таблица 17

Сопоставление величин ФКП рассчитанных внемоделным (MCM) и модельными методами для максимальной дозы ФС-1 равной 15 мг/кг

Линейный метод		Нелинейная регрессия		Метод MIX(L)		Метод MIX(H)		MCM	
A1	52.3107	A1	74506.93	A1	57.95657	A1	506.9862	AUC	636.0173
A2	9.528211	A2	42.89239	A2	9.528211	A2	42.89239	AUMC	10031.57
alfa	0.1279766	alfa	0.8549264	alfa	0.1498646	alfa	0.7989523	CL	23.58426
beta	0.0341476	beta	0.08111726	beta	0.0341476	beta	0.08111726	MRT	15.77247
Ka	3.93188	Ka	0.8558291	Ka	1.870022	Ka	0.9316582	Vss	371.9822
AUC	672.0547	AUC	585.5917	AUC	629.6688	AUC	573.119	beta	0.0341476
AUMC	11361.26	AUMC	8002.095	AUMC	10732.5	AUMC	6679.325	Rbeta	0.8423498
CL	22.31961	CL	25.61512	CL	23.82205	CL	26.17257	tau_1/2_beta	20.29856
MRT	16.90526	MRT	13.66497	MRT	17.04468	MRT	11.65434	Vbeta	690.6566
Vss	377.3188	Vss	350.0299	Vss	406.0392	Vss	305.0241	Линейный метод	
K12	0.0238607	K12	0.3932569	K12	0.03306905	K12	0.3522395	Ralfa	0.9122975
K21	0.0489054	K21	0.3370065	K21	0.05142076	K21	0.3335017	Rbeta	0.8423498
K10	0.08935805	K10	0.2057803	K10	0.09952235	K10	0.1943283	RKa	0.9676813
Vbeta	653.6217	Vbeta	315.7789	Vbeta	697.6199	Vbeta	322.6511	tau_1/2_beta	20.29856
CO	60.05352	CO	117.4127	CO	62.66612	CO	111.3732	tau_1/2_Ka	0.176289
V1	249.7772	V1	127.7545	V1	239.3638	V1	134.6823		
SD	13.87754	SD	7.043182	SD	8.050648	SD	7.219998		

Расхождение значений гибридных констант α и β , найденных разными методами, приводит к соответствующим различиям в величинах микроконстант скорости k_a , k_{12} , k_{21} и k_{10} . По степени расхождения между значениями опытных и расчетных величин концентрации Γ методы нелинейной регрессии, $\text{mix}(H)$ и $\text{mix}(L)$ близки, SD для них равны соответственно 7.0, 8.0 и 7.2, но они с неодинаковой точностью описывают опытные точки. Линеаризация и $\text{mix}(L)$ лучше описывают терминальный участок ФК профиля, а нелинейная регрессия и $\text{mix}(H)$ – фазы адсорбции и распределения. На это наглядно

указывают рисунки 10 и 11. Количественные данные по расхождению расчетных и опытных значений C_1 - представлены в таблице 18.

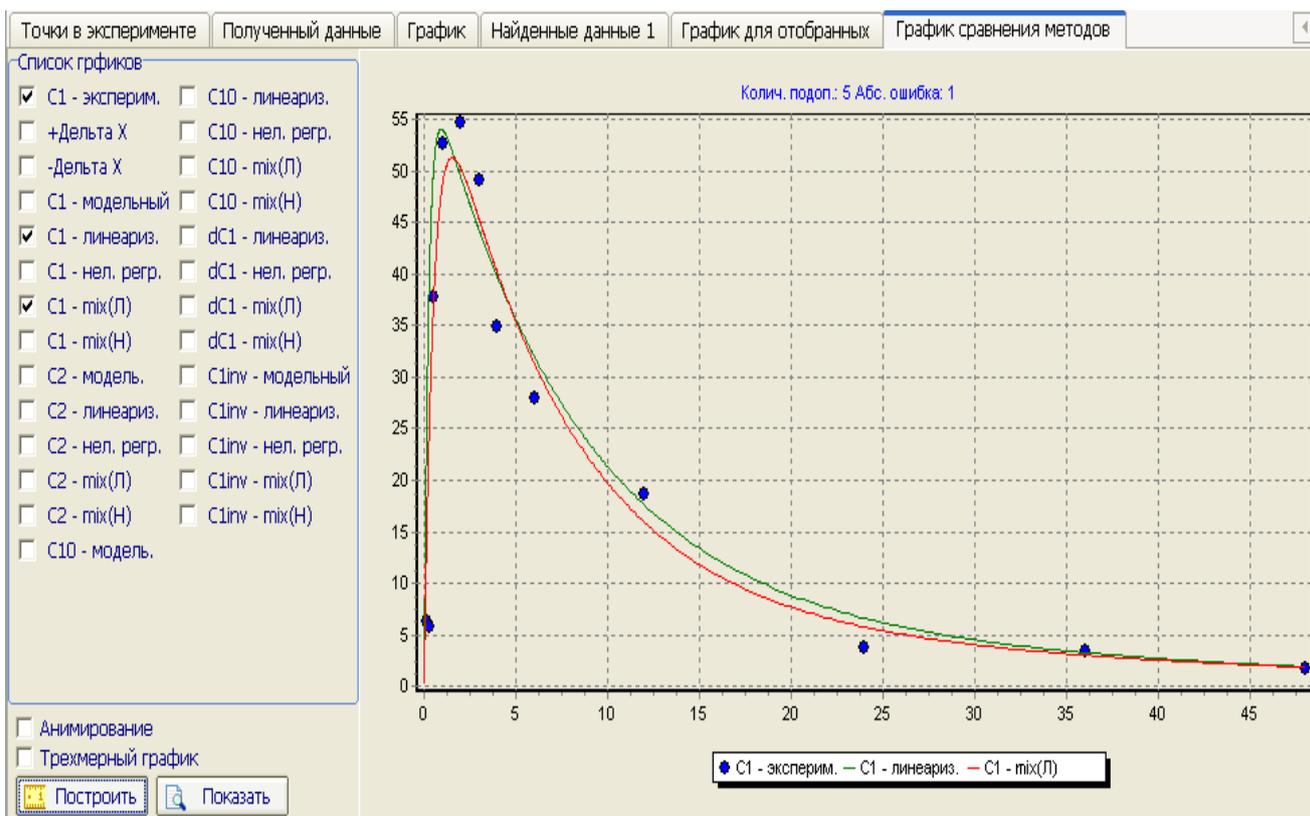


Рис. 10 – Сопоставление ФК профилей рассчитанных методами линейаризации и $mix(L)$ с опытными данными для максимальной дозы ФС-1 равной 15 мг/кг

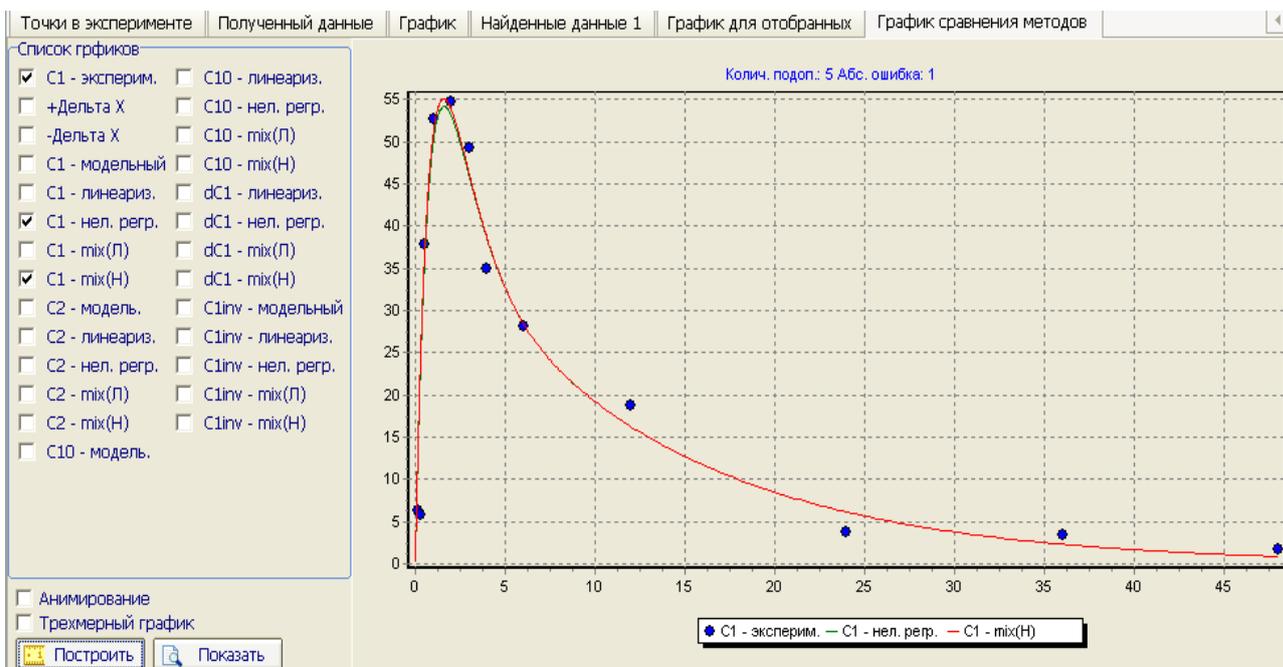


Рис. 11 – Сопоставление ФК профилей рассчитанных методами нелинейной регрессии и $mix(H)$ с опытными данными для максимальной дозы ФС-1 равной 15 мг/кг

**Сопоставление опытных данных концентрации иодид иона ($C_{\text{эксп}}$) с их
расчетными значениями и отклонениями между ними найденными разными
методами для максимальной дозы ФС-1(15 мг/кг)**

N	t (час)	C _{эксп} (нг/мл)	C линеариз	Δ C линеариз.	C нелин. регрессия	Δ C нелин. регрессия	C Mix (Л)	Δ C Mix (Л)	C Mix (Н)	Δ C Mix (Н)
1	0,17	6,33	28,96	-22,63	15,10	-8,77	16,86	-10,53	15,56	-9,23
2	0,33	5,79	42,67	-36,88	26,15	-20,36	28,17	-22,38	26,90	-21,11
3	0,5	37,79	49,77	-11,98	35,15	2,63	36,64	1,14	36,09	1,69
4	1	52,67	54,02	-1,35	49,91	2,75	48,69	3,97	50,99	1,67
5	2	54,67	49,37	5,29	53,03	1,63	50,24	4,42	53,73	0,94
6	3	49,17	44,23	4,93	45,83	3,33	45,32	3,84	46,16	3,01
7	4	34,92	39,66	-4,74	38,39	-3,47	40,09	-5,17	38,52	-3,60
8	6	28,04	32,03	-3,99	28,49	-0,45	31,34	-3,30	28,50	-0,47
9	12	18,67	17,58	1,08	16,23	2,43	15,92	2,74	16,23	2,44
10	24	3,79	6,62	-2,83	6,12	-2,33	5,78	-1,99	6,12	-2,33
11	36	3,42	3,30	0,11	2,31	1,10	3,04	0,37	2,31	1,11
12	48	1,67	1,96	-0,29	0,87	0,79	1,89	-0,22	0,87	0,79

Исходя из этого, при определении величин β и $\tau_{1/2(\beta)}$ предпочтение следует отдавать методам линеаризации и $\text{mix}(\text{Л})$, а для нахождения координат точки максимума – нелинейной регрессии и $\text{mix}(\text{Н})$. Что же касается величин микроконстант скорости, то их значения могут быть определены с очень большими ошибками.

Ниже, в таблице 19 приведены усредненные значения ФКП найденные на основе таблицы 18.

Статистическая обработка ФКП, найденных методами линеаризации, нелинейной регрессии, mix(L) , mix(H) и МСМ для дозы ФС-1 равной 15 мг/кг

ФКП	Размерность	Среднее значение \pm DU	SD	CV
α	ч^{-1}	0.48 \pm 0.55	0.398	82.4
β	ч^{-1}	0.057 \pm 0.087	0.027	47.2
k_a	ч^{-1}	1.9 \pm 2.0	1.432	75
AUC	нг·ч/мл	619.3 \pm 99.9	40.1	6.5
Cl	мл·ч/кг	24.3 \pm 3.9	1.58	6.5
MRT	ч^{-1}	15 \pm 5.8	2.32	15.4
k_{12}	ч^{-1}	0.2 \pm 0.28	0.2	99
k_{21}	ч^{-1}	0.19 \pm 0.23	0.16	85
k_{10}	ч^{-1}	0.15 \pm 0.08	0.06	41.6
V_β	мл/кг	536 \pm 494	198.7	37
C_0	нг/мл	87.8 \pm 42.6	30.6	34.9
V_1	мл/кг	187.9 \pm 91.3	65.7	34.9
τ_{\max}	ч^{-1}	1.42 \pm 0.45	6.8	47.3
C_{\max}	нг/мл	54,4 \pm 0.6	0.42	0.78
$\tau_{1/2(\beta)}$	ч^{-1}	14.4 \pm 9.5	6.8	47.3

Следует отметить, что величина β и соответственно период полуэлиминации иодид иона - $\tau_{1/2(\beta)}$, приведенные в таблице 19, найдены на основе *всех* использованных методов. Если же принять во внимание, что более точные значения β дают методы линеаризации и mix(L) , то среднее значение периода полувыведения ЛС - $\tau_{1/2(\beta)}$, должно быть равным примерно 20 часам.

Приведенные в таблице 19 значения микроконстант скорости k_a указывают на то, что Γ хорошо всасывается в кровь. По величинам k_{12} и k_{21} можно сказать, что процесс проникновения Γ в ткани и органы не выражен и накопления иодид иона в них ожидать не следует.

Средние значения константы скорости элиминации k_{10} указывают на достаточно медленную его элиминацию из плазмы крови по сравнению с адсорбцией из ЖКТ. Они сопоставимы с константами скорости взаимобмена k_{12} и k_{21} , но найдены с большей точностью. Характер соотношения между величинами периода полувыведения - $\tau_{1/2(\beta)}$ и средним временем его удерживания – MRT, указывает на то, что элиминация ЛС более выражена, чем процессы его перераспределения между кровью и тканями (органами).

Исходя из этого, соотношение констант скорости с большой долей вероятности должно быть таким:

$$k_a > k_{10} \geq k_{12}, k_{21}$$

Большие ошибки в определении концентрации иодид иона для средней и минимальной доз, по сравнению с максимальной дозой, усложняют возможности определения для них величин ФК параметров ЛС.

Так, для дозы 10 мг/кг ФС-1/кг интегральные ФКП найдены 4 методами, а микроконстанты скорости только двумя – линеаризацией и mix(L). Результаты расчетов представлены в таблицах 20 и 21 и на рисунке 12. В этом случае метод нелинейной регрессии может быть использован только для определения интегральных фармакокинетических параметров – AUC, CL, MRT.

Таблица 20

**Сопоставление величин ФКП рассчитанных внемоделным (MCM)
и модельными методами для средней дозы ФС-1 равной 10 мг/кг**

Линейный метод		Нелинейная регрессия		Метод MIX(L)		Метод MIX(H)		MCM	
A1	51.80246	A1	9868.506	A1	336.6416	A1	0	AUC	424.3667
A2	9.528211	A2	59.08352	A2	9.528211	A2	0	AUMC	8182.51
alfa	0.2322949	alfa	2.892027	alfa	0.4907712	alfa	0	CL	23.56453
beta	0.0341476	beta	0.1821147	beta	0.0341476	beta	0	MRT	19.2817
Ka	1.678101	Ka	2.876078	Ka	0.651683	Ka	0	Vss	454.3641
AUC	465.4855	AUC	285.388	AUC	433.7806	AUC	0	beta	0.0341476
AUMC	9109.517	AUMC	1780.482	AUMC	8753.873	AUMC	0	Rbeta	0.8423498
CL	21.48295	CL	35.04002	CL	23.05313	CL	0	tau_1/2_beta	20.29856
MRT	19.56993	MRT	6.238812	MRT	20.18041	MRT	0	Vbeta	690.0786
Vss	420.4197	Vss	218.6081	Vss	465.2217	Vss	0	Линейный метод	
K12	0.08208731	K12	-239.439	K12	0.2335935	K12	0	Ralfa	0.9566436
K21	0.06842055	K21	242.511	K21	0.07888726	K21	0	Rbeta	0.8423498
K10	0.1159347	K10	0.00217176	K10	0.2124381	K10	0	RKa	0.9725729
Vbeta	629.1202	Vbeta	192.4063	Vbeta	675.1025	Vbeta	0	tau_1/2_beta	20.29856
CO	53.96591	CO	0.6188816	CO	92.15153	CO	0	tau_1/2_Ka	0.4130544
V1	185.3022	V1	16158.18	V1	108.5169	V1	0		
SD	4.589258	SD	2.530743	SD	2.276794	SD	0		

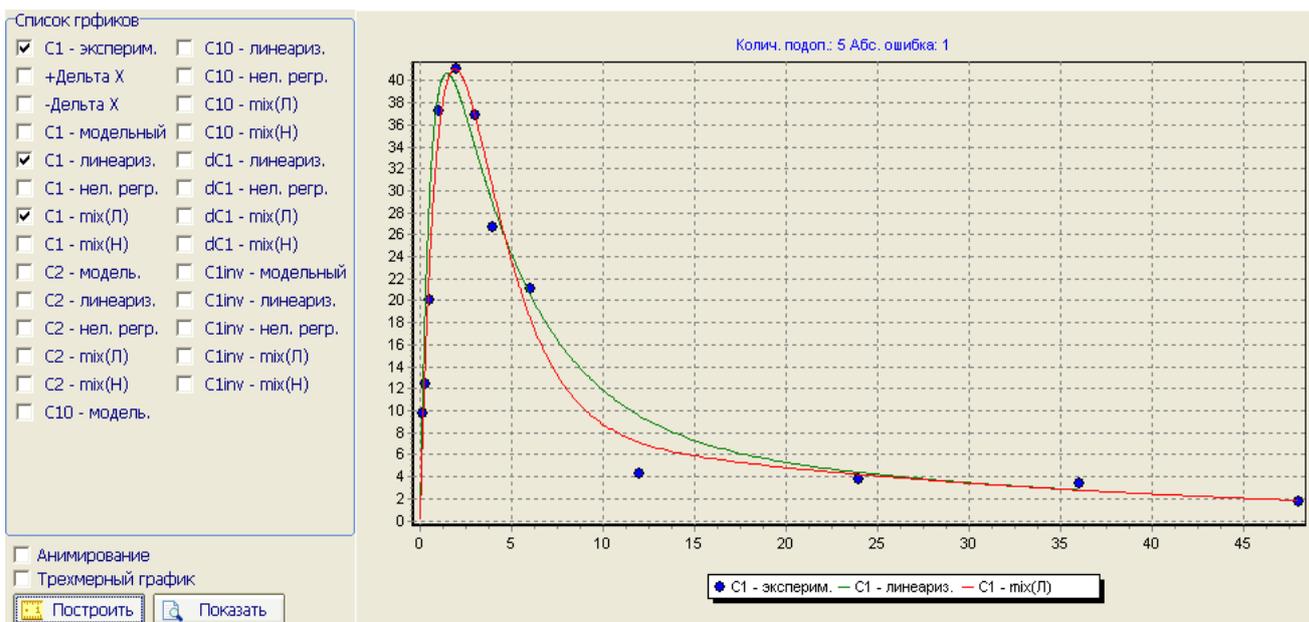


Рис. 12 – Сопоставление ФК профилей рассчитанных методами линейаризации и mix (Л) с опытными данными для средней дозы ФС-1 равной 10 мг/кг

Таблица 21

Сопоставление опытных данных концентрации иодид иона - С эксп с их расчетными значениями и отклонениями между ними найденными разными методами для средней дозы ФС-1 равной 10 мг/кг

t (час)	С эксп (нг/мл)	С линеариз.	Δ С линеариз.	С нелин. регрессия	Δ С нелин. регрессия	С Mix (Л)	Δ С Mix (Л)
0,17	9,79	13,16	-3,370945	4,660825	5,129175	9,300949	0,4890505
0,33	12,44	22,14	-9,709806	12,71502	-0,2750176	16,54352	-4,103517
0,5	20,04	28,98	-8,946672	21,308	-1,268	22,84945	-2,80945
1	37,24	38,82	-1,580622	37,11744	0,1225645	34,87226	2,367736
2	41,04	39,31	1,726945	39,87563	1,164373	41,02453	0,01547057
3	36,84	34,00	2,834258	34,11999	2,720011	36,82109	0,01890637
4	26,64	28,69	-2,052784	28,51005	-1,870053	30,04569	-3,405694
6	21,04	20,61	0,425413	19,8115	1,228501	18,54092	2,49908
12	4,29	9,51	-5,224456	6,643082	-2,353082	7,118018	-2,828018
24	3,79	4,39	-0,6048389	0,7469179	3,043082	4,200972	-0,410972
36	3,42	2,79	0,6209699	0,08398004	3,33602	2,786945	0,6330552
48	1,67	1,85	-0,1807197	0,009442333	1,660558	1,849975	-0,1799752

Поскольку значения констант скорости k_a , k_{10} , k_{12} и k_{21} были найдены только двумя методами, их статистическая обработка не проводилась, но их абсолютные значения практически укладываются в интервалы для максимальной дозы. Данные статистической обработки интегральных ФКП приведены в таблице 22.

Таблица 22

Статистическая обработка интегральных ФКП, вычисленных для средней дозы ФС-1, равной 10 мг/кг

ФКП	Размерность	Среднее значение \pm ДИ	SD	CV
AUC	(нг*ч/мл)	402 \pm 111	79	19.8
Cl	(мл*ч/кг)	25.8 \pm 8.6	6.2	24.2
MRT	(ч)	16.3 \pm 9.3	6.7	41
β	ч ⁻¹	0.034 \pm 0.027	0.15	43
τ_{max}	ч ⁻¹	1.7	-	-
C_{max}	нг/мл	40.9	-	-
$\tau_{1/2(\beta)}$	ч ⁻¹	20.3 \pm 16	-	-
V_{β}	мл/кг	664 \pm 58	31.8	4.8

Сопоставление интегральных ФКП для средней дозы, с таковыми для максимальной дозы, указывает на то, что в пределах ошибок опыта их можно считать близкими между собой. Это касается и времени достижения максимальной концентрации ЛС.

Наихудшие результаты получены для минимальной дозы, равной 5,0 мг/кг ФС-1. Опытные данные (таблица 23) гораздо хуже предыдущих случаев описываются модельными кривыми (18), причем, методы нелинейной регрессии и $\text{mix}(H)$ оказываются непригодными для обработки такого рода данных (таблицы 24 и 25, рисунок 13).

Расположение опытных точек в поле координат C- τ указывает на значительное искажение профилей фаз адсорбции и распределения, в результате чего время достижения максимума на опытной кривой почти вдвое превышает найденные эти значения для предыдущих доз. Однако, расчетное значение τ_{max} , найденное как среднее арифметическое из двух методов - линеаризации и $\text{mix}(L)$ и равное 1.6 часа, хорошо согласуется с таковыми для средней и максимальной доз.

Опытные данные С-τ использованные при расчетах ФКП для минимальной дозы ФС-1 равной 5,0 мг/кг

N	Отоб. точки	t	С эксп.
1	1	0.17	1.86
2	2	0.33	4.84
3	3	0.5	7.04
4	4	1	13.54
5	5	2	25.04
6	6	3	29.61
7	7	4	18.84
8	8	6	9.24
9	9	12	6.64
10	10	24	4.75
11	11	36	3.42
12	12	48	1.67

Таблица 24

Сопоставление величин ФКП рассчитанных внемоделным (MCM) и модельными методами для минимальной дозы ФС-1 равной 5,0 мг/кг

Линейный метод		Нелинейная регрессия		Метод MIX(L)		Метод MIX(H)		MCM	
A1	271.4433	A1	0	A1	171.8578	A1	0	AUC	339.6512
A2	14.41378	A2	0	A2	14.41378	A2	0	AUMC	7249.628
alfa	0.9242642	alfa	0	alfa	0.6063938	alfa	0	CL	14.72098
beta	0.04355504	beta	0	beta	0.04355504	beta	0	MRT	21.34433
Ka	1.132177	Ka	0	Ka	0.7482173	Ka	0	Vss	314.2096
AUC	372.1338	AUC	0	AUC	365.3882	AUC	0	beta	0.04355504
AUMC	7692.771	AUMC	0	AUMC	7732.668	AUMC	0	Rbeta	0.9560244
CL	13.43603	CL	0	CL	13.68408	CL	0	tau_1/2_beta	15.91428
MRT	20.67206	MRT	0	MRT	21.16289	MRT	0	Vbeta	337.9858
Vss	277.7504	Vss	0	Vss	289.5946	Vss	0	Линейный метод	
K12	0.5614747	K12	0	K12	0.3145345	K12	0	Ralfa	1
K21	0.2351507	K21	0	K21	0.20911	K21	0	Rbeta	0.9560244
K10	0.1711939	K10	0	K10	0.1263044	K10	0	RKa	0.9963917
Vbeta	308.4839	Vbeta	0	Vbeta	314.179	Vbeta	0	tau_1/2_beta	15.91428
CO	63.70703	CO	0	CO	46.15013	CO	0	tau_1/2_Ka	0.6122252
V1	78.48427	V1	0	V1	108.3421	V1	0		
SD	8.782172	SD	0	SD	4.347597	SD	0		

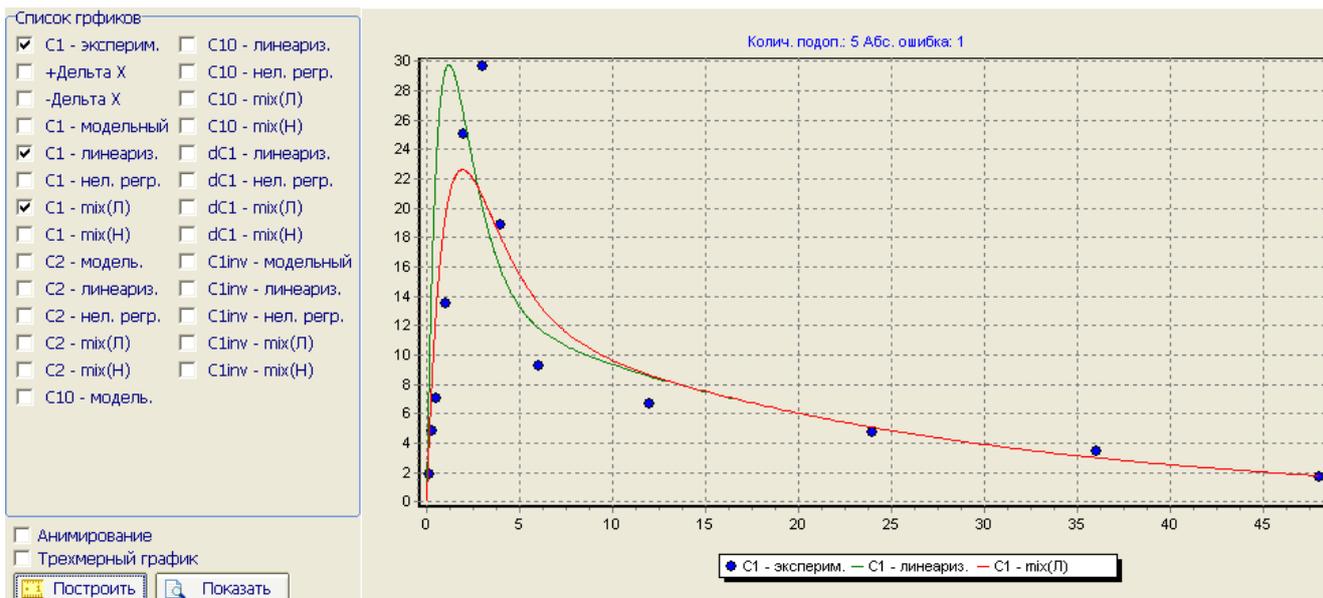


Рис. 13 – Сопоставление ФК профилей рассчитанных методами линейаризации и mix (Л) с опытными данными для минимальной дозы ФС-1 равной 5,0 мг/кг

Таблица 25

Сопоставление опытных данных концентрации иодид иона - $C_{эксп}$ с их расчетными значениями и отклонениями между ними найденными разными методами для минимальной дозы ФС-1 равной 5,0 мг/кг

N	t (час)	C эксп (нг/мл)	C линеариз.	ΔC линеариз.	C Mix (Л)	ΔC Mix (Л)
1	0,17	1,86	10,47	-8,61	5,30	-3,44
2	0,33	4,84	17,55	-12,71	9,38	-4,54
3	0,5	7,04	22,80	-15,76	12,87	-5,83
4	1	13,54	29,37	-15,83	19,37	-5,83
5	2	25,04	26,25	-1,215	22,60	2,435
6	3	29,61	20,03	9,57	20,77	8,83
7	4	18,84	15,75	3,08	17,96	0,87
8	6	9,24	11,83	-2,59	13,52	-4,28
9	12	6,64	8,55	-1,91	8,64	-2,00
10	24	4,75	5,06	-0,31	5,067	-0,31
11	36	3,42	3,00	0,41	3,00	0,41
12	48	1,67	1,78	-0,11	1,78	-0,11

Проверка характера зависимости между концентрацией препарата в крови и дозой произведена на основе расчета параметров линейной регрессии $AUC_{total}=f(\text{доза})$ по стандартной методике [166].

Коэффициенты уравнения парной регрессии: $y = ax + b$ (11), где: $y=AUC_{total}$, $x=\text{доза}$, найдены следующим образом:

$$a = \frac{n \sum_1^n x_i y_i - \sum_1^n x_i \sum_1^n y_i}{n \sum_1^n x_i^2 - \left(\sum_1^n x_i \right)^2} \quad (26)$$

$$b = \frac{\sum_1^n x_i^2 \sum_1^n y_i - \sum_1^n x_i \sum_1^n x_i y_i}{n \sum_1^n x_i^2 - \left(\sum_1^n x_i \right)^2} \quad (27)$$

Дисперсии коэффициентов **a** (S_a^2) и **b** (S_b^2) и дисперсия измеряемой величины **y** (S_0^2) вычислены по уравнениям:

$$S_a^2 = \frac{S_0^2 n}{n \sum_1^n x_i^2 - \left(\sum_1^n x_i \right)^2} \quad (28)$$

$$S_b^2 = \frac{S_0^2 \sum_1^n x_i^2}{n \sum_1^n x_i^2 - \left(\sum_1^n x_i \right)^2} \quad (29)$$

$$S_0^2 = \frac{\sum_1^n y_i^2}{n-2} - \frac{\left(\sum_1^n y_i \right)^2}{n(n-2)} - \frac{\left(n \sum_1^n x_i y_i - \sum_1^n x_i \sum_1^n y_i \right)^2}{n(n-2) \left[n \sum_1^n x_i^2 - \left(\sum_1^n x_i \right)^2 \right]} \quad (30)$$

Коэффициент корреляции между **x** и **y** рассчитан так:

$$r = \frac{n \sum_1^n x_i y_i - \sum_1^n x_i \sum_1^n y_i}{\sqrt{\left[n \sum_1^n (x_i)^2 - \left(\sum_1^n x_i \right)^2 \right] \left[n \sum_1^n (y_i)^2 - \left(\sum_1^n y_i \right)^2 \right]}} \quad (31)$$

Расчет доверительных интервалов для коэффициентов **a** и **b** произведен по уравнениям $\Delta a = t_{\alpha,f} \cdot S_a / \sqrt{n}$ (28) и $\Delta b = t_{\alpha,f} \cdot S_b / \sqrt{n}$ (29), где $t_{\alpha,f}$ - коэффициенты Стьюдента (значения квантилей t-распределения).

Указанные выше искажения ФК профиля концентрации иодид иона приводят к завышенным, относительно введенной дозы ЛС значениям АUC. Это наглядно видно из ниже приведенных данных по исследованию линейности кинетики ФС-1 (рис. 14 и 15). Эта проверка проведена двукратно на данных АUC вычисленных внемодельным методом

- методом трапеций и модельным - линеаризации. Как видно из представленных ниже данных, в обоих случаях коэффициент корреляции близок к единице, а величины отступления значений площади под фармакокинетической кривой при дозе равной нулю не намного превышают ошибку опыта - Δb .

a	0,02999
b	203,3
Sa ²	4,26E-05
Sb ²	4974,515
S ₀ ²	2131,935
r	0,977107
Δa	0,011989
Δb	129,4917

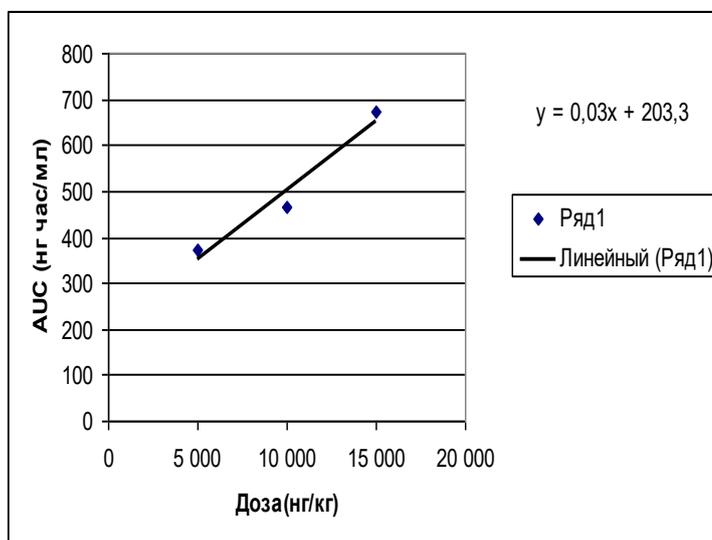


Рис. 14 – Линейная зависимость площади под фармакокинетической кривой, найденной методом линеаризации, от дозы при однократном пероральном введении препарата ФС-1

a	-0,03415
b	2,254257
Sa ²	0,000218
Sb ²	0,303782
S ₀ ²	0,062851
r	-0,9178
Δa	0,027122
Δb	1,011923

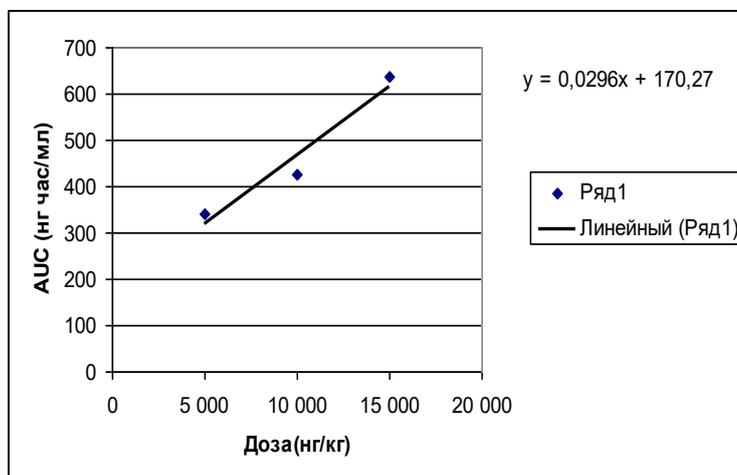


Рис. 15 – Линейная зависимость площади под фармакокинетической кривой, найденной методом МСМ, от дозы при однократном пероральном введении препарата ФС-1

ФК параметры, найденные для средней и максимальной доз препарата представлены ниже в таблице 26.

**Значения ФК параметров для средней и максимальной доз ФС-1
рассчитанные модельными и внемодельным методами**

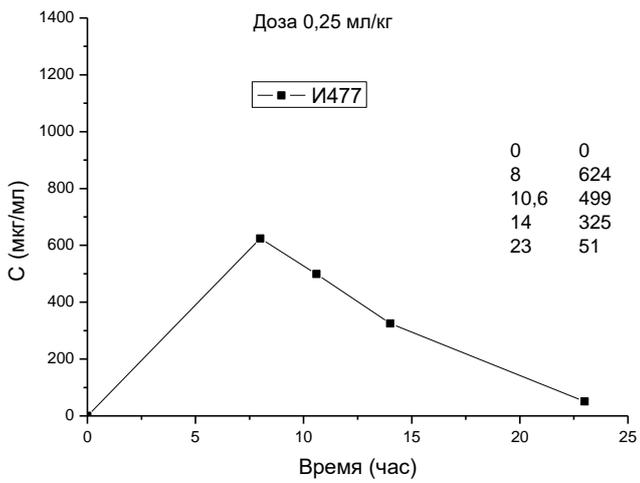
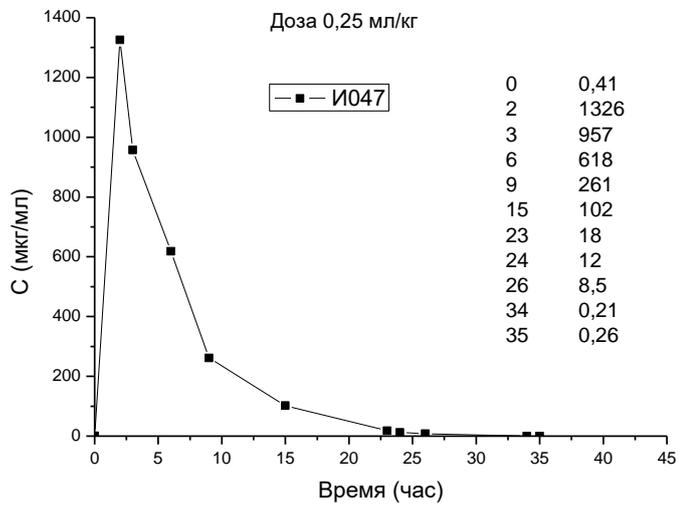
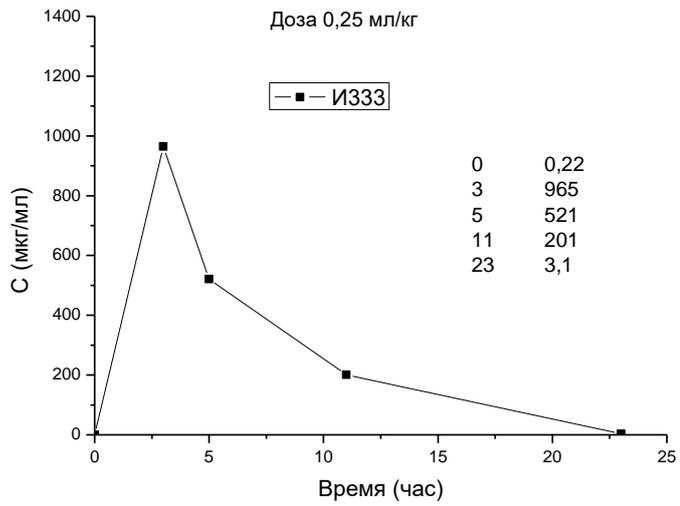
ФКП	Размерность	Среднее значение \pm ДИ	SD	CV
Cl	(мл*ч/кг)	25 ± 3	4.0	16.2
$\tau_{1/2(\beta)}$ (все методы)	ч ⁻¹	17 ± 5	5.75	34
$\tau_{1/2(\beta)}$ (линеар)	ч ⁻¹	20 ± 16	8.6	43
MRT	(ч)	16.8 ± 2.4	3.0	18
τ_{max}	ч ⁻¹	1.6 ± 0.3	0.14	9
V_{β}	мл/кг	584 ± 135	165	28
$\tau_{1/2(Ka)}$	ч ⁻¹	0.6 ± 0.3	0.34	57

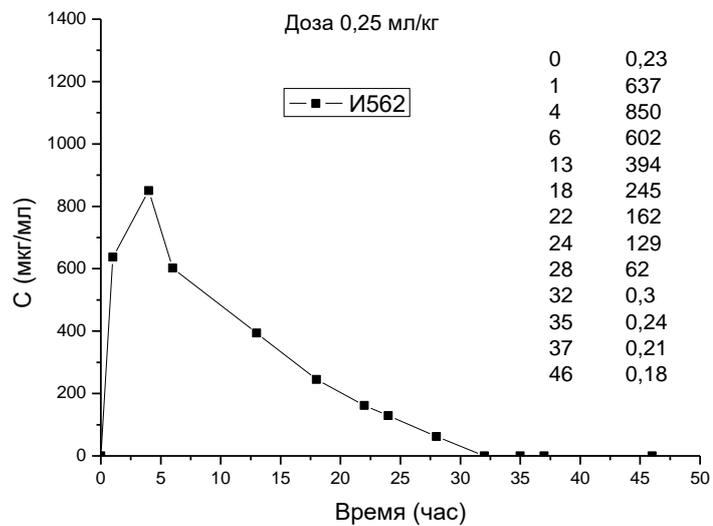
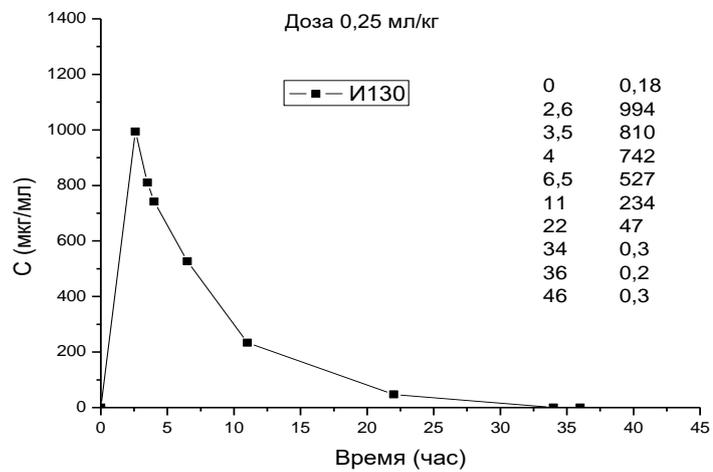
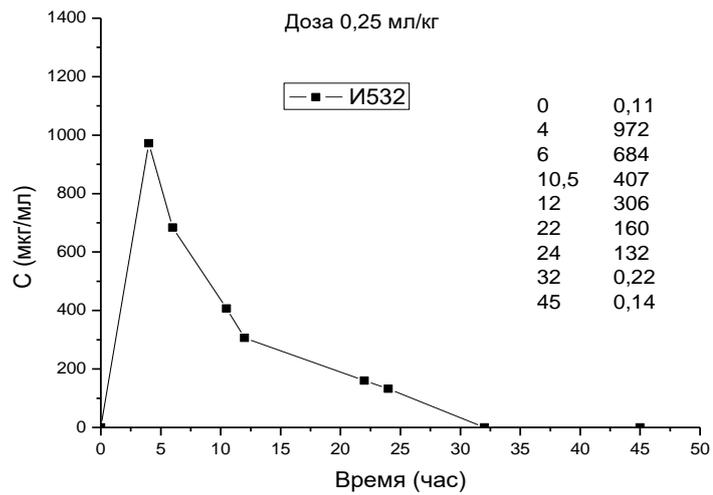
Большие ошибки в определении ФКП клинических испытаний связаны не только с ошибками эксперимента, но и вкладом индивидуальной вариабельности.

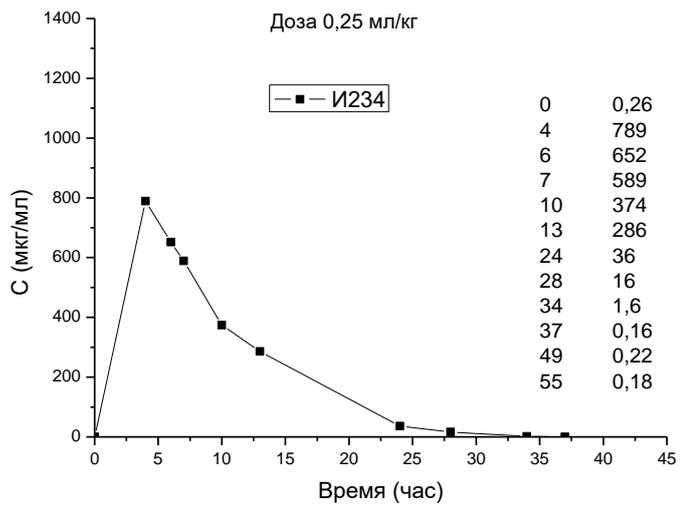
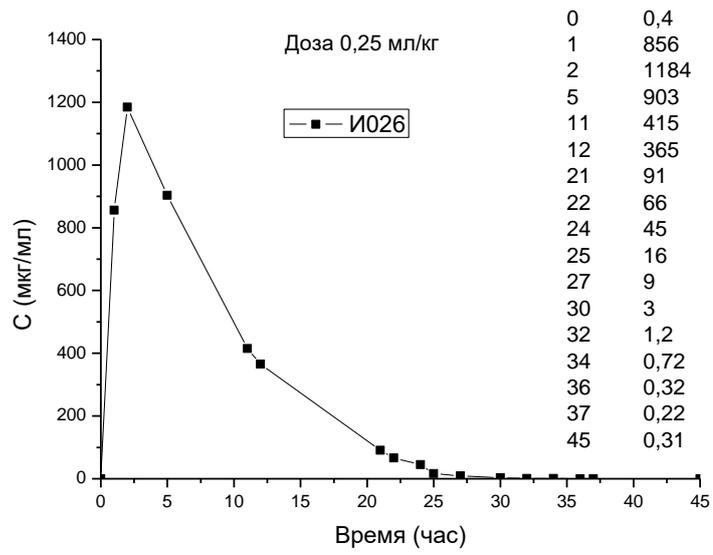
Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что кинетика ФС-1 линейна и использование предложенных методов обработки опытных данных правомерно и корректно.

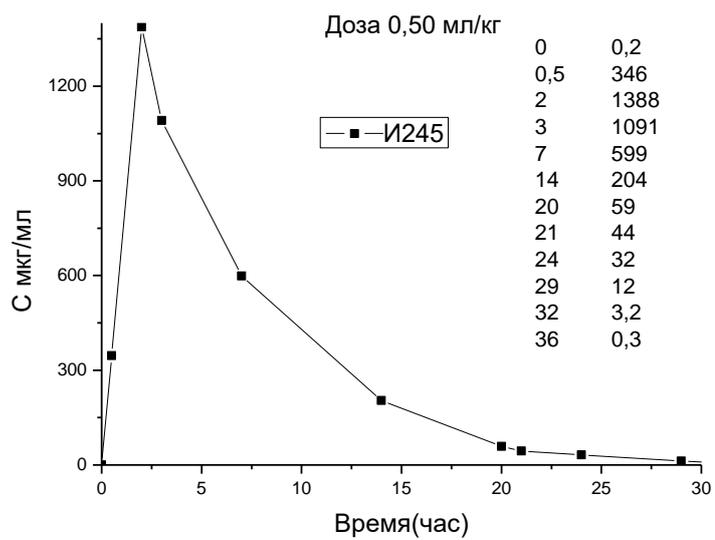
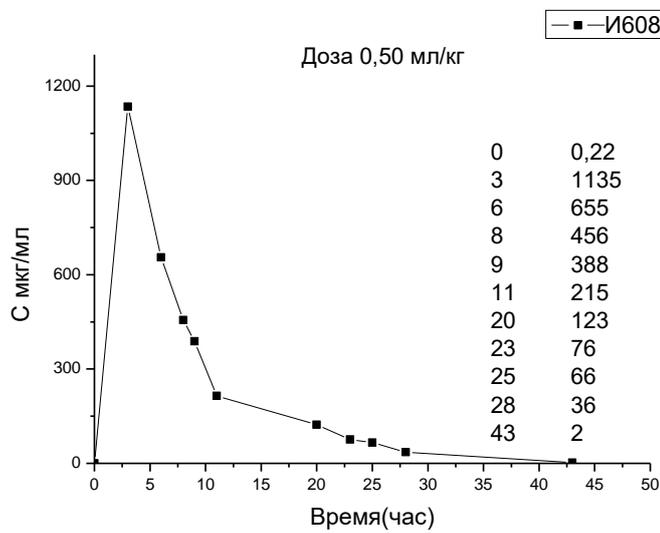
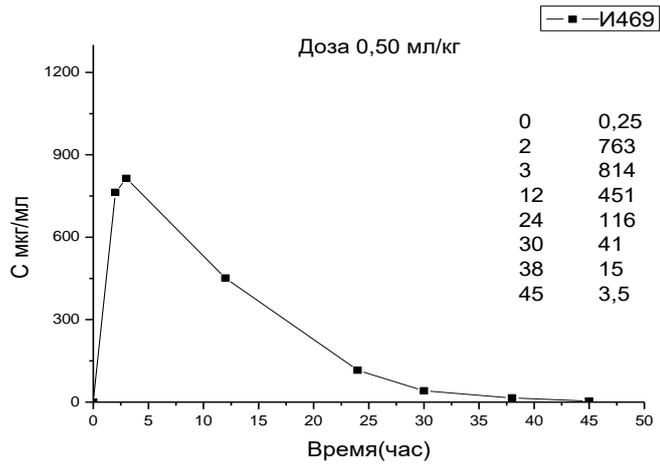
3.2 Первичные данные по кинетике экскреции йодид-иона из мочи добровольцев после однократного приема препарата ФС-1 в различных дозах

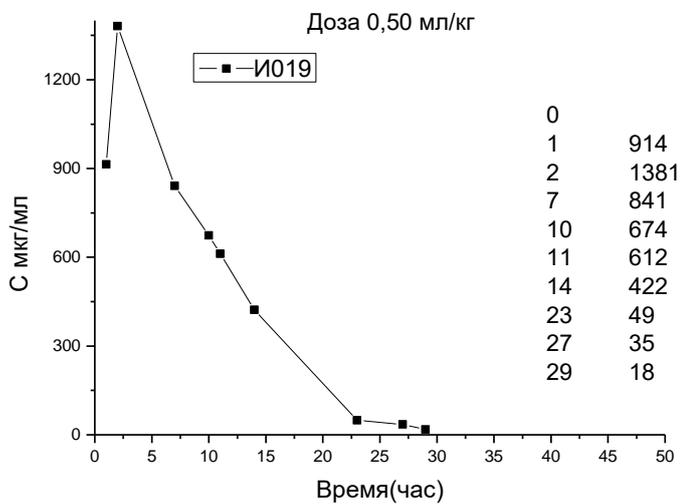
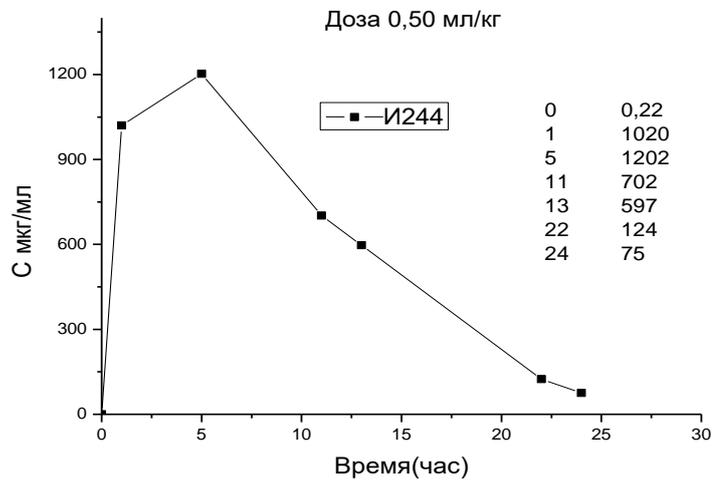
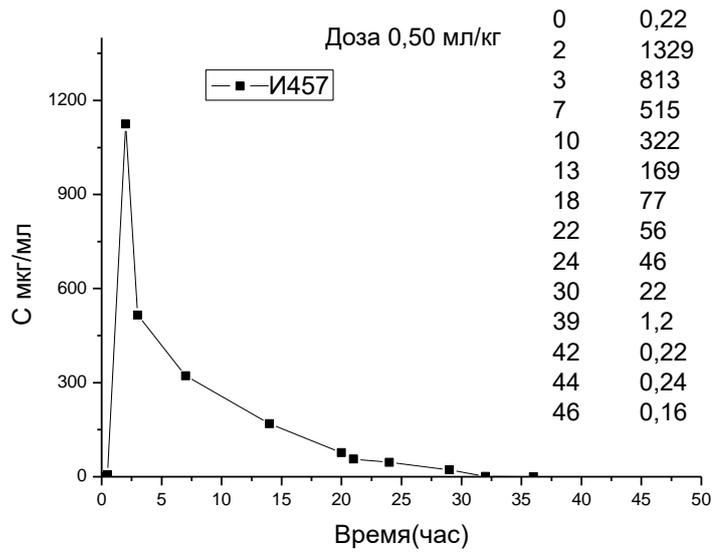
Поскольку сбор проб мочи добровольцев происходил в различные интервалы времени, объединить все данные в одну таблицу не представлялось возможным. Поэтому первичные данные представлены в виде кривых мочевого экскреции для каждого добровольца. Кривые мочевого экскреции йодид-иона распределены на группы в зависимости от принятой дозы ФС-1 0,25 мл/кг, 0,5 мл/кг и 0,75 мл кг что соответствует 5,0 мг/кг, 10,0 мг/кг и 15 мг/кг.

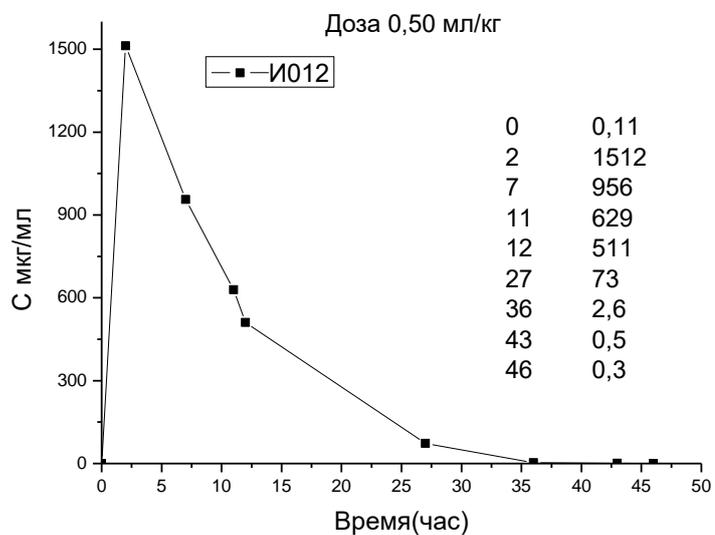
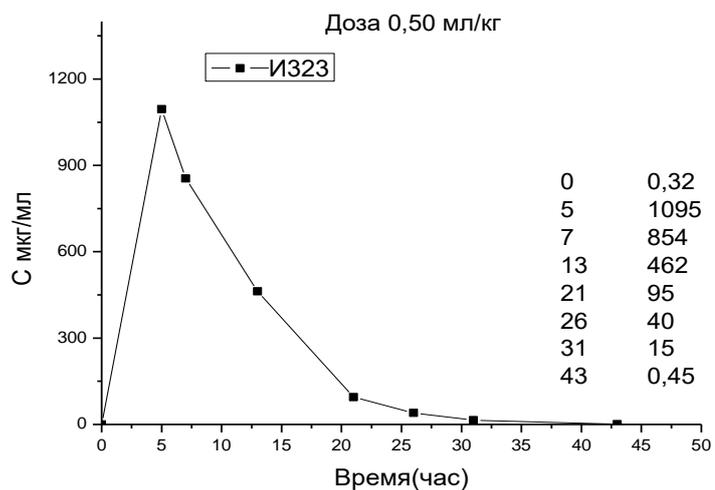
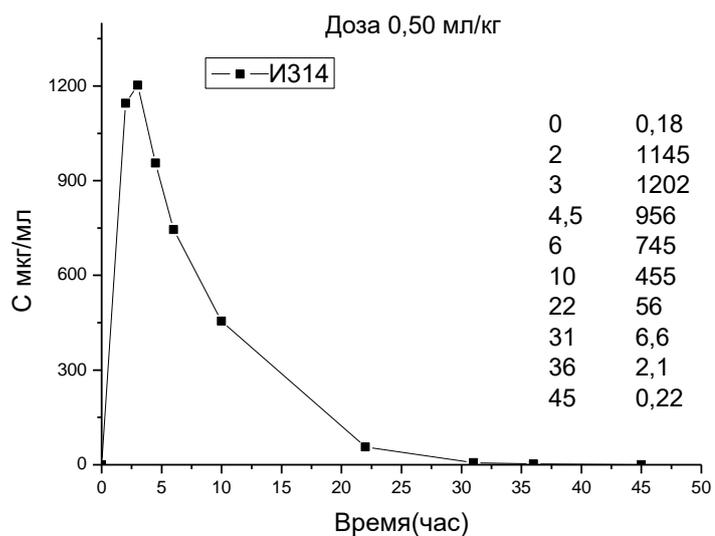


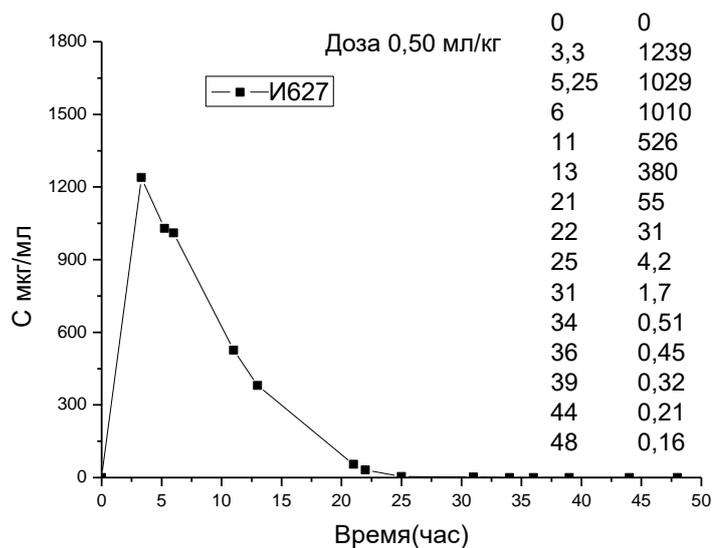
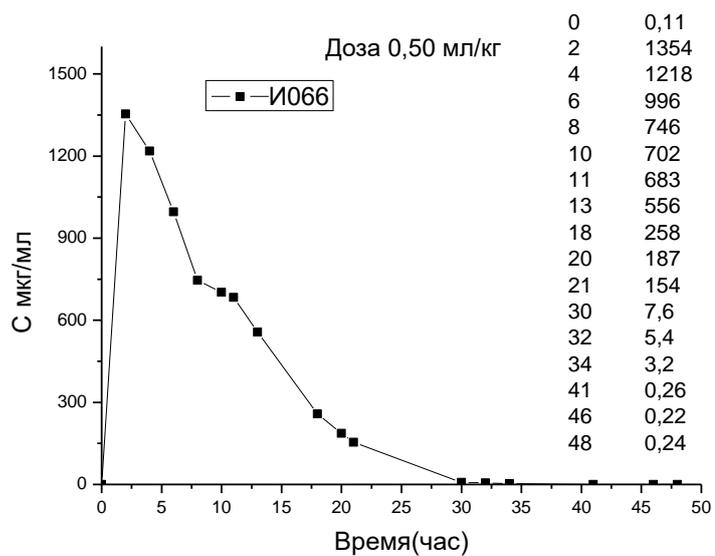


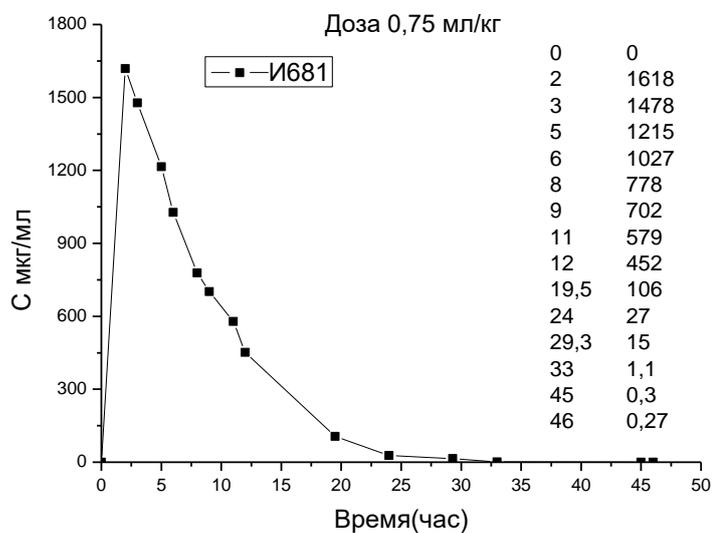
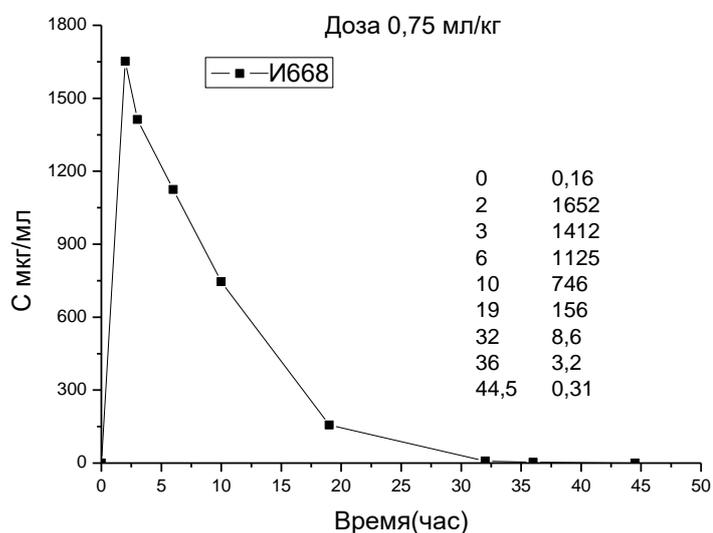
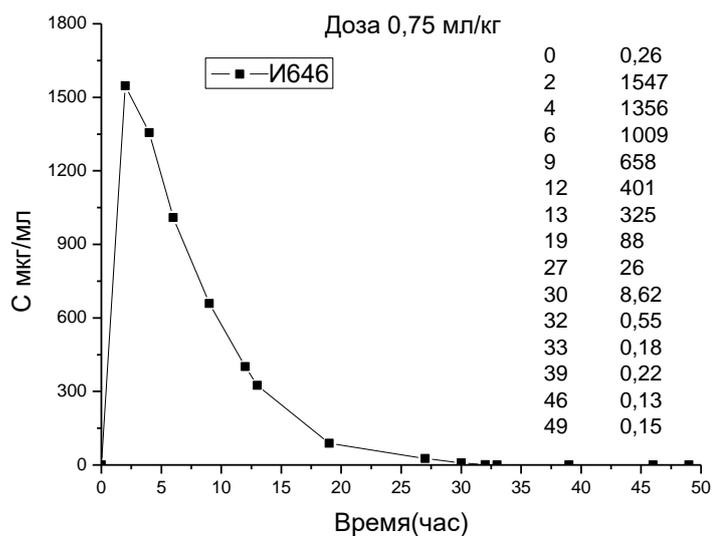


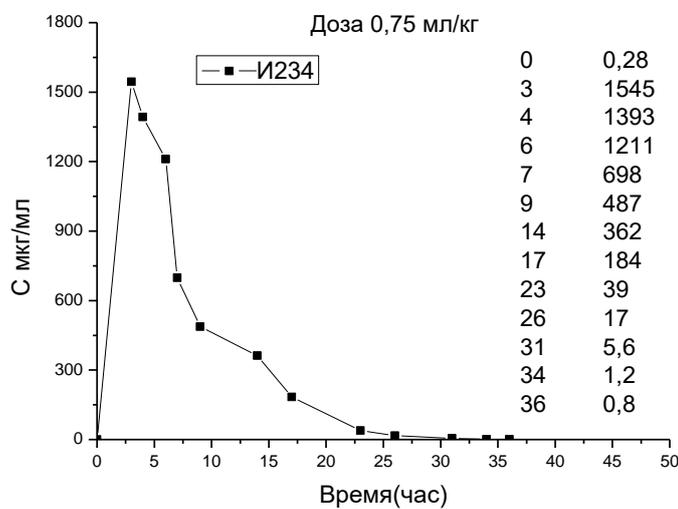
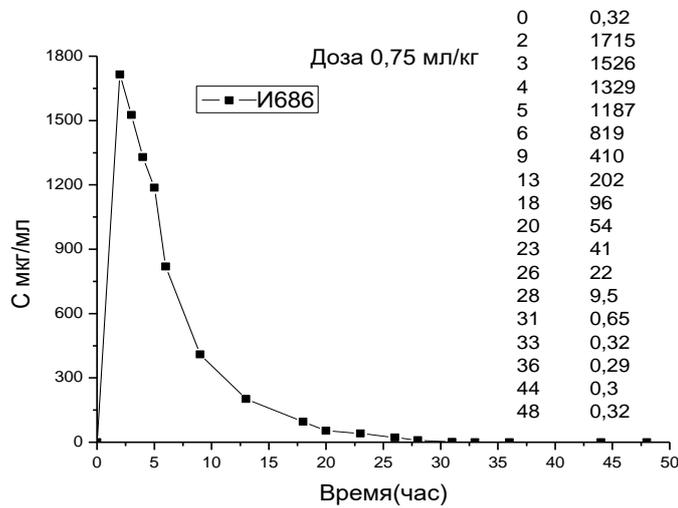
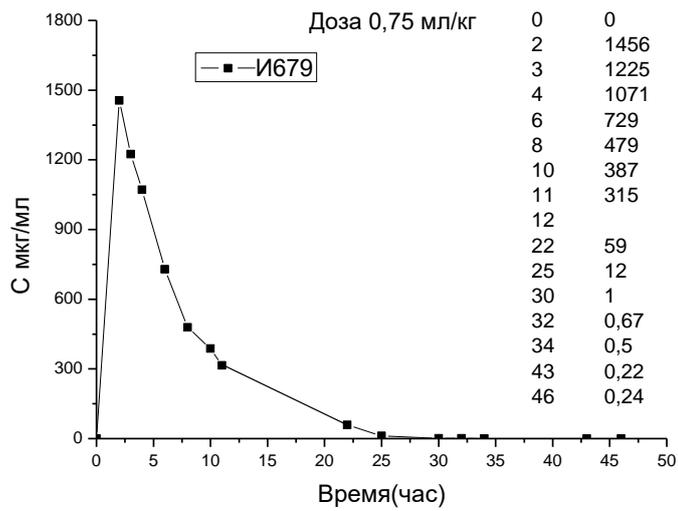


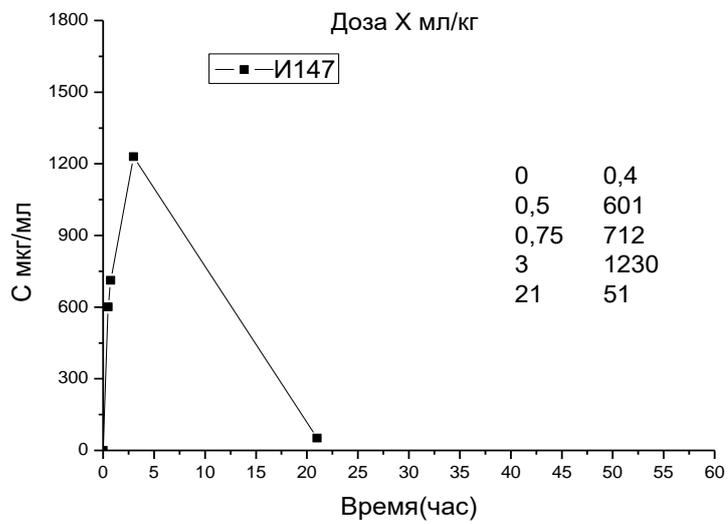
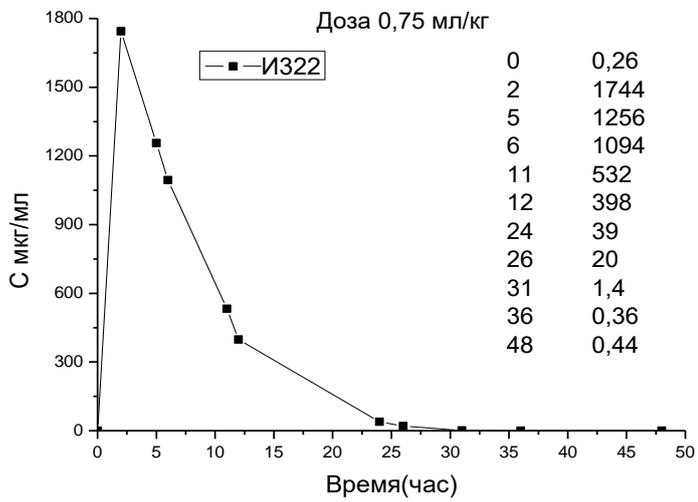
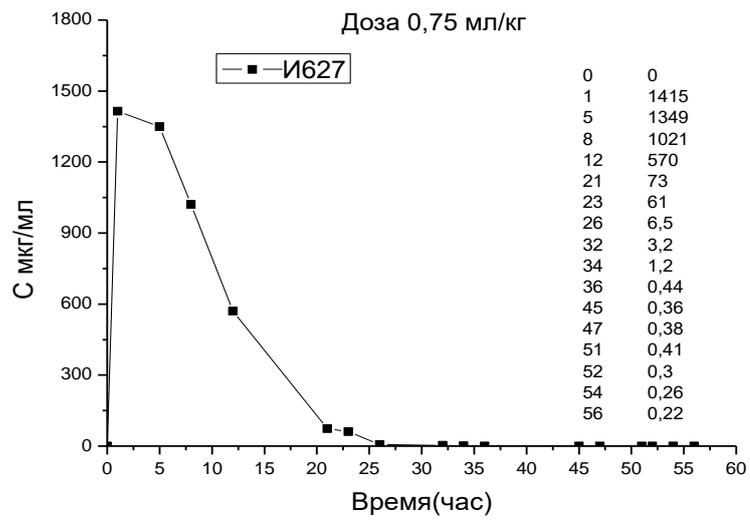












Эти данные, по определению концентрации Γ в 1мл урины $C_i(\tau)$ были пересчитаны в количества $m_e(\tau)$ с учетом ее объема $V(\tau)$, уравнение 32:

$$m_{e(\tau)} = C_{i(\tau)} \cdot V_{i(\tau)} \quad (32)$$

Далее, полученные значения $m_e(\tau)$ пересчитаны на 1 кг веса добровольца и найдены средние значения кумулятивной экскреции для всех групп добровольцев. Результаты этой обработки в табличном и графической вариантах (таблицы 27-29, рисунки 16-18) представлены ниже. Значения в нижних строках таблиц 27-29 отвечают долям вывода Γ от введенной дозы, выраженной в процентах (таб. 30), N^* – количество добровольцев, у которых взяты образцы в один момент времени.

Сопоставление долей экскреции Γ с уриной от введенной дозы, показывает, что для минимальной дозы она с учетом ошибок измерений близка к 100%, с ростом дозы несколько снижается. Завышенное значение $(m_{e\infty}/m_0) \cdot 100 > 100\%$ для минимальной дозы получено за счет данных экскреции добровольца И521.

Таблица 27

Динамика кумулятивной экскреции Г мкг/кг с уриной для каждого из добровольцев по отдельности (m_e-τ) и ее средние значения (∑m_e/M_{тела})/N при однократном оральном приеме ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг

Время, ч	m _e (И047)	m _e (И333)	m _e (И477)	m _e (И532)	m _e (И562)	m _e (И521)	m _e (И026)	m _e (И234)	∑m _e /M _{тела}	N*	(∑m _e /M _{тела})/N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	1,56	0,88	0,00	0,30	0,71	0,78	1,10	0,85	6,17	8	0,77
1					980,71		1056,44		2037,15	2	1018,57
2	3430,72	1930,88				1188,10	2191,78		8741,48	4	2185,37
3	3470,03					1921,27			5391,30	2	2695,65
4				1767,57	2549,94			1835,73	6153,24	3	2051,08
5		4014,88					3552,47		7567,35	2	3783,67
6	4429,00			2886,85	3105,63	3789,32		2745,50	16956,29	5	3391,26
7								3658,68	3658,68	1	3658,68
8			2257,02						2257,02	1	2257,02
9	4924,00								4924,00	1	4924,00
10						5172,24		4528,44	9700,68	2	4850,34
10,5				4144,85					4144,85	1	4144,85
10,6			3318,72						3318,72	1	3318,72
11		4550,88				5649,32	4405,21		14605,41	3	4868,47
12				4701,21		6140,78	4705,21		15547,19	3	5182,40
13					4136,09			5282,24	9418,33	2	4709,17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
14			3318,72			6563,71			9882,43	2	4941,22
15	5152,62					6968,34			12120,96	2	6060,48
18					4701,48				4701,48	1	4701,48
21							4929,59		4929,59	1	4929,59
22				5224,85	5125,17		5065,21		15415,22	3	5138,41
23	5189,86	4565,35	4434,68			7004,20			21194,08	4	5298,52
24	5204,34			5608,85	5383,17		5182,33	5410,61	26789,30	5	5357,86
25							5193,29		5193,29	1	5193,29
26	5217,53								5217,53	1	5217,53
27							5200,68		5200,68	1	5200,68
28					5469,02			5435,42	10904,44	2	5452,22
29						7007,51			7007,51	1	7007,51
30							5203,56		5203,56	1	5203,56
32				5609,25	5469,57	7009,22	5204,38		23292,42	4	5823,10
34	5217,68						5204,78	5438,77	15861,23	3	5287,08
35	5217,81				5469,75	7009,67			17697,24	3	5899,08
36							5205,13		5205,13	1	5205,13
37					5469,95		5205,28	5439,04	16114,27	3	5371,42
38						7010,28			7010,28	1	7010,28
43						7010,82			7010,82	1	7010,82
45				5609,55			5205,87		10815,42	2	5407,71
46					5470,20	7010,82			12481,02	2	6240,51

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
49								5439,54	5439,54	1	5439,54
55								5439,79	5439,79	1	5439,79
Доля от дозы	104,36%	91,31%	88,69%	112,19%	109,40%	140,22%	104,12%	108,80%			

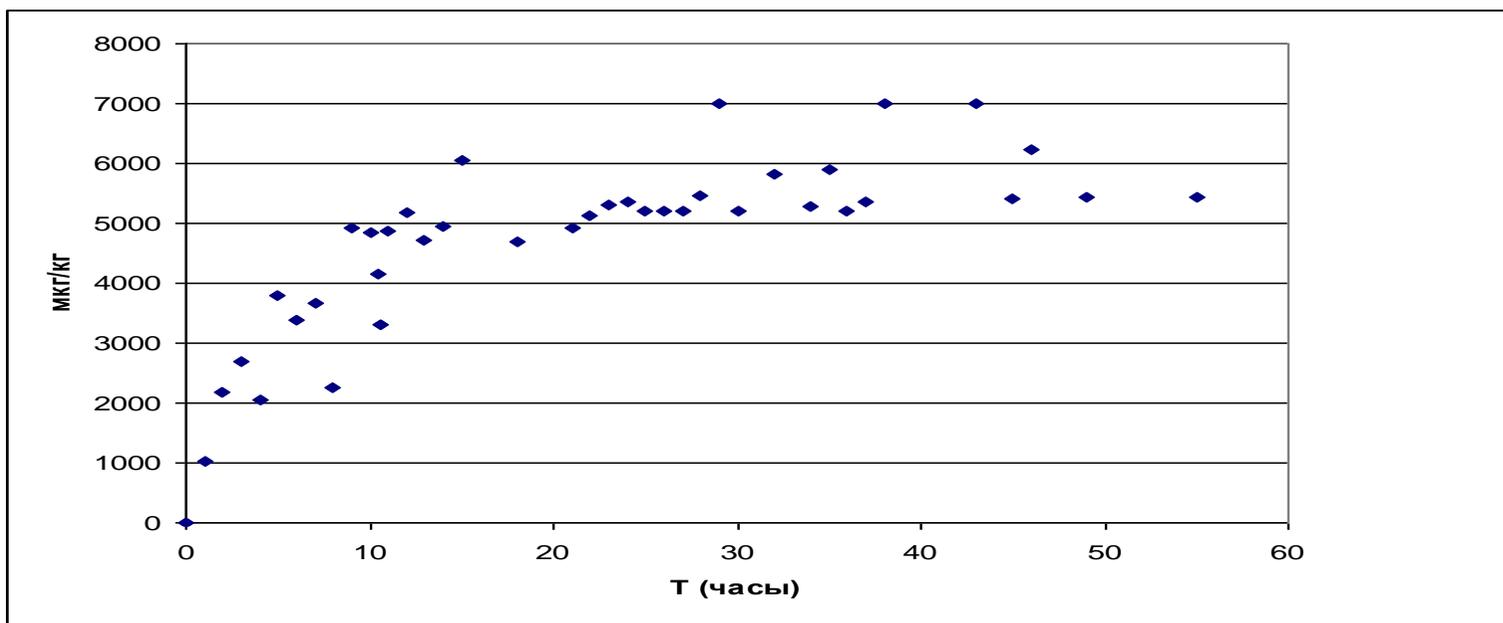


Рис. 16 – Зависимость среднего значения кумулятивной экскреции $(\sum m_e/M_{\text{тела}})/N$ от времени при однократном оральном приеме ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг

Таблица 28

Динамика кумулятивной экскреции Г мкг/кг с уриной для каждого из добровольцев по отдельности (ме-т) и ее средние значения ($\Sigma \text{ме}/M_{\text{тела}}$)/N при однократном оральном приеме ФС-1 в дозе 10 мг/кг

Время, ч	ме(И469)	ме(И608)	ме(И457)	ме(И245)	ме(И019)	ме(И314)	ме(И323)	ме(И012)	ме(И066)	ме(И627)	$\Sigma \text{ме}/M_{\text{тела}}$	N*	$(\Sigma \text{ме}/M_{\text{тела}})/N$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Масса тела, кг	65	68	84	59	58,25	67	55	73	57	100			
0	0,96	0,68	0,52	0,85	0,00	0,67	1,45	0,41	0,39		5,93	9	0,66
0,5				235,42							235,42	1	235,42
1					1412,19						1412,19	1	1412,19
2	4109,42		1899,10	4822,88	3308,84	2564,10		4142,87	2138,28		22985,50	7	3283,64
3	6488,81	1836,71	4194,10	6487,12		4178,73					23185,46	5	4637,09
3,3										1858,50	1858,50	1	1858,50
4									3847,75		3847,75	1	3847,75
4,5						6033,66					6033,66	1	6033,66
5							3585,09				3585,09	1	3585,09
5,25										3196,20	3196,20	1	3196,20
6		4244,80				7256,79			5420,39	4408,20	21330,17	3	7110,06
7			5113,74	7603,90	5041,37		5137,82	7416,85			30313,67	5	6062,73
8		5612,44							6598,28		12210,72	2	6105,36
9		6183,03									6183,03	1	6183,03
10			5535,40		6777,00	8275,45			7460,39		28048,23	4	7012,06
11		6562,44			7617,51			9226,30	8299,16	5460,20	37165,61	5	7433,12
12	9958,04							10416,30			20374,34	2	10187,17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
13			5776,83				6565,82		9177,05	5840,20	27359,90	4	6839,98
14				8191,69	8341,97						16533,67	2	8266,83
18			5978,50						9584,42		15562,92	2	7781,46
20		7105,09		8341,69					9814,07		25260,86	3	8420,29
21				8408,81			6980,36		9895,12	5977,70	31262,00	4	7815,50
22			6111,83			8492,76				6039,70	20644,29	3	6881,43
23		7306,27			8493,39						15799,66	2	7899,83
24	10350,65		6221,36	8463,05							25035,06	3	8345,02
25		7422,74								6045,58	13468,32	2	6734,16
26							7082,18				7082,18	1	7082,18
27					8562,49			10656,30			19218,79	2	9609,39
28		7475,68									7475,68	1	7475,68
29				8493,56	8599,57						17093,13	2	8546,57
30	10445,27		6256,71						9911,12		26613,11	3	8871,04
31						8515,91	7109,45			6049,58	21674,94	3	7224,98
32				8500,07					9915,86		18415,93	2	9207,96
34									9919,23	6050,29	15969,52	2	7984,76
36				8506,93		8520,30		10663,78		6050,85	33741,86	4	8435,46
38	10474,12										10474,12	1	10474,12
39			6259,64							6051,20	12310,85	2	6155,42
41									9919,59		9919,59	1	9919,59
42			6259,93								6259,93	1	6259,93
43		7479,50					7111,34	10665,52			25256,36	3	8418,79
44			6260,10							6051,62	12311,73	2	6155,86

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
45	10481,65					8521,15					19002,81	2	9501,40
46			6260,27					10666,10	9919,92		26846,29	3	8948,76
48									9920,19	6051,90	15972,09	2	7986,05
Доля от дозы	104,82%	74,80%	62,60%	85,07%	86,00%	85,21%	71,11%	106,66%	99,20%	60,52%			

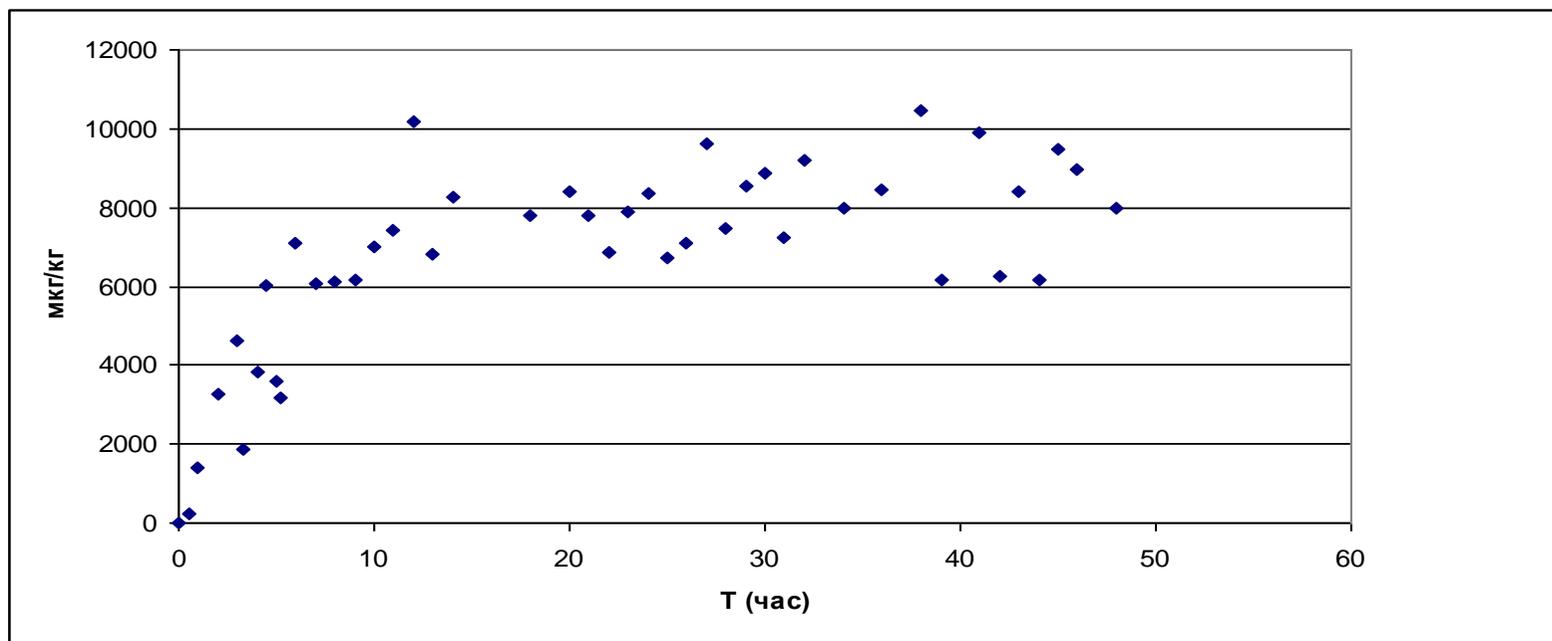


Рис. 17 – Зависимость среднего значения кумулятивной экскреции $(\sum m_e/M_{\text{тела}})/N$ от времени при однократном оральном приеме ФС-1 в дозе 10 мг/кг

Таблица 29

Динамика кумулятивной экскреции Г мкг/кг с уриной для каждого из добровольцев по отдельности me-т и ее средние значения ($\sum me/M_{\text{тела}}$)/N при однократном оральном приеме ФС-1 в дозе 15 мг/кг

Время, ч	me(И668)	me(И646)	me(И681)	me(И679)	me(И686)	me(И234)	me(И322)	me(И627)	$\sum me/M_{\text{тела}}$	N*	$(\sum me/M_{\text{тела}})/N$
Масса тела, кг	51	65	56,5	49	55	64,5	55	100			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	0,63	0,80	0,00	0,00	0,81	0,65	0,45	0,00	3,34	8	0,418
1								1415,00	1415,00	1	1415,000
2	4859,45	2856,80	2863,72	2377,14	2495,36		3805,54		19258,01	6	3209,668
3	7628,08		5218,05	3877,14	4160,09	2875,07			23758,43	5	4751,686
4		5151,57		5516,43	5489,09	4170,88			20327,97	4	5081,992
5			8443,72		6784,00		7230,99	4787,50	27246,21	4	6811,552
6	10936,90	6859,11	10261,42	7004,18	7826,36	6048,40	9418,99		58355,37	7	8336,481
7						6860,03			6860,03	1	6860,031
8			11638,41	7786,22				6829,50	26254,13	3	8751,377
9		8073,88	12508,14		8571,81	7501,81			36655,65	4	9163,912
10	13862,39			8260,10					22122,49	2	11061,247
11			13430,44	8581,53			10676,45		32688,42	3	10896,141
12		8814,18	14070,44	8581,53			11146,81	7969,50	50582,47	5	10116,494
13		9464,18				8939,09			18403,27	2	9201,636
14						8390,19			8390,19	1	8390,186
17						8818,09			8818,09	1	8818,093
18					9131,09				9131,09	1	9131,087
19	14168,27	9721,42							23889,69	2	11944,845
19,5			14201,77						14201,77	1	14201,770

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
20					9219,45				9219,45	1	9219,451
21								8152,00	8152,00	1	8152,000
22				8701,94					8701,94	1	8701,939
23					9275,36	8945,07		8243,50	26463,93	3	8821,310
24			14249,56				11338,27		25587,82	2	12793,912
25				8710,51					8710,51	1	8710,510
26					9311,36	8971,43	11367,36	8251,30	37901,44	4	9475,361
27		9793,42							9793,42	1	9793,415
28					9320,00				9320,00	1	9319,996
29,3			14278,76						14278,76	1	14278,761
30		9809,33		8712,55					18521,88	2	9260,940
31					9320,94	8981,84	11372,70		29675,49	3	9891,830
32	14195,25	9810,13		8713,37				8254,82	40973,58	4	10243,395
33		9810,38	14281,49		9321,44				33413,31	3	11137,768
34				8714,03		8982,96		8255,90	25952,90	3	8650,965
36	14202,78				9321,91	8984,08	11373,95	8256,25	52138,97	5	10427,794
39		9810,84							9810,84	1	9810,839
43				8714,48					8714,48	1	8714,484
44					9322,57				9322,57	1	9322,565
44,5	14203,60								14203,60	1	14203,605
45			14282,20					8256,61	22538,82	2	11269,408
46		9811,12	14282,63	8714,92					32808,68	3	10936,226
47								8257,01	8257,01	1	8257,011
48					9323,09		11375,99		20699,08	2	10349,538

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
49		9811,45							9811,45	1	9811,454
51								8257,50	8257,50	1	8257,503
52								8257,77	8257,77	1	8257,773
54								8257,99	8257,99	1	8257,994
56								8258,20	8258,20	1	8258,203
Доля от дозы	94,69%	65,41%	95,22%	58,10%	62,15%	59,89%	75,84%	55,05%			

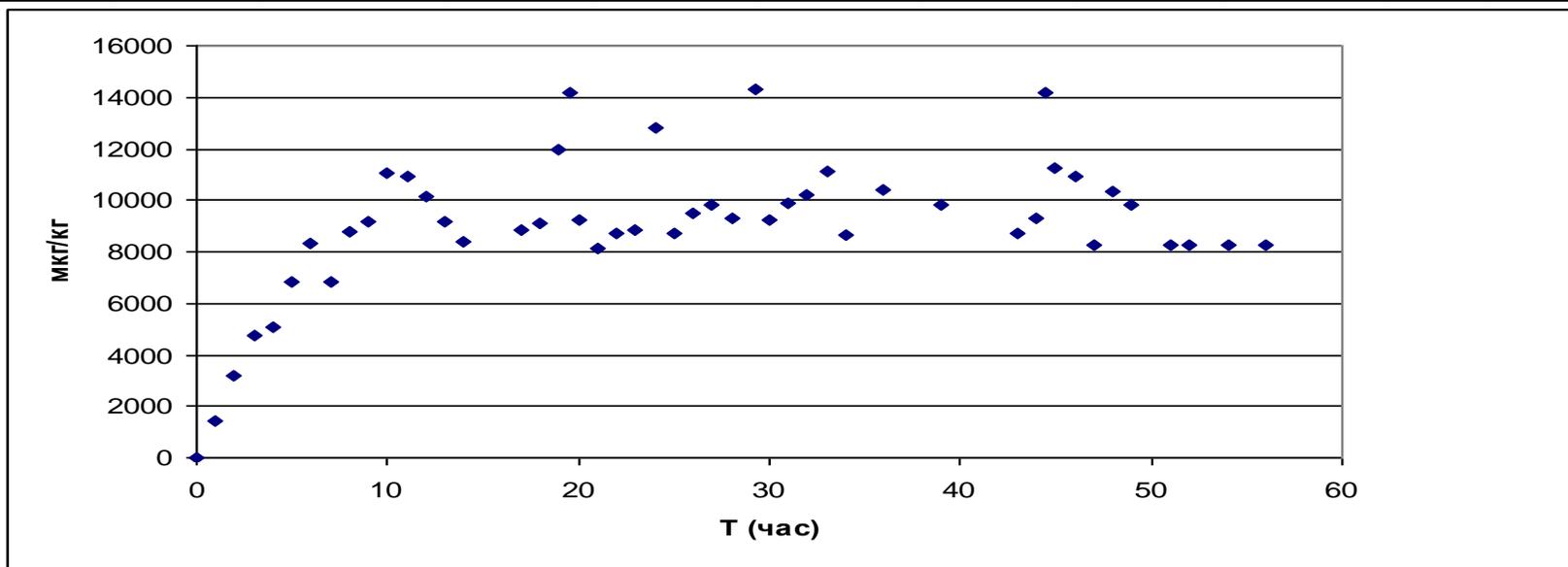


Рис. 18 – Зависимость среднего значения кумулятивной экскреции $(\sum m_e/M_{\text{тела}})/N$ от времени при однократном оральном приеме ФС-1 в дозе 15 мг/кг

Сопоставление долей экскреции Г от введенной дозы

Доза Г	Средняя доля экскреции и ее доверительный интервал(%)	SD	CV
5 мг/кг	107.4 ± 12.8	15.7	14.7
10 мг/кг	70.8 ± 13.1	16.1	22.8
15 мг/кг	83.6 ± 11.6	16.5	19.7

Затем, для проведения статистической обработки из всего массива данных были выведены значения, полученные менее чем от трех добровольцев.

Результаты этой обработки опытных данных приведены в таблицах 31-33 и на рисунках 19-21.

Статистическая обработка проведена стандартными методами, ее математический аппарат и описание приведены в разделе “Определение параметров фармакокинетики препарата ФС-1 после однократного орального приема в дозах 5,0, 10,0 и 15 мг/кг”.

Результаты статистической обработки измерений экскреции I-, приведенные в таблицах 31-33, указывают на достаточно большой разброс в значениях доверительных интервалов - Δm_e , SD и CV. При анализе этих данных следует помнить, что они обусловлены не только ошибками анализа, но и вкладом индивидуальной вариабельности. Косвенную качественную оценку этому вкладу можно дать по данным таблиц 27-29.

Таким образом, основной вклад в элиминацию I- вносит экскреция, доля которой составляет $\approx 80-100\%$, продолжительность около 25-35 часов.

Таблица 31

Результаты статистической обработки данных по кумулятивной экскреции I- мкг/кг с уриной $(m_e(\text{cp}) \pm \Delta m_e) = f(\tau)$ для однократного орального приема ФС-1 в дозе 5 мг/кг

№	τ	N*	$m_e(\text{cp}) \pm \Delta m_e$, мкг/кг Г	SD	CV
1	2	3	4	5	6
1	0	8	0,77 ± 0,39	0,5	61,3
2	2	4	2 185 ± 1 296	932,8	42,7
3	4	3	2 051 ± 795	433,4	21,1
4	6	5	3 391 ± 1 756	705,0	20,8
5	11	3	4 868 ± 1 248	680,1	14,0
6	12	3	5 015 ± 993	541,3	10,8
7	22	3	5 138 ± 148	80,6	1,6
8	23	4	5 298 ± 1 645	1 183,9	22,3

1	2	3	4	5	6
9	24	5	5 357± 432	173,8	3,2
10	32	4	5 823 ± 1 123	808,4	13,9
11	34	3	5 287± 241	131,5	2,5
12	35	3	5 899 ± 1 780	970,0	16,4
13	37	3	5 371 ± 265	144,7	2,7

*N – количество добровольцев, у которых взяты образцы в один момент времени

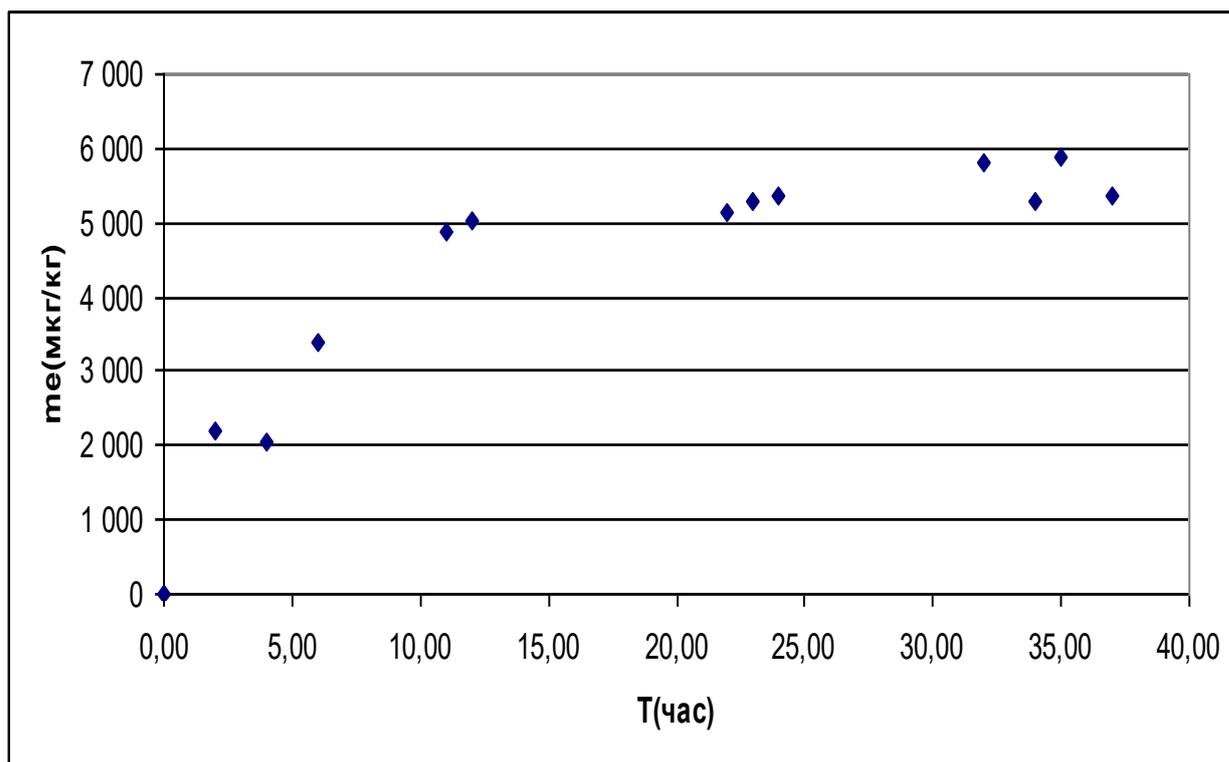


Рис. 19 – Зависимость усредненных значений кумулятивной экскреции I – мкг/кг от времени для однократного орального приема ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг

Таблица 32

Результаты статистической обработки данных по кумулятивной экскреции I- мкг/кг с уриной $(m_e(\text{cp}) \pm \Delta m_e) = f(\tau)$ для однократного орального приема ФС-1 в дозе 10 мг/кг

№	τ	N*	$m_e(\text{cp}) \pm \Delta m_e$, мкг/кг I	SD	CV
1	2	3	4	5	6
1	0	9	0,66±0,31	0,4	62,1
2	2	7	3 283 ± 999	1 120,8	34,1
3	3	5	4 637 ± 4 839	1 942,9	41,9
4	6	4	5 332 ± 1 924	1 384,2	26,0

1	2	3	4	5	6
5	7	5	6 062 ± 3 297	1 323,6	21,8
6	10	4	7 012 ± 1 611	1 159,4	16,5
7	11	5	7 433 ± 3 663	1 470,5	19,8
8	13	4	6 839 ± 2 222	1 598,6	23,4
9	20	3	8 420 ± 2 489	1 356,2	16,1
10	21	4	7 815 ± 2 374	1 708,0	21,9
11	22	3	6 881 ± 2 562	1 395,9	20,3
12	24	3	8 345 ± 3 795	2 067,2	24,8
13	30	3	8 871 ± 4 185	2 279,8	25,7
14	31	3	7 224 ± 2 271	1 237,2	17,1
15	36	4	8 435 ± 2 620	1 885,4	22,4
16	43	3	8 418 ± 3 588	1 954,4	23,2
17	46	3	8 948 ± 4 329	2 358,0	26,4

*N – количество добровольцев, у которых взяты образцы в один момент времени

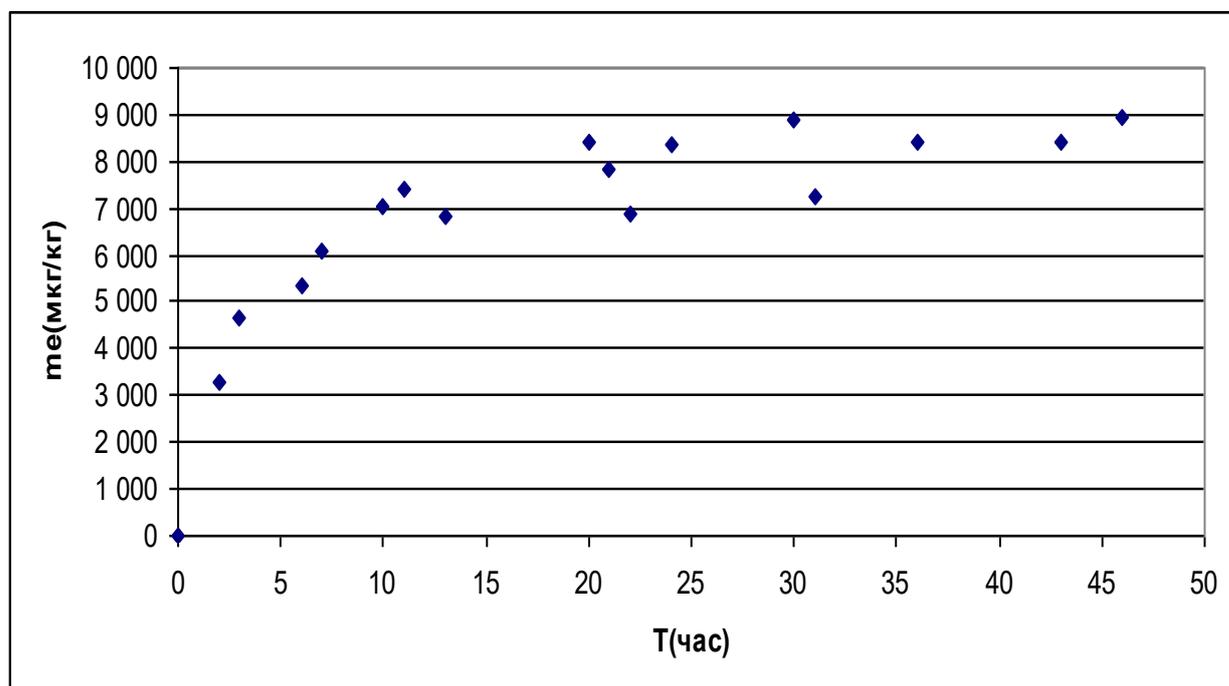


Рис. 20 – Зависимость усредненных значений кумулятивной экскреции I – мкг/кг от времени для однократного орального приема ФС-1 в дозе 10 мг/кг

Результаты статистической обработки данных по кумулятивной экскреции I-мкг/кг с уриной $(m_e(\text{cp}) \pm \Delta m_e) = f(\tau)$ для однократного орального приема ФС-1 в дозе 15 мг/кг

№	τ	N*	$m_e(\text{cp}) \pm \Delta m_e$, мкг/кг Г	SD	CV
1	2	3	4	5	6
1	0	8	0,4±0,3	0,4	87,0
2	2	6	3 210±951	951,2	29,6
3	3	5	4 752±4 513	1 811,6	38,1
4	4	4	5 082±875	629,7	12,4
5	5	4	6 812±2 114	1 520,7	22,3
6	6	7	8 336±1 672	1 874,9	22,5
7	8	3	8 751±4 674	2 545,6	29,1
8	9	4	9 164±3 158	2 271,9	24,8
9	11	3	10 896±4 465	2 431,9	22,3
10	12	5	10 116±6 272	2 517,8	24,9
11	23	3	8 821±967	526,9	6,0
12	26	4	9 475±1 858	1 336,5	14,1
13	31	3	9 892±2 375	1 293,6	13,1
14	32	4	10 243±3 773	2 714,2	26,5
15	33	3	11 138±5 019	2 733,5	24,5
16	34	3	8 651±675	367,6	4,2
17	36	5	10 428±5 995	2 406,7	23,1
18	46	3	10 936±5 415	2 949,4	27,0

*N – количество добровольцев, у которых взяты образцы в один момент времени

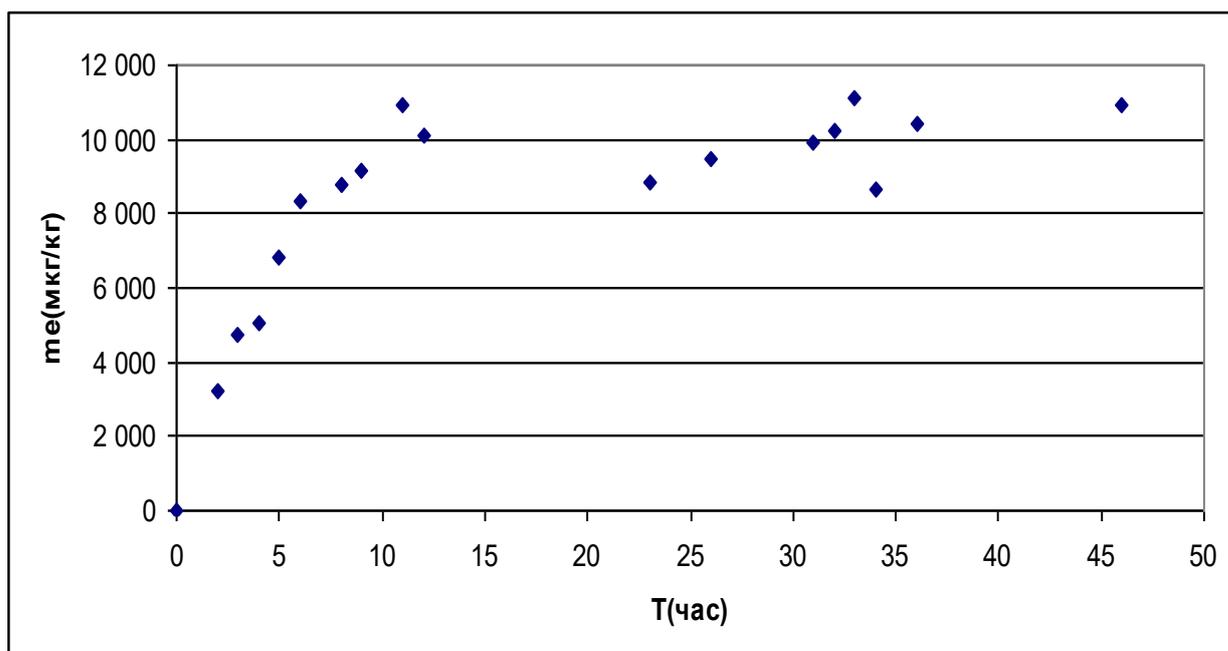


Рис. 21 – Зависимость усредненных значений кумулятивной экскреции I – мкг/кг от времени для однократного орального приема ФС-1 в дозе 15 мг/кг

3.3 Определение показателей фармакокинетики многократного приема ФС-1 здоровыми добровольцами

Исходные данные по концентрации йодид-иона в плазме крови волонтеров получавших ФС-1 3 дня представлены на рисунках 22-24 и в таблицах 34-36, расположенных ниже.

Таблица 34

Концентрации (нг/мл) иодид иона в плазме крови добровольцев после курсового орального приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг (группа 1)

Время (час)	И731	И739	И735	И771	\bar{x}	SD	CV%
1	2	3	4	5	6	7	8
1-е сутки							
0	48	37	61	56	50,5	10,5	20,74
0,5	60	55	72	65	63,0	7,3	11,52
1	63	72	70	66	67,8	4,0	5,95
2	75	70	55	78	69,5	10,2	14,70
4	72	66	61	75	68,5	6,2	9,12
6	62	60	56	69	61,8	5,4	8,81

1	2	3	4	5	6	7	8
12	65	56	48	51	55,0	7,4	13,52
3-и сутки (48 час +)							
0	85	41	76	63	66,3	19,1	28,83
0,5	96	62	68	70	74,0	15,1	20,35
1	103	69	77	85	83,5	14,5	17,42
2	92	81	76	89	84,5	7,3	8,67
4	81	69	68	77	73,8	6,3	8,53
6	63	75	77	65	70,0	7,0	10,03
12	66	63	48	55	58,0	8,1	14,01
4-е сутки (72 час +)							
0	77	56	67	61	65,3	9,0	13,84

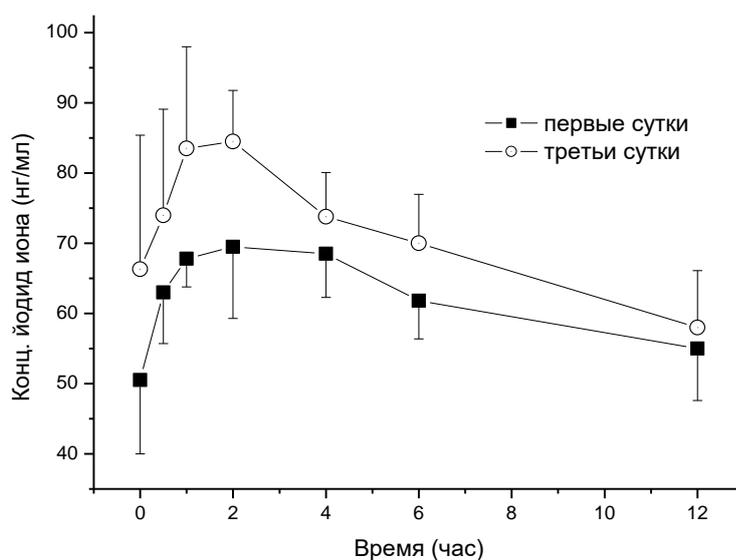


Рис. 22 – Фармакокинетические кривые йодид-иона в плазме крови добровольцев после курсового применения препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг

Таблица 35

Концентрации (нг/мл) иодид иона в плазме крови добровольцев после курсового орального приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг (группа 2)

Время (час)	И721	И773	И785	И787	\bar{x}	SD	CV%
1	2	3	4	5	6	7	8
1-е сутки							

1	2	3	4	5	6	7	8
0	-	41	60	52	51,0	9,5	18,70
2-е сутки (24 час +)							
0	66	37	41	61	51,3	14,4	28,07
0,5	78	53	64	59	63,5	10,7	16,79
1	86	78	70	69	75,8	7,9	10,47
2	94	97	86	73	87,5	10,7	12,26
4	88	81	72	66	76,8	9,7	12,65
6	87	76	62	60	71,3	12,7	17,80
12	64	70	56	65	63,8	5,8	9,09
3-и сутки (48 час +)							
0	55	48	58	67	57,0	7,9	13,81
0,5	72	69	74	71	71,5	2,1	2,91
1	94	87	80	98	89,8	7,9	8,84
2	84	81	76	88	82,3	5,1	6,15
4	74	78	65	71	72,0	5,5	7,61
6	68	69	51	75	65,8	10,3	15,68
12	63	70	66	70	67,3	3,4	5,06
4-е сутки (72 час +)							
0	60	69	-	-	64,5	6,4	9,87
5-е сутки (96 час +)							
0	71	65	-	63	66,3	4,2	6,28

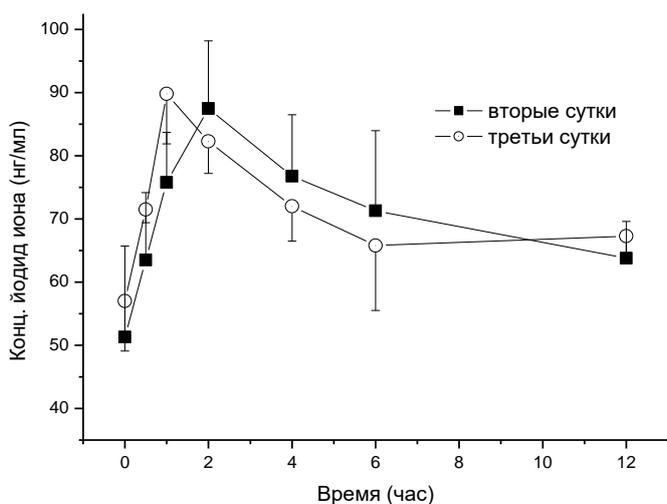


Рис. 23 – Фармакокинетические кривые йодид-иона в плазме крови добровольцев после курсового применения препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг

**Концентрации (нг/мл) иодид иона в плазме крови добровольцев после
курсового орального приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг (группа 3)**

Время (час)	И736	И738	И749	И772	\bar{x}	SD	CV%
1-е сутки							
0	42	64	67	52	56,3	11,5	20,44
0,5	51	69	60	64	61,0	7,6	12,48
1	84	77	69	86	79,0	7,7	9,75
2	79	89	66	78	78,0	9,4	12,07
4	-	80	71	83	78,0	6,2	8,01
6	65	56	69	71	65,3	6,7	10,19
12	56	47	51	60	53,5	5,7	10,63
2-е сутки (24 час +)							
0	71	62	59	60	63,0	5,5	8,69
0,5	77	74	61	-	70,7	8,5	12,04
1	-	69	81	75	75,0	6,0	8,00
2	94	80	89	59	80,5	15,5	19,20
4	82	71	74	67	73,5	6,4	8,64
6	70	62	67	55	63,5	6,6	10,33
12	62	51	49	54	54,0	5,7	10,58
4-е сутки (72 час +)							
0	64	57	71	-	64,0	7,0	10,94

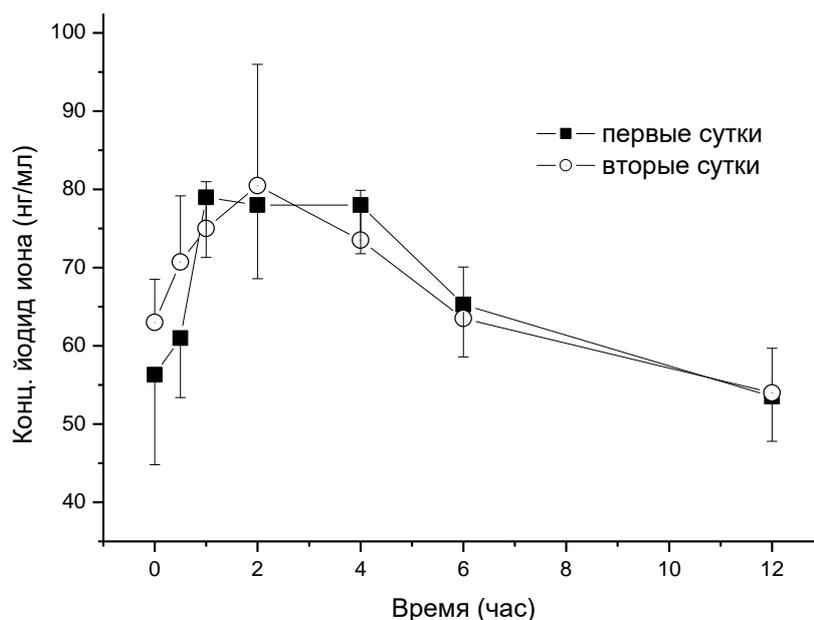


Рис. 24 – Фармакокинетические кривые йодид-иона в плазме крови добровольцев после курсового применения препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг

Эти данные далее были пересчитаны с учетом одной и той же продолжительности приема препарата для разных групп:

1 сутки – группы 1 и 3 (группа I)

2 сутки – группы 2 и 3 (группа II)

3 сутки – группы 1 и 2 (группа III)

Результаты статистической обработки приведены в таблицах 37-39 и на рисунках 25-27. Этот способ обработки позволяет несколько снизить вклад индивидуальных характеристик добровольцев на фармакокинетику ФС-1 и получить более точную статистическую оценку влияния именно продолжительности приема ФС-1.

На рисунках 25-27, помимо исходных фармакокинетических кривых $C_{J-} = f(\tau)$ представлены также зависимости $(C_{J-} - C_{J-,фон}) = f(\tau)$

Таблица 37

Статистическая обработка результатов орального приема ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение первых суток для добровольцев из 1 и 3 групп (группа I)

N	Число добровольцев	τ , час	$C_{J-} \pm CI$, нг/мл	SD	CV(%)	$C_{J-} - C_{J-,фон}$ нг/мл
1	2	3	4	5	6	7
1	8,00	0,00	53,38±8,69	10,64	19,93	0,00
2	8,00	0,50	62,00±5,69	6,97	11,24	8,63

1	2	3	4	5	6	7
3	8,00	1,00	73,38±6,76	8,28	11,28	20,00
4	8,00	2,00	73,75±8,30	10,17	13,79	20,38
5	7,00	4,00	72,57±6,81	7,63	10,52	19,20
6	8,00	6,00	63,50±4,84	5,93	9,34	10,13
7	8,00	12,00	54,25±5,05	6,18	11,39	0,88

Здесь и далее CI – доверительный интервал.

Таблица 38

Статистическая обработка результатов орального приема ФС-1 в дозе в 2,5 мг/кг в течение вторых суток для добровольцев из 2 и 3 групп (группа II)

N	Число добровольцев	τ, час	$C_{J-} \pm CI$, нг/мл	SD	CV(%)	$C_{J-} - C_{J-,фон}$ нг/мл
1	8,00	0,00	57,13±9,70	11,87	20,79	0,00
2	7,00	0,50	66,57±8,72	9,78	14,69	9,45
3	7,00	1,00	75,43±5,89	6,60	8,76	18,30
4	8,00	2,00	84,00±10,51	12,87	15,33	26,88
5	8,00	4,00	75,13±6,36	7,79	10,37	18,00
6	8,00	6,00	67,38±8,35	10,23	15,18	10,25
7	8,00	12,00	58,88±6,09	7,45	12,66	1,75

Таблица 39

Статистическая обработка результатов орального приема ФС-1 в дозе в дозе 2,5 мг/кг в течение третьих суток для добровольцев из 1 и 2 групп (группа III)

N	Число добровольцев	τ, час	$C_{J-} \pm CI$, нг/мл	SD	CV(%)	$C_{J-} - C_{J-,фон}$ нг/мл
1	8,00	0,00	61,63±11,76	14,40	23,37	0,00
2	8,00	0,50	72,75±8,20	10,04	13,80	11,13
3	8,00	1,00	86,63±9,27	11,35	13,10	25,00
4	8,00	2,00	83,38±4,86	5,95	7,14	21,75
5	8,00	4,00	72,88±4,52	5,54	7,60	11,25
6	8,00	6,00	67,88±6,92	8,48	12,49	6,25
7	8,00	12,00	62,63±6,20	7,60	12,13	1,00

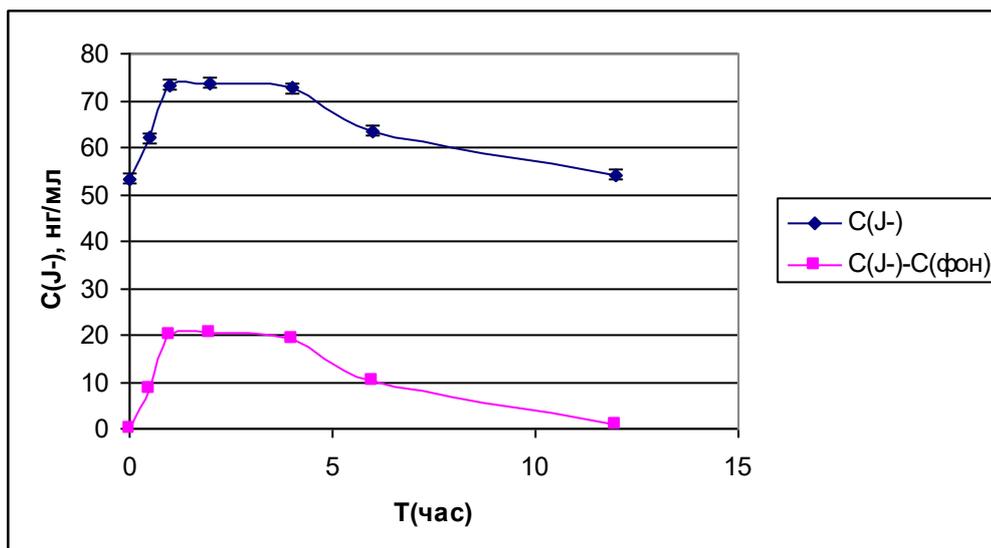


Рис. 25 – Исходные ФКК и ФКК с учетом вклада фона ($\tau=0$) после орального приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение первых суток для добровольцев из 1 и 3 групп (группа I)

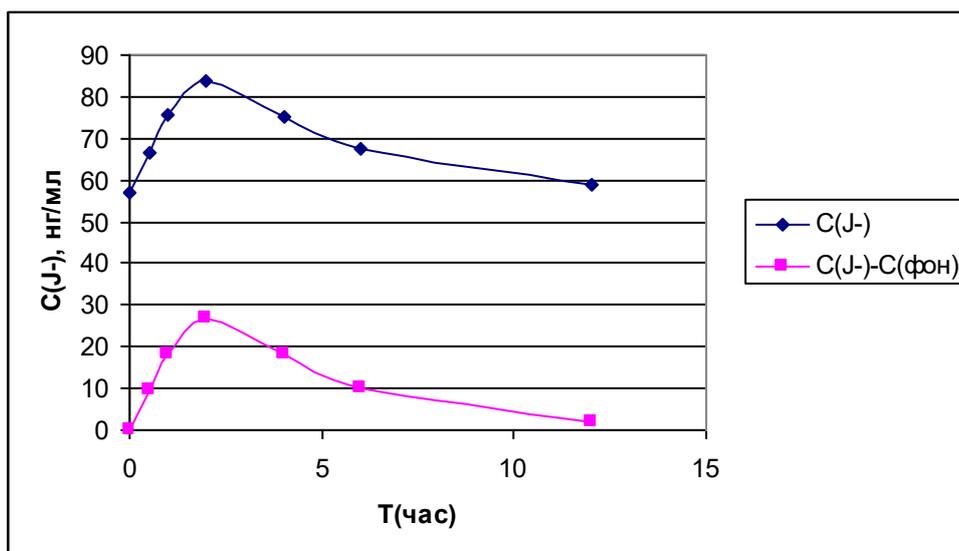


Рис. 26 – Исходные ФКК и ФКК с учетом вклада фона ($\tau=24$) после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение вторых суток для добровольцев из 2 и 3 групп (группа II)

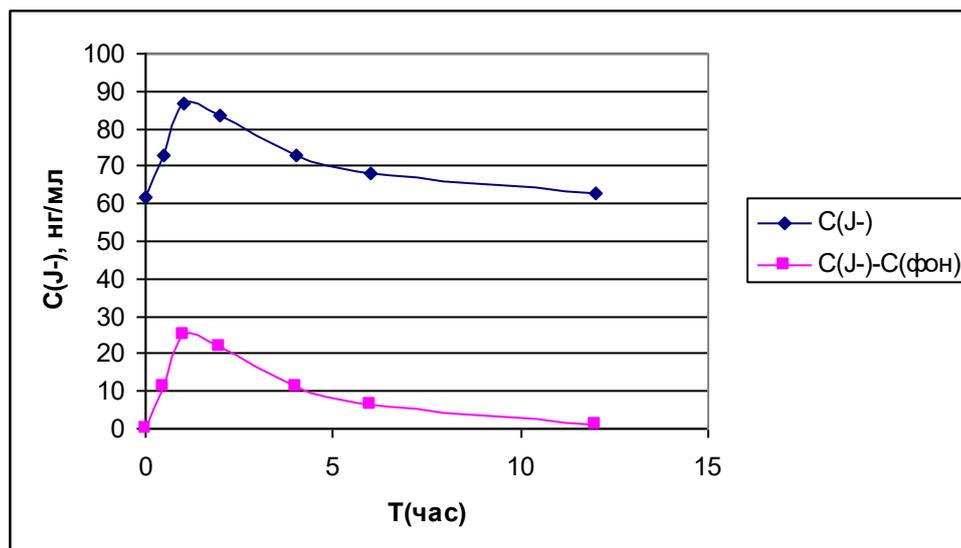


Рис. 27 – Исходные ФКК и ФКК с учетом вклада фона ($\tau = 48$) после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение третьих суток для добровольцев из 1 и 2 групп (группа III)

На наличие вклада индивидуальных особенностей организма добровольцев указывают следующие факты.

1. Значения SD, CV(%) и CI в моменты времени равные 0, 24 и 48 часов в 1,5-2 раза выше, чем для концентраций иодид иона измеренных в интервалах между ними (таблицы 37-39). Отсюда можно сделать предположение, что большая разница в содержании J⁻ в крови добровольцев при $\tau = 0$ за счет приема ФС-1 сначала уменьшается, а затем, к моменту вывода большей его части за 24 и 48 часов соответственно, вновь возвращается к исходному уровню.

2. Характер фармакокинетических кривых, полученных для исходных, необъединенных групп добровольцев, принимающих ФС-1 в течение одних и тех же промежутков времени, также отражает вклад индивидуальных особенностей организма добровольцев (таблица 40-42). Особенно наглядно они проявились на кривых $C_{J-}=f(\tau)$ для первых (рисунок 28) и вторых (рисунок 29) суток.

К третьим суткам (рисунок 33) различия сохраняются только на границах интервала 48 и 72 часа, (таблица 43).

**Сопоставление концентраций J⁻ в крови добровольцев из 1 и 3 групп
после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение первых суток**

τ, час	C _{J⁻} , нг/мл		
	Группа 1	Группа 3	Группа 1+3 (I)
0	50.5	56.3	53.4
0.5	63	61	62.0
1	67.8	79	73.4
2	69.5	78	73.8
4	68.5	78	72.6
6	61.8	65.3	63.5
12	55	53.5	54.2

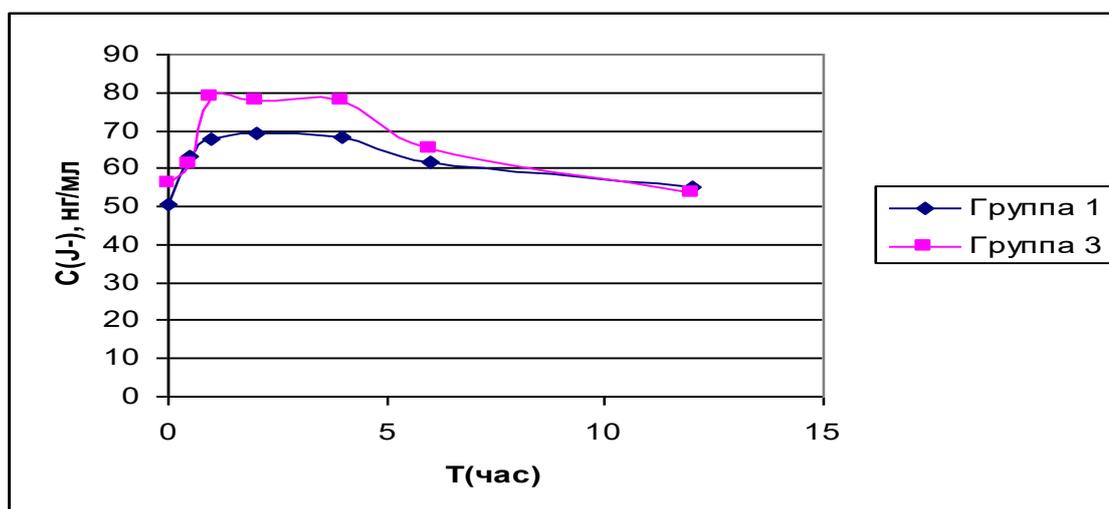


Рис. 28 – Сопоставление зависимостей C_{J⁻} = f(τ) в крови добровольцев из 1 и 3 групп после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение первых суток

**Сопоставление концентраций J⁻ в крови добровольцев из 2 и 3 групп
после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение вторых суток**

τ, час	C _{J⁻} , нг/мл		
	Группа 2	Группа 3	Группа 2+3 (II)
0	51.3	63	37.1
0.5	63.5	70.7	66.6
1	75.8	75	75.4
2	87.5	80.5	84.0
4	76.8	73.5	75.1
6	71.3	62.5	67.4
12	63.8	54	58.9

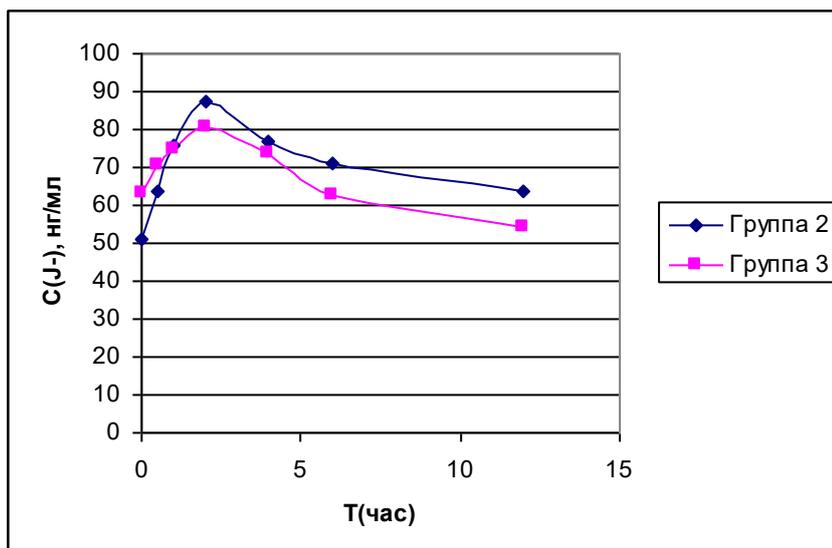


Рис. 29 - Сопоставление зависимостей $C_{J-} = f(\tau)$ в крови добровольцев из 2 и 3 группы после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение вторых суток

Таблица 42

Сопоставление концентраций J- в крови добровольцев из 1 и 2 групп после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение третьих суток

τ, час	C _{J-} , нг/мл		
	Группа 1	Группа 2	Группа 2+3 (III)
0	66.3	57	61.6
0.5	74	71.5	72.8
1	83.5	89.8	86.6
2	84.5	82.3	83.4
4	73.8	72	72.9
6	70	65.8	67.9
12	58	67.3	62.6

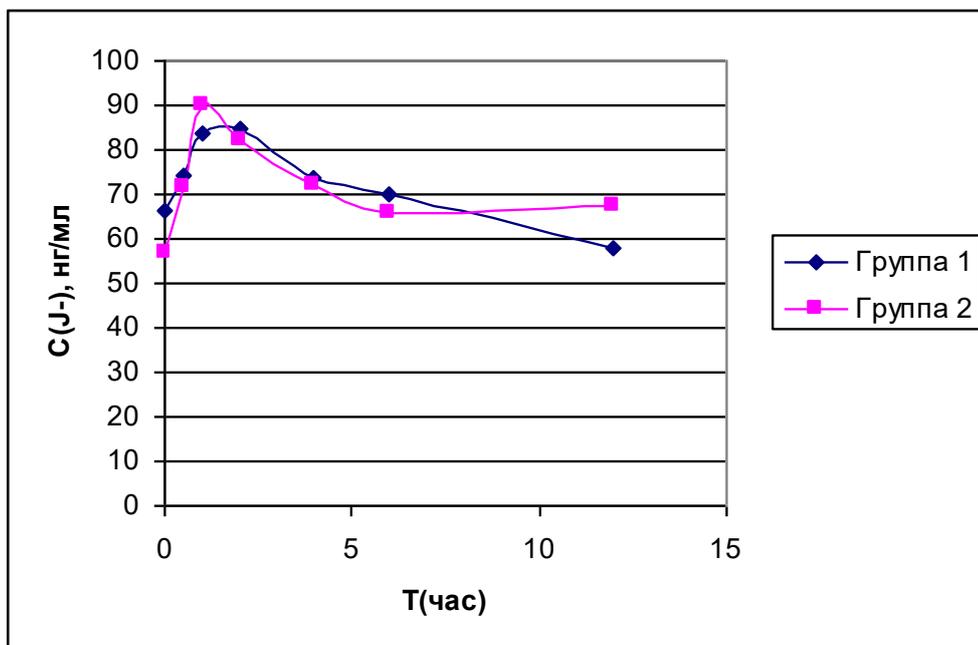


Рис. 30 – Сопоставление зависимостей $C_{\tau} = f(\tau)$ в крови добровольцев из 1 и 2 групп после приема препарата ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг в течение третьих суток

Влияние продолжительности приема ФС-1 наилучшим образом отражено на ФКК объединенных групп I, II и III (рисунок 31).

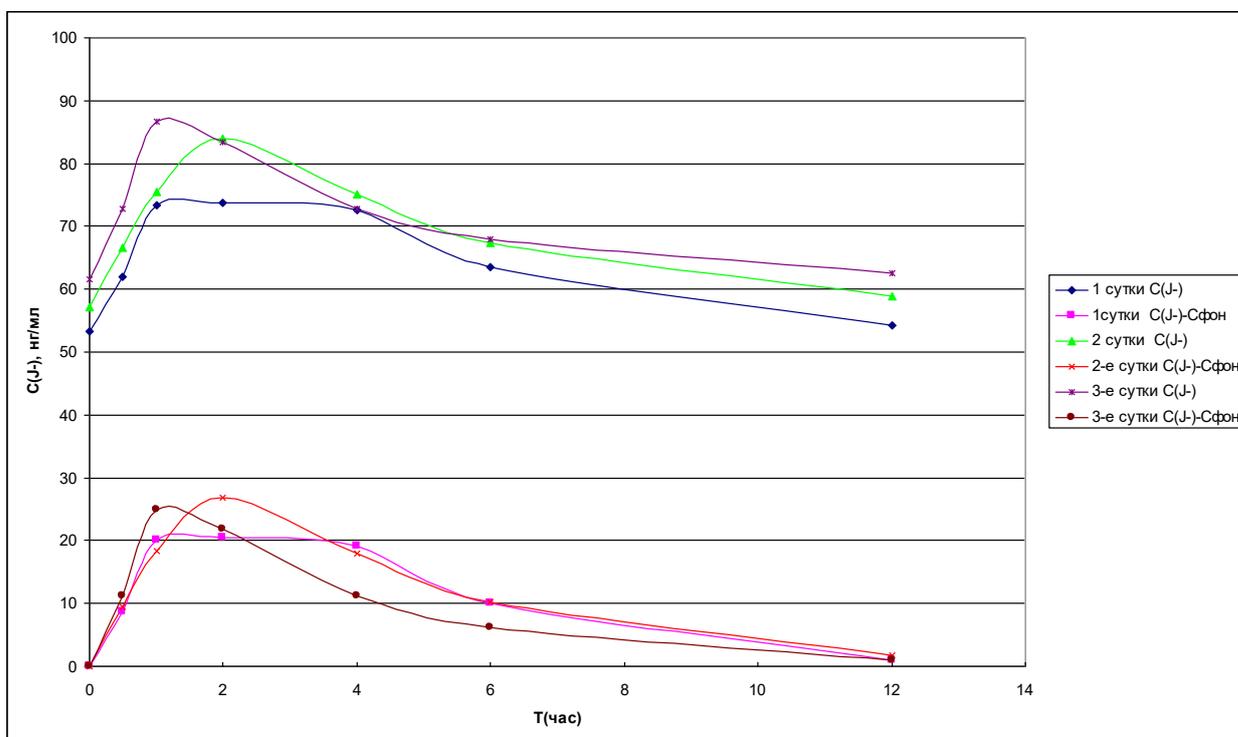


Рис. 31 – Сопоставление фармакокинетических кривых $C_{\tau} = f(\tau)$ и $(C_{\tau} - C_{\tau,фон}) = f(\tau)$ в плазме крови добровольцев после орального приема препарата в дозе 2,5 мг/кг в течение первых, вторых и третьих суток

**Сопоставление величин C_J и $C_J - C_{J-фон}$ в плазме крови добровольцев после
орального приема препарата в дозе 2,5 мг/кг в течение первых, вторых и третьих
суток**

N	τ , час	C_J	$C_J - C_{J-фон}$
1	0,00	53,38	0,00
2	0,50	62,00	8,63
3	1,00	73,38	20,00
4	2,00	73,75	20,38
5	4,00	72,57	19,20
6	6,00	63,50	10,13
7	12,00	54,25	0,88
8	24,00	57,13	0,00
9	24,50	66,57	9,45
10	25,00	75,43	18,30
11	26,00	84,00	26,88
12	28,00	75,13	18,00
13	30,00	67,38	10,25
14	36,00	58,88	1,75
15	48,00	61,63	0,00
16	48,50	72,75	11,13
17	49,00	86,63	25,00
18	50,00	83,38	21,75
19	52,00	72,88	11,25
20	54,00	67,88	6,25
21	60,00	62,63	1,00
22	72,00	64,50	0,00

При переходе от однократного к двух – и трехкратному приему ФС-1 не только возрастает величина максимальной концентрации J , но и меняется форма кривых: максимум становится более выраженным и время его достижения несколько уменьшается.

Процесс некоторого накопления J после 3х кратного введения ФС-1 отражен на ФКК, изображенной на рисунке 32. Ниже, на нем же изображена зависимость $C_J = f(\tau)$ с учетом фона. Максимумы на ней не отражают сколько-нибудь заметного накопления ФС-1 после его 3^x кратного введения.

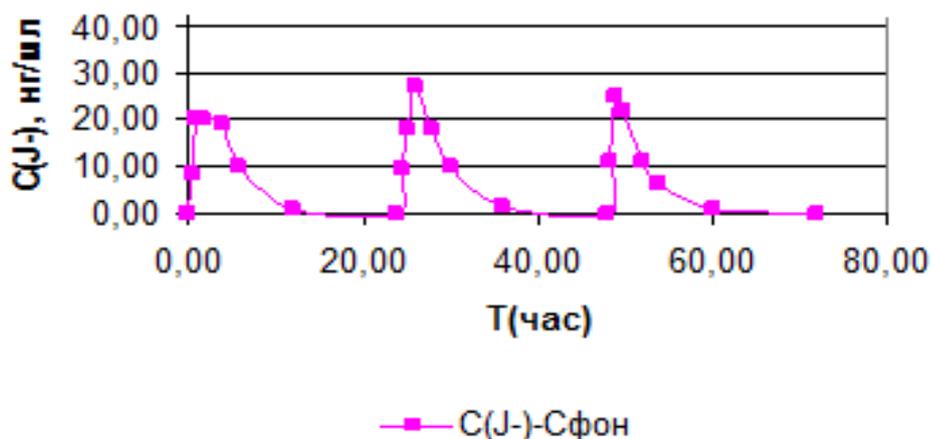


Рис. 32 - Зависимость $(C_J - C_{J,фон}) = f(\tau)$ в плазме крови добровольцев после орального приема препарата ФС -1 в дозе 2,5 мг/кг после 3х – кратного приема

Площади под кривой $(C_J - C_{J,фон}) = f(\tau)$ рассчитанные для интервалов 0-24 часа после каждого введения равны соответственно 131.6, 151.4 и 113.4 нг·час/мл

$$AUC_{0-24} = 133.8 \pm 35.2$$

$AUC_{0-24} \pm CI$	SD	CV(%)
133.8 ± 35.2	19.0	14.3

Для решения вопроса о линейности фармакокинетики ЛС сопоставлены площади под ФКК для 4 доз.

Поскольку для последней дозы 2,5 мг/кг измерения проведены в интервале 0-24 часа, то для предыдущих доз 15, 10 и 5 мг/кг значения AUC также были ограничены этим же интервалом времени.

Доза, мкг/кг	AUC_{0-24} , нг·г/л
15000	513.3
10000	290.0
5000	221.7
2500	133.8

$$Y = (0.031 \pm 0.009)X + (29,57 \pm 76.6)$$

a	0,031106
b	29,57414
Sa2	1,33E-05
Sb2	945,3348
S02	1923,839
r	0,980044
delta a	0,009073
delta b	76,5884

Величина коэффициента корреляции $r = 0.98$ указывает на линейность зависимости $AUC_{0-24} = f(D_0)$, а доверительный интервал для коэффициента b $Y = (0.031 \pm 0.009)X + (29,57 \pm 76.6)$ указывают на индивидуальные различия физиологических показателей волонтеров (рисунок 33).

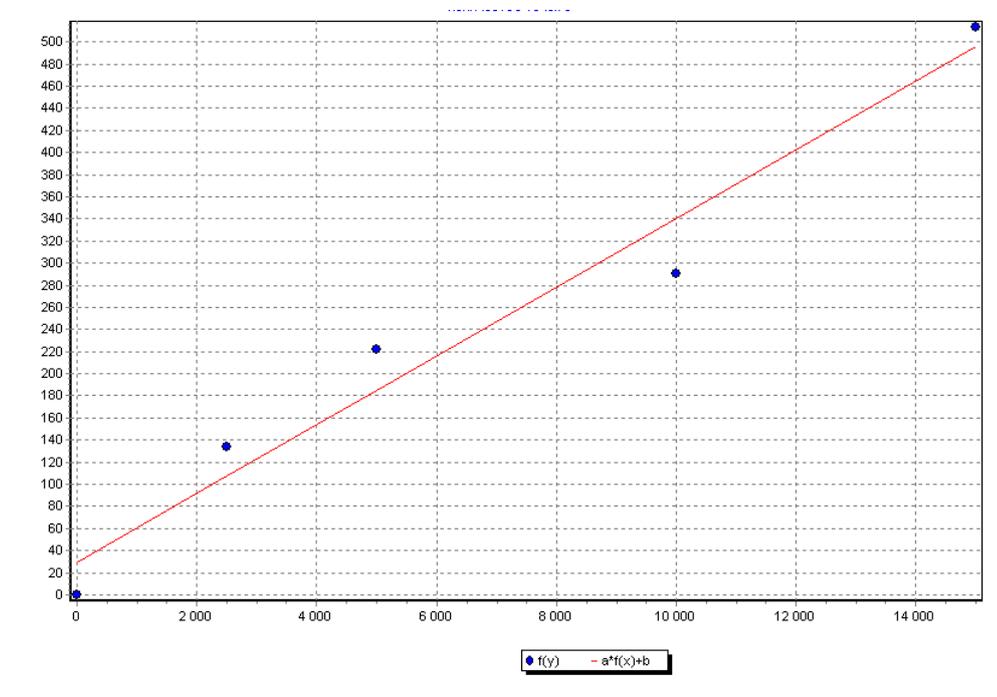


Рис. 33 - Зависимость AUC_{0-24} от дозы ФС-1

Таким образом, в результате исследований было показано, что процесс адсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ФС-1 при одно и многократном приеме, в целом, подчиняется законам линейной кинетики (рисунок 33). Препарат достаточно быстро всасывается из ЖКТ, максимальные значения его концентраций в крови достигаются в течение примерно полутора часов после его введения, среднее время полуадсорбции составляет около 0,6 ч. Основной вклад в элиминацию йодида вносит экскреция, доля которой составляет 80-100%, продолжительность около 25-35 часов.

По причине большой вариабельности физиологических параметров волонтеров не представляется возможным определить период полувыведения и клиренс для дозы 2,5 мг/кг. В тоже время, учитывая тот факт, что кинетика ФС-1 линейна, а период полувыведения и клиренс не зависит от уровня доз, можно с уверенностью указать на то, что $t_{1/2}$ составляет 17 часов. Это накладывает некоторые трудности на определения режима дозирования ФС-1 [178].

3.4 Влияние ЛС ФС-1 на общий анализ крови

Изучение показателей общего анализа крови показало, что ФС-1 при однократном (2,5; 5,0; 10,0 и 15,0 мг/кг массы тела) и многократном (1,25; 2,0 и 2,5 мг/кг массы тела) приеме не оказывает токсического действия на выработку лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов (рисунки 34-39).

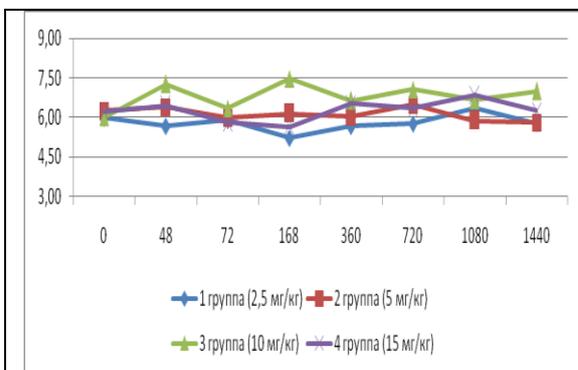


Рис. 34 – Динамика лейкоцитов у добровольцев при однократном приеме ФС-1 ($\times 10^9/\text{л}$)

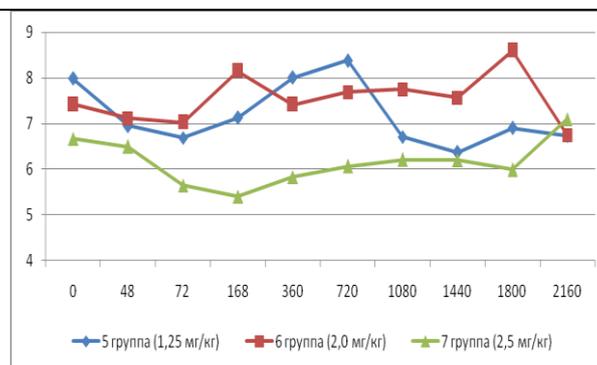


Рис. 35– Динамика лейкоцитов у добровольцев при многократном приеме ФС-1, ($\times 10^9/\text{л}$)

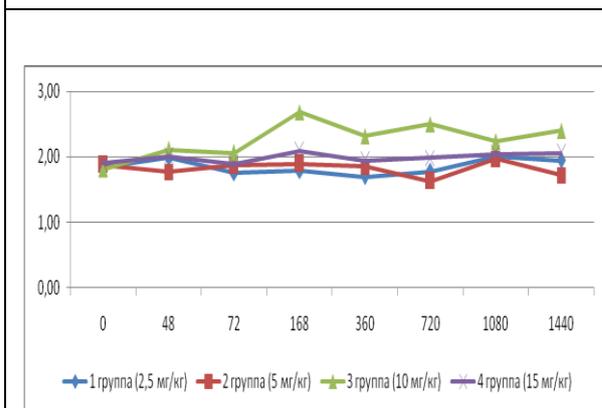


Рис. 36 – Динамика лимфоцитов у добровольцев при однократном приеме ФС-1, ($10^9/\text{л}$)

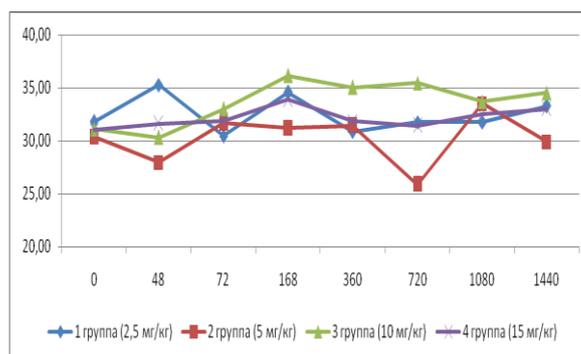


Рис. 37 – Динамика лимфоцитов у добровольцев при однократном приеме ФС-1, (%)

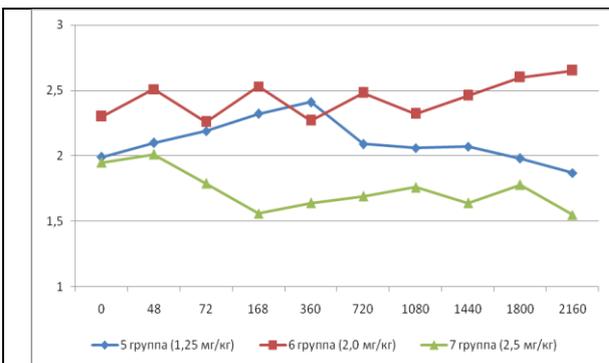


Рис. 38 – Динамика лимфоцитов у добровольцев при многократном приеме ФС-1, (10⁹/л)

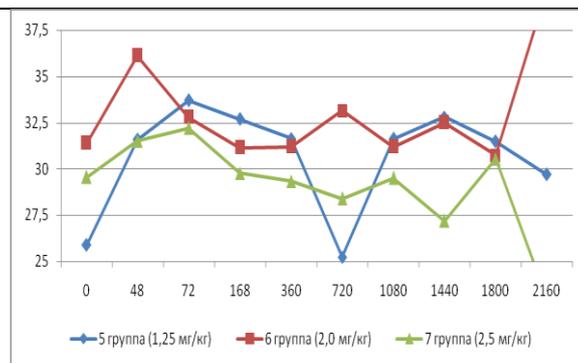


Рис. 39 – Динамика лимфоцитов у добровольцев при многократном приеме ФС-1, (%)

Однократный прием ФС-1 в дозах 2,5; 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) токсического действия на выработку моноцитов не оказывал (рисунок 40, 41).

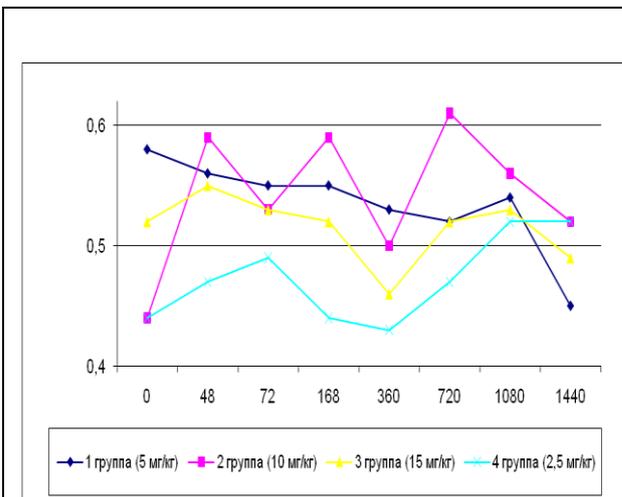


Рис. 40 – Динамика моноцитов у добровольцев при однократном приеме ФС-1, (10⁹/л)

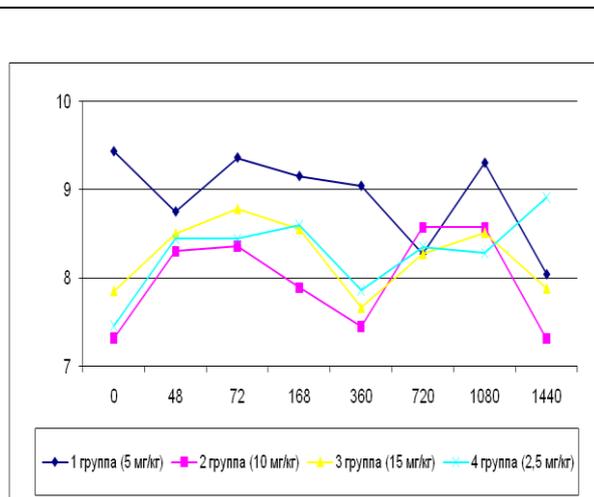


Рис. 41 – Динамика моноцитов у добровольцев при однократном приеме ФС-1, (%)

Многократный прием ФС-1 приводил к достоверному повышению абсолютного и относительного количества моноцитов в ранние сроки, на 2-й и 3-й дни наблюдения при дозе 1,25 мг/кг массы тела до значений, превышающих норму, ($p < 0,05$; $p < 0,01$ соответственно), и кратковременное достоверное повышение относительного содержания моноцитов выше нормы на 2-й день наблюдения при дозе 2,5 мг/кг массы тела ($p < 0,05$), (таблицы 44, 45). Следовательно, ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела в первые – сутки стимулирует выработку моноцитов.

Динамика моноцитов при многократном приеме ФС-1, ($\times 10^9/\text{л}$)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	11	0,57±0,22	10	0,61±0,15	17	0,50±0,19
1	48 час (2)	9	0,66±0,27*	10	0,64±0,24	17	0,65±0,19*
2	72 час (3)	9	0,59±0,25	9	0,57±0,19	17	0,49±0,11
3	168 час (7)	8	0,52±0,25	9	0,58±0,09	8	0,44±0,32
4	360 час (15)	7	0,58±0,29	9	0,70±0,20	8	0,39±0,11
5	720 час (30)	7	0,65±0,17	8	0,54±0,17	8	0,47±0,16
6	1080 час (45)	6	0,48±0,15	8	0,56±0,23	8	0,43±0,13
7	1440 час (60)	6	0,51±0,11	8	0,53±0,09	8	0,42±0,15
8	1800 час (75)	6	0,49±0,11	9	0,62±0,15	8	0,50±0,20*
9	2160 час (90)	6	0,52±0,16	8	0,60±0,16	7	0,52±0,22*

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Динамика моноцитов при многократном приеме ФС-1, (%)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	11	6,95±1,75	10	8,30±1,68	17	7,57±2,39
1	48 час (2)	10	11,03±4,89**	10	9,09±2,74	16	9,74±2,17*
2	72 час (3)	10	10,22±4,54**	9	8,38±3,14	17	8,91±2,05
3	168 час (7)	8	7,06±1,96	9	7,19±1,04	7	6,31±1,84
4	360 час (15)	7	7,06±1,61	9	9,74±2,78	8	6,74±1,42
5	720 час (30)	7	7,84±1,38	8	6,98±1,02	8	7,71±1,50
6	1080 час (45)	6	7,12±1,08	8	7,20±1,89	8	7,03±1,32
7	1440 час (60)	6	8,13±2,21*	8	7,03±1,36	8	6,81±1,99
8	1800 час (75)	6	7,28±1,62	9	7,29±1,95	8	8,36±2,01*
9	2160 час (90)	6	7,70±1,06	8	8,83±1,44	7	7,66±3,60

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Изучение влияния ФС-1 на общий анализ крови добровольцев, принимавших ФС-1 перорально, однократно, в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократно в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) показало, что ЛС не оказывает раздражающего действия на выработку эозинофилов, базофилов, так как в течение всего периода наблюдения они были в пределах нормы, в отличие от других йодсодержащих ЛС, которые

вызывают эозинофилию и, следовательно, меньше вероятность аллергических реакций при приеме ФС-1.

Изучение результатов исследования общего анализа крови добровольцев, принимавших перорально ФС-1, однократно в дозах 2,5; 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) и многократно в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) показало, что в течение всего периода наблюдения показатели гемоглобина, гематокрита были в пределах нормы, и, следовательно, ФС-1 не оказывает гемотоксического действия.

Однократный прием ФС-1 в дозах 2,5; 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) не оказывал влияния на выработку эритроцитов (рисунок 42).

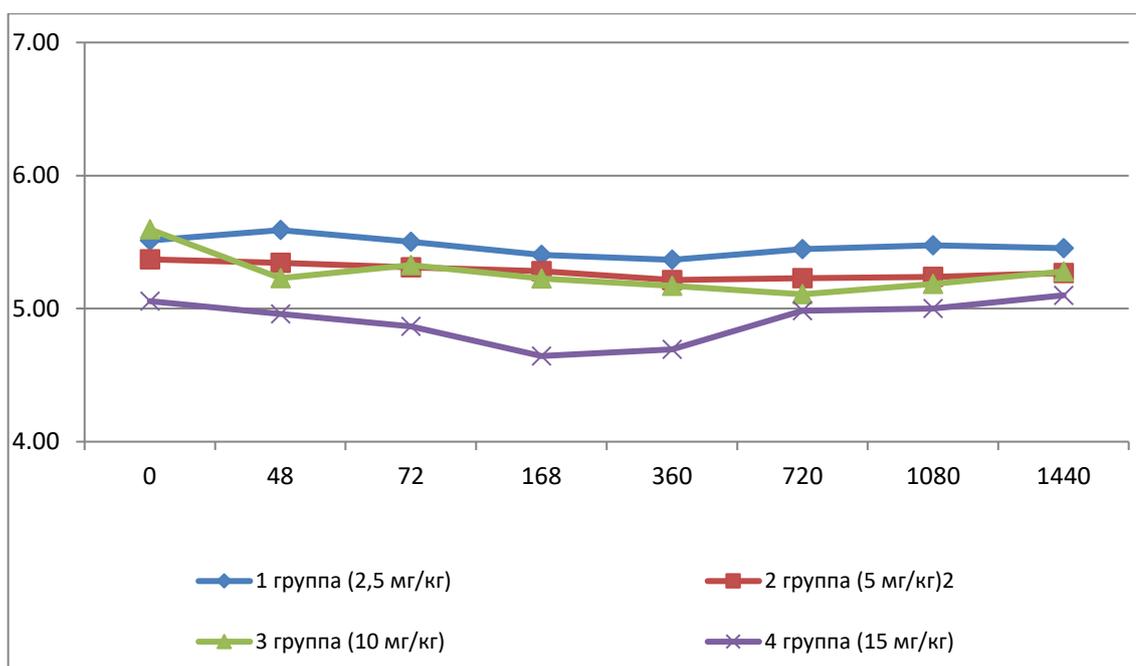


Рис. 42 – Динамика эритроцитов у добровольцев при однократном приеме ФС-1, ($\times 10^{12}/л$)

Многократный прием ФС-1 приводил к кратковременному достоверному повышению уровня эритроцитов на 3-й день наблюдения при дозе 1,25 мг/кг массы тела до значений, превышающих норму ($p < 0,05$), однако в последующие дни достоверных различий в сравнении с исходным значением и нормой не выявлено (рисунок 43). При ежедневном приеме ФС-1 в дозах 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) эритроциты были в пределах нормы. Кратковременное повышение эритроцитов только на 3-й день в 5 группе, свидетельствует о том, что это не было связано с приемом ЛС и повышением его дозы.

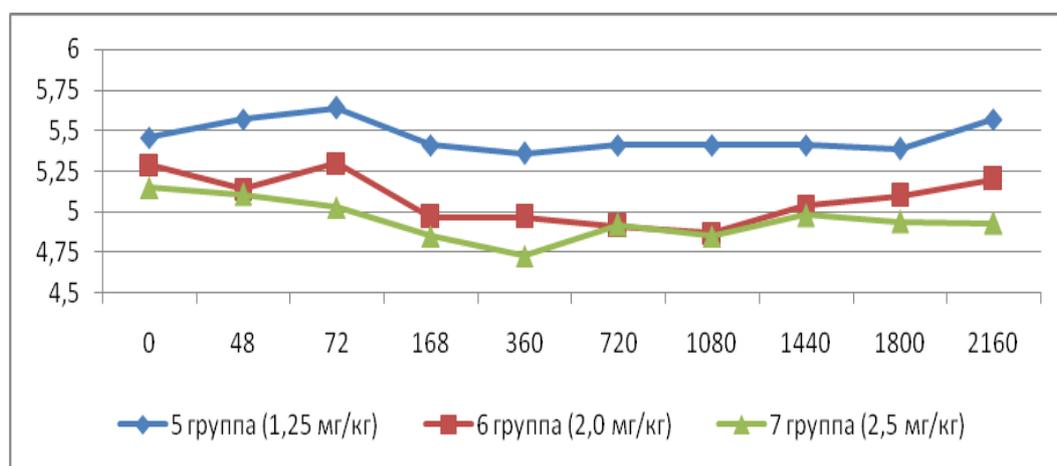


Рис. 43 – Динамика эритроцитов у добровольцев при многократном приеме ФС-1, ($\times 10^{12}/л$)

Изучение результатов исследования общего анализа крови добровольцев, принимавших ФС-1 перорально, однократно, в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократном в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) показало, что ЛС не оказывает токсического действия на выработку незрелых, средней зрелости и зрелых ретикулоцитов, так как в течение всего периода наблюдения абсолютное и относительное содержание ретикулоцитов были в пределах нормы.

Изучение результатов исследования общего анализа крови добровольцев, принимавших ФС-1 перорально, однократно, в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократном в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) показало, что ЛС не оказывает токсического действия на средний объем эритроцитов, так как в течение всего периода наблюдения показатель были в пределах нормы.

Изучение результатов исследования общего анализа крови добровольцев, принимавших перорально ФС-1 однократно, в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократном в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) показало, что ЛС не оказывает токсического действия относительный и абсолютный показатели распределения эритроцитов по объему, так как в течение всего периода наблюдения эти показатели были в пределах нормы.

Изучение результатов общего анализа крови добровольцев, принимавших перорально ФС-1 однократно, в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократном в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) показало, что ЛС не оказывает токсического действия на среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, так как в течение всего периода наблюдения эти показатели были в пределах нормы.

Изучение влияния ФС-1 на показатели общего анализа крови добровольцев, принимавших перорально ФС-1 в исследуемых дозах и схемах, показало, что ЛС не

оказывает токсического действия на выработку тромбоцитов, показатели распределения тромбоцитов по объему и среднего объема тромбоцитов, тромбоцит и содержание больших тромбоцитов. В течение всего периода наблюдения они были в пределах нормы.

Кроме того, изучение СОЭ у добровольцев всех групп свидетельствует, о том, что воспалительной реакции организма не было, так как в течение всего периода приема ЛС и последующего наблюдения СОЭ было в пределах физиологической нормы.

Вышеизложенными результатами исследования общего анализа крови добровольцев установлено, что однократный прием ЛС ФС-1 в дозах 2,5; 5,0; 10,0 15,0 (мг/кг массы тела) и многократный в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) в течение 60 дней не оказывает токсического действия на гемопоэз, не вызывает воспалительную реакцию.

3.5 Влияние ЛС ФС-1 на биохимические показатели крови

Биохимические исследования сыворотки крови показали, что ФС-1 при однократном приеме в дозе 5,0 мг/кг массы тела вызывал у добровольцев кратковременное усиление выработки амилазы панкреатической на 7-й день наблюдения, при 10,0 и 15,0 мг/кг массы тела – на 2-й и 3-й дни (таблица 46), которые объясняются симптомами передозировки ФС-1: симптомы отека слюнных желез (боль, чувство жжения, онемения в проекции околоушных слюнных желез), металлический привкус и др. (рисунки 44,45), (таблица 60).

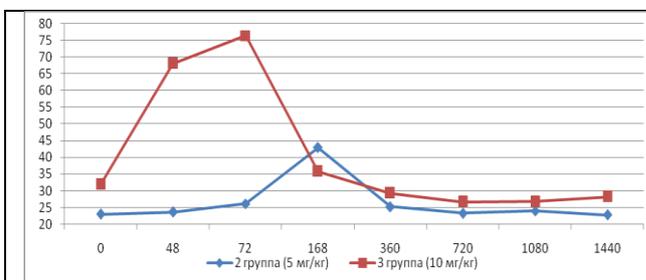


Рис. 44 – Динамика амилазы панкреатической у добровольцев 2 и 3 групп при однократном приеме ФС-1, (ммоль/л)

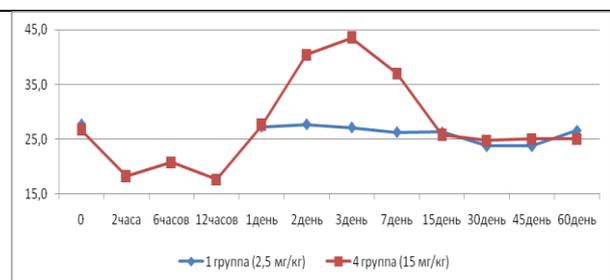


Рис. 45 – Динамика амилазы панкреатической у добровольцев 1 и 4 групп при однократном приеме ФС-1, (ммоль/л)

Повышение амилазы панкреатической может быть связано с отеком слюнных желез, которые наблюдались у добровольцев соответствующих групп, что по литературным данным наблюдается при симптомах передозировки йодсодержащих ЛС [179]. При многократном приеме ФС-1 в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) в течение всего периода наблюдения не наблюдалось изменения уровня амилазы панкреатической (рисунок 46).

Динамика амилазы панкреатической при однократном приеме ФС-1, (Е/л)

№ визита по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		N	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходный)	0 час (день)	12	27,67±5,63	14	22,95±10,13	13	31,83±4,89	8	26,67±8,64
1	48 час (2)	11	27,73±6,22	11	23,65±11,55	13	68,07±24,58**	8	40,43±25,93
2	72 час (3)	12	27,09±5,65	14	26,13±15,44	13	76,42±22,73**	8	43,46±27,89
3	168 час (7)	12	26,30±5,12	14	42,88±26,40**	13	35,78±16,79	8	37,05±18,70
4	360 час (15)	12	26,34±5,34	12	25,22±13,25	12	29,33±6,49	7	25,75±9,86
5	720 час (30)	12	23,75±9,88	12	23,27±10,33	12	26,68±4,40*	8	24,79±8,06
6	1080 час (45)	12	23,75±9,08*	11	23,94±12,01	11	26,75±6,14	8	25,05±8,76
7	1440 час (60)	12	26,61±5,71	11	22,74±10,77	12	28,16±7,40	7	25,09±9,24

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

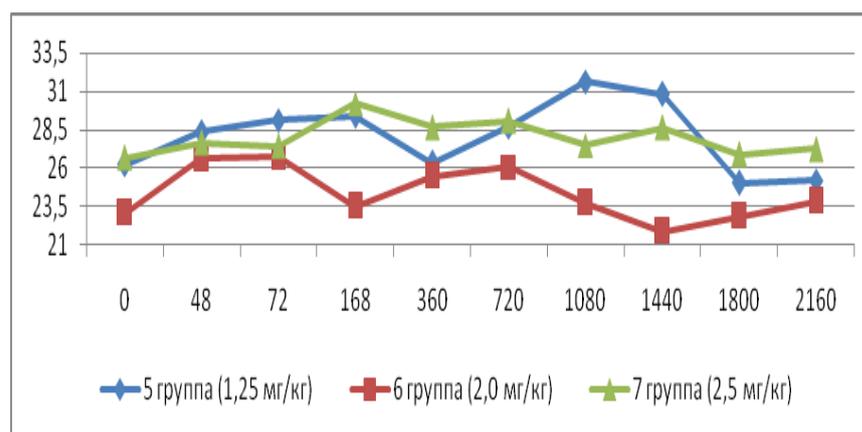


Рис. 46 – Динамика амилазы панкреатической у добровольцев при многократном приеме ФС-1, (ммоль/л)

Проведенные исследования показали, что ФС-1 при однократном пероральном приеме в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократном приеме ФС-1 в дозах 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) не оказывал токсического действия на белковообразующую функцию организма (таблица 47). За время наблюдения содержание общего белка было в пределах нормы, лишь на 3-й день при дозе 1,25 мг/кг массы тела достоверно повышалось относительно исходного значения и нормы ($p < 0,01$), которое можно отнести к компенсаторному его повышению в ответ на поступление фармакологического агента (таблица 48). Результаты исследований показали также, что ФС-1 при однократном и многократном применении не оказывал влияния на уровень альбумина сыворотки крови.

Таблица 47

Динамика общего белка при однократном приеме ФС-1, (г/л)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	12	73,07±4,18	14	71,66±4,06	13	74,89±5,62	8	73,63±4,67
1	48 час (2)	11	74,08±5,50	11	69,69±4,57	13	69,12±2,97**	8	71,12±4,64
2	72 час (3)	12	74,81±4,45	14	68,10±3,39*	13	69,15±2,80**	8	70,41±4,64
3	168 час (7)	12	73,70±4,05	14	68,04±2,89***	13	70,80±4,10**	8	70,21±3,91**
4	360 час (15)	12	77,07±4,73*	12	65,38±3,70***	12	75,21±7,59	7	71,93±7,18
5	720 час (30)	12	74,56±6,83	12	75,37±3,73***	12	72,60±4,85	8	74,06±5,18
6	1080 час (45)	12	72,04±5,05	11	71,41±3,78	11	70,75±4,01*	8	72,77±5,37*
7	1440 час (60)	12	72,85±5,32	11	74,15±3,29	12	75,47±4,34	7	75,30±3,85

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

Таблица 48

Динамика общего белка при многократном приеме ФС-1, (г/л)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	11	78,79±4,91	10	77,79±4,11	17	78,41±4,71
1	48 час (2)	11	82,17±5,22*	10	79,85±2,81	17	82,21±3,71***
2	72 час (3)	11	84,78±5,98**	10	80,53±2,80	17	80,52±3,85
3	168 час (7)	8	78,79±2,18	9	79,48±4,75	8	79,91±4,83
4	360 час (15)	7	78,71±5,07	9	82,56±7,02	8	76,74±5,28
5	720 час (30)	7	78,31±3,88	8	80,55±1,87	8	79,33±5,28
6	1080 час (45)	6	77,70±4,68	8	79,03±3,15	8	77,83±4,66
7	1440 час (60)	6	77,78±3,71	8	83,35±2,96*	8	79,13±4,65
8	1800 час (75)	6	78,63±3,29	8	80,14±3,09	8	79,44±3,54
9	2160 час (90)	6	77,63±4,56	8	79,36±3,09	7	77,01±3,67

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

В ходе исследования также установлено, что ФС-1 при однократном приеме в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и многократном приеме в дозах 1,25; 2,0; 2,5 (мг/кг массы тела) не оказывал влияния на функциональные «печеночные» тесты. Активность индикаторных ферментов (АЛТ, АСТ) цитолиза гепатоцитов и кардиомиоцитов, показателей холестаза (билирубин и его фракций, ЩФ, ГГТП), мезенхимального воспаления печени (тимоловая проба) в течение всего периода исследования были в пределах нормы. Хотя на 30-й день приема ФС-1 в дозе 2,0 мг/кг массы тела наблюдалось кратковременное достоверное повышение тимоловой пробы на 5% выше нормы (p<0,01) (таблица 49). Учитывая, что повышение данного показателя было однократным,

транзиторным, не было связано с повышением дозы ЛС, есть основание полагать, что это явление не связано с приемом ФС-1.

Таблица 49

Динамика тимоловой пробы при многократном приеме ФС-1, (ед)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	10	2,45±2,01	10	2,17±0,93	16	2,38±0,90
1	48 час (2)	10	2,41±1,05	10	2,68±1,21	17	3,45±1,72**
2	72 час (3)	11	2,46±0,95	10	3,24±1,25*	17	3,79±1,16***
3	168 час (7)	8	1,60±0,83	9	3,16±1,16*	8	2,36±1,28
4	360 час (15)	7	1,67±0,98	9	1,82±0,78	8	3,41±1,87
5	720 час (30)	7	2,41±1,20	8	4,20±1,55**	7	2,63±1,13
6	1080 час (45)	6	2,55±0,82	8	3,45±1,30	8	3,30±1,42
7	1440 час (60)	6	2,78±1,12	8	2,56±0,97	7	3,46±1,37*
8	1800 час (75)	6	2,77±0,57	8	3,54±1,40*	7	3,10±1,68
9	2160 час (90)	6	2,93±0,97	8	3,79±0,91*	6	2,22±0,39

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** p < 0,001

Анализ литературных данных показывает, что гормоны щитовидной железы оказывают влияние на обмен веществ и при избытке йодидов может наблюдаться увеличение концентрации триглицеридов и холестерина в крови. Изучение влияния ФС-1 на липидный обмен свидетельствуют о том, что при однократном и многократном приемах в соответствующих дозах (2,5; 5,0; 10,0 (мг/кг массы тела) и 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела) в течение всего периода наблюдения, ЛС не оказывало влияния на синтез и распад холестерина, в том числе на уровень липопротеидов высокой и низкой плотности. При однократном приеме ФС-1 в дозе 15,0 мг/кг массы тела отмечалось достоверное повышение холестерина относительно исходного значения и выше нормы через 2 дня после приема ЛС, а триглицеридов – относительно исходного значения (p<0,05), обусловленное повышением холестерина у 3-х добровольцев (И627, И679, И681), (37,5 %), а триглицеридов у 1-го (И267), (12,5 %), связанные с обменными нарушениями у последних, так как в течение всего периода наблюдения (60 дней после отмены ЛС) и у 2-х (И627, И679), (25 %) – также исходный уровень холестерина и триглицеридов у 1-го (И627) был повышенным. У остальных 6 добровольцев (75,0 %) уровень холестерина и у 7 (87,5 %) – триглицеридов в течение всего периода приема ФС-1 и наблюдения был в пределах нормы. Таким образом, в ходе исследования при однократном приеме не доказано влияние ФС-1 на уровень холестерина, триглицеридов.

При многократном приеме ФС в дозе 2,0 мг/кг массы тела на 2-й, 3-й дни было зарегистрировано кратковременное достоверное повышение уровня триглицеридов, превышающее границы физиологической нормы (p<0,05; p<0,01, соответственно), и последующий возврат показателя к первоначальному уровню до конца исследования.

Кратковременное повышение триглицеридов в 6 группе добровольцев было обусловлено повышением триглицеридов у 2-х из 10 добровольцев (20,0 %) – на 2-й день приема ФС-1, и у 3-х из 10 (30,0 %) – на 3-й день приема ЛС (таблица 50). Учитывая, что повышение триглицеридов в 7-й группе не отмечалось, а в 6-й группе – было кратковременным, считаем, что прямая связь повышения концентрации триглицеридов с приемом ФС-1 не доказана, т.е. многократный прием ФС-1 в исследованных дозах не приводил к нарушению липидного обмена и повышению индекса атерогенности. Данное положение подтверждается снижением холестерина во всех группах на 60-й и 75-й дни относительно исходного значения, но в пределах физиологической нормы. Тогда как по литературным данным при избытке йодидов может наблюдаться увеличение концентрации триглицеридов и холестерина в крови (таблица 51).

Таблица 50

Динамика триглицеридов при многократном приеме ФС-1, (ммоль/л)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	10	1,03±0,59	10	1,06±0,44	17	1,00±0,66
1	48 час (2)	10	1,21±0,44	10	1,74±0,78*	16	1,16±0,35**
2	72 час (3)	10	1,31±0,35	10	1,85±0,66**	16	1,14±0,39**
3	168 час (7)	8	1,13±0,63	9	1,09±0,55	8	1,30±0,91*
4	360 час (15)	7	0,99±0,56	9	1,00±0,30	7	0,70±0,22
5	720 час (30)	7	1,28±0,33	8	1,38±0,75	7	0,62±0,24
6	1080 час (45)	6	0,86±0,35	8	1,04±0,65	8	1,08±1,08
7	1440 час (60)	6	1,07±0,61	8	1,05±0,33	7	0,74±0,34
8	1800 час (75)	6	1,02±0,48	8	1,07±0,64	7	0,64±0,21
9	2160 час (90)	6	1,09±0,47	8	1,01±0,31	5	0,68±0,22

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p <0,05; ** - p <0,01; ***p <0,001

Таблица 51

Динамика холестерина при многократном приеме ФС-1, (ммоль/л)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
1	2	3	4	5	6	7	8
0 (исходная)	0 час (исх)	11	3,86±0,89	10	3,90±0,79	17	4,09±0,97
1	48 час (2)	11	4,02±1,14	10	4,39±0,82*	17	4,22±0,89
2	72 час (3)	11	4,24±1,16*	10	5,02±0,72**	17	4,18±1,03
3	168 час (7)	8	3,94±1,11	9	3,99±1,13	8	4,60±0,80
4	360 час (15)	7	3,91±1,02	9	3,98±1,16	8	4,44±1,03

1	2	3	4	5	6	7	8
5	720 час (30)	7	3,86±0,75	8	3,88±0,45	8	4,96±1,42
6	1080 час (45)	6	3,98±0,74	8	3,73±0,61	8	4,34±1,06
7	1440 час (60)	6	3,84±0,62	8	3,22±0,44*	8	4,09±0,94*
8	1800 час (75)	6	3,59±0,64*	8	3,48±0,69*	8	4,42±1,44
9	2160 час (90)	6	3,65±0,95	8	3,43±0,53*	7	4,19±1,57
Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p <0,05; ** - p <0,01; ***p <0,001							

Однократный и многократный прием изучаемых доз ФС-1 не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови добровольцев всех групп. В период динамического наблюдения содержание глюкозы в крови было в пределах физиологической нормы, что указывало на отсутствие влияния ФС-1 на углеводный обмен.

В составе ФС-1 содержатся различные микроэлементы, поэтому целесообразным было изучение влияния ЛС на уровень содержания электролитов в организме добровольцев.

Физиологическая роль натрия связана с поддержанием постоянства осмотического давления и объема внеклеточной жидкости, с его участием в химической регуляции кислотно-основного состояния, с обеспечением возникновения и поддержания электрохимического потенциала на плазматических мембранах (Na, K-АТФаза) и мембранного транспорта глюкозы, аминокислот и других соединений [180].

Калий – внутриклеточный катион. Основным механизмом, обеспечивающим распределение калия между внутри- и внеклеточной жидкостями, является Na, K-АТФаза клеточных мембран. Калий необходим для функционирования ряда ферментов энергетического обмена: гликолиза, биосинтеза гликогена, ферментов, катализирующих реакции фосфорилирования карбоксильных групп, фенольных анионов, реакции элиминирования [180].

Магний — внутриклеточный ион, необходимый для нормального функционирования клетки. Он активирует ферменты углеводного и белкового обменов (лактатдегидрогеназа, ДНК- и РНК-полимеразы, пептидазы и др.) [180].

Катион кальция играет важную роль в различных физиологических процессах: свертывание крови, регуляция нервно-мышечной возбудимости, синтез и распад АТФ, гликогена в клетках мышц, проведение нервного импульса, изменение проницаемости клеточных мембран для натрия и калия, поддержание кислотно-основного состояния [180].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ФС-1 при однократном и многократном применении в соответствующих дозах (2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) и 1,25; 2,0; 2,5 (мг/кг массы тела) не оказывал влияния на повышение

концентраций натрия, калия, кальция и магния в периферической крови, т.е. ФС-1 не влияет на электролитный баланс в организме человека.

3.6 Влияние ЛС ФС-1 на показатели гемостаза

Известно, йод являясь активным антикоагулянтом 2 группы, усиливает секрецию гепарина тучными клетками, повышая липолитическую и фибринолитическую активность крови [181, 182]. Если раньше этот эффект связывался в основном с его антитромбиновым действием (анти-IIIa), то теперь доказано блокирующее влияние гепарина почти на все факторы свертывания, принадлежащие к сериновым протеиназам – на факторы XIIa, XIa, IXa и Xa [182, 183, 184]. Это действие реализуется через физиологический антикоагулянт – антитромбин III. Гепарин резко усиливает инактивирующее действие антитромбина III на все перечисленные выше ферментные факторы свертывания. По мере снижения в плазме концентрации антитромбина III противосвертывающее действие гепарина все более и более ослабляется, становясь вообще малозаметным при концентрации антитромбина III ниже 15-30% нормы [183, 184].

При однократном приеме у добровольцев 1 группы (2,5 мг/кг) в течение первых суток приема препарата выявлено достоверное удлинение АПТВ в 12,5 % случаев (у 1 добровольца из 8), во 2-й группе – 41,6 % (у 5 из 12), в 3-й группе – 46,1% (у 6 из 13), а в 4-й группе – в 87,5 % (у 7 из 8). (рисунок 47)

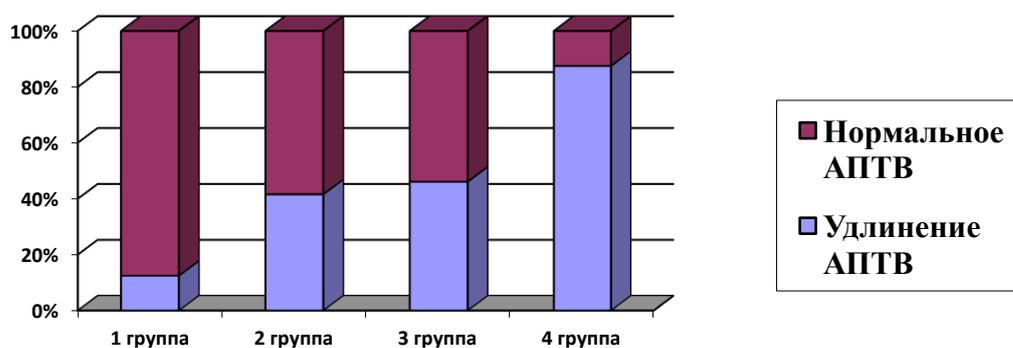


Рис. 47 – Динамика АПТВ у добровольцев 1, 2, 3, 4 групп в первые сутки наблюдения при однократном приеме ФС-1

Изучение влияния ФС-1 на гемостаз здоровых лиц показало, что однократное применение исследуемого препарата в дозе 2,5 мг /кг массы тела только у 1-го из 12 (8,3 %) субъектов вызвало повышение АПТВ выше нормы физиологических колебаний (51 с), которые регистрировались в течение 4-х часов; в дозе 5,0 мг/кг массы тела – 41,6 % (у 5 из 12), ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными и данными от 2-го, 3-го и 7-го дня, соответственно), повышение АПТВ сохранялись до 15 суток; в дозе 10,0 мг/кг

массы тела – у 6 из 13-ти (46,1 %), которые сохранялись до 7 дней, и у 23,1 % – до 30 дня наблюдения; в дозе 15,0 мг/кг массы тела – наблюдалось кратковременное повышение уровня АПТВ через 6 часов после приема препарата по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), которое превышало норму в 4 раза (рисунок 47). Через 12 часов после приема ФС-1 показатели АПТВ нормализовались. Необходимо отметить, что у 7 из 8 (87,5 %) добровольцев этой группы отмечалось АПТВ выше нормы, причем у 3-х субъектов (37,5 %) на анализаторе было 200 с. (таблица 52). Причем клинических проявлений геморрагического синдрома у субъектов исследования не отмечалось ни в 1-й день, ни в последующие дни наблюдения.

Таблица 52

Динамика АПТВ, протромбинового отношения и фибриногена при однократном приеме ФС-1 в дозе 15 мг/кг в первые сутки.

Время наблюдения, часы (дни)	n	АЧТВ (с.)	Протромбиновое отношение	Фибриноген (г/л)
		М ± m	М ± m	М ± m
0	8	39,5 ± 2,8	0,99 ± 0,07	2,45 ± 0,52
2	3	200,0 ± 0	1,18 ± 0,25	2,03 ± 0,06
4	3	200,0 ± 0	3,15 ± 1,91	1,41 ± 0,66
6	7	123,0 ± 76,4*	10,06 ± 22,06*	1,88 ± 0,27*
9	2	120,0 ± 113,1	2,70 ± 2,40	1,81 ± 0,75
12	1	36,0 ± 0	1,00 ± 0,0	2,06 ± 0,0
24	8	45,3 ± 19,5	0,92 ± 0,06	2,62 ± 0,46
Статистически значимые различия с исходными показателями: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$				

При многократном приеме ФС-1 в дозах 1,25 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 60 дней уровень АПТВ на фоне приема ЛС и в течение всего периода наблюдения был в пределах нормы. Наблюдались достоверные отклонения от исходного значения в виде снижения АПТВ на 3-й день приема лекарственного средства в шестой группе (2,0 мг/кг) и на 45-й день приема лекарственного средства в группе с дозировкой 2,5 мг/кг, а также удлинение АПТВ на 30-й день приема в группе добровольцев, принимавших ФС-1 в дозе 2,0 мг/кг, (таблица 53).

Таблица 53

Динамика АЧТВ при многократном приеме ФС-1, (с.)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	М ± m	n	М ± m	n	М ± m
0 (исходная)	0 час (день)	11	36,18 ± 4,38	10	33,80 ± 4,69	17	34,47 ± 4,80
1	48 час (2)	11	39,00 ± 4,10	10	31,90 ± 3,51	14	37,79 ± 4,17
2	72 час (3)	11	36,45 ± 4,23	10	29,70 ± 2,67**	11	35,91 ± 4,55

3	168 час (7)	7	33,71±3,86	9	29,89±2,09	8	33,25±4,95
4	360 час (15)	7	39,71±3,45	8	37,25±4,03	8	34,50±3,38
5	720 час (30)	7	38,00±4,69	8	38,75±3,11*	8	37,13±5,33
6	1080 час (45)	6	38,67±6,65	8	38,13±4,02	8	30,88±2,23*
7	1440 час (60)	6	34,00±2,10	8	33,25±2,12	8	31,38±4,24
8	1800 час (75)	6	35,50±4,23	9	33,67±2,92	8	32,25±4,50
9	2160 час (90)	6	36,67±1,63	8	35,88±2,23	7	31,43±3,99
Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p <0,05; ** - p <0,01; ***p <0,001							

Необходимо отметить, что у 9 добровольцев (И735, И731, И736, И738, И739, И771, И772, И773, И749) данной группы (52,94 %), исключенных из-за выраженных нарушений гемостаза, зарегистрировано достоверное повышение АПТВ в сравнении с исходным значением, превышающее верхнюю границу физиологической нормы в 1,3 раза (через 2 дня), и в 2,79 раза (через 3 дня), (таблица 54).

Таблица 54

Динамика показателей гемостаза у исключенных добровольцев из 7 группы

№ точек по протоколу исследования	Время Наблюдения часы (дни)	АПТВ		Протромбиновое отношение		Фибриноген	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	9	34,00±4,92	9	0,97±0,05	9	2,31±0,37
1	48 час (2)	9	55,67±54,17*	9	7,54±19,67	9	2,46±0,56
2	72 час (3)	7	117,14±81,88*	7	18,01±28,69*	7	2,55±0,36
Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p <0,05; ** - p <0,01; ***p <0,001							

Протромбиновое отношение в группах принимавших однократно ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг на протяжении всего периода наблюдения было в пределах физиологической нормы. (таблица 54) В четвертой группе добровольцев, принявших ФС-1 в дозе 15 мг/кг однократно, отмечалось кратковременное увеличение протромбинового отношения (гипокоагуляция) в сравнение с исходным значением, максимальное значение которого было зарегистрировано через 6 часов после приема ЛС, где превышение нормы было в 7-10 раз. Постепенное увеличение протромбинового отношения отмечалось через 2 часа после приема ЛС и достигло пика через 6 часов (p<0,05). Тенденция к нормализации протромбинового отношения наметилась через 12 часов наблюдения, а через 48 часов уже была зарегистрирована нормализация показателя (p<0,05). (таблица 55) В течение остального периода наблюдения достоверных различий не наблюдалось. При многократном приеме ФС-1 в дозах 1,25 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 60 дней

протромбиновое отношение на фоне приема ЛС и в течение всего периода наблюдения было в пределах нормы.

Таблица 55

Динамика протромбинового отношения при однократном приеме ФС-1

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (исх)	12	0,97±0,07	14	1,19±0,18	10	1,08±0,12	8	0,99±0,07
1	48 час (2)	11	0,94±0,05	11	1,17±0,10	13	1,24±0,14**	8	0,90±0,05*
2	72 час (3)	12	0,94±0,07	14	1,20±0,15	13	1,23±0,27	8	0,98±0,15
3	168 час (7)	12	0,94±0,09	14	1,21±0,14	13	1,13±0,09	8	0,95±0,07
4	360 час (15)	12	1,03±0,15	12	1,26±0,08	12	1,19±0,12*	7	0,90±0,06
5	720 час (30)	12	1,05±0,12	12	1,07±0,10*	12	1,05±0,07	8	0,97±0,11
6	1080 час (45)	12	0,99±0,09	11	0,98±0,07**	11	0,87±0,02***	8	1,01±0,08
7	1440 час (60)	12	0,96±0,04	11	0,98±0,08**	12	0,95±0,06**	7	0,99±0,04

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** p < 0,001

Обратно пропорциональные изменения произошли с фибриногеном, в дозе 15 мг/кг массы тела однократно, отмечалось кратковременное достоверное снижение уровня фибриногена в первые 9 часов после приема ЛС в сравнении с нижней границей физиологической нормы показателя (p<0,05), спустя 12 часов – уровень фибриногена нормализовался. На 15-й, 30-й и 45-й дни наблюдений зарегистрировано достоверное повышение уровня фибриногена относительно исходного значения (p<0,01; p<0,05; p<0,05 соответственно), (таблицы 56). В группе 2 и 3 наблюдались достоверные снижения уровня фибриногена, которые не выходили за границы нормы. (таблица 56)

Таблица 56

Динамика фибриногена при однократном приеме ФС-1, (г/л)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (день)	12	2,84±0,82	14	2,58±0,66	10	3,76±0,94	8	2,45±0,52
1	48 час (2)	11	3,11±0,70	11	2,25±0,47	13	2,23±0,33**	8	2,57±0,59
2	72 час (3)	12	3,08±0,78	14	2,15±0,54*	13	2,34±0,49**	8	2,34±0,44
3	168 час (7)	12	2,98±0,71	14	2,05±0,52**	13	2,24±0,34**	8	2,46±0,25
4	360 час (15)	12	2,87±0,82	12	2,15±0,35**	12	2,28±0,27**	7	3,28±0,59**
5	720 час (30)	12	2,96±0,71	12	1,98±0,44*	12	2,26±0,50**	8	3,34±0,68*
6	1080 час (45)	12	3,17±1,65	11	2,62±0,43*	11	2,43±0,49**	8	3,20±0,66*
7	1440 час (60)	12	2,48±0,62	11	2,25±0,61	12	3,54±0,55	7	3,00±0,64

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** p < 0,001

При многократном приеме ФС-1 в группах с дозировкой 1,25 мг/кг и 2,5 мг/кг фибриноген находился в пределах нормы. В группе с дозировкой 2,0 мг/кг зарегистрировано достоверное снижение фибриногена на 45-й день приема ЛС ниже нормы, которое нормализовалось на 60-й день приема ЛС и на 75-й день наблюдения

отмечалось достоверное повышение его в сравнении с исходной точкой ($p < 0,05$), (таблица 57).

Таблица 57

Динамика фибриногена при многократном приеме ФС-1, (г/л)

№ точек по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходная)	0 час (день)	11	2,20±0,34	10	2,27±0,38	17	2,22±0,29
1	48 час (2)	11	2,47±0,58*	10	2,07±0,29	16	2,37±0,47
2	72 час (3)	11	2,51±0,58	10	2,09±0,38	15	2,39±0,36
3	168 час (7)	7	2,07±0,36	9	2,05±0,21	8	2,25±0,30
4	360 час (15)	7	2,03±0,32**	9	2,33±0,48	8	2,12±0,46
5	720 час (30)	7	2,55±0,60	8	2,14±0,49	7	1,95±0,24
6	1080 час (45)	6	2,20±0,81	8	1,91±0,29*	8	2,83±0,72*
7	1440 час (60)	6	2,68±0,45	8	2,80±0,64	8	2,95±0,73*
8	1800 час (75)	4	2,65±0,62	6	2,81±0,60*	8	2,73±0,47**
9	2160 час (90)	6	2,35±0,51	8	2,27±0,26	6	2,71±0,51*

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

В ходе исследования установлено, что ФС-1 обладает дозозависимым антикоагулянтным фармакологическим действием, то есть в дозах 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг массы тела) при однократном приеме и 2,5 мг/кг массы тела при многократном вызывает повышение АПТВ, протромбинового отношения, что согласуется с литературными данными [181-185], (рисунки 48, 49). При многократном приеме ФС-1 в дозах 2,0 и 1,25 (мг/кг массы тела) влияния на гемостаз не оказывал.

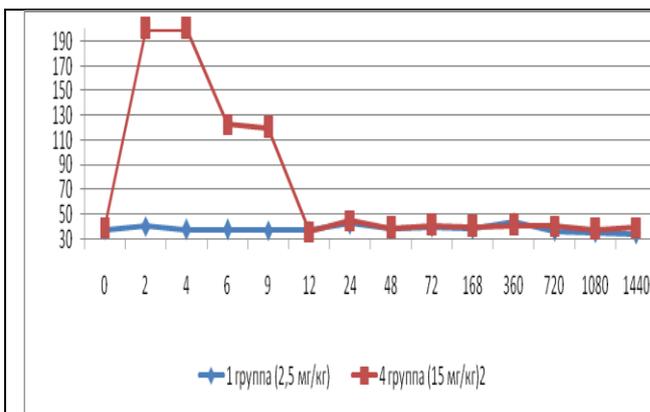


Рис. 48 – Динамика АПТВ у добровольцев 1 и 4 групп при однократном приеме ФС-1, (с.)

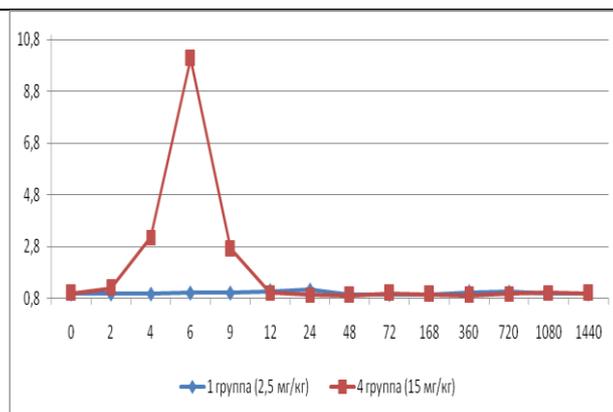


Рис. 49 – Динамика протромбинового отношения у добровольцев 3 и 4 групп при однократном приеме ФС-1

Учитывая, что в дозе 15 мг/кг наступает быстрый эффект гипокоагуляции от 2-х до 6 часов и нормализация гемостаза уже через 12 часов, возможно применение данного

свойства препарата при острых жизнеугрожающих состояниях, связанных с нарушениями гемостаза.

3.7 Влияние ЛС ФС-1 на тиреоидные гормоны

Регулирование уровня гормонов щитовидной железы – сложный процесс с вовлечением не только щитовидной железы, но и гипофиза, ЦНС и периферических тканей. Специфические ферменты йодируют белки – тиреопероксидазы и осуществляют отщепление йода из молекулы. Хотя поступление йода в организм может колебаться у людей от нескольких десятков мкг в день до нескольких мг, концентрация тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови остается неизменной [186]. Щитовидная железа располагает внутренним регулирующим механизмом, который позволяет эффективно справляться с избыточным поступлением йода. Спустя некоторое время уровень гормонов в крови восстанавливается, несмотря на избыточное поступление йода в организм. Эффект подавления избытком йода функции щитовидной железы имеет место и при тиреотоксикозе, когда путем приема избыточного количества йода (по отношению к естественной суточной потребности) устраняют симптомы тиреотоксикоза и понижают сывороточный уровень тиреоидных гормонов [186].

Активность щитовидной железы может изменяться в широких пределах под влиянием тиреотропного гормона гипофиза. Поскольку при поступлении в организм избытка йода уровень ТТГ повышается, то следовало бы ожидать не первоначального подавления, а активации функции щитовидной железы. В дальнейшем подавление функции щитовидной железы избытком йода носит временный характер и вскоре функция восстанавливается, несмотря на продолжающееся поступление избыточных количеств йода в организм. Наступает адаптация или ускользание щитовидной железы из-под влияния йода. Одним из главных механизмов этой адаптации является снижение эффективности захвата и транспорта йода [186].

При гипертиреозе в крови повышается титр антител к ТТГ. Иногда отмечают увеличение как провоспалительных (ИЛ1а, ИЛ8, ИФН), так и противовоспалительных (ИЛ 10) цитокинов, которые достоверно снижаются на фоне терапии тиамазолом за исключением случаев тяжелого течения заболевания. Резекция щитовидной железы не приводит к иммунологической ремиссии заболевания, что подтверждается сохранением высоких значений сывороточного уровня ИЛ1а, ИЛ8, ИФНу, ИЛ 10 и антител к рецептору ТТГ. Прогностически неблагоприятными факторами рецидива заболевания являются высокие сывороточные уровни антител к рецептору ТТГ, ИЛ 1а и ИФНу [187].

Аутоиммунный тиреодит может привести к развитию фиброза щитовидной железы, дегенерации фолликулов, фолликулярной гиперплазии и гипотиреодизм. При этом йод играет важную роль в аутоиммунном ответе [205, 204]. В ходе исследования у добровольцев колебаний уровней общих и свободных форм трийодтиронина и тироксина относительно физиологической нормы не наблюдалось (рисунки 50-59). Однако ФС-1 так же, как и другие йодсодержащие ЛС, обладает транзиторным эффектом на синтез ТТГ, тем самым вызывая транзиторный субклинический гипотиреоз. Так однократное применение ФС-1 в дозе 10,0 мг/кг массы тела способствовало транзиторному повышению ТТГ в 16,67% случаев (таблица 58). При многократном применении ФС-1 в дозах 1,25 и 2,0 (мг/кг массы тела) уровень ТТГ достоверно повышался в сравнении с исходным уровнем и имел тенденцию к повышению до верхней границы нормы, а при дозе 2,5 мг/кг массы тела превышал верхнюю границу физиологической нормы до 24,2 % (таблица 59).

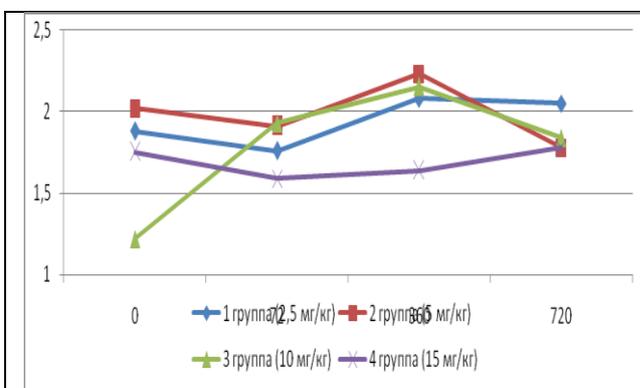


Рис. 50– Динамика трийодтиронина общего в течение 30 дней (720 ч.) после однократного приема ФС-1, (нмоль/л)

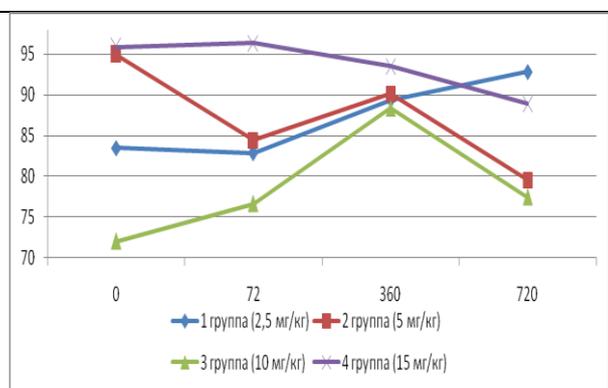


Рис. 51 – Динамика тироксина общего в течение 30 дней (720 ч.) после однократного приема ФС-1, (нмоль/л)

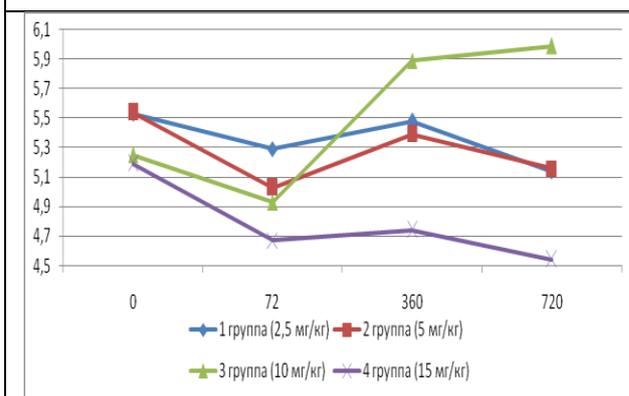


Рис. 52 – Динамика трийодтиронина свободного в течение 30 дней (720 ч.) после однократного приема ФС-1, (пмоль/л)

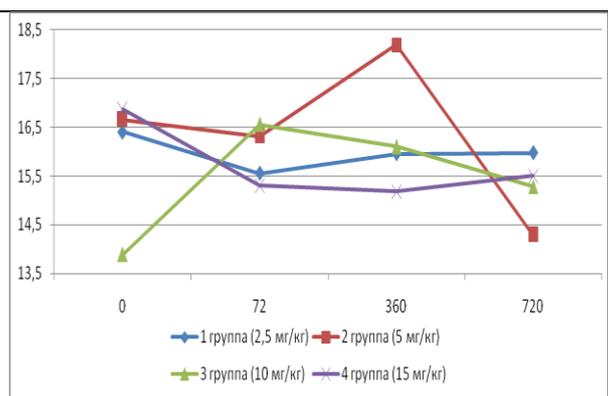


Рис. 53 – Динамика тироксина свободного в течение 30 дней (720 ч.) после однократного приема ФС-1, (пмоль/л)

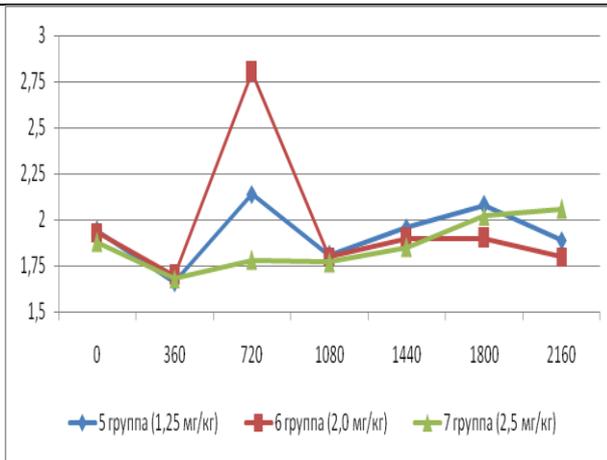


Рис. 54 – Динамика триодтиронина общего при многократном приеме ФС-1

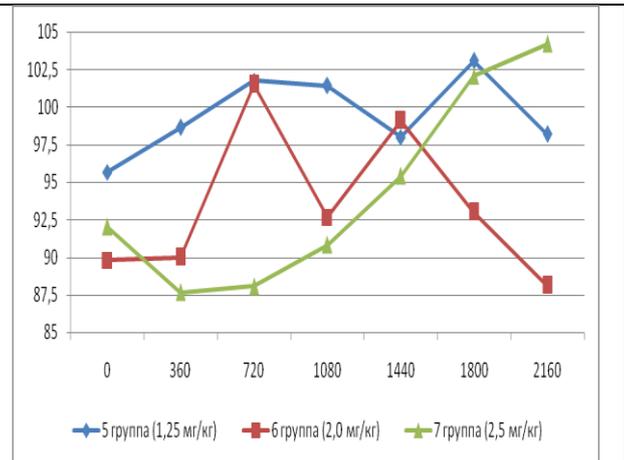


Рис. 55 – Динамика тироксина общего при многократном приеме ФС-1



Рис. 56 – Динамика триодтиронина свободного при многократном приеме ФС-1

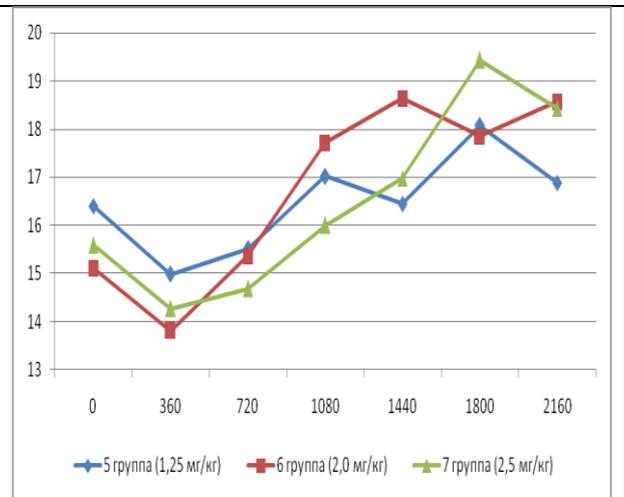


Рис. 57 – Динамика тироксина свободного при многократном приеме ФС-1

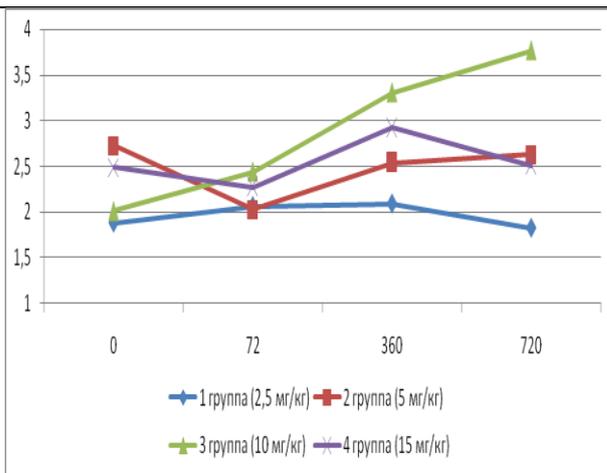


Рис. 58 – Динамика тиреотропного гормона при однократном приеме ФС-1, (мМЕ/л)

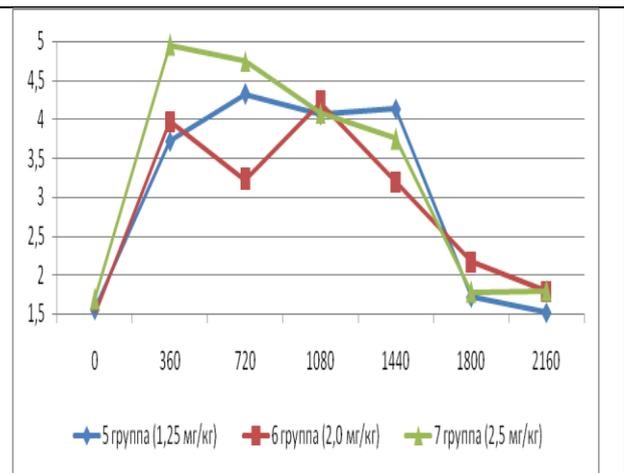


Рис. 59 – Динамика тиреотропного гормона при многократном приеме ФС-1

Таблица 58

Динамика ТТГ при однократном приеме ФС-1, (мМЕ/л)

№ визита по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	1 группа (2,5 мг/кг)		2 группа (5,0 мг/кг)		3 группа (10,0 мг/кг)		4 группа (15,0 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходный)	0	12	1,88±1,12	15	2,73±1,73	13	2,01±1,39	8	2,49±1,41
1	72 (3)	12	2,06±1,24	15	2,03±0,92*	13	2,44±1,54	8	2,27±2,33
2	360 (15)	12	2,09±1,57	12	2,54±1,34	12	3,31±2,01	7	2,92±2,19
3	720 (30)	12	1,82±0,93	12	2,63±1,41	12	3,77±2,10*	8	2,51±0,83

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

Таблица 59

Динамика ТТГ при многократном приеме ФС-1, (мМЕ/л)

№ визита по протоколу исследования	Время наблюдения, часы (дни)	5 группа (1,25 мг/кг)		6 группа (2,0 мг/кг)		7 группа (2,5 мг/кг)	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
0 (исходный)	0 час (исх)	11	1,56±0,83	10	1,48±0,59	17	1,69±1,16
1	360 (15)	7	3,72±2,18**	9	3,97±2,23**	8	4,95±4,15*
2	720 (30)	7	4,32±2,63**	8	3,22±1,81*	8	4,75±3,73*
3	1080 (45)	6	4,06±2,86*	8	4,21±1,96**	8	4,08±3,28*
4	1440 (60)	6	4,13±2,57*	8	3,20±0,95	8	3,75±2,38*
5	1800 (75)	6	1,72±1,17	9	2,17±1,11	8	1,78±1,42
6	2160 (90)	6	1,52±1,19	8	1,79±1,13	7	1,80±2,24

Статистически значимые различия с исходными показателями: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***p < 0,001

После отмены ФС-1 уровень ТТГ снижался до исходного значения во всех группах, что свидетельствует о транзиторном характере изменений, и согласуется с литературными данными о том, что многие йодсодержащие ЛС (дофамин, амиодарон циметидин, кломифен, карбонат лития) повышают содержание ТТГ, но это явление носит транзиторный характер ([Eskes SA](#), [Wiersinga WM](#), 2009, <http://www.labmeeting.com/papers/author/wiersinga-wm>). С появлением высокочувствительных методов гормональной диагностики было сформировано понятие о субклинических формах дисфункции щитовидной железы. Термин «субклинический» означает, что у пациента имеются изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в то время, как все остальные функциональные параметры щитовидной железы остаются в

пределах нормы (Rapa A et al., 2009, <http://jcem.endojournals.org/cgi/rapidpdf/jc.2009-0375v1>). Субклинический гипотиреоз не требует заместительной терапии.

Содержание основных типов тироидспецифических аутоантител антител в сыворотке периферической крови показало, что при однократном приеме ФС-1 в дозах от 2,5 до 15 мг/кг массы не оказывал индуцирующего аутоиммунного эффекта на продукцию анти-ТГ и анти-ТПО в ходе всего периода КИ. Наблюдаемые средние значения уровня анти-ТГ и анти-ТПО опытных точек забора образцов достоверно ($P>0,05$) не отличались от показателей контрольной точки внутри каждой группы, и не выходили за пределы колебаний нормальных значений, и не отличались друг от друга при их сравнении между опытными группами. Это подтверждает отсутствие дозозависимого тироид-специфического аутоиммунного эффекта ФС-1, который вызывает необратимые патологические изменения в клетках щитовидной железы, приводящие к их разрушению и образованию аутореактивных клонов В-клеток, продуцирующих анти-ТГ и анти-ТПО антитела.

3.8 Инструментальные методы обследования

Несмотря на то, что при однократном приеме ФС-1 на УЗИ исчезли гипоплазия щитовидной железы в 9,09 % при дозе 2,5 мг/кг массы тела, гиперплазия в 8,3 % и диффузные изменения в 16,6 % при дозе 15,0 мг/кг; уменьшилась доля лиц с гиперплазией щитовидной железы с 42,86 до 21,43 (%) при дозе 5,0 мг/кг, корреляции между позитивными изменениями и увеличением дозы ФС-1 не выявлено, кроме того достоверных различий с исходными и последующими данными не выявлено.

Изучение влияния ФС-1 на слизистую ЖКТ подтвердило отсутствие ulcerогенных свойств ФС-1, доказанные ранее при экспериментальных исследованиях. Так, эндоскопией верхних отделов пищеварительного тракта при однократном приеме ФС-1 в дозах 2,5; 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) установлено, что выявленные изменения слизистых верхнего отдела ЖКТ не имели связи с приемом и/или повышением дозы ФС-1. При ежедневном приеме ФС-1 в течение 60 дней в слизистой оболочке верхнего отдела ЖКТ в одних случаях наблюдались позитивные явления – такие, как исчезновение воспаления и эрозий пищевода и двенадцатиперстной кишки (в 7 группе), а в других случаях, наоборот, увеличение признаков воспаления слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (в 5-й и 6-й группах). Кроме того, воспалительные явления слизистых, выявленные при визуальном исследовании, не всегда подтверждались гистологически (14,2%). Представленные разноречивые данные указывают на отсутствие связи изменений в

слизистой оболочке с приемом и/или повышением дозы ФС-1. По-видимому, обнаруженные при эндоскопии у добровольцев визуальные изменения, характерные для хронического гастрита, обусловлены общеизвестными этиопатогенетическими факторами (*Helicobacter pylori*, нарушения диеты и режима питания, курение и др.).

Влияние ФС-1 на деятельность сердечно-сосудистой системы изучали при оценке общего состояния измерением АД, пульса и регистрацией ЭКГ. Общее состояние добровольцев в ходе КИ, в основном было удовлетворительным; АД – в пределах нормы, Из литературных источников известно, что йод блокирует захват тиреоидных гормонов, ингибирует превращение Т3 в Т4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард, то есть является ингибитором реполяризации [213]. В ходе исследования регистрировались единичные нарушения электрофизиологических процессов. Так, при ежедневном приеме ФС-1 в дозе 1,25 мг/кг массы тела неполная блокада правой ножки пучка Гисса регистрировалась у 1 (14,28%) добровольца с 3-го по 60-й дни, при 2,5 мг/кг массы тела возросла с 16,6 % (1) до 33,3 % (2). Нарушение процессов реполяризации отмечалось однократно у 2-х добровольцев (33,3 %), которые принимали ЛС в дозе 1,25 мг/кг массы тела. Однако корреляции между увеличением дозы ФС-1 и изменениями на ЭКГ не выявлено, достоверных различий с исходным состоянием также не выявлено, и, следовательно, в соответствии с определением причинно-следственной связи между приемом ЛС и неблагоприятными реакциями согласно критериям ВОЗ (2001), и вышеуказанные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы можно отнести к сомнительным. Таким образом, влияние ФС-1 в исследованных дозах на электрофизиологические процессы миокарда в ходе исследования не установлено.

3.9 Побочные/нежелательные явления при однократном приеме ЛС ФС

Все побочные явления, возникшие у добровольцев, мы сгруппировали по симптомам (таблица 60). Основными побочными явлениями, возникшими у добровольцев, принявших однократно ФС-1, являются симптомы передозировки йода. По литературным данным, симптомы йодизма проявляются металлическим вкусом во рту, избыточной саливацией, слезотечением, продуктивным кашлем, диареей, различными сыпями, отеком слюнных желез, болью в животе, головной болью, насморком, раздражением слизистой оболочки дыхательных путей, геморрагиями, повышением температуры тела, раздражительностью, а в тяжелых случаях – отеком легких, стенозом пищевода, судорогами, малым учащенным

пульсом, коматозным состоянием. У добровольцев отек слюнных желез проявился следующими симптомами (таблица 60):

- 1) чувство жжения в области нижней челюсти;
- 2) чувство онемения в области нижней челюсти;
- 3) боль в области нижней челюсти;
- 4) дискомфорт в области нижней челюсти;
- 5) жжение и боль в заушной области;
- 6) припухлость лица, обусловленная увеличением околоушных слюнных желез;
- 7) сухость во рту, обусловленная снижением секреторной функции слюнных желез.

Симптомы отека слюнных желез, металлический привкус во рту, возникали у добровольцев через 30 минут после приема ФС-1 и наблюдались в первые сутки. Припухлость лица, обусловленная увеличением околоушных слюнных желез, появлялась у добровольцев через 4-5 часов после приема ФС-1 и проходила через 1 час. Из таблицы 59 видно, что с нарастанием дозы ЛС с 2,5 до 10,0 (мг/кг) удельный вес симптомов отека слюнных желез увеличивался с 0 до 46,15 (%), то есть наблюдалась взаимосвязь между нарастанием симптомов и повышением дозы ЛС, что подтвердилось критерием χ^2 , ($p < 0,05$). Этого нельзя сказать о другом симптоме передозировки йода – «металлического вкуса во рту», который имел нарастание удельного веса при повышении дозы, кроме 15,0 мг/кг, где по критерию качественных различий χ^2 достоверных различий не выявлено.

Диспепсический синдром, который также характерен для передозировки йодом, наблюдался у добровольцев от 30 до 60 минут и проявился в виде: тошноты, рвоты, горечи во рту, боли в эпигастрии, метеоризма, изжоги, запора (таблица 60). С повышением дозы ФС-1 увеличивался удельный вес симптомов диспепсического синдрома: 2,5 мг/кг – 16,67 %; 5,0 мг/кг – 12,5 %; 10,0 мг/кг – 26,9 %; 15,0 мг/кг – 30,0 %, однако, достоверные различия по критерию χ^2 не выявлены.

Астеновегетативный синдром проявлялся головной болью, головокружением, сонливостью, ломотой тела, слабостью, бессонницей, которые начинались примерно через 30 минут и сохранялись в течение 1-4 часов, исключая «бессонницу». Бессонница наблюдалась в течение первых суток. Четкой взаимосвязи с повышением дозы при астеновегетативном синдроме мы не наблюдали, достоверных различий между группами не выявлено.

На 2-й – 3-й дни у 4-х добровольцев 2 группы (5,0 мг/кг) возникали боли в пояснице (16,6 %), у двух – со 3-й группы (10,0 мг/кг) отмечался положительный симптом поколачивания (7,69 %), у 1-го из них – частый диурез (3,84 %). Удельный вес описанных

симптомов пиелонефрита также не имел взаимосвязи с повышением дозы ЛС, а был связан с переохлаждением добровольцев (таблица 59).

Спустя 36-48 часов после приема ЛС у 1 добровольца (8,33 %) 1-й группы, 4-х – 2 группы (16,67 %) и у 1 – 3-й группы (3,84 %) наблюдались симптомы ОРВИ, которые проявлялись жалобами на першение в горле, боль в горле при глотании, осиплость голоса, повышение температуры. Последние, отмечалось у 1 добровольца из 1-й группы (8,33 %). Как видно из таблицы 59, какой-либо взаимосвязи с повышением дозы ЛС и достоверных различий также не выявлено.

Кроме того, у одного добровольца 3-й группы (10,0%) наблюдалась инъекция сосудов склер, которая объяснялась им недосыпанием и не была связана с приемом ФС-1.

Таблица 60

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у добровольцев при однократном приеме ФС-1

Наименование симптомов	1 группа, 2,5 мг/кг), n-12		2 группа, (5 мг/кг), n-24		3 группа, (10 мг/кг), n-26		4 группа, (15 мг/кг), n-10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Отек слюнных желез:	0	0	4	16,67	12	46,15	2	20,0
чувство жжения в области нижней челюсти	0	0	0	0	8	30,77	0	0
боль в области нижней челюсти	0	0	0	0	6	23,07		
чувство онемения в области нижней челюсти	0	0	0	0	4	15,38	0	0
чувство жжения, боль в заушной области	0	0	0	0	1	3,84	1	10,0
дискомфорт в области нижней челюсти	0	0	0	0	0	0	1	10,0
припухлость лица	0	0	0	0	2	7,69	0	0
сухость во рту	0	0	4	16,67	1	3,84	0	0
Металлический привкус во рту	1	8,33	3	12,50	6	23,07	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Астеновегетативный синдром:	2	16,67	6	25,00	4	15,38	0	0
головная боль	1	8,33	6	25,00	4	15,38	0	0
головокружение			1	4,17			0	0
ломота в теле			1	4,17	1	3,84	0	0
слабость	1	8,33	2	8,3	0	0	0	0
бессонница	2	16,67	0	0	0	0	0	0
ОРВИ:	1	8,33	4	16,67	1	3,84	0	0
боль при глотании	0	0	3	12,50	1	3,84	0	0
осиплость голоса	0	0	2	8,30	0	0	0	0
першение в горле	0	0	2	8,3	2	7,69	1	10,0
гипертермия	1	8,33	0	0	0	0	0	0,0
Диспепсический синдром:	2	16,67	3	12,50	7	26,9	3	30,0
тошнота	1	8,33	1	4,17	5	19,23	0	0,0
рвота	0	0	0	0,00	1	3,84	2	13,3
горечь во рту	0	0	0	0,00	1	3,84	0	0
метеоризм	0	0	2	8,30	0	0	1	10,0
изжога	1	8,33	0	0,00	0	0	0	0,0
боль в эпигастрии	1	8,33	1	4,17	0	0	0	0,0
запор	1	8,33			1	7,69	0	0,0
Симптомы пиелонефрита:	0	0	4	16,60	3	11,53	0	0
боли в области поясницы	0	0	4	16,60	1	3,84	0	0
положительный симптом поколачивания	0	0	0	0	2	7,69	0	0
частое мочеиспускание	0	0	0	0	2	7,69	0	0
Инъекция сосудов склер	0	0	0	0	0	0	1	10,0

В соответствии с определением причинно-следственной связи между приемом ЛС и неблагоприятными реакциями, симптомы «отека слюнных желез» мы отнесли к достоверным; возникновение «металлического вкуса во рту» диспепсический синдром – к вероятным; астеновегетативный синдром, симптомы пиелонефрита, ОРВИ, инъекция

сосудов склер – к сомнительным. Симптомы пиелонефрита и ОРВИ возникали у добровольцев в связи с переохлаждением. Инъекция сосудов склер была связана с недосыпанием.

Таким образом, однократный прием ФС-1 вызывал отек слюнных желез у добровольцев в 16,67 % (4), 46,15 % (12) и 10,0 % (2) случаях при дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг) соответственно; металлический привкус во рту – в 8,3 % (1), 12,5 % (3) и 23,07 % (6) при дозах 2,5; 5,0 и 10,0 (мг/кг) соответственно.

Из ПЯ/НЯ, имеющих достоверный критерий по определению причинно-следственной связи, следует отнести симптомы передозировки йода (отек слюнных желез, металлический привкус, повышение амилазы панкреатической), наблюдавшиеся у испытуемых, принимавших ФС-1 в дозах от 5,0 до 15,0 (мг/кг массы тела). Также к ПЯ/НЯ, выявленным по результатам исследования гемостаза, следует отнести нарушение гемостаза у добровольцев, принявших ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела), что также относится к достоверным критериям.

Учитывая, что побочные эффекты при однократном приеме ФС-1 в дозе 2,5 (мг/кг) были незначительной выраженности, наблюдались у единичных испытуемых, степень переносимости ФС-1 оценена хорошей, 5,0 мг/кг – минимальной токсической. По результатам оценки переносимости, безопасности ФС-1 при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами четырех доз (2,5; 5,0; 10,0; 15,0 (мг/кг)) хорошо переносимой и 100 % безопасной оказалась доза 2,5 мг/кг массы тела.

3.10 Побочные/нежелательные явления при многократном приеме ЛС ФС

В ходе исследования многократного приема ЛС ФС-1 наблюдались симптомы ОРВИ продолжительностью в среднем 3-5 дней в 5 группе у 7 из 11 (63,63 %); в 6 группе – у 6 из 9 (66,67 %); в 7 группе – у 3-х из 17 (17,6 %) добровольцев (таблица 60).

Металлический привкус продолжительностью 2-3 дня наблюдался в 5 группе у 2-х из 11 (18,2 %), в 6 группе – у 1 (10 %), в 7-й – у 2-х (11,7 %), (таблица 60). Слюнотечение наблюдалось в 6 группе у 1 из 11 (9,09 %) на 41-45 дни приема ЛС.

На 5-й и 12-й дни двое испытуемых из 6-й (10,0 %) и 7-й (5,8 %) групп соответственно отмечали изжогу (таблица 61).

В 6-й группе у 1 добровольца (10,0 %) были жалобы на повышенную раздражительность, светобоязнь, быструю утомляемость глаз, двоение в глазах, слезотечение, которые отмечались спустя 1 месяц приема ЛС ФС-1 (таблица 61).

Таким образом, во время многократного приема ЛС ФС-1 во всех трех группах добровольцы перенесли ОРВИ, которая совпала с холодным периодом года (ноябрь, декабрь, январь) и эпидемией ОРВИ, гриппа объясняет высокую частоту заболевания ОРВИ среди субъектов исследования. Однако, наименьший удельный вес (17,6 %) заболеваемости у лиц с наибольшей дозой предполагает возможность применения ФС-1 для лечения и профилактики ОРВИ.

Выявленные ПЯ/НЯ: «металлический привкус, повышенная раздражительность, светобоязнь, быстрая утомляемость глаз, двоение в глазах, слезотечение» были единичными, не были связаны с повышением дозы и длительностью приема ФС-1. Так, металлический привкус наблюдался в группах (5-7) от 10,0 до 18,2 (%), слюнотечение в 9,09 % в 6 группе. Вышеуказанные ПЯ/НЯ носили транзиторный характер и не имели связи с повышением дозы ЛС, и, следовательно, по критериям ВОЗ определения причинно-следственной взаимосвязи, обнаруженные НЯ относятся к сомнительным. ПЯ/НЯ при многократном приеме ФС-1 в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг) были незначительной выраженности, наблюдались у единичных испытуемых, не требовали отмены или изменения дозы ЛС, поэтому степень переносимости ФС-1 оценена хорошей.

ВЫВОДЫ

1. Определение параметров фармакокинетики ФС-1 при однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами показало, что период полувыведения ЛС в β -фазе составлял 17 ± 5 и 20 ± 16 (ч) (по двум методам определения), среднее время удерживания в организме MRT оказалось равным $16,8 \pm 2,4$ (ч). Это позволило выбрать режим введения ФС-1 – 1 раз в сутки в течение 60 дней (многократный прием). Процесс абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ФС-1 при одно- и многократном применении подчиняется законам линейной кинетики.

2. По определению причинно-следственной связи (критерии ВОЗ, 2000), к достоверным ПЯ/НЯ можно отнести симптомы отека слюнных желез (боли и/или жжение в проекции околоушных желез, сухость во рту или гиперсаливация, повышение амилазы панкреатической), металлический привкус, наблюдавшиеся у здоровых добровольцев, принимавших ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела и выше. Также к ПЯ/НЯ, выявленным по результатам исследования гемостаза, следует отнести нарушение гемостаза у добровольцев, принявших ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела), что также относится к достоверным критериям.

3. Лекарственное средство ФС-1 в исследованных дозах и схемах приема не оказывало токсического действия на гематологические показатели здоровых добровольцев. При однократном и многократном применении ФС-1 у здоровых добровольцев изменений относительного и абсолютного содержания морфологического состава клеток периферической крови не наблюдалось.

4. Биохимические показатели сыворотки крови у здоровых добровольцев, принимавших однократно и многократно различные дозы ФС-1, в течение всего периода наблюдения не имели отклонений от физиологических колебаний. ФС-1 не оказывал негативного влияния на основные функции печени (обмен белков, углеводов, липидов) и не оказывал повреждающего действия на состояние гепатоцитов, о чем косвенно свидетельствовали нормальные показатели индикаторных ферментов (АЛТ, АСТ), осадочных проб (тимоловая проба) и холестаза (билирубин, ЩФ, ГГТП). Прием ФС-1 у добровольцев не влиял на уровень креатинина и мочевины, являющихся показателями функционального состояния почек.

5. В течение всего периода наблюдения здоровых добровольцев, принимавших одно- и многократно ФС-1 в изучаемых дозах, не отмечалось изменений в крови концентрации микроэлементов (калий, натрий, магний, кальций), участвующие в

жизненноважных метаболических и обменных процессах и поддерживающих гомеостаз организма.

6. Установлено, что ФС-1 так же, как и другие йодсодержащие ЛС, обладает фармакологическим действием на секрецию тиреоидных гормонов, в частности ТТГ, тем самым вызывая транзиторный субклинический гипотиреоз.

7. Однократный прием ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела) и многократный прием в дозе 2,5 мг/кг массы тела вызывает у здоровых добровольцев транзиторную гипокоагуляцию, проявляющуюся в удлинении АПТВ. Это свидетельствует о том, что ФС-1 обладает антикоагулянтным фармакологическим действием.

8. ФС-1 не обладает ulcerогенным действием, что согласуется с результатами проведенных ранее доклинических исследований.

9. Влияние ФС-1 на электрофизиологические процессы миокарда достоверно не установлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом полученных результатов определен режим дозирования ЛС ФС-1 для последующего изучения фармакокинетики, эффективности и безопасности у больных – однократно в сутки. В целях уменьшения ошибок, связанных с индивидуальной физиологической вариабельностью субъектов исследования при изучении фармакокинетики у больных рекомендуется производить более строгий отбор на фармакокинетику. В частности необходимо сузить средний разброс массы тела до 10 % от среднего значения, производить учет клиренса креатинина и набор больных в пределах 20 %-ного отклонения.

2. На основе оценки переносимости, безопасности нового ЛС ФС-1 при однократном приеме здоровыми добровольцами была установлена минимальная токсическая доза 5 мг/кг массы тела, и при многократном приеме – удовлетворительная переносимость ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела; хорошая – 1,25; 2,0 (мг/кг массы тела). Для изучения эффективности и безопасности у больных рекомендовано использовать ЛС ФС-1 в дозах 1,25; 2,0 и 2,5 (мг/кг массы тела).

3. Учитывая, что в дозе 15 мг/кг наступает быстрый эффект гипокоагуляции от 2-х до 6 часов и нормализация гемостаза уже через 12 часов, возможно применение данного свойства ЛС ФС-1 при острых жизнеугрожающих состояниях, связанных с нарушениями гемостаза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспаратаминотрансфераза
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон
АПТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ФГАОУ ВО	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования первый
МГМУ	Московский государственный медицинский университет
АО	Акционерное общество
ЛС	Лекарственное средство
АД	Артериальное давление
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧДД	Частота дыхательных движений
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
НСV	Вирус гепатита С
НВV	Вирус гепатита В
ФЭГДС	Фиброэзофагогастродуоденоскопию
ФК	Фармакокинетика
ФКП	Фармакокинетические параметры
ПЯ/НЯ	Побочные/нежелательные явления

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраамян А. Г., Оганесян А. С. Препараты йода и их использование в медицине XXI века // Медицинская наука Армении. – 2009. – Т. 49. – №. 4. – С. 3-14.
2. Арлыт А. В., Куянцева А. М., Сергиенко А. В., Лысенко Т. А., Савенко И. А., Зацепина Е. Е., Саркисян К. Х., Ивашев М. Н. Клиническая фармакология лекарственных средств, для терапии ВИЧ-инфекции в образовательном процессе // Международный журнал экспериментального образования. –2012. –№8. – С.43-47.
3. Брайцева Е.В. Введение в GLP //Биомедицина. – 2005. – Т. 1. – №. 1. – С. 122-124
4. Головки Ю.С. и др. Современные методы поиска новых лекарственных средств // Вестник БГУ, Серия 2, Химия. Биология. География. – 2012. – № 1. – с. 7-15.
5. Горьков В.А., Карамышева Е.И. Введение в фармакокинетику // Клиническая фармакокинетика. – 2004. – № 1. – с. 2-4.
6. [ГОСТ](#) Р-52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». – М.: Стандартиформ. - 2006. – 38 с.
7. ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». – М.: Стандартиформ. - 2010. - 11 с.
8. Казарян А. В. и др. Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2010. – № 3.
9. Козлов С.Н., Жаркова Л.П., Буданов С.В.. Проблемы применения генериков антимикробных препаратов // Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия. – 2010. – Т. 1. № 1. – с. 44-50.
10. Кукес В.Г., Фисенко В.П. и др. Актуальные проблемы стандартизации информации о лекарствах // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000. – № 2. – С.29-34
11. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика / В.Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. – 434 с.
12. Кукес В.Г., Раменская Г.В., Давыдова К.С., Шохин И.Е. [Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств](#) // Ремедиум. – 2010. – №7. – С.36-38
13. Кучма И. Антисептические и дезинфицирующие средства // Провизор. – 2004. – №11

14. Ланкина М. В. и др. Противотуберкулезная активность нового лекарственного средства ФС-1// Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – Т.41. –№. 6-7. – С. 88-93
15. Литвин А.А., Фармакокинетические и биофармацевтические подходы при создании и применении лекарственных средств: дис. д-ра биол. наук: 14.00.25 / Литвин Александр Александрович. – М., 2004. – 298 с.
16. Патент WO2012091534 A1. Антибактериальный агент для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы / А.И. Ильин, М.Е. Кулманов, — 2012. / — [Электронный ресурс] — Режим доступа: — URL:<http://www.google.com/patents/WO2012091534A1?cl=ru> <http://www.infekcii.net/process-abacillirovaniya/> (Дата обращения: 08.03.2016).
17. Реми Г. Курс неорганической химии. / Г.Реми – Москва: Рипол Классик, 2013. – Т. 2 – 842 с.
18. Тертышникова В. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика некоторых микозов у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в условиях пенитенциарной системы // Фундаментальные исследования. –2009. – №5. – С.113-117
19. Шилов Г. Н., Хоменко А. И., Евстигнеев В. В. Основы разработки новых лекарственных средств //Медицинские новости. – 2009. – №. 2. – С. 23-28.
20. Шуршалова Н. Ф. и др. Оценка антимикробной активности биосовместимого полимерного соединения в отношении возбудителей оппортунистических микозов //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. – 2014. – Т. 14. – №. 4
21. Чистяков В.В. Методологические принципы доклинического исследования фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств: дис. д-ра фарм. наук: 15.00.02 / Чистяков Виктор Викторович . – М., 2004. – 265 с.
22. Яковлев А.Б. Современные концепции терапии микроспории и трихофитии // Российский журнал кожных и венерических болезней . – 2014. – №6. – С.22-29.
23. Abraham G. E. Serum inorganic iodide levels following ingestion of a tablet form of Lugol solution: Evidence for an enterohepatic circulation of iodine //The Original Internist. – 2004. – Vol. 11. – №. 3. – P. 29-34.
24. Abraham G. E. The bioavailability of iodine applied to the skin //Internist. – 2002. – Vol. 9. – №. 4. – P. 30-41.

25. Abraham G. E., Flechas J. D., Hakala J. C. Orthoiodosupplementation: Iodine sufficiency of the whole human body //The Original Internist. – 2002. – Vol. 9. – №. 4. – P. 30-41.
26. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy & safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review & meta-analysis // Indian J Med Res. – 2012. – Vol.135. – P.297-304
27. Ahad F. et al. Iodine, iodine metabolism and iodine deficiency disorders revisited //Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2010. – Vol. 14. – №. 1. – P. 13.
28. Alexander W. D. et al. Iodine and Thyroid Function: Physiological Significance of the Plasma Inorganic Iodine 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1964. – Vol. 24. – №. 9. – P. 851-856.
29. Appelbaum PC. 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era?// J Antimicrob Chemother. – 2012. – Vol.67. - №9. – P. 2062-2068.
30. Arai H, Nakajima H, Nagai R, Kaminaga Y, Mizoguchi S. A case of Mycobacterium chelonae infection of the skin.// Jpn J Clin Dermatol - 1983; - Vol.37. – P. 249–253.
31. Bakavoli M. et al. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents //European journal of medicinal chemistry. – 2010. – Vol. 45. – №. 2. – P. 647-650.
32. Beale J. M., Block J., Hill R. A. Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
33. Bebko SP, Green DM, Awad SS. Effect of a preoperative decontamination protocol on surgical site infections in patients undergoing elective orthopedic surgery with hardware implantation.// JAMA Surg. – 2015. – Vol. 150. №5. –P. 390-395
34. Benevento W. J. et al. The sensitivity of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and herpes simplex type II to disinfection with povidone-iodine //American journal of ophthalmology. – 1990. – Vol. 109. – №. 3. – P. 329-333.
35. Bennett JE. Agentes antifúngicos. In: Gilman AG, Goodman AG. //Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. - 2001. P. 977-978.
36. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions.// J Clin Microbiol. – 1982. – Vol.15. - №4. – P. 635-639

37. Best M. et al. Efficacies of selected disinfectants against *Mycobacterium tuberculosis* //Journal of Clinical Microbiology. – 1990. – Vol. 28. – №. 10. – P. 2234-2239.
38. Boudouma M, Enjalbert L, Didier J. A simple method for the evaluation of antiseptic and disinfectant virucidal activity. // J Virol Methods. – 1984. –Vol. 9. - №4. – P. 271-276
39. Cap R., Hose F., Horyna P., Mala E., Horackova J., Plodr M., Sobotka L. Effect of Hyaluronateiodine-Complex in Skin Grafting of Chronic Infected Wounds, EWMA, May 14 – 16, 2008, Lisbon, Portugal.
40. Casewell MW, Hill RL. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin ('pseudomonic acid')--a controlled trial. // J Antimicrob Chemother. - 1986. – Vol. 17. - №3. - 365-372
41. Childs Jr D. S. et al. The effect of varying quantities of inorganic iodide (carrier) on the urinary excretion and thyroidal accumulation of radioiodine in exophthalmic goiter //Journal of Clinical Investigation. – 1950. – Vol. 29. – №. 6. – P. 726.
42. Chopra I. The 2012 Garrod lecture: discovery of antibacterial drugs in the 21st century. // J Antimicrob Chemother. – 2013. – Vol. 68. - №3. – P. 496-505
43. Chung H. R. Iodine and thyroid function //Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 19. – №. 1. – P. 8-12
44. Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? // BrJ Pharmacol. – 2011. – Vol. 163. - №1. – P. 184-194
45. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. // Orphanet J Rare Dis. – 2007. - Vol. 26. - №2. – P. 34.
46. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. // Am J Clin Dermatol. – 2002. –Vol.3. - №2. – P. 117-131
47. Cooper RA. Iodine revisited. // Int Wound J. – 2007. – Vol. 4. - №2. – P. 124-137
48. Coskun B, Saral Y, Akpolat N, Ataseven A, Çiçek D. Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodide: case report and review of the literature. // Mycopathologia. – 2004. – Vol. 158. - №1. – P. 53-56
49. Costa R. O. et al. Use of potassium iodide in dermatology: updates on an old drug //Anais brasileiros de dermatologia. – 2013. – Vol. 88. – №. 3. – P. 396-402.
50. David E, Tramontin T, Zimmel R. Pharmaceutical R&D: the road to positivereturns. // Nat Rev Drug Discov. – 2009. - Vol.8. - №8. – P. 609-10

51. Daily Med US National Library of Medicine: [Электронный документ] / URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c951336f-9cb2-40cc-98f3-b5c4d9f5e27d> (Дата обращения: 11.03.16)
52. De Wet PM, Rode H, Cywes S. Bactericidal efficacy of 5 per cent povidone iodine cream in *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infection. // *Burns*. – 1990. – Vol. 16. - №4. – P. 302-306
53. De Vijlder J. J. M., Vulsma T. Hereditary metabolic disorders causing hypothyroidism //Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed.(Braverman LE, Utiger RD, eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2000. – P. 733-742.
54. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J // *Health Econ*. - 2016. - Vol. 12;47. - P. 20-33
55. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use: [Электронный документ] / URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf (Дата обращения 10.03.2016)
56. Drugs@FDA: [Электронный документ] / URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (Дата обращения 04.03.2016)
57. Dunn J. T. et al. Methods for measuring iodine in urine. – 1993.
58. Eder J, Sedrani R, Wiesmann C. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. // *Nat Rev Drug Discov*. - 2014. - Vol. 13(8). - P. 577-587
59. Eeckhout E, Willemsen M, Deconinck A, Somers G. Granulomatous vasculitis as a complication of potassium iodide treatment for Sweet's syndrome. // *Acta Derm Venereol*. - 1987. - Vol. 67. - P. 362-364
60. Fan J. Pharmacokinetics / J. Fan, I.A. de Lannoy // *Biochem Pharmacol*. – 2014. – Vol. 87. – №1. – P. 93-120
61. Frankova J., Kubala L., Velebny V., Ciz M., Lojek A. The effect of hyaluronan combined with KI3 complex (Hyodine wound dressing) on keratinocytes and immune cells.// *J. Mater. Sci.:Mater. Med.*, 2006. - Vol. 17. - P. 891-898.
62. Frieden E. (ed.). *Biochemistry of the essential ultratrace elements*. // Springer Science & Business Media, 2012. – Vol. 3.
63. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. // *N Engl J Med*. 1993. - Vol.

25. - P. 328. - №8. - P. 521-526. Erratum in: N Engl J Med 1993. - Vol. 8. - P.329. - №2. - P. 148

64. Garnier JP. Rebuilding the R&D engine in big pharma. // Harv Bus Rev. 2008. - Vol. 86. - №5. - P. 68-70, 72-76, 128

65. Gordon J. Clinical significance of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in UK hospitals and the relevance of povidone-iodine in their control. Postgrad Med J. 1993. - Vol. 69. - №3. - P. 106-116

66. Gupta M, Narang T, Kaur RJ, Manhas A, Saikia UN, Dogra S. A prospective case series evaluating efficacy and safety of combination of itraconazole and potassium iodide in rhinofacial conidiobolomycosis. // Int J Dermatol. 2016. - Vol. 55. - №2. - P. 208-214

67. Harbison MA, Hammer SM. Inactivation of human immunodeficiency virus by Betadine products and chlorhexidine. // J Acquir Immune Defic Syndr. 1989. - Vol. 2. - №1. - P. 16-20

68. Hassan I, Keen A. Potassium iodide in dermatology. // Indian J Dermatol Venereol Leprol 2012. - Vol. 78. - P. 390–393

69. Heilman RD. Drug development history, "overview," and what are GCPs? // Qual Assur. 1995. - Vol. 4(1). - P. 75-79

70. Hetzel B. S. et al. Iodine // Handbook of nutritionally essential mineral elements. - 1997. - P. 557-581.

71. Heymann WR. Potassium iodide and the Wolff-Chaikoff effect: relevance for the dermatologist. // J Am Acad Dermatol. 2000. - Vol. 42. - P. 490-2

72. Hill RL, Casewell MW. The in-vitro activity of povidone-iodine cream against *Staphylococcus aureus* and its bioavailability in nasal secretions. // J Hosp Infect. 2000. - Vol. 45(3). - P. 198-205

73. Hollander L, Fetterman GH. Fatal iododerma: the eleventh case reported in the literature. // Arch Dermatol Syphilol. 1936. - Vol. 34. - P. 228-241

74. Isenberg SJ, Apt L, Campeas D. Ocular applications of povidone-iodine. // Dermatology. 2002. - Vol. 204. - №1. - P. 92-95.

75. Ishii K, Ishii N, Nakanaga K, Nakano K, Saito I, Asahina A. Mycobacterium haemophilum infection with prominent facial manifestation mimicking leprosy. // J Dermatol. 2015. - Vol. 42. - №10. - P. 992-995

76. Ito H, Ito T, Hikida M, Yashiro J, Otsuka A, Kida H, Otsuki K. Outbreak of highly pathogenic avian influenza in Japan and anti-influenza virus activity of povidone-iodine products. // Dermatology. 2006. - Vol. 212. - №1. - P. 115-118

77. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Review of Medical Microbiology, 16th edn. Los Altos: Medical Publications, 1984
78. Jaya C, Job A, Mathai E, Antonisamy B. Evaluation of topical povidone-iodine in chronic suppurative otitis media. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003. - Vol. 129(10). - P. 1098-100
79. Jelliffe DB, Wilson AM, Burkitt D. Subcutaneous phycomycosis responding to oral iodide therapy. // J Pediatr. 1962. - Vol. 6. - P. 448-451
80. Joshi D. et al. Evaluation of antimicrobial efficacy of 0.5% IKI, 3% NaOCI and 0.2% CHX when used alone and in combination as intracanal irrigants against Enterococcus Faecalis.—An in vitro study //Endodontology. – 2009. – Vol. 21. – №. 2. – P. 6-16.
81. Kanagalingam J, Feliciano R, Hah JH, Labib H, Le TA, Lin JC. Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. // Int J Clin Pract. 2015. - Vol. 69. -№11. - P. 1247-56
82. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG; Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. // IDSA Guidelines for management of Sporotrichosis. Clin Infect Dis. 2007. - Vol. 45. - P. 1255-1265.
83. Kauffman CA. Sporotrichosis. // Clin Infet Dis. 1999. - Vol. 29. - P. 231-236
84. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, Yanagi K, Yamada A, Morita O, Yoshida Y, Furuya Y, Chiba S. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. // Dermatology. 1997. - Vol. 195. - №2. - P. 29-35
85. Klieber, M., Winkler, R. and Srirajaskanthan, R. Iodine Mineral Water and Its Therapeutic Use in Health Resorts: Iodine Consumption from Natural Mineral Waters and Its Effect on the Body. In: Preedy, V.R., Ed., Comprehensive Handbook of Iodine, Academic Press, San Diego, 2009, P.339-344.
86. Kluytmans JA, Mouton JW, Van den Bergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, Michel MF, Verbrugh HA. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus. // Infect Control Hosp Epidemiol. 1996. - Vol. 17. - № 12. - P. 780-785
87. Kunin R. The Healing Power of Potassium Iodide: [Электронный документ] / URL: <http://www.olaloo.com/the-healing-power-of-potassium-iodide-sski.html> (дата обращения: 08.03.16)

88. Kotz J. The gout pipeline crystallizes. // *Nat Rev Drug Discov.* 2012. - Vol. 1;11. - № 6. - P. 425-426
89. Kumar M, Longstreth, J, 2011 Risks and Benefits of Conducting Preclinical Studies in the Global Setting: [Электронный документ] / URL: http://www.amarexcro.com/articles/docs/RAPS_Focus_Preclinical_Global_Dec2011.pdf (дата обращения: 04.03.16, 19:30)
90. Kusuhara M. Sporotrichosis and dematiaceous fungal skin infections.// *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2009. - Vol. 50. - №4. - P. 213-217
91. Lacey RW, Catto A. Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and -resistant cultures of *Staphylococcus aureus*. // *Postgrad Med J.* 1993. - Vol. 69. - №3. - P. 78-83
92. Lange N. A., Speight J. G. Lange's handbook of chemistry. – 2005.
93. Lam OL, McGrath C, Bandara HM, Li LS, Samaranayake LP. Oral health promotion interventions on oral reservoirs of *staphylococcus aureus*: a systematic review. // *Oral Dis.* 2012. - Vol. 18. - № 3. - P. 244-254
94. Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. // *Hormones (Athens).* 2013. - Vol. 12. - № 1. - P. 30-38
95. Leite G. Research on tuberculosis: 75 years of IBIT contributions. // *Braz J Infect Dis.* 2013. - Vol. 17. - № 2. - P. 205-210.
96. Lipsky MS, Sharp LK. From idea to market: the drug approval process. // *J Am Board Fam Pract.* 2001. - Vol. 14. - № 5. - P. 362-367
97. Luo XM, Niu LZ, Chen JB, Xu KC. Advances in cryoablation for pancreatic cancer. // *World J Gastroenterol.* 2016. - Vol. 14;22. - №2. - P. 790-800
98. Melse-Boonstra A, Mackenzie I. Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review.// *Nutr Res Rev.* 2013. - Vol. 26. - № 2. - P. 110-117
99. Mendiratta V, Karmakar S, Jain A, Jabeen M. Severe cutaneous zygomycosis due to *Basidiobolus ranarum* in a young infant. // *Pediatr Dermatol.* 2012. - Vol. 29. - P. 121-123.
100. Miller DW. Extrathyroidal benefits of iodine. // *J Am Phys Surg.* 2006. - Vol. 11. - P. 106-110.
101. Mondal AK, Saha A, Seth J, Mukherjee S. Subcutaneous Zygomycosis: A Report of One Case Responding Excellently to Potassium Iodide. // *Indian J Dermatol.* 2015. - Vol. 60. - №5. - P. 500-502

102. Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcese CA, Salamina G, D'Amico C, Besozzi G, Caggese L. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000. - Vol. 4. - №1. - P. 61-68
103. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. // *Nat Rev Drug Discov.* 2009. - Vol. 8. - №12. - P. 959-968;
104. Müller G., Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2008. – Vol. 61. – №. 6. – P. 1281-1287.
105. Mycock G. Methicillin/antiseptic-resistant *Staphylococcus aureus*. // *Lancet.* 1985. - Vol. 26;2. - № 8461. - P. 949-950
106. Nunley JR, Wolverson S, Darst M. Systemic drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP editors. *Dermatology.* 2nd ed. Madri: Mosby Elsevier; 2008. p. 2017-8
107. Narendranath S, Sudhakar GK, Pai MR, Kini H, Pinto J, Pai MR. Safety and efficacy of oral potassium iodide in chromoblastomycosis. // *Int J Dermatol.* 2010. - Vol. 49. - №3. - P. 341-343
108. Numata S, Numata T, Gono T, Matsunaga K. Successful treatment of primary cutaneous *Nocardia brasiliensis* infection with oral potassium iodide. // *J Dermatol.* 2016. - Vol. 15
109. Onouchi H, Nitta Y. Cutaneous mycobacterium *chelonea* subsp. infection in a ten-year-old boy. // *Rinsho Derma (Tokyo)* 2003. - Vol. 45. - P. 375 –377
110. Outtersson K, Powers JH, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Kesselheim AS. Approval and withdrawal of new antibiotics and other anti-infectives in the U.S., 1980-2009. // *J Law Med Ethics.* 2013. - Vol. 41. - №3. - P. 688-696
111. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. // *Nat Rev Drug Discov.* 2010. - Vol. 9. - №3. - P. 203-214
112. Petrucci M, Grassi FR, Nardi GM, Martinelli D, Serpico R, Luglie PF, Baldoni E. Sodium iodide associated to salicylic acid in the topical management of chronic oral candidiasis: a randomized trial. // *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010. - Vol. 24. - №3. - P. 381-384
113. Prakash O. et al. Hypervalent iodine (III) mediated synthesis of novel unsymmetrical 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles as antibacterial and antifungal agents // *European journal of medicinal chemistry.* – 2010. – Vol. 45. – №. 9. – P. 4252-4257.

114. Preedy V. R., Burrow G. N., Watson R. R. (ed.). Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects. – Academic Press, 2009
115. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? // *Curr Opin Microbiol.* 2003. - Vol. 6. - № 5. - P. 427-430
116. Rahn R. Review presentation on povidone-iodine antiseptics in the oral cavity. // *Postgrad Med J.* 1993. - Vol. 69. - № 3. - P. 4-9
117. Ramos-e-Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, Cestari T. Sporotrichosis. // *Clin Dermatol.* 2007. - Vol. 25. - P. 181-187.
118. Rasmussen H. Iodide hypersensitivity in the etiology of periarteritis nodosa. // *J Allergy* 1995. - Vol. 26. - P. 394-407.
119. Reimer K. et al. Antimicrobial effectiveness of povidone-iodine and consequences for new application areas // *Dermatology.* – 2002. – Vol. 204. – №1. – P. 114-120.
120. Rikimaru T, Kondo M, Kajimura K, Hashimoto K, Oyamada K, Miyazaki S, Sagawa K, Aizawa H, Oizumi K. Efficacy of common antiseptics against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002. - Vol. 6. - №9. - P. 763-770
121. Rikimaru T, Kondo M, Kondo S, Oizumi K. Bactericidal activities of povidone-iodine against *Mycobacterium*. // *Dermatology.* 1997. - Vol. 195. - №2. - P. 104-106
122. Rombaux P, Collet S, Hamoir M, Eloy P, Bertrand B, Jamart F, Gigi J. The role of nasal cavity disinfection in the bacteriology of chronic sinusitis. // *Rhinology.* 2005. - Vol. 43. - № 2. - P. 125-129
123. Rowland M., Tozer T.N. Clinical pharmacokinetics. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong and so on, 1995.;
124. Ruffolo RR. Why has R&D productivity declined in the pharmaceutical industry? // *Expert Opin Drug Discov.* 2006. - Vol. 1. - № 2. - P. 99-102
125. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. // *Thyroid.* 2010. - Vol. 20. - № 11. - P. 1235-1245
126. Sathapatayavongs B, Leelachaikul P, Prachaktam R, Atichartakarn V, Sriphojanart S, Trairatvorakul P, Jirasiritham S, Nontasut S, Eurvilaichit C, Flegel T. Human pythiosis associated with thalassemia hemoglobinopathy syndrome. // *J Infect Dis.* 1989. - Vol. 159. - №2. - P. 274-280
127. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. // *Nat Rev Drug Discov.* 2012. - Vol. 1;11. - №3. - P. 191-200

128. Senska G, Rüsing D. The treatment of MRSA colonized middle ear; case report and literature review. // *Laryngorhinootologie*. 2010. - Vol. 89. - №7. - P. 404-408.
129. Shelley WB. Generalized pustular psoriasis induced by potassium iodide: A postulated role for dihydrofolate reductase. // *JAMA* 1967. - Vol. 201. - P. 1009-14.56.
130. Shinoda N. et al. Disinfectant-susceptibility of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Japan // *Antimicrobial resistance and infection control*. – 2016. – Vol. 5. – №. 1. – P. 1.
131. Shirai T, Tsuchiya H, Nishida H, Yamamoto N, Watanabe K, Nakase J, Terauchi R, Arai Y, Fujiwara H, Kubo T. Antimicrobial megaprotheses supported with iodine. // *J Biomater Appl*. 2014. - Vol. 29. - №4. - P. 617-623
132. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. // *Clin Microbiol Rev*. 2011. - Vol. 24. - № 1. - P. 71-109
133. Sircus M. Iodine. – Lulu Press, Inc, 2015.
134. Sirén EK, Haapasalo MP, Waltimo TM, Ørstavik D. In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. // *Eur J Oral Sci*. 2004. - Vol. 112. - №4. - P. 326-331
135. Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Slemrova M., Zadak Z. The treatment of complete sternal dehiscence with a combination of sodium hyaluronate and an iodine complex. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. *Hyaluronan structure, metabolism, biological activities. therapeutic applications*. // Edgewater(NJ): Matrix Biology Institute; 2005. - P. 843-845.
136. Spangberg L, Engstrom B, Langeland K. Biologic effect of dental materials III. Toxicity and antimicrobial effects of endodontic antiseptics in vitro. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973. - Vol. 36. - P. 856–871
137. Sriwilajaroen N, Wilairat P, Hiramatsu H, Takahashi T, Suzuki T, Ito M, Ito Y, Tashiro M, Suzuki Y. Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. // *Virol J*. 2009. - Vol. 13;6. - P. 124
138. Stannard C, Maree G, Tovey S, Hunter A, Wetter J. Iodine-125 brachytherapy in the management of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. // *Brachytherapy*. 2014. - Vol. 13. - №4. - P. 405-412
139. Steen M. Review of the use of povidone-iodine (PVP-I) in the treatment of burns. // *Postgrad Med J*. 1993. - Vol. 69. - №3. - P. 84-92
140. Steinstraesser A., Wesch R, Frick A. *Clinical Pharmacokinetic Studies*. 2013

141. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. // *J Am Acad Dermatol*. 2000. - Vol. 43. - P. 691-697
142. Stevens DA. Therapy for opportunistic fungal infections: past, present and future. // *Indian J Cancer*. 1995. - Vol. 32. - № 1. - P. 1-9
143. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? // *Nat Rev Drug Discov*. 2011. - Vol. 24;10. - № 7. - P. 507-519
144. Syed S. Iodine and the "near" eradication of cretinism. // *Pediatrics*. 2015. - Vol. 135. - № 4. - P. 594-596
145. Thotan SP, Kumar V, Gupta A, Mallya A, Rao S. Subcutaneous phycomycosis - fungal infection mimicking a soft tissue tumor: a case report and review of literature. // *J Trop Pediatr*. 2010. - Vol. 56. - №1. - P. 65-66
146. Todd, A, Worsley, A.J, Anderson, R.J & Groundwater, P.W (2009). Current research and development into new antibacterial agents. *The Pharmaceutical Journal* . - Vol. 283. - P. 359-360.;
147. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. // *Postgrad Med J*. 2005. - Vol. 81. - № 959. - P. 580-585
148. Urabe H., Nagashima T. Mechanism of antifungal action of potassium iodide on sporotrichosis // *International Journal of Dermatology*. – 1969. – Vol. 8. – №. 1. – P. 36-39.
149. Vazirani J, Basu S. Role of topical, subconjunctival, intracameral, and irrigative antibiotics in cataract surgery. // *Curr Opin Ophthalmol*. 2013. - Vol. 24. - № 1. - P. 60-65.
150. Verkman AS. Drug discovery and epithelial physiology. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004. - Vol. 13. - №5. - P. 563-568
151. Walsh C. Where will new antibiotics come from? // *Nat Rev Microbiol*. 2003. - Vol. 1. - № 1. - P. 65-70
152. Winkler R. Iodine—A Potential Antioxidant and the Role of Iodine/Iodide in Health and Disease // *Natural Science*. – 2015. – Vol. 7. – №. 12. – P. 548.
153. Woodbridge P. The use of betadine antiseptic paint in the treatment of Herpes simplex and Herpes Zoster. // *J Int Med Res*. 1977. - Vol. 5. - № 5. - P. 378-381
154. Wright PM, Seiple IB, Myers AG. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. // *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014. - Vol. 18;53. - № 34. - P. 8840-8869.

155. Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R, Brögmann B, Reimer K. Virucidal activity and cytotoxicity of the liposomal formulation of povidone-iodine. // *Antiviral Res.* 2002. - Vol. 54. - № 2. - P. 89-97
156. Xue S, Gu R, Wu T, Zhang M, Wang X. Oral potassium iodide for the treatment of sporotrichosis. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. - Vol. 7. - № 4: CD006136
157. Xue SL, Li L. Oral potassium iodide for the treatment of sporotrichosis. // *Mycopathologia.* 2009. - Vol. 167. - №6. - P. 355-356
158. Yamada, K, Zaitz, C, Framil, V, Maria De Souza, Muramatu, Laura H.. Cutaneous sporotrichosis treatment with potassium iodide: a 24 year experience in São Paulo state, Brazil. // *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo,* 2011. - Vol. 53. - №2. - P. 89-93
159. Yasuda T, Yoshimura S, Katsuno Y, Takada H, Ito M, Takahashi M, Yahazaki F, Iriyama J, Ishigo S, Asano Y. Comparison of bactericidal activities of various disinfectants against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // *Postgrad Med J.* 1993. - Vol. 69. - №3. - P. 66-69
160. Yoshikawa TT. Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era? // *J Am Geriatr Soc.* 2002. - Vol. 50. - № 7. - P. 226-229;
161. Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. // *Am J Surg.* 1986. - Vol. 151. № 3. - P. 400-406
162. Zhong JH, Ma L, Li LQ. Postoperative therapy options for hepatocellular carcinoma. // *Scand J Gastroenterol.* 2014. - Vol. 49. - №6. - P. 649-661
163. Zubko EI, Zubko MK. Co-operative inhibitory effects of hydrogen peroxide and iodine against bacterial and yeast species. // *BMC Res Notes.* 2013. - Vol. 15. - №6. - P. 272.
164. Yasar A. Ozcan. *Quantitative Methods in Health Care Management: Techniques and Applications*, 2nd Edition, 448 pages, May 2009, Jossey-Bass
165. Yasar A. Ozcan. *Quantitative Methods in Health Care Management: Techniques and Applications*, 2nd Edition, 448 pages, May 2009, Jossey-Bass
166. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.- СПб.: ВМедА, 2002.-266с.
167. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М.: МедиаСфера, 2002.- 212 с.
168. Гайдышев И. Анализ и обработка данных: специальный справочник – СПб, Питер, 2001.-752 с.

169. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: РАМН, 2003. -208 с.
170. Yeah K.C., Kwan K.C. A Comparison of Numerical Integrating Algorithms by Trapezoidal, Lagrange, and Spline Approximation.// I. Pharmacokin. Biopharm., 1978, 6, №.1, - P.79-98.
171. Chiou W.L. Critical Evaluation of the Potential Error in Pharmacokinetic Studies of Using the Linear Trapezoidal Rule Method for the Calculation of the Area Under the Plasma Level-Time Curve. // I. Pharmacokin. Biopharm., 1978, 6, №. 6. -P. 539-546.
172. M.I. Wolfsegger, T. Iaki Estimation of AUK from 0 to Infinity in Serial Sacrifice Designs I. Pharmacokin. Pharmacodyn, 2005, 32, 757-766
173. X. Wang et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of novel traditional Chinese medicine-platinum anticancer agents in rats I. Inorgan. Biochem, 2007, 101, 909-917
174. Gabrielson I., Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: concepts and Applications 4th edition, Kristianstads Boktryckeri AB, Sweden, 2006. - P.1254.
175. Gibaldi M., Perrier D. Pharmacokinetics, 2nd edition revised and expanded, Informa Healthcare, USA, NY, 2007. - P.494.
176. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика, Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. 384с.
177. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002, - 192с.
178. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литерра, 2005. 288с.
179. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Леплахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Изд. 2-е. Москва. «Универсум паблишинг», 1997, с. 438
180. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с. ,
181. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва, «Ньюдиамед», 2001. – 296 с.
182. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии (систематический обзор и итоги 50-летнего личного опыта автора)/ З.С. Баркаган // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50, №4. – С. 3-10.
183. Трухачева Л.И. О зависимости между химическим строением и антикоагулянтным действием новых производных индандиола-1,3: автореф. дис. канд.мед.наук / Л. И. Трухачева. – Воронеж, 1972. – 18 с.

184. О зависимости между химической структурой и антикоагулянтным действием производных индандиола-1,3 / В.И. Завражанов [и др.] // Электроника и химия в кардиологии. – Воронеж, 1968. – Вып. 4. – С. 151-159.

185. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг) : метод. указания / З.С. Баркаган [и др.]. – М. : Ньюдиамед, 2003. - 41 с.

186. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты. Под редакцией проф. А.И. Кубарко и проф. S. Yamashita. Минск - Нагасаки: NASHIM, 1998. 368с.

187. Глазанова Т.Е., Бубнова Л.Н., Мазуров В.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: роль иммунологических и иммуногенетических факторов (обзор литературы) // Медицинская иммунология 2000, Т. 2. №3. С. 257-270.