

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 5 (314) Май 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (314) 2021

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Международной академии наук, индустрии, образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,  
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,  
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе,  
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,  
Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,  
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,  
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408  
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@geomednews.com](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),  
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),  
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),  
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,  
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili, Ketevan Ebralidze,  
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,  
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,  
Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina  
Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili,  
Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**



## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Goldman A., Wollina U., Machado D., Marinowic D.</b> LONG-PULSED ND:YAG LASER TO TREAT TELANGIECTASIA OF THE NOSE: A COMPREHENSIVE 5-YEAR SINGLE CENTER STUDY .....	7
<b>Бойко С.Ш.С., Русин В.И., Бойко С.А., Русин В.В., Попович Я.М.</b> АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА .....	13
<b>Venher I., Kostiv S., Kolotylo O., Herasymiuk N., Nechytailo O.</b> NONSPECIFIC DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE – A FACTOR IN VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HIP JOINTS' ENDOPROSTHETICS.....	21
<b>Parfentiev R., Grubnik V., Grubnik V., Bugridze Z., Giuashvili S., Beselia L.</b> STUDY OF INTRAOPERATIVE INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY EFFECTIVENESS FOR IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING TOTAL THYROIDECTOMY .....	26
<b>Kasrashvili H., Ksonz I., Hiulmamedov P., Sliusarev O., Raksha-Sliusareva O.</b> SEARCH FOR NEW CRITERIA AMONG THE BLOOD HEMOGRAM INDICES TO ASSESS THE CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC WOUNDS AND EFFICACY OF THEIR TREATMENT .....	30
<b>Квасницкий Н.В.</b> ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, ВЫЗВАННЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР) .....	34
<b>Tarasenko M., Dieieva Yu., Naumenko A.</b> OTOACOUSTIC EMISSION AND AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS .....	42
<b>Ремизова Е.А., Амхадова М.А., Русанова Е.В., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г., Михайлов А.В.</b> КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВИДОВОГО СОСТАВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИСУСИТОМ .....	48
<b>Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Азнаурян А.В., Поркшеян К.А.</b> СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ .....	56
<b>Бамбуляк А.В., Кузнецов Н.Б., Гончаренко В.А., Остафийчук М.А., Паламар А.О.</b> БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ .....	64
<b>Дмитренко И.А., Круть А.Г., Толстанов К.О., Горачук В.В.</b> КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: МИРОВОЙ ОПЫТ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГРЕССА ДЛЯ УКРАИНЫ (ОБЗОР) .....	70
<b>Prots H., Rozhko M., Pjiryk V., Nychporchuk H., Pavelko N.</b> EFFICIENCY OF DENTAL IMPLANTATION IN PROSTHETIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS .....	77
<b>Beridze M., Shishniashvili T., Futuridze S., Kalandadze M., Margvelashvili V.</b> ELEMENTAL CONTENT – GENERAL AND ORAL HEALTH OF CHILDREN.....	82
<b>Matsyura O., Besh L., Borysiuk O., Lukyanenko N., Malska A.</b> PECULIARITIES OF DIAGNOSING ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE .....	87
<b>Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.</b> НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ.....	91
<b>Jachvadze M., Shanidze L., Gubelidze N., Gogberashvili K.</b> VITAMIN D STATUS AMONG GEORGIAN CHILDREN WITH HIGH ACUTE RESPIRATORY MORBIDITY.....	95

<b>Kuridze N., Rukhadze B., Bakashvili N., Verulava T., Aladashvili A.</b> CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE INFECTIONS - PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE.....	99
<b>Iosebashvili D., Petriashvili Sh., Lolashvil N., Petriashvili A., Mamatsashvili I.</b> PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY AND ANEMIA IN PATIENTS ADMITTED TO HOSPITAL WITH CHRONIC HEART FAILURE .....	107
<b>Goncharuk O., Matyukha L.</b> CORRELATION BETWEEN THE LEVELS OF ADIPOSE-DERIVED HORMONE AND CARDIOMETABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY .....	111
<b>Naumova L., Milevska-Vovchuk L., Burak A., Krytsky T., Pankiv I.</b> NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF PROLACTINOMA (CASE REPORT).....	116
<b>Gabritchidze S., Karanadze N., Charkviani N., Chokhonelidze A.</b> MINERAL WATER „DZUGURI” AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SCREENING RESULTS.....	121
<b>Slyka N., Rusnak I., Zub L., Kulachek Y., Kulachek V., Al Salama M., Rovinskyi O.</b> MODIFIED TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME TYPE I DEPENDING ON THE STAGE OF ACUTE KIDNEY INJURY .....	125
<b>Гнатишин Н.С., Буздыган Е.Н., Черначук С.В., Кульчицкая Е.Н.</b> НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ .....	129
<b>Bondarenko I., Privalova E.</b> THE ROLE OF HIGH-RESOLUTION ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTICS OF FACIAL AND NECK SKIN AFTER LASER RESURFACING .....	134
<b>Vasetska O., Zubko O., Prodanchuk M., Kravchuk O., Zhminko P.</b> EFFECT OF 2,6-DIMETHYLPYRIDINE-N-OXIDE ON THE SEVERITY OF CYTOGENETIC EFFECTS INDUCED BY DIOXIDINE IN BONE MARROW CELLS OF MICE.....	139
<b>Grigorenko A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Lisachenko O., Perederii N.</b> REMODELING OF THE RAT DUODENAL WALL UNDER THE EFFECT OF COMPLEX FOOD ADDITIVES OF MONOSODIUM GLUTAMATE, SODIUM NITRITE AND PONCEAU 4R.....	145
<b>Tatarina O., Chulak O., Chulak Yu., Nasibullin B.</b> CHANGES IN THE KIDNEY AND LIVER STRUCTURE AND FUNCTIONS DURING THE EXPERIMENTAL, NON-LETHAL LOAD OF CARBON TETRACHLORIDE (CCL <sub>4</sub> ) .....	150
<b>Гуцуляк А.И., Булик И.И., Пасько А.Я., Иванина В.В., Мищук В.В., Гуцуляк В.И.</b> НАЛОЖЕНИЕ БИЛИОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ МЕТОДОМ ВЧ-ЭЛЕКТРОСВАРИВАНИЯ .....	155
<b>Кицюк Н.И., Звягинцева Т.В., Миронченко С.И.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛОКАЛЬНОГО УФ А ОБЛУЧЕНИЯ.....	162
<b>Чурадзе Л.И., Чагелишвили В.А., Кахетелидзе М.Б., Явич П.А., Мсхиладзе Л.В.</b> ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА МЕТАЛЛИЧЕСКОГО МАРГАНЦА, В ПРОИЗВОДСТВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМОВ И МАЗЕЙ.....	166
<b>Салахетдинов Д.Х., Сысуев Б.Б.</b> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА.....	172
<b>Brkich G., Pyatigorskaya N.</b> ANALYSIS OF THE PROPERTIES OF NEW PAM AMPA RECEPTORS BASED ON 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE FRAME .....	179
<b>Крупнова Л.В., Антонова Е.Р., Кохан В.П., Спивак И.В., Крикун В.Б.</b> ОБЩЕСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАК СРЕДСТВО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ.....	184

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА

<sup>1,2</sup>Салахетдинов Д.Х., <sup>3</sup>Сысуев Б.Б.

<sup>1</sup>НоваМедика Иннотех, Москва; <sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия

По данным ВОЗ, свыше 35 млн людей в мире страдают выраженными формами когнитивных нарушений. Согласно статистическим данным, в 2019 г. болезнь Альцгеймера и другие виды деменции стали седьмой по распространенности причиной смерти в странах с высоким уровнем дохода, унеся 814 000 жизней. Деменция, приводящая к деградации когнитивной функции, оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие не только на страдающих ею больных, но и на осуществляющих уход за ними, на семьи и общество в целом. К развитию деменции приводят различные болезни и травмы, вызывающие повреждение мозга, такие как болезнь Альцгеймера или инсульт [1,5].

Подход к медикаментозной терапии когнитивных нарушений зависит от причины и стадии когнитивного дефицита. Наиболее распространенным при деменции и цереброваскулярных заболеваниях является применение лекарственных средств, воздействующих на холинергическую и глутаматергическую системы. Базисная терапия деменции предусматривает использование антагонистов NMDA-рецепторов, таких как мемантин, эффективный в терапии хронической цереброваскулярной недостаточности в сочетании с нейродегенеративными процессами. Одним из дополнительно применяемых препаратов является цитиколин. В связи с недостаточной эффективностью раздельной терапии амилонидной либо сосудистой патологий, высказывается мнение о перспективности комбинированной фармакотерапии когнитивных нарушений [3,5,6,8].

Цель исследования – фармацевтическая разработка состава комбинированной таблетированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением цитиколина и мемантина для лечения когнитивных нарушений.

**Материал и методы.** Обоснование целесообразности разработки комбинации проводилось с использованием данных научных библиотек (eLIBRARY, PubMed), справочной литературы. Контент-анализ проведен в соответствии с данными базы Государственного реестра лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru).

Использованы субстанции цитиколин «Киова Хакко Байо Ко., Лтд.» (Япония) и мемантина гидрохлорид – «Хетеро Драгс Лимитед» (Индия). Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 (ГПМЦ K100M, Methocel), Colorcon/Dow Chemical; кремния диоксид коллоидный «Аэросил 200» (Evonik); магния стеарат (Calmags); целлюлоза микрокристаллическая марки 101 (JRS Pharma); пленочная оболочка Opadry 03F180011 WHITE (Colorcon); пленочная оболочка Opadry II 85F200062 PURPLE (Colorcon). Стандартные образцы: СО мемантина гидрохлорид (USP RS); СО примеси А мемантина (USP RS); СО примеси В мемантина (USP RS); СО примеси С мемантина (USP RS); СО примеси D мемантина (USP RS); СО примеси Е мемантина (USP RS); СО римантадина гидрохлорида (Sigma-Aldrich). Стандартный образец 5'-цитидиловой кислоты (Sigma-Aldrich), стандартный образец цитиколина (Sigma-Aldrich).

Исследование совместимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ проводили методом стрессового эксперимента на модельных образцах, представляющих собой порошковые смеси лекарственных и вспомогательных веществ в соотношении 1:1, с последующим хроматографическим анализом примесей. В качестве упаковки использовалась стеклянная виала, закупоренная пластиковой крышкой для исследования в условиях +60°C/80% (температура/относительная влажность). Образцы модельных смесей анализировались в точках 0 и 7 суток. Проводили также оценку содержания примесей и количественное содержание действующих веществ в модельных образцах таблеток, полученных с использованием технологии влажной грануляции для получения ядра с последующим нанесением оболочек (лаборатория Нова-Медика Иннотех, Москва). Условия хранения модельных образцов таблеток: температура 40(±2)°C, относительная влажность воздуха 75%, в полимерных банках для лекарственных средств по ТУ 9464-001-50770708-2008, закупоренных крышкой с контролем вскрытия.

Анализ примесей мемантина. Приготовление испытуемого раствора: модельную смесь объемом 25 мл экстрагировали 10 мл очищенной воды. Далее 2,0 мл полученного экстракта помещали в делительную воронку, прибавляли 3 мл 1 М натрия гидроксида, затем экстрагировали полученную смесь 5 мл толуола. Верхний слой переносили в сухую колбу с 2,0 г натрия сульфата безводного. Для анализа использовали надосадочную жидкость. Условия хроматографирования: газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором Agilent 7890В, с прямым вводом пробы; капиллярная хроматографическая колонка ZB-5 30м×0,32мм×0,25мкм; (5% цианопропилфенил, 95% диметилполисилоксан сополимер); газ-носитель гелий; объемная скорость подачи газа-носителя 2,0 мл/мин; поток газа поддувки 30 мл/мин; скорость подачи водорода 40 мл/мин; скорость подачи воздуха 400 мл/мин; объем инъекции 2 мкл; уравнивание в начальной точке градиента 0,5 мин; без деления потока; температурная программа термостата колонки – первоначально 50°C в течение 3 мин, затем температуру поднимали со скоростью 5°C/мин до 150°C, далее со скоростью 10°C/мин до 230°C; температура нагревателя – 240°C; детектора – 300°C; время цикла – 41 мин. Содержание примесей оценивали методом нормализации.

Анализ примесей цитиколина. Приготовление опытного раствора: модельную смесь в стеклянной виале объемом 25 мл экстрагировали 10 мл подвижной фазой (буферный раствор с рН 3,5 динатрия гидрофосфат и ортофосфорная кислота), обрабатывали 15 мин на шейкере, затем 20 мин в ультразвуковой ванне. Полученный экстракт фильтровали через фильтр RC-25 (диаметр пор 0,45 мкм). Условия хроматографирования: жидкостной хроматограф с диодно-матричным детектором Agilent 1260; хроматографическая колонка Partisil 10SAX 250×4,6 мм, 10,0 мкм; подвижная фаза: фосфатный буфер с рН 3,5; расход 0,65 мл/мин; объем вводимой пробы 10 мкл; длина волны 272

Таблица 1. Этапы фармацевтической разработки комбинации мемантина и цитиколина

Этап	Номер	Используемые подходы
I	Обоснование фармакологической и клинической целесообразности предложенной фиксированной комбинации	Данные литературы, контент анализ
II	Выбор оптимальной лекарственной формы	Преформуляция, доклинические исследования
III	Выбор оптимальных вспомогательных веществ	Исследование совместимости, фармацевтическая разработка
IV	Сравнительные фармакокинетические исследования	Исследования in vivo

нм (референсная длина 400 нм); температура колонки 30°C; температура образцов 15°C; изократическое элюирование; время хроматографирования - 30 мин. Содержание примесей оценивали методом нормализации.

Количественное определение. Количественное определение мемантина в модельных образцах таблеток проводили методом газовой хроматографии (ГХ) с использованием внутреннего стандарта римантадина гидрохлорида (Sigma-Aldrich) и стандартного образца мемантина гидрохлорида (USP RS). Условия хроматографирования: газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором Agilent 7890B, с прямым вводом пробы; капиллярная хроматографическая колонка ZB-5 30 м×0,32 мм×0,25 мкм; (5% цианопропилфенил, 95% диметилполисилоксан сополимер); газ-носитель гелий; объемная скорость подачи газа-носителя 2,0 мл/мин; поток газа поддувки 30 мл/мин; скорость подачи водорода 40 мл/мин; скорость подачи воздуха 400 мл/мин; объем инъекции 1 мкл; без деления потока; уравнивание в начальной точке градиента 0,5 мин; температурная программа термостата колонки – первоначально 100°C в течение 3 мин, затем температуру поднимали со скоростью 30°C/мин до 230°C; температура нагревателя – 210°C; детектора – 300°C; время – 15 мин.

Для количественного определения цитиколина использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Условия хроматографирования: колонка Partisil 10 SAX с размером частиц 10 мкм, размером 250×4,6 мм (вн.№ 26-18); подвижная фаза буферный раствор с pH 3,5; скорость потока 0,65 мл/мин, объем вводимой пробы 10 мкл, детектор УФ, 272 нм; температура колонки 30°C, время хроматографирования 30 мин.

Фармакокинетические исследования разработанного лекарственного препарата проводили в сравнении с зарегистрированными препаратами Акатинол Мемантин® (МНН мемантин) таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) и Цераксон® (МНН цитиколин) 1000 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл (Феррер Интернациональ, С.А., Испания) на половозрелых самцах новозеландских кроликов (4 группы по 6 особей в каждой). Препараты вводились однократно перорально: Цераксон® в количестве 5 мл (500 мг); Акатинол Мемантин® и разработанный лекарственный препарат по 1 таблетке без измельчения. В точке 0 часов биоматериал забирали перед введением препаратов, далее после введения во временных точках 0, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 120 часов. Концентрации цитиколина и мемантина в биопробах определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, валидированные в диапазоне концентраций от 30 до 11500 нг/мл цитиколина и от 50 до 83500 нг/мл мемантина (в виде ОФА-производных). Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LABSOLUTIONS LCSOLUTION Version 1.25 (Shimadzu, Япония). Параметры фармакокинетики рассчитаны внемоделным методом ста-

статических моментов (Piotrovskii 1986). Статистическая оценка различий осуществлялась двухвыборочным t-тестом для средних, оценку проводили при уровне достоверности 95% в программе EXCEL 2010 (Microsoft, USA).

**Результаты и обсуждение.** Разработка комбинированных препаратов с фиксированной дозой требует предварительной оценки потенциальных преимуществ и учета возможных недостатков: необходимо учитывать фармакологические и клинические аспекты целесообразности сочетания, а также технологические особенности создания комбинации [9,10]. С учетом вышеизложенного выделены четыре этапа фармацевтической разработки для фиксированной комбинации мемантина и цитиколина, представленные в таблице 1.

Предлагаемая фиксированная комбинация цитиколина и мемантина относится к категории – сочетание двух действующих веществ с различным фармакологическим действием, при том, что комбинированный лекарственный препарат имеет те же показания к применению, что один из компонентов комбинации, а второй направлен на улучшение фармакодинамики первого действующего вещества.

Согласно требованиям, разработка комбинированного лекарственного средства требует наличия целевой популяции пациентов, для которой необходим комбинированный лекарственный препарат. Целевая популяция данного препарата – пациенты с когнитивными расстройствами (свыше 35 млн). Спецификой терапии является ее длительность: для достижения необходимого эффекта при лечении, например, легкой деменции необходим, минимум, 6-месячный курс, а при умеренно тяжелой и тяжелой деменции – более 1 года, что часто является причиной несоблюдения комплаентности. Согласно данным литературы [1,5,7], при длительной терапии выраженное снижение приверженности к лечению наблюдается спустя 6 мес. от начала, а приверженность терапии антидементными препаратами составляет 40-60%. Преимуществом планируемого комбинированного лекарственного средства является удобство приема одной лекарственной формы вместо двух: пациенты могут ощутить терапевтический эффект, сократив количество препаратов. Снижение затрат позволит получить повышение приверженности к терапии в случае, когда финансовая составляющая играет ключевую роль, т.к. производство комбинированных препаратов позволяет сократить расходы на вспомогательные вещества, упаковку.

Предложенная комбинация является благоприятной с точки зрения фармакологии, т.к. объективным преимуществом является потенцирование фармакотерапевтического действия за счет однонаправленного эффекта мемантина и цитиколина, а ожидаемый эффект заключается в улучшении функций познания, функционирования и поведения и/или замедлении их ухудшения [2,5,7,8]. Вклад действующих веществ в желаемый терапевтический эффект фиксированной комбинации представлен в таблице 2.



Таблица 2. Вклад действующих веществ в терапевтический эффект комбинации

Активное вещество	Фармакологическое действие	Механизм действия
Мемантин	Нейропротективное	Блокировка NMDA-рецепторов, регуляция ионного транспорта, блокировка кальциевых каналов, нормализация мембранного потенциала и улучшение передачи нервного импульса, дофамин-миметическое, анальгетическое и сосудорасширяющее действие, препятствование процессам образования амилоидного белка
Цитиколин	Ноотропное, нейрометаболическое	Восстановление поврежденных мембран клеток, ингибирование фосфолипаз, блокировка избыточного образования свободных радикалов, предотвращение гибели клеток; повышение всасывания глюкозы, улучшение метаболизма нейромедиаторов, усиление синтеза дофамина

Таблица 3. Клинические исследования совместного применения мемантина и цитиколина

Направление исследования	Исследуемая нозология	Источник
Эффективность	Реабилитация нейрохирургических больных	Ефимова М.Ю. с соавт., 2020
Эффективность и безопасность	болезнь Альцгеймера или смешанная деменция	Pietro Gareri с соавт., 2020

Результаты клинических исследований совместного применения соответствующих монокомпонентных лекарственных препаратов, входящих в состав фиксированной комбинации, подтверждают эффективность комбинированной терапии мемантином и цитиколином и целесообразность разработки двухкомпонентного лекарственного препарата для проведения фармакотерапии когнитивных расстройств (таблица 3) [4,8].

Выбор оптимальной лекарственной формы – один из базовых этапов фармацевтической разработки. Контент-анализ показал, что оба компонента зарегистрированы в РФ в качестве монопрепаратов. Цитиколин присутствует в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Таблетки цитиколина являются формой с обычным высвобождением (максимальная концентрация в плазме крови достигается спустя 1-3,5 часа). Мемантин выпускается в твердых лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки, диспергируемые в полости рта, которые также являются лекарственными формами со стандартным высвобождением [2].

Для комбинации мемантина и цитиколина предлагается модификация высвобождения за счет изменения скорости и/или времени высвобождения, поэтому приоритет отдан таблетированным лекарственным формам с ускоренным и замедленным высвобождением. Таблетки с модифицированным высвобождением актуальны для лекарственных средств, имеющих большой полупериод выведения, характерный и для цитиколина, и для мемантина, устраняющих «пиковые» концентрации в крови и улучшающих переносимость терапии. Выбрана лекарственная форма таблетки для разрабатываемой комбинации, содержащей два способа высвобождения: мемантин – немедленное, цитиколин – пролонгированное. Высвобождение мемантина предполагается модифицировать за счет его ускорения, а цитиколина – путем равномерного замедления (пролонгирование). Для этого предложено использовать следующий технологический подход: получение таблеток-ядер, содержащих цитиколина мононатриевую соль пролонгированного высвобождения с последующим нанесением пленочной оболочки с мемантина гидрохлоридом немедленного высвобождения, далее нанесение пленочного покрытия для придания эстетического вида и легкости проглатывания таблетки (рис. 1).

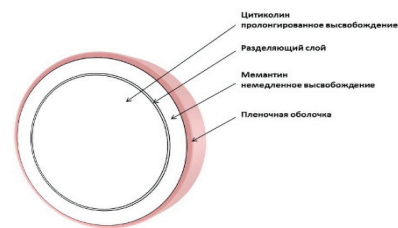


Рис. 1 Комбинированная таблетированная форма цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением

Этот подход экономичен при реализации на практике и имеет преимущества в сравнении с применением для модификации высвобождения гранул, микрокапсул или многослойных таблеток, т.к. не требует дополнительного оборудования [11].

Частицы мемантина гидрохлорида характеризуются выравненной анизодиаметрической формой – нитевидные структуры, склонные к спутыванию и образованию ватобразных конгломератов. Для субстанции цитиколина мононатриевой соли также характерна анизодиаметрическая удлиненная форма частиц. Такая форма частиц и отсутствие сыпучести обуславливают трудности дозирования в процессе таблетирования, что требует дополнительного использования вспомогательных веществ, обладающих высокой насыпной массой и хорошей сыпучестью. Проведен выбор вспомогательных веществ на основании анализа состава референтных препаратов – гипромеллоза 2208, кремния диоксид коллоидный «Аэросил 200», магния стеарат, пленочная оболочка Opadry 03F180011 WHITE, пленочная оболочка Opadry II 85F200062 PURPLE; целлюлоза микрокристаллическая марки 101.

На этапе фармацевтической разработки препаратов, содержащих более одного лекарственного вещества, необходимо оценить их совместимость друг с другом. Несовместимость может стать причиной нежелательных взаимодействий между двумя фармацевтическими субстанциями, что ставит под вопрос безопасность, эффективность и стабильность итогового продукта, т.к. химическая несовместимость может привести к появлению новых неактивных или токсичных веществ [9]. В доступной литера-

туре отсутствуют данные исследований физико-химической совместимости цитиколина и мемантина, что обусловило необходимость проведения исследования. Результаты хроматографического анализа модельной смеси субстанций цитиколина и мемантина в соотношении 500/10 мг в условиях стрессовых испытаний представлены на рисунках 2 и 3.

Как следует из данных, представленных на рисунках 2 и 3, изменений, свидетельствующих о возможном взаимодействии и появлении продуктов реакции, в условиях экс-

перимента не наблюдалось, что может свидетельствовать о потенциальной совместимости субстанций в лекарственной форме.

Проведена оценка совместимости выбранных вспомогательных веществ и активных фармацевтических субстанций мемантина и цитиколина в модельных смесях. Результаты предварительной оценки в стрессовом эксперименте с использованием хроматографии для идентификации примесей в модельных смесях представлены на рисунках 4-11.

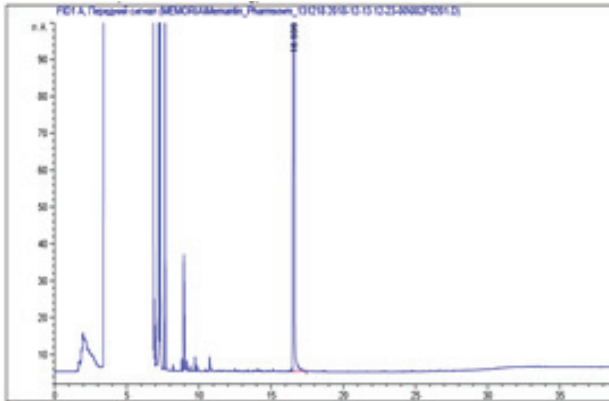


Рис. 2. Хроматограмма модельной смеси «мемантин+цитиколин» до испытаний

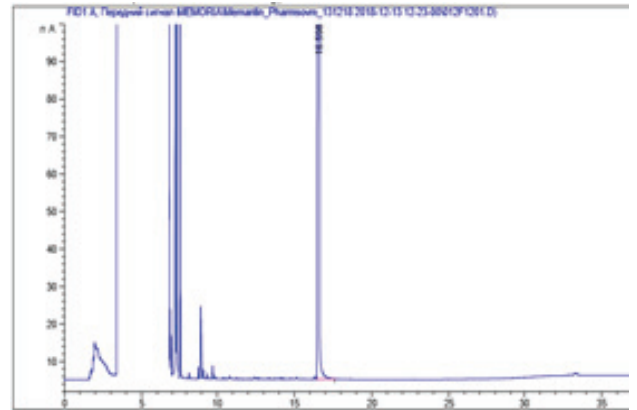


Рис. 3. Хроматограмма модельной смеси «мемантин+цитиколин», +60°C/80%, 7 суток

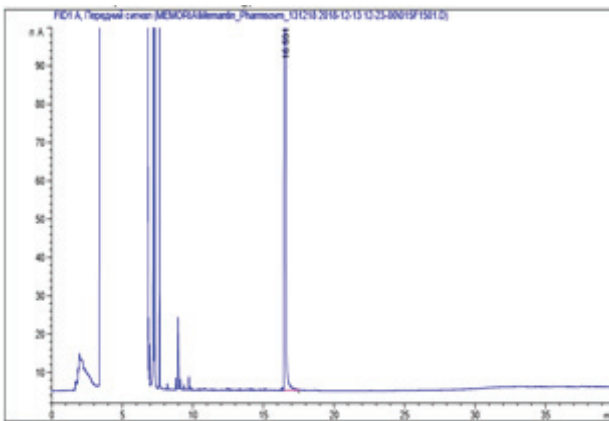


Рис. 4. Хроматограмма модельной смеси «мемантин+пленочная оболочка на основе ГПМЦ», +60°C/80%, 7 суток

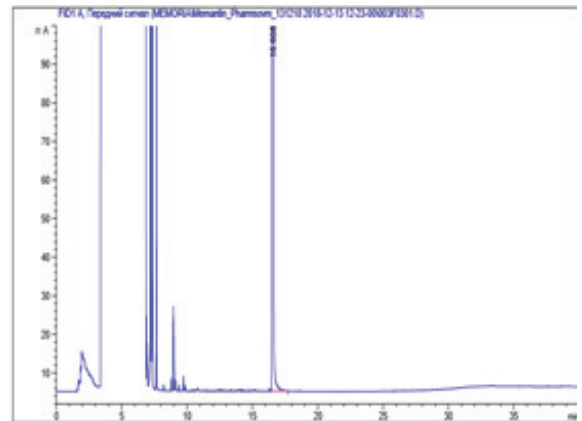


Рис. 5. Хроматограмма субстанции мемантина перед закладкой на совместимость

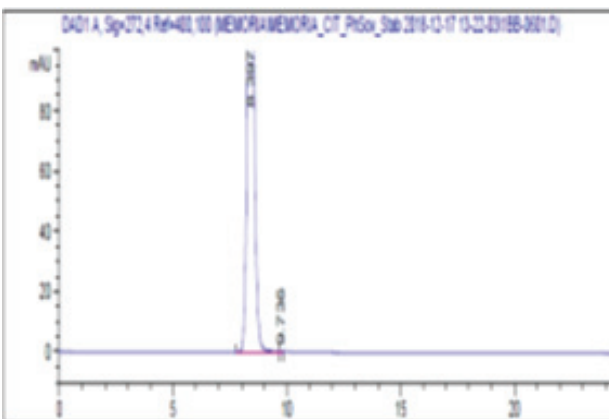


Рис. 6. Хроматограмма субстанции цитиколина перед закладкой на совместимость

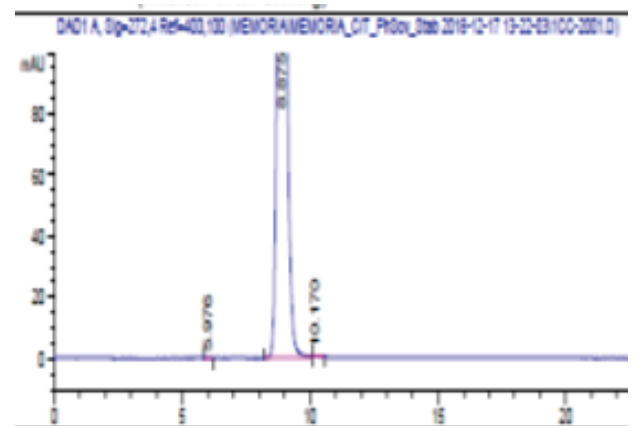


Рис. 7. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+МКЦ 101», +60°C/80%, 7 суток



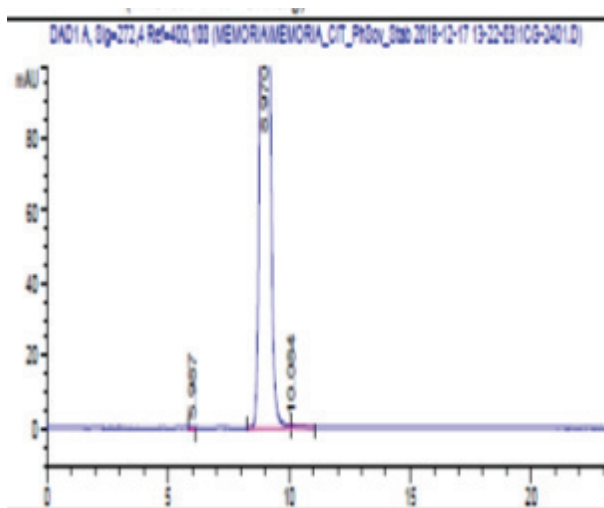


Рис. 8. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+кремния диоксид коллоидный», +60°C/80%, 7 суток

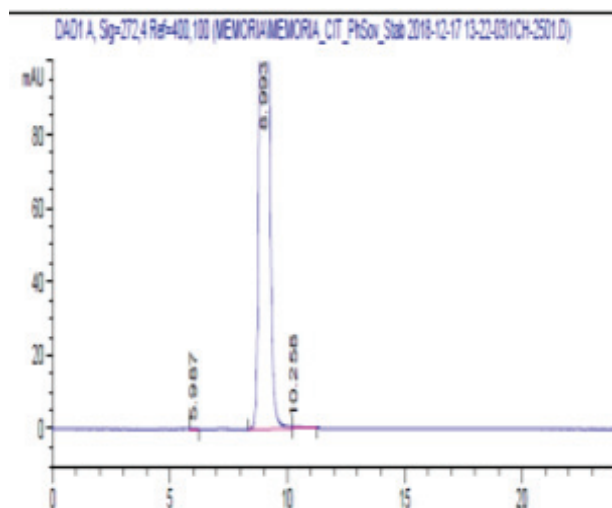


Рис. 9. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+магния стеарат», +60°C/80%, 7 суток

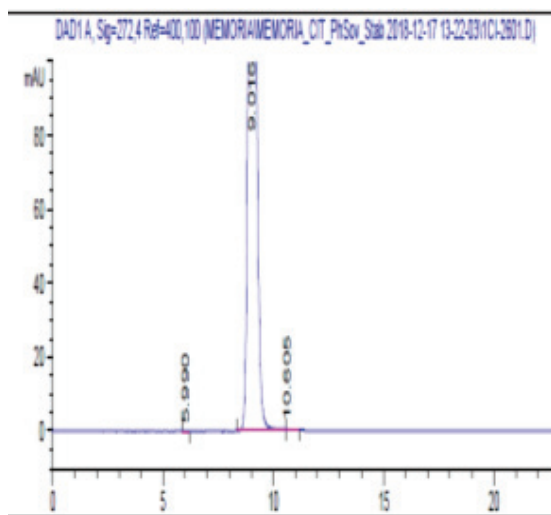


Рис. 10. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+ГПМЦ K100M (Methocel)», +60°C/80%, 7 суток

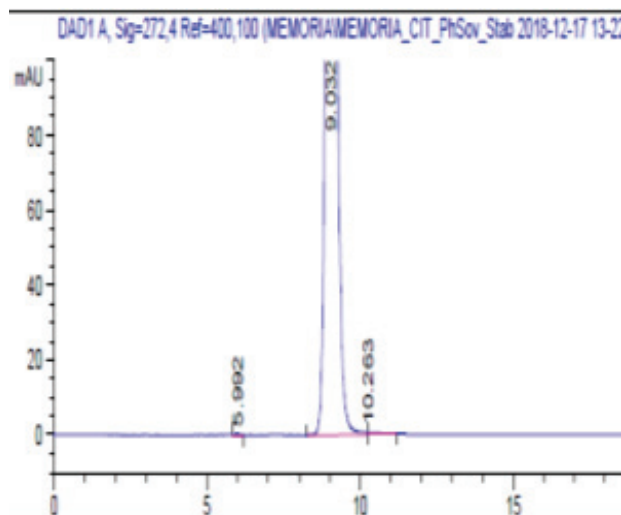


Рис. 11. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+пленочная оболочка на основе ПВХ», +60°C/80%, 7 суток

Таблица 4. Результаты исследования модельных образцов комбинированных таблеток цитиколина и мемантина

Показатель/Метод контроля	Результаты анализа образцов	
	0 точка	2 месяца
Описание	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе два слоя, внутренний - белого цвета	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе два слоя, внутренний - белого цвета
Посторонние примеси	Примеси цитиколина: моновалентной соли 5'-цитидиловой кислоты менее 0,1% Примеси мемантина: Примесь А – менее 0,05%; Примесь В – не обнаружена Примесь С – не обнаружена Примесь D – не обнаружена Примесь Н – не обнаружена; Любая неидентифицируемая примесь: 0,11% Сумма неидентифицируемых примесей – 0,16%	Примеси цитиколина: моновалентной соли 5'-цитидиловой кислоты менее 0,1% Примеси мемантина: Примесь А – менее 0,08%; Примесь В – не обнаружена Примесь С – не обнаружена Примесь D – не обнаружена Примесь Н – не обнаружена; Любая неидентифицируемая примесь: 0,11% Сумма неидентифицируемых примесей – 0,19%
Количественное определение	Цитиколина моновалентная соль 492,68 мг Мемантина 9,94 мг	Цитиколина моновалентная соль 490,71 мг Мемантина 9,91 мг

Таблица 5. Показатели фармакокинетики кроликов после однократного перорального введения препаратов

Значение	Показатели фармакокинетики мемантина				Показатели фармакокинетики цитиколина			
	Разработанный комбинированный лекарственный препарат		Акатинол Мемантин®		Разработанный комбинированный лекарственный препарат		Препарат Цераксон®	
	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч
Среднее	586,83	6,00	314,00	5,67	185,00	3,50	80,83	4,33
SD	219,36	1,26	186,83	0,82	74,00	1,76	25,67	1,51
Sx	89,55	0,52	76,27	0,33	30,21	0,72	10,48	0,61

Анализ результатов свидетельствует, что в присутствии таких компонентов плацебо как кремния диоксид и магния стеарат, наблюдался рост единичной неидентифицируемой примеси в пределах 0,25% для цитиколина. В целом, согласно полученным данным обе субстанции стабильны в стрессовых условиях хранения +60°C/80% и индифферентны по отношению к выбранным компонентам плацебо.

Результаты исследования модельных образцов таблеток в условиях ускоренного хранения (температура 40(±2)°C, относительная влажность воздуха 75%) представлены в таблице 4.

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что изменений внешних признаков образцов в процессе исследования не наблюдалось. Отмечалось незначительное увеличение примеси А мемантина и суммы неидентифицируемых примесей. Основываясь на результатах изучения стабильности готовой лекарственной формы, следует сделать вывод о потенциальной совместимости вспомогательных компонентов и фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевая соли.

Далее проведены фармакокинетические исследования разработанной лекарственной формы. В таблице 5 представлены фармакокинетические показатели кроликов после однократного перорального введения исследуемого препарата и препаратов-сравнения.

Анализ основных фармакокинетических данных мемантина показал, что значения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме крови, рассчитанные как среднее значение наибольших измеренных значений у каждого животного, статистически значимо отличались при сравнении значений, полученных для препарата Акатинол Мемантин® и для разработанного комбинированного лекарственного препарата. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации для препарата Акатинол Мемантин® составило 5,67±0,33 ч, для разработанного комбинированного лекарственного препарата – 6,00±0,52 ч. Коэффициенты вариации данного параметра для препаратов не превысили 35%. Для параметра  $T_{max}$  статистически значимые отличия для изучаемых препаратов не установлены. Относительная биодоступность мемантина из разработанного лекарственного препарата в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин® составила 114,0±10,7%.

Среднее значение времени достижения максимальной концентрации для препарата Цераксон® составило 4,33±0,61, для разработанного комбинированного лекарственного препарата – 3,50±0,72. Коэффициенты вариации данного параметра составили 32% и 46% для препарата Цераксон® и разработанного комбинированного лекарственного препарата, соответственно. Относительная биодоступность цитиколина из разработанного комбинированного лекарственного препарата в сравнении с препаратом Цераксон® составила 127,5±24,2%.

Таким образом, в рамках фармацевтической разработки обоснована фармакологическая и клиническая целесообразность разработки двухкомпонентного лекарственного препарата мемантин/цитиколин, предусматривающего два способа высвобождения: мемантин – немедленное, цитиколин – пролонгированное. Высвобождение мемантина предполагается модифицировать за счет ускорения путем включения в оболочку, а для цитиколина посредством равномерного замедления путем включения в ядро. Экспериментально выявлена совместимость фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорид и цитиколина мононатриевая соли между собой и планируемыми к использованию в составе таблеток вспомогательными веществами. При этом, результаты фармакокинетических исследований показали, что относительная биодоступность мемантина и цитиколина составляет 114,0±10,7% и 127,5±24,2% соответственно в сравнении с референсными препаратами.

#### ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Деменция (who.int)
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. Медицинский совет. 2019; 6: 27-33.
- Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Алексеева Т.М., Поспелова М.Л., Лепёхина А.С. Нейрореабилитация при когнитивных нарушениях у пациентов с нейрохирургической патологией головного мозга. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 5-13. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-5-13.
- Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020.
- Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019; 9: 8-13.
- Титова Н. В. Мемантин: от оригинального препарата к дженерикам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10):136-143. doi.org/10.17116/jnevro2017117101136-143
- Gareri P., Cotroneo A. M., Orsitto G., Putignano S. The CITIMEM study: A pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia. Arch Gerontol Geriatr. Jul-Aug 2020;89:104073.
- Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products 2-nd revision (2017) EMA/CHMP/158268/2017 <https://www.ema.europa.eu>
- ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development <https://www.ema.europa.eu>
- Kim J.-Y., Kim D.-W., Kuk Y.-M., Park C.-W., Rhee Y.-S.,

Oh T.-O., Weon K.-Y., Park E.-S. Investigation of an active film coating to prepare new fixed-dose combination tablets for

treatment of diabetes. International Journal of Pharmaceutics. 2012;(427):201–208. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.01.057.

#### SUMMARY

### PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TABLETS WITH MODIFIED RELEASE OF CYTICOLINE AND MEMANTINE

<sup>1,2</sup>Salakhmetdinov D., <sup>3</sup>Sysuev B.

<sup>1</sup>NovaMedica Innotech, Moscow; <sup>2</sup>Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia; <sup>3</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

According to the WHO data, over 35 million people in the world suffer from severe forms of cognitive impairment. Due to the insufficient effectiveness of separate therapy for amyloid or vascular pathologies, an opinion is expressed about the prospects of combined pharmacotherapy of cognitive impairments.

The aim of the study was the pharmaceutical development of the combined tablet dosage form formulation with modified release of citicoline and memantine for the treatment of cognitive impairments.

Information bases (eLibrary, PubMed) were used, content analysis on State Register of Medicinal Remedies database (grls.rosminzdrav.ru). The compatibility assessment was carried out by stress experiments method in combination with chromatographic analysis. Comparative pharmacokinetic studies were carried out on rabbits.

The justification of the pharmacological and clinical feasibility of the proposed fixed dose combination has been carried

out, the objective advantage of which is the potentiation of the pharmacotherapeutic action due to the unidirectional effect of memantine and citicoline, and the expected effect is to improve cognition, functioning and behavior and / or slow down their deterioration. The use of the combination will allow achieving ease of treatment, reducing costs, and, accordingly, compliance. The choice of the optimal dosage form for the developed combination was carried out: a tablet containing two release methods: memantine – immediate release, citicoline – prolonged release. The compatibility of the pharmaceutical substances memantine hydrochloride and citicoline monosodium salt with each other and the excipients planned for use in the formulation has been experimentally revealed. Comparative pharmacokinetic studies of the developed combined drug have been carried out.

**Keywords:** memantine, citicoline, tablets, modified release, compatibility.

#### РЕЗЮМЕ

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА

<sup>1,2</sup>Салахетдинов Д.Х., <sup>3</sup>Сысуев Б.Б.

<sup>1</sup>НоваяМедика Иннотех, Москва; <sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия

По данным ВОЗ, свыше 35 млн населения мира страдает выраженными формами когнитивных нарушений. В связи с недостаточной эффективностью отдельной терапии амилоидной либо сосудистой патологий, высказывается мнение о перспективности комбинированной фармакотерапии когнитивных нарушений.

Цель исследования – фармацевтическая разработка состава комбинированной таблетированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением цитиколина и мемантина для лечения когнитивных нарушений.

В работе использованы информационные базы (eLIBRARY, PubMed), контент-анализ Государственного реестра лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru). Оценка совместимости проводилась методами стрессовых экспериментов в сопровождении хроматографического анализа. Сравнительные фармакокинетические исследования проводили на кроликах.

Проведено обоснование фармакологической и клини-

ческой целесообразности предложенной фиксированной комбинации, объективным преимуществом которой является потенцирование фармакотерапевтического действия за счет однонаправленного эффекта мемантина и цитиколина, а ожидаемый эффект заключается в улучшении познания, функционирования и поведения и/или замедлении их ухудшения. Применение комбинации позволит достичь удобства использования, снижения затрат, и соответственно, комплаенса. Проведен выбор оптимальной лекарственной формы для разрабатываемой комбинации: таблетка, содержащая два способа высвобождения: мемантин – немедленное, цитиколин – пролонгированное. Экспериментально выявлена совместимость фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли между собой и планируемыми к использованию в составе таблеток вспомогательными веществами. Проведены сравнительные фармакокинетические исследования разработанного комбинированного лекарственного препарата.

## რეზიუმე

ტაბლეტების ფარმაცევტული შემუშავება ციტოქოლინის და მემანტინის მოდიფიცირებული გამოთავისუფლებით

<sup>1,2</sup>დ.სალახეტდინოვი, <sup>3</sup>ბ.სისუევი

<sup>1</sup>ნოვამედიკა ინოტექი, მოსკოვი; <sup>2</sup>პიატიგორსკის სამედიცინო-ფარმაცევტული ინსტიტუტი; <sup>3</sup>მოსკოვის ი.სენენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

ჯანმო-ს მონაცემების მიხედვით, მსოფლიოში 35 მილიონ ადამიანზე მეტს აწუხებს კოგნიტური დარღვევების სხვადასხვა ფორმა. ამილოიდური, ან სისხლძარღვოვანი პათოლოგიის ეფექტური მკურნალობის არასაკმარისობის გამო, არსებობს მოსაზრება კოგნიტური დარღვევების კომბინირებული ფარმაცოთერაპიის პერსპექტივობის შესახებ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოგნიტური დარღვევების სამკურნალო საშუალებების ტაბლეტური ფორმის შემადგენლობის შემუშავება ციტოქოლინის და მემანტინის მოდიფიცირებული გამოთავისუფლებით.

კვლევაში გამოყენებულია საინფორმაციო ბაზები (eLIBRARY, PubMed), სამკურნალო საშუალებების სახელმწიფო რეგისტრის კონტენტ-ანალიზი (grls.ros-

minzdrav.ru). თავსებადობის შეფასება ხორციელდებოდა სტრესული ექსპერიმენტების მეთოდებით ქრომატოგრაფიული ანალიზის თანხლებით. შედარებითი ფარმაცოთერაპიული კვლევები ჩატარდა ბოცვერებზე. დასაბუთებულია შემოთავაზებული ფიქსირებული კომბინაციის ფარმაცოთერაპიული და კლინიკური მიზანშეწონილობა, რომლის ობიექტურ უპირატესობას წარმოადგენს ფარმაცოთერაპიული მოქმედების პოტენცირება მემანტინის და ციტოქოლინის ერთმხრივ მიმართული მოქმედების ხარჯზე; მოსალოდნელი ეფექტი კი გამოიხატება შემეცნების გაუმჯობესებაში, ქცევის და ფუნქციონირების გაუმჯობესების შედეგებაში.

კომბინაციის გამოყენება იძლევა საშუალებას, რომ მისი გამოყენება იყოს უფრო მოსახერხებელი, შემცირდეს ხარჯები და, შესაბამისად, კომპლაენსი.

შემუშავებული კომბინაციისათვის შერჩეულია ოპტიმალური სამკურნალო საშუალებები - ტაბლეტი, რომელიც შეიცავს გამოთავისუფლების ორ მექანიზმს: მემანტინისა - დაუყოვნებლად, ციტოქოლინისა - პროლონგირებულად.

ექსპერიმენტულად გამოვლენილია მემანტინის პიდროქლორიდის და ციტოქოლინის მონონატრიუმის ფარმაცევტული სუბსტანციების თავსებადობა ერთმანეთთან და ტაბლეტის შემადგენლობაში დაგეგმილ სხვა დამხმარე ნივთიერებებთან. ჩატარებულია შემუშავებული კომბინირებული სამკურნალო პრეპარატის შედარებითი ფარმაცოთერაპიული კვლევა.

## ANALYSIS OF THE PROPERTIES OF NEW PAM AMPA RECEPTORS BASED ON 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE FRAME

Brkich G., Pyatigorskaya N.

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

A significant amount of data has been accumulated on the pharmacology and mechanism of action of glutamate receptors, which are widely represented in the central nervous system (CNS) of animals and humans. AMPA receptors are ionotropic and, along with receptors of other subtypes, take part in glutamate-mediated transmission of excitatory signals [1,2].

Several subunits (GluRA1-GluRA4) are distinguished in the structure of the AMPA receptor, which exhibit different sensitivity to receptor ligands. Modulators of AMPA receptors exhibiting pharmacological activity were studied: derivatives of pyrrolidinones, benzothiadiazine dioxides, benzylpiperidines and biarylpropylsulfonamides.

Dysregulation of the glutamatergic system can cause mental and neurodegenerative diseases. Regulation of this system can improve performance and activate recovery processes in the damaged brain. Recently, attention has been drawn to compounds of different chemical structures capable of modulating the function of AMPA receptors [1-3].

AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate) – receptors involved in chemical excitatory neurotransmission are transmembrane proteins consisting of tetramers. These re-

ceptors are expressed throughout the CNS, but are more abundant in the hippocampus and cerebellum [3].

The increase in the prevalence of cognitive disorders is due to both an increase in the duration and quality of life of the population, and an increasing frequency of the occurrence of Alzheimer's disease, a genetically determined disease, manifested by a progressive decrease in memory and other cognitive functions - praxis, gnosis, speech, intelligence, due to the gradual death of neurons in the cerebral hemispheres the brain [1,2].

The high prevalence of cognitive disorders dictates the need for their early detection with subsequent prescription of treatment - preferably one that would have an impact on the progression of the disease. The optimal is the simultaneous use of medicinal and non-medicinal methods of therapy.

The drug effects primarily include pathogenetic treatment - elimination of the cause of the disease and basic symptomatic therapy with the use of drugs, the effectiveness of which has been proven in multiple randomized, double-blind, placebo-controlled studies and which are recommended by the medical community as the main option for symptomatic treatment.