

составляет 1,69056. Таким образом, исследование показывает совпадение спектра диклофенака в мягкой лекарственной форме и препарате на его основе.

### **ВЫВОДЫ**

Проведен качественный анализ изготовленной мягкой лекарственной формы диклофенака спектрофотометрическим методом. Исследования показывают, что мягкая лекарственная форма соответствует качественному анализу.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Злобина И.А. Современные методы оценки качества жизни у больных остеоартрозом и остеопорозом // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2015. - №1. - С 1.
2. Смирнова Е. С., Шерстюк Р. А., Молдавер Б. Л. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения // Ремедиум. - 2011. - №10. - С 1.

### **Сведения об авторах**

А.Х. Ахметзянова – студент

А.А. Орлова – студент

О.А. Мельникова - доктор фармацевтических наук, доцент

### **Information about the authors**

A.Kh. Akhmetzyanova – student

A.A. Orlova – student

O.A. Melnikova – Doctor of Science (Pharmacy), associate professor

УДК:615.065

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ МАГНИЯ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРОЧНОСТИ ГРУДНОЙ АОРТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Виктор Михайлович Бахтин<sup>1</sup>, Надежда Владимировна Изможерова<sup>2</sup>, Дмитрий Викторович Зайцев<sup>3</sup>

<sup>1-2</sup> ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «УГГУ», Россия, Екатеринбург

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Россия, Екатеринбург

<sup>1</sup>Vakhtin.v95@mail.ru

### **Аннотация**

**Введение.** Применение фторхинолонов связано с риском поражения аорты. Для поддержания целостности аорты необходимы ионы Mg<sup>2+</sup>. **Цель исследования** – выявить взаимосвязь прочности аорты лабораторных кроликов и сывороточного уровня магния в условиях действия фторхинолонов. **Материал и методы.** 20 кроликов рандомизированы в 3 группы: 1 – контроль, 2 – ципрофлоксацин 150 мг/кг, 3 – левофлоксацин 150 мг/кг. Препараты вводились перорально 14 суток. Определялись сывороточное содержание магния и

параметры прочности образца грудной аорты. **Результаты.** Левофлоксацин снизил работу разрыва образца аорты. Фторхинолоны не изменяли сывороточный уровень  $Mg^{2+}$ . Зависимость концентрации магния и прочности аорты обнаружена только в контрольной группе. **Обсуждение.** Вероятно, под действием фторхинолонов магний перераспределяется из тканей в кровь, что способствует повреждению аорты. **Выводы.** Левофлоксацин снижает прочность грудной аорты. Фторхинолоны не изменяют сывороточный уровень магния, но, вероятно, перераспределяют  $Mg^{2+}$  из тканей в кровь. **Ключевые слова:** магний, фторхинолоны, аорта, левофлоксацин, ципрофлоксацин.

## SERUM MAGNESIUM AND THORACIC AORTA STRENGTH RELATIONSHIP IN LABORATORY RABBITS UNDER FLUOROQUINOLONES EXPOSURE

Viktor M. Bakhtin<sup>1</sup>, Nadezhda V. Izmozherova<sup>2</sup>, Dmitry V. Zaytsev<sup>3</sup>

<sup>1-2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Ural State Mining University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

<sup>1</sup> Bakhtin.v95@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** Fluoroquinolones use is associated with aorta damage risk. Aorta integrity requires  $Mg^{2+}$  ions. **The aim of the study** - to reveal relationship between aorta strength and serum magnesium in laboratory rabbits under fluoroquinolones exposure. **Materials and methods.** 20 rabbits were randomized into 3 groups: 1 (control), 2 (ciprofloxacin 150 mg/kg), 3 (levofloxacin 150 mg/kg). The drugs were administered orally for 14 days. Serum magnesium and thoracic aorta strength parameters were determined. **Results.** Levofloxacin reduced aortic tearing work. Fluoroquinolones did not alter serum  $Mg^{2+}$ . Dependence of magnesium concentration and aortic strength was found only in the control group. **Discussion.** There is high probability that under fluoroquinolones action, magnesium is redistributed from tissues into the blood, which contributes to aorta damage. **Conclusions.** Levofloxacin reduces the thoracic aorta strength. Fluoroquinolones do not alter serum magnesium levels, but likely redistribute  $Mg^{2+}$  from tissues to the blood.

**Keywords:** magnesium, fluoroquinolones, aorta, levofloxacin, ciprofloxacin.

### ВВЕДЕНИЕ

Применение фторхинолонов ограничивается риском развития тяжёлых нежелательных реакций, среди которых выделяют поражение аорты [1]. В поддержании нормальной структуры и функционирования соединительной ткани существенную роль играют ионы  $Mg^{2+}$ . Дефицит магния стимулирует матриксные металлопротеиназы и повышает разрушение внеклеточного матрикса [2]. Ионы магния стабилизируют клеточные интегрины, способствуя адгезии клеток на волокнах [3].

Фторхинолоны образуют комплексные соединения с ионами  $Mg^{2+}$ , способствуя их дефициту и снижая их доступность для белков [4, 5]. Для

повышения безопасности терапии фторхинолонами требуется экспериментальное изучение роли дефицита магния в механизме повреждения аорты.

**Цель исследования** – выявить взаимосвязь прочности аорты лабораторных кроликов и сывороточного уровня магния в условиях действия фторхинолонов.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на 20 кроликах породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев. Животные рандомизированы в 3 группы:

группа 1: 6 животных, получавших только раствор-носитель;

группа 2: 7 животных, получавших ципрофлоксацин 150 мг/кг/сутки в растворе-носителе;

группа 3: 7 животных, получавших левофлоксацин 150 мг/кг/сутки в растворе-носителе.

Препараты вводились перорально на протяжении 14 суток. На 15 день эксперимента из краевой ушной вены забиралось 2 мл крови. Сыворотка отделялась путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут.

После забора крови на 15 день эксперимента животные вводились в глубокий наркоз (ксилазин 2 мг/кг + золазепам 5 мг/кг + тилетамин 5 мг/кг внутривенно) и подвергались эвтаназии (лидокаин 100 мг/кг внутривенно). Вскрывалась брюшная полость и грудная клетка. Выделялся образец нисходящей части грудной аорты на протяжении 5-6 см, который далее подвергался испытанию на одноосное растяжение с помощью разрывной машины Shimadzu AG-X 50kN (Shimadzu, Япония). Стартовая длина образца между захватами была 30 мм, скорость деформации – 1 мм/мин. Определялись предел прочности ( $F_{max}$ , максимальная сила, выдерживаемая образцом без разрушения), максимальная деформация ( $\Delta l_{max}$ , удлинение образца при достижении предела прочности), модуль упругости ( $E$ , коэффициент наклона кривой зависимости силы от удлинения) и работа разрыва ( $A$ , площадь под кривой).

Содержание магния в сыворотке определялось фотоколориметрически с помощью набора реагентов для ручного анализа «Магний-Ново» (Вектор-Бест, Россия) на спектрофотометре СФ-56 (ЛОМО, Россия).

Обработка данных выполнена в Statistica 13.0. С учётом нормальности распределения величины представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm s$ ). Сравнение значений признака по трём группам выполнено с помощью дисперсионного анализа. Сравнения с контрольной группой проводились по критерию Даннета. Корреляции рассчитаны по критерию Пирсона. Для анализа различия влияния сывороточного содержания магния на параметры прочности в зависимости от применяемого фторхинолона был применён ковариационный анализ. Критический уровень значимости  $p = 0,050$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Параметры прочности аорты кроликов и сывороточный уровень магния представлен в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика прочности аорты и сывороточного содержания магния

Параметр	Группа 1 N=6	Группа 2 N=7	Группа 3 N=7	p	p (1 – 2)	p (1 – 3)
F <sub>max</sub> , Н	5,4 ± 3,1	3,9 ± 1,3	2,8 ± 1,3	0,093	0,309	0,057
Δl <sub>max</sub> , %	65,0 ± 13,4	65,6 ± 23,2	46,0 ± 13,8	0,093	0,996	0,121
E, МПа	14,9 ± 13,7	9,6 ± 3,6	10,2 ± 6,3	0,501	0,445	0,521
A, мДж	46,6 ± 17,4	39,6 ± 15,6	21,1 ± 10,2	<b>0,015*</b>	0,597	<b>0,011**</b>
Mg <sup>2+</sup> , моль/л	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,336	0,278	0,324

Примечание: \*Значимое различие трёх групп значимо (дисперсионный анализ);  
\*\*Значимое различие с контрольной группой (критерий Даннета)

Обнаружено статистически значимое снижение работы разрыва аорты кроликов, получавших левофлоксацин. Наблюдалось некоторое уменьшение предела прочности аорты животных этой же группы, не достигшее значимости.

Корреляции параметров прочности аорты с сывороточным содержанием магния приведены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляции параметров прочности аорты с содержанием магния в сыворотке

Параметр прочности аорты	Все животные N = 20	Группа 1 N = 6	Группа 2 N = 7	Группа 3 N = 7
F <sub>max</sub> , Н	<b>R = 0,637</b> <b>p = 0,006*</b>	<b>R = 0,985</b> <b>p = 0,015*</b>	R = 0,470 p = 0,347	R = -0,309 p = 0,499
Δl <sub>max</sub> , %	R = 0,134 p = 0,607	R = -0,136 p = 0,864	R = 0,428 p = 0,397	R = -0,109 p = 0,816
E, МПа	<b>R = 0,603</b> <b>p = 0,010*</b>	<b>R = 0,988</b> <b>p = 0,012*</b>	R = 0,301 p = 0,562	R = -0,343 p = 0,451
A, мДж	<b>R = 0,562</b> <b>p = 0,019*</b>	R = 0,940 p = 0,060	<b>R = 0,926</b> <b>p = 0,008*</b>	R = -0,285 p = 0,543

Примечание: \*Значимые корреляции

Обнаружены тесные корреляции сывороточной концентрации магния с пределом прочности и модулем упругости в контрольной группе, а также с работой разрыва аорты у животных, получавших ципрофлоксацин. В группе 3 значимых ассоциаций не было выявлено.

Ковариационный анализ выявил значимое воздействие фторхинолонов ( $p = 0,013$ ) и сывороточного уровня магния ( $p = 0,035$ ), а также взаимодействия обоих предикторов ( $p = 0,006$ ) на предел прочности аорты. В целом модель хорошо объясняла наблюдаемые данные ( $R^2 = 0,823$ ) и была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Максимальная деформация аорты не зависела от использования фторхинолона ( $p = 0,762$ ), уровня магния ( $p = 0,739$ ), предикторы не взаимодействовали ( $p = 0,576$ ). Модель плохо согласовывалась с данными ( $R^2 = 0,371$ ) и была незначима ( $p = 0,333$ ).

Модуль упругости аорты зависел только от использования фторхинолона ( $p = 0,011$ ) и не детерминировался концентрацией магния ( $p = 0,099$ ), однако оба предиктора взаимодействовали ( $p = 0,006$ ). Модель объясняла значительную долю данных и была значима ( $R^2 = 0,770$ ,  $p = 0,003$ ).

Работа разрыва аорты определялась в большей степени сывороточным содержанием магния ( $p = 0,036$ ), чем применением фторхинолонов ( $p = 0,165$ ), имелась некоторая тенденция ко взаимодействию факторов между собой ( $p = 0,071$ ). Модель хорошо согласовывалась с данными ( $R^2 = 0,818$ ,  $p < 0,001$ ).

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Применение левофлоксацина ассоциировано со снижением параметров прочности аорты. Результат согласуется с анализом данных базы FAERS, где было показано, что наиболее часто поражение аорты возникает на фоне терапии левофлоксацином [6].

Примечательно обнаружение тесной ассоциации между сывороточным содержанием магния и параметрами прочности аорты животных контрольной группы. Это наблюдение хорошо согласуется с известной ролью магния в функционировании соединительной ткани [2, 3].

Сывороточное содержание магния у кроликов значимо не изменялось, что объясняется существованием механизмов поддержания концентрации магния в крови в определённом диапазоне, однако уровень  $Mg^{2+}$  в сыворотке не может служить отражением его содержания в тканях [7].

Между тем ковариационный анализ показал различный характер зависимости прочности аорты от сывороточной концентрации магния в трёх исследованных группах. В контрольной группе наблюдалась прямая ассоциация предела прочности аорты с уровнем  $Mg^{2+}$ , у получавших ципрофлоксацин животных она не выявлена, а у получавших левофлоксацин имелась тенденция к обратной зависимости. Вероятно, под действием фторхинолонов магний перераспределяется из тканей в кровь, что проявляется его нормальным сывороточным уровнем, но способствует повреждению соединительнотканых структур, в т. ч. и стенки аорты.

### **ВЫВОДЫ**

1. Применение левофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 суток ассоциировано со снижением механической прочности грудной аорты лабораторных кроликов.

2. Использование ципрофлоксацина и левофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 суток не приводит к значимому изменению сывороточного уровня магния.

3. Применение фторхинолонов приводит к потере зависимости параметров прочности аорты от сывороточного уровня магния, что может говорить о перераспределении ионов  $Mg^{2+}$  из тканей в кровь.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Поражение аорты при терапии фторхинолонами / Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М. и др. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т 9. – № 2. – С. 69-74.
2. Rabkin S. W. The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2017; 147: 239–65.
3. Magnesium Activates Microsecond Dynamics to Regulate Integrin-Collagen Recognition / Nunes A. M., Minetti C. A. S. A., Remeta D. P. et al. // *Structure.* – 2018; 26(8): 1080-1090.e5.
4. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats / Förster C., Kociok K., Shakibaei M. et al. // *Arch Toxicol.* – 1996; 70(5): 261–70.
5. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии / Громова О. А., Торшин И. Ю., Моисеев В. С. и др. // *Терапия.* – 2017. – № 1. – С. 135–143.
6. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system / Meng L., Huang J., Jia Y. et al. // *Int J Clin Pract.* – 2019; 73(5): e13331.
7. О диагностике дефицита магния. Часть 1 / Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю. и др. // *Архивъ внутренней медицины.* – 2014. – Т. 16. – № 2. – С. 5-10.

## **Сведения об авторах**

В.М. Бахтин – аспирант

Н.В. Изможерова – д.м.н., доцент

Д.В. Зайцев – д.ф.-м.н., профессор

## **Information about the authors**

V.M. Bakhtin – Postgraduate student

N.V. Izmozherova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

D.V. Zaytsev – Doctor of Physico-Mathematical Sciences, Professor

УДК: 614.27

## **АНАЛИЗ ПОСТАВЩИКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ТОВАРОВ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА**

Елена Валерьевна Бессонова<sup>1</sup>, Татьяна Ивановна Строева<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Фармацевтический филиал ГБПОУ «Свердловский областной медицинский колледж», Екатеринбург, Россия