

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. An adamantyl amino acid containing gramicidin S analogue with broad spectrum antibacterial activity and reduced hemolytic activity / Varsha V Kapoorchian, Annemiek D Knijnenburg, Miquel Niamat [et al.] – Текст: электронный // Chemistry - A European Journal. – 2010. – V. 16 (40). – P. 12174 – 12181. – URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201001686> (дата обращения: 25.03.22).
2. Ивлева Е. А. Синтез функциональных производных адамантана на основе N-[(адамантан-1-ил)алкил]ацетамидов / Е. А. Ивлева, И. М. Ткаченко, Ю. Н. Климочкин. – Текст: непосредственный // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, вып. 11. – С. 1567 - 1573.
3. Климочкин Ю. Н. Антивирусные свойства каркасных соединений. Новые перспективы / Ю. Н. Климочкин, В. А. Ширяев, М. В. Леонова. – Текст: непосредственный // Известия Академии наук. Сер. Химическая. – 2015. - № 7. – С. 1473 - 1496.
4. Ламуре Г. Использование структуры адамантана в медицинской химии / Г. Ламуре, Г. Артавиа. – Текст: непосредственный // Текущая медицинская химия. – 2010. – Т. 17, вып. 26. – С. 2967 - 2978.
5. Настройка гидрофобности высококатионных тетрадекамерных аналогов грамицидина S с использованием адамантановых аминокислот / А. Д. Книйненбург, В. В. Капоерчан, Э. Спалбург, А. Дж. де Нилинг [и др.]. – Текст: электронный // Биоорганическая и медицинская химия. – 2010. - № 18 (23). – С. 8403-8409. – URL: https://www.researchgate.net/publication/47448900_Tuning_hydrophobicity_of_highly_cationic_tetradecameric_Gramicidin_S_analogues_using_adamantane_amino_acids (дата обращения: 25.03.22)

Сведения об авторах

И.П. Баладжанц* - студент

Н.А. Танкабемян – кандидат химических наук, доцент

А.К. Брель – доктор химических наук, профессор

В.М. Мохов – доктор химических наук, доцент

Information about the authors

I.P. Balajants* - student

N.A. Tankabekyan – Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor

A.K. Brel - Doctor of Sciences (Chemistry), Professor

V.M. Mokhov - Doctor of Sciences (Chemistry), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

ira.baladjanc@mail.ru

УДК 615.065

ВЛИЯНИЕ ОРОТАТА МАГНИЯ НА ПРОЧНОСТЬ ГРУДНОЙ АОРТЫ
ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕВОФЛОКСАЦИН

Виктор Михайлович Бахтин, Надежда Владимировна Изможерова

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Применение фторхинолонов ассоциируется с поражением аорты, вероятный механизм развития которого – нарушение обмена магния. **Цель исследования** – установить влияние магния на прочность грудной аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин. **Материал и методы.** 30 кроликов разделены на 3 группы: 10 – контроль, 10 получали левофлоксацин 150 мг/кг/сутки перорально, 10 получали левофлоксацин 150 мг/кг/сутки и магния оротат 140 мг/кг/сутки перорально. Препараты вводились в течение 14 суток, после чего кролики выводились из эксперимента. При аутопсии выделялся образец грудной аорты, который далее подвергался механическому испытанию на одноосное растяжение. **Результаты.** У кроликов, получавших комбинацию левофлоксацина с магния оротатом, предел прочности аорты был выше в среднем в 1,6 раза в сравнении с животными, получавшими только левофлоксацин ($7,8 \pm 3,2$ Н и $4,8 \pm 1,7$ Н соответственно, $p = 0,041$). Упругое поведение образцов грудной аорты наблюдалось у 8 из 10 контрольных животных, у 8 из 10 получавших левофлоксацин + магния оротат и у 3 из 10 получавших только левофлоксацин ($\chi^2 = 7,18$, 2 с.с., $p = 0,028$). **Выводы.** Применение магния оротата в дозе 140 мг/кг/сутки позволяет предотвратить снижение предела прочности грудной аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сутки.

Ключевые слова: фторхинолоны, левофлоксацин, аорта, механическое испытание, прочность, магний.

MAGNESIUM OROTATE INFLUENCE ON RABBITS RECEIVING LEVOFLOXACIN THORACIC AORTA STRENGTH

Viktor M. Bakhtin, Nadezhda V. Izmozherova
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Fluoroquinolones use is reported to associate with aorta lesion. The most possible mechanism of the aorta lesion is magnesium metabolism disorder. **The purpose of the study is** to evaluate magnesium supplementation influence on thoracic aorta strength in levofloxacin treated rabbits. **Material and methods.** 30 rabbits were divided into 3 groups: 10 were controls, 10 received levofloxacin 150 mg/kg/day orally, 10 received levofloxacin 150 mg/kg/day and magnesium orotate 140 mg/kg/day orally. The medication continued for 14 days, then animals were withdrawn out of the experiment. Thoracic aorta samples were obtained at autopsy and subjected to mechanical test for uniaxial tension. **Results.** Aorta tensile strength in rabbits of the levofloxacin and magnesium orotate treatment group was significantly 1,6 times higher than in rabbits of the levofloxacin only group (7.8 ± 3.2 N and 4.8 ± 1.7 N, respectively, $p = 0.041$). Aorta demonstrated elastic behavior in 8

of 10 control animals, in 8 of 10 in levofloxacin and magnesium orotate group and in 3 of 10 levofloxacin only group ($\chi^2 = 7.18$, 2 df, $p = 0.028$). **Conclusions.** Magnesium orotate 140 mg/kg/day allows to prevent thoracic aorta tensile strength decreasing in levofloxacin 150 mg/kg/day treated rabbits.

Keywords: fluoroquinolones, levofloxacin, aorta, tensile test, strength, magnesium.

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны – антибактериальные средства широкого спектра действия с удобными фармакокинетическими параметрами, использующиеся в клинике с 80-х гг. XX в. [1]. Применение данных препаратов ограничивается риском возникновения тяжёлых нежелательных реакций. В 2018 г. FDA опубликовало предупреждение о возможности развития повреждений аорты на фоне применения фторхинолонов и необходимости ограничения их использования [2]. Между тем, в условиях растущей антибиотикорезистентности фторхинолоны рассматриваются как препараты резерва при лечении инфекций дыхательных путей, мочевыводящей системы и др.

Класс-специфическая способность фторхинолонов – образование прочных комплексных соединений с ионами Mg^{2+} [3,4]. Вероятно, данные препараты нарушают обмен магния в тканях и вызывают связанные токсические реакции. Показано, что данное явление лежит в основе повреждения соединительнотканых структур, таких как сухожилия [3] и хрящи [4]. Вероятно, данный механизм также имеет значение и в поражении аорты. Актуально изучение токсических свойств левофлоксацина, применение которого ассоциируется с наиболее высоким риском поражения аорты по данным литературы [5].

Цель исследования – установить влияние магния на прочность грудной аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 лабораторных кроликах обоих полов в возрасте 5 месяцев, рандомизированных в 3 группы по 10 кроликов (5 самцов + 5 самок):

- 1 – контрольные животные, получавшие водный раствор-носитель внутрь (гидроксипропилметилцеллюлоза 1% + сахароза 10%);
- 2 – животные, получавшие левофлоксацин 150 мг/кг/сутки;
- 3 – животные, получавшие левофлоксацин 150 мг/кг/сутки и магния оротат 140 мг/кг/сутки с интервалом в 2 часа.

Препараты вводились на протяжении 14 суток, после чего в условиях комбинированного внутривенного наркоза (тилетамин 4 мг/кг + золазепам 4 мг/кг + ксилазин 1,6 мг/кг) животные выводились из эксперимента путём внутривенного введения 2 мл лидокаина 100 мг/мл. Далее в ходе аутопсии у животных выделялась грудная аорта на протяжении 6-7 см, полученный образец немедленно помещался в натрия хлорид 0,9% и в этот же день подвергался механическому испытанию на одноосное растяжение. Исследование проводилось на разрывной машине Shimadzu AG-X 50kN (Shimadzu, Япония). В ходе испытания строились деформационные кривые

зависимости силы, прикладываемой к образцу, от его относительного удлинения. По графикам определялись следующие параметры:

1. предел прочности (F_{\max} , Н) – максимальная нагрузка, выдерживаемая образцом без разрушения;

2. максимальная деформация (ΔL , %) – относительное удлинение при достижении образцом предела прочности;

3. модуль упругости (Е, МПа) – характеристика жёсткости ткани, определяемая по коэффициенту наклона касательной к деформационной кривой на участке нагружения образца);

4. работа разрушения (А, мДж) – работа, которую необходимо совершить для полного разрушения аорты, рассчитывалась как площадь под деформационной кривой от начала нагружения до точки разрушения образца.

Характер поведения аорты оценивался по форме деформационной кривой. Линейное нарастание силы по мере растяжения с резким её снижением в момент разрушения говорило об упругом характере деформации. Плавное снижение силы при разрушении, её ступенчатый нелинейный рост говорили о неоднородности деформации и наличии участков со сниженной прочностью.

Обработка данных проводилась в программе Statistica 13.0. Нормальность распределения данных была подтверждена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки были представлены как среднее \pm стандартное отклонение, использовались дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорный критерий Тьюки. Различие типов деформационного поведения оценивалось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены результаты проведённого механического испытания.

Таблица 1

Результаты механического испытания

Параметр	Контроль N = 10	Левифлоксацин N = 10	Левифлоксацин + магний N = 10	p (ANOVA)
F_{\max} , Н	6,8 \pm 2,6	4,8 \pm 1,7	7,8 \pm 3,2**	0,047*
ΔL , %	80,4 \pm 20,9	72,6 \pm 14,7	79,5 \pm 17,5	0,570
Е, МПа	17,1 \pm 14,2	11,8 \pm 7,2	14,1 \pm 10,6	0,576
А, мДж	74,4 \pm 33,6	52,2 \pm 23,6	76,2 \pm 16,0	0,082

Примечание: *Значимые различия трёх групп (ANOVA)

**Значимые различия по сравнению с группой левифлоксацина (критерий Тьюки)

Наблюдалось статистически значимое различие предела прочности грудной аорты у кроликов трёх групп ($p = 0,047$, ANOVA). У кроликов, получавших комбинацию левифлоксацина с магния оротатом, предел прочности аорты был выше в среднем в 1,6 раза в сравнении с животными, получавшими только левифлоксацин ($p = 0,041$, критерий Тьюки). Схожие

результаты были получены при анализе работы разрушения аорты, однако они не достигли статистической значимости. Максимальная деформация и модуль упругости существенно не различались.

Упругое поведение образцов грудной аорты наблюдалось у 8 из 10 контрольных животных, 8 из 10 получавших левофлоксацин + магния оротат и у 3 из 10 получавших только левофлоксацин ($\chi^2 = 7,18, 2 \text{ с.с.}, p = 0,028$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение левофлоксацина сопровождалось снижением предела прочности и формированием неупругого ответа грудной аорты на одноосное растяжение. Использование оротата магния способствовало предотвращению повреждения аорты на фоне применения левофлоксацина. Полученный результат объясняется эссенциальной ролью магния в физиологии соединительной ткани: этот макроэлемент интенсифицирует процессы синтеза белка, митоз фибробластов, регулирует функционирование клеточных интегринов и ингибирует активность матриксных металлопротеиназ [6]. В работах М. Shakibaei с соавт. [3], С. Förster с соавт. [4] продемонстрировано, что дефицит магния и применение ФХ вызывают схожие изменения в ахилловых сухожилиях и хрящах. Дополнительное пероральное введение магния способствовало предотвращению повреждения хрящей на фоне применения цiproфлоксацина [7].

ВЫВОДЫ

Применение магния оротата в дозе 140 мг/кг/сутки позволяет предотвратить снижение предела прочности грудной аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сутки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ушкалова Е. А. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности / Е. А. Ушкалова, С.К. Зырянов // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2017. – № 19. – Т. 3. – С. 208-213.
2. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients | FDA. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics> (дата обращения: 07.03.23.). Текст : электронный.
3. Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet / М. Shakibaei, P. De Souza, D. Van Sickle, R. Stahlmann // Archives of Toxicology. – 2001. – N 75. – Vol. 6. – P. 369-374.
4. Quinolone-induced arthropathy: Exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics / С. Förster, R. Schwabe, E. Lozo [et al.] // Archives of Toxicology. – 1997. – N 72. – Vol. 1. – P. 26-32.
5. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system / L. Meng, J. Huang,

Y. Jia [et al.] // International Journal of Clinical Practice. – 2019. – N 73. – Vol. 5. – P. e13331.

6. Senni K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault-Bertaud, G. Godeau // Magnesium Research. – 2003. – N 16. – Vol. 1. – P. 70-74.

7. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats / K. Pfister, D. Mazur, J. Vormann, R. Stahlmann // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2007. – N 51. – Vol. 3. – P. 1022-1027.

Сведения об авторах

В.М. Бахтин* – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии
Н.В. Изможерова – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

V.M. Bakhtin* – Pharmacology and Clinical Pharmacology Department Assistant

N.V. Izmozherova – Doctor of Science (Medicine), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
bakhtin.v95@mail.ru

УДК 615.065

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И УРОВНЯ МАГНИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕВОФЛОКСАЦИН

Михаил Александрович Башинджагян, Анастасия Андреевна Яковлева, Виктор Михайлович Бахтин, Надежда Владимировна Изможерова

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Предположительно, фторхинолоны опосредуют свою кардиотоксичность, образуя комплексы с Mg^{2+} и нарушая реполяризацию кардиомиоцитов. **Цель исследования** – изучить взаимосвязь электрокардиографических параметров и сывороточного уровня магния у лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин. **Материал и методы.** 30 кроликов разделены на 3 группы по 10 животных (контроль, левофлоксацин 150 мг/кг 14 суток перорально, левофлоксацин 150 мг/кг + магния оротат 140 мг/кг/сутки 14 суток перорально). Электрокардиография проводилась до и после 14 дней экспозиции препарата. Сывороточное содержание магния анализировалось фотометрически. **Результаты.** В группе левофлоксацина в ходе эксперимента отмечено укорочение QTc. Абсолютное изменение интервала QT в группе левофлоксацина было прямо пропорционально изменению сывороточной концентрации магния. **Выводы.** Вероятно, в условиях воздействия левофлоксацина сывороточный уровень магния может влиять на скорость реполяризации мембраны кардиомиоцитов.