

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.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, левофлоксацин, электрокардиография, кардиотоксичность, сывороточный магний.

## **ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND MAGNESIUM LEVEL RELATIONS IN LABORATORY RABBITS TREATED WITH LEVOFLOXACIN**

Mikhail A. Bashindzhagyan, Anastasia A. Yakovleva, Viktor M. Bakhtin, Nadezhda V. Izmozherova

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Presumably, fluoroquinolones cardiotoxicity is mediated through chelate formation with  $Mg^{2+}$  ions, thus disrupting cardiomyocyte repolarization. **The purpose of the study is** to investigate interrelations between electrocardiographic parameters and serum magnesium levels in laboratory rabbits treated with levofloxacin. **Material and methods.** 30 rabbits were divided into 3 groups (10 control animals, 10 animals treated with levofloxacin 150 mg/kg 14 days orally, 10 animals treated with levofloxacin 150 mg/kg and magnesium orotate 140 mg/kg 14 days orally). Electrocardiography was carried out before and after 14 days of drug exposure. Serum magnesium levels were measured with spectrophotometry. **Results.** In rabbits treated with levofloxacin QTc interval shortening was detected throughout experiment. Absolute QT interval change correlated with serum magnesium level change. **Conclusions.** Serum magnesium level may affect cardiomyocyte repolarization rates when treated with levofloxacin.

**Keywords:** fluoroquinolones, levofloxacin, electrocardiography, cardiotoxicity, serum magnesium level.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Применение фторхинолонов ассоциировано с удлинением интервала QT и риском развития вентрикулярных аритмий, в т.ч. по типу пируэтной тахикардии (torsade de pointes, TdP). Удлинение интервала QT рассматривается как групповое свойство фторхинолонов [1].

Считается, что основной механизм удлинения интервала QT заключается в блокаде фторхинолонами  $\alpha$ -субъединицы калиевых каналов быстрого компонента тока внешнего выпрямления  $I_{Kr}$  [1, 2, 3]. Активация  $I_{Kr}$  модулируется ионами  $Mg^{2+}$ : магний замедляет активацию и ускоряет деактивацию каналов, оказывая влияние на скорость реполяризации кардиомиоцитов. Одним из свойств фторхинолонов является способность образовывать комплексы с ионами  $Mg^{2+}$ , что предположительно нарушает функционирование каналов  $I_{Kr}$  и тормозит реполярирующий ток ионов  $K^+$ , удлиняя интервал QT и повышая риск аритмогенеза [4, 5, 6].

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь электрокардиографических параметров и сывороточного уровня магния у лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

30 кроликов породы «Советская шиншила» в возрасте 5 месяцев были рандомизированы методом закрытых конвертов в 3 группы:

1. Контроль: 10 кроликов, получали раствор-носитель (гидроксипропилметилцеллюлоза 1% + сахароза 10%) перорально в объеме 2 мл/сутки 14 суток;

2. Левофлоксацин: 10 кроликов, получали перорально левофлоксацин с раствором-носителем в дозировке 150 мг/кг/сутки 14 суток;

3. Левофлоксацин + Магний: 10 кроликов, получали перорально левофлоксацин с раствором-носителем в дозировке 150 мг/кг/сутки 14 суток и магния оротат с раствором-носителем в дозировке 140мг/кг/сутки. Препараты вводились с интервалом 2 часа во избежание взаимодействия.

Электрокардиография проводилась на 0 и 14 день эксперимента с использованием трехканального прибора Heart Mirror 3 ИКО (Innomed Medical, Венгрия). Лапы кроликов в месте наложения электродов выбривались, для улучшения контакта с кожей использовался гель для электрофизиологических исследований. Электрод R (красный) накладывался на переднюю правую лапу, L (жёлтый) – на переднюю левую, F (зелёный) – на заднюю левую, N (чёрный) – на заднюю правую. Электрокардиограмма регистрировалась в трех стандартных (I, II, III) и трех усиленных (aVR, aVL, aVF) отведениях от конечностей со скоростью записи 50 мм/сек и вольтажом 10 мм/мВ.

Оценивались длительность интервалов RR, PQ, QT, QRS в мс, ширина зубца P, комплекса QRS в мс. Расчет QTc проводился по формулам Базетта ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ) и Фредерика ( $QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$ ).

Сывороточное содержание магния анализировалось фотометрически по методике с ксилидиловым синим, использован набор «Магний-Ново (вариант 2)» (Вектор-Бест, Россия). Работы проводились на спектрофотометре Leki SS2107UV (MEDIORA OY, Финляндия).

Статистический анализ проводился в программе Statistica 13.0. Отсутствие нормального распределения было выявлено с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены как медиана (25%; 75%). Сравнение признаков проводилось при помощи критериев Краскела-Уоллиса, Вилкоксона. Корреляции анализировались критерием Спирмена. Использован ковариационный анализ (ANCOVA).

Выполнение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ (заседание № 2, 25.10.2019 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ЭКГ: медиана (Q1; Q3)

Группа	ЭКГ до экспозиции	ЭКГ после экспозиции	p***
<b>RR, мс</b>			
Контроль	225,0 (200,0; 270,0)	216,6 (210,0; 233,4)	0,476

Левифлоксацин		210,0 (196,6; 240,0)	225,0 (200,0; 280,0)	0,066
Левифлоксацин Магний	+	221,7 (203,4; 286,6)	213,3 (200,0; 233,4)	0,374
p**		0,496	0,871	
<b>ЧСС, уд/мин</b>				
Контроль		266,7 (222,2; 300,0)	277,0 (257,1; 285,7)	0,646
Левифлоксацин		286,0 (250,0; 305,2)	267,0 (214,3; 300,0)	0,139
Левифлоксацин Магний	+	270,7 (209,4; 295,0)	281,6 (257,1; 300,0)	0,441
p**		0,496	0,871	
<b>PQ, мс</b>				
Контроль		65,0 (60,0; 70,0)	66,6 (50,0; 66,6)	0,726
Левифлоксацин		55,5 (53,4; 63,4)	63,4 (56,6; 66,6)	0,110
Левифлоксацин Магний	+	56,6 (53,4; 66,6)	61,7 (56,6; 66,6)	0,236
p**		0,216	0,689	
<b>P, мс</b>				
Контроль		38,3 (30,0; 46,6)	33,4 (30,0; 40,0)	0,726
Левифлоксацин		30,8 (23,4; 36,6)	31,7 (26,6; 36,6)	0,779
Левифлоксацин Магний	+	33,4 (30,0; 40,0)	32,5 (26,6; 40,0)	0,953
p**		0,309	0,675	
<b>QRS, мс</b>				
Контроль		50,0 (46,6; 60,0)	43,4 (43,4; 53,4)	0,343
Левифлоксацин		53,4 (50,0; 55,4)	51,7 (46,6; 56,6)	0,721
Левифлоксацин Магний	+	46,7 (40,0; 50,0)	50,0 (46,6; 60,0)	0,093
p**		0,208	0,282	
<b>QT, мс</b>				
Контроль		141,7 (140,0; 146,6)	130,0 (123,4; 143,4)	0,126
Левифлоксацин		143,4 (136,6; 146,6)	135,0 (130,0; 146,6)	0,053
Левифлоксацин+Магний		140,0 (126,6; 146,6)	140,0 (130,0; 150,0)	0,636
p**		0,892	0,432	
<b>QTc по формуле Базетта, мс</b>				
Контроль		297,7 (294,1; 307,9)	274,0 (269,3; 296,8)	0,139
Левифлоксацин		314,3 (280,4; 326,6)	288,0 (277,0; 303,4)	0,007 *
Левифлоксацин Магний	+	289,0 (277,0; 296,2)	292,2 (268,3; 325,1)	0,678
p**		0,167	0,602	
<b>QTc по формуле Фредерика, мс</b>				
Контроль		232,4 (222,8; 242,3)	214,2 (208,7; 232,9)	0,114
Левифлоксацин		238,3 (225,9; 250,7)	223,7 (221,9; 233,1)	0,009

			*	
Левифлоксацин Магний	+	229,7 (215,3; 241,9)	225,9 (205,3; 246,6)	0,678
p**		0,307	0,657	
<b>Mg<sup>2+</sup> сыворотки, ммоль/л</b>				
Контроль		0,896 (0,842; 0,928)	0,917 (0,863; 1,079)	0,353
Левифлоксацин		0,852 (0,809; 0,960)	0,950 (0,896; 1,025)	0,093
Левифлоксацин Магний	+	0,950 (0,842; 1,003)	0,863 (0,809; 1,047)	0,500
p**		0,655	0,444	

Примечание: \* $p < 0,050$ , статистически значимое различие; \*\*сравнение трех групп, критерий Краскела-Уоллиса;

\*\*\*сравнение двух последовательных измерений, Критерий Вилкоксона.

В группе кроликов, получавших левифлоксацин, в ходе эксперимента отмечено укорочение QTс, имелась тенденция к укорочению QT. Абсолютное изменение интервала QT в группе левифлоксацина было прямо пропорционально изменению сывороточной концентрации магния ( $R = 0,790$ ,  $p = 0,020$ ). Аналогичных корреляций в контрольной группе и группе левифлоксацина + магния оротата не было обнаружено ( $R = -0,396$ ,  $p = 0,379$ ;  $R = 0,600$ ,  $p = 0,285$  соответственно). Различное влияние изменения магния в трёх группах было подтверждено ковариационным анализом (значимость взаимодействия факторов  $p = 0,045$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученное укорочение интервала QT в группе левифлоксацина не согласуется с современными представлениями о механизме развития кардиотоксических побочных эффектов фторхинолонов [1, 2, 3]. Между тем, малый объем выборки, а также технические ограничения электрокардиографии у лабораторных кроликов не позволяют сделать выводы, противоречащие многочисленным клиническим и экспериментальным данным.

Выявленная корреляция укорочения QT с увеличением концентрации сывороточного магния косвенно подтверждает представления о том, что ионы Mg<sup>2+</sup> модулируют активацию IKr и регулируют скорость реполяризации мембран кардиомиоцитов [4, 5, 6].

### ВЫВОДЫ

1. Применение левифлоксацина в дозе 150 мг/кг/сутки в течение 14 суток не позволяет вызвать выраженного кардиотоксического действия у лабораторных кроликов.

2. Вероятно, в условиях воздействия левифлоксацина сывороточный уровень магния может влиять на скорость реполяризации мембраны кардиомиоцитов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56-62.
2. Effects of fluoroquinolones on HERG currents / U. Bischoff, C. Schmidt, R. Netzer, O. Pongs // European journal of pharmacology. – 2000. – № 3 (406). – С. 341–343.
3. Iannini, P. B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval / P. B. Iannini // Expert opinion on drug safety. – 2002. – № 2 (1). – С. 121–128.
4. Lin, M. C. A. Differences between ion binding to eag and HERG voltage sensors contribute to differential regulation of activation and deactivation gating / M. C. A. Lin, D. M. Papazian // Channels (Austin, Tex.). – 2007. – № 6 (1). – С. 429–437.
5. Liu, X. Intracellular linkers are involved in Mg<sup>2+</sup>-dependent modulation of the Eag potassium channel / X. Liu, Y. Wu, Y. Zhou // Channels (Austin, Tex.). – 2010. – № 4 (4). – С. 311–318.
6. Tristani-Firouzi, M. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias / M. Tristani-Firouzi, J. Chen, J. S. Mitcheson, M. C. Sanguinetti // The American journal of medicine. – 2001. – № 1 (110). – С. 50–59.

#### **Сведения об авторах**

М.А. Башинджагян\* – студент

А.А. Яковлева – студент

В.М. Бахтин – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии

Н.В. Изможерова – доктор медицинских наук, профессор

#### **Information about the authors**

M.A. Bashindzhagyan\* – Student

A.A. Yakovleva – Student

V.M. Bakhtin – Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Department assistant

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

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

teamm8@outlook.com

**УДК 665.58, 615.26, 577.161**

#### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМОВ И МАЗЕЙ**

Екатерина Александровна Бруско, Елизавета Александровна Иконникова,  
Татьяна Сергеевна Сосновских, Владислава Дмитриевна Носкова, Евгений  
Борисович Сысуев

Кафедра фармации и химии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

#### **Аннотация**