

*I Международная (71 Всероссийская) научно-практическая конференция  
«Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения»*

в XXI веке. – 2014, № 4. – М.: Некоммерческое партнерство "Сообщество молодых врачей и организаторов здравоохранения".

6. Каракулова Ю.В., Батуева Е.А., Кириченко С.А. Патогенетические механизмы формирования хронической нейропатической боли // Бюллетень медицинский интернет-конференций. – 2012, № 9. – Саратов: ООО «Наука и инновации». – с. 620 – 621.

7. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012, № 4. – М.: Медицина, 2012. – с. 32 – 40.

8. И. Д. Костадинов, Д. П. Делев, В. Ю. Кокова и др. Экспериментальное исследование роли  $\alpha_1$  адренергических рецепторов в антиноцицептивном эффекте антидепрессанта кломипрамин // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013, № 21. – Новосибирск: Сибак, 2013.

9. И. Н. Костина. Какой нестероидный противовоспалительный препарат выбрать стоматологу? // Проблемы стоматологии. – 2011, № 4. – Екатеринбург: ИП Суворова Любовь Владимировна, 2011. – с. 36 – 38.

10. Е. А. Морозова, А. В. Болкунов, М. П. Долгих, Т. Г. Толстикова, Э. Э. Шульц. Новые перспективные анальгетики // Биомедицина. – 2006, № 4. – М.: Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр биомедицинских технологий РАМН. – с. 98 – 99.

11. И. П. Назаров. Патофизиология болевых синдромов, принципы лечения (сообщение 1) // Сибирское медицинское обозрение. – 2006, № 4. – Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2006.

12. Нормальная физиология: учебник / Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. – 2-е изд., исправл. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.

13. Н. А. Осипова. Комбинированные анальгетические препараты в лечении различных видов боли // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 10. – М.: РМЖ. – с. 527 – 531.

УДК 615.281.9

**В.М. Бахтин, Н.А. Белоконова**  
**ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, ИНДУЦИРУЕМЫЙ**  
**АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ**  
**АСПЕКТЫ**

Кафедра общей химии  
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,  
Екатеринбург, Российская Федерация

**V.M. Bakhtin, N.A. Belokonova**  
**MAGNESIUM DEFICIENCY CAUSED BY ANTIBIOTIC THERAPY:**  
**PHYSICO-CHEMICAL ASPECTS**

Department of General Chemistry  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

**Контактный e-mail:** rose-silver95@mail.ru

**Аннотация.** Доказано, что антибиотики способны к образованию с ионами  $Mg^{2+}$  хелатных комплексов, неспособных всасываться в кишечнике, что может приводить к развитию дефицита магния. Однако исследований их свойств по отношению к внутриклеточным комплексам магния с АТФ не проводилось. В данной статье изучается влияние тетрациклина и ципрофлоксацина на свойства комплексного соединения  $[MgATP]$ .

**Annotation.** It's shown than antibiotics are capable to form complexes with magnesium, which are unable to be absorbed in intestines, resulting in a magnesium deficiency. But studies of their characteristics towards intracellular complex of magnesium with ATP haven't been conducted. In this article, we study the properties of tetracycline and ciprofloxacin on characteristics of complex  $[MgATP]$ .

**Ключевые слова:** дефицит магния, тетрациклин, ципрофлоксацин, антибиотики.

**Keywords:** magnesium deficiency, tetracycline, ciprofloxacin, antibiotics.

Ряд лекарственных препаратов в числе побочных эффектов имеет способность вызывать дефицит магния. Механизм этого явления может быть связан с блокадой поступления ионов  $Mg^{2+}$  внутрь клетки (глюкокортикоиды,  $\alpha$ -адреноблокаторы), усилением выхода их из клетки (эфедрин, эуфиллин, теобромин) либо активацией экскреции их в почках (гидрохлортиазид, фуросемид, амилорид, спиронолактон). [2]

Однако некоторые лекарственные средства могут индуцировать дефицит магния за счет образования прочных комплексных соединений (хелатов). Доказано, что антибиотики тетрациклинового ряда способны образовывать прочные хелатные комплексы с ионами магния, кальция, железа, алюминия. [5]. Приём подобных препаратов может вызывать ятрогенный дефицит магния. [2, 3] Особенно важно учитывать этот эффект у лиц, подверженных действию факторов, снижающих содержание магния в организме.

Большая часть магния сосредоточена во внутриклеточной среде. Здесь ионы  $Mg^{2+}$  связаны с АТФ в активное комплексное соединение [4]. Недостаток магния снижает активность АТФ-зависимых ферментов, что приводит к нарушению метаболизма клетки. Молекула АТФ включает в свой состав три практически полностью ионизированных остатка ортофосфорной кислоты. Ионы  $Mg^{2+}$ , вступая во взаимодействие с отрицательно заряженными фосфатными группами и азотом пуринового кольца АТФ, образуют нейтрально заряженное комплексное соединение, вступающее в реакцию с ферментами.

Имеются данные о том, что антибиотики способны связывать  $Mg^{2+}$  в просвете ЖКТ [1, 2, 3, 5], однако исследований их свойств по отношению к внутриклеточному комплексу  $[MgATФ]$  не проводилось. Предположительно, явление их конкуренции с АТФ снижает доступность магния для клетки и тормозит использование АТФ.

Учитывая частую необходимость антибиотикотерапии на фоне патологии, ассоциированной с дефицитом магния, возникает необходимость в изучении свойств антибиотиков по отношению к ионам  $Mg^{2+}$ .

**Цель исследования** – изучить влияния антибактериальных химиотерапевтических средств на свойства комплексного соединения  $[MgATФ]$ .

#### **Материалы и методы исследования**

В качестве объектов исследования были выбраны тетрациклин и ципрофлоксацин.

Качественный анализ образования комплексных соединений магния с АТФ и антибиотиками проводился спектрофотометрически путём анализа спектров в диапазоне 200 – 400 нм.

Для оценки прочности образующегося комплекса магния с АТФ и антибиотиком использовалась авторская методика, основанная на торможении или ускорении образования осадка в реакции  $Mg^{2+} + 2F^{-} \leftrightarrow MgF_2 \downarrow$  при добавлении в реакционную систему лиганда в определённой концентрации. Количество образующегося осадка регистрировалось фотометрически на длине волны 550 нм при длине оптического пути 50 мм спектрофотометром «Leki» (Финляндия). В качестве контрольного значения вычислялся процент снижения светопропускания через 20 минут по сравнению с начальным значением ( $\Delta T_{20}$ ).

Принцип метода заключается в изменении ПК реакционной системы. В случае холостого опыта  $ПК(хол.) = C_{Mg^{2+}} * C_{F^{-}}^2$  при  $C_{Mg^{2+}} = 1000$  мг/л,  $C_{F^{-}} = 0,45$  мг/л. Добавление лиганда приводит к образованию комплексных соединений различного состава. Монодентатное соединение имеет вид положительного иона  $[MgLig]^{+}$ , в этом случае  $ПК = C_{[MgLig^{+}]} * C_{F^{-}} > ПК(хол.)$ , за счёт чего скорость реакции возрастает и  $\Delta T_{20}$  оказывается больше. Если бидентатные соединения имеют вид электронейтральных частиц  $[MgLig]$ , то в этом случае снижается количество положительных магниевых ионов, ПК снижается и скорость реакции падает. Это позволяет проводить дифференциальную диагностику свойств образующихся комплексных соединений.

Образование комплексных соединений разного типа анализировали кондуктометрическим методом (прибор «Анион 7020»).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Спектр поглощения раствора АТФ (концентрация 25 мг/л по ООУ) существенно не отличается от спектра соединения  $[MgATФ]$ . И в том, и в другом случаях наблюдаются два пика с максимумами поглощения 208 и 258 нм.

Спектры поглощения растворов тетрациклина имеют три характеристических полосы поглощения: 252, 275 и 358 нм. При введении в систему ионов магния происходит сдвиг полос поглощения в коротковолновую и длинноволновую часть спектра: 243, 272 и 362 нм соответственно, что свидетельствует об образовании комплексного соединения. На спектре поглощения раствора, содержащего одновременно  $Mg^{2+}$  1000 мг/л, тетрациклин 50 мг/л ООУ и АТФ 25 мг/л ООУ виден сдвиг третьего пика с точки 362 нм в 372 нм. Это говорит об образовании полилигандного комплексного соединения состава  $[Mg(Tet)(ATP)]$ , которое обладает характеристическими полосами поглощения. Видимо, тетрациклин обладает способностью разрушать эндогенный комплекс  $[MgATP]$ , делая его биохимически неактивным.

Спектры поглощения растворов ципрофлоксацина имеют три характеристических полосы поглощения: 275, 317 и 328 нм. При введении в систему ионов магния происходит сдвиг только первого пика в точку 272 нм, что свидетельствует об образовании комплексного соединения. В спектре поглощения раствора, содержащего  $Mg^{2+}$ , ципрофлоксацин и АТФ, не происходит существенного сдвига пиков. Отсюда можно заключить, что формируются два монолигандных комплекса. Вероятно, ципрофлоксацин не внедряется в комплекс с АТФ, как это происходит в случае с тетрациклином, а конкурирует с аденозинтрифосфатом за ион  $Mg^{2+}$ .

Анализ прочности комплекса  $[MgATP]$  по авторской методике показал, что АТФ образует с ионами магния нейтральный комплекс, за счёт чего скорость реакции падает. Если  $\Delta T_{20}$  в холостом опыте составила 31%, то в опыте с АТФ (25 мг/л по ООУ)  $\Delta T_{20} = 9\%$ . Важно отметить, что этот вывод достаточно хорошо совпадает с суждением о роли магния в работе АТФ-зависимых ферментов клетки как нейтрализатора зарядов молекулы АТФ.

Результаты анализа комплексов магния с антибиотиками в присутствии АТФ представлены на рисунке 1. Реакционная смесь включала в свой состав 1000 мг/л  $Mg^{2+}$ , 25 мг/л (по ООУ) АТФ и различную концентрацию антибиотика в диапазоне 0 – 100 мг/л (по ООУ).

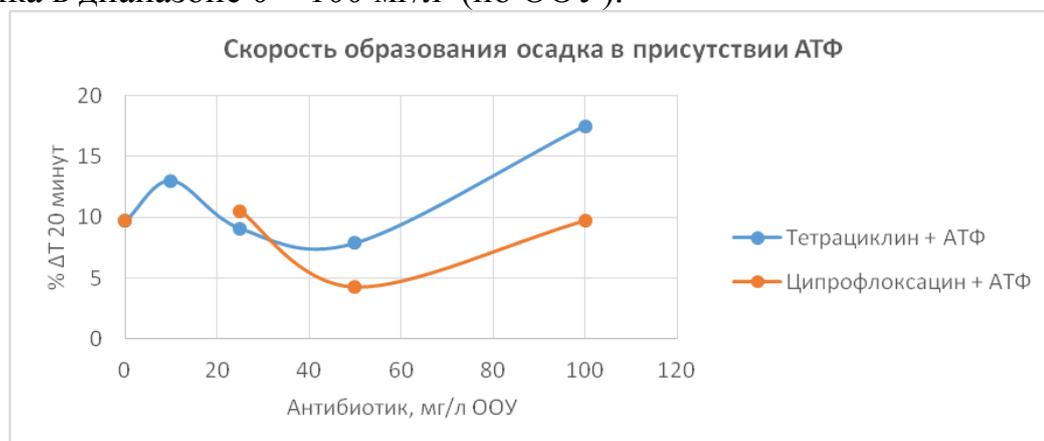


Рис. 1 Скорость образования осадка в присутствии АТФ

График для тетрациклина в точке около 50 мг/л имеет локальный минимум, соответствующий формированию нейтрально заряженного

комплекса, который, согласно принципу метода, снижает скорость выпадения осадка. В остальных случаях формируется заряженный комплекс, повышающий скорость реакции.

График для ципрофлоксацина имеет такой же локальный минимум в точке 50 мг/л. Однако стоит заметить, что скорость реакции при добавлении ципрофлоксацина в среднем оказывается меньше, чем в случае с тетрациклином. Можно предположить, что ципрофлоксацин способствует формированию менее заряженных комплексов, чем тетрациклин.

Для объяснения результатов предыдущего эксперимента было проведено кондуктометрическое определение электропроводимости реакционных систем тех же концентраций. Результаты представлены на рисунке 2.

Видны локальные минимумы графиков для всех комплексов в точке 75 мг/л ООУ. Отмечается, что комплекс [MgTet] менее подвержен колебаниям заряда, чем [MgCip]. При добавлении АТФ в систему картина меняется: полилигандный комплекс [Mg(Tet)(АТФ)] гораздо легче меняет заряд, чем аналогичный [Mg(Cip)(АТФ)], т. к. локальный минимум оказывается глубже.

Из этого можно заключить, что свойства тетрациклинового комплекса магния сильнее зависят от параметров среды, в которой они находятся.

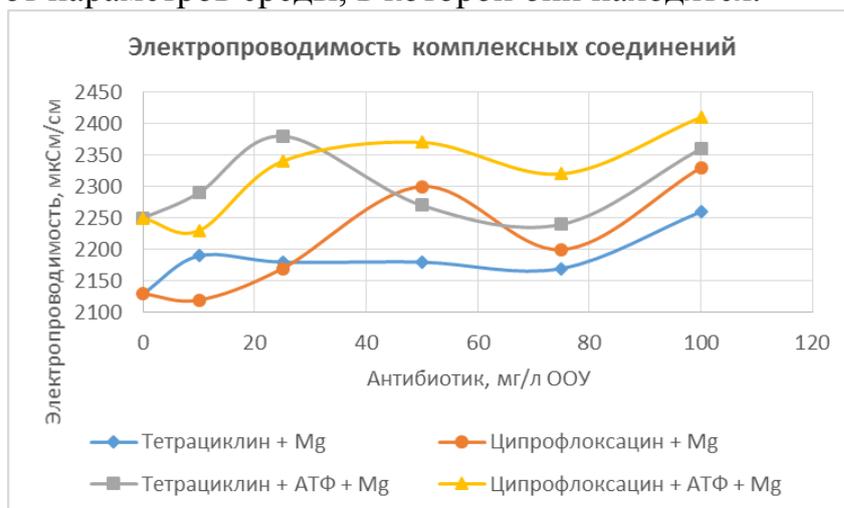


Рис. 2 Концентрация антибиотика – электропроводимость комплексов

Обобщая, можно предположить, что антибиотики, проникающие внутрь эукариотических клеток, способны нарушать взаимодействие АТФ и ионов магния, создавая относительный его дефицит в клетке.

#### **Выводы:**

1. Тетрациклин склонен к образованию полилигандных заряженных комплексов с магнием и АТФ, обладающих принципиально разными свойствами.

2. Ципрофлоксацин образует с магнием преимущественно монолигандные нейтральные комплексы, что может проявляться внутриклеточной конкуренцией его с АТФ.

#### **Литература:**

1. Венгеровский А. И. Фармакология. Курс лекций: учебное пособие / А. И. Венгеровский. – 4-е изд., перераб и доп. – М.: ГЭОАР-Медиа, 2012. – 736 с.: ил.

2. Вяткина И. С. Актуальность изучения дефицита магния у женщин молодого репродуктивного возраста (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012, № 6 (88). – с. 135 – 139

3. Рувинская Г. Р.. Перспективы применения масс-спектрометрии ротовой жидкости в клинической стоматологии // Современные проблемы науки и образования. – 2012, № 4.

4. Чекман И. С., Горчаков Н. А., Ткачук В. В. Обмен магния и его роль в механизме действия некоторых сердечно-сосудистых средств // Фармакология и токсикология. – 1981. - № 6. – стр. 743 – 746.

5. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента «РЛС» [Электронный ресурс]. – Путь доступа: <http://rlsnet.ru>

УДК 615.038

**А.В. Бельшова, М.С. Левая, Л.П. Ларионов**  
**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ**  
**КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ФУРАГИНА 1%, АНЕСТЕЗИНА 1%,**  
**МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ 0,6%, КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИЙ**  
**ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЬ 97,4% НА РЕАКЦИЮ МЫШЕЙ ПРИ**  
**ТЕРМИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ**

Кафедра Фармакологии, клинической фармакологии  
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**A.V. Belyshova, M.S. Levaya, L.P. Larionov**  
**ESTIMATION OF EFFECT OF THE NEW PHARMACEUTICAL**  
**COMPOSITION CONTAINING FURAGIN 1%, BENZOCAINE 1%, LACTIC**  
**ACID 0,6%, GLYCEROHYDROGEL CONTAINING SILICON AND**  
**CHITOSAN AT THE REACTION OF MICE UNDER THERMAL EFFECTS**

Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, Russian Federation

**Контактный e-mail:** [belyshova@icloud.com](mailto:belyshova@icloud.com); [mari.levaya.95@mail.ru](mailto:mari.levaya.95@mail.ru)

**Аннотация.** Данная работа посвящена изучению фармакологического действия новой фармацевтической композиции, состоящей из фурагина, анестезина, молочной кислоты и глицерогидрогеля с содержанием кремния и хитозана, при термическом воздействии. Данная композиция сочетает сильные