

**Бахтин В.М.¹, Белоконова Н.А.², Изможерова Н.В.¹
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ФТОРХИНОЛОНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ
МАГНИЯ**

¹Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
²Кафедра общей химии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Bakhtin V.M.¹, Belokonova N.A.², Izmozherova N.V.¹
FLUOROQUINOLONES CHEMICAL ACTIVITY EXPERIMENTAL
EVALUATION IN RELATION TO MAGNESIUM IONS**

¹Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair
²General Chemistry Chair
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация. В статье представлена экспериментальная оценка прочности химического взаимодействия левофлоксацина и моксифлоксацина с ионами магния с помощью авторской методики.

Annotation. The article deals levofloxacin and moxifloxacin chemical interaction strength experimental evaluation with magnesium ions using author's method.

Ключевые слова: магний, комплексные соединения, левофлоксацин, моксифлоксацин, фторхинолоны.

Key words: magnesium, complex compounds, levofloxacin, moxifloxacin, fluoroquinolones.

Введение

Одними из ключевых антибактериальных препаратов являются фторированные производные 4-карбоксихинолоновой кислоты, называемые фторхинолонами (ФХ) [6]. Они обладают широким спектром активности, но для них характерно большое количество побочных эффектов. Многие из нежелательных реакций являются потенциально опасными. Описаны ассоциированные с терапией ФХ случаи повреждения сухожилий [4], разрыва аорты [5], поражения суставных хрящей [2], удлинения интервала QTc на кардиограмме [2, 7].

Показана роль нарушения обмена магния в развитии данных реакций [2]. Существует предположение о том, что комплексообразование ФХ с ионами

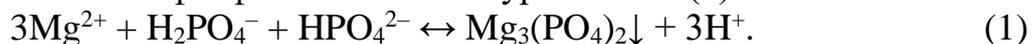
магния нарушает метаболизм в органах и тканях, что приводит к развитию патологических процессов [2]. С этой точки зрения исследование процессов химического взаимодействия ФХ с магнием представляется необходимым для разработки схем профилактики и коррекции нежелательных лекарственных реакций.

Цель исследования – оценка прочности химического взаимодействия некоторых фторхинолонов с ионами магния.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были выбраны два ФХ 2 поколения – левофлоксацин (фармацевтическая субстанция левофлоксацина гемигидрата; производитель Китай) и моксифлоксацин (фармацевтическая субстанция моксифлоксацина гидрохлорида; производитель Германия).

Оценка химической активности указанных веществ по отношению к ионам магния проводилась с помощью авторской методики [3]. В основе предложенного метода лежит гетерогенная модельная реакция образования грубодисперсной системы фосфатов магния по уравнению (1):



Введение в реакционную систему исследуемого вещества сопровождается образованием комплексных соединений магния, что приводит к сдвигу равновесия влево и замедлению скорости образования грубодисперсной системы, а реакция протекает согласно уравнению (2):



где Lig – исследуемый лиганд.

Снижение скорости реакции (2) по сравнению с реакцией (1) находится в прямой зависимости от прочности комплексного соединения $[\text{MgLig}]^+$.

Течение реакции фиксируется турбидиметрически с помощью фотометра на длине волны 500 нм при длине оптического пути 30 мм. Мерой скорости протекания модельного процесса является снижение светопропускания за три минуты течения реакции, рассчитываемое по формуле (3):

$$\Delta T_3 = T_0 - T_3, \quad (3)$$

где ΔT_3 – падение светопропускания за 3 минуты, T_0 – светопропускание системы относительно воздуха до начала реакции, T_3 – через 3 минуты от начала.

Технически проведение реакции осуществляется добавлением 0,3 мл 1 М раствора MgSO_4 к смеси 10 мл раствора исследуемого вещества в анализируемой концентрации и 5 мл фосфатного буфера с pH 9,00, состоящего из необходимых объемов 0,1 М растворов K_2HPO_4 и KH_2PO_4 . За T_0 принимается светопропускание исходной смеси раствора лиганда и фосфатного буфера, за T_3 – светопропускание системы через 3 минуты после добавления сульфата магния.

Химическая активность вещества выражается в единицах относительной активности (ОА) и рассчитывается по формуле (4):

$$\text{ОА} = (\Delta T_3(\text{x}) - \Delta T_3(\text{л})) / (\Delta T_3(\text{x}) - \Delta T_3(\text{к})), \quad (4)$$

где $\Delta T_3(\text{x})$ – скорость протекания «холостой» реакции, где в качестве исследуемого раствора используется 10 мл дистиллированной воды (по

уравнению (1)), $\Delta T_3(\text{л})$ – скорость протекания реакции с использованием анализируемого раствора (по уравнению (2)), $\Delta T_3(\text{к})$ – скорость протекания контрольной реакции с использованием раствора вещества, активность которого считается равной 1,00 и принимается за стандарт (протекает по уравнению (2)). В качестве такого вещества предложено использование этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) как лиганда, образующего одно из наиболее прочных комплексных соединений магния (константа нестойкости $pK_1 = 8,69$) [1].

Для возможности качественного и количественного сравнения комплексообразующего эффекта исследуемых ФХ дополнительно была проведена аналогичная оценка свойств цитрата натрия. Все реакции проводились при концентрации лигандов 0,001 М.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 13.0 (лицензия № JРZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальность распределения выборочных данных была подтверждена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания данных были использованы среднее значение и стандартное отклонение. Для проверки различия выборок использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Шеффе. Различия признавались значимыми при достижении уровня $p < 0,050$.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Экспериментальные и справочные данные

Вещество	ОА	p*	pK₁ [1]
ЭДТА 0,001 М	1,00 ± 0,01	–	8,69
Цитрат натрия 0,001 М	0,25 ± 0,07	< 0,001	3,29
Левифлоксацин 0,001 М	0,92 ± 0,06	0,161	–
Моксифлоксацин 0,001 М	0,97 ± 0,03	0,831	–

*Статистическая значимость различия показателей ОА исследуемого вещества и ЭДТА 0,001 М (критерий Шеффе)

Дисперсионный анализ показал различие химической активности четырёх исследованных веществ ($p < 0,001$). Средняя ОА ЭДТА ожидаемо составила 1,00, цитрат натрия проявил вчетверо меньшую активность. Свойства обоих ФХ оказались близки к ЭДТА. При проведении апостериорных сравнений ОА и других лигандов было обнаружено различие показателей ЭДТА и цитрата натрия, но не ЭДТА и какого-либо из ФХ, что говорит о сопоставимой прочности фторхинолоновых и этилендиаминтетраацетатных комплексов магния. Активность левифлоксацина и моксифлоксацина значимо не различалась ($p = 0,544$, критерий Шеффе).

Отмечается, что полученные экспериментальные данные ОА качественно соответствуют справочным значениям констант нестойкости pK_1 для ЭДТА и

цитрата натрия. Это говорит о принципиальной применимости предложенной авторской методики. Можно предположить, что константы нестойкости для комплексов магния со фторхинолонами близки к pK_1 комплекса магния и ЭДТА.

Выводы:

1. Комплексообразующие свойства левофлоксацина и моксифлоксацина по отношению к ионам магния сопоставимы друг с другом и близки к активности ЭДТА.

2. Экспериментальные значения относительной комплексообразующей активности лигандов соотносятся со справочными величинами констант нестойкости соответствующих соединений.

Список литературы:

1. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. – М. : Изд-во «Химия», 1971. – 455 с.

2. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии / О.А. Громова, И.Ю. Горшин, Моисеев В.С. [и др.] // В помощь практическому врачу. – 2017. – № 1 (11). – с. 135 – 143.

3. Способ оценки комплексообразующих свойств лекарственных веществ по отношению к соединениям магния [Электронный ресурс] : пат. 2680519 Российская Федерация; МПК G01N 33/48, G01N 33/15 / Белоконова Н.А., Изможерова Н.В., Бахтин В.М. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – № 2017138727; заявл. 07.11.2017. ; опубл. 22.02.2019 // Изобретения. Полезные модели: офиц. бюл. – Москва : ФИПС, 2019. — № 6. – Режим доступа: http://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/BULLETIN/IZPM/2019/02/27/INDEX_RU.HTM.

4. Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet / M. Shakibaei, P. de Souza, D. van Sickle [et al.] // Archives of Toxicology. – 2001. – № 75. – Vol. 6. – p. 369–374.

5. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. / C.C. Lee, M.T. Lee, Y.S. Chen [et al.] // JAMA Int Med. – 2015. – Т. 11. – № 175. – с. 1839-1847.

6. Serafin A., Stanczak A. The Complexes of Metal Ions with Fluoroquinolones // Russian Journal of coordination Chemistry. – 2009. – N 35. – Vol. 2. – p. 81-95.

7. Zeuli J.D. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients / J.D. Zeuli, J.W. Wilson, L.L. Estes // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – № 57. – Vol. 3. – p. 1121–1127.

УДК 615.272.2

Бобылева Е.А., Комлева К.А., Першина А.А., Сахно А.В., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.