

клетками с острым и хроническим воспалительным процессом. Кистозная полость содержала дегенерированные клетки печени и воспалительные клетки [4].

Клинически токсическое поражение клеток печени лефлуномидом может проявляться симптомами в виде сыпи и лихорадки, а также симптомами аутоиммунного поражения, хотя последние могут быть связаны непосредственно с ревматоидным артритом. Также были описаны случаи острой печеночной недостаточности, которые в свою очередь приводили к необходимости трансплантации органа, а иногда даже к летальному исходу [5].

Выводы:

1. Действие лефлуномида на гепатоциты печени является непрямым и обусловлено его метаболитом – терифлуномидом.

2. Основной метаболит лефлуномида обладает способностью ингибировать изофермент цитохрома P450 2C9 и подавлять экспрессию NCTP, провоцируя цитолитический и холестатический синдромы.

Список литературы:

1. Edmund K.Li. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis / K.Li. Edmund, L.-S. Tam, B. Tomlinson // *Clinical Therapeutics*. – 2004. – Vol. 4. – № 26. – P. 447-459.

2. Inhibition of hepatic cytochrome P450 enzymes and sodium/bile acid cotransporter exacerbates leflunomide-induced hepatotoxicity / Lei-Lei Ma [et al.] // *Acta Pharmacol Sin*. – 2016. – Vol. 3 – 37. – P. 415-424.

3. Leflunomide-induced acute hepatitis / C. Sevilla-Mantilla [et al.] // *Dig Liver Dis*. – 2004. – № 36 (1). – P. 82-84.

4. Leflunomide-induced liver injury in mice: involvement of TLR4 mediated activation of PI3K/mTOR/NFκB pathway / Elshaer R.E. [et al.] // *Life Sciences*. – 2019. – № 235. – P. 1-10.

5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548725/>. – Дата обращения: 04.15.2019.

6. Qiang S. Hepatic Cytochrome P450s Attenuate the Cytotoxicity Induced by Leflunomide and Its Active Metabolite A77 1726 in Primary Cultured Rat Hepatocytes / S. Qiang, Y. Xi, J. Greenhaw, W.F. Salminen // *Toxicological Sciences: An Official Journal of The Society of Toxicology*. – 2011. – Vol. 2. – № 122.

УДК 615.281.9

**Мальцева М.А., Чаркин О.С., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
РОЛЬ ИОНОВ МАГНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОМ МЕХАНИЗМЕ
ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

Maltseva M. A., Charkin O. S., Bakhtin V. M., Izmozherova N.V.
**THE ROLE OF MAGNESIUM IONS IN THE MOLECULAR
MECHANISM OF THE ACTION OF FLUOROQUINOLONES**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: oleg__45@mail.ru

Аннотация. В статье представлен обзор литературных данных преимущественно за последние 13 лет (2007 – 2020 гг.) о влиянии ионов магния на механизм действия различных фторхинолонов.

Annotation. The article deals a literature review data mainly over the past 13 years (2007 – 2020) on the effect of magnesium ions on the mechanism of action of various fluoroquinolones.

Ключевые слова: магний, фторхинолоны, топоизомераза IIa, топоизомераза IV, ДНК-гираза

Key words: magnesium, fluoroquinolones, topoisomerase IIa, topoisomerase IV, DNA gyrase.

Введение

Магний – один из важнейших двухвалентных металлов в организме человека: он является кофактором многих ферментов (Na/K-АТФазы), участвует в работе сердца, построении костно-мышечной системы и т.д. Фторхинолоны (ФХ) являются антибактериальными агентами широкого спектра действия, которые влияют на репликацию ДНК бактериальной клетки, а именно воздействуют на специальные ферменты – топоизомеразы, которые осуществляют изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК, тем самым ингибируя репликацию. Взаимодействие (как прямое, так и косвенное) магния и ФХ определяет с одной стороны антимикробную активность ФХ, а с другой – их токсическое действие на макроорганизм.

Цель исследования – упорядочить знания о влиянии ионов магния на молекулярный механизм действия некоторых ФХ, опираясь на данные литературы, посвящённые проблемам их взаимодействия.

Материалы и методы исследования

В ходе проведения литературного анализа было изучено 10 публикаций по теме влияния ионов Mg^{2+} на механизм действия различных фторхинолонов.

Результаты исследования и их обсуждение

В зарубежной литературе довольно исчерпывающе освещен вопрос взаимодействия ФХ и топоизомераз. Говоря о молекулярном механизме ФХ,

стоит рассмотреть строение их некоторых мишеней – топоизомеразы II (ДНК-гиразы), III и IV типов.

Показано, что ДНК-гираза состоит из 4 субъединиц: две GyrA и две GyrB, а топоизомеразы III и IV из двух ParC и двух ParE [1]. GyrA и ParC являются ДНК-связывающими субъединицами, тогда как GyrB и ParE гидролизуют АТФ, благодаря чему топоизомеразы в присутствии энергии АТФ изменяют структурную конфигурацию ДНК [1]. Также на топоизомеразах II, III и IV существуют два сайта связывания – «А» и «В», благодаря которым к молекуле может присоединяться двухвалентный металл (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+}) в качестве кофактора, чем определяется протекания реакции [5]. Предполагается, что ионы Mg^{2+} являются наиболее предпочтительными в работе топоизомераз, так как у них наиболее выражен эффект снижения стабильности GyrA, но при всем этом ионы Mg^{2+} обладают самым низким аффинитетом к сайтам связывания металлов топоизомераз [5, 10].

В работе топоизомераз можно выделить три стадии: стадию разрыва цепи, при которой нить ДНК разрывается, стадию изменения пространственного положения ДНК и стадию лигирования, во время которой эти нити обратно сшиваются. Предложено много теорий о роли магния в молекулярном действии ФХ. Главенствует предположение о том, что при помощи топоизомеразы IV и участия ионов Mg^{2+} , снижающих стабильность фермента, осуществляется разрыв цепи ДНК, но последующего лигирования не происходит [2, 5, 10]. Это объясняется тем, что при низких концентрациях Mg^{2+} ФХ могут стимулировать катализируемую топоизомеразой IV реакцию разрыва цепи, способствуя связыванию Mg^{2+} с участком связывания металла «В» посредством структурного искажения ДНК. Когда концентрация Mg^{2+} увеличивается, ФХ могут ингибировать реакцию лигирования либо стабилизируя Mg^{2+} в сайте «В», либо ингибируя связывание Mg^{2+} с сайтом «А» [5]. С этой точки зрения представляется, что магний уже в малых концентрациях (увеличение аффинности после поступления ФХ) стимулирует разрыв цепей ДНК и, следовательно, увеличивается активность топоизомераз III и IV, чем объясняется эффективность ФХ во время стадии разрыва цепи.

Ингибирование лигирования может объясняться тем, что образующий в ходе взаимодействия тройной комплекс ДНК–топоизомераза–ФХ приводит к ингибированию репликации ДНК, образованию двухцепочечных разрывов и, как следствие, последующей гибели клеток [5]. Другие авторы говорят о возможной интеркаляции ФХ, например, ципрофлоксацина, между основаниями в положениях -1 и +1, что может пространственно блокировать последующую реакцию лигирования [8].

Таким образом можно отметить, что ФХ способствуют снижению репликации бактериальной ДНК путем стабилизации комплексов ДНК, расщепленных топоизомеразами, которые являются необходимыми промежуточными звеньями в реакциях прохождения цепи топоизомеразами (II и IV) [10].

Говоря о значимости присоединения ионов двухвалентных металлов к топоизомеразам, стоит упомянуть о конформационной гибкости: ряд авторов предполагает, что взаимодействие Mg^{2+} и GyrA (при физиологической концентрации ионов Mg^{2+}) может иметь биологическую значимость, придавая большую конформационную гибкость активному ферменту, то есть рабочей топоизомеразе [2]. Также интересно, что от магния зависит стабильность топоизомеразы, например, температура плавления субъединицы GyrA ДНК-гиразы уменьшается в присутствии ионов Mg^{2+} , в то время как в присутствии ципрофлоксацина и небольших концентраций Mg^{2+} она увеличивается, что говорит об увеличении ее стабильности [2].

Упомянув взаимодействие ионов Mg^{2+} и ФХ, стоит сказать об их непосредственном комплексообразовании, о котором сообщает ряд авторов [6 – 10]. Наиболее выраженный эффект определяется при одновременном пероральном приеме ФХ и некоторых лекарственных средств, содержащих магний (антациды, гастроцитопротекторы и др.). Например, при совместном применении гареноксацина с алюминий/магний-содержащими антацидами его эффективность снижается на 58%, а при его применении через 2 и 4 часа после антацида – на 22% и 18% соответственно [3]. Это объясняется образованием хелатных комплексов между молекулами ФХ и ионов двух- и трехвалентных металлов (Mg^{2+} , Al^{3+} , Ca^{2+}), из-за чего снижается биодоступность ФХ [4, 6, 9].

Выводы:

1. Ионы магния участвуют в топоизомеразном (IIa, IV и др.) разрыве цепей ДНК, чем определяется их роль как в делении бактериальной клетки, так и в фармакодинамике ФХ.

2. ФХ и магний-содержащие препараты при одновременном пероральном приеме образуют хелатные комплексы, что снижает биодоступность и эффективность терапии.

Список литературы:

1. Bansal S. Contribution of mutations in DNA gyrase and topoisomerase IV genes to ciprofloxacin resistance in Escherichia coli clinical isolates. / S. Bansal, V. Tandon // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2011. – Vol. 3. – N 37. – p. 253–255.

2. Ciprofloxacin affects conformational equilibria of DNA gyrase A in the presence of magnesium ions. / C. Sissi, E. Perdonà, Domenici [et al.] // English Journal of Molecular Biology. – 2001. – Vol. 1. – N 311. – p. 195–203.

3. Effect of an Aluminum- and Magnesium-Containing Antacid on the Bioavailability of Garenoxacin in Healthy Volunteers. / G. Krishna, J.C. Kisicki, S. Olsen [et al.] // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 7. – N 27. – p. 963-969.

4. Effect of magnesium complexation by fluoroquinolones on their antibacterial properties. / S. Lecomte, M.H. Baron, M.T. Chenon [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1994. – Vol. 12. – N 38. – p. 2810-2816.

5. Fluoroquinolones stimulate the DNA cleavage activity of topoisomerase IV by promoting the binding of Mg^{2+} to the second metal binding site / L.M. Oppgaard,

H.A. Schwanz, T.R. Towle [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2016. – Vol. 3. – N 1860. – p. 569-575.

6. Imaoka A. Decrease in Ciprofloxacin Absorption by Polyvalent Metal Cations Is Not Fully Attributable to Chelation or Adsorption. / A. Imaoka, M. Hattori, T. Akiyoshi, H. Ohtani // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* – 2014. – 29(5). p. – 414–418.

7. Influence of oral co-administration of a preparation containing calcium and magnesium and food on enrofloxacin pharmacokinetics. / H. Ziółkowski, J. J. Jaroszewski, Maślanka [et al.] // *Research in Veterinary Science.* – 2014. – Vol. 1. – N 97. – p. 99-104.

8. Structural Basis of Gate-DNA Breakage and Resealing by Type II Topoisomerases. / I. Laponogov, X.-S. Pan, D.A. Veselkov [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 6. – N 5. – p. e11338.

9. The physicochemical and antibacterial properties of ciprofloxacin-Mg²⁺ complex / A.A. Adepoju-Bello, H.A. Coker, C.J. Eboka [et al.] // *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine.* – 2008. – Vol. 3. – N 18. – p. 133-136

10. Use of divalent metal ions in the DNA cleavage reaction of topoisomerase IV / L.P. Steven, F. Grace [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2011. Vol. 11. – N 39. – p. 4808-4817.

УДК 615.065

**Маркова Е.В., Батурин С.А., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ
АОРТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Markova E.V., Baturin S.A., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.
INFLUENCE OF FLUOROQUINOLONES ON THE ORIGIN AND
DEVELOPMENT OF AORTAL DISEASES**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: sergei63289@mail.ru

Аннотация. В данной статье рассматривается взаимосвязь между терапией фторхинолонами и развитием заболеваний аорты в качестве побочного эффекта.

Annotation. This article discusses the relationship between fluoroquinolone therapy and the aortic diseases occurrence as a side effect.