

2. Проведена фармакоэкономическая оценка первичной и специализированной медицинской помощи при сифилисе. Для оценки экономического эффекта применялась методика анализа «влияния на бюджет». При апробации методики выявлена целесообразность внедрения комплекса мероприятий по своевременному лечению больных различными формами сифилиса. Одним из направлений оптимизации является внедрение региональных целевых программ по лечению больных сифилисом.

Список литературы:

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем на 2016-2021 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru>;

2. Рекомендованное лечение инфекций, передаваемых половым путем, пересмотрено с учетом возрастающих уровней устойчивости к антибиотикам [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail>;

3. Постановление Правительства Свердловской области «О мерах социальной поддержки отдельных категорий граждан, проживающих в Свердловской области, по обеспечению лекарственными препаратами и медицинскими изделиями бесплатно или на льготных условиях по рецептам врачей в фармацевтических организациях за счет средств областного бюджета» от 22 июня 2017 г. № 438-ПП.

УДК 615.272.2

**Касьянов Д.В., Наронова Н.А., Белоконова Н.А.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ В ПРИСУТСТВИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Кафедра общей химии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kasyanov D.V., Naronova N.A., Belokonova N.A.
DETERMINATION OF CALCIUM AND MAGNESIUM IN THE PRESENCE
OF DRUGS**

Department of general chemistry
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: kas-dimon@yandex.ru

Аннотация. Недостаток кальция приводит к клиническим проявлениям, таким как мышечная тетания или слабость, нарушения сердечного ритма и судороги, остеопороз, остеопения. Дефицит магния влечет за собой тяжелые нарушения функций ЦНС, развиваются сердечно-сосудистые заболевания,

дыхательные расстройства (такие как хроническая обструктивная болезнь легких), гемолитическая анемия, сахарный диабет второго типа и является причиной развития предменструального синдрома - дисменореи.

Современный рынок лекарственных препаратов предлагает широкий ассортимент для устранения болевых ощущений во время периода менструации при первичной дисменорее. Именно поэтому актуальным является анализ взаимодействия между компонентами лекарственных препаратов и ионами кальция и магния.

Для исследования были взяты лекарственные препараты, используемые в гинекологической практике, которые относятся к разным клинико-фармакологическим группам.

Из полученных экспериментальных данных следует, что ионы магния и кальция способны вступать в реакции комплексообразования с активными действующими веществами лекарственных препаратов, используемых в гинекологической практике. Устойчивость образующихся комплексных соединений сопоставима с устойчивостью данных ионов с трилоном Б.

Annotation. Lack of calcium leads to clinical manifestations such as muscle tetany or weakness, heart rhythm disorders and seizures, osteoporosis, and osteopenia. Magnesium deficiency leads to severe disorders of the Central nervous system, cardiovascular diseases, respiratory disorders (such as chronic obstructive pulmonary disease), hemolytic anemia, type 2 diabetes, and is the cause of premenstrual syndrome - dysmenorrhea.

The modern market of medicines offers a wide range of products to eliminate pain during the menstrual period in primary dysmenorrhea. That is why it is important to analyze the interaction between the components of drugs and calcium and magnesium ions.

For the research were taken drugs used in gynecological practice, which belong to different clinical and pharmacological groups.

Experimental data show that magnesium and calcium ions are able to enter into complexation reactions with active substances of drugs used in gynecological practice. The stability of the resulting complex compounds is comparable to the stability of these ions with Trilon B

Ключевые слова: кальций, магний, спазмолитики, дисменорея.

Key words: calcium, magnesium, spasmolytic, dysmenorrhea.

Введение

Недостаток кальция приводит к клиническим проявлениям, таким как мышечная тетания или слабость, нарушения сердечного ритма и судороги, остеопороз, остеопения [3,7]. Дефицит магния влечет за собой тяжелые нарушения функций ЦНС, развиваются сердечно-сосудистые заболевания, дыхательные расстройства (такие как хроническая обструктивная болезнь легких), гемолитическая анемия, сахарный диабет второго типа [8] и является причиной развития предменструального синдрома [2] - дисменореи.

Дисменорея является распространенным гинекологическим заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. Оценки распространенности первичной дисменореи варьируются от 45% до 95% у менструирующих женщин. Однако, многие случаи остаются недокументированными, так как немногие женщины обращаются за медицинской помощью [15].

Ряд исследований демонстрирует, что метаболизм и усвоение витаминов, содержание в организме ионов магния и кальция могут играть важную роль в развитии и лечении нарушений менструального цикла, в том числе при дисменорее [1,2,4,5,11,12,14]. Важно отметить, что между кальцием и магнием существует сложное взаимодействие друг с другом. Дисбаланс этих двух основных минералов может привести к клеточным фенотипам, которые проявляют физиологические симптомы современных хронических заболеваний [2,3,8,10,13].

Современный рынок лекарственных препаратов предлагает широкий ассортимент для устранения болевых ощущений во время периода менструации при первичной дисменорее. Именно поэтому актуальным является анализ взаимодействия между компонентами лекарственных препаратов и ионами кальция и магния.

Цель исследования – оценить влияние величины рН на процесс взаимодействия ионов кальция и магния с лекарственными препаратами.

Материалы и методы исследования

Для исследования были взяты лекарственные препараты, используемые в гинекологической практике [6], которые относятся к разным клинико-фармакологическим группам: миотропный спазмолитик – Но-шпа (Венгрия), Дротаверин (Россия); анальгетик–антипиретик – Анальгин (Украина); блокатор М-холинорецепторов – Бускопан (Франция) (табл.1)

Лекарственные препараты измельчали, добавляли дистиллированную воду (рН=5,5-5,6) или раствор соляной кислоты (рН=2), нагревали до 50⁰С, перемешивали 10 минут, фильтровали, довели объем дистиллированной водой до 50 мл.

Концентрация исходных растворов – 100 мг/л (по активному действующему веществу). Далее из растворов с концентрацией 100 мг/л были получены растворы с концентрацией 10 мг/л, 5 мг/л и 0,5 мг/л для каждого препарата.

Содержание кальция и магния определялось методом титрования: к 10 мл исследуемого раствора добавляли 10 мл воды, затем 10 мл раствора иона Ca²⁺ или Mg²⁺ (С=0,1 моль/л), 5 мл аммиачного буфера, индикатор. Исследуемый раствор титровали из бюретки трилоном Б (С⁰ = 0,01 н) до точки эквивалентности.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание магния и кальция в водной системе разном значении рН раствора в процессе пробоподготовки, в присутствии лекарственного препарата с разным содержанием или в его отсутствии (холостая проба)

Название препарата	С (Mg ²⁺), мг/л рН=5,5-5,6	С (Mg ²⁺), мг/л рН= 2	С (Ca ²⁺), мг/л рН=5,5-5,6	С (Ca ²⁺), мг/л рН= 2
Холостая проба	25,2	15,0	162,0	120,0
Но-шпа 10 мг/л	9,2	3,6	30,7	38
Но-шпа 5 мг/л	10,0	5,4	33,3	45,5
Но-шпа 0,5 мг/л	9,2	7,5	38,7	49,0
Бускопан 10 мг/л	13,2	6,6	26,7	35,0
Бускопан 5 мг/л	13,2	7,5	15,3	47,5
Бускопан 0,5 мг/л	9,2	7,8	40	50,0
Анальгин 10 мг/л	1,2	3,0	0,7	5,0
Анальгин 5 мг/л	3,2	3,9	2,0	5,5
Анальгин 0,5 мг/л	2,0	4,2	2,7	7,5
Дротаверин 10 мг/л	2,4	4,5	7,3	32,0
Дротаверин 5 мг/л	2,8	4,5	8,0	41,5
Дротаверин 0,5 мг/л	2,4	4,9	8,7	29,5

Из анализа данных следует:

- в присутствии лекарственного препарата в водной системе относительная погрешность в определении магния составляет от 63% до 92 %, а кальция от 75% до 98%. Учитывая, что относительная погрешность определения магния или кальция в холостых опытах не превышает 3%, можно предположить, что между катионами и активным веществом, входящим в состав препаратов, образуются комплексные соединения;

- в присутствии лекарственного препарата в кислой среде (рН=2) относительная погрешность в определении магния составляет от 48% до 72 %, а кальция от 58% до 94%. Таким образом, между катионами и активным веществом, входящим в состав препаратов, в нейтральной и кислой средах образуются прочные комплексные соединения.

Самой высокой комплексообразующей способностью по отношению к ионам магния и кальция обладают препараты «Но-шпа» и «Бускопан»;

- комплексообразование наблюдается уже при концентрации 0,5 мг/л. Увеличение лекарственного препарата до 5мг/л и 10 мг/л существенно не влияет на вышеописанные эффекты.

Согласно справочным данным, константы устойчивости этилендиамин-тетраацетатных комплексов с Ca²⁺ и с Mg²⁺ равны $K_n=2,6 \cdot 10^{-11}$ и $K_n=7,6 \cdot 10^{-10}$ соответственно. Экспериментальные данные показывают, что в процессе титрования между исследуемыми препаратами и трилоном Б возникает конкуренция за ионы Mg²⁺ и Ca²⁺ и, следовательно, образующиеся комплексы имеют сопоставимые значения констант устойчивости.

Известно, что кальций регулирует способность мышечных клеток реагировать на нервные раздражители и может рассматриваться как стабилизатор. Можно предположить, что гипокальциемия провоцирует спазм и сужение мышц, а гипомагниемия является одной из причин развития предменструального синдрома.

Механизмы взаимного влияния катионов не изучены, но вероятно, действие препаратов связано с образованием в кислой среде желудка прочных комплексов и изменением биодоступности одного из катионов.

Полые внутренние органы, такие как кишечник и матка, в своей стенке содержат гладкие миоциты. Частое и долгое сокращение этих клеток вызывает болевой синдром. В то же время гладкий миоцит имеет рудиментарный эндоплазматический ретикулум и не имеет специфических мембранных систем, которые характерны для поперечнополосатой мускулатуры (Т-трубочки). Ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму из ЭПР и межклеточной среды. Входящий в клетку кальций образует комплекс кальций-кальмодулин, который активирует киназу легких цепей миозина, способствуя их фосфорилированию, а значит и дальнейшему сокращению. Соответственно чем больше в цитоплазме Ca^{2+} , тем сильнее спазм [9].

Выводы:

1. Ионы магния и кальция способны вступать в реакции комплексообразования с активными действующими веществами лекарственных препаратов, используемых в гинекологической практике. Устойчивость образующихся комплексных соединений сопоставима с устойчивостью данных ионов с трилоном Б.

Список литературы:

1. Бахарева И.В. Витамин D и эндометриоз: в поиске новых возможностей // Российский вестник акушера гинеколога. – том 18(№4) – 2018 – с.35-43
2. Вяткина И.С. Актуальность изучения дефицита магния у женщин молодого репродуктивного возраста (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012 – №6(88).
3. Кожевникова Е.Н., С.В. Николаева Значение кальция в питании детей// Вопросы современной педиатрии. – 2010 - том 9 – с.95-98.
4. Моцная О.В., Орлова В.С. Дефицит магния у девочек-подростков с первичной дисменореей на фоне дисплазии соединительной ткани// Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – №2 – 2012 – с.58-60
5. Ожогина Е.В., Мозес В.Г. Первичная дисменорея в практике врача акушера-гинеколога// Мать и дитя в Кузбассе. - №1(60) – 2015 – с.4-10
6. Черкасова Н.Ю., Фомина А.В., Филипова О.В. Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи// Фармакоэкономика. – 2013 – том 6 – №3 – с.36-39
7. Aberegg SK Ionized Calcium in the ICU: Should it be Measured and Corrected?, *CHEST* (2016), doi: 10.1016/j.chest.2015.12.001.

8. Andrea Rosanoff, Qi Dai, Sue A Shapses Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?: *Adv Nutr.* 2016 Jan; 7(1): 25–43. doi: 10.3945/an.115.008631
9. Antony L.Mescher Junqueira Basic Histology: Text and Atlas, 15th ed., 2018, p.208-212
10. Dogus Vuralli Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated?: *Hindawi International Journal of Pediatrics* Volume 2019, Article ID 4318075, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2019/4318075>
11. Fabio Parazzini , Mirella Di Martino, Paolo Pellegrino Magnesium in the gynecological practice: a literature review: *Magnesium Research* 2017 Feb 1;30(1):1-7. doi: 10.1684/mrh.2017.0419
12. Maryam Mehrpooya , Azadeh Eshraghi Comparison of the Effect of Fish-Oil and Calcium Supplementation on Treatment of Primary Dysmenorrhea: *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2017, 12, 1-6 DOI: 10.2174/1574887112666170328125529
13. Robert O.Crichton, Ricardo O.Louro Practical Approaches to biological inorganic chemistry, 2 ed., 2020, p. 3
14. Somayeh Zarei, Sakineh Mohammad-Alizadeh-Charandabi Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial *Pain Medicine*, Volume 18, Issue 1, January 2017, Pages 3–13, <https://doi.org/10.1093/pm/pnw121>
15. Stella Iacovides, Ingrid Avidon, Fiona C. Baker What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review: *Human Reproduction Update*, Volume 21, Issue 6, November/December 2015, Pages 762–778, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv039>

УДК 615.07

**Кириянов К.С., Белоконова Н.А.¹, Антропова О.А.²
ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА “ФЕРЛАТУМ”**

Кафедра общей химии

Уральский государственный медицинский университет¹

Кафедра общей химии

Уральский федеральный университет им. Первого президента Б.Н.

Ельцина²

Екатеринбург, Российская Федерация

**Kirianov K.S., Belokonova N.A.¹, Antropova O.A.²
RESEARCH ON PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF THE
DRUG “FERLATUM”**

Department of general chemistry

Ural state medical university¹