

Кузнецова, С. С. Хмелев // Известия высших учебных заведений. – 2012. –Т. 50. – № 12. – С. 126 – 129.

2. Сипливая Л. В., Будко Е. В. Качество учебного процесса как продукт противоречий развития вуза / Л. В. Сипливая, Е. В. Будко // Повышение качества образовательного процесса в университете : сб. материалов науч.-метод. конф. (Курск, 2008 г.). – Курск : 2008. – Т. 1. – 264 с.

3. Шерстобитова Т. М. Особенности преподавания аналитической химии студентам фармацевтического факультета. Тезисы / Т. М. Шерстобитова, В. Д. Тхай, Т. А. Афанасьева // Фармация и общественное здоровье : материалы IV Международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 2011 г.). – Екатеринбург : изд-во УГМА, 2011. – С. 44-45.

4. Шерстобитова Т. М. Об удовлетворенности студентов бально-рейтинговой системой оценки знаний на кафедре химии фармацевтического факультета / Т. М. Шерстобитова, В. Д. Тхай, Т. А. Афанасьева // Фармация и общественное здоровье : материалы IV Международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 2011 г.). – Екатеринбург : изд-во УГМА, 2011. – С. 127-128.

5. Шерстобитова Т. М., Тхай В. Д. Внедрение различных форм аттестации по аналитической химии. Тезисы / Т. М. Шерстобитова, В. Д. Тхай // От качества медицинского образования к качеству медицинской помощи : материалы II Международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 2014 г.). – Екатеринбург : изд-во УГМУ, 2014. – С. 230-234.

УДК 615.011.4

**Губина О.Г., Парфенов В.А., Фаррахова В.З, Поладян К.Ж., Бахтин В.М.,
Белоконова Н.А., Изможерова Н.В.**

**КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ОРИГИНАЛЬНЫХ И
ВОСПРОИЗВЕДЁННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФТОРХИНОЛОНОВ
ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ МАГНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ pH
СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Кафедра общей химии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

**Gubina O.G., Parfenov V.A., Farrakhova V.Z., Poladyan K.G., Bakhtin V.M.,
Belokonova N.A., Izmozherova N.V.**

**COMPLEX-FORMATION PROPERTIES OF ORGINAL AND GENERIC
FLUOROQUINOLON DRUGS WITH RESPECT TO MAGNESIUM IONS
DEPENDENT OF DISSOLUTION pH**

Department of pharmacology and clinical pharmacology

Department of general chemistry

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрено влияние значения pH среды растворения на комплексообразующие свойства воспроизведённых препаратов фторхинолонов по отношению к ионам магния *in vitro*.

Annotation. The article deals with the influence of the dissolution medium's pH value on the complexing properties of generic fluoroquinolones with respect to magnesium ions *in vitro*.

Ключевые слова: фторхинолоны, растворение, левофлоксацин, ципрофлоксацин, магний, комплексообразование.

Key words: fluoroquinolones, dissolution, levofloxacin, ciprofloxacin, magnesium, complex-formation.

Введение

Фторхинолоны – группа широко применяющихся синтетических антибактериальных препаратов. Спектр их побочных эффектов очень широк и включает артро-, тендо-, кардио- и нефротоксичность. Кроме того, фторхинолоны могут индуцировать развитие гипомагниемии, так как способны к комплексообразованию с ионами магния [3, 5].

Препараты магния для восполнения его дефицита целесообразно назначать после терапии антибактериальными препаратами, особенно аминогликозидами и фторхинолонами. Антибактериальные препараты состоят в антагонистических взаимоотношениях с магнием: ионы магния несколько снижают эффективность фторхинолонов за счет комплексообразования [5].

Прием некоторых антибактериальных препаратов, помимо индукции дефицита магния, усугубляет ряд побочных эффектов у пациентов с гипомагниемией: курсовая терапия фторхинолонами может вызывать поражение ахилловых сухожилий, развитие судорог и удлинение интервала QT.

Ионы магния могут образовывать комплексные соединения со фторхинолонами разного состава и заряда. Предполагают, что различие физико-химических свойств этих соединений обусловлено их неодинаковой полярностью: менее полярные соединения более липофильны и соответственно более биодоступны [3].

Эксперимент, проведенный на собаках, показал: у животных с алиментарным дефицитом магния при введении ципрофлоксацина развились схожие биохимические и морфологические изменения ахилловых сухожилий. Поэтому снизить хондротоксичность фторхинолонов, вероятно, возможно путем восполнения дефицита магния [3].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены оригинальные и воспроизведённые препараты фторхинолонов. Вопрос различия их свойств, в частности, способности индуцировать дефицит магния

не изучен. Комплексообразующая способность одного и того же фторхинолона в разных препаратах может меняться в зависимости от рН растворения.

Цель исследования – оценить комплексообразующие свойства по отношению к ионам магния оригинальных и воспроизведенных препаратов фторхинолонов при растворении их в средах с различными рН.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на пяти препаратах фторхинолонов: Таваник® (оригинальный препарат левофлоксацина), Леволет® Р, Глево® (воспроизведённые препараты левофлоксацина), Цифран®, Ципролет® (дженерические препараты ципрофлоксацина).

Исследовались комплексообразующие свойства двух фторхинолонов: левофлоксацина и ципрофлоксацина. В анализ были включены оригинальный препарат левофлоксацина Таваник®, два воспроизведённых: Леволет® Р и Глево®, а также воспроизведённые препараты ципрофлоксацина: Цифран® и Ципролет®.

Для анализа комплексообразующих свойств использовались растворы фторхинолонов, взятых в концентрации 100 мг/л чистого вещества. Подготовка препаратов проводилась путём растворения в средах, моделирующих содержимое желудочно-кишечного тракта: желудка (рН = 1,00, соляная кислота 0,1 М) и двенадцатиперстной кишки (рН = 7,50, фосфатный буфер 0,067 М). Проба очищалась от нерастворимых веществ путём фильтрации через бумагу «Синяя лента», после чего её рН доводился до $7,00 \pm 0,05$ HCl 1 М или NaOH 1 М.

Комплексообразующие свойства фторхинолонов по отношению к ионам магния оценивались с помощью авторской методики «Способ оценки комплексообразующих свойств лекарственных веществ по отношению к соединениям магния» (пат. РФ № 2680519 [6]). В основе метода лежит измерение скорости реакции образования грубодисперсной системы фосфатов магния при введении в неё исследуемого вещества в заданной концентрации. Скорость реакции выражалась в виде падения светопропускания системы за фиксированный промежуток времени. В качестве стандарта, комплексообразующая активность которого была принята за 1,0, использовался водный раствор трилона Б в концентрации 100 мг/л в пересчёте на этилендиаминтетрауксусную кислоту.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0.1011.0». Данные были представлены в виде средних величин (медиан) и мер разброса (первого и третьего квартилей). Статистический анализ проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни (при множественных сравнениях – с поправкой Бонферрони), критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки значимости взаимодействия отдельных факторов использовался многофакторный анализ ANOVA. Выбранный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Величины относительной активности препаратов левофлоксацина и ципрофлоксацина представлены на рисунках 1 и 2.

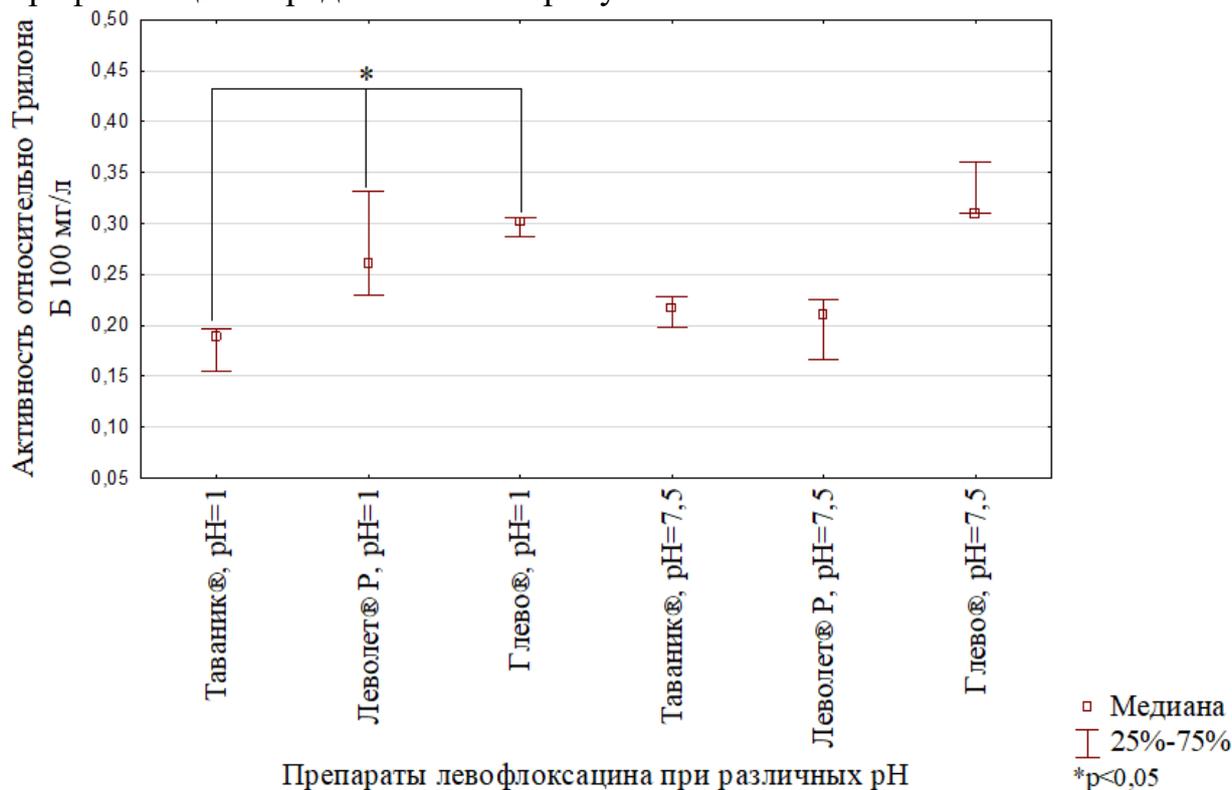


Рис. 1. Активность препаратов левофлоксацина относительно трилона Б

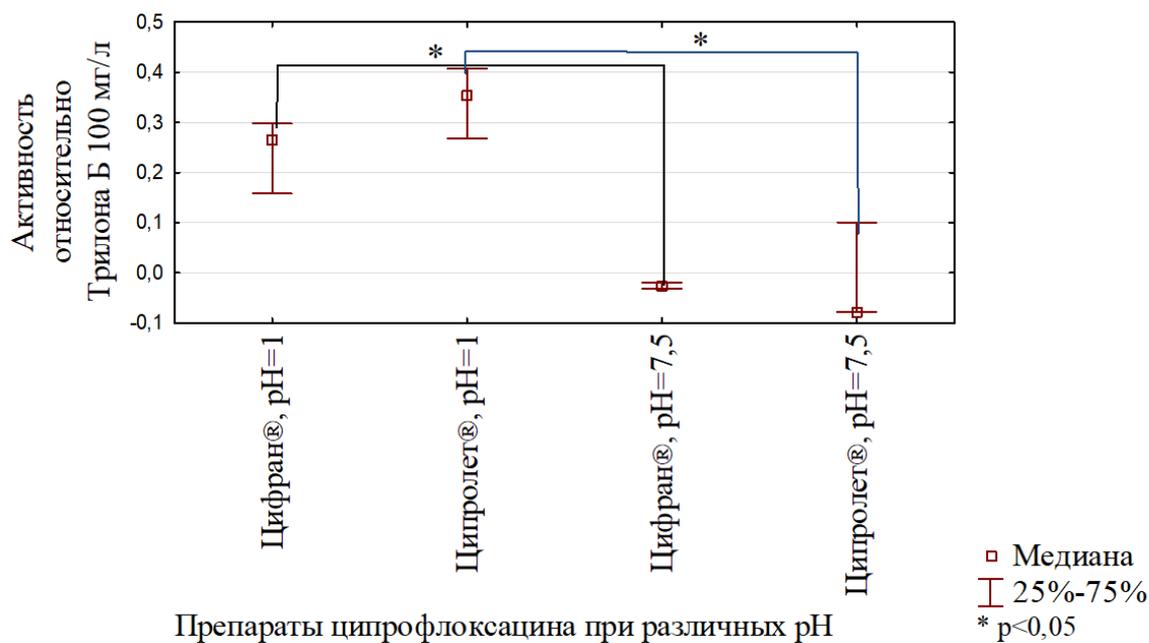


Рис. 2. Активность препаратов ципрофлоксацина относительно трилона Б

При растворении препаратов в среде с рН 1,0 различия относительной комплексообразующей активности препаратов левофлоксацина оказались статистически значимыми ($p=0,01$), препаратов ципрофлоксацина – статистически незначимыми ($p=0,25$). Различия относительной комплексообразующей активности этих двух групп препаратов при их растворении в среде с рН 7,5 оказались статистически незначимыми ($p = 0,14$ и $0,60$ соответственно).

При растворении в соляной кислоте комплексообразующая активность оригинального препарата левофлоксацина Таваник® была значимо ниже, чем у воспроизведённых Леволет® Р ($p = 0,02$) и Глево® ($p = 0,01$). При растворении в щелочной среде их активность отличалась незначимо ($p = 0,80$ и $0,15$ соответственно).

Комплексообразующие свойства препаратов левофлоксацина не зависели от среды рН, в которой они растворялись ($p > 0,05$). Активность ципрофлоксацина при растворении в щелочной среде была статистически значимо ниже, чем при растворении в кислой среде ($p = 0,01$ для препарата Цифран® и $0,03$ для препарата Ципролет®, тест Манна-Уитни).

Не было обнаружено разницы в изменении активности различных препаратов одного вещества при вариации рН среды растворения ($p = 0,29$ для левофлоксацина, многофакторный ANOVA; $p = 0,45$ для ципрофлоксацина, многофакторный ANOVA): у левофлоксацина она не изменялась, у ципрофлоксацина – снижалась.

Выводы:

1. Оригинальный препарат левофлоксацина Таваник® проявляет меньшую комплексообразующую способность по отношению к ионам магния, чем воспроизведённые Леволет® Р и Глево®;
2. Препараты ципрофлоксацина Цифран® и Ципролет® обладают одинаковой комплексообразующей активностью по отношению к ионам магния;
3. Комплексообразующие свойства левофлоксацина не зависят от рН среды растворения;
4. Активность ципрофлоксацина ниже при растворении в щелочной среде по сравнению с растворением в кислой.

Список литературы:

1. Горбатова Е. А. Роль дефицита магния в акушерской патологии / Е. А. Горбатова, И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова // Эффективная фармакотерапия. 2014. – № 55. – С. 24-28.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю. Магний и «болезни цивилизации». Практическое руководство. / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 800 с.
3. Изможерова Н.В. Токсичность антибактериальных средств, связанных с дефицитом магния: химическое исследование *in vitro* / Н. В. Изможерова, Н. А. Белоконова, В. М. Бахтин // Медицинские науки. – 2018. – № 1. – С. 11-16.

4. Майлян Д. Э., Коломинец В. В. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы / Д. Э. Майлян, В. В. Коломинец // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 167-172.

5. Громова О. А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. С. Моисеев // Терапия. – 2017. – № 1. – С. 135-143.

6. 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/IN_DEX_RU.HTM.

УДК 59.084

**Данишевская А.А., Казанцева Я.В., Колесникова И.С., Кучерова А.А.,
Пестов Д.В., Салихов Р.Е., Сизикова Е.А., Шамбатов М.А., Шмотьев Г.А.,
Бахтин В.М., Шутова Ж.В., Изможерова Н.В.**

**МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ И КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
ЛЕФЛУНОМИДА НА КРОЛИКАХ**

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

**Danichevskaya A.A., Kazanceva Ya.V., Kolesnikova I.S., Kucherova A.A.,
Pestov D.V., Salikhov R.E., Sizikova E.A., Shambatov M.A., Shmotev G.A.,
Bakhtin V.M., Shutova Zh.V., Ismozherova N.V.**

**DESIGN OF HEPATOTOXICITY AND CARDIOTOXICITY
EXPERIMENTAL EVALUATION OF LEFLUNOMID IN RABBITS**

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

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация. В статье представлена методология проведения эксперимента на кроликах по оценке гепатотоксичности лефлуномида на фоне приёма эссенциальных фосфолипидов. Подобрана модель введения препарата,