

активацию АМФК, ингибирование процессов глюконеогенеза, а также действие на трансмембранный перенос глюкозы в печени и кишечнике.

2. Метформин обладает большим количеством плеiotропных эффектов, включая замедление клеточного старения, противоопухолевое действие, защиту гем-содержащих белков от окисления, а также ингибирование воспалительных процессов.

Список литературы:

1. Bailey C.J. Metformin: historical overview / C.J. Bailey // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60. – №9. – P. 1566–1576.

2. Czyzyk A. Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose / A. Czyzyk, J. Tawecki, J. Sadowski, I. Ponikowska, Z. Szczepanik // *Diabetes*. – 1968. – Vol. 17. – №8. – P. 492-498.

3. Foretz M. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus / M. Foretz, B. Guigas, B. Viollet // *Nat Rev Endocrinol*. – 2019. – Vol. 15. – №10. – P. 569-589.

4. Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease / H. Koepsell // *Pflugers Arch*. – 2020. – Vol. 472. – №9. – P. 1207-1248.

5. Li X. Metformin Affects Heme Function as a Possible Mechanism of Action/X. Li, X. Wang, M.P Snyder // *G3 (Bethesda)*. – 2019. – Vol.9. – №2. – P.513–522.

6. Liang X. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response /X. Liang, K.M. Giacomini // *J Pharm Sci*. – 2017. – Vol. 106. – №9. – P. 2245-2250.

7. Minamii T. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut / T. Minamii, M. Nogami, W. Ogawa // *J Diabetes Investig*. – 2018. – Vol.9. – №4. – P.701–703.

8. Molepo M. A Study on Neonatal Intake of Oleanolic Acid and Metformin in Rats (*Rattus norvegicus*) with Metabolic Dysfunction: Implications on Lipid Metabolism and Glucose Transport / M. Molepo, A. Ayeleso, T. Nyakudya [et al] // *Molecules*. – 2018. Vol. 23. – №10. – P. 2528

9. Podhorecka M. Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects /M. Podhorecka, B. Ibanez, A. Dmoszyńska // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2017. – Vol. 71. – P. 170-175.

10. Wu H. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug / H. Wu, E. Esteve, V. Tremaroli [et al] // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23. – №7. – P.850-858.

УДК 615.011.

**Кабанова К.А., Бахтин В.М., Белоконова Н.А., Изможерова Н.В.
КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА АМИНОГЛИКОЗИДОВ И
ФТОРХИНОЛОНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ МАГНИЯ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Кафедра общей химии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kabanova K.A., Bakhtin V.M., Belokonova N.A., Izmozherova N.V.
COMPLEX FORMING PROPERTIES OF AMINOGLYCOSIDES AND
FLUOROQUINOLONES IN RELATION TO MAGNESIUM IONS**

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 представлена экспериментальная оценка прочности химического взаимодействия аминогликозидов и фторхинолонов с ионами магния с помощью авторской методики.

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

Ключевые слова: магний, комплексные соединения, фторхинолоны, аминогликозиды.

Key words: magnesium, complex compounds, fluoroquinolones, aminoglycosides.

Введение

Антибактериальные препараты (АБП) имеют большое количество побочных эффектов. Серьезные нежелательные реакции требуют досрочного прекращения терапии. Незавершённые курсы приёма АБП способствуют росту резистентности микроорганизмов. В связи с этим актуален поиск механизмов развития нежелательных реакций. Один из их серьёзных побочных эффектов – развитие дефицита Mg^{2+} в организме. Некоторые АБП, в т. ч. фторхинолоны (ФХ) и аминогликозиды (АГ) способны к комплексообразованию с Mg^{2+} [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество АБП. Вопрос различия их способности индуцировать дефицит магния изучен недостаточно.

Цель исследования – анализ химического взаимодействия Mg^{2+} с некоторыми антибактериальными средствами.

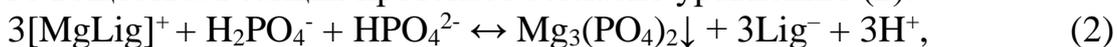
Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были выбраны два ФХ 2 поколения – левофлоксацин и моксифлоксацин, два АГ – канамицин сульфат, гентамицин сульфат, в качестве лигандов сравнения – глицин, цитрат натрия и этилендиаминтетраацетат динатрия (ЭДТА).

Оценка химической активности указанных веществ по отношению к ионам магния проводилась с помощью авторской методики [2]. В основе метода лежит лигандообменное равновесие образования грубодисперсной системы фосфатов магния. Модельную реакцию описывает уравнение (1):



Сдвиг равновесия влево и замедление скорости образования грубодисперсной системы происходит после введения в реакцию систему исследуемого вещества. Реакция протекает согласно уравнению (2):



где Lig – исследуемый лиганд.

Реакция (2) протекает медленнее, чем реакция (1), в зависимости от того, насколько прочно комплексное соединение $[\text{MgLig}]^+$.

Течение реакции фиксируется турбидиметрическим методом с помощью фотометра на длине волны 500 нм в кювете с длиной 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 рН 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.

Химические свойства вещества выражаются в единицах относительной активности (ОА) и рассчитываются 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 $\text{pK}_1 = 8,69$).

Для возможности качественного и количественного сравнения комплексообразующего эффекта исследуемых фторхинолонов и аминогликозидов дополнительно была проведена аналогичная оценка свойств

цитрата натрия и глицина по отношению к ЭДТА. Все реакции проводились при концентрации лигандов 0,001 М.

Были рассчитаны теоретические значения констант равновесия лигандообменных реакций между ЭДТА и комплексными соединениями магния с глицином и цитратом (уравнение (5)). Расчёт проводился по формулам (6 – 7), где Lig – лиганд, K_p – константа равновесия, K_n – константа нестойкости. Значения соответствующих K_n были получены из источника [3].



$$K_p = \frac{[MgЭДТА][Lig^-]}{[MgLig]^+[ЭДТА^{2-}]} = \frac{[Mg^{2+}][MgЭДТА][Lig^-]}{[Mg^{2+}][MgLig]^+[ЭДТА^{2-}]} = \frac{K_n([MgLig]^+)}{K_n([MgЭДТА])} \quad (6)$$

$$pK_p = -\lg K_p \quad (7)$$

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 13.0 (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6). 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. Проведён корреляционный анализ эмпирических значений ОА и известных констант нестойкости комплексов, использован критерий Пирсона (R). Различия признавались значимыми при достижении уровня $p < 0,050$.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Данные эксперимента

Лиганд	ОА	p (критерий Шеффе)		
		Сравнение с ЭДТА	Сравнение с глицином	Сравнение с цитратом
Контрольный опыт (вода дистиллированная)	0,00 ± 0,09	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
ЭДТА 0,001 М	1,00 ± 0,01	-	< 0,001*	< 0,001*
Цитрат натрия 0,001 М	0,25 ± 0,07	< 0,001*	0,002*	-
Глицин 0,001 М	0,47 ± 0,12	< 0,001*	-	0,002*
Левифлоксацин 0,001 М	0,92 ± 0,06	0,841	< 0,001*	< 0,001*
Моксифлоксацин 0,001 М	0,97 ± 0,03	0,999	< 0,001*	< 0,001*
Канамицин 0,001 М	1,00 ± 0,01	1,000	< 0,001*	< 0,001*
Гентамицин 0,001 М	1,01 ± 0,02	0,999	< 0,001*	< 0,001*

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,050$).

Дисперсионный анализ (ANOVA) показал статистически значимое различие относительной активности всех исследованных лигандов ($p < 0,001$). Средняя ОА ЭДТА составила 1,00, цитрат натрия проявил вчетверо меньшую активность, а глицин – вдвое меньшую.

Полученные эмпирические значения ОА показали хорошее согласование с теоретически рассчитанными константами равновесия лиганодообменных процессов с ЭДТА ($R = 0,96$, $p < 0,001$) [3]:

$$pK_p([\text{MgГлицин}]/\text{ЭДТА}) = -2,7, \text{ ОА(Глицин)} = 0,47 \pm 0,12;$$

$$pK_p([\text{MgЦитрат}]/\text{ЭДТА}) = -5,1, \text{ ОА(Цитрат)} = 0,25 \pm 0,07.$$

Свойства всех исследованных АБП оказались сопоставимы с активностью ЭДТА, что говорит о сопоставимой прочности фторхинолоновых, аминогликозидных и этилендиаминтетраацетатных комплексов магния. ОА ФХ и АГ значимо не различались:

$$\text{Левифлоксацин} - \text{моксифлоксацин}: p = 0,987;$$

$$\text{Канамицин} - \text{гентамицин}: p = 0,999;$$

$$\text{Левифлоксацин} - \text{канамицин}: p = 0,859;$$

$$\text{Левифлоксацин} - \text{гентамицин}: p = 0,680;$$

$$\text{Моксифлоксацин} - \text{канамицин}: p = 0,999;$$

$$\text{Моксифлоксацин} - \text{гентамицин}: p = 0,991.$$

Учитывая, что активность всех исследованных АБП оказалась выше, чем у рассмотренных биоорганических лигандов, вероятно наличие у ФХ и АГ способности конкурировать с ними за ион магния и тем самым нарушать биохимические процессы. Данное свойство может лежать в основе механизмов развития ряда тяжёлых побочных эффектов АБП.

Выводы:

1. Используемый авторский метод демонстрирует согласование эмпирических значений активности исследованных биоорганических лигандов и теоретических расчётных значений констант лиганодообменных равновесий.

2. Свойства исследованных фторхинолонов и аминогликозидов сравнимы друг с другом и сопоставимы с активностью этилендиаминтетраацетата, что говорит о высокой прочности их магниевых комплексов.

3. Комплексообразующая активность фторхинолонов и аминогликозидов значительно выше, чем у биоорганических лигандов, что может лежать в основе развития тяжёлых побочных эффектов.

Список литературы:

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

2. 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.

3. Справочник химика : 2-е изд., перераб. и доп. / гл. ред. Б.П. Никольский. – Т. 3. : Химическое равновесие и кинетика. Свойства растворов. Электродные процессы. – М.-Л. : Химия. – 1965. – 1008 с.

УДК 614.2

**Канторович А.Я., Петров А.Л., Андрианова Г.Н.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОММУНИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ
ОПТОВОГО СЕГМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА С
КЛИЕНТАМИ**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kantorovich A.Y., Petrov A.L., Andrianova G.N.
MODERN ASPECTS OF COMMUNICATION OF THE
PHARMACEUTICAL WHOLESALE SEGMENT EMPLOYEES WITH THE
CUSTOMERS**

Department of management and economics of pharmacy, pharmacognosy
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: kant.anna@icloud.com

Аннотация. В статье описаны результаты анкетирования 56 сотрудников организации оптовой торговли. Выявлены наиболее часто используемые средства коммуникации сотрудников фармацевтических дистрибьюторов с клиентами организации.

Annotation. The article presents the results of the questionnaire of 56 pharmaceutical wholesale segment employees. The most frequently used methods of communication between pharmaceutical distributors' employees and the customers are identified.

Ключевые слова: анкетирование, организация оптовой торговли лекарственными препаратами, средства коммуникации, мессенджеры.

Keywords: questionnaire, pharmaceutical wholesale trade organization, communication tools, messengers.

Введение

Особенностью коммуникации с клиентом в организациях оптовой торговли лекарственными препаратами (ООТ ЛП) является наличие цепочки «клиент – менеджер – склад», при этом клиентская база (аптечные, медицинские организации, фармацевтические дистрибьюторы) разделена между менеджерами, что помогает равномерно распределить нагрузку и обозначить