

2. Наиболее оптимальные свойства у образца следующего состава: аминокaproновая кислота (5,0 г.), железа (III) хлорида (5,0 г.), ПЭГ-400 и ПЭГ-1000 (соотношение 4:1) и наночастицы (0.01 г.).

Список литературы:

1. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации //Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – №. 1. – С. 138-142.

2. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Мягкая лекарственная форма с наночастицами для остановки кровотечения: обоснование состава и технология получения //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8. – №. 2. – С. 48-54.

3. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Термодинамическая стабильность многокомпонентной гемостатической лекарственной формы //Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №. 1. – С. 43-49.

УДК 615.065

**Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Белоконова Н.А.
ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА СОДЕРЖАНИЕ МАГНИЯ В
СЫВОРОТКЕ И ПЛАЗМЕ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Кафедра общей химии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

**Bakhtin V.M., Izmozherova N.V., Belokonova N.A.
FLUOROQUINOLONES INFLUENCE ON BLOOD SERUM AND PLASMA
MAGNESIUM IN LABORATORY ANIMALS**

Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair

General Chemistry Chair

Ural State Medical University

Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты анализа содержания магния в сыворотке и плазме крови кроликов на фоне терапии фторхинолонами. Показано, что данные субстраты не позволяют обнаружить дефицит магния.

Annotation. The article deals with analysis of rabbits' serum and plasma magnesium level during fluoroquinolones therapy. It was shown that these substrates do not allow to detect magnesium deficiency.

Ключевые слова: дефицит магния, фторхинолоны, ципрофлоксацин, левофлоксацин.

Key words: magnesium deficiency, fluoroquinolones, ciprofloxacin, levofloxacin.

Введение

Фторхинолоны (ФХ) – антибактериальные агенты широкого спектра действия, ассоциирующиеся с большим количеством нежелательных реакций. Имеются данные о том, что ряд побочных эффектов ФХ связан с их способностью формировать прочные комплексные соединения с магнием и вызывать его дефицит. Ранее показано, что активность ФХ по отношению к ионам Mg^{2+} сопоставима со свойствами этилендиаминтетраацетата натрия, образующего одни из наиболее прочных магниевых комплексов [1].

Наиболее доступными субстратами для диагностики дефицита магния в организме являются сыворотка и плазма крови. В то же время большая часть магния содержится во внутриклеточной жидкости, а потому его общее содержание в организме не всегда коррелирует с плазменными и сывороточными концентрациями [2].

Цель исследования – оценка влияния терапии ФХ на содержание магния в сыворотке и плазме крови лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 17 лабораторных кроликах породы «Советская шиншилла» в возрасте 1,5 года. Путём рандомизации в закрытых конвертах животные были разделены на 3 группы:

1 – 7 животных, перорально получавших композицию-носитель в объёме 0,4 мл/кг (контроль) в течение 42 дней;

2 – 5 животных, перорально получавших ципрофлоксацин в дозе 75 мг/кг/сут в течение 42 дней;

3 – 5 животных, перорально получавших левофлоксацин в дозе 75 мг/кг/сут в течение 42 дней.

Для доставки препарата кроликам были разработаны композиции на основе водного раствора-носителя, содержащего 1% гидроксипропилметилцеллюлозы марки Metolose 60SH-4000 для достижения оптимального значения вязкости и 10% сахарозы для маскировки горького вкуса ФХ.

Животные группы 1 получали только раствор-носитель. Для кроликов группы 2 композиция включала в состав 150 мг/мл ципрофлоксацина, группы 3 – 150 мг/мл левофлоксацина. Для приготовления композиций использованы препараты Цифран® (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 500 мг ципрофлоксацина в виде ципрофлоксацина гидрохлорида, Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия) и Леволет® Р (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 500 мг левофлоксацина в виде левофлоксацина гемигидрата, Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия).

С учётом средней массы тела животных, составлявшей на начало эксперимента $4046,0 \pm 300,9$ г, объём всех композиций на одно введение составлял 2 мл (300 мг ФХ в сутки). Для удобства введения препараты фасовались в шприц-тюбики, каждый из которых содержал суточную дозу на одно животное. Препарат вводился перорально за зубной ряд без использования дополнительных устройств.

Кровь забиралась из ушной вены на 0, 21, 42 дни эксперимента. Для получения сыворотки использовались вакуумные пробирки, содержащие активатор коагуляции и гель-разделитель (жёлтая крышка), а для получения плазмы – в пробирки, содержащие гепарин лития (зелёная крышка). Не допускалось использование в качестве антикоагулянта этилендиаминтетраацетата калия или цитрата натрия. Жидкая фракция (сыворотка или плазма) выделялась путём центрифугирования в течение 15 минут на скорости 3000 об/мин. Допускалось замораживание образцов при температуре $-20 - -30$ °С до проведения анализа не более 1 года.

Содержание магния в плазме и сыворотке определялось с помощью набора «Магний-Ново (вариант 2)» (производитель АО «Вектор-Бест»). Принцип метода: в слабощелочной среде ионы магния взаимодействуют с ксилидиловым синим с образованием комплекса красного цвета, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна содержанию магния и измеряется фотометрически при длине волны 546 нм в кюветах с длиной оптического пути 10 мм. Использован спектрофотометр LEKI SS2109UV (Финляндия). Белки и кальций сыворотки и плазмы не влияют на развитие окраски, т. к. реактив содержит маскирующие компоненты.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Statistica 13.0. (StatSoft Russia, № лицензии – JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Различия независимых показателей по трём группам оценивались при помощи критерия Краскела-Уоллиса, в трёх последовательных измерениях – с помощью критерия Фридмана и коэффициента конкордации Кендалла (r). Для оценки многоплановых моделей использован дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями. Критическим уровнем значимости считался $p < 0,050$. Данные представлены как медиана и межквартильный размах (25%; 75%).

Результаты и их обсуждение

Содержание магния в сыворотке и плазме крови кроликов представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Содержание магния в сыворотке крови

Группа	0 день	21 день	42 день	p (критерий Фридмана); конкордация Кендалла

1 (контроль) N = 7	1,05 (0,95; 1,15)	0,89 (0,85; 0,98)	0,78 (0,74; 0,95)	p = 0,048*; r = 0,43
2 (ципрофлоксацин) N = 5	1,01 (0,95; 1,05)	0,87 (0,78; 0,95)	0,89 (0,80; 0,94)	p = 0,549; r = 0,12
3 (левофлоксацин) N = 5	0,85 (0,85; 1,09)	0,87 (0,82; 1,01)	0,79 (0,72; 0,90)	p = 0,549; r = 0,12
p (критерий Краскела-Уоллиса)	p = 0,649	p = 0,872	p = 0,804	

Примечание: * – различие значимо при $p < 0,050$

Таблица 2

Содержание магния в плазме крови

Группа	0 день	21 день	42 день	p (критерий Фридмана); конкордация Кендалла
1 (контроль) N = 7	0,98 (0,81; 1,14)	0,90 (0,77; 1,04)	0,72 (0,66; 0,91)	p = 0,156 r = 0,27
2 (ципрофлоксацин) N = 5	0,91 (0,79; 0,94)	0,82 (0,70; 0,93)	0,90 (0,74; 0,93)	p = 0,504 r = 0,14
3 (левофлоксацин) N = 5	0,94 (0,85; 0,97)	0,90 (0,73; 0,91)	0,93 (0,71; 0,94)	p = 0,817 r = 0,04
p (критерий Краскела-Уоллиса)	p = 0,704	p = 0,577	p = 0,557	

Отмечается умеренное снижение уровня магния в сыворотке крови животных контрольной группы к 42 дню эксперимента. Такая тенденция может объясняться стрессом, который кролики испытывают в условиях исследования. Сопровождающая гиперкатехоламинемия способствует перераспределению магния из внеклеточной жидкости внутриклеточно [3], а также угнетает реабсорбцию магния в почечных канальцах [4]. Между тем, сывороточный магний у большинства животных находился в нормальном диапазоне, который для кроликов составляет 0,8 – 1,2 ммоль/л [5] и близок к человеческому (0,66 – 1,07 ммоль/л [5]).

В обеих экспериментальных группах аналогичных изменений не было обнаружено. Различие тенденций не подтвердилось статистически ($p = 0,834$ дисперсионный анализ с повторными измерениями). Можно предположить, что ФХ потенцируют выведение магния из клеток во внеклеточную среду, в связи с этим его сывороточное содержание не изменяется. Нормальные сывороточные уровни не позволяют судить о содержании магния в тканях [2]. Вероятно снижение внутриклеточного и тканевого содержания магния на фоне терапии ФХ.

Измерение содержания магния в плазме крови считается более физиологичным методом, т. к. учитывается не только ионизированная, но и связанная с белками фракция элемента [2]. Тем не менее, введение ФХ не

приводило к значимому изменению содержания магния в плазме крови кроликов.

Выводы

Терапия ципрофлоксацином и левофлоксацином в дозах 75 мг/кг/сут в течение 42 дней не изменяет содержание магния в сыворотке и плазме крови лабораторных животных.

Список литературы:

1. Бахтин В.М. Экспериментальная оценка химической активности фторхинолонов по отношению к ионам магния / В.М. Бахтин, Н.А. Белоконова, Н.В. Изможерова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : мат. V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале (Екатеринбург, 9-10 апреля 2020 г.). 2020. С. 443-446.

2. О диагностике дефицита магния / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин, У.Е. Грустливая [и др.] // Архивъ внутренней медицины. Т. 2. № 16. С. 5-10.

3. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 4. С. 545-553.

4. Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий // Медицинские новости. 2015. № 9. С. 7-11.

5. Complete blood count and biochemistry reference values in rabbits [Электронный ресурс] // MediRabbit.com. 2003 – 2021. URL: http://www.medirabbit.com/EN/Hematology/blood_chemistry.htm (дата обращения: 19.03.2021).

УДК 612.822

Башинджагян М.А., Яковлева А.А., Павлова В.И., Кропачева Е.М., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.

СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

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

Bashindzhagyan M.A., Yakovleva A.A., Pavlova V.I., Kropacheva E.M., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.

SEROTONIN RECEPTORS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation